

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lansia

2.1.1 Definisi Lansia

Menurut Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 13 tahun 1998 tentang Kesejahteraan Lanjut Usia, yang dimaksud dengan lansia adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas.¹⁵

2.1.2 Penuaan

Penuaan adalah proses yang menyebabkan organisme tidak mampu lagi merespon stres dan mempertahankan regulasi homeostasis ketika diberikan stimulus, sehingga terjadi penurunan kapasitas organisme untuk bertahan dari perubahan merusak yang terjadi seiring waktu selama masa hidup setelah maturasi.⁴ Proses ini sering diasosiasikan dengan meningkatnya risiko kesakitan dan kematian.¹¹

Proses menua normal akan mempengaruhi seluruh proses fisiologis dalam tubuh manusia. Perubahan yang terjadi bersifat *irreversible* atau tidak dapat kembali lagi ke kondisi awalnya. Pada dekade ketiga dan keempat kehidupan, perubahan ini mulai terjadi namun efeknya belum terlihat secara nyata. Bertambahnya usia akan diikuti oleh penurunan fungsi yang bersifat progresif.¹⁶

2.1.3 Teori Penuaan

Berbagai teori mengenai penuaan telah diajukan, namun belum ada yang dapat menjelaskan proses tersebut dengan memuaskan. Teori biologis modern

mengenai penuaan pada manusia terbagi dalam dua kategori utama: *programmed theories* dan *damage or error theories*.

Programmed theories menegaskan bahwa penuaan terjadi mengikuti suatu jadwal biologis. Regulasi ini akan bergantung pada perubahan dalam ekspresi gen yang berpengaruh terhadap sistem yang bertanggung jawab terhadap respon pengaturan, perbaikan, dan pertahanan. Teori ini memiliki tiga cabang teori, yaitu:

1) *Programmed longevity theory*

Penuaan merupakan hasil dari pengaturan "on" dan "off" pada gen tertentu dan kondisi tua memiliki definisi sebagai masa dimana terjadi manifestasi kemunduran terkait usia.

2) *Endocrine theory*

Jam biologis bekerja melalui hormon untuk mengatur kecepatan penuaan. Penelitian terbaru mengkonfirmasi bahwa penuaan diregulasi oleh hormon dan bahwa *Insulin/IGF-1 signaling* (ISS) memiliki peran penting dalam proses tersebut.

3) *Immunological theory*

Sistem imun telah diprogram untuk menurun seiring berjalannya waktu, proses ini akan meningkatkan kerentanan terhadap penyakit infeksi yang berujung pada penuaan dan kematian. Efektivitas sistem imun berada pada puncaknya saat pubertas dan akan menurun seiring bertambahnya usia.

Damage or error theories menekankan pada pengaruh lingkungan terhadap organisme hidup yang menginduksi kerusakan kumulatif dalam berbagai

tingkat keparahan sebagai penyebab penuaan. Teori ini terbagi menjadi lima cabang, yaitu:

1) *Tear and wear theory*

Sel dan jaringan memiliki komponen vital yang akan rusak karena penggunaan terus menerus, sehingga terjadi penuaan. Proses ini akan membunuh sel dan juga tubuh pada akhirnya.

2) *Rate of living theory*

Semakin tinggi laju metabolisme basal oksigen suatu organisme, maka akan semakin pendek rentang hidupnya.

3) *Cross-linking theory*

Akumulasi ikatan silang protein akan merusak sel dan jaringan sehingga memperlambat metabolisme tubuh yang akan berujung pada penuaan.

4) *Free radicals theory*

Akumulasi radikal bebas berupa *Reactive Oxygen Species* (ROS) maupun *Reactive Nitrogen Species* (RNS) sebagai hasil metabolisme seluler akan menyebabkan kerusakan pada komponen makromolekuler sel dan organ sehingga fungsinya akan terganggu bahkan berhenti. Tubuh memiliki antioksidan dalam bentuk enzim, seperti SOD, *glutathione peroxidase* (GPx), dan katalase (CAT). Selain itu, terdapat antioksidan non-enzimatik seperti asam askorbat (Vitamin C), *α-tocopherol* (Vitamin E), *glutathione* (GSH), karotenoid, flavonoid, dan lain sebagainya. Antioksidan akan membantu mengendalikan radikal

bebas yang berbahaya tersebut. Tanpa antioksidan, laju kematian sel akan meningkat drastis.

5) *Somatic DNA damage theory*

Kerusakan DNA terjadi terus menerus dalam sel organisme yang hidup. Sebagian besar kerusakan tersebut akan diperbaiki, namun sebagian kerusakan akan terakumulasi. Seiring bertambahnya usia, mutasi genetik akan semakin sering terjadi dan terakumulasi. Akumulasi kerusakan DNA akan menyebabkan sel mengalami malfungsi bahkan kematian.¹⁷

Teori radikal bebas sebagai salah satu contoh *damage or error theories* adalah salah satu teori paling menjanjikan. Harman pada tahun 1950 mengajukan bahwa radikal bebas sebagai turunan oksigen bertanggung jawab terhadap kerusakan yang berhubungan dengan penuaan. Sistem antioksidan tidak mampu mengimbangi radikal bebas yang terus menerus terbentuk selama masa hidup suatu sel. Hal ini berakibat pada kerusakan oksidatif pada sel dan juga jaringan.¹⁸

2.1.4 Kondisi Fisiologis Lansia

Setiap individu menua dalam laju yang berbeda dan terdapat heterogenitas signifikan dalam respon fisiologis yang terjadi. Tanda penuaan adalah penurunan progresif kemampuan untuk mempertahankan homeostasis, sering disebut sebagai homeostenosis. Kebanyakan organ menunjukkan penurunan fungsi fisiologis seiring bertambahnya usia, meski lajunya bervariasi baik di antara setiap sistem dalam suatu individu maupun di antara setiap individu. Peningkatan risiko karena

hilangnya fungsi suatu sistem dieksaserbasi lebih jauh oleh meningkatnya prevalensi komorbiditas.¹⁶

Penuaan pada sistem kardiovaskular mengakibatkan melemahnya efisiensi mekanikal dan kontraktilitas otot jantung. Perubahan spesifik mencakup penebalan dinding arteri, perubahan komposisi matriks vaskular dengan meningkatnya aktivitas elastolitik dan kolagenolitik, serta bertambahnya tonus otot polos. Pembuluh darah ‘menjadi kaku’ seiring bertambahnya usia, sehingga terjadi peningkatan tekanan sistolik arteri, pertambahan resistensi vaskular sistemik, dan pertambahan *cardiac afterload*. Penurunan *cardiac output*, peningkatan tekanan darah, dan pembentukan arteriosklerosis semakin sering ditemui.¹⁶

Sistem respirasi akan kehilangan dukungan elastis terhadap jalan napas. Hal tersebut berkontribusi terhadap peningkatan kejadian kolaps pada alveoli dan saluran napas akhir, serta bervariasinya volume paru efektif. Otot-otot respirasi akan mengalami penurunan massa dan melemah. Selain itu, area permukaan alveolar untuk pertukaran gas serta respon sistem saraf pusat juga mengalami penurunan. Paru-paru menunjukkan gangguan dalam proses pertukaran udara, penurunan kapasitas vital, dan pelambatan laju napas ekspirasi.¹⁶

Pada lansia, perubahan struktural ditemukan pada ginjal seperti reduksi massa ginjal, penurunan ketebalan korteks ginjal, reduksi jumlah glomeruli, pengurangan jumlah lobulasi, sklerosis glomerular global dan vaskular, serta atrofi tubular dan fibrosis. Klirens kreatinin menurun namun kadar kreatinin

serum akan tetap konstan karena adanya penurunan produksi kreatinin sehubungan dengan penambahan usia.¹⁶

Pada sistem gastrointestinal, berbagai perubahan fisiologis ditemukan pada orofaring, esofagus, dan gaster yang meningkatkan risiko kelainan esofagus dan gastrointestinal. Kebanyakan gangguan berhubungan dengan berubahnya pola motilitas yang terjadi pada traktus gastrointestinal akibat penuaan. Selain itu, gastritis atrofi dan perubahan metabolisme obat oleh hati umum ditemukan pada lansia.¹⁶

Pada pemeriksaan laboratorium, selain serum kreatinin dan hormon, dapat ditemukan beberapa perubahan lain. Peningkatan gula darah terjadi secara progresif, sedangkan albumin serum mengalami penurunan secara fisiologis seiring bertambahnya usia dengan berbagai faktor yang mendasari.¹⁶

Pada sistem muskuloskeletal, osteoporosis sering ditemukan seiring dengan penurunan massa tulang setelah dekade keempat. Epidermis kulit mengalami atrofi. Kulit akan kehilangan tonus dan elastisitasnya, akibat perubahan kolagen serta elastin. Massa tubuh akan menurun disebabkan terutama oleh kehilangan dan atrofi sel otot. Inhibisi lokomosi pasien lansia terjadi karena kombinasi perubahan degeneratif yang terjadi pada berbagai sendi dan hilangnya massa otot.¹⁶

Perubahan seiring dengan penambahan usia memiliki implikasi praktis yang penting dalam manajemen klinis pasien lansia. Perubahan dalam metabolisme dan respon terhadap obat harus dijadikan sebagai bahan

pertimbangan dalam penyesuaian dosis obat dan program preventif yang rasional, seperti diet dan olahraga, untuk mencegah atau menunda perubahan yang terjadi.¹⁶

2.2 Albumin

2.2.1 Definisi

Albumin adalah suatu protein globular, dengan bentuk paling umum berupa serum albumin. *Human Serum Albumin* (HSA) normalnya menyusun sekitar 60% total protein plasma dalam tubuh manusia, dengan konsentrasi 4 g/dL.¹⁹ Hal tersebut menjadikan HSA sebagai protein utama dalam plasma manusia.²⁰

HSA adalah protein plasma multifungsional tidak terglykosilasi yang merupakan molekul penting, baik dalam kondisi fisiologis maupun patofisiologis. Protein tersebut memiliki berbagai efek, termasuk regulasi tekanan osmotik, kemampuan ikatan ligan dan transportasi, fungsi antioksidan, dan aktivitas enzimatis.^{19,21}

2.2.2 Struktur

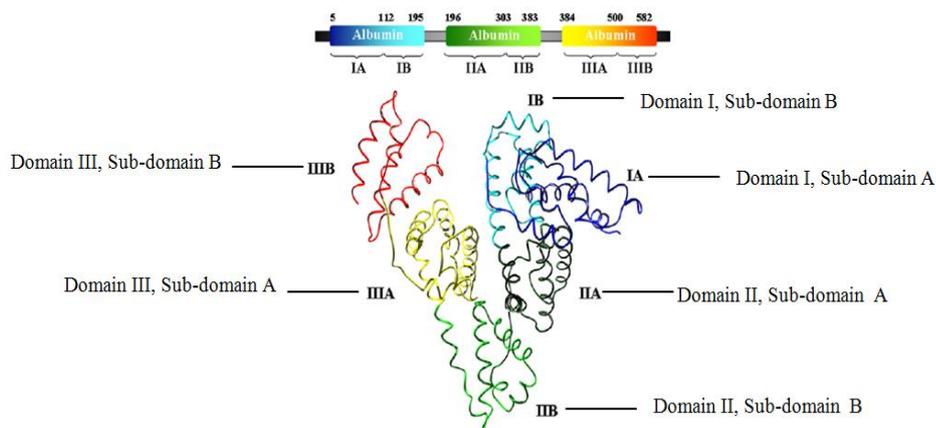
HSA adalah rantai peptida tunggal yang terdiri dari 585 asam amino. HSA tergolong sebagai protein globular kecil karena berat molekulnya hanya sebesar 66,438 Kda.^{6,19,21}

HSA memiliki beberapa residu triptofan dan metionin, dan banyak residu bermuatan seperti lisin dan asam aspartat, namun tanpa gugus prostetik maupun karbohidrat.²¹ Banyaknya jumlah residu terionisasi memberikan HSA total muatan yang tinggi, yang memfasilitasi solubilitasnya. Residu asam amino yang

memiliki sifat asam melebihi jumlah yang bersifat basa, menghasilkan muatan negatif sebesar -15 per molekul, pada pH 7,0.²²

HSA memiliki 35 residu sistein yang membentuk 17 jembatan disulfida, jembatan disulfida tersebut berkontribusi terhadap stabilitas HSA dan memberikan waktu hidup yang panjang bagi protein tersebut.²² HSA juga memiliki satu turunan sistein, dengan sifat redox aktif, grup thiol (-SH), yaitu *Cystein-34* (Cys-34), yang menyusun 80% thiol dalam plasma. Bagian dari thiol dalam Cys-34 bersifat reaktif dan memiliki kapasitas untuk melakukan thiosilasi (HSA-S-R) dan nitrosilasi (HSA-S-NO), proses yang berkontribusi dalam beberapa fungsi *in vivo*.²¹

Struktur sekunder HSA didominasi oleh α -*helix* (68%), tanpa elemen β -*sheet*. HSA tersusun dalam struktur *globular heart-shaped conformation*. Konformasi ini tetap dipertahankan bahkan ketika terdapat berbagai macam ikatan ligan. HSA terdiri dari tiga domain homolog yang seringkali diindikasikan sebagai I, II, dan III. Setiap domain memiliki dua sub-domain, yaitu A dan B, yang masing-masing terdiri dari 4-6 *helix*. Sub-domain tersebut bergerak relatif satu sama lain dengan bantuan residu prolin, yang membantu mengakomodasi ikatan dengan berbagai substansi, dan dengan fleksibilitas yang dihasilkan oleh jembatan disulfida yang menghubungkan domain.^{21,22}



Gambar 1. Struktur Albumin²²

2.2.3 Sintesis

Sintesis HSA berlangsung di hati dan diatur oleh suatu salinan gen tunggal, yaitu ALB. Gen tersebut terletak di lengan panjang kromosom 4, dekat dengan sentromer pada posisi q11-22, dimana gen dari anggota lain famili serum albumin terletak.²² HSA mula-mula dibentuk sebagai suatu praprotein. Sewaktu protein ini masuk ke dalam retikulum endoplasma kasar, peptida sinyalnya akan dikeluarkan. Selanjutnya, heksapeptida di terminal amino yang terbentuk akan diputuskan ketika protein ini menempuh jalur sekretorik.²⁰

Pada individu yang sehat, sintesis HSA berlangsung dominan di polisom hepatosit menghasilkan sekitar 12-20 g albumin per hari.^{19,21} Kapasitas sintesis HSA oleh hati normal sekitar 30% dari semua sintesis protein oleh hati.^{19,20}

Proses sintesis berlangsung konstan, diregulasi pada level transkripsional dan posttranskripsional oleh stimuli spesifik, dengan tekanan onkotik koloid sebagai regulator utama.^{19,21} Sintesis HSA dapat ditingkatkan 2-3 kali lipat dengan kecepatan produksi diatur oleh perubahan tekanan onkotik koloid dan

osmolalitas ruang hati ekstravaskular.²³ Sintesis HSA juga bergantung pada beberapa faktor: status gizi individu, dimana ketersediaan asam amino dan kalori memegang peranan penting; lingkungan hormon, dimana berbagai hormon seperti *growth hormone*, adenokortikotropik, insulin, dan testosteron dibutuhkan dalam jumlah adekuat; dan status inflamasi, dengan sitokin inflamasi, seperti *tumor necrosis factor* (TNF) dan *interleukin* (IL)-6, menurunkan availabilitas *messenger ribonucleic acid* (mRNA) albumin sehingga dapat menurunkan sintesis albumin.¹⁹

Terdapat lebih dari 80 varian genetik HSA yang telah dilaporkan. Pada banyak varian, terlihat migrasi elektroforetik yang berbeda, menghasilkan apa yang disebut sebagai bisalbuminemia pada individu heterozigot. Ikatan dengan obat atau metabolit lain juga dapat mengubah migrasi elektroforetik pada HSA. Variasi genetik lain sehubungan dengan HSA yang pernah dilaporkan adalah kondisi analbuminemia, dimana konsentrasi HSA kurang dari 0,5 g/dL. Salah satu penyebab keadaan ini adalah mutasi yang mempengaruhi *splicing*.⁶

2.2.4 Metabolisme

Setelah sintesis, albumin tidak disimpan dalam bentuk apapun, melainkan didistribusikan ke dalam kompartemen intravaskular dan ekstravaskular. Kompartemen intravaskular (plasma) mengandung 40% total albumin, sementara cairan interstisial memiliki konsentrasi albumin yang lebih rendah (sekitar 1,4 g/dL) tetapi dengan volume lebih besar, sekitar 60%.¹⁹

Kedua kompartemen pada umumnya berada dalam kondisi ekuilibrium dinamis.²³ Albumin dapat dengan mudah berpindah antara kedua kompartemen, kemudian sebagian besar akan kembali melalui sistem limfe. Mekanisme dimana

albumin berpindah dari ruang intravaskular ke ruang interstisial sangat kompleks dan bergantung pada tekanan hidrostatis, tekanan osmotik koloid, serta besar pori kapiler yang berbeda pada tiap jaringan.¹⁹

Homeostasis HSA dipertahankan oleh katabolisme seimbang yang belum terkarakterisasi dengan baik, yang terjadi di semua jaringan.²¹ Sekitar 50% HSA mengalami katabolisme di otot dan kulit, 15% di hati, dan 10% dibuang melalui traktus digestivus dimana pencernaan akan melepaskan asam amino dan peptida yang akan direabsorpsi. Pada individu yang sehat hanya sedikit HSA yang terbuang melalui urin. Waktu paruh HSA adalah 18-20 hari.¹⁹

2.2.5 Fungsi

Konsentrasi HSA normal adalah salah satu indikator kesehatan yang paling sering diperiksa, mengingat turunnya konsentrasi HSA merupakan tanda umum adanya suatu penyakit. Secara fisiologis, HSA memiliki berbagai fungsi. Beberapa fungsi utama HSA adalah sebagai regulator tekanan onkotik plasma dan permeabilitas membran kapiler, pengikat ligan dan protein transport, pembersih radikal bebas, sebagai antioksidan, dan protektor pada sirkulasi.²²

HSA adalah protein yang membentuk sekitar 80% molekul protein dalam plasma pada individu yang sehat. HSA bertanggung jawab terhadap 80% tekanan onkotik plasma (25-33 mm Hg). Dua pertiga dari tekanan tersebut direpresentasikan oleh tekanan osmotik, karena massa molekul HSA yang relatif rendah (67 kDa) dan konsentrasinya yang tinggi. Sepertiga sisanya berasal dari efek Donnan akibat rendahnya titik isoelektrik HSA, yang memberikan protein tersebut muatan negatif secara global pada pH fisiologis. Selain itu, HSA juga

dapat mempengaruhi integritas vaskular secara langsung dengan berikatan pada matriks interstitial dan subendothelium lalu menurunkan permeabilitas membran terhadap molekul besar, atau secara tidak langsung melalui efek *scavenging*.^{21,22}

Struktur HSA sedemikian rupa sehingga dapat mengikat berbagai variasi molekul natural maupun asing. Substansi endogen yang berikatan dengan HSA seperti garam empedu, metabolit asam arakidonat, vitamin D, asam lemak, beberapa jenis hormon, metal esensial, kolesterol, kation, dan anion. HSA dapat pula berfungsi sebagai transporter sekunder maupun tersier untuk beberapa substansi yang memiliki transporter primer spesifik, contohnya tiroksin. Gas juga dapat berikatan dengan HSA, contohnya nitrit oksida (NO) yang berikatan dengan thiol bebas pada Cys-34 membentuk nitrosothiol. Selain itu, HSA berikatan dan berfungsi sebagai transporter bagi substansi eksogen seperti obat dan komponen turunan diet. Ikatan albumin dengan obat terutama sangat penting untuk antibiotik, obat anti-epilepsi, antikoagulan, dan sedatif.^{19,22}

HSA telah diketahui memiliki aktivitas antioksidan di plasma, kompartemen tubuh yang terekspos pada stres oksidatif terus menerus. Sebagian efek antioksidan dicapai dengan berikatan pada molekul, seperti Fe^{3+} dan Cu^{2+} , sehingga tidak lagi rentan bereaksi dengan oksigen untuk membentuk ROS. Efek antioksidan lain tercapai dengan adanya grup sulfhidril bebas pada residu Cys-34, yang dapat menyingkirkan radikal hidroksil. HSA merupakan sumber ekstraseluler mayor untuk grup sulfhidril tereduksi, yang berfungsi sebagai *scavenger* bagi ROS dan RNS. *Binding sites* utama lain dapat diperhitungkan keterlibatannya dalam fungsi antioksidan HSA, contohnya residu metionin yang

lebih terekspos akan lebih rentan terhadap oksidasi, sehingga dapat berfungsi sebagai *scavenger* ROS untuk melindungi protein dari kerusakan lebih lanjut.^{19,22}

Fungsi lain HSA yang perlu diperhatikan adalah efek anti-koagulan dan anti-trombotik. HSA memiliki efek anti-koagulan yang mirip dengan heparin, namun kurang poten, memperkuat netralisasi faktor Xa dengan antithrombin. HSA juga menghambat agregasi trombosit dengan kehadiran fisiknya dalam darah. Mekanisme lain mungkin juga terkait, termasuk efek pada faktor aktivasi trombosit dan jalur siklooksigenase. Kedua fungsi HSA ini mungkin juga sebagian dimediasi oleh kapasitas HSA untuk berikatan dengan NO membentuk S-nitrosothiol, sehingga menghambat inaktivasi NO yang terlalu cepat dan memperpanjang efek anti-agregasi pada trombosit yang dimiliki oleh NO. Seandainya terjadi hipoksia jaringan, HSA akan mengalami transisi struktural dan melepaskan NO, sehingga dapat mempertahankan tonus vaskular.^{19,22}

2.2.6 Albumin dan Stres Oksidatif

Dalam masa hidupnya yang panjang (28-36 hari), suatu molekul HSA melewati sirkulasi sekitar 15.000 putaran, sehingga HSA menjadi rentan terhadap dampak buruk oksidan.²² Peningkatan oksidasi berhubungan dengan penuaan, stres oksidatif, dan beberapa kondisi patologis. Oksidasi akan menimbulkan modifikasi molekuler pada HSA seperti karbonilasi dan formasi *advanced glycoxidation end products* (AGE) serta *advanced oxidation protein products* (AOPP).²⁴

Modifikasi oksidatif akan mengganggu fungsi biologis HSA akibat perubahan konformasional (seperti meningkatnya muatan negatif dan

tereksposnya region hidrofobik), mengakibatkan terganggunya kapabilitas ikatan ligan, menurunnya ikatan dengan obat, dan menurunnya aktivitas antioksidan.²⁴ Salah satu mekanisme modifikasi oksidatif HSA adalah melalui proses glikasi protein, yaitu reaksi glikosilasi non enzimatis dimana terjadi penempelan gugus gula pada residu amin milik protein.²⁰

Tahap awal glikasi HSA terjadi melalui reaksi basa Schiff antara gugus karbonil gula dengan gugus amino HSA dalam proses yang bersifat reversibel. Basa Schiff kemudian mengalami penyusunan ulang Amadori dengan pembentukan amin sekunder yang *irreversible* dan pengenalan gugus karbonil pada permukaan protein.²² Pada tahap berikutnya, oksidasi lebih jauh akan menimbulkan kaskade reaksi yang bersifat *irreversible* meliputi dehidrasi, hidrolisis, dan reaksi lainnya yang menghasilkan produk akhir berupa AGE. Pembentukan AGE terjadi melalui reaksi Maillard, namun, perlu diingat bahwa AGE dapat dibentuk melalui jalur lain.²⁵ AGE memiliki struktur dengan karakteristik kimiawi utama berupa N-(karboksimetil)lisin (CML), pentosidin, pirlin, dan imidazolon. Perbedaan struktur kimiawi tersebut akan menyebabkan aktivitas biologis yang berbeda pula.²⁶

Protein terglykasi mengalami peningkatan afinitas terhadap logam, yang meningkatkan probabilitas terjadinya reaksi kimia Fenton dan produksi ROS. AGE dapat menyebarluaskan dan memperparah stres oksidatif pada sel dan cairan dimana mereka diproduksi.²⁷ Ikatan silang protein dengan AGE akan menghasilkan agregat yang juga memiliki peran dalam meningkatkan stres oksidatif dan inflamasi.^{26,28} Agregat tersebut memiliki hubungan dengan

degenerasi protein dan gangguan metabolik pada penyakit seperti diabetes maupun kondisi lain yang menyebabkan terjadinya glikasi dalam tubuh.²⁶ Inflamasi berlebihan juga dapat mengganggu keseimbangan protein plasma dalam tubuh, terutama HSA.⁵

Pembuangan AGE yang telah berikatan silang dari komponen jaringan dilakukan paling banyak melalui mekanisme proteolisis ekstraseluler dan oleh *scavenger cells* seperti makrofag jaringan yang menelan AGE melalui reseptor AGE (RAGE) spesifik maupun nonspesifik. Secara umum, molekul yang telah dimodifikasi oleh AGE dikenali dan diinternalisasi melalui mekanisme endositosis yang dimediasi oleh reseptor di permukaan sel, degradasi intraseluler, dan kemudian dilepaskan sebagai AGE dengan berat molekul rendah, termasuk senyawa intermediet reaktif dengan kemampuan berikatan silang dan reaktivitas oksidatif yang tinggi. AGE yang bersirkulasi tersebut akan dieliminasi oleh ginjal atau hati. Kemampuan kedua organ dalam melakukan klirens AGE akan menurun seiring dengan bertambahnya usia.²⁵

Pada lansia, jumlah AGE dalam sirkulasi mengalami peningkatan.²⁹ Peningkatan jumlah AGE dapat menimbulkan kerusakan yang *irreversible*. Efek patologis dari AGE berhubungan dengan kemampuannya dalam modifikasi biologis dan kimiawi suatu molekul.²⁵ AGE berpengaruh terhadap seluruh jaringan dalam tubuh manusia.²⁸ Beberapa jaringan, seperti hati, ginjal, serta eritrosit lebih rentan terhadap formasi AGE dibandingkan yang lain.²⁷ Akumulasi AGE dapat terjadi pada hati dan ginjal mengingat AGE dimetabolisme dan dibuang melalui kedua organ tersebut sehingga sering terjadi kerusakan yang

disebabkan oleh AGE pada keduanya.²⁸ AGE juga dapat menyebabkan gangguan pada proses seluler seperti adhesi sel dan agregasi eritrosit.²⁷

Paparan terhadap AGE berkaitan dengan peningkatan risiko penuaan patologis dan kelangsungan hidup.²⁸ Peningkatan AGE ditemukan pada individu dengan penuaan normal dan dapat ditemukan pada 10% individu sehat.^{22,26} Terdapat bukti bahwa lansia dengan AGE yang meningkat memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap pengerasan arteri, penyakit ginjal kronik, anemia, penurunan kekuatan otot dan performa fisik, serta penyakit kardiovaskular dan pada akhirnya menyebabkan kematian.²⁸

Kerusakan yang ditimbulkan oleh AGE dapat berakibat pada menurunnya konsentrasi HSA. Hipoalbuminemia dapat disebabkan oleh kerusakan pada hati dan ginjal, maupun akibat mekanisme inflamasi yang disebabkan oleh AGE. Hati sebagai organ yang bertanggung jawab dalam proses klirens dan katabolisme dari AGE dapat menjadi organ target bagi AGE. Pengikatan dan aktivasi RAGE yang banyak terdapat di hati oleh AGE atau ligan lainnya dapat menyebabkan gangguan fungsional hati, bahkan dapat menyebabkan penyakit hati seperti steatohepatitis non alkoholik dan sirosis. Proses sintesis HSA akan terganggu apabila hati mengalami kerusakan.²⁵

Selain hati, kerusakan ginjal memegang peranan penting dalam timbulnya status hipoalbuminemia. AGE dibuang dan dimetabolisme oleh ginjal, namun ginjal dapat menjadi lokasi terjadinya penumpukan AGE dan kerusakan berhubungan dengan AGE seperti *nephropathy* dan penyakit ginjal stadium akhir.

Ikatan antara AGE dengan RAGE dapat menyebabkan apoptosis podosit. Hilangnya podosit dapat menyebabkan disfungsi ginjal dan albuminuria.²⁸

2.2.7 Hipoalbuminemia

Perubahan kuantitatif konsentrasi HSA merupakan indikator penting dari keberadaan suatu penyakit, perjalanan, maupun perbaikannya. Signifikansi dari estimasi HSA terbatas pada variasi derajat hipoalbuminemia, sebab selain pada kasus dehidrasi akut, hiperalbuminemia jarang terjadi. Hipoalbuminemia adalah kondisi dimana kadar HSA berada di bawah 3,5 g/dL.³⁰

Konsentrasi HSA bergantung pada keseimbangan antara sintesis, katabolisme (degradasi endogen dan pembuangan eksternal), serta distribusi antara ruang intra dan ekstravaskular. Ketiga komponen tersebut dapat dipengaruhi oleh keberadaan suatu penyakit, baik secara tunggal maupun kombinasi.³⁰

Penurunan sintesis dapat terjadi akibat berkurangnya asupan asam amino ataupun adanya kerusakan pada hepatosit. Malnutrisi protein akan menyebabkan hilangnya asam ribonukleat dan terjadinya disagregasi polisom yang terikat dengan retikulum endoplasma, sehingga sintesis HSA mengalami penurunan. Pada pasien dengan sirosis, sintesis HSA menurun karena terjadi penurunan massa sel hati. Selain itu, penurunan aliran darah portal dan distribusi yang buruk akan menyebabkan maldistribusi zat gizi dan oksigen. Aliran substrat yang terganggu dapat mempengaruhi fungsi hati, termasuk sintesis protein.⁸

Peningkatan degradasi dan pembuangan dapat terjadi baik melalui traktus gastrointestinal dan traktus urinarius, maupun melalui mekanisme inflamasi. Dalam keadaan normal, HSA difiltrasi oleh glomerulus dan mengalami

katabolisme di tubulus renalis menjadi asam amino yang akan dipakai kembali. Pada pasien dengan penyakit ginjal kronis atau sindroma nefrotik, dimana terdapat kerusakan glomerulus dan tubulus, filtrasi protein berlangsung secara berlebihan sehingga dapat berakibat pada meningkatnya degradasi dan pembuangan protein.⁸

Pada kondisi normal, hanya kurang dari 10% protein dibuang melalui traktus gastrointestinal, tetapi dapat terjadi peningkatan katabolisme HSA pada kondisi *protein-losing enteropathy*. Blokade aliran limfe dan penyakit mukosa usus merupakan kondisi lain yang dapat menyebabkan pembuangan berlebihan albumin di usus. Luka bakar yang luas juga menjadi salah satu faktor penyebab terjadinya hipoalbuminemia. Pada kondisi tersebut, hipoalbuminemia terjadi akibat kerusakan jaringan, terganggunya aliran darah hepatic karena kehilangan cairan, dan pelepasan *inhibitory tissue factor* (seperti TNF, IL-1, dan IL-6) di lokasi luka bakar.⁸

Distribusi albumin di antara kompartemen intravaskular dan ekstrasvaskular dapat terganggu akibat hemodilusi dan penyakit jantung kongestif. Meningkatnya volume distribusi cairan menyebabkan menurunnya konsentrasi HSA. Peningkatan tekanan onkotik akan semakin memperparah keadaan ini karena mengakibatkan penurunan sintesis HSA.⁸

Inflamasi dapat menyebabkan penurunan HSA secara signifikan oleh karena tubuh berusaha mengalihkan produksi HSA ke produksi protein untuk melawan inflamasi. Superoksida yang berlebihan dan stres oksidatif dipercaya menstimulasi inflamasi berhubungan dengan penuaan. Pada kondisi stres

oksidatif, produksi HSA akan turun karena efek ROS. HSA yang sudah terbentuk juga akan mengalami oksidasi sehingga fungsinya akan menurun dan menjadi lebih mudah didegradasi.³¹

Lansia rentan mengalami kondisi hipoalbuminemia terutama pada lansia yang tinggal di unit rehabilitasi sosial dan yang mengalami penyakit stadium lanjut.¹⁴ Konsentrasi HSA didapatkan menurun dari 4 g/dL pada dewasa muda menjadi 3,5 g/dL pada lansia di atas 80 tahun.⁷ Pada lansia yang dirawat di unit rehabilitasi sosial, konsentrasi HSA ditemukan menurun hingga 3,0 g/dL atau lebih rendah. Padahal, beberapa studi telah menunjukkan bahwa hipoalbuminemia berkaitan erat dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas lansia.²²

Berbagai kondisi patologis yang umum terjadi pada lansia, seperti penyakit ginjal, disfungsi hati, infark miokardium akut, dan arthritis dapat menyebabkan perubahan total protein plasma. Sehingga dapat terjadi penurunan konsentrasi HSA hingga 19% pada lansia dibandingkan populasi dewasa muda karena menurunnya fungsi ginjal dan berubahnya kapasitas hati dalam sintesis protein plasma.²²

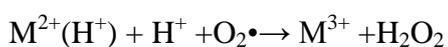
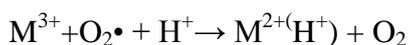
2.3 SOD

SOD adalah *metalloenzymes* yang ditemukan terdistribusi secara luas pada sel prokariot dan eukariot.¹⁰ SOD ditemukan pada hampir semua organisme yang terekspos terhadap oksigen dan bertugas mengkatalisa disproporsionasi produk toksik oksigen berupa superoksida menjadi oksigen molekuler dan peroksida. Peroksida kemudian dikonversi menjadi produk air yang tidak berbahaya oleh

enzim lain seperti katalase dan peroksidase. SOD memegang peranan penting dalam proteksi sel terhadap produk toksik hasil respirasi aerobik.^{10,32}

2.3.1 Properti Biokimiawi dan Struktur

Mekanisme katalitik SOD dapat dideskripsikan dengan rangkaian reaksi berikut:



dimana M adalah kofaktor metalik.³²

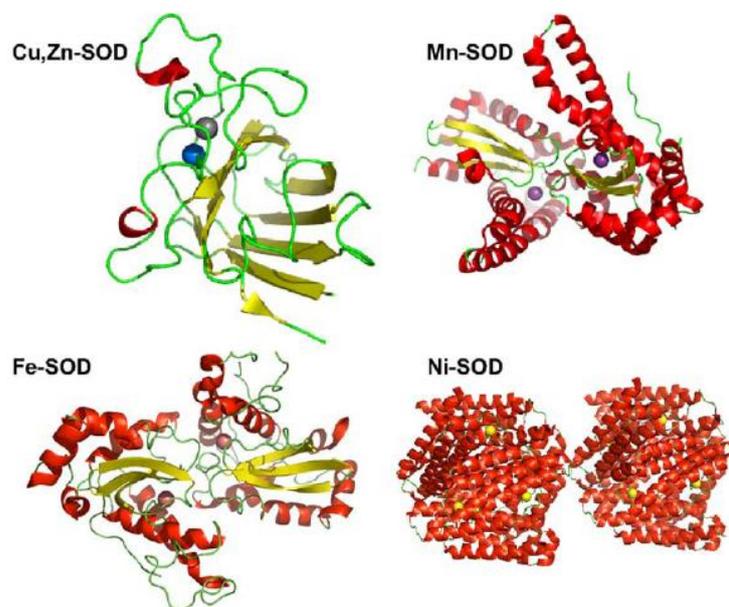
SOD menunjukkan beberapa hal menarik. Pertama, mekanisme transfer elektron antara substrat dan *active site* yang sempurna dan laju katalitiknya yang cepat. Kedua, enzim dari berbagai sumber menunjukkan stabilitas sangat tinggi terhadap urea, siklus pembekuan dan pelelehan, temperatur tinggi, serta pH yang tidak menguntungkan.³²

Struktur kristal SOD telah memfasilitasi penentuan dasar biokimiawi atas spesifisitas, aktivitas tinggi, dan stabilitas dari SOD. Faktor utama yang berpengaruh terhadap spesifisitas, aktivitas dan stabilitas dari SOD adalah tingginya jumlah jembatan garam dan ikatan hidrogen, serta reduksi regio hidrofobik pada daerah yang terpapar oleh cairan pelarut.³²

2.3.2 Klasifikasi

SOD adalah produk dari berbagai gen dan pada eukariot tingkat tinggi, dan didesain berdasarkan lokasi primernya sebagai berikut: SOD1 (sitoplasmik), SOD2 (mitokondrial), dan SOD3 (ekstraseluler). Tiga kelas SOD telah berevolusi dengan lipatan protein dan ion metal katalitik yang berbeda: Cu,ZnSOD (dikenal

sebagai SOD1 dan SOD3 pada manusia), MnSOD/FeSOD (disebut juga sebagai SOD2 pada manusia), dan NiSOD.^{10,33}



Gambar 2. Struktur SOD¹⁰

Pada ketiga kelas SOD, terjadi reaksi disproporsionasi melalui oksidasi dan reduksi bergantian pada ion metal katalitik ketiganya. Meskipun arsitektur ketiga kelas SOD berbeda, namun ketiganya memberikan panduan elektrostatik bagi substrat superoksida dan mengubah potensial redoks ion metal menjadi sesuai untuk disproporsionasi superoksida. Ketiga struktur juga menyediakan sumber proton yang sesuai dan dapat mengontrol aktivitas enzimatis melalui inhibisi produk.^{10,33}

2.3.3 Sintesis

SOD pada mamalia dikode dalam inti sel. Pada awalnya, SOD dibentuk sebagai apo-enzim inaktif. Selanjutnya, Polipeptida yang timbul harus dilipat dan mendapatkan grup prostetik mangan yang sesuai untuk membentuk MnSOD (SOD2) mitokondrial yang berfungsi penuh. Proses ini terjadi di membran

mitokondria. *Manganese trafficking factor* (MTM1) memfasilitasi terjadinya konversi polipeptida menjadi holoenzim aktif di matriks mitokondria.¹⁰

Fraksi kecil SOD1 sitosol yang berlimpah ditemukan berada dalam ruang inter-membran mitokondria. SOD1 hanya dapat memasuki mitokondria sebagai apo-enzim. *Copper chaperone* untuk SOD1 akan mengkonversi apo-SOD1 menjadi holoenzim berfungsi penuh.¹⁰

2.3.4 Fungsi

SOD adalah enzim yang bertanggung jawab terhadap reaksi disproporsionasi radikal anion superoksida dengan laju enzimatik tercepat yang diketahui. Lebih jauh, SOD berfungsi sebagai kunci utama dalam mengontrol level ROS seluler. SOD dan SOD mimetik memiliki potensi sebagai agen terapeutik dalam kondisi yang berhubungan dengan stres oksidatif.³³

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa mamalia yang memproduksi SOD dalam jaringan dan serum yang lebih tinggi hidup lebih lama daripada mereka yang memiliki level SOD yang lebih rendah. Level SOD pada manusia sangat bervariasi, hal ini mungkin menjadi alasan mengapa sebagian orang lebih rentan terhadap kelainan degeneratif, sementara sebagian lain hidup lebih lama dan tanpa penyakit. MnSOD ditemukan esensial bagi kehidupan, sementara dua SOD lain memegang peranan yang lebih kecil. MnSOD berfungsi untuk mempertahankan integritas mitokondria dengan menjadi *scavenger* $O_2\bullet$.³²

Peran protektif dan menguntungkan dari SOD telah didemonstrasikan dalam berbagai penyakit, baik pada tahap preklinik maupun klinik. Sebagai contoh, dalam studi preklinik SOD terbukti memiliki efek protektif pada model

hewan yang mengalami *ischemia-reperfusion injury* (termasuk jantung, hati, ginjal, dan otak), *transplant-induced reperfusion injury*, inflamasi, penyakit Parkinson, kanker, AIDS, dan kelainan pulmoner (termasuk asma, penyakit paru kronik obstruktif, dan infeksi *Respiratory Syncytial Virus*).³⁴

2.3.5 Defisiensi SOD

Penurunan aktivitas SOD dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Hanya beberapa kasus dalam kelainan genetik, seperti *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS), yang dapat didiagnosis sebagai penyakit yang berhubungan dengan disfungsi SOD. ALS adalah penyakit neurodegeneratif selektif yang diketahui disebabkan oleh mutasi dominan pada gen SOD1, namun mekanisme patofisiologisnya masih kontroversial.¹⁰

Defisiensi ion metal berkontribusi terhadap disfungsi dan penurunan aktivitas enzim, dan efeknya dapat bersifat spesifik terhadap usia dan/atau organ. Defisiensi SOD pada tahap tertentu pertumbuhan ditemukan sebagai basis penyakit proliferasif, seperti karsinoma hepatoseluler.¹⁰ Berbagai penyakit lain telah dihubungkan langsung dengan defisiensi SOD. Defisiensi SOD dipertimbangkan berkorelasi dengan kondisi seperti infertilitas pria dan gangguan mental seperti tingkah laku *self aggressive*.³²

2.3.6 Suplementasi SOD

SOD adalah kandidat menjanjikan dalam terapi untuk berbagai penyakit yang berhubungan dengan stres oksidatif. Terapi dengan suplementasi SOD menunjukkan pencegahan kondisi seperti *clastogenesis* dan kematian sel pada trauma, iskemia, *hyperoxia-induced pulmonary injury*, emfisema, kerusakan

jaringan akibat infeksi, kerusakan akibat ROS yang diinduksi oleh beberapa jenis obat, dan sitotoksitas yang disebabkan oleh polutan yang menginduksi stres oksidatif.³²

Suplementasi SOD juga dapat digunakan untuk mengakhiri inflamasi. SOD eksogen tidak hanya dapat membersihkan ROS, melainkan juga mengaktifasi apoptosis neutrofil. SOD menunjukkan hasil menjanjikan pada terapi beberapa kondisi inflamasi seperti osteoarthritis, inflamasi pulpa dentis, *ischemia–reperfusion injury*, dan inflamasi yang dimediasi oleh liposom selama transportasi obat liposomal.³²

Alasan teknis menyebabkan pembatasan penggunaan SOD sebagai obat, bahkan di laboratorium. Protein merupakan obat yang buruk, tidak terkecuali SOD. Klirens ginjal yang cepat dan ekstrasvasasi yang lambat akibat diameter dan kepadatan muatan molekul mempengaruhi efek farmakodinamik dan farmakokinetik enzim sebagai obat.³⁵

Masalah lain yang lebih fundamental yang menjadi alasan utama mengapa terapi antioksidan berbasis SOD belum memiliki efek lebih besar dan cepat dalam pengobatan klinis adalah keseimbangan oksidan-antioksidan. Kurva jendela terapi menjadi pertimbangan penting mengingat penggunaan SOD sebagai obat. SOD sangat protektif hingga suatu titik dimana proteksi menghilang dan kerusakan tereksaserbasi, dengan meningkatnya peroksidasi lipid. Kehidupan sel mamalia terbatas pada jendela konsentrasi SOD yang sempit, dimana harus terdapat cukup SOD untuk supresi $O_2^{\bullet-}$ -dependent initiation events, tetapi tidak cukup banyak untuk supresi penuh dari $O_2^{\bullet-}$ -dependent termination events.³⁵

2.3.7 Pengaruh Suplementasi SOD terhadap Kadar Albumin

Proses menua mengakibatkan produksi ROS yang berlebihan dan berkurangnya kapasitas antioksidan dalam jaringan yang akan menghasilkan produk teroksidasi dengan kemampuan merusak seperti AOPP, *malondialdehyde* (MDA), dan AGE.³⁶ Penumpukan AGE dapat mengakibatkan terjadinya status hipoalbuminemia. Selain itu, dapat terjadi *nefropathy*, kerusakan endothel vaskular dan gangguan sintesis NO, penurunan kapasitas antioksidan HSA, serta gangguan pada sistem proteolitik vaskular.²²

Suplementasi SOD menjadi penting dalam terapi penyakit yang dimediasi oleh stres oksidatif.³² SOD berfungsi menurunkan sintesis dan pelepasan O_2^- . Sebagai terapi antioksidan, suplementasi SOD telah terbukti lebih efisien dibandingkan menggunakan antioksidan lain karena kerjanya yang terus menerus.³⁷ Pembentukan produk teroksidasi seperti AGE dapat diinhibisi oleh SOD. Selain itu, efek protektif terhadap kerusakan makromolekuler yang disebabkan oleh AGE dapat dicapai melalui mekanisme tambahan berupa keterlibatan langsung dipeptida pada ROS dan turunannya.³⁸

Beberapa studi menunjukkan efek protektif SOD terhadap dua organ penting terkait albumin, yaitu hati dan ginjal. Studi yang dilakukan oleh Di Naso, *et al.* (2011) menunjukkan bahwa terapi dengan administrasi SOD terbukti menurunkan stres oksidatif yang terjadi di hati pada hewan dengan diabetes terinduksi. Proses glikasi protein dengan hasil berupa superoksida yang merusak dapat dihambat dan diputarbalikkan oleh SOD eksogen. Berbagai petanda

kerusakan hati dilaporkan mengalami penurunan setelah administrasi SOD eksogen.¹²

Studi lain yang dilakukan oleh Peixoto, *et al.* (2009) mempelajari efek SOD eksogen terhadap ginjal yang mengalami stres oksidatif. Pada studi tersebut, didapatkan peningkatan ekspresi SOD pada korteks renalis dan penurunan jumlah ROS yang terbentuk. Perbaikan fungsi ginjal disertai perbaikan status redoks terjadi pada mencit dengan hipertensi diabetikum yang diberi SOD mimetik.²⁸ SOD mimetik dapat memberikan efek protektif terhadap permeabilitas glomerulus sehingga terjadi penurunan secara signifikan kandungan isoprotan dan albumin pada urin.¹³

Faktor antiinflamasi dan protektif terhadap jaringan juga ditunjukkan oleh SOD mimetik melalui inhibisi efek buruk anion superoksida dalam tiga mekanisme. Mekanisme pertama yaitu melalui inhibisi formasi *peroxynitrite* dan proteksi terhadap NO. Inhibisi infiltrasi neutrofil pada lokasi inflamasi adalah mekanisme kedua. Akhirnya, inhibisi pelepasan sitokin pro-inflamasi menjadi pelengkap dalam perlindungan SOD terhadap efek inflamasi pada jaringan.³⁴

Pada gilirannya, inhibisi terhadap pembentukan dan efek buruk AGE akan memberikan dampak nyata pada status albumin. Berkurangnya pembentukan AGE dan ROS, proteksi terhadap fungsi hati, perbaikan fungsi permeabilitas glomerulus, serta proteksi terhadap organ yang mengalami inflamasi akan berujung pada perbaikan status albumin pada lansia.