

## ABSTRAK

### Perbedaan Kadar Seng dan Kadar *Malondialdehyde* Pada Penderita *Multi Drug Resistant Tuberculosis* dan Tuberkulosis Sensitif

Suparno

**Latar Belakang :** Penyakit tuberkulosis ditandai dengan meningkatnya respons imunitas yang menyebabkan inflamasi. Seng adalah unsur penyusun utama *Superoxide Dismutase* (SOD) yang berperan melindungi sel dari inflamasi dan efek toksik *Reactive Oxygen Species* (ROS). Produksi ROS yang tinggi menginduksi peroksidasi lemak, dan membentuk *malondialdehyde* (MDA) yang menyebabkan stress oksidatif. *Multi Drug Resistant Tuberculosis* (*MDR-TB*) dan Tuberkulosis sensitif memiliki tingkat keresistenan yang berbeda.

**Tujuan :** Menganalisis perbedaan kadar seng dan kadar MDA pada penderita *MDR-TB* dan TB sensitif.

**Metode :** Penelitian *crosssectional* dengan jumlah subyek sebanyak 55 pasien yang terdiri dari 32 subyek *MDR-TB* dan 23 subyek TB sensitif. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Pemeriksaan kadar seng dan MDA menggunakan metode *Quantitative Colorimetric dan Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS)*. Data dianalisis menggunakan *independent t-test* dan *Mann Whitney test*.

**Hasil :** Kadar seng pada *MDR-TB* dan TB sensitif yaitu 74,85 µg/dl (64 - 97 µg/dl) dan 73,03 µg/dl (63-97 µg/dl). Sebanyak 31,2% pada kelompok *MDR-TB* dan 26,1% pada kelompok TB sensitif mengalami defisiensi seng. Tidak terdapat perbedaan kadar seng antara kelompok *MDR-TB* dan TB sensitif ( $p=1,000$ ). Rerata kadar MDA pada kelompok *MDR-TB* and TB sensitif yaitu  $2.262\pm 1.055$  nmol/ml dan  $2.66\pm 0.992$  nmol/ml. Sebanyak 28,1% pada *MDR-TB* dan 47,8% pada TB sensitif memiliki kadar MDA yang tinggi. Tidak terdapat perbedaan kadar MDA antara kelompok *MDR-TB* dan TB sensitif ( $p=0,147$ ).

**Kesimpulan :** Tidak terdapat perbedaan kadar seng dan kadar MDA pada penderita *MDR-TB* dan TB sensitif.

**Kata Kunci :** *Malondialdehyde*, *Multi Drug Resistant Tuberculosis*, Seng, Tuberkulosis sensitif.

## ABSTRACT

### The Differences Of Zinc and Malondialdehyde Levels In Multi Drug Resistant Tuberculosis and Sensitive Tuberculosis Patients

Suparno

**Background:** Tuberculosis diseases are characterized by an increased immune response that causes inflammation. Zinc is the main constituent element of Superoxide Dismutase (SOD) which acts to protect cells from inflammation and the toxic effects of Reactive Oxygen Species (ROS). High ROS production induces fat peroxidation, and forms malondialdehyde (MDA) which causes oxidative stress. Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) and sensitive tuberculosis have different resistance levels.

**Objectives:** This study aimed to analyze the difference of zinc and malondialdehyde levels among Multi Drug Resistant Tuberculosis and sensitive Tuberculosis.

**Methods:** Crosssectional study with 55 subjects consisted of 32 MDR-TB subjects and 23 subjects TB sensitive. Zinc and MDA concentration were assessed by quantitative colometric and Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) respectively. Data were analyzed by independent t-test and Mann Whitney test.

**Results:** Zinc levels in MDR-TB and sensitive TB patients 74.85  $\mu\text{g} / \text{dl}$  (64 - 97  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) and 73.03  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (63-97  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) were respectively. 31.2% in subjects MDR-TB group and 26.1% in subjects sensitive TB group had zinc deficiency. There was no differenc in zinc levels between MDR-TB and sensitive TB groups ( $p=1,000$ ). The mean of MDA levels in MDR-TB and sensitive TB groups were  $2,262 \pm 1,055 \text{ nmol}/\text{ml}$  and  $2.66 \pm 0.992 \text{ nmol}/\text{ml}$ . 28.1% subjects of MDR-TB and 47.8% subjects of sensitive TB had high MDA levels. Statistical showed that there no differences in MDA levels between MDR-TB and sensitive TB groups ( $p = 0.147$ ).

**Conclusion:** There were no differences in zinc and MDA levels in MDR-TB and sensitive Tuberculosis patients.

**Keywords:** *Malondialdehyde, Multi Drug Resistant Tuberculosis, Seng, Tuberkulosis sensitif*

## RINGKASAN PENELITIAN

### **Perbedaan Kadar Seng dan Kadar *Malondialdehyde* pada Penderita *Multi Drug Resistant Tuberculosis* dan Tuberkulosis Sensitif**

**Suparno**

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis (M.tb)*. Penderita tuberkulosis paru di dunia tahun 2014 sebanyak 9,6 juta kasus dan tahun 2015 sebanyak 10,4 juta kasus baru atau 142 per 100.000 populasi. Prevalensi tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2015 sebesar 263 per 100.000 penduduk dengan angka kematian sebesar 40 per 100.000 penduduk, sedangkan pada tahun 2016 sebanyak 257 per 100.000 penduduk. Kasus TB paru di Indonesia didominasi oleh provinsi dengan jumlah penduduk besar yaitu Provinsi Jawa Barat, Jawa Timur dan Jawa Tengah. Prevalensi tuberkulosis di Jawa Tengah sebesar 117/100.000 penduduk. Penderita tuberkulosis didunia terdiri dari 56% pada laki-laki, 34% pada perempuan dan 10% pada anak-anak. India, Indonesia, Cina, Nigeria, Pakistan dan Afrika Selatan adalah enam negara yang menyumbang kasus baru yaitu sebanyak 60% dari total kasus. Penderita *MDR-TB* di seluruh dunia pada tahun 2015 yaitu diperkirakan sebanyak  $\pm 480.000$  kasus, sedangkan pada tahun 2016 sebanyak  $\pm 580.000$  kasus. Negara-negara dengan kasus *MDR-TB* terbesar adalah Cina, India dan Rusia yaitu  $\pm 45%$  dari total kasus secara global.

Penyakit tuberkulosis dapat ditandai dengan peningkatan respon kekebalan tubuh. Salah satu respon awal kekebalan bawaan inang adalah produksi *Reactive Oxygen*

*Species* (ROS) sebagai reaksi terhadap mikroba patogen. Penyakit paru pada umumnya berkaitan dengan proses inflamasi yang menimbulkan peningkatan ROS. Produksi ROS menginduksi peroksidasi lemak, dan menyebabkan asam lemak tidak jenuh di membran sel membentuk *malondialdehyde* (MDA). Kadar MDA plasma yang tinggi menyebabkan semakin tingginya stres oksidatif yang terjadi dalam sel.

Sel berupaya melindungi diri dari bahaya radikal bebas dengan sistem antioksidan endogen berupa enzim antioksidan seperti *superoksida dismutase* (SOD). Enzim SOD berperan mendetoksifikasi ROS serta meminimalisir kerusakan pada biomolekul. Mekanisme seng dalam menurunkan ROS dengan penghambat oksidasi *Nikotinamida Adenin Dinukleotida Phospat* (NADPH), dan berfungsi untuk pembentukan SOD yaitu enzim yang mengandung seng dan tembaga yang dapat menurunkan stres oksidatif.

Tujuan penelitian ini adalah menganalisis perbedaan kadar seng dan kadar *malondialdehyde* pada penderita *MDR-TB* dan TB sensitif. Desain penelitian *cross sectional study*. Subyek diambil menggunakan teknik *consecutive sampling*. Penelitian dilakukan pada bulan April – Juni 2018. Penelitian ini telah mendapat persetujuan Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran UNDIP dan RSUP Dr. Kariadi Semarang yang tertuang dalam *Ethical Clearance* nomor: 71/EC/FK-RSDK/II/2018 tertanggal 19 Februari 2018. Subyek menyetujui serta mengisi dan menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*). Segala biaya yang ditimbulkan dari penelitian ini menjadi tanggungjawab peneliti.

Subyek penelitian adalah penderita *MDR-TB* dan TB sensitif dengan kriteria inklusi berusia  $\geq 18$  tahun, mejalani rawat inap/jalan, tidak menderita Hepatitis, *Human Immunodeficiency Virus - Acquired Immune Deficiency Syndrome* (HIV-AIDS), dan Diabetes Mellitus. Kriteria eksklusi subyek mengkonsumsi suplemen seng dan besi satu hari sebelum pengambilan darah. Pemeriksaan kadar seng serum dilakukan dengan metode *Colorimetric dengan cut off point* 70  $\mu\text{g/dl}$ . Pemeriksaan kadar MDA menggunakan metode *Thioarbituric Acid Reaktive Substances (TBARS)*, dengan *cut off point* 2,59 nmol/ml. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium GAKI Universitas Diponegoro Semarang. Analisis statistik menggunakan program komputer dengan tingkat kepercayaan 95% dengan nilai signifikansi  $p < 0,05$ . Uji beda kadar seng pada *MDR-TB* dan TB sensitif menggunakan *Mann-Whitney test*, sedangkan uji beda kadar MDA pada *MDR-TB* dan TB sensitif menggunakan *Independent t-test*.

Penelitian dilakukan di Poli *MDR-TB* dan Poli DOTS-TB RSUP Dr. Kariadi Semarang. Jumlah subyek 55 yang terdiri dari subyek *MDR-TB* sebanyak 32 subyek (17 laki-laki dan 15 perempuan) dan subyek TB sensitif sebanyak 23 subyek (15 laki-laki dan 8 perempuan). Rerata usia subyek *MDR-TB* adalah 39,41  $\pm 11,06$  tahun dengan rentang usia 19 - 72 tahun, sedangkan subyek TB sensitif 43,08  $\pm 16,94$  tahun dengan rentang usia 20 - 75 tahun. Rerata Indeks Massa Tubuh (IMT) subyek *MDR-TB* adalah 17,20  $\pm 1,989$   $\text{kg/m}^2$  sedangkan subyek TB sensitif 19,28  $\pm 2,91$   $\text{kg/m}^2$ . Subyek dengan status gizi kurang (IMT  $< 18,5$   $\text{kg/m}^2$ ) sebanyak 87,5% (n=28) pada *MDR-TB* dan 43,5% (n=10) pada subyek TB sensitif.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar subyek memiliki IMT  $<18,5 \text{ kg/m}^2$ . Hal ini sejalan dengan penelitian Fauziah & Sudaryo (2013), bahwa penderita *MDR-TB* lebih banyak dengan IMT  $<18,5 \text{ kg/m}^2$  dibandingkan yang memiliki IMT  $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ . Penelitian yang dilakukan Dodor (2008), di Ghana menunjukkan bahwa setengah dari pasien TB mengalami kekurangan gizi saat memulai pengobatan, dengan lebih dari seperempat memiliki malnutrisi sedang hingga berat. Status gizi kurang (IMT  $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ) salah satunya dipengaruhi tingkat asupan makanan. Seluruh Subyek memiliki asupan energi kurang, sedangkan protein dan lemak sebagian besar mempunyai asupan yang kurang dari kebutuhan. Tingkat asupan yang kurang, salah satunya dipengaruhi oleh efek samping obat anti tuberkulosis. *Isoniazid* dan *Pirazinamid* mempunyai efek samping membuat tubuh merasa lemah, mual, atau membuat nafsu makan hilang.

Nilai median kadar seng pada kelompok *MDR-TB* dan TB sensitif masing-masing adalah  $74,85 \text{ } \mu\text{g/dl}$  dan  $73,03 \text{ } \mu\text{g/dl}$ . Rentang kadar seng pada *MDR-TB* adalah  $64 - 97 \text{ } \mu\text{g/dl}$  sedangkan pada TB sensitif adalah  $63 - 97 \text{ } \mu\text{g/dl}$ . Defisiensi seng pada subyek *MDR-TB* dan TB sensitif masing-masing  $31,2\%$  ( $n=10$ ) dan  $26,1\%$  ( $n=6$ ). Tidak terdapat perbedaan kadar seng antara kelompok *MDR-TB* dan TB sensitif ( $p=1,000$ ). Rerata kadar MDA pada kelompok *MDR-TB* dan TB sensitif masing-masing  $2,26 \pm 1,05 \text{ nmol/ml}$  dan  $2,66 \pm 0,99 \text{ nmol/ml}$ . Subyek dengan kadar MDA tinggi pada penderita *MDR-TB* dan TB sensitif masing-masing  $28,1\%$  ( $n=9$ ) dan  $47,8\%$  ( $n=9$ ). Tidak terdapat perbedaan kadar MDA antara kelompok *MDR-TB* dan TB sensitif ( $p=0,147$ ).