

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia
(*Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*)**
Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2013–2016
(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 008/PP-PATKLIN/III/2014)

Pelindung:

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Ketua:

Puspa Wardhani

Wakil Ketua:

Maimun Zulhaidah Arthamin

Sekretaris:

Dian Wahyu Utami

Bendahara:

Bastiana Bermawi

Anggota:

Osman D. Sianipar

Penelaah Ahli:

Riadi Wirawan, AAG. Sudewa, Rustadi Sosrosuhardjo, Rahayuningsih Dharma, Mansyur Arif

Penelaah Pelaksana:

Prihatini, July Kumalawati, Ida Parwati, Tahono, FM. Judajana, Krisnowati, Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Aryati, Purwanto AP, Jusak Nugraha, Sidarti Soehita, Maimun Zulhaidah Arthamin, Endang Retnowati, Noormartany, Edi Widjajanto, Budi Mulyono, Adi Koesoema Aman, Uleng Bahrun, Ninik Sukartini, Kusworini Handono, JB. Soeparyatmo, M. Yolanda Probahoosodo, Rismawati Yaswir

Berlangganan:

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

Bastiana Bermawi dr, SpPK

Bank Mandiri KCP SBY PDAM No AC: 142-00-1079020-1

Alamat Redaksi:

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Mayjend. Prof. Dr Moestopo 6–8 Surabaya.
Telp/Fax. (031) 5042113, 085-733220600 E-mail: majalah.ijcp@yahoo.com

Akreditasi No. 66/DIKTI/KEP/2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Perbedaan Kolagen IV di Kerusakan Hati dan Infeksi Hepatitis C di Pasien Talasemia dengan Kelebihan Zat Besi (<i>Diferrence of Collagen IV in Liver Damage and Hepatitis C Infection in Iron Overload Thalassemia Patients</i>) Nuri Dyah Indrasari, Ina Susianti Timan, Pustika Amalia	1-8
Pemeriksaan Tingkat sdLDL Serum Sebagai Petanda Diagnostik Stenosis Koroner (<i>Serum sdLDL Level as A Diagnostic Marker of Coronary Stenosis</i>) Indranila K. Samsuria, Laily Adninta	9-15
Hubungan <i>Glycated</i> Albumin dengan Angka Banding Kolesterol LDL/HDL di Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Association of Glycated Albumin with LDL/HDL Cholesterol Ratio in Type 2 Diabetics</i>) Tiwik Eriskawati, Tahono, M.I. Diah. P	16-21
Deteksi <i>Clostridium Difficile</i> Toksigenik Menggunakan Uji Cepat Toksin dan <i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i> (<i>Toxigenic Clostridium Difficile Detection Using Toxin Rapid Test and Real Time Polymerase Chain Reaction</i>) Ika Yasma Yanti, Dalima Ari Wahono Astrawinata	22-26
Kloning dan Overekspresi Protein P24-Gag HIV (<i>Cloning and Overexpression P24-Gag of HIV</i>) Efrida, Andani Eka Putra	27-33
Analisis Kadar Serum Feritin di Karsinoma Payudara (<i>Analysis of Feritin Levels in Carcinoma Mammae</i>) Sriwati Atjo, Uleng Bahrun, Hardjoeno	34-37
<i>Turnaround Time</i> Uji Cocok Serasi di Pelayanan Bank Darah (<i>Turnaround Time Cross Match in the Blood Bank</i>) Glent Nurtanio, Rachmawati Muhiddin, Mansyur Arif	38-41
Fc γ II (CD32) Monosit di Infeksi Dengue Primer dan Sekunder { <i>FcγRII (CD32) Monocytes in Primary and Secondary Dengue Infection</i> } Umi S. Intansari, Usi Sukorini, Shanti Ika Sari	42-47
Kesahihan Pemeriksaan <i>Complex Specific Cocktail Antigen</i> Tb (Esat-6, Cfp-10, Mpt-64) Metode Cepat <i>Immuno-chromatography</i> pada Cairan Serebrospinal Pasien Meningitis Tuberkulosis { <i>Validity of Rapid Immuno-chromatography Complex Specific Cocktail Antigen Tb (Esat-6, Cfp-10, Mpt-64) Using Cerebrospinal Fluid of Tuberculous Meningitis Patient</i> } Livia Noviani, Ida Parwati, Ganiem AR, Turbawati DK	48-54

Kenasaban Kadar 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) Serum dengan Derajat Defisit Neurologis pada Strok Iskemik { <i>Correlation of Serum 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) with Neurological Deficits in Ischemic Stroke</i> }	
Liza, Ida Parwati, Andi Basuki Prima Birawa, Sylvia Rachmayati	55–59
LDL Teroksidasi dan Kepadatan Mineral Tulang (<i>Oxidized LDL Cholesterol and Bone Mineral Density</i>)	
Sheila Febriana, Yurdiansyah, Siti Rafiah, Ruland DN Pakasi, Uleng Bahrun	60–64
Perbedaan Kadar <i>Prolylcarboxypeptidase</i> di Pasien Sindrom Koroner Akut dengan Pasien Angina Stabil (<i>The Difference of Prolylcarboxypeptidase Level in Acute Coronary Syndrom and Stable Angina Patient</i>)	
Maenaka Smaratunga, Rita C, Indrati AR, Martha JW	65–71
Analisis Feritin dan AST to Platelet Ratio Index sebagai Petanda Derajat Fibrosis Penyakit Hati Kronis (<i>Analysis Ferritin and AST to Platelet Ratio Index As A Marker Degree of Fibrosis Chronic Liver Disease</i>)	
Yulianti Yasin, Uleng Bahrun, Ibrahim Abdul Samad	72–76
Neopterin dan Peroksida Serum Sebagai Petanda Makrofag Teraktivasi pada Tuberkulosis Paru Aktif dan Individu Berkebahayaan Tinggi (<i>Serum Neopterin and Peroxide As Marker of Activated Macrophages on Active Pulmonary Tuberculosis and Individuals at High Risk</i>)	
I Nyoman Wande, Ni Made Linawati, I Made Bagiada, IWP Sutirta Yasa, AAN. Subawa	77–81
Indeks Aterogenik Plasma di Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Atherogenic Index of Plasma in Type 2 Diabetes Mellitus</i>)	
Amarensi M Betaubun, Nurahmi, Uleng Bahrun, Ruland Pakasi	82–86
Nitrit Oksida dan Volume Edema Otak pada Strok Perdarahan dalam Otak dengan Polimorfisme G894T (<i>Nitrit Oxide and Cerebral Edema Volume in Intracerebral Hemorrhagic Strok with G894T Polymorphism</i>)	
Iskandar Zakaria, Arif Faisal, Sri Sutarni, Ahmad Hamim Sadewa, Imran	87–91
TELAAH PUSTAKA	
Fungsi dan Pemeriksaan Limfosit T $\gamma\delta$ (<i>Functions and Examination of $\gamma\delta T$ lymphocytes</i>)	
Yulia Nadar Indrasari, Jusak Nugraha	92–98
LAPORAN KASUS	
Mieloma Multipel Nonsecretory (<i>Nonsecretory Multiple Myeloma</i>)	
Maimun Zulhaidah Arthamin, Nyi R. Wahidah, Boy A. Sihite	99–103
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU.....	104

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 22 No. 1 November 2015

Purwanto AP, AAG. Sudewa, Rismawati Yaswir, July Kumalawati, Sidarti Soehita, Ninik Sukartini,
Maimun Z. Arthamin, Rustadi Sosrosuhardjo, Tahono, Prihatini, Jusak Nugraha, Aryati,
Kusworini Handono, Endang Retnowati, Edy Widjajanto, FM. Judajana

NEOPTERIN DAN PEROKSIDA SERUM SEBAGAI PETANDA MAKROFAG TERAKTIVASI PADA TUBERKULOSIS PARU AKTIF DAN INDIVIDU BERKEBAHAYAAN TINGGI

(Serum Neopterin and Peroxide As Marker of Activated Macrophages on Active Pulmonary Tuberculosis and Individuals At High Risk)

I Nyoman Wande¹, Ni Made Linawati², I Made Bagiada³, IWP. Sutirta Yasa¹, AAN. Subawa¹

ABSTRACT

Failure of macrophages to phagocytize *Mycobacterium tuberculosis* causes the release of hydrogen peroxide/peroxide (H_2O_2) by the activated macrophages. Neopterin is one of the most important markers in the activated macrophages. Neopterin is a pteridine derivative produced by the activated macrophages through the stimulation of interferon gamma. Increased levels of Neopterin has been reported in lung tuberculosis. Activation of macrophages is essential to the development of tuberculosis infection that can lead to active pulmonary tuberculosis or latent tuberculosis, in this case is a high-risk for healthy individuals. To determine the differences in serum levels of Neopterin and H_2O_2 between patients with active pulmonary tuberculosis and healthy individuals at high risk of pulmonary tuberculosis. A total of 15 patients with active pulmonary tuberculosis and 15 healthy individuals at high risk examination serum Neopterin levels and peroxide (H_2O_2). Active pulmonary tuberculosis patients when the results of sputum smear examination chest x-rays is obtained positive results. Healthy individuals at high risk when the results of smear examination and chest x-rays is negative. The level of Neopterin was examined using a double antibody sandwich immunoassay with Human neopterin (NEOP) ELISA Kit © Bioassay Technology Laboratory. The level of peroxide was examined using quantitative colorimetric peroxide determination with QuantiChrom™ Peroxide Assay Kit (DIOX-250)®. Neopterin serum levels between patients with active pulmonary tuberculosis and healthy individuals at high-risk were analysed by independent samples t-test. H_2O_2 serum levels between patients with active pulmonary tuberculosis and healthy individuals at high-risk were analysed with Mann Whitney Test. The confidence level is $p < 0.05$. The mean Neopterin levels in patients with active pulmonary tuberculosis was 5.17 ± 4.64 nmol/L, the mean Neopterin levels in group of healthy individuals at high risk was 3.97 ± 1.79 nmol/L. Statistical analysis by the independent samples t-test found no significant differences between groups in Neopterin serum levels of patients with active pulmonary tuberculosis and healthy individuals at high risk ($p = 0.357$). The mean serum levels of H_2O_2 of group of patients with active pulmonary tuberculosis was 26.38 ± 3.00 μ M, the mean levels of H_2O_2 of group of healthy individuals at high risk of 20.69 ± 4.46 μ M. Statistical analysis with non-parametric Mann-Whitney Test was found significant difference in the peroxide (H_2O_2) levels between groups of patients with active pulmonary tuberculosis and group of healthy individual at high-risk ($p = 0.000$). The levels of Neopterin in patients with active pulmonary tuberculosis was not significantly higher compared to the healthy individuals of high risk. Levels of peroxide (H_2O_2) serum in patients with active pulmonary tuberculosis was significantly higher compared to the group of healthy individuals at high risk. This shows that there is increased activity of macrophages in patients with active pulmonary tuberculosis, but not effective in eliminating of *Mycobacterium tuberculosis*.

Key words: Activated macrophages, serum neopterin, serum peroxide

ABSTRAK

Kegagalan makrofag teraktivasi untuk memfagositosis *Mycobacterium tuberculosis* dan menyebabkan hydrogen peroxide/peroksida (H_2O_2) dilepaskan oleh makrofag yang teraktivasi. Neopterin merupakan salah satu petanda yang sangat penting di makrofag yang teraktivasi, merupakan derivat pteridine yang dihasilkan oleh makrofag yang aktif melalui rangsangan interferon gamma. Peningkatan tingkat neopterin telah dilaporkan yang berhubungan dengan penyakit tuberculosis paru. Aktivasi makrofag sangat penting bagi perkembangan infeksi tuberculosis yang dapat mengarah kepada tuberculosis paru aktif atau hanya yang tersembunyi yang dalam hal ini merupakan individu sehat berkebahayaan tinggi. Untuk mengetahui perbedaan tingkat neopterin dan H_2O_2 serum antara pasien tuberculosis paru aktif dan individu sehat berkebahayaan tinggi tuberculosis paru. Sebanyak 15 pasien tuberculosis paru aktif dan 15 individu sehat berkebahayaan tinggi diperiksa tingkat serum neopterin dan peroksida (H_2O_2). Didiagnosis sebagai pengidap tuberculosis paru aktif apabila hasil memeriksa dahak BTA dan foto rontgen dada diperoleh adalah positif. Individu sehat berkebahayaan tinggi apabila hasil memeriksa BTA dan foto rontgen dada negatif. Pemeriksaan tingkat neopterin dilakukan dengan metode immunoassay double antibody sandwich dengan Human neopterin (NEOP) ELISA Kit© Bioassay Technology Laboratory. Pemeriksaan tingkat H_2O_2 dilakukan dengan metode quantitative colorimetric peroxide determination dengan QuantiChrom™ Peroxide Assay Kit (DIOX-250)®. Tingkat serum neopterin antara pasien tuberculosis paru aktif dan individu sehat berkebahayaan tinggi dianalisis dengan uji t-independen. Tingkat serum H_2O_2 antara pasien tuberculosis paru aktif dan individu sehat berkebahayaan tinggi dianalisis dengan uji Mann Whitney. Tingkat kepercayaan $p < 0,05$. Rerata kadar neopterin pada kelompok pasien tuberculosis

¹ Bagian Patologi Klinik FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar. E-mail: wande_nyoman@yahoo.com

² Bagian Histologi FK Unud

³ Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

paru aktif sebesar $5,17 \pm 4,64$ nmol/L, rerata tingkat neopterin kelompok individu sehat berkebahayaan tinggi sebesar $3,97 \pm 1,79$ nmol/L. Analisis statistik dengan uji t-independen didapatkan tidak ada perbedaan bermakna tingkat serum neopterin antara kelompok pasien tuberkulosis paru aktif dan individu sehat berkebahayaan tinggi ($p=0,357$). Rerata kadar H_2O_2 serum kelompok pasien tuberkulosis paru aktif sebesar $26,38 \pm 3,00$ μ M, rerata tingkat H_2O_2 kelompok individu sehat berkebahayaan tinggi sebesar $20,69 \pm 4,46$ μ M. Analisis statistik dengan uji nonparametrik Mann Whitney didapatkan ada perbedaan yang bermakna tingkat peroksida serum (H_2O_2) antara kelompok pasien tuberkulosis paru aktif dengan kelompok individu sehat berkebahayaan tinggi ($p=0,000$). Tingkat serum neopterin pasien tuberkulosis paru aktif lebih tinggi tidak bermakna dibandingkan dengan individu sehat berkebahayaan tinggi. Tinggi serum peroksidase (H_2O_2) pasien tuberkulosis paru aktif lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok individu sehat berkebahayaan tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa ada peningkatan aktivitas makrofag di pasien tuberkulosis paru aktif. Namun, tidak tepat guna dalam menghilangkan kuman tuberkulosis.

Kata kunci: Makrofag teraktivasi, neopterin serum, peroksida serum

PENDAHULUAN

Tuberkulosis timbul jika sistem imunitas tubuh tidak mampu memberikan perlawanan secara baik terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Imunitas diperankan oleh sel pertahanan tubuh yang dalam hal ini terdapat peran yang besar dari makrofag yang bertindak sebagai pertahanan terdepan dari tubuh serta sebagai perantara untuk mengaktifkan sel imunitas adaptif yang dalam hal ini diperankan oleh limfosit. Sel T dan makrofag ikut serta dalam mengendalikan tuberkulosis. Aktivasi makrofag sangat penting di tuberkulosis. Invasi *Mycobacterium tuberculosis* menimbulkan perubahan makrofag dari kedudukan bertahan menjadi kedudukan teraktivasi berlebihan dengan ciri peningkatan penerimaan oksigen, peningkatan jumlah organel (mitokondria, lisosom, ribosom), pembuatan jumlah keseluruhan protein dan kecepatan fagositosisnya.^{1,2} Hiperaktivasi makrofag merupakan respons untuk membunuh mikroorganisme intrasel yaitu: *Mycobacterium tuberculosis*. Kegagalan makrofag yang teraktivasi untuk memfagositosis *Mycobacterium tuberculosis* menyebabkan *hydrogen peroxide* (H_2O_2) dilepaskan oleh makrofag yang teraktivasi. Aktivitas H_2O_2 secara normal dinetralkan oleh enzim katalase. Namun, makrofag yang teraktivasi mencegah aktivitas enzim katalase dengan membentuk kantong yang tertutup sangat rapat, sehingga H_2O_2 dapat dilepaskan makrofag secara terus-menerus. Neopterin merupakan salah satu petanda sangat penting di makrofag yang teraktivasi.^{3,4} Neopterin merupakan derivat *pteridine* yang dihasilkan oleh makrofag yang aktif melalui rangsangan oleh interferon gamma.^{1,3,5} Peningkatan tingkat neopterin telah dilaporkan terkait penyakit: tuberkulosis paru, arteri koroner dan kanker.^{3,6} Namun, neopterin telah disebutkan memainkan peran pada perjalanan penyakit arteri koroner, sedangkan di kajian lain dijelaskan neopterin sebagai petanda potensial dari aktivasi kekebalan dan penyakit arteri koroner.^{7,8} Aktivasi makrofag sangat penting pada perkembangan infeksi tuberkulosis yang dapat mengarah kepada tuberkulosis paru aktif atau

hanya sebagai yang tersembunyi yang dalam hal ini merupakan individu sehat berkebahayaan tinggi.

Tujuan dari penelitian ini ialah untuk mengetahui perbedaan tingkat serum neopterin dan peroksida (H_2O_2) antara pasien tuberkulosis paru aktif dan individu sehat berkebahayaan tinggi untuk penyakit tersebut.

METODE

Penelitian ini merupakan pengkajian analitik observasional tertentu dengan rancang bangun kajian kasus kendali. Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 15 pasien tuberkulosis paru aktif dan 15 dari yang individu sehat berkebahayaan tinggi. Pengambilan sampel dilakukan selama tahun 2012, sebagian besar subjek penelitian adalah dalam usia produktif (35–60 tahun). Tuberkulosis paru aktif ditetapkan oleh dokter ilmu penyakit dalam berdasarkan hasil memeriksa dahak BTA dan foto *rontgen* dada yang positif. Individu sehat berkebahayaan tinggi ditetapkan berdasarkan hasil memeriksa dahak BTA dan foto *rontgen* dada yang negatif. Pasien tuberkulosis paru aktif diperoleh dari rawat inap atau pasien rawat jalan di RSUP Sanglah Denpasar, sedangkan individu sehat berkebahayaan tinggi adalah perawat atau analis yang sering bersentuhan dengan pengidap bersangkutan. Pemeriksaan tingkat serum neopterin dilakukan dengan metode *immunoassay double antibody sandwich* menggunakan *Human neopterin* (NEOP) ELISA Kit ® *Bioassay Technology Laboratory*. Pemeriksaan tingkat serum peroksida dilakukan dengan metode *quantitative colorimetric peroxide determination* menggunakan *QuantiChrom™ Peroxide Assay Kit (DIOX-250)*®.

Data yang diperoleh disajikan dalam bentuk rerata dan simpang baku berupa tabel. Di uji normalitas dengan uji *Kolmogorov Smirnov* didapatkan data tingkat serum neopterin bersebaran normal ($p>0,05$), sedangkan data kadar serum H_2O_2 tidak bersebaran normal ($p<0,05$). Untuk menguji perbedaan tingkat serum neopterin antara pasien tuberkulosis paru aktif

dan individu sehat berkebahayaan tinggi menggunakan analisis statistik parametrik menggunakan uji t-independen dengan tingkat kepercayaan $p < 0,05$. Untuk menguji perbedaan tingkat serum H_2O_2 antara pasien tuberkulosis paru aktif dan individu sehat berkebahayaan tinggi menggunakan analisis statistik nonparametrik menggunakan uji Mann Whitney dengan tingkat kepercayaan $p < 0,05$. Analisis statistik ini menggunakan perangkat lunak SPSS 14.0

HASIL DAN PEMBAHASAN

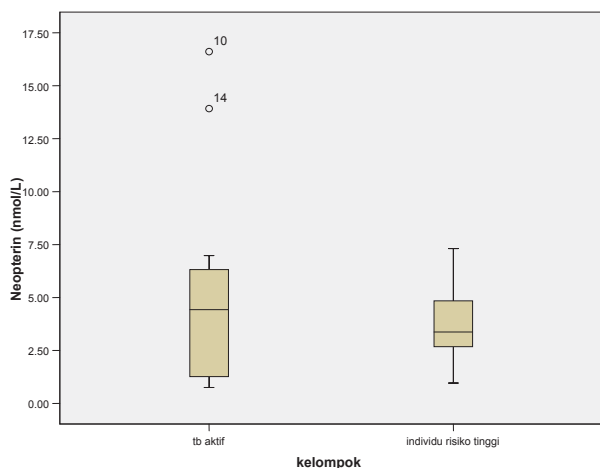
Pada penelitian ini didapatkan rerata hasil memeriksa tingkat serum neopterin di kelompok pasien tuberkulosis paru aktif sebesar $5,17 \pm 4,64$ nmol/L, rerata tingkat neopterin di kelompok individu sehat berkebahayaan tinggi sebesar $3,97 \pm 1,79$ nmol/L. Berdasarkan uji normalitas dengan uji Kolmogorov-Smirnov didapatkan data bersebaran normal ($p > 0,05$). Berdasarkan hasil analisis statistik dengan uji t-independen didapatkan tidak ada perbedaan bermakna tingkat serum neopterin antara kelompok pasien tuberkulosis paru aktif dan individu sehat berkebahayaan tinggi ($p = 0,357$). Tingkat serum neopterin pasien tuberkulosis paru aktif lebih tinggi tidak bermakna dibandingkan dengan yang individu sehat berkebahayaan tinggi (Tabel 1 dan Gambar 1).

Pada pemeriksaan serum peroksida (H_2O_2) didapatkan rerata tingkatannya di kelompok pasien tuberkulosis paru aktif sebesar 26,38 dengan simpang baku $\pm 3,00$ μM , rerata tingkat H_2O_2 kelompok individu sehat berkebahayaan tinggi sebesar 20,69 dengan simpang baku $\pm 4,46$ μM . Berdasarkan uji normalitas menurut Kolmogorov-Smirnov diperoleh

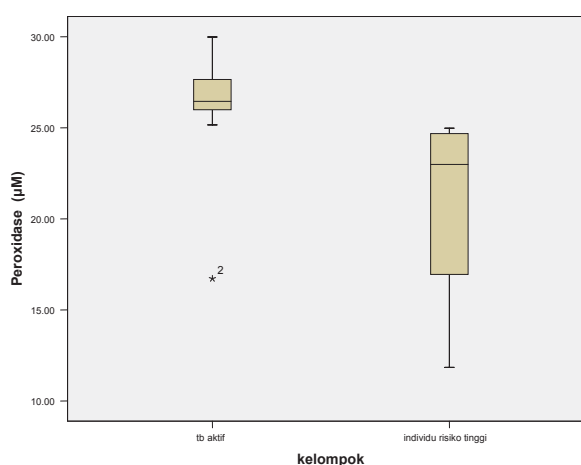
data tidak bersebaran normal ($p < 0,05$) (Tabel 1 dan Gambar 2).

Hasil analisis statistik dengan uji nonparametrik menurut Mann-Whitney didapatkan ada perbedaan bermakna tingkat serum peroksida (H_2O_2) antara kelompok pasien tuberkulosis paru aktif dan yang individu sehat berkebahayaan tinggi ($p = 0,000$). Tingkat serum peroksida (H_2O_2) pasien tuberkulosis paru aktif lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan yang kelompok individu sehat berkebahayaan tinggi.

Peningkatan hasil *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Intermediate* (RNI) merupakan akibat peningkatan fagositosis selama infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Hasil tersebut berasal dari aktivasi sitotoksik dan perlu ada penanggulangan yang berhasil-guna oleh sistem antioksidan. Peningkatan oksidatif yang berlebihan adalah gambaran khas aktivasi makrofag setelah kuman *Mycobacterium tuberculosis* masuk ke dalamnya. Penelitian yang dilakukan pada tahun 2009 oleh Akiibinu *et al.*⁹ menunjukkan terjadi peningkatan tingkat jumlah keseluruhan plasma peroksida di semua pasien dengan tuberkulosis paru sebelum pengobatan.⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Kwiatkowska *et al.*⁵ pada tahun 1999 juga menyebutkan terjadi peningkatan tingkat peroksida tingkat jumlah keseluruhan plasma di pasien tuberkulosis paru aktif, selain itu juga disebutkan bahwa ada beban radikal bebas yang tinggi dan peningkatan tingkat peroksida merupakan masa depan dari pasien yang mengalami tuberkulosis paru.⁵ Jumlah keseluruhan peroksida ini akan menurun secara bermakna setelah dua minggu diberikan pengobatan anti tuberkulosis dengan tambahan suplemen mikronutrien.⁹



Gambar 1. Plot rerata pemeriksaan serum neopterin di setiap kelompok



Gambar 2. Plot rerata pemeriksaan tingkat serum H_2O_2 setiap kelompok

Tabel 1. Pemeriksaan kadar serum neopterin dan peroksida (H₂O₂) pasien tuberkulosis paru aktif dan individu sehat berkebahayaan tinggi

No sampel	Tuberkulosis paru aktif		Individu sehat berkebahayaan tinggi	
	Neopterin (nmol/L)	H ₂ O ₂ (μM)	Neopterin (nmol/L)	H ₂ O ₂ (μM)
1	6,39	29,35	6,58	17,70
2	5,07	16,72	0,96	17,51
3	1,34	26,20	2,65	17,02
4	4,43	29,99	6,49	16,43
5	0,75	26,40	3,20	24,84
6	3,96	28,61	2,69	24,71
7	1,19	27,16	4,05	24,62
8	6,98	26,48	7,31	22,99
9	0,97	25,16	2,67	24,98
10	16,61	26,32	3,37	24,64
11	0,98	26,45	4,51	24,72
12	4,66	27,88	3,35	24,65
13	6,25	25,78	2,19	11,84
14	13,92	25,74	5,17	16,87
15	4,12	27,43	4,36	16,82
Rerata	5,17±4,64	26,38±3,00	3,97±1,79	20,69±4,46

Pada penelitian ini dijumpai ada peningkatan tingkat serum peroksida di pasien tuberkulosis paru aktif dan bermakna dibandingkan dengan kelompok individu berkebahayaan tinggi. Hal ini mungkin disebabkan aktivasi yang berlebihan dari makrofag untuk menyingkirkan jumlah kuman *Mycobacterium tuberculosis* dalam jaringan paru. Di samping itu ada respons inflamasi dengan pengeluaran mediator inflamasi dalam vaskular dapat memicu makrofag seluruh tubuh untuk hiperaktif, sehingga dapat menghasilkan peroksida yang berlebih.

Adanya kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat memicu transformasi makrofag dari kondisi istirahat menjadi hiperaktif dengan tanda seperti: peningkatan penyerapan oksigen dan jumlah serta pembesaran organel seperti: mitokondria, lisosom dan ribosom. Di samping itu terdapat peningkatan jumlah pembuatan protein dan kecepatan fagositosis, juga ada faktor lain yang dapat memicu aktivitas makrofag yang berlebihan, yaitu *interferon gamma*, mediator inflamasi dan zat eksogen, seperti *polynosinic-cytidylic acid (poly Iic)*. Perubahan makrofag ini berfungsi dalam kemampuannya untuk menghancurkan mikroorganisme intrasel (*Mycobacterium tuberculosis*). Setiap kegagalan fagositosis terhadap *Mycobacterium tuberculosis* oleh makrofag yang aktif, maka akan dilepaskan hidrogen peroksida/peroksida (H₂O₂). Hidrogen peroksida ini akan dikeluarkan terus menerus oleh makrofag, sehingga terjadi peningkatan radikal bebas pasien tuberkulosis paru aktif.^{4,10}

Selama aktivasi sistem kekebalan tubuh, neopterin yang merupakan derivat *pteridine* dihasilkan dan dilepaskan oleh makrofag di manusia yang dirangsang

oleh IFN-γ. Peningkatan kepekatan neopterin telah ditemukan bernasab dengan tingkat keparahan penyakit menular, termasuk keradangan paru dan sepsis. Beberapa kajian menunjukkan bahwa neopterin tidak hanya petanda, tetapi mediator dari sistem kekebalan tubuh yang menunjukkan fungsi biokimiawi yang berbeda. Neopterin memainkan peran penting dalam modulasi *oxygen radical-mediated processes* dan neopterin dilaporkan dapat mengaktivasi ROS yang peka terhadap faktor transkripsi NF-κB. NF-κB telah diidentifikasi sebagai faktor transkripsi kunci pengendalian dampak sitokin dan stres oksidatif yang diatur oleh ekspresi gen.¹¹

Pada penelitian ini ditemukan bahwa tingkat serum neopterin pasien tuberkulosis aktif lebih tinggi secara tidak bermakna dibandingkan dengan individu sehat berkebahayaan tinggi. Hal ini mungkin disebabkan karena belum teraktivasinya seluruh makrofag dalam tubuh pasien tuberkulosis paru aktif, sehingga ekskresi neopterin ke dalam peredaran tidak sempurna. Di samping itu kelompok individu sehat berkebahayaan tinggi kemungkinan mengalami inflamasi yang penyebabnya bukan berasal dari keradangan paru yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Mengingat penyakit tuberkulosis paru aktif, merupakan proses yang terjadi di tempat organ paru, makrofag yang teraktivasi lebih banyak berada di organ paru dan neopterin yang dihasilkan lebih banyak berasal dari jaringan paru. Hal ini perlu dikaji lebih dalam mengenai tingkat neopterin yang disekresikan oleh makrofag jaringan paru itu sendiri di pasien tuberkulosis paru aktif.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Immanuel *et al.*¹² menemukan bahwa tingkat serum neopterin pasien tuberkulosis paru secara bermakna lebih tinggi dibandingkan dengan individu sehat. Hasil neopterin dari *Peripheral Blood Mononuclear Cell* (PBMC) di pasien tuberkulosis paru secara bermakna lebih tinggi dibandingkan dengan individu sehat. Namun tingkat neopterin dari PBMC yang dirangsang dengan *Purified Protein Derivative* (PPD) tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kelompok pasien tuberkulosis dan yang individu sehat.¹²

SIMPULAN

Rerata tingkat neopterin di kelompok pasien tuberkulosis paru aktif sebesar $5,17 \pm 4,64$ nmol/L, rerata tingkat neopterin di kelompok individu sehat berkebahayaan tinggi sebesar $3,97 \pm 1,79$ nmol/L. Tingkat serum neopterin antara kelompok pasien tuberkulosis paru aktif dan individu sehat berkebahayaan tinggi tidak ada perbedaan bermakna. Rerata tingkat serum H₂O₂ kelompok pasien tuberkulosis paru aktif sebesar $26,38 \pm 3,00$ μ M, sedangkan rerata tingkat H₂O₂ kelompok individu sehat berkebahayaan tinggi sebesar $20,69 \pm 4,46$ μ M. Tingkat serum (H₂O₂) antara kelompok pasien tuberkulosis paru aktif dengan yang individu sehat berkebahayaan tinggi ada perbedaan bermakna. Peningkatan aktivitas makrofag dalam menyingkirkan kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang belum sempurna menyebabkan tingkat neopterin dalam serum tidak meningkat secara bermakna. Di samping itu mengingat penyakit tuberkulosis paru terjadi di tempat jaringan paru, maka lebih banyak makrofag jaringan paru yang teraktivasi. Peningkatan aktivasi makrofag jaringan paru di pasien tuberkulosis paru aktif tidak tepat guna dalam menyingkirkan kuman *Mycobacterium tuberculosis*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chandara I, Lalitha VK, Silambu C, Padmapriyadarsini C, Rehman F, Iliayas S, *et al.* Serum neopterin levels in HIVinfected patients with and without tuberculosis. *Indian J Med Res* 2005; 121(1): 220–5.
2. Klein J. In textbook of Immunology. Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1989; 331.
3. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 175–87.
4. Wiid I, Seaman T, Hoal EG, Benade AJ, Van Helden PD. Total antioxidant levels are low during active TB and rise with anti-tuberculosis therapy. *IUBMB life*. 2004; 56(2): 101–6.
5. Kwiatkowska S, Piasecka G, Zieba M, Piotrowski W, Nowak D. Increased serum concentrations of conjugated dienes and malondialdehyde in patients with pulmonary tuberculosis. *Respiratory Medicine*. 1999; 93(4): 272–6.
6. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J. Future Biomarkers for detection of Ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2005; 51: 810–24.
7. Avanzas P, Arroyo ER, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Quiles J, *et al.* Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pan coronary plaque vulnerability) in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2004; 90: 847–52.
8. Ozmeric N, Baydar T, Bodur A, Engin AB, U Raz A, Eren K, *et al.* (Levels of neopterin, a marker of immune cell activation in gingival crevicular fluid, saliva, and urine in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 2002; 73(7): 720–5.
9. Akiibinu MO, Arinola OG, Ogunyemi EO. Plasma neopterin and peroxidase levels in pulmonary tuberculosis patients on chemotherapy with or without micronutrient supplementation. *Pak J Med Sci*. 2009; 25(3): 380–385.
10. Halliwell B. Antioxidant and human disease; a general introduction. *Nutrition review*. 1997; 55(1): 44–52.
11. Hoffmann G, Rieder J, Smolny M, Seibel M, Wirleitner B, Fuchs D, and Schobersberger W. Neopterin induced expression of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in type II-like alveolar epithelial cells. *Clin Exp Immunol*. 1999; 118(3): 435–440.
12. Immanuel C, Swamy R, Kannapiran M, Vijayalakshmi S, Sundaram V, Jagannath K, Paramasivan CN. Neopterin as marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997; 1(2): 175–80.