



Status Antioksidan Glutation pada Pasien Tuberkulosis Paru di Balai Kesehatan Paru (BKPM) Makassar

Glutathione Antioxidant Status of Pulmonary Tuberculosis Patients in The Lung Health Center (BKPM) Makassar

✉ Ari Yuniastuti¹, Irawan Yusuf², Muh Nasrum Massi³, Budu⁴

¹Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang, Indonesia

^{2,3,4}Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar

Info Artikel

Sejarah Artikel:
Diterima Juli 2013
Disetujui Agustus 2013
Dipublikasikan September 2013

Keywords:

Pulmonary tuberculosis; glutamate cystein ligase; glutathione

Abstrak

Antioksidan merupakan senyawa untuk pertahanan tubuh host terhadap radikal bebas. Pada pasien tuberkulosis paru (TB paru), rendahnya antioksidan menyebabkan kerusakan jaringan. Salah satu antioksidan tubuh adalah glutation. Rendahnya glutation berhubungan dengan gangguan sistem imun, sehingga menyebabkan keparahan penyakit pada pasien TB paru. Penelitian ini bertujuan mengetahui kadar *glutation* plasma penderita tuberkulosis paru. Desain penelitian ini adalah kohort prospektif. Sampel TB paru dipilih di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM), Makassar yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dan sesuai kadatangan (*consecutive sampling*). Dua mililiter darah diambil dari setiap sampel, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar *glutation* dengan ELISA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar *glutation* sampel pasien TB paru sebelum pemberian obat antituberkulosis (OAT) sebesar $0,48383 \pm 0,0344$ mM dan setelah pemberian OAT sebesar $0,49465 \pm 0,0371$ mM. Setelah pemberian OAT kadar *glutation* mengalami peningkatan sebesar 2,2% meskipun masih lebih rendah dari kadar *glutation* normal.

Abstract

Antioxidants prevent hosts against free radicals. In pulmonary tuberculosis (TB) patients, the low level of antioxidants may cause tissue damage in oxidative hosts. One of antioxidants is glutathione. The poor glutathione level correlates with immune system disorder. The current study aimed to determine glutathione plasma levels in pulmonary tuberculosis patients. The study design was prospective cohort. Pulmonary TB samples were obtained from patients in the Lung Health Centre (BBKPM) in Makassar, and they were selected based on the inclusive and exclusive criteria and on their admittance times (a consecutive sampling technique). Two milliliters of blood was taken from each sample and the glutathione level was examined using ELISA. The study indicated that the glutathione level of the pulmonary TB patients before administered with antituberculosis drug was 0.48383 ± 0.0344 mM and after antituberculosis drug was 0.49465 ± 0.0371 mM. After administration of antituberculosis drug the glutathione level increased by 2.2%, although still lower than normal glutathione level.

PENDAHULUAN

Tuberkulosis paru (TBC) merupakan penyakit infeksi oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*, sebagai penyebab kematian terbesar di dunia dan masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius di negara berkembang termasuk Indonesia (Aditama 2008).

Saat tubuh terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*, maka sistem imun akan merespon infeksi bakteri tersebut dengan fagositosis makrofag melalui peristiwa *Respiratory burst* (Kwiatsoka *et al* 1999). *Respiratory burst* menyebabkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Intermediate* (RNI) di paru-paru. Peningkatan ROS ini, dapat menimbulkan cedera jaringan dan peradangan di paru. Kondisi ini lebih lanjut memberikan kontribusi terhadap terjadinya defisiensi imun (Plit *et al* 1998). Peningkatan ROS dapat pula terjadi akibat pemberian obat yang terus menerus dan berulang sehingga memberikan efek *Adverse drug reaction* bagi metabolisme dan biomolekuler tubuh, mengingat secara genetik setiap individu memiliki respon yang berbeda terhadap obat. Namun demikian perlu kajian lebih lanjut, hubungan antara peningkatan ROS dengan terapi OAT pada pasien TB paru.

Peningkatan ROS dan RNI menyebabkan peningkatan penggunaan antioksidan endogen (seperti *glutation*) untuk menetralkan ROS. Bila terjadi peningkatan ROS pada paru sedangkan kapasitas detoksifikasi antioksidan endogen tetap atau bahkan kurang (misalnya kondisi malnutrisi), maka terjadi ketidak seimbangan oksidan dan antioksidan sehingga terjadi stres oksidatif pada pasien TB (Tostman *et al* 2007; Akiibinu *et al* 2011; Taha dan Imad 2010; Saraswathy *et al* 2012). Stres oksidatif dapat menyebabkan beberapa keadaan yang kurang menguntungkan, seperti : gangguan sinyal transduksi terhadap *Mycobacterium tuberculosis*, gangguan sintesis DNA dan RNA, sintesis protein dan menyebabkan resistensi OAT dan berhubungan dengan mekanisme patogenesis TB (Kumar *et al* 2011).

Tubuh memiliki sistem perlindungan yang kompleks dan komprehensif untuk mengatasi kerusakan oksidatif (stres oksidatif), disebut sebagai **antioksidan**. *Glutation* (GSH) merupakan salah satu antioksidan yang berperan pada regulasi sistem imun. *Glutation* berperan sebagai komponen utama dalam *respiratory burst* (Seres *et al* 2000), merupakan antioksidan dalam melindungi sel paru dari inflamasi, melindungi sel dari pengaruh toksik ROS dan RNI serta memiliki efek antimikroba secara langsung dengan meningkatkan kekebalan tubuh dan menghambat pertumbuhan

Mycobacterium tuberculosis, mengontrol pertumbuhan intraseluler *Mycobacterium tuberculosis* pada makrofag, memiliki aktivitas antimikobakteria yang berperan sebagai pembawa *nitric oxide* (NO), sebagai molekul efektor pada imunitas seluler untuk pertahanan tubuh terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Venketaraman *et al* 2003; Venketaraman *et al* 2005; Venketaraman *et al* 2006; Dayaram *et al* 2006; Connel dan Venketaraman 2009). Hal ini menunjukkan bahwa betapa pentingnya antioksidan *glutation* bagi tubuh kita. Pada pasien TB paru, *glutation* tidak hanya memiliki aktivitas anti-mikobakteri langsung tetapi juga dapat mengatur fungsi sel kekebalan tubuh untuk mengendalikan infeksi *Mycobacterium tuberculosis*.

Berdasarkan penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pada pasien TB paru terjadi penurunan status total antioksidan (Akiibinu *et al* 2008; Reddy *et al* 2009; Taha and Imad 2010; Parchwani *et al* 2011), kapasitas total antioksidan (Suresh *et al* 2010; Hashmi *et al* 2012) aktivitas antioksidan *superoksid dismutase* (Mohod *et al* 2011; Hashmi *et al* 2012), enzim *katalase* (Akiibinu *et al* 2011), vitamin C (Mohod *et al* 2011) dan vitamin E (Lamsal *et al* 2007). Belum pernah dilaporkan tentang status antioksidan *glutation* pasien TB paru sebelum terapi obat antituberkulosis (OAT) maupun setelah terapi OAT. Oleh karena itu dilakukan penelitian ini yang bertujuan untuk mengetahui kadar *glutation* pada pasien TB paru.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian Kohort prospektif, dilakukan di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BKPM) dan Laboratorium Mikrobiologi RS Pendidikan Universitas Hasanuddin. Populasi pada penelitian ini adalah semua penderita TB paru yang datang berobat ke Balai Kesehatan Paru Masyarakat (BKPM). Jumlah sampel penelitian sebanyak 80 pasien TB paru. Sampel diperoleh berdasarkan urutan kedatangan pasien berobat ke BKPM selama periode penelitian (*consecutive sampling from admission*). Bahan penelitian yang digunakan yaitu sampel darah perifer individu penderita tuberkulosis paru, methanol + BHT 0,05%; Chloroform, air suling steril, Kit *Glutation* (Cubios Lab, USA). Alat-alat yang digunakan meliputi spuit 5 ml, tourniquet, tabung EDTA, tabung vacutainer, sentrifus kecepatan 6000 rpm, tabung ependrof, hand glove, Laminar Air Flow, dan ELISA reader. Pemeriksaan sputum bakteri tahan asam (BTA) dilakukan secara mikroskopik langsung dengan pewarnaan Ziehl Neelson. Sedangkan pemerik-

Tabel 1. Karakteristik dan Uji Homogenitas Sampel Penelitian

Variabel	Jumlah	P
Jenis Kelamin		0,000
Laki-laki	47	
Perempuan	33	
Total	80	
Kelompok Umur (th)		0,000
< 19	4	
20-34	30	
35-50	36	
>51	10	
Total	80	
Berat Badan (kg)		0,000
< 30	-	
31-45	40	
46-55	34	
56-65	5	
>66	1	
Total	80	
Tinggi Badan (cm)		0,000
< 140	1	
141-155	24	
156-165	40	
>166	15	
Total	80	
IMT		0,000
< 18,5	43	
18.6-22.9	34	
>25	3	
Total	80	

Sumber data primer

saan kadar Glutation menggunakan KIT-ELISA Reader yang dilakukan di laboratorium Mikrobiologi RS Pendidikan Universitas Hasanuddin. Sebelum dilakukan analisis data, data di-entry dalam file komputer dan di *cleaning*, setelah itu dilakukan analisis statistik deskriptif dan analitik serta uji homogenitas *Shapiro wilk* untuk melihat normalitas distribusi data. Dalam analisis deskriptif, dihitung nilai kecenderungan sentral (*mean* dan *median*) dan sebaran (*Standard Deviasi*). Untuk mencari perbedaan kadar glutathion awal dan akhir diantara sampel menggunakan uji *Wilcoxon Rank Test*. Sedangkan untuk mengetahui hubungan kadar glutathion dengan bakteri tahan asam (BTA) menggunakan uji *Pearson's correlation*. Analisis statistik dibantu dengan program SPSS 12 for windows (Dahlan 2011). Nilai signifikansi yang digunakan dalam penelitian ini ada-

lah $p < 0,05$, dengan tingkat kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambaran karakteristik data pasien TB dalam penelitian ini disajikan secara deskriptif dapat dijelaskan dalam Tabel 1.

Tabel 1 menyajikan distribusi sampel penelitian berdasarkan jenis kelamin, kelompok umur, berat badan, tinggi badan, Indeks Massa Tubuh (IMT) dan sputum Bakteri Tahan Asam (BTA). Subyek laki-laki sebanyak 47 orang (58,7%), lebih tinggi dibanding subyek perempuan yaitu sebanyak 33 orang (41,2%). Rentang umur responden penelitian 15 sampai 60 tahun. Kelompok umur produktif yaitu dalam rentang umur 20-50 tahun. Hasil penelitian ini menunjukkan rentang usia 20-34 sebanyak 30 orang (37,5%) dan rentang

Tabel 2. Kadar Glutation dan Sputum BTA sebelum dan setelah pemberian OAT

Terapi OAT	Kadar Glutation	Sputum BTA			
		(+++)	(++)	(+)	(-)
Sebelum	0,48383±0,0344	10	11	59	-
Setelah	0,49465±0,0371	-	6	21	53

usia 35-50 tahun sebanyak 36 orang (45%), hal ini menunjukkan bahwa rata-rata penderita TB paru adalah pada individu yang produktif dengan total penderita sebanyak 66 orang (82,5%). Berat badan terbanyak pada rentang 31-45 kg (52,4%), dan tinggi badan terbanyak pada rentang 156-165 cm (51,5%). Indeks Massa Tubuh (IMT) terbanyak adalah dibawah 18,5 (58,3%). Sputum Bakteri Tahan Asam (BTA) sebelum pemberian obat anti tuberkulosis (OAT) terbanyak adalah BTA (+) (59 pasien) dan setelah pemberian OAT terbanyak adalah negatif (53 pasien), meskipun masih ada yang positif. Data sputum Bakteri Tahan Asam (BTA) disajikan sebagai data pendukung untuk mengetahui respon pasien TB paru terhadap obat antituberkulosis (OAT) (Tabel 2).

Data kadar glutathion diperoleh pada awal pemeriksaan, yaitu sebelum pasien mendapat terapi obat antituberkulosis (OAT) dan akhir pemeriksaan yaitu setelah pasien mendapat terapi obat antituberkulosis selama 6 bulan. Selanjutnya dari data tersebut dicari rata-ratanya (*mean*) dan simpangan bakunya (*SD*). Tabel 2 di atas menunjukkan bahwa rerata kadar glutathion awal sebelum pemberian OAT (0,48383±0,0344) dan setelah pemberian OAT (0,49465±0,0371). Berdasarkan uji *Saphiro-Wilk* data kadar glutathion berdistribusi tidak normal, sehingga uji beda antar variabel menggunakan uji *Wilcoxon Rank Test* dengan tingkat kemaknaan $p < 0,005$. Berdasarkan uji statistik *Wilcoxon Rank test* tidak terdapat perbedaan signifikan antara kadar glutathion sebelum pemberian OAT dengan kadar glutathion setelah pemberian OAT ($p=0,506$).

Berdasarkan uji statistik tidak terdapat hubungan antara kadar glutathion sebelum pemberian OAT dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) ($p=0,166$). Demikian pula dengan kadar glutathion setelah pemberian OAT tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan IMT ($p=0,735$).

Sputum BTA sebelum pemberian OAT menunjukkan hasil BTA (+++) 10 orang (12,5%), BTA (++) 11 orang (13,75%), BTA (+) 59 orang (73,75%). Setelah OAT pasien menjadi BTA (-) sebanyak 53 orang (92,4%) dan BTA (+) sebanyak 21 orang (7,6%) dan BTA (++) sebanyak 6 orang (7,5%). Untuk melihat normalitas distribusi data dan homogenitasnya, data diuji dengan uji

Saphiro-Wilk, pada tingkat kemaknaan $P > 0,05$.

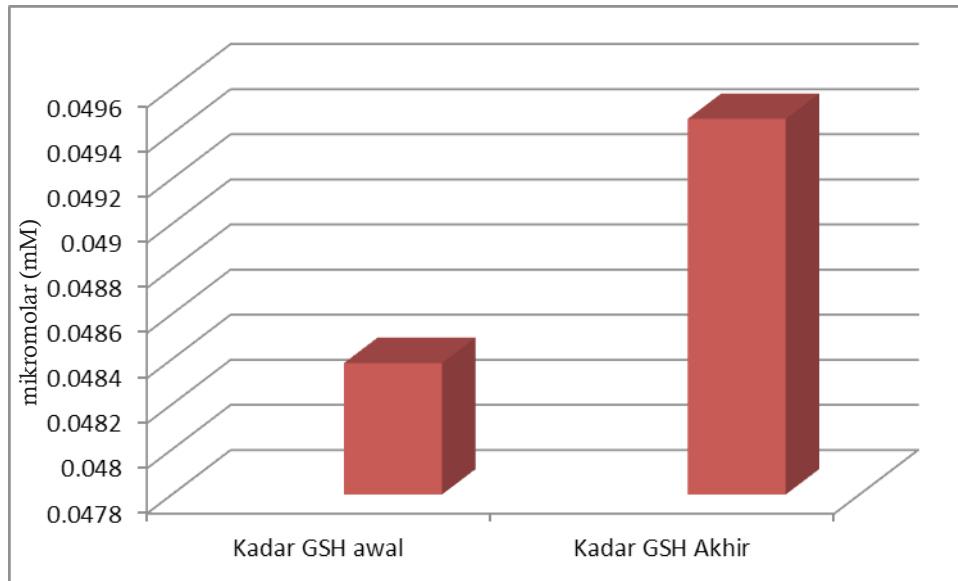
Data sputum BTA pasien TB paru berdistribusi data tidak normal, sehingga untuk melihat perbedaan antara kadar BTA sebelum pemberian OAT dan setelah pemberian OAT dilakukan uji statistik *Wilcoxon Rank test*. Berdasarkan hasil uji statistik menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara sputum BTA sebelum pemberian OAT dan setelah pemberian OAT ($p=0,00$). Untuk melihat hubungan antara kadar glutathion sebelum pemberian OAT dengan sputum BTA sebelum pemberian OAT serta hubungan kadar glutathion setelah pemberian OAT dengan sputum BTA setelah pemberian OAT dilakukan uji statistik *Pearson's Correlation*. Berdasarkan hasil uji statistik *Pearson's correlation* menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara kadar glutathion dengan sputum BTA sebelum pemberian OAT ($p=1,88$). Sedangkan setelah pemberian OAT selama menunjukkan adanya hubungan antara kadar glutathion dengan sputum BTA ($p=0,00$).

Gambaran perbandingan kadar glutathion awal dan akhir pada pasien tuberkulosis paru disajikan pada diagram Gambar 1.

Glutathion (GSH) memiliki peran fisiologis penting dalam pemeliharaan tingkat jaringan, penting untuk menjaga kesehatan dan mencegah pengembangan berbagai penyakit. Glutathion (GSH) adalah prekursor untuk GSNO, dan GSNO merupakan bentuk aktif dari ikatan GSH dengan *Nitric Oxide* (NO) sebagai yang dapat berperan sebagai agen antimikroba (Venketaraman *et al* 2005).

Hipotesis Spallholz (1987) menyatakan bahwa : "GSH secara struktural mirip dengan prekursor antibiotik yang diproduksi oleh jamur genus *Penicillium* dan *Cephalosporium*". Berpotensi mengkonversi beta lactam bentuk dari GSH, derivat glutacilin untuk menjadi penicillin, sehingga timbul pertanyaan menarik apakah GSH secara universal dapat digunakan sebagai prekursor antibiotik dalam sel makhluk hidup. Dinding sel mikobakteri mungkin memiliki sensitivitas intrinsik terhadap struktur ini.

Rerata kadar GSH pasien TB paru sebelum diberi obat anti tuberkulosis (OAT) adalah sebesar (0,48383±0,0344) lebih rendah dibanding rerata kadar GSH setelah konsumsi OAT



Gambar 1. Diagram Kadar Glutation awal dan akhir pada pasien tuberkulosis paru

selama 6 bulan adalah sebesar $(0,49465 \pm 0,0371)$ mM. Meskipun kadar GSH awal lebih rendah daripada kadar GSH akhir, berdasarkan uji *Wilcoxon Rank test* kadar GSH awal dan kadar GSH akhir tidak berbeda bermakna ($p=0,506$). Hal ini menunjukkan bahwa pada awal terinfeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis*, kadar GSH mengalami penurunan di bawah kadar GSH normal (kadar GSH normal 2-8mM). Setelah pengobatan selama 6 bulan kadar GSH mengalami peningkatan meskipun belum mencapai normal, namun pasien TB paru sudah dinyatakan sembuh dan tidak perlu pengobatan kembali dengan indikator pemeriksaan BTA sputumnya negatif (-).

Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian Palanisamy *et al* (2011) yang menyatakan bahwa kadar glutation darah pada marmut yang diinfeksi *M. tuberculosis* mengalami penurunan yang signifikan pada hari ke-30 dan 60 setelah infeksi dibandingkan dengan hewan sehat. Peneliti lain menyatakan bahwa antioksidan penting seperti asam askorbat dan glutation mengalami penurunan dalam serum pasien tuberkulosis (Madebo *et al* 2003). Penurunan GSH intraseluler dan sistein plasma diamati pada pasien HIV adalah karena stres oksidatif kronis, yang dapat menyebabkan perkembangan penyakit (Morris *et al* 2010)

Kadar GSH pasien TB paru tidak berhubungan secara signifikan dengan indeks massa tubuh, dalam arti berapapun nilai indkes massa tubuh tidak memperi pengaurh terhadap kadar glutation. Kadar glutation lebih dipengaruhi oleh kondisi adanya ketidakseimbangan antara antioksidan dan oksidan di dalam tubuh. Bila terjadi

stress oksidatif atau ketidak seimbangan antara antioksidan dan oksidan maka hal ini memicu terjadinya perubahan kadar antioksidan glutation.

Kadar GSH pasien TB paru sebelum pemberian OAT tidak memiliki hubungan signifikan dengan sputum BTA. Sedangkan kadar GSH memiliki hubungan signifikan dengan sputum BTA setelah pemberian OAT. Hal ini menunjukkan bahwa setelah pemberian OAT kadar GSH mengalami peningkatan dan secara signifikan glutation berpengaruh terhadap infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yaitu sebagai antimikobakteri.

Berdasarkan penelitian Venketaraman *et al* (2005) menyatakan bahwa *Mycobacterium tuberculosis* sensitif terhadap kadar GSH 5 mM dan 5 mM GSNO (Venketaraman *et al* 2005). Sensitivitas *Mycobacterium tuberculosis* terhadap GSNO karena efek bakterisida NO dilepaskan dari GSNO kompleks. Mekanisme kerja antimikobakterial GSH belum diketahui dengan pasti, kemungkinan karena mikobakteri tidak mensintesis GSH, tetapi mengandung mycothiol yang berfungsi mengurangi pengaruh oksidan. Bila bakteri terpapar oleh konsentrasi GSH yang tinggi maka dapat menimbulkan ketidakseimbangan redoks sehingga menghambat pertumbuhannya (Venketaraman *et al* 2005; Dayaram *et al* 2006).

Glutation memainkan peran penting dalam kekebalan bawaan terhadap infeksi TB (Venketaraman *et al* 2003; Venketaraman *et al* 2005). Glutation berpengaruh pada pertumbuhan H37Rv secara *in vitro* (Venketaraman *et al* 2005). Penelitian secara *In vitro* menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar GSH intraselu-

ler dalam kelangsungan sel hidup, mengubah dan meningkatkan fungsi sel T, aktivasi NF- κ B, dan sensitivitas TNF- α , kematian sel (Denneke and Fanburg 1989).

Ketika sel inang menghasilkan ROI dan RNI, ada juga sintesis simultan GSH dalam memerintahkan untuk melindungi sel inang dari efek racun dari ROI dan RNI. Oksida nitrat (NO) telah terbukti dapat menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* dalam sistem pernafasan. NO juga bereaksi dengan GSH untuk membentuk S-nitrosoglutathione (GSNO), dan dengan demikian, GSNO dianggap sebagai donor NO (Venketaraman *et al* 2003). Formasi dari GSNO kemungkinan akan meningkatkan aktivitas NO, dan pelepasan NO dari kompleks GSNO menyebabkan kematian patogen (Venketaraman *et al* 2003). GSH dan GSNO berperan dalam pengendalian pertumbuhan mikobakterium di dalam makrofag (Venketaraman *et al* 2003).

Penurunan GSH secara parsial telah terbukti menurunkan fungsi kekebalan tubuh dan meningkatkan kerentanan terhadap berbagai xenobiotik dan kerusakan oksidatif. GSH sangat penting untuk beberapa fungsi sistem kekebalan tubuh, baik bawaan dan adaptif, termasuk proliferasi T-limfosit. Aktivitas fagositosis neutrofil polimorfonuklear (PMN) dan fungsi sel dendritik, dan juga penting untuk langkah pertama imunitas adaptif, yang terdiri dari presentasi antigen oleh sel antigen-penyajian (APC).

Mycobacterium tuberculosis adalah patogen intraseluler yang tumbuh di phagosomes, di mana dilindungi dari sistem kekebalan efektor seperti antibodi dan limfosit T. Pada tahun 1950-an beberapa literatur menunjukkan bahwa kadar GSH lebih rendah pada pasien dengan TB dibanding individu normal. Penelitian Venketaraman *et al* (2005) tentang efek GSH pada infeksi *M. tuberculosis* dipelajari secara mendalam. Menggunakan sel makrofag tikus, menunjukkan bahwa IFN- γ dan endotoksin meningkatkan produksi nitrat oksida (NO) dan aktivitas bakterisida, dan penurunan GSH, dimana GSH bereaksi dengan NO untuk membentuk S-nitrosoglutathione (GSNO). Pada kondisi eksperimental, deplesi GSH karena BSO menghambat aktivitas mikrobisida makrofag. Sementara itu prekursor NAC mengalami peningkatan dalam membunuh mikobakteri intraseluler pada makrofag manusia, namun biasanya tidak terlalu efektif dalam membunuh mikobakteri (Venketaraman *et al* 2003; Venketaraman *et al* 2005). Secara *in vitro*, GSH dan GSNO memiliki aktivitas langsung sebagai bakterisida terhadap patogen ini (Green *et al* 2000).

Glutation merupakan molekul penting tidak hanya dalam bertindak sebagai antioksidan, tetapi bila tidak stres oksidatif, berperan sebagai molekul sinyal endogen. Mekanisme molekuler peraturan redoks GSH sedang aktif diselidiki dan telah sebagian diidentifikasi (Ghezzi and Smplicio 2007; Ghezzi 2005).

Glutation memfasilitasi pengendalian pertumbuhan intraseluler *Mycobacterium tuberculosis* makrofag manusia. Dengan kata lain, GSH memiliki aktivitas langsung sebagai anti-mikobakteri (Venketaraman *et al* 2003; Venketaraman *et al* 2005; Dayaram *et al* 2006). Glutation tidak hanya memiliki aktivitas anti-mikobakteri secara langsung tetapi juga dapat mengatur fungsi sel kekebalan untuk mengendalikan infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Terjadi penurunan kadar GSH secara signifikan dalam sel mononuklear darah perifer (PBMC) dan sel-sel darah merah (RBC) yang diisolasi dari individu sehat dan TB aktif (TB) (Venketaraman *et al* 2006; Venketaraman *et al* 2008).

Venketaraman *et al* (2008) melaporkan bahwa kadar GSH berkurang pada individu dengan TB paru dan penurunan kadar GSH ini berhubungan dengan peningkatan pertumbuhan *M. tuberculosis* dan peningkatan produksi sitokin proinflamasi. Penurunan kadar GSH berkorelasi dengan peningkatan pertumbuhan Mtb di dalam makrofag (Guerra *et al* 2011)

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dan kajian penelitian sebelumnya, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara polimorfisme gen GCL dengan infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan rendahnya kadar GSH pada pasien TB paru. Setelah pemberian OAT selama 6 bulan, kadar GSH mengalami peningkatan meskipun secara statistik tidak berbeda bermakna dengan kadar GSH awal. Artinya meskipun kadar GSH akhir telah mengalami peningkatan namun kadarnya masih di bawah kadar normal. Agar kadar GSH pasien TB menjadi normal perlu suplemen antioksidan eksogen dan waktu pemberian yang lebih lama, bisa lebih dari 6 bulan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Direktorat Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi melalui Lembaga Penelitian dan pengabdian kepada Masyarakat yang telah memberikan Hibah Penelitian Fundamental tahun 2012.

DAFTAR PUSTAKA

- Aditama TY. (2008). *Tuberkulosis Masalah dan Perkembangannya*. Pidato Pengukuhan Guru Besar Tetap dalam Bidang Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK UI. UI Press: Jakarta. hal : 22-27.
- Akiibinu MO, Ogunyemi OE, Arinola OG, Adenaike AF, and Adegoke OD. (2008). Assessment of Antioxidants and Nutritional Status of Pulmonary Tuberculosis Patients in Nigeria. *Eur. J. Gen. Med.* 5(4): 208-211.
- _____. (2011). Levels of Oxidative Metabolites, Antioxidants and Neopterin in Nigerian Pulmonary Tuberculosis Patients. *Eur. J. Gen. Med.* 8(3): 213-218.
- Connell ND, and Venketaraman V. (2009). Control of *Mycobacterium tuberculosis* infection by Glutathione Recent Patients on Anti-Infective. *Drug Discovery* 4;214-226
- Dahlan MS. (2011). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan : Deskriptif, Bivariat, dan Multivariat dilengkapi aplikasi dengan menggunakan SPSS*. Salemba Medika : Jakarta.
- Dayaram YK, Talaue MT, Connell ND, and Venketaraman V. (2006). Characterization of a glutathione metabolic mutant of *Mycobacterium tuberculosis* and its resistance to glutathione and Nitrosoglutathione. *J Bacteriology* 188: 1364-1372
- Deneke SM, and Fanburg BL. (1989). Regulation of cellular glutathione. *Am J Physiol* 257(4 Pt 1): L163-173.
- Ghezzi P. (2005). Regulation of protein function by glutathionylation. *Free Radic Res.* 39(6):573-580.
- Ghezzi P, and Simplicio P. (2007). Glutathionylation pathways in drug response. *Curr Opin Pharmacol.* 7(4):398-403.
- Green RM, A. Seth, and ND Connell. (2000). A peptide permease mutant of *Mycobacterium bovis* BCG resistant to the toxic peptides glutathione and S-nitrosoglutathione. *Infect. Immun* 68:429-436.
- Guerra C, Devin M, Andrea S, Steven K, Meshare F, Dennis G, Michelle T, Frederick G, Fadi TK, and Venketaraman V. (2011). Glutathione and Adaptive Immune Response Against *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Healthy and HIV Infected Individual. *PLoSOne* 6(12):e28378.
- Hashmi MA, Bilal A, Syed IAS, and Muhammad IUK. (2012). Antioxidant Capacity and Lipid Peroxidation Product in Pulmonary Tuberculosis. *Al Ameen J Med Sci* 5 (3):313-319
- Kumar A, Aisha F, Ioni G, Vikram S, Mary H, and Adrie JCS. (2011). Redox Homeostasis in *Mycobacteria* : The Key to Tuberculosis Control ? *Expert Review in Molecular Medicine* 13:39-49.
- Kwiatkowska S, Piasecka G, Zieba M, Piotmoski W, and Nowak D. (1999). Increased Serum Concentration of Conjugated malondialdehyde in patients with pulmonary tuberculosis. *Respir Med.* 93:272-276.
- Lamsal M, Narayan G, Narendra B, Bishamber DT, Shymal KB, and Nirmal B. (2007). Evaluation of Lipid Peroxidation Product, Nitrite And Antioxidant Levels In Newly Diagnosed And Two Months Follow-Up Patients With Pulmonary Tuberculosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 38(4):695-703
- Madebo T, Bernt L, Pal A, and Roef KB. (2003). Circulating Antioxidants and Lipid Peroxidation Products in Treated Tuberculosis Patients in Ethiopia. *Am J. Clin. Nutr.* 78: 117-122.
- Mohod K, Archana D, and Smith K. (2011). Status of Oxidants and Antioxidants in Pulmonary Tuberculosis With Varying Bacillary Load. *Journal of Experimental Science* 2(6):35-37.
- Morris D, Carlos G, Clare D, and Hyoung O. (2010). Unveiling The Mechanism for Decreased Glutathione in Individuaks with HIV Infection. *Clinical and Developmental Immunology*. Page:1-10.
- Palanisamy GS, Natalie MK, David FA, Crystal AS, Ian MO, Randall JB. (2011). Evidence for Oxidative Stress and Defective Antioxidant Response in Guinea Pigs with Tuberculosis. *PLoS One.* 6(10): 26254: 1-13.
- Parchwani D, Singh SP, and Digisha P. (2011). Total Antioxidant Status and Lipid Peroxides in patient With Pulmonary Tuberculosis. *National Journal of Community Medicine* 2(2):225-228.
- Plit ML, Theron AJ, Fickl H, Van Rensburg, CE Pendel S, and Anderson R. (1998). Influence Of Antimicrobial Chemotherapy And Smoking Status On The Plasma Concentration Of Vitamin C, Vitamin E, Beta-Carotene, Acute Phase Reactants, Iron And Lipid Petroxides In Patients With Pulmonary Tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2:590-596.
- Reddy YN, Murthy SV, Krishna DR, and MC Prabhakar. (2009). Oxidative metabolic changes in pleural fluid of tuberculosis patients. *Bangladesh J Pharmacol* 4: 69-72.
- Spallholz JE. (1987). Glutathione: is it an evolutionary vestige of the penicillins? *Med. Hypoth.* 23:253-257
- Saraswathy SD, and Devi CSS. (2012). Antitubercular drugs induced hepatic oxidative stress and ultrastructural changes in rats. *BMC Infectious Disease* 12(suppl1):85-92
- Seres T, Knickelbein RG, Warshaw JB, and Johnson RB Jr. (2000). The Phagocytosis-Associated Respiratory Burst in Human Monocyte Is Associated with Increased Uptake of Glutathione. *J Immunol.* 165:3333-3340
- Suresh DR, Vamseedhar A, Krishneppa P, and Ham-saveena. (2010). Immunological Correlation of Oxidative Stress Markers in Tuberculosis Patients. *Int. J. Biol. Med. Res.* 1(4):185-187.
- Taha DA, and Imad AJT. (2010). Antioxidant status, C-Reactive Protein and Status in Patient

- with Pulmonary tuberculosis. *SQU MED.J* 10 (3):361-369.
- Tostman A, Boeree MJ, Aarnouts RE, de Lange WC, Van der Ven AJAM, and Dekhuijzen R. (2007). Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23:192–202
- Venketaraman V, Dayaram YK, Amin AG, Ngo R, Green RM, Talaue MT, Mann J, and Connell ND. (2003). Role of glutathione in macrophage control of Mycobacteria. *Infect Immunity* 71(4): 1864–71
- Venketaraman V, Dayaram YK, Talaue MT, dan Connell ND. (2005). Glutathione and Nitrosogluta-
thione in macrophage defense against M. tuberculosis. *Infect Immunity* 73: 1886–1889
- Venketaraman V, Rodgers T, Linares R, Reilly N, Swaminathan S, Hom D, Millman AC, Wallis R, and Connell ND. (2006). Glutathione and growth inhibition *Mycobacterium tuberculosis* in healthy and HIV infected subjects. *AIDS Research and Therapy* 3(5):1-12.
- Venketaraman V, Millman A, Salman M, Swaminathan S, Goetz M, Lardizabal A, David H, and Connell DN. (2008). Glutathione levels and immune responses in tuberculosis patients. *Microbiol Pathogenesis* 44(3):255-261