

# Peningkatan Kadar 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) Urine pada Pasien Dermatitis Atopik Anak

## *(Increasing of Urinary 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) Levels in Children with Atopic Dermatitis)*

**Shakti Indraprasta, Iskandar Zulkarnain, Evy Ervianti**

*Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*

*Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya*

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit inflamasi kronis kulit yang terjadi pada individu dengan diatesis alergi. *Reactive oxygen species* (ROS) dianggap terlibat dalam patogenesis inflamasi alergi. 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) merupakan suatu penanda kerusakan basa DNA oksidatif. Penelitian terdahulu tentang kadar 8-OHdG urine pada DA anak menunjukkan hasil yang bervariasi. **Tujuan:** Mengevaluasi kadar 8-OHdG urine pasien DA anak di Unit Rawat Jalan RSUD Dr. Soetomo Surabaya. **Metode:** Penelitian deskriptif observasional potong lintang, pasien DA pada anak-anak yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selama periode waktu 3 bulan (Maret hingga Juni 2016). Dilakukan pengambilan sampel urine dan diperiksa 8-OHdG. **Hasil:** Rerata 8-OHdG urine pada pasien DA anak sebesar  $17,236 \pm 13,596$  ng/mL. Rerata 8-OHdG urine pada pasien DA anak dengan derajat keparahan ringan, sedang, dan berat masing-masing yaitu  $7,892 \pm 5,596$  ng/mL,  $16,006 \pm 13,662$  ng/mL, dan  $27,321 \pm 12,668$  ng/mL. **Simpulan:** Terdapat kecenderungan peningkatan kadar 8-OHdG urine sesuai dengan peningkatan derajat keparahan DA anak yang kemungkinan dapat disebabkan oleh peran stres oksidatif pada patogenesis DA. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui peran antioksidan pada DA dan hubungan antara derajat keparahan DA dengan kadar 8-OHdG urine.

**Kata kunci:** dermatitis atopik, 8-OHdG urine, stres oksidatif.

### **ABSTRACT**

**Background:** Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammation of the skin occurring in individuals with allergic diathesis. Reactive oxygen species (ROS) is assumed to be involved in the pathogenesis of allergic inflammation. 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) is a marker of oxidative DNA base damage. Previous research showed a various result in urinary 8-OHdG levels of AD in children. **Purpose:** To evaluate urinary 8-OHdG level of children with AD in Dermatology and Venereology Outpatient Clinic at Dr. Soetomo general hospital Surabaya. **Methods:** This is a descriptive observational cross sectional research in children with AD at Dermatology and Venereology Outpatient Clinic Dr. Soetomo hospital who qualified inclusion and exclusion criteria in three months period (March to June 2016). Urine sampling for 8-OHdG examination were underwent from all subjets. **Results:** Mean urinary 8-OHdG level of children with AD was  $17.236 \pm 13.596$  ng/mL. Mean urinary 8-OHdG level of AD in children with mild, moderate, and severe based on grade of severity were  $7.892 \pm 5.596$  ng/mL,  $16.006 \pm 13.662$  ng/mL, and  $27.321 \pm 12.668$  ng/mL respectively. **Conclusion:** There is a tendency of increased levels of urinary 8-OHdG in accordance with increasing grade of severity in children with AD which possibly caused by the role of oxidative stress in the pathogenesis of AD. Further research is needed to reveal the role of antioxidant in AD and the connection between the severity of AD and urinary 8-OHdG levels.

**Key words:** atopic dermatitis, urinary 8-OHdG, oxidative stress.

Alamat korespondensi: Shakti Indraprasta, Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62315501609, Indonesia, e-mail: shakti.indraprasta@yahoo.com

### **PENDAHULUAN**

Dermatitis Atopik (DA) merupakan penyakit eksaserbasi berulang, terutama ditandai dengan peradangan kulit dan gatal, yang sebagian besar didapatkan pada pasien dengan diatesis atopik. Diatesis atopik yaitu riwayat pribadi atau keluarga

dengan asma bronkial, rinitis alergi, konjungtivitis, dan/atau dermatitis atopik dan/atau predisposisi terhadap produksi antibodi imunoglobulin E (IgE) yang berlebihan. Lesi eksematosa yang muncul saat masa bayi atau masa kanak-kanak dapat bertahan tanpa sembuh total atau berulang kali kambuh bahkan

pada saat dewasa.<sup>1</sup> Prevalensi DA bervariasi antara negara dan terus meningkat di seluruh dunia terutama terjadi pada negara-negara industri. Prevalensi DA diperkirakan sekitar 15-30% pada anak-anak dan 2-10% pada dewasa.<sup>2</sup> Prevalensi DA di Divisi Dermatologi Anak Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya, selama kurun waktu 3 tahun yaitu sejak 2010 hingga 2012 tercatat sebesar 12,16%.<sup>3</sup>

Etiopatogenesis DA belum diketahui secara pasti, namun secara umum dipengaruhi oleh interaksi kompleks gangguan fungsi sawar kulit, kelainan sistem imun, genetik, dan faktor-faktor lain termasuk keadaan lingkungan, diet, infeksi, dan stres. Pasien DA yang memiliki gangguan fungsi sawar kulit dan sistem imunitas, memiliki kecenderungan terjadi kolonisasi dan infeksi mikroorganisme terutama *Staphylococcus aureus* yaitu sekitar 90%. Patogen ini berpotensi memperberat atau memberikan kontribusi pada inflamasi yang persisten pada kulit pasien DA.<sup>4</sup>

*Reactive Oxygen Species* (ROS) yang terbentuk secara terus menerus dalam sel organisme aerobik merupakan bagian dari proses fisiologis, metabolik, dan reaksi biokimia lainnya. ROS endogen dan radikal oksigen bebas memiliki fungsi fisiologis penting yaitu berperan pada pelepasan sinyal sel dan homeostasis, tetapi karena sifatnya yang reaktif dapat menyebabkan kerusakan oksidatif membran sel lemak, protein, dan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA). Faktor eksogen seperti radiasi Ultraviolet (UV), asap rokok, asbestos, dan zat karsinogenik juga dapat menghasilkan ROS dalam berbagai macam kondisi.<sup>5</sup>

DA merupakan inflamasi kronis kulit yang terjadi pada individu dengan diatesis alergi. ROS dianggap terlibat dalam patogenesis inflamasi alergi. Peningkatan generasi ROS kemungkinan dapat menjadi salah satu faktor yang berkontribusi pada kerusakan jaringan pada DA jangka panjang.<sup>6</sup> Produk-produk rusak yang dihasilkan akibat kerusakan DNA, dieliminasi oleh enzim *repair* dan terdeteksi sebagai derivat nukleosida. Kadar produk-produk ini tergantung pada keseimbangan kerusakan dan perbaikan (*repair*), sehingga kadar ini dapat digunakan sebagai jumlah relatif kerusakan DNA keseluruhan oleh ion OH<sup>-</sup>. Suatu penanda kerusakan basa DNA oksidatif adalah *8-hydroxydeoxyguanosine* (8-OHdG), yang terjadi ketika OH<sup>-</sup> mengoksidasi *deoxyguanosine*. Jumlah produk yang diekskresikan melalui urine ini mencerminkan besarnya kerusakan.<sup>7</sup>

8-OHdG telah dievaluasi penggunaannya sebagai penanda kerusakan oksidatif pada DA. Urine dianggap sebagai bahan biologis yang ideal untuk melihat stres oksidatif karena dapat dilakukan secara

noninvasif. Stres oksidatif merupakan salah satu jalur inflamasi pada DA dan dapat menyebabkan kerusakan DNA. 8-OHdG pada urine merupakan salah satu hasil reaksi kerusakan dan perbaikan DNA yang dieliminasi oleh enzim *repair* yang disebabkan oleh stres oksidatif. 8-OHdG merupakan produk yang relatif berlimpah dan mudah terdeteksi sebagai hasil kerusakan DNA oksidatif dan dengan demikian dianggap sebagai penanda yang berguna dan relevan untuk stres oksidatif.<sup>8</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Tsuboi dan kawan-kawan di Jepang menunjukkan peningkatan kadar 8-OHdG urine yang diambil setiap hari dan didapatkan korelasi antara indeks *Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD) pada pasien DA<sup>6</sup>, namun penelitian oleh Nakai dan kawan-kawan diketahui bahwa kadar 8-OHdG urine pada pengambilan satu sampel tidak meningkat dan tidak berhubungan dengan skor *Eczema Area and Severity Index* (EASI) pada pasien DA.<sup>8</sup> Penelitian Tsukahara dan kawan-kawan menyimpulkan kadar urine 8-OHdG lebih tinggi secara signifikan pada pasien DA dibandingkan pada kontrol orang sehat.<sup>9</sup> Penelitian Tsuboi dan kawan-kawan diketahui bahwa kadar 8-OHdG urine menunjukkan korelasi kuat dengan kadar IgE sebagai penanda derajat keparahan DA, sehingga pengukuran 8-OHdG urine, sebuah metode yang noninvasif, dapat menjadi teknik yang nyaman dilakukan dalam mengevaluasi derajat keparahan DA.<sup>6</sup> Kesimpulan dari penelitian-penelitian tersebut secara keseluruhan dapat menjadi dasar hipotesis yang diajukan pada peran kunci stres oksidatif pada DA. Hasil penelitian tersebut tidak membahas etiologi DA pada anak-anak, namun mendukung hipotesis bahwa gangguan homeostasis radikal oksigen/nitrogen dan peningkatan stres oksidatif berhubungan dengan patofisiologi DA masa kanak-kanak. Hasil penelitian-penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa penggunaan agen antioksidan dapat menjadi suatu strategi yang berpotensi bermanfaat untuk pengobatan DA.<sup>10</sup>

Penelitian mengenai 8-OHdG urine pada DA anak sudah beberapa kali dilakukan di Jepang dan belum banyak dilakukan di negara lain, sehingga penelitian ini dilakukan untuk mengukur kadar 8-OHdG urine pada berbagai derajat keparahan DA anak pada populasi yang banyak terpapar oleh faktor ROS eksogen di Surabaya, mengetahui perbandingan gambaran hasil penelitian yang serupa dengan penelitian sebelumnya di negara-negara lain, dapat mengetahui peran stres oksidatif dalam patogenesis DA, serta mempertimbangkan pemberian terapi antioksidan pada DA.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan rancangan penelitian potong lintang yang bertujuan untuk mengevaluasi kadar 8-OHdG urine pada pasien DA anak. Sampel penelitian berupa urine pasien DA anak yang datang berobat di URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang memenuhi kriteria penerimaan sampel selama periode 3 bulan (Maret hingga Juni 2016). Kriteria penerimaan sampel adalah semua pasien DA anak berusia 1 bulan hingga 14 tahun yang memenuhi kriteria diagnosis DA menurut Hanifin dan Rajka, bersedia ikut penelitian, dan menandatangani *informed consent*. Kriteria penolakan sampel meliputi pasien yang mengonsumsi suplemen antioksidan atau obat antiinflamasi sistemik dalam 2 minggu terakhir atau sesuai dengan waktu paruh tiap obat, pasien dengan kelainan sistemik (keganasan, diabetes melitus, gangguan hepar, gangguan ginjal, gangguan jantung), dan pasien dengan gizi buruk atau gizi kurang berdasarkan kurva pertumbuhan *World Health Organization (WHO)* dan *growth charts* dari *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*.

Dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik pada tiap pasien DA anak, jika pasien memenuhi kriteria penerimaan sampel, maka dilakukan *informed consent* dan diambil sampel urine. Sampel yang telah diambil diserahkan ke laboratorium Rumah Sakit Khusus Infeksi (RSKI) Universitas Airlangga Surabaya untuk dilakukan pemeriksaan kadar 8-OHdG urine. Hasil pemeriksaan kadar 8-OHdG dicatat pada lembar pengumpul data kemudian dilakukan pengolahan data.

## HASIL

Jumlah keseluruhan subjek pasien DA yaitu anak laki-laki 14 orang (46,7%) dan perempuan sebanyak 16 orang (53,3%). Subjek penelitian berusia antara 1,5 bulan sampai 13 tahun, dengan rerata usia 4,48 tahun. Pasien dikelompokkan berdasarkan kategori usia menurut CDC. Kelompok usia infantil 0-≤ 2 tahun sebanyak 14 orang (46,7%) dan kelompok usia anak >2-14 tahun sebanyak 16 orang (53,3%). Derajat keparahan DA ditentukan menggunakan indeks SCORAD dan dikelompokkan menjadi 3 kategori yaitu ringan (<25), sedang (25-50), dan berat (>50). Nilai SCORAD subjek

penelitian terendah adalah 10,9 dan tertinggi adalah 70,8 dengan rerata 40,32. Berdasarkan derajat keparahan didapatkan kelompok derajat keparahan ringan sebanyak 8 orang (26,7%), derajat keparahan sedang sebanyak 13 orang (43,3%), dan derajat keparahan berat sebanyak 9 orang (30,0%). Distribusi subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, kelompok usia, dan derajat keparahan DA berdasarkan indeks SCORAD ditampilkan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Distribusi jenis kelamin, kelompok usia, dan derajat keparahan dermatitis atopik berdasarkan indeks SCORAD pada pasien dermatitis atopik di Divisi Dermatologi Anak Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Variabel	Jumlah	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	14	46,7
Perempuan	16	53,3
Kelompok usia (tahun)		
Infantil (0-≤ 2)	14	46,7
Anak (>2-14)	16	53,3
Derajat keparahan		
Ringan	8	26,7
Sedang	13	43,3
Berat	9	30,0
Jumlah	30	100

Keterangan: SCORAD = *Scoring of Atopic Dermatitis*

Kadar 8-OHdG urine pada pasien DA dengan menggunakan metode pemeriksaan *Human 8-OHdG Enzyme-linked Immunosorbent Assay/ELISA (Elabscience Biotechnology)* berkisar antara 1,952 ng/mL sampai 44,609 ng/mL, dengan rerata sebesar 17,236 ng/mL. Kadar 8-OHdG urine pada pasien DA ditampilkan pada Tabel 2. Rerata kadar 8-OHdG urine pada pasien DA laki-laki adalah  $17,859 \pm 15,936$  ng/mL dan pada pasien DA perempuan adalah  $16,929 \pm 11,688$  ng/mL. Kadar 8-OHdG urine berdasarkan jenis kelamin pada pasien DA ditampilkan pada Tabel 3.

**Tabel 2.** Kadar 8-OHdG urine pada pasien dermatitis atopik di Divisi Dermatologi Anak Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya

	N	Minimum (ng/mL)	Maksimum (ng/mL)	Mean ± SD (ng/mL)
Kadar 8-OHdG Urine	30	1,952	44,609	17,236 ± 13,596

Keterangan: 8-OHdG=8-Hydroxydeoxyguanosine; SD=Standar Deviasi

**Tabel 3.** Kadar 8-OHdG urine berdasarkan jenis kelamin pada pasien dermatitis atopik di Divisi Dermatologi Anak Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Jenis kelamin	n	Minimum (ng/mL)	Maksimum (ng/mL)	Mean ± SD (ng/mL)
Laki-laki	14	1,952	44,609	17,859 ± 15,936
Perempuan	16	3,627	38,613	16,929 ± 11,688
Jumlah	30			

Keterangan: 8-OHdG=8-Hydroxydeoxyguanosine; SD=Standar Deviasi

Rerata kadar 8-OHdG urine pada pasien DA kelompok usia 0-≤ 2 tahun adalah 17,587 ± 14,712 ng/mL dan kelompok usia > 2-14 tahun adalah 16,930 ± 13,022 ng/mL. Kadar 8-OHdG urine berdasarkan usia pada pasien DA ditampilkan pada Tabel 4. Rerata kadar 8-OHdG urine pada pasien DA dengan

derajat keparahan ringan adalah 7,892 ± 5,396 ng/mL, derajat keparahan sedang adalah 16,006 ± 13,662 ng/mL, dan derajat keparahan berat adalah 27,321 ± 12,668 ng/mL. Distribusi rerata dan standar deviasi kadar 8-OHdG urine berdasarkan derajat keparahan DA ditampilkan pada Tabel 5.

**Tabel 4.** Kadar 8-OHdG urine berdasarkan usia pada pasien dermatitis atopik di Divisi Dermatologi Anak Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Kelompok usia	N	Minimum (ng/mL)	Maksimum (ng/mL)	Mean ± SD (ng/mL)
0-≤ 2 tahun	14	1,961	44,609	17,587 ± 14,712
> 2-14 tahun	16	1,952	38,613	16,930 ± 13,022
Jumlah	30			

Keterangan: 8-OHdG=8-Hydroxydeoxyguanosine; SD=Standar Deviasi

**Tabel 5.** Distribusi rerata kadar 8-OHdG urine berdasarkan derajat keparahan dermatitis atopik pada pasien dermatitis atopik anak di Divisi Dermatologi Anak Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Derajat keparahan	Kadar 8-OHdG Urine (ng/mL)		
	Minimum	Maksimum	Mean ± SD
Ringan	1,952	17,517	7,892 ± 5,396
Sedang	1,961	44,609	16,006 ± 13,662
Berat	5,241	38,613	27,321 ± 12,668

Keterangan: 8-OHdG=8-Hydroxydeoxyguanosine; SD=Standar Deviasi

**PEMBAHASAN**

Jumlah pasien DA anak dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak daripada laki-laki, yaitu 16 orang perempuan (53,3%) dan 14 orang laki-laki (46,7%) (Tabel 1). Perbandingan jenis kelamin

perempuan dan laki-laki pada penelitian ini adalah 1,143:1. Terdapat perbedaan yang bervariasi dalam hal prevalensi pada tiap negara. Hasil penelitian ini serupa dengan beberapa penelitian lain, didapatkan bahwa DA lebih sering pada perempuan

dibandingkan laki-laki, dengan perbandingan hingga 2,6 kali lebih sering pada perempuan.<sup>11,12</sup> Beberapa penelitian lain didapatkan hasil yang berlawanan.<sup>13</sup> Penelitian oleh Shi dan kawan-kawan yang meneliti gambaran klinis pada 1008 pasien DA di Cina, juga didapatkan pasien DA laki-laki lebih banyak daripada perempuan dengan perbandingan 1,63:1.<sup>14</sup> Sebuah penelitian lain yang dilakukan oleh Civelek dan kawan-kawan tidak menemukan hubungan antara DA dengan jenis kelamin.<sup>15</sup>

DA merupakan penyakit eksaserbasi berulang, terutama ditandai dengan keradangan kulit dan gatal, yang sebagian besar ditunjukkan oleh pasien dengan diatesis atopik. Lesi eksematosia yang muncul saat masa bayi atau masa kanak-kanak dapat bertahan tanpa sembuh total atau berulang kali kambuh bahkan pada saat dewasa.<sup>1</sup> Lebih dari 10% DA dapat bertahan sampai remaja atau dewasa. Prevalensi DA diperkirakan sekitar 15-30% pada anak-anak dan 2-10% pada dewasa.<sup>2</sup> Kriteria anak pada penelitian ini menggunakan batasan usia bayi 1 bulan sampai remaja muda (14 tahun) sesuai dengan penggolongan usia dari CDC. Gejala klinis DA dibagi menjadi 3 kelompok usia yaitu bayi (kurang dari 2 tahun), usia sekolah (2-12 tahun), dan remaja/dewasa (lebih dari 13 tahun). Rerata usia subjek penelitian ini adalah 4,48 tahun. Berdasarkan kelompok usia didapatkan kelompok usia yang terbanyak terdapat pada kelompok usia sekolah (>2-14 tahun) sebanyak 16 orang (53,3%), sedangkan kelompok bayi atau infantil ( $\leq 2$  tahun) sebanyak 14 orang (46,7%) (Tabel 1).

Penelitian yang dilakukan oleh Yu dan kawan-kawan di Korea menunjukkan bahwa prevalensi DA yang tertinggi berdasarkan usia adalah 26,5% pada kelompok usia 12-23 bulan dan semakin berkurang pada usia yang lebih tua (7,6% pada usia 6 tahun, 3,4% pada usia 12 tahun dan 2,4% pada usia 18 tahun).<sup>13</sup> DA didapatkan terutama selama masa bayi dan dilaporkan bahwa 45% pasien DA memulai gejala pertama pada 6 bulan pertama setelah kelahiran, 60% selama usia tahun pertama, dan 85% sebelum usia 5 tahun, serta hanya 60% yang mengalami remisi pada masa dewasa. Hal itu menunjukkan sifat kronis DA. Insidensi dan prevalensi DA menurun seiring bertambahnya usia pasien.<sup>16,17</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Weber dan Haidinger menyatakan bahwa faktor pencetus yang berperan dalam timbulnya DA pada anak usia sekolah adalah faktor lingkungan dan stres terutama pada pelajar atau mahasiswa saat menghadapi ujian.<sup>11</sup> Penelitian oleh Sybilski dan kawan-kawan di Polandia menyatakan bahwa pasien DA yang tinggal di perkotaan dan mempunyai pendidikan serta status

ekonomi yang lebih tinggi juga merupakan salah satu faktor pencetus terjadinya DA.<sup>18</sup>

Derajat keparahan DA pada penelitian ini ditentukan menggunakan indeks SCORAD yang terdiri dari luas lesi, intensitas lesi, dan keluhan pasien. Nilai SCORAD subjek penelitian terendah adalah 10,9 dan tertinggi adalah 70,8 dengan rerata 40,32. Derajat keparahan DA terbanyak adalah derajat keparahan sedang yaitu sebanyak 13 orang (43,3%), sedangkan derajat keparahan berat sebanyak 9 orang (30,0%), dan derajat keparahan ringan sebanyak 8 orang (26,7%), dapat dilihat pada Tabel 1. Hasil pada penelitian ini sama dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Nnoruka dan kawan-kawan di Nigeria yang menyatakan bahwa pasien DA terbanyak berada pada derajat keparahan sedang sebesar 44,9%, sedangkan derajat keparahan berat 32,0%, dan derajat keparahan ringan 23,1%.<sup>19</sup> Hasil penelitian Han dan kawan-kawan pada tahun 2015 di Korea, didapatkan proporsi terbesar adalah pasien DA dengan derajat keparahan sedang (50%), sedangkan derajat keparahan berat 48,6%, dan derajat keparahan ringan 1,4%.<sup>20</sup> Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Soetomo yang merupakan rumah sakit rujukan tipe A, sehingga pasien yang datang cenderung merupakan pasien yang berada dalam kondisi derajat keparahan sedang hingga berat yang membutuhkan penanganan spesialisik.

Pengukuran 8-OHdG dianggap sebagai cara terbaik untuk melihat tingkat kerusakan oksidatif DNA melalui urine karena telah dikembangkan berbagai metode pengukuran senyawa ini. Sampel urine yang dikumpulkan kemudian disimpan tanpa bahan tambahan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$  sampai dilakukan analisis. Setelah dilakukan pencairan dan sentrifugasi, kemudian supernatan diukur. Konsentrasi 8-OHdG ditentukan dengan menggunakan ELISA kit kompetitif dengan menggunakan kit yang tersedia secara komersial. Penelitian ini menggunakan alat *Elabscience*<sup>®</sup> 8-OHdG *Elabscience Biotechnology Co., Ltd*, Wuhan, Cina untuk mengukur kadar 8-OHdG urine pasien DA. Kit *Elabscience*<sup>®</sup> 8-OHdG merupakan ELISA kompetitif untuk pengukuran kuantitatif 8-OHdG dalam jaringan, serum, plasma, dan urine, yang merupakan hasil kerusakan oksidatif DNA. Batas minimum kadar yang dapat dideteksi adalah 0,94 ng/mL. Belum ada literatur yang menyebutkan nilai *cut off* untuk kadar 8-OHdG dalam urine. Alat ini harus disimpan dalam suhu  $4^{\circ}\text{C}$ , kondisi gelap, dan dapat digunakan sebelum tanggal kadaluwarsa bila disimpan dengan benar. Seluruh prosedur pengukuran 8-OHdG urine telah dilakukan sesuai dengan protokol yang tertera.

Antibodi 8-OHdG (anti-8-OHdG) ditambahkan ke sumur pada alat ini bersama dengan sampel atau standar. 8-OHdG sampel atau standar yang tidak berikatan, berkompetisi dengan 8-OHdG yang terdapat dalam dinding sumur untuk berikatan dengan antibodi 8-OHdG, sehingga konsentrasi tinggi 8-OHdG pada sampel menyebabkan berkurangnya ikatan antibodi terhadap 8-OHdG di lempeng. Setelah kompleks anti-8-OHdG/8-OHdG bebas dibuang dari sumur, kompleks anti-8-OHdG/8-OHdG di lempeng ditambahkan antibodi sekunder berlabel enzim. Penambahan substrat kromogen selanjutnya memungkinkan penghitungan kuantitatif anti-8-OHdG yang terdapat di sumur. Warna yang dihasilkan berbanding terbalik dengan sampel 8-OHdG. Kit *Elabscience*<sup>®</sup> 8-OHdG spesifik untuk 8-OHdG, tidak terdapat *cross-reactivity* dengan analog 8-OHdG. Hasil penelitian ini didapatkan kadar minimum dan maksimum 8-OHdG urine masing-masing adalah 1,952 ng/mL dan 44,609 ng/mL dengan rerata  $17,236 \pm 13,596$  ng/mL (Tabel 2). Tidak ada hasil kadar 8-OHdG yang berada di bawah batas deteksi minimal kit *Elabscience*<sup>®</sup> 8-OHdG.

Banyak faktor yang dapat memengaruhi 8-OHdG, yaitu diantaranya jenis kelamin, usia, latihan fisik, alkohol, rokok, berat badan, dan nutrisi. Rerata kadar 8-OHdG urine pasien DA laki-laki sebesar  $17,859 \pm 15,936$  ng/mL, sedangkan pada perempuan didapatkan rerata  $16,929 \pm 11,688$  ng/mL (Tabel 3). Didapatkan kadar 8-OHdG urine laki-laki lebih tinggi dibandingkan pada perempuan. Hasil tersebut sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Loft dan kawan-kawan yang menyatakan bahwa ekskresi 8-OHdG laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan.<sup>21</sup> Hal itu diduga berkaitan dengan tingkat metabolik basal, pada kondisi tersebut tubuh menghasilkan radikal bebas sehingga menciptakan keadaan stres oksidatif yang dapat merusak biokomponen tubuh pada proses metabolisme. Tingkat metabolik basal laki-laki lebih tinggi daripada perempuan, sehingga menghasilkan radikal bebas yang lebih banyak dan menimbulkan kerusakan DNA yang lebih besar, oleh karena itu kadar 8-OHdG urine yang dihasilkan juga lebih tinggi.<sup>21</sup>

Rerata kadar 8-OHdG urine pada pasien DA kelompok usia  $0 \leq 2$  tahun adalah  $17,587 \pm 14,712$  ng/mL dan kelompok usia  $> 2-14$  tahun adalah  $16,930 \pm 13,022$  ng/mL (Tabel 4). Faktor eksogen seperti radiasi UV, asap rokok, asbestos, dan zat karsinogenik dapat menghasilkan ROS dalam berbagai macam kondisi.<sup>5</sup> Saat terjadi ketidakseimbangan antara oksidasi endogen dan berbagai pertahanan antioksidan enzimatik dan nonenzimatik, oksidasi menghasilkan

kerusakan oksidatif yang luas pada DNA. 8-OHdG akan keluar dari sel dan diekskresikan dalam urine ketika kerusakan oksidatif DNA diperbaiki.<sup>22</sup> Berdasarkan teori tersebut dapat disimpulkan bahwa seiring berjalannya waktu dan semakin meningkatnya usia, manusia akan makin sering terpapar oleh faktor eksogen seperti radiasi UV, asap rokok, asbestos, dan zat karsinogenik, maka nilai 8-OHdG urine pun kemungkinan akan semakin tinggi. Hasil penelitian ini didapatkan nilai 8-OHdG urine yang serupa antara kelompok usia  $0 \leq 2$  tahun dan kelompok usia  $> 2-14$  tahun. Hal itu dapat disebabkan oleh jumlah sampel yang kurang cukup pada penelitian ini sehingga mempengaruhi distribusi usia dan nilai 8-OHdG juga dipengaruhi oleh faktor-faktor lain seperti jenis kelamin, latihan fisik, alkohol, rokok, berat badan, serta nutrisi.

Hasil beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar 8-OHdG urine berkaitan dengan derajat keparahan penyakit DA dengan kadar yang cenderung mengalami peningkatan seiring dengan meningkatnya derajat keparahan DA.<sup>6</sup> Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien DA dengan derajat keparahan berat cenderung memiliki kadar 8-OHdG urine yang lebih tinggi dibandingkan pasien DA dengan derajat keparahan sedang maupun ringan, dan pasien DA dengan derajat keparahan sedang cenderung memiliki kadar 8-OHdG urine yang lebih tinggi dibandingkan pasien DA dengan derajat keparahan ringan, walaupun terdapat beberapa *outlier* dan *overlap* seperti pada Tabel 5.

Telah didapatkan beberapa laporan mengenai kadar 8-OHdG urine pada pasien DA dari penelitian-penelitian sebelumnya di berbagai negara. Secara teoritis semakin berat derajat keparahan DA, maka kadar 8-OHdG dalam urine akan semakin tinggi, tetapi dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan mengenai hubungan antara kadar 8-OHdG urine dan derajat keparahan DA didapatkan hasil yang bervariasi. Hasil 8-OHdG urine pada penelitian ini mendukung hasil penelitian yang didapatkan oleh Tsuboi dan kawan-kawan di Jepang yang menunjukkan peningkatan kadar 8-OHdG urine yang diambil setiap hari dibandingkan dengan kontrol dan menemukan korelasi kuat yang bermakna secara statistik dengan indeks SCORAD pada pasien DA. Kadar 8-OHdG urine pada penelitian ini menunjukkan korelasi kuat dengan kadar IgE sebagai penanda derajat keparahan DA.<sup>6</sup> Penelitian oleh Nakai dan kawan-kawan didapatkan hasil yang berbeda, kadar 8-OHdG urine pada pengambilan satu sampel tidak terdapat peningkatan secara bermakna dan tidak berhubungan dengan skor EASI pada pasien DA.<sup>8</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Omata dan kawan-kawan didapatkan bahwa ekskresi 8-OHdG urine lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol, namun tidak berkorelasi dengan derajat keparahan DA yang dinilai dengan menggunakan sistem penilaian yang digunakan di Jepang.<sup>10</sup> Terdapat beberapa faktor yang dapat menjadi penyebab hasil yang bervariasi antara korelasi 8-OHdG dengan DA, yaitu jumlah sampel penelitian yang tidak terlalu besar, usia pasien, sampel yang diperiksa termasuk kriteria inklusi dan eksklusi, jenis urine yang diperiksa, dan jenis kit 8-OHdG yang digunakan.

ROS memiliki potensi berbahaya walaupun penting pada proses biologi normal. Terdapat keseimbangan antara pembentukan radikal bebas, ROS, dan mekanisme pertahanan antioksidan endogen, tetapi jika keseimbangan ini terganggu, dapat menghasilkan stres oksidatif. Keseimbangan antara produksi dan eliminasi ROS dikendalikan oleh antioksidan enzimatis dan nonenzimatis. Stres oksidatif disebabkan oleh ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan, serta mampu menimbulkan kerusakan pada membran lipid, protein, dan asam nukleat, yang dapat menyebabkan kematian sel dan akhirnya berkontribusi terhadap penuaan, keganasan, dan penyakit degeneratif lainnya. Besar kerusakan oksidatif *in vivo* bisa dievaluasi dengan mengukur penanda spesifik untuk stres oksidatif.<sup>10</sup>

Senyawa DNA yang mengandung guanin (G) disebut *deoxyguanosine* (dG), akan berubah menjadi 8-OHdG ketika karbon-8 teroksidasi oleh radikal bebas akibat stres oksidatif, kerusakan DNA terjadi secara terus-menerus dan diubah secara oksidatif. Stres oksidatif menyerang basa guanin pada DNA dengan mudah dan membentuk 8-OHdG. Saat kerusakan oksidatif DNA diperbaiki, 8-OHdG akan keluar dari sel dan diekskresikan dalam urine. 8-OHdG larut dalam air dan diekskresikan ke dalam urine tanpa dimetabolisme lebih lanjut, akan tetap stabil sampai dilepaskan dalam urine. 8-OHdG merupakan salah satu bentuk dominan dari lesi radikal bebas yang diinduksi DNA, sehingga 8-OHdG merupakan penanda yang sangat baik untuk menentukan tingkat kerusakan oksidatif. 8-OHdG tidak menunjukkan bagian mana dari tubuh yang rusak oleh aktivitas radikal bebas tetapi dapat mengevaluasi status kesehatan manusia secara keseluruhan dalam kaitannya dengan stres oksidatif.<sup>5</sup>

Hasil penelitian ini mendukung teori bahwa ROS yang berlebihan yang dihasilkan pada lokasi inflamasi alergi mempercepat kerusakan oksidatif DNA dan makromolekul lain pada kulit, dan kerusakan produk-produk tersebut seperti 8-OHdG diekskresikan ke dalam urine. Hasil penelitian ini juga

mendukung hipotesis bahwa gangguan homeostasis radikal oksigen/nitrogen dan peningkatan stres oksidatif berhubungan dengan patofisiologi DA masa kanak-kanak, sehingga penggunaan agen antioksidan dapat menjadi suatu strategi yang berpotensi bermanfaat untuk pengobatan DA.<sup>10</sup> Terdapat peningkatan derajat keparahan DA yang mungkin berhubungan dengan konsentrasi 8-OHdG urine yang tinggi, sehingga mendukung adanya peran stres oksidatif pada patogenesis DA, walaupun terdapat beberapa kelemahan antara lain desain penelitian yang bersifat deskriptif dan tidak dilakukan pengukuran kadar 8-OHdG urine pada kontrol sehat, sehingga tidak dapat diketahui apakah kadar 8-OHdG urine pada pasien DA di penelitian ini lebih tinggi dibandingkan kadar pada orang normal. Kelemahan lain pada penelitian mengenai 8-OHdG urine adalah pemeriksaan ini tidak spesifik untuk DA, karena 8-OHdG tidak hanya merupakan penanda stres oksidatif tetapi juga sebagai penanda faktor risiko pada keganasan, penyakit jantung koroner, diabetes, dan aterosklerosis, dan juga nilainya meningkat pada malnutrisi, diabetes melitus dan hipertensi. Keterkaitan nilai 8-OHdG urine dengan pemberian suplemen antioksidan juga masih harus dilakukan dengan penelitian lebih lanjut. Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional potong lintang (*cross sectional*), oleh karena itu sebaiknya dilakukan penelitian lanjutan dengan desain yang lebih baik dan juga perlu dilakukan penelitian mengenai kadar 8-OHdG urine pada pasien DA anak dikaitkan dengan aspek pemberian suplemen antioksidan.

#### KEPUSTAKAAN

1. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Aihara M, Kondo N, Saeki H, et al. Japanese guideline for atopic dermatitis 2014. *Allergol Int* 2014; 63: 377-98.
2. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010; 22(2): 125-37.
3. Thohiroh A, Zulkarnain I. Penelitian retrospektif: pengobatan oral pada pasien dermatitis atopik anak. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin* 2015; 27(3): 191-6.
4. Watson W, Kapur S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7: 1-7.
5. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Health* 2009; 27: 120-39.
6. Tsuboi H, Kouda K, Takeuchi H, Takigawa M, Masamoto Y, Takeuchi M, et al. 8-hydroxydeoxyguanosine in urine as an index of

- oxidative damage to DNA in the evaluation of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 1033-5.
7. Simic MG. Urinary biomarkers and the rate of DNA damage in carcinogenesis and anticarcinogenesis. *Mutat Res* 1992; 267: 277-90.
  8. Nakai K, Yoneda K, Maeda R, Munehiro A, Fujita N, Yokoi I, et al. Urinary biomarker of oxidative stress in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1405-8.
  9. Tsukahara H, Shibata R, Ohshima Y, Todoroki Y, Sato S, Ohta N, et al. Oxidative stress and altered antioxidant defenses in children with acute exacerbation of atopic dermatitis. *Life Sciences* 2003; 72: 2509-16.
  10. Omata N, Tsukahara H, Ito S, Ohshima Y, Yasutomi M, Yamada A, et al. Increased oxidative stress in childhood atopic dermatitis. *Life Sciences* 2001; 69: 223-8.
  11. Weber AS, Haidinger G. The Prevalence of atopic dermatitis in children is influenced by their parents education: results of two cross-section studies conducted in upper Austria. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21:1028-35.
  12. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1251-8.
  13. Yu JS, Lee CJ, Lee HS, Kim J, Han Y, Ahn K, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Korea: analysis by using national statistics. *J Korean Med Sci* 2012; 27:681-5.
  14. Shi M, Zhang H, Chen X, Guo Y, Tao J, Qi H, et al. Clinical features of atopic dermatitis in a hospital-based setting in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:1206-12.
  15. Civelek E, Sahiner UM, Yuksel H, Boz AB, Orhan F, Uner A, et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in school children aged 10-11 years: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(4): 270-7.
  16. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3(2):67-73.
  17. Lee SI, Kim J, Han Y, Ahn K. A proposal: atopic dermatitis organizer (ADO) guideline for children. *Asia Pac Allergy* 2011; 1: 53-63.
  18. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the epidemiology of allergic disorders in Poland (ECAP) study. *J Dermatol* 2015; 42:140-7.
  19. Nnoruka EN. Current epidemiology of atopic dermatitis in south-eastern Nigeria. *Int J Dermatol* 2004; 43:739-44.
  20. Han TY, Kong TS, Kim MH, Chae DA, Lee JHK, Son SJ. Vitamin D status and its association with the SCORAD score and serum LL-37 level in Korean adults and children with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2015; 27:10-4.
  21. Loft S, Fischer-Nielsen A, Jeding IB, Vistisen K, Poulsen HE. 8- *Hydroxydeoxyguanosine* as a urinary biomarker of oxidative DNA damage. *J Toxicol Environ Health* 1993; 40:391-404.
  22. Subash P, Gurumurthy P, Sarasabharathi A, Cherian KM. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and total antioxidant status in essential hypertension with South Indian Population. *Indian J Clin Biochem* 2010; 25(2): 127-32.