

DISERTASI

**HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DENGAN
KERUSAKAN ASAM DEOKSIRIBONUKLEAT PADA
DOKTER YANG TERPAPAR SEVOFLURAN
DI RUANG OPERASI:
Analisis terhadap Fokus γ -H2AX, Frekuensi Mikronukleus
Limfosit, dan Kadar 8-OH-DG**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Doktor Ilmu Sains Biomedis



**MAYANG INDAH LESTARI
04013622227010**

**PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DENGAN KERUSAKAN ASAM DEOKSIRIBONUKLEAT PADA DOKTER YANG TERPAPAR SEVOFLURAN DI RUANG OPERASI: ANALISIS TERHADAP FOKUS γ -H2AX, FREKUENSI MIKRONUKLEUS LIMFOSIT, DAN KADAR 8-OH-DG

LAPORAN AKHIR DISERTASI

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar Doktor Program Studi Sains Biomedis Program Doktor

Oleh:

MAYANG INDAH LESTARI
04013622227010

Palembang, 23 Desember 2024

Promotor



Prof. Dr. dr. Krisna Murti, Sp.PA, Subsp.HLE(K), M.Biotech.Stud, Ph.D.
NIP 196312101991032002

Ko-promotor I



Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed
NIP 197212291998031002

Ko-promotor II



Dr. Iche Andrivani Liberty, S.K.M.,
M.Kes.
NIP 199002072015104201

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



Dr. Syarif Husin, M.S.
NIP 196112091992031003

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Disertasi dengan judul “**Hubungan Antara Kadar Vitamin D dengan Kerusakan Asam Deoksiribonukleat pada Dokter yang Terpapar Sevofluran di Ruang Operasi: Analisis Terhadap Fokus γ -H2AX, Frekuensi Mikronukleus Limfosit, dan Kadar 8-OH-DG**” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 23 Desember 2024.

Palembang, 23 Desember 2024

Ketua:

Prof. Dr. dr. Krisna Murti, Sp.PA, Subsp.HLE(K), M.Biotech.Stud, Ph.D.
NIP 196312101991032002



(.....)

Anggota:

Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed
NIP 197212291998031002



(.....)

Dr. Iche Andriyani Liberty, S.K.M., M.Kes.
NIP 199002072015104201



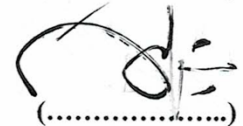
(.....)

Dr. dr. Aida Rosita Tantri, Sp.An-TI, Subsp.An.R(K)
NIP 196801072006042013



(.....)

Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.K.O., Subsp.APK(K), M.Pd.Ked., AIFO, FAPS
NIP 197306131999031001



(.....)


Prof. Dr.dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001



(.....)



Wakil Dekan Bidang Akademik



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.K.O., Subsp.APK(K), M.Pd.Ked., AIFO, FAPS
NIP 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Mayang Indah Lestari
NIM : 04013622227010
Judul : Hubungan Antara Kadar Vitamin D dengan Kerusakan Asam Deoksiribonukleat Pada Dokter yang Terpapar Sevofluran di Ruang Operasi: Analisis Terhadap Fokus γ -H2AX, Frekuensi Mikronukleus Limfosit, dan Kadar 8-OH-DG

Menyatakan bahwa Disertasi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing/ Promotor dan Ko-Promotor dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Disertasi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa paksaan dari siapapun.



Palembang, 23 Desember 2024



(Mayang Indah Lestari)

ABSTRAK

Pendahuluan: Dokter yang bekerja di ruang operasi memiliki risiko lebih tinggi mengalami kerusakan asam deoksiribonukleat terkait rendahnya kadar vitamin D karena paparan sinar matahari yang kurang dan tingginya paparan anestetik inhalasi sevofluran. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana hubungan antara kadar vitamin D 25[OH]D dengan kerusakan asam deoksiribonukleat yang ditinjau dari fokus γ -H2AX, frekuensi mikronukleus limfosit, dan kadar 8-OH-DG.

Metode: Penelitian uji potong lintang ini dilakukan pada 47 subjek di ruang operasi RS. Dr. Moh. Hoesin (RSMH) Palembang. Dokter berusia 25-50 tahun, bekerja di ruang operasi minimal 20 jam/minggu, bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent* diikutsertakan; tetapi yang sedang dalam kondisi hamil, memiliki kebiasaan merokok (minimal 11 batang/hari), kebiasaan minum alkohol (minimal ≥ 3 kali/minggu), pernah didiagnosis menderita penyakit keganasan, dan memiliki riwayat kemoterapi atau radioterapi tidak diikutsertakan. Subjek yang mengundurkan diri dikeluarkan dari penelitian. Nilai batas defisiensi vitamin D adalah 25 ng/ml. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan inferensial. Analisis inferensial meliputi analisis komparatif numerik dengan uji t tidak berpasangan/ Mann-Whitney dan analisis korelatif Pearson/ Spearman.

Hasil: Terdapat 12 subjek defisiensi vitamin D dan 35 subjek tidak defisiensi vitamin D. Nilai parameter kerusakan DNA yang diperiksa lebih tinggi pada kelompok defisiensi vitamin D tetapi tidak bermakna: fokus γ -H2AX 2 (0-8) vs 1 (0-12); $p = 0,803$, frekuensi mikronukleus limfosit $5,083 \pm 0,633$ vs $4,823 \pm 0,463$; $p = 0,766$, dan kadar 8-OH-DG $45,93$ (9,11-102,01) vs $36,68$ (9,09-476,44); $p = 0,643$. Hubungan antara kadar vitamin D dengan fokus γ -H2AX ($r = -0,121$; $p = 0,416$), frekuensi mikronukleus limfosit ($r = -0,171$; $p = 0,254$), dan kadar 8-OH-DG ($r = -0,191$; $p = 0,197$) tidak bermakna.

Simpulan: Tidak ada hubungan antara kadar vitamin D 25[OH]D dengan fokus γ -H2AX, frekuensi mikronukleus limfosit, dan kadar 8-OH-DG.

Kata Kunci: fokus γ -H2AX, frekuensi mikronukleus limfosit, dan kadar 8-OH-DG, sevofluran, vitamin D

Wakil Dekan Bidang Akademik



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd. Ked
NIP. 197306131999031001

Promotor



Prof. dr. Krisna Murti, Sp.PA., M.Biotec.Stud, PhD
NIP. 196312101991032002

ABSTRACT

Introduction: Doctors who work in the operating room have a higher risk of deoxyribonucleic acid damage related to low vitamin D levels due to lack of sunlight exposure and high exposure to the inhalation anesthetic sevoflurane. This study aims to determine the association between vitamin D (25[OH]D) levels and deoxyribonucleic acid damage in terms of γ -H2AX foci, lymphocyte micronucleus frequency, and 8-OH-dg levels.

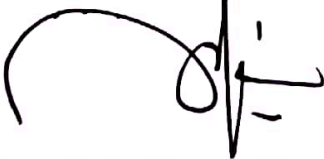
Method: A cross-sectional study was conducted on 47 subjects in operating room of RS. Dr. Moh. Hoesin (RSMH) Palembang. Doctors aged 25-50 years, working in the operating room at least 20 hours/week, willing to take part in the study and sign the consent were included in the study; but those who were pregnant, with smoking habit (≥ 11 cigarettes/day), alcohol drinker (≥ 3 times/week), with a malignant disease, and chemotherapy or radiotherapy history were excluded. Subjects who withdrew were dropped out. Cutt off used in vitamin D deficient was 25 ng/ml. Data analysis includes descriptive and inferential analysis. Inferential analysis includes numerical comparative using independent t-test/Mann-Whitney and correlative Pearson/Spearman analysis.

Result: Twelve subjects were with vitamin D deficiency and 35 subjects were not. The median of DNA damage parameters examined were higher in the vitamin D deficiency group but not statistically significant: γ -H2AX foci 2 (0-8) vs 1 (0-12); $p = 0.803$, lymphocyte micronucleus frequency 5.083 ± 0.633 vs 4.823 ± 0.463 ; $p = 0.766$, and 8-OH-DG levels 45.93 (9.11-102.01) vs 36.68 (9.09-476.44); $p = 0.643$. There was a not significant negative correlation between vitamin D levels and γ -H2AX foci ($r = -0.121$; $p = 0.416$), lymphocyte micronucleus frequency ($r = -0.171$; $p = 0.254$), and 8-OH-DG levels ($r = -0.191$; $p = 0.197$).

Conclusion: There was no association between vitamin D levels and γ -H2AX foci, lymphocyte micronucleus frequency, and 8-OH-dg levels.

Keyword: 8-OH-DG levels, γ -H2AX foci, lymphocyte micronucleus frequency, sevoflurane, vitamin D levels

Wakil Dekan Bidang Akademik



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd. Ked
NIP. 197306131999031001

Promotor



Prof. dr. Krisna Murti, Sp.PA., M.Biotec.Stud, PhD
NIP. 196312101991032002

RINGKASAN

HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DENGAN KERUSAKAN ASAM DEOKSIRIBONUKLEAT PADA DOKTER YANG TERPAPAR SEVOFLURAN DI RUANG OPERASI: ANALISIS TERHADAP FOKUS γ -H2AX, FREKUENSI MIKRONUKLEUS LIMFOSIT, DAN KADAR 8-OH-DG

Karya tulis ilmiah berupa disertasi, Desember 2024

Mayang Indah Lestari, Prof. dr. Krisna Murti, Sp.PA., M.Biotec.Stud., PhD., Dr.dr. Zen Hafy, M.Biomed., dan Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M.Kes.

Program Studi Sains Biomedis Program Doktor, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xxiii + 133 halaman, 13 tabel, 25 gambar, 14 lampiran

Kebocoran gas anestesi dapat terjadi selama tindakan anestesi berlangsung. Gas yang bocor dapat membahayakan tenaga kesehatan yang berada di dalam ruang operasi serta paparan yang lama dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan. Paparan terhadap gas anestetik inhalasi dapat menyebabkan kerusakan untai ganda DNA atau *double-strand break* (DSB) dan juga peningkatan stress oksidatif. Kerusakan DNA dapat dilihat melalui pemeriksaan fokus γ -H2AX, frekuensi mikronuklei limfosit, dan kadar 8-OH-dG. Populasi pekerja di ruang operasi, termasuk dokter anestesi dan bedah, diketahui berisiko mengalami hipovitaminosis vitamin D. Vitamin D memiliki banyak peranan penting. Salah satu peran penting adalah menekan respons inflamasi dan stres oksidasi. Kekurangan vitamin D dapat menginduksi kerusakan DNA. Suplementasi vitamin D berpotensi mengurangi oksidasi pada DNA manusia.

Penelitian ini dilakukan di ruang operasi rumah sakit di RS. Dr. Moh. Hoesin (RSMH) Palembang. Pemeriksaan variabel penelitian dilakukan di Laboratorium Riset Dasar Radiobiologi Pusat Riset Teknologi Keselamatan, Metrologi dan Mutu Nuklir (PRTKMMN) Organisasi Riset Tenaga Nuklir (ORTN) BRIN Jakarta, Balai Pengamanan Alat dan Fasilitas Kesehatan (BPAFK) Jakarta dan Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Penelitian ini dilakukan setelah persetujuan etik dan izin lokasi dikeluarkan sejak bulan Februari sampai November 2024. Pada penelitian ini dilakukan pada dokter yang bekerja di ruang operasi RSMH Palembang. Masing-masing sampel penelitian dilakukan pengambilan sampel darah dan sampel diperiksa di Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Pemeriksaan yang dilakukan dengan cara membuat preparat fokus γ -H2AX dan preparat mikronuklei limfosit dari masing-masing sampel serta pemeriksaan ELISA 8-OH-dG dan kadar 25(OH)D. Pada penelitian ini nilai batas defisiensi vitamin D adalah 25 ng/ml. Dari hasil

pemeriksaan tersebut didapatkan 12 subjek defisiensi vitamin D dan 35 subjek tidak defisiensi vitamin D. Hasil dari pemeriksaan fokus γ -H2AX lebih tinggi pada kelompok yang defisiensi vitamin D. Hasil pemeriksaan frekuensi mikronukleus limfosit lebih tinggi pada kelompok yang defisiensi vitamin D. Hasil pemeriksaan kadar 8-OH-dG lebih tinggi pada kelompok yang defisiensi vitamin D.

Oleh karena itu, hasil pada penelitian ini nilai kerusakan DNA, seperti fokus γ -H2AX, frekuensi mikronukleus limfosit, dan kadar 8-OH-dG lebih tinggi pada kelompok yang defisiensi vitamin D

Kata Kunci: fokus γ -H2AX, frekuensi mikronukleus limfosit, dan kadar 8-OH-DG, sevofluran, vitamin D

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN VITAMIN D LEVELS AND DEOXYRIBONUCLEIC ACID DAMAGE IN DOCTORS EXPOSED TO SEVOFLURANE IN THE OPERATING ROOM: ANALYSIS OF γ -H2AX FOCI, LYMPHOCYTE MICRONUCLEUS FREQUENCY, AND 8-OH-DG LEVELS

Scientific paper in the form of a dissertation, December 2024

Mayang Indah Lestari, Prof. dr. Krisna Murti, Sp.PA., M.Biotec.Stud., PhD., Dr.dr. Zen Hafy, M.Biomed., dan Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M.Kes.

Doctoral Program in Biomedical Science, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

xxiii + 133 pages, 13 tables, 25 pictures, 14 attachments

Anesthetic gas leaks can occur during anesthesia. Leaking gas can endanger health workers in the operating room and prolonged exposure can cause various health problems. Exposure to inhaled anesthetic gases can cause DNA double-strand breaks (DSB) and also increased oxidative stress. DNA damage can be seen through examination of γ -H2AX focus, lymphocyte micronuclei frequency, and 8-OH-dG levels. The population of workers in the operating room, including anesthesiologists and surgeons, is known to be at risk of vitamin D hypovitaminosis. Vitamin D has many important roles. One important role is to suppress the inflammatory response and oxidative stress. Vitamin D deficiency can induce DNA damage. Vitamin D supplementation has the potential to reduce oxidation in human DNA.

This study was conducted in the operating room of the hospital at RS. Dr. Moh. Hoesin (RSMH) Palembang. Examination of research variables was carried out at Laboratorium Riset Dasar Radiobiologi Pusat Riset Teknologi Keselamatan, Metrologi dan Mutu Nuklir (PRTKMMN) Organisasi Riset Tenaga Nuklir (ORTN) BRIN Jakarta, Balai Pengamanan Alat dan Fasilitas Kesehatan (BPAFK) Jakarta and the Biotechnology Laboratory of the Faculty of Medicine, Sriwijaya University. This study was conducted after ethical approval and location permits were issued from February to November 2024. This study was conducted on doctors working in the operating room of RSMH Palembang. Blood samples were taken from each research sample and the samples were examined at the Biotechnology Laboratory of the Faculty of Medicine, Sriwijaya University. The examination was carried out by making γ -H2AX focus preparations and lymphocyte micronuclei preparations from each sample as well as ELISA 8-OH-dG and 25(OH)D levels. In this study, the limit value of vitamin D deficiency was 25 ng/ml. From the results of the examination, 12 subjects were deficient in vitamin D and 35 subjects were not deficient in vitamin D. The results of the γ -H2AX focus examination were higher in the group deficient in vitamin D. The results of the lymphocyte

micronucleus frequency examination were higher in the group deficient in vitamin D. The results of the 8-OH-dG level examination were higher in the group deficient in vitamin D.

Therefore, the results of this study showed that DNA damage values, such as γ -H2AX focus, lymphocyte micronucleus frequency, and 8-OH-dG levels were higher in the vitamin D deficient group.

Keyword: 8-OH-DG levels, γ -H2AX foci, lymphocyte micronucleus frequency, sevoflurane, vitamin D levels

KATA PENGANTAR

Puji syukur disampaikan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas perkenan-Nya maka Penelitian Disertasi berjudul “HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DENGAN KERUSAKAN ASAM DEOKSIRIBONUKLEAT PADA DOKTER YANG TERPAPAR SEVOFLURAN DI RUANG OPERASI: Analisis terhadap Fokus γ -H2AX, Frekuensi Mikronukleus Limfosit, dan Kadar 8-OH-dG” dapat diselesaikan tepat pada waktunya. Adapun penelitian disertasi ini diajukan untuk melengkapi salah satu syarat memperoleh gelar Doktor di Program Studi Sains Biomedis Program Doktor di Universitas Sriwijaya.

Meskipun dalam penulisan peneliti mengalami banyak kendala, atas dukungan berbagai pihak disertasi ini dapat diselesaikan tepat waktu. Oleh karena itu, peneliti ingin mengucapkan terima kasih kepada orangtua dan keluarga yang senantiasa mendukung peneliti secara mental maupun finansial.

Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada Prof. dr. Krisna Murti Sp.PA., M.Biotech.Stud, PhD., kepada Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed., kepada Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M.Kes., kepada Dr. dr. Aida Rosita Tantri, Sp.An-TI., Subsp.An.R(K)., kepada Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked, dan kepada Prof. Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed. yang telah bersedia membimbing, memberikan masukan, dan saran selama penyusunan disertasi ini. Terima kasih juga tidak lupa diucapkan kepada orang-orang terdekat peneliti yang mungkin tidak dapat disebutkan satu-persatu namun turut membantu selama proses penyusunan disertasi ini.

Penelitian disertasi ini diharapkan ke depannya bisa bermanfaat bagi pengembangan ilmu dan pengetahuan di bidang Biomedik. Akhirnya, penulis terbuka terhadap saran dan kritik yang membangun sebagai bahan perbaikan di masa yang akan datang.

Palembang, 23 Desember 2024



Mayang Indah Lestari

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Mayang Indah Lestari
NIM : 04013622227010
Judul : HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DENGAN KERUSAKAN ASAM DEOKSIRIBONUKLEAT PADA DOKTER YANG TERPAPAR SEVOFLURAN DI RUANG OPERASI: Analisis terhadap Fokus γ -H2AX, Frekuensi Mikronukleus Limfosit, dan Kada 8-OH-dG

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Promotor sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun

Palembang, 23 Desember 2024



Mayang Indah Lestari

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	III
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	IV
ABSTRAK.....	V
<i>ABSTRACT</i>	VI
RINGKASAN	VII
SUMMARY	IX
KATA PENGANTAR	XI
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	XII
DAFTAR ISI.....	XIII
DAFTAR TABEL.....	XVII
DAFTAR GAMBAR	XVIII
DAFTAR SINGKATAN	XIX
DAFTAR LAMPIRAN.....	XXIV
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Hipotesis	5
1.5 Manfaat Penelitian	6
1.5.1 Manfaat Teoritis	6
1.5.2 Manfaat Praktis	6

1.6	Keterbaruan penelitian	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA		8
2.1	Sirkuit Anestesi dan Anestetik Inhalasi	8
2.1.1.	Mesin Anestesi dan Sistem Pembuangan Gas	8
2.1.2.	Anestetik inhalasi.....	13
2.1.3.	Kebocoran Anestetik inhalasi	15
2.2	Kerusakan Asam Deoksiribonukleat dan Kaitannya dengan Anestetik inhalasi	24
2.2.1	Definisi Kerusakan Asam Deoksiribonukleat.....	24
2.2.2	Jenis Kerusakan Asam Deoksiribonukleat	24
2.2.3	Implikasi Kerusakan Asam Deoksiribonukleat	25
2.2.4	Pemeriksaan Kerusakan Asam Deoksiribonukleat	29
2.3	Stres Oksidasi	40
2.3.1	Definisi dan Mekanisme Terbentuknya Stres Oksidasi.....	40
2.3.2	Stres Oksidasi dan Kaitannya dengan Anestetik inhalasi	44
2.3.3	Mekanisme Perlindungan dari Stres Oksidasi.....	46
2.4	Vitamin D	47
2.4.1	Definisi dan Metabolisme Vitamin D	47
2.4.2	Etiologi Kekurangan Vitamin D	52
2.4.3	Risiko Kekurangan Vitamin D pada Pekerja Ruang Operasi	54
2.4.4	Implikasi Kesehatan Kekurangan Vitamin D Secara Umum.....	54
2.4.5	Status Vitamin D	55
2.4.6	Kebutuhan Vitamin D	56
2.4.7	Peranan Vitamin D dalam Kerusakan Asam Deoksiribonukleat (DNA).57	
2.5	Variabel Perancu	61
2.5.1	Usia.....	61
2.5.2	Jenis Kelamin	62
2.5.3	Indeks Massa Tubuh.....	63
2.5.4	Lama Bekerja di Ruang Operasi	63
2.6	Kerangka Teori.....	65

2.7 Kerangka Konsep	66
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	67
3.1 Jenis Penelitian.....	67
3.2 Waktu Penelitian	67
3.3 Populasi dan Sampel	67
3.3.1 Populasi	67
3.3.2 Sampel.....	68
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	73
3.4 Variabel Penelitian	73
3.5 Definisi Operasional.....	75
3.6 Cara Kerja/ Cara Pengumpulan Data	81
3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data	90
3.8 Alur Kerja.....	91
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	92
4.1 Hasil	92
4.1.1 Karakteristik Ruang Operasi.....	93
4.1.2 Karakteristik Subjek	97
4.1.3 Analisis Hubungan antara Kadar Vitamin D dan Kerusakan DNA pada Dokter yang Terpapar Sevofluran	99
4.1.4 Analisis Hubungan Faktor-Faktor Lain dan Kerusakan DNA pada Dokter yang Terpapar Sevofluran	103
4.2 Pembahasan	107
4.2.1 Kadar Sevofluran pada Udara Ruang Operasi.....	107
4.2.2 Insiden Peningkatan Kadar Anestesi Inhalasi pada Ruang Operasi dan Faktor-Faktor yang Memengaruhinya.....	110
4.2.3 Karakteristik Subjek	112
4.2.4 Kadar Vitamin D Plasma pada Dokter yang Tepapar Sevofluran di Ruang Operasi	115
4.2.5 Kerusakan DNA pada Dokter yang Tepapar Sevofluran di Ruang Operasi	116

4.2.6 Hubungan antara Kadar Vitamin D dan Kerusakan DNA pada Dokter yang Tepar Sevofluran di Ruang Operasi	123
4.2.7 Insiden Defisiensi Vitamin D, Kerusakan DNA, dan Perbaikan DNA .	126
4.2.8 Pengaruh Faktor-Faktor lain terhadap Kerusakan DNA.....	128
4.2.9 Keterbatasan Penelitian.....	130
BAB 5 SIMPULAN DAN SARAN.....	131
5.1 Simpulan	131
5.2 Saran	132
DAFTAR PUSTAKA	133

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Batas Aman Anestetik Inhalasi berdasarkan National Institute of Health	23
Tabel 2.2 Oksidan Endogen	41
Tabel 2.3 Status vitamin D Berdasarkan Kadar 25(OH)D	56
Tabel 3.1 Definisi Operasional Variabel Dependen	75
Tabel 3.2 Definisi Operasional Variabel Independen	76
Tabel 3.3 Definisi Operasional Variabel Perancu dan Karakteristik	77
Tabel 3.4 Definisi Operasional Istilah	80
Tabel 4.1 Karakteristik Ruang Operasi	93
Tabel 4.2 Kadar Gas Anestetik Inhalasi	95
Tabel 4.3 Karakteristik Subjek Berdasarkan Status Vitamin D	98
Tabel 4.4 Kadar Vitamin D dan Kerusakan DNA pada Subjek	99
Tabel 4.5 Perbedaan antara Karakteristik Subjek dan Kerusakan DNA	105
Tabel 4.6 Korelasi antara Karakteristik Subjek dan Fokus γ -H2AX	106

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Organisasi dari Sistem Penghantaran Anestesi.....	9
Gambar 2.2 Titik Keluar Sisa Gas Dari Sirkuit.	10
Gambar 2.3 Skema katup APL Datex-Ohmeda.....	11
Gambar 2.4 Sumber Kebocoran pada Sistem Bertekanan Tinggi..	18
Gambar 2.5 Analisis Imunofluoresensi Fosforilasi H2AX.....	31
Gambar 2.6 Fibroblas MRC-5 yang Iradiasi Terfiksasi dan DSB Terdeteksi dengan Anti- γ -H2AX.	32
Gambar 2.7 Deteksi Imunositokimia Pertumbuhan Fokal γ pada Sel Kultur.....	32
Gambar 2.8 Sel Limfosit pada Pemeriksaan Mikronukleus Blok Sitokinesis.	35
Gambar 2.9 Prinsip Pemeriksaan Mikronukleus Blok Sitokinesis	36
Gambar 2.10 Reaksi Pembentukan 8-OH-dG.....	38
Gambar 2.11 Biomarker Makromolekul yang Rusak karena Oksidasi	42
Gambar 2.12 Persinyalan Aktivasi Inflamatorik	44
Gambar 2.13 Struktur Kimia Vitamin D.....	50
Gambar 2.14 Proses sintesis Vitamin D.	51
Gambar 2.15 Hubungan Antara Kerusakan DNA dan Efek Vitamin D3.....	59
Gambar 3.1 Titik Pemeriksaan Kadar Anestesi Inhalasi di Ruang Operasi.	82
Gambar 3.2 Isolasi PBMC.	84
Gambar 3.3 Pewarnaan Imunofluoresens Menggunakan Pewarna DAPI.....	86
Gambar 3.4 Pemeriksaan Mikronukleus Limfosit dengan Metode CBMn.	89
Gambar 4.1 Alur Rekrutmen Subjek Penelitian.	92
Gambar 4.2 Ruang Operasi.....	94
Gambar 4.3 Hasil Pemeriksaan Fokus γ -H2AX..	100
Gambar 4.4 Hasil Pemeriksaan Mikronuklei Limfosit.....	101
Gambar 4.5 Diagram Baur Kadar Vitamin D dan Kerusakan DNA.....	102

DAFTAR SINGKATAN

1,25(OH) ₂ D	: 1,25-dihidroksivitamin D
25(OH)D	: 25-hidroksivitamin D
4-HNE	: 4-Hidroksinoneal
5HT	: 5-Hidroksitriptamin
8-OH-dG	: 8-hidroksi-2'-deoksiguanosin
ACGIH	: <i>American Conference of Governmental and Industrial Hygienists</i>
AP-1	: Aktivator Protein-1
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
APL	: <i>Adjustable Pressure Limiting</i>
ARE	: <i>Antioxidant Response Element</i>
AS	: Amerika Serikat
ATM	: <i>Ataxia Telangiectasia-Mutated</i>
BSA	: Bovine Serum Albumin
CAD	: <i>Caspase-Activated Deoxyribonuclease</i>
CAT	: Katalase
CBMn	: <i>Cytokinesis Block Micronucleus Assay</i>
CDK	: <i>Cyclin-dependent Kinases</i>
CGO	: <i>Common Gas Outlet</i>
CO ₂	: Karbondioksida
CoG	: <i>Centre of Gravity</i>
CoQ	: Koenzim Q
COSHH	: <i>Control of Substances Hazardous to Health</i>

COX	: <i>Cyclooxygenases</i>
CRP	: <i>C-reactive Protein</i>
CTE	: <i>Carboxy-terminal Extention</i>
DAPI	: <i>4,6-diamidino-2-fenilindol</i>
DBD	: <i>DNA Binding Domain</i>
DBP	: <i>Vitamin D-binding protein</i>
DC	: <i>Dendritic Cell</i>
DDR	: <i>DNA Damage Response</i>
DEM	: <i>Dosis Eritema Minimal</i>
DES	: <i>Dietilstilbestrol</i>
DMSO	: <i>Dimetilsulfoksida</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DSB	: <i>Double strand break</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ERK	: <i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>
ETT	: <i>Endotracheal Tube</i>
FBS	: <i>Fetal Bovine Serum</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FISH	: <i>Fluorescent in situ Hybridization</i>
FPG	: <i>Formamidopyrimidine DNA Glycosylase</i>
GABA	: <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
GC-MS	: <i>Gas Chromatography-Mass Spectrometry</i>
GPx	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
GST	: <i>Glutathione S-transferase</i>

Gy	: <i>Gray</i> atau satuan radiasi yang diabsorpsi yang setara dengan dosis 1 joule energi yang diserap per kilogram materi atau 100 rad
H2AX	: <i>H2A Histone Family Member</i>
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HIF-1 α	: <i>Hypoxia-inducible factor-1α</i>
HO*	: <i>Hydroxyl Radical</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HVAC	: <i>Heating Ventilation Air-Conditioning</i>
IL	: Interleukin
iNOS	: <i>inducible Nitric Oxide Synthase</i>
IU	: <i>International Unit</i>
IUPAC	: <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
JNK	: <i>c-Jun NH2-Terminal Kinase</i>
LBD	: <i>Ligand binding Domain</i>
LC-MS	: <i>Liquid Chromatography Mass Spectrometry</i>
LMA	: <i>Laryngeal Mask Airway</i>
LOX	: <i>Lipoxygenase</i>
MAC	: <i>Minimum Alveolar Concentration</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MDA	: Malondialdehid
MGE	: <i>Microgel Electrophoresis</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MI	: <i>Mitosis Index</i>
MMP	: <i>Matrix Metallo-Proteinase</i>

Mn	: Mikronukleus
MRE11	: <i>Meiotic Recombination 11 Homolog 1</i>
MRN	: MRE11/RAD50/NSB1
N ₂ O	: Dinitrogen Oksida
NBS1	: <i>Nijmegen Breakage Syndrome Protein 1</i>
NBUDs	: <i>Nuclear Buds</i>
NDI	: <i>Nuclear Division Index</i>
NF-κB	: <i>Nuclear Factor kappa B</i>
NIH	: <i>National Institutes of Health</i>
NIOSH	: <i>National Institute for Occupational Safety and Health</i>
NMDA	: N-metil-D-aspartate
NPBs	: <i>Nucleoplasmic Bridges</i>
Nrf2	: <i>NF-E2 related factor-2</i>
OSHA	: <i>Occupational Safety and Health Administration</i>
OSI	: <i>Oxidative Stress Index</i>
PA	: <i>Plasminogen Activator</i>
PACU	: <i>Post-Anesthesia Care Unit</i>
PARP	: <i>Poly-ADP-ribose polymerase</i>
PBMC	: <i>Peripheral Blood Mononuclear Cell</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
PEEP	: <i>Positive End-Expiratory Pressure</i>
PG	: Prostaglandin
PHA	: <i>Phytohaemagglutinin</i>
ppm	: <i>Parts per million</i>

PRV	: <i>Pressure Relief Valve</i>
psig	: <i>Pounds per square in gauge</i>
RAD50	: <i>ATP-binding cassette–ATPase</i>
RANKL	: <i>Receptor-activating Nuclear Factor Ligand</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RXR	: <i>Retinoid X Receptor</i>
SCE	: <i>Sister Chromatin Exchange</i>
SCGE	: <i>Single Cell Gel Electrophoresis</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
SPF	: <i>Sun Protector Factor</i>
STAT3	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcriptions 3</i>
TAS	: <i>Total Antioxidant Status</i>
TBARS	: <i>Thiobarbituric Acid-Reactive Substances</i>
Th	: <i>T helper</i>
TLR	: <i>Toll-like Receptor</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor α</i>
TOS	: <i>Total Oxidative Status</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
VDR	: <i>Vitamin D receptor</i>

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Daftar Riwayat Hidup
- Lampiran 2 Keterangan Layak Etik
- Lampiran 3 Izin Lokasi Penelitian
- Lampiran 4 Surat Izin Penelitian Lab Bioteknologi FK Unsri
- Lampiran 5 Surat Keterangan Selesai Penelitian Laboratorium FK Unsri
- Lampiran 6 Hasil Uji Kadar Anestetik Inhalasi Ruang Operasi
- Lampiran 7 Hasil Pemeriksaan ELISA Kadar 25(OH)D
- Lampiran 8 Hasil Pemeriksaan Immunofluoresens Fokus γ -H2AX
- Lampiran 9 Hasil Pemeriksaan Frekuensi Mikronukleus Limfosit
- Lampiran 10 Hasil Pemeriksaan ELISA Kadar 8-OG-dG
- Lampiran 11 Laporan Praktik Lapangan Analisis Mikronukleus dan H2AX
Sebagai Biomarker Genotoksisitas
- Lampiran 12 Logbook Kegiatan Penelitian
- Lampiran 13 Hasil Analisis Statistik
- Lampiran 14 Analisis Lanjutan

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Anestetik inhalasi, baik gas dinitrogen oksida (N_2O) maupun halogen (seperti halotan, enfluran, isofluran, dan desfluran), dapat bocor ke udara ruang operasi selama tindakan anestesi.¹ Gas yang bocor tersebut berpotensi membahayakan tenaga kesehatan di rumah sakit yang bekerja dalam waktu yang lama di ruang operasi.²⁻⁴ Paparan konsentrasi rendah dalam waktu lama dilaporkan dapat menyebabkan banyak permasalahan kesehatan.⁴⁻⁸

Meskipun sistem pembuangan dan ventilasi telah terpasang dengan baik, paparan tetap dapat terjadi melalui diskoneksi sistem, kebocoran sambungan sungkup muka atau pipa endotrakea, atau saat induksi anestesi.^{9,10} Paparan paling sering terjadi pada fasilitas kesehatan yang tidak dilengkapi dengan sistem pembuangan (ventilasi) atau telah dilengkapi namun dalam kondisi yang tidak baik.^{1,2} Badan regulator Amerika, *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA), memperkirakan sebanyak 200.000 tenaga kesehatan berisiko mengalami penyakit akibat pekerjaan karena paparan kronis anestetik inhalasi.^{3,11} Namun di negara berkembang, termasuk Indonesia, data mengenai kadar anestetik inhalasi tersebut dan bagaimana pengaruhnya terhadap kesehatan masih terbatas.

Paparan lama anestetik inhalasi diketahui dapat menyebabkan kerusakan materi genetik.¹² Kerusakan tersebut dapat terjadi melalui perantara stres oksidasi yang ditandai dengan meningkatnya kadar oksidan¹³⁻¹⁵ dan menurunnya kapasitas antioksidan^{14,16}. Peningkatan parameter kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) atau asam deoksiribonukleat akibat stres oksidasi ditemukan pada dokter residen yang terpapar anestetik inhalasi termasuk sevofluran.⁴ Paparan anestetik inhalasi yang bocor di tempat kerja dalam waktu lama juga diketahui dapat memengaruhi sistem pertahanan antioksidan dan fungsi organ vital.¹³ Risiko kerusakan DNA dan stres oksidasi pada residen meningkat setelah paparan anestetik inhalasi selama 22

bulan dibandingkan yang kurang dari itu.⁴ Anestetik inhalasi juga ditemukan dapat menghambat perbaikan kerusakan DNA.¹⁷ Pemeriksaan molekuler yang sederhana, mudah dilakukan, dan sensitif diperlukan untuk menilai kerusakan DNA pada populasi yang berisiko^{18,19} meliputi pemeriksaan fokus γ -H2AX^{20,21} frekuensi mikronukleus limfosit^{20,22} dan kadar 8-OH-dG plasma.⁴

Paparan anestetik inhalasi ditemukan dapat menyebabkan kerusakan untai ganda DNA atau *double-strand breaks* (DSB), suatu jenis kerusakan yang paling berat.²³ Kerusakan tersebut akan selalu diikuti oleh fosforilasi histon menjadi γ -H2AX (varian protein H2A yang merupakan komponen oktamer histon di dalam nukleosom).²⁴ Protein ini sangat penting karena merupakan langkah awal dalam merekrut dan melokalisasi protein perbaikan DNA (*DNA repair*).²³ Semakin banyak DNA yang mengalami kerusakan, semakin banyak fokus γ -H2AX yang terjadi (dengan pola 1:1).^{25,26} Peningkatan γ -H2AX pada hewan coba yang dipaparkan isofluran ditemukan terjadi karena induksi stres oksidasi dan hambatan perbaikan kerusakan DNA melalui jalur sinyal p53.¹⁷ Peningkatan fokus γ -H2AX terjadi pada sel yang terpapar sevofluran pada konsentrasi 4 dan 8% selama 12 jam.²¹

Pemeriksaan mikronukleus limfosit merupakan metode yang mudah, cepat, dan murah untuk memeriksa kerusakan DNA.^{20,22} Pemeriksaan ini dapat ditinjau melalui frekuensi dan morfologinya. Frekuensi mikronukleus pada kelompok terpapar anestetik inhalasi bermakna lebih tinggi dibandingkan yang tidak^{7,12,27,28} dan meningkat sebanyak 2,3 kali.¹² Gambaran morfologi berupa karioreksis, piknosis, dan sel basal bermakna lebih tinggi pada kelompok yang terpapar.^{12,29} Perbedaan gambaran kariolisis dan diferensiasi sel juga ditemukan bermakna pada kelompok yang terpapar.^{12,14,29,30}

Kadar 8-OH-dG, yang dihasilkan oleh pembelahan enzimatis spesifik dari 8-hidroksilasi basa guanin,⁴ telah banyak digunakan pada berbagai populasi sebagai salah satu penanda kerusakan DNA akibat stres oksidasi. Pada populasi yang terpapar anestetik inhalasi kronis, penanda ini belum banyak diteliti. Kadar 8-OH-dG ditemukan bermakna lebih tinggi pada kelompok yang terpapar anestetik

inhalasi dibandingkan yang tidak ($0,48 \pm 0,52$ berbanding $0,43 \pm 0,31$).¹² Peningkatan bermakna kadar 8-OH-dG plasma juga diketahui pada kelompok yang terpapar sevofluran dan desfluran.³¹

Populasi pekerja di ruang operasi, termasuk dokter anestesi dan bedah, diketahui berisiko mengalami hipovitaminosis vitamin D dibandingkan dengan populasi lain.³²⁻³⁵ Studi di India menunjukkan kadar rerata vitamin D pada ahli anestesi sebesar $14,56 \pm 9,39$ ng/ml ($5,30-58,00$ ng/ml)³⁵ yang termasuk dalam kategori defisiensi berdasarkan pedoman dari *Institute of Medicine* dan *Endocrine Society* di Amerika Serikat. Studi lain menemukan sebanyak 101 (84,2%) dokter anestesi memiliki kadar vitamin D yang defisiensi dan 10 (8,3%) memiliki kadar yang insufisiensi.³⁶ Studi awal penelitian ini mendapatkan sebanyak 42 (68,85%) residen anestesi di Palembang mengalami defisiensi vitamin D (<12 ng/ml), dan 19 (31,15%) mengalami insufisiensi vitamin D ($12-20$ ng/ml).³⁷

Vitamin D memiliki banyak peranan penting. Vitamin ini penting dalam menekan respons inflamasi dan stres oksidasi seluler yang berlebihan.^{38,39,40} Vitamin ini juga memiliki peran dalam meningkatkan kapasitas dan respons perbaikan terhadap kerusakan DNA.^{41,42} Vitamin D membantu meregulasi siklus sel untuk mencegah terjadinya perbanyakan DNA rusak, dan meregulasi apoptosis untuk kematian sel.⁴³ Defisiensi vitamin D ditemukan dapat menginduksi kerusakan DNA berupa pembentukan mikronukleus dalam jumlah banyak di darah perifer pada hewan coba.⁴⁴ Kekurangan vitamin D dan suplementasinya ditunjukkan memperbaiki kerusakan DNA akibat stres oksidasi berdasarkan pemeriksaan mikronukleus.⁴⁵⁻⁵² Suplementasi vitamin D berpotensi mengurangi kerusakan oksidasi pada DNA manusia yang ditandai dengan berkurangnya kadar 8-OH-dG.⁵³ Suplementasi vitamin ini juga berpotensi menurunkan kerusakan akibat stres oksidasi dan kelainan kromosom, mencegah pemendekan telomer dan menghambat aktivitas telomerase⁴³ serta memberikan efek protektif pada DNA.⁴⁶

Banyak penelitian yang mengevaluasi hubungan vitamin D dengan kerusakan DNA. Kerusakan DNA pada kelompok terpapar anestetik inhalasi lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol. Meskipun demikian, belum ada publikasi penelitian mengenai hubungan antara vitamin D dan kerusakan DNA terkait paparan sevofluran.

1.2 Rumusan Masalah

Dokter yang bekerja di ruang operasi berisiko mengalami masalah kesehatan karena paparan sevofluran. Kejadian kerusakan DNA ditemukan lebih tinggi pada kelompok terpapar dibandingkan yang tidak. Di Indonesia, publikasi mengenai paparan sevofluran dan bagaimana pengaruhnya terhadap kesehatan masih terbatas. Vitamin D telah diketahui memiliki banyak manfaat termasuk melindungi dan memperbaiki kerusakan DNA. Risiko hipovitaminosis vitamin D pada dokter yang bekerja di ruang operasi dan risiko paparan dengan sevofluran jangka panjang menjadi kombinasi yang berpotensi menyebabkan masalah kesehatan di masa depan terkait kerusakan DNA. Meskipun demikian, belum ada publikasi penelitian mengenai hubungan kadar vitamin D pada dokter yang bekerja di ruang operasi dan kejadian kerusakan DNA terkait paparan sevofluran. Oleh karena itu, terdapat pertanyaan penelitian bagaimana hubungan antara kadar vitamin D dengan kerusakan DNA pada dokter yang terpapar sevofluran di ruang operasi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan antara kadar vitamin D dengan kerusakan DNA pada dokter yang terpapar sevofluran di dalam ruang operasi yang ditinjau dari hasil pemeriksaan fokus γ -H2AX, mikronukleus limfosit, dan kadar 8-OH-dG plasma.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis kadar sevofluran pada udara ruang operasi
2. Menganalisis karakteristik dokter yang terpapar sevofluran di dalam ruang operasi
3. Menganalisis kadar vitamin D plasma pada dokter yang terpapar sevofluran di dalam ruang operasi
4. Menganalisis fokus γ -H2AX pada dokter yang terpapar sevofluran di dalam ruang operasi
5. Menganalisis frekuensi mikronukleus limfosit pada dokter yang terpapar sevofluran di dalam ruang operasi
6. Menganalisis kadar 8-OH-dG plasma pada dokter yang terpapar sevofluran di dalam ruang operasi
7. Menganalisis hubungan antara kadar vitamin D dan fokus γ -H2AX pada dokter yang terpapar sevofluran di dalam ruang operasi
8. Menganalisis hubungan antara kadar vitamin D dan frekuensi mikronukleus limfosit dokter yang terpapar sevofluran di dalam ruang operasi
9. Menganalisis hubungan antara kadar vitamin D dan kadar 8-OH-dG plasma pada dokter yang terpapar sevofluran di dalam ruang operasi
10. Menganalisis pengaruh faktor-faktor lain terhadap fokus γ -H2AX, frekuensi mikronukleus limfosit, dan kadar 8-OH-dG

1.4 Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara kadar vitamin D dan fokus γ -H2AX pada dokter yang terpapar sevofluran di ruang operasi

2. Terdapat hubungan antara kadar vitamin D dan frekuensi mikronukleus limfosit pada dokter yang terpapar sevofluran di ruang operasi
3. Terdapat hubungan antara kadar vitamin D dan kadar 8-OH-dG pada dokter yang terpapar sevofluran di ruang operasi

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pengayaan ilmu pengetahuan mengenai status vitamin D dan peluang intervensi pencegahan risiko penyakit pekerjaan akibat kerusakan DNA terkait dengan paparan sevofluran.

1.5.2 Manfaat Praktis

1. Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi rumah sakit sebagai dasar untuk membuat kebijakan pencegahan risiko penyakit pekerjaan akibat kerusakan DNA terkait dengan paparan sevofluran di ruang operasi.
2. Penelitian ini bermanfaat bagi tenaga kesehatan dan tenaga kerja lainnya yang bekerja di ruang operasi untuk lebih waspada dan berupaya melakukan tindakan pencegahan risiko penyakit akibat pekerjaan terkait dengan sevofluran, berupa manajemen pembuangan gas, modifikasi teknik anestesi meliputi aliran rendah anestetik inhalasi atau anestesi intravena total, dan menjaga status vitamin D tetap optimal sehingga dapat terhindar dari risiko kerusakan terkait kerusakan DNA dan masalah kesehatan lebih lanjut.

1.6 Keterbaruan penelitian

Penelitian ini merupakan suatu hal yang inovatif karena sampai saat ini belum ada penelitian sebelumnya yang meneliti hubungan kadar vitamin D terhadap dan

kerusakan DNA yang diinduksi stres oksidasi akibat paparan sevofluran pada tenaga kerja di ruang operasi, baik di Indonesia maupun di dunia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lucio LMC, Braz MG, Nascimento Junior P do, Braz JRC, Braz LG. Occupational hazards, DNA damage, and oxidative stress on exposure to waste anesthetic gases. *Rev Bras Anesthesiol.* 2017;68(1):33–41.
2. Norton P, Pinho P, Xará D, Pina F, Norton M. Assessment of anesthetic gases in a central hospital. *Porto Biomed J.* 2020;5(4):e076.
3. Boiano JM, Steege AL. Precautionary practices for administering anesthetic gases: a survey of physician anesthesiologists, nurse anesthetists and anesthesiologist assistants. *J Occup Environ Hyg.* 2016;13(10):782–93.
4. Paes ER da C, Braz MG, da Lima JT, da Silva MRG, de Sousa LB, Lima ES, et al. DNA damage and antioxidant status in medical residents occupationally exposed to waste anesthetic gases. *Acta Cir Bras.* 2014;29(4):280–6.
5. Emara AM, Alrasheedi KA, Aldubayan MA, Alhowail AH, Elgarabawy RM. Effect of inhaled waste anaesthetic gas on blood and liver parameters among hospital staff. *Hum Exp Toxicol.* 2020;20(10):1–9.
6. Yılmaz S, Çalbayram NÇ. Exposure to anesthetic gases among operating room personnel and risk of genotoxicity: A systematic review of the human biomonitoring studies. *J Clin Anesth.* 2016;35:326–31.
7. Çakmak G, Eraydın D, Berkkan A, Yağar S, Burgaz S. Genetic damage of operating and recovery room personnel occupationally exposed to waste anaesthetic gases. *Hum Exp Toxicol.* 2018;38(1):1–8.
8. Aragonés JMM, Ayora AA, Ribalta AB, ... Occupational exposure to volatile anaesthetics: a systematic review. *Occup Med (Lond).* 2015;66(3):1–6.
9. Smith FD. Management of Exposure to Waste Anesthetic Gases. *AORN J.* 2010;91(4):482–94.
10. Williams GW, Gumbert SD, Pivalizza EG, Syed TA, Burnett T, Mancillas OL, et al. Evaluation and control of waste anesthetic gas in the postanesthesia

- care unit within patient and caregiver breathing zones. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018 Jul 16;32(1):43–9.
11. Casale T, Caciari T, Rosati MV, Gioffrè PA, Schifano MP, Capozzella A, et al. Anesthetic gases and occupationally exposed workers. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014;37(1):267–74.
 12. Braz MG, Carvalho LIM, Chen CYO, Blumberg JB, Souza KM, Arruda NM, et al. High concentrations of waste anesthetic gases induce genetic damage and inflammation in physicians exposed for three years: A cross-sectional study. *Indoor Air*. 2020;30(3):512–20.
 13. Hua HX, Deng HB, Huang XL, Ma CQ, Xu P, Cai YH, et al. Effects of occupational exposure to waste anesthetic gas on oxidative stress and DNA damage. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:1–8.
 14. Izdes S, Sardas S, Kadioglu E, Karakaya AE. DNA damage, glutathione, and total antioxidant capacity in anesthesia nurses. *Arch Environ Occup Health*. 2010;65(4):211–7.
 15. Wrońska-Nofer T, Palus J, Krajewski W, Jajte J, Kucharska M, Stetkiewicz J, et al. DNA damage induced by nitrous oxide: study in medical personnel of operating rooms. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2009;666(1–2):39–43.
 16. Neghab M, Kargar-Shouroki F, Mozdarani H, Yousefinejad S, Alipour H, Fardid R. Association between genotoxic properties of inhalation anesthetics and oxidative stress biomarkers. *Toxicol Ind Health*. 2020;36(6):454–66.
 17. Ni C, Li C, Dong Y, Guo X, Zhang Y, Xie Z. Anesthetic isoflurane induces DNA damage through oxidative stress and p53 pathway. *Mol Neurobiol*. 2017;54(5):3591–605.
 18. Dusinska M, Karlsson H, Di Bicchianico S, Collins A. Can the comet assay be used reliably to detect nanoparticle-induced genotoxicity? *Environ Mol Mutagen*. 2014;00(00):1–15.
 19. Azqueta A, Collins AR. The essential comet assay: A comprehensive guide to measuring DNA damage and repair. *Arch Toxicol*. 2013;87(6):949–68.

20. Araldi RP, de Melo TC, Mendes TB, de Sá Júnior PL, Nozima BHN, Ito ET, et al. Using the comet and micronucleus assays for genotoxicity studies: a review. *Biomed Pharmacother.* 2015;72:74–82.
21. Piao M, Wang Y, Liu N, Wang X, Chen R, Qin J, et al. Sevoflurane exposure induces neuronal cell parthanatos initiated by DNA damage in the developing brain via an increase of intracellular reactive oxygen species. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:1–21.
22. Sommer S, Buraczewska I, Kruszewski M. Micronucleus assay: The state of art, and future directions. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):7–9.
23. Kuo LJ, Yang LX. γ -H2AX – a Novel biomarker for DNA double-strand breaks. *In Vivo (Brooklyn).* 2008;22:305–10.
24. Firsanov D V., Solovjeva L V., Svetlova MP. H2AX phosphorylation at the sites of DNA double-strand breaks in cultivated mammalian cells and tissues. *Clin Epigenetics.* 2011 Aug 25;2(2):283–97.
25. Gerić M, Gajski G, Garaj-Vrhovac V. γ -H2AX as a biomarker for DNA double-strand breaks in ecotoxicology. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2014;105:13–21.
26. Kurnia I, Lusiyanti Y. γ - H2AX dan potensinya untuk biomarker prediksi toksisitas radiasi pada radioterapi. In: *Seminar Nasional Keselamatan Kesehatan dan Lingkungan dan Pengembangan Teknologi Nuklir.* 2015.
27. Braz MG, Souza KM, Lucio LMC, Di Renzo GCC, Feliciano LM, Marcondes JPC, et al. Detrimental effects detected in exfoliated buccal cells from anesthesiology medical residents occupationally exposed to inhalation anesthetics: An observational study. *MRGTEM.* 2018;832–833:61–4.
28. Chandrasekhar M. Evaluation of genetic damage in operating room personnel exposed to anaesthetic gases. *Mutagenesis.* 2006;21(4):249–54.
29. Souza KM, Braz LG, Nogueira FR, Souza MB, Bincoletto LF, Aun AG, et al. Occupational exposure to anesthetics leads to genomic instability, cytotoxicity and proliferative changes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2016;791:42–8.

30. El-Ebiary A, Abuelfadl A, MM NS, Othman. Assessment of genotoxicity risk in operation room personnel by the alkaline comet assay. *Hum Exp Toxicol*. 2013;32(6):563–70.
31. Cukurova Z, Cetingok H, Ozturk S, Gedikbasi A, Hergunsel O, Ozturk D, et al. DNA damage effects of inhalation anesthetics in human bronchoalveolar cells. *Med UK*. 2019;98(32):1–7.
32. Divakar U, Sathish T, Soljak M, Bajpai R, Dunleavy G, Visvalingam N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its associated work-related factors among indoor workers in a multi-ethnic southeast asian country. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(1):1–10.
33. Mojri N, Esmaceli H, Ali S, Zavareh H. Vitamin D deficiency among operating room staffs. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2021;13(01):1–11.
34. Gannagé-Yared MH, Helou E, Zaraket V, Abi Akl S, Antonios L, Moussalli ML, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D in employees of a middle eastern university hospital. *J Endocrinol Invest*. 2014;37:541–6.
35. Bishnoi S, Gombar S, Ahuja V, Bhardwaj N, Kaur J. Vitamin D levels of anesthesiologists working in tertiary care hospital of south asian country: an observational study. *JOACP*. 2021;37:237–42.
36. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1498–513.
37. Lestari MI, Murti K, Hafy Z, Liberty IA. The association between the duration of the semester and vitamin D status among anesthesia resident doctors. In: Santoso B, Goodman B, Ming CH, Adnindya MsyR, Oktariana D, Dita DAA, editors. *Proceeding Inspire (International Symposium on Physiology for Eco-Health : the role of physiology for better health and quality of life)*. Palembang; 2023. p. 292–7.

38. Tilstra JS, Robinson AR, Wang J, Gregg SQ, Clauson CL, Reay DP, et al. NF- κ B inhibition delays DNA damage-induced senescence and aging in mice. *J Clin Invest*. 2012 Jul;122(7):2601–12.
39. Tang H, Hua F, Wang J, Sayeed I, Wang X, Chen Z, et al. Progesterone and vitamin D: Improvement after traumatic brain injury in middle-aged rats. *Horm Behav*. 2013 Aug;64(3):527–38.
40. Myszka M, Klinger M. The immunomodulatory role of vitamin D. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 2];68:865–78. Available from: <https://doi.org/10.5604/17322693.1110168>
41. Qiu S, Huang J. MRN complex is an essential effector of DNA damage repair. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2021 Jan;22(1):31–7.
42. Mehnert AK, Prorocic M, Dujancourt-Henry A, Hutchinson S, McCulloch R, Glover L. The MRN complex promotes DNA repair by homologous recombination and restrains antigenic variation in African trypanosomes. *Nucleic Acids Res*. 2021 Feb;49(3):1436–54.
43. Nair-Shalliker V, Armstrong BK, Fenech M. Does vitamin D protect against DNA damage? *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2012;733(1–2):50–7.
44. Machado C da S, Venancio VP, Aissa AF, Hernandez LC, Mello MB de, Del Lama JEC, et al. Vitamin D3 deficiency increases DNA damage and the oxidative burst of neutrophils in a hypertensive rat model. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2016;798–799:19–26.
45. Wenclewska S, Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Bunk M, A Sliwińska. Vitamin D supplementation reduces both oxidative DNA damage and insulin resistance in the elderly with metabolic disorders. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2891.
46. Najeeb HA, Othman R, Salih SF, Mohammed AA, Ismaeel Q Al. Vitamin D level and endogenous DNA damage in patients with cancers in Duhok city, KRG-Iraq. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;10(60):462–7.
47. Fagundes G, Macan T, Rohr P, Damiani A, Rocha F Da, Pereira M, et al. Vitamin D3 as adjuvant in the treatment of type 2 diabetes mellitus:

- modulation of genomic and biochemical instability. *Mutagenesis*. 2019;34(2):135–45.
48. Liu H, Feng X, Wu S, Zong T, Li B, Zhang, et al. Vitamin D resists cyclophosphamide-induced genomic and DNA damage in CHL cells in vitro and in mice in vivo. *Nutr Cancer*. 2019;71(6):1030–9.
 49. Siebert C, Santos T Dos, Bertó C, Parisi M, Coelho R, Manfredini V, et al. Vitamin D supplementation reverses DNA damage and telomeres shortening caused by ovariectomy in hippocampus of wistar rats. *Neurotox Res*. 2018;34(3):538–46.
 50. Elhusseini H, Elkafas H, Abdelaziz M, Halder S, Atabiekov I, Eziba N, et al. Diet-induced vitamin D deficiency triggers inflammation and DNA damage profile in murine myometrium. *Int J Womens Health*. 2018;29(10):503–14.
 51. Machado CDS, Aissa AF, Ribeiro DL, Antune L, Greggi M. Vitamin D supplementation alters the expression of genes associated with hypertension and did not induce DNA damage in rats. *J Toxicol Environ Health*. 2019;82(4):299–313.
 52. Usman M, Woloshynowych M, Britto J, Bilkevic I, Glassar B, Chapman S, et al. Obesity, oxidative DNA damage and vitamin D as predictors of genomic instability in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(9):2095–107.
 53. Fedirko V, Bostick RM, Long Q, Flanders WD, Marjorie L, Sidelnikov E, et al. Effects of supplemental vitamin D and calcium on oxidative DNA damage marker in normal colorectal mucosa: a randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;19(1):280–91.
 54. OSHA Directorate of Technical Support and Emergency Management. Anesthetic Gases: Guidelines for Workplace Exposure [Internet]. 2000. Available from: <https://www.osha.gov/waste-anesthetic-gases/workplace-exposures-guidelines>
 55. Eisenkraft JB. The anesthesia machine and workstation. In: Ehrenweth J, Eisenkraft JB, Berry JM, editors. *Anesthesia Equipment: Principles and Applications*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.