

# Pengaruh Teh Hijau Terhadap Jumlah Neutrofil Absolut Darah, MMP-9 Serum, %VEP<sub>1</sub>, dan Skor CAT Penderita PPOK Stabil

Hendrastutik Apriningsih, Suradi, Yusup Subagio Sutanto

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi  
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret - RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

## Abstrak

**Latar Belakang:** Penyakit paru obstruktif kronik merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia. Asap rokok dan partikel berbahaya menyebabkan stres oksidatif yang mengaktifasi nuclear factor- $\kappa$ B meningkatkan pengeluaran gen-gen inflamasi antara lain neutrofil dan matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). Epigallocatechin-3 gallate (EGCG) teh hijau mempunyai efek anti-inflamasi yang dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada PPOK stabil.

**Metode:** Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh EGCG teh hijau terhadap jumlah neutrofil absolut darah, MMP-9 serum, %VEP<sub>1</sub>, dan skor CAT penderita PPOK stabil. Uji klinis eksperimental dengan desain pre-test dan post-test terhadap 30 penderita PPOK stabil di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada Februari-April 2017. Sampel diambil secara consecutive sampling yang dibagi dalam 2 kelompok yaitu perlakuan (n=15) mendapat terapi standar dan kapsul teh hijau 2x500mg/hari selama 28 hari dan kontrol hanya mendapat terapi standar (n=15). Penurunan derajat inflamasi diukur dengan pemeriksaan neutrofil darah dan MMP-9 serum, perbaikan derajat obstruksi diukur dengan %VEP<sub>1</sub> dan perbaikan klinis diukur dengan skor CAT yang dilakukan saat datang ke poliklinik paru dan 28 hari berikutnya.

**Hasil:** Tidak terdapat perbedaan bermakna (P=0,135) penurunan jumlah neutrofil absolut darah kelompok perlakuan (-662,45±1446,80  $\mu$ L) dibanding kontrol (413,79±2292,90  $\mu$ L), penurunan kadar MMP-9 serum (P=0,413) kelompok perlakuan (-324,34±333,56 ng/ml) dibanding kontrol (-181,21±577,52 ng/ml), nilai % VEP<sub>1</sub> (P=0,236) kelompok perlakuan (2,56±10,77), dibanding kontrol (-4,30±19,12), dan terdapat perbedaan bermakna (P=0,034) skor CAT kelompok perlakuan (-1,07±1,16) dibanding kontrol (-0,20±1,08).

**Kesimpulan:** Penambahan kapsul teh hijau 2x250 mg/hari selama 28 hari menurunkan bermakna skor CAT, menurunkan tidak bermakna jumlah neutrofil absolut darah, MMP-9 serum dan %VEP<sub>1</sub>. (J Respir Indo 2018; 38(1): 7-15)

**Kata Kunci:** PPOK stabil, epigallocatechin-3-gallate, jumlah neutrofil absolut darah, %VEP<sub>1</sub>, skor CAT.

## Effects of Green Tea to Absolute Neutrophil Count, MMP-9, %VEP<sub>1</sub>, and COPD Assessment Test Scores Stable COPD Patients

### Abstract

**Backgrounds:** Chronic obstructive pulmonary disease is the leading cause morbidity and mortality worldwide. Cigarette smoke and noxious agent causing oxidative stress activated nuclear factor- $\kappa$ B then increase inflammatory genes releases. Epigallocatechin-3-gallate green tea have antiinflammatory effect which can be use as addition therapy for stable COPD.

**Methods:** This study aimed to analyze the effect of EGCG to absolute neutrophil count (ANC), serum MMP-9, %FEV<sub>1</sub>, and CAT score stable COPD patients. Clinical trials of experimental with pre-test and post-test design was conducted on 30 patients in Dr. Moewardi Hospital Surakarta from February-April 2017. Samples were taken by consecutive sampling divided into treatment group (n=15) received standard therapy and green tea capsule 2x500mg/day during 28 days and control group received only standard therapy (n=15). Decreased inflammation measured by ANC and serum MMP-9, improvement of obstruction measured by %FEV<sub>1</sub>, and clinic improvement measured by CAT score.

**Results:** There were no significant differences (P=0.135) decrease ANC treatment group (-662.45±1446.80  $\mu$ L) compared control (413.79±2292.90  $\mu$ L), decrease serum MMP-9 (P=0.413) treatment group (-324.34±333.56 ng/ml) compared control (-181.21±577.52 ng/ml), %FEV<sub>1</sub> (P=0.236) treatment group (2.56±10.77), compared control (-4.30±19.12), and significant difference (P=0.034) CAT score treatment group (-1.07±1.16) compared control (-0.20±1.08).

**Conclusions:** The addition of green tea capsule 2x500 mg/day during 28 days was significantly lowered CAT score, decreasing ANC, serum MMP-9 and increasing %FEV<sub>1</sub>; but not significant. (J Respir Indo 2018; 38(1): 7-15)

**Keywords:** stable COPD, Epigallocatechin-3-gallate, absolute neutrophil count, %FEV<sub>1</sub>, CAT score.

## PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit umum yang dapat dicegah dan diobati dengan gejala respirasi dan keterbatasan aliran udara persisten akibat kelainan saluran napas dan/atau alveolar, biasanya disebabkan oleh pajanan bermakna partikel atau gas berbahaya. Keterbatasan aliran udara kronik pada PPOK disebabkan oleh gabungan penyakit saluran napas kecil (bronkiolitis obstruktif) dan destruksi parenkim (emfisema), dimana kontribusi tersebut relatif bervariasi antara individu satu dengan yang lain.<sup>1</sup> Epidemiologi PPOK diprediksi menjadi penyebab ketiga kematian dan penyebab disabilitas kelima di dunia tahun 2020.<sup>1,2</sup>

Kerusakan jaringan paru pasien PPOK merupakan interaksi kompleks antara stres oksidatif, proteolisis matriks ekstraselular, inflamasi dan apoptosis. Asap rokok dan partikel berbahaya lainnya menyebabkan inflamasi saluran napas dalam beberapa menit atau jam setelah terjadi pejanan. Salah satu manifestasi awal adalah terjadi penarikan sel-sel inflamasi sistemik ke dalam saluran napas.<sup>3</sup> Asap rokok dan partikel berbahaya menyebabkan stres oksidatif yang mengaktifasi *nuclear factor-κB* (NF-κB) meningkatkan pengeluaran gen-gen inflamasi.<sup>3,4</sup>

Dimer NF-κB terdapat inaktif dalam sitoplasma sel terikat oleh inhibitor NF-κB (IκB). Fosforilasi oleh kompleks IκB *kinase* (IKK) menyebabkan degradasi IκB sehingga ikatan antara NF-κB dan IκB terputus menyebabkan NF-κB bebas dan mengalami translokasi ke dalam nukleus kemudian terjadi transkripsi gen-gen inflamasi antara lain *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), *interleukin-6* (IL-6), dan IL-8 menyebabkan inflamasi saluran napas pada PPOK. Peningkatan jumlah neutrofil dalam saluran napas berkaitan dengan derajat berat PPOK. Neutrofil mensekresi *serin protease* antara lain *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) yang berperan dalam destruksi alveolar menyebabkan emfisema dan mengaktifasi *tumor growth factor-α* (TGF-α) memicu hipersekresi mukus.<sup>5,6</sup>

Salah satu langkah dalam terapi PPOK adalah menekan inflamasi untuk mencegah komplikasi

inflamasi tersebut.<sup>7</sup> Terapi anti-inflamasi jangka panjang diharapkan mampu menurunkan progresifitas penyakit.<sup>8</sup> Resistensi terhadap glukokortikoid merupakan salah satu penyebab terapi anti-inflamasi yang tersedia saat ini kurang efektif pada PPOK.<sup>9</sup> Teh hijau mengandung polifenol utama yaitu *flavonols* yang dikenal sebagai *catechins* memiliki efek potensial pada berbagai penyakit.<sup>5,10</sup> Efek anti-inflamasi EGCG dengan menghambat fosforilasi IKK mencegah degradasi IκB sehingga tidak terjadi translokasi NF-κB ke dalam nukleus.<sup>10</sup>

## METODE

Penelitian ini dilakukan di Poliklinik RSUD Dr. Moewardi, Surakarta pada Februari-April 2017. Metode yang dilakukan adalah uji klinis eksperimental dengan desain *pre-test* dan *post-test*. Sampel diambil secara *consecutive sampling* sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. Sampel terdiri dari 30 penderita PPOK stabil yang dibagi menjadi 15 orang pada kelompok perlakuan dan 15 orang pada kelompok kontrol.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah penderita PPOK stabil yang bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah penderita PPOK stabil dengan keganasan, pneumonia, memiliki gangguan fungsi hati, memiliki riwayat alergi teh hijau. Kriteria diskontinu yaitu penderita mengundurkan diri, meninggal dunia atau mengalami efek samping pemberian teh hijau.

Penderita PPOK stabil yang terdiagnosis dan memenuhi kriteria inklusi dijelaskan tujuan penelitian dan diminta menandatangani *informed consent* jika setuju. Dilakukan pencatatan identitas, anamnesis, pemeriksaan fisik, pengambilan sampel darah vena ±6 mL (pemeriksaan jumlah neutrofil darah dan MMP-9), spirometri (penilaian %VEP<sub>1</sub>) dan pengisian kuesioner CAT. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi standar PPOK stabil dan kapsul teh hijau 2x500 mg/hari selama 28 hari sedangkan kelompok kontrol mendapatkan terapi standar selama 28 hari. Setelah 28 hari, penderita akan diminta lagi untuk pengambilan darah, spirometri dan pengisian

kuesioner CAT. Data yang telah dikumpulkan akan dilakukan uji normalitas. Data yang berdistribusi normal dianalisis dengan uji beda rerata berpasangan dan uji beda rerata tidak berpasangan sedangkan data berdistribusi tidak normal dianalisis dengan uji *Wilcoxon* atau uji *Mann-Whitney*.

## HASIL

Penelitian melibatkan 30 subjek penderita PPOK stabil yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kontrol. Karakteristik subjek penelitian ini sebagian besar laki-laki, baik pada kelompok perlakuan maupun kontrol (93,3%). Rerata umur subjek pada kelompok perlakuan 63,47±9,64 tahun sedangkan pada kelompok kontrol 66,13±10,12 tahun.

Indeks Brinkman paling banyak dalam kategori sedang, baik pada kelompok perlakuan (40,0%)

maupun kontrol (80,0%). Derajat obstruksi paling banyak adalah berat, baik pada kelompok perlakuan (53,3%) maupun kontrol (40,0%). Penderajatan PPOK stabil didominasi oleh kelompok D baik pada kelompok perlakuan (75%) dan kontrol (75%). Indeks massa tubuh paling banyak adalah kategori normal pada kelompok perlakuan (73,3%) dan kontrol (80,0%). Frekuensi eksaserbasi paling banyak 2 kali dalam 1 tahun pada kelompok perlakuan dan kontrol (60,0%). Penyakit komorbid paling banyak pada kelompok perlakuan adalah HHD sebanyak 3 orang (20%), sedangkan pada kelompok kontrol paling banyak HHD, yaitu ada 6 orang (40,0%).

Rerata jumlah neutrofil absolut (*pre*) subjek pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki nilai  $P=0,852$ . Rerata kadar MMP-9 serum (*pre*) subjek pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki nilai  $P=0,751$ .

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok		P
	Perlakuan	Kontrol	
Jenis Kelamin <sup>c</sup>	Laki-laki 14 (93,3%)	14 (93,3%)	1,000
Umur <sup>a</sup>	Perempuan 1 (6,7%) 63,47±9,64	1 (6,7%) 66,13±10,12	0,339
Pendidikan <sup>d</sup>	Tidak Sekolah 3 (20,0%) SD 4 (26,7%) SMP 4 (26,7%) SMA 0 (0,0%) PT 4 (26,7%) Buruh 1 (6,7%) IRT 2 (13,3%)	0 (0,0%) 5 (33,3%) 2 (13,3%) 6 (40,0%) 2 (13,3%) 3 (20,0%) 0 (0,0%)	0,338
Pekerjaan <sup>c</sup>	Pensiun 1 (6,7%) Petani 5 (33,3%) PNS 3 (20,0%) Sopir 0 (0,0%) Swasta 3 (20,0%) Tidak Merokok 1 (6,7%)	3 (20,0%) 1 (6,7%) 3 (20,0%) 1 (6,7%) 4 (26,7%) 1 (6,7%)	0,252
Indeks Brinkman <sup>d</sup>	Ringan 4 (26,7%) Sedang 6 (40,0%) Berat 4 (26,7%) Tidak Ada 1 (6,7%)	0 (0,0%) 12 (80,0%) 2 (13,3%) 0 (0,0%)	0,637
Derajat Obstruksi	Ringan 3 (20,0%) Sedang 2 (13,3%) Berat 8 (53,3%) Sangat Berat 1 (6,7%)	3 (20,0%) 2 (13,3%) 6 (40,0%) 4 (26,7%)	0,310
IMT <sup>d</sup>	Kurang 3 (20,0%) Normal 11 (73,3%) Lebih 1 (6,7%)	1 (6,7%) 12 (80,0%) 2 (13,3%)	0,262
Komorbid <sup>c</sup>	CHF 0 (0,0%) Gastritis 0 (0,0%) HHD 3 (20,0%) Hipertensi 1 (6,7%) IHD 1 (6,7%) LBP 0 (0,0%) Tidak Ada 10 (66,7%)	1 (6,7%) 1 (6,7%) 6 (40,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%) 2 (13,3%) 5 (33,3%)	0,193
Skor CAT <i>Pre</i> <sup>a</sup>	14,07±3,84	14,67±3,75	0,669
%VEP <sub>1</sub> <i>Pre</i> <sup>a</sup>	48,65±22,63	58,03±28,70	0,329
Neutrofil <i>Pre</i> <sup>b</sup>	5300,63±2860,62	4841,24±1202,58	0,852
MMP9 <i>Pre</i> <sup>a</sup>	1413,67±557,42	1347,57±572,97	0,751

Ket: a. Data numerik berdistribusi normal, uji beda rerata tidak berpasangan, b. Data numerik tidak berdistribusi normal, uji *Mann-Whitney*,  
c. Data kategorik (nominal), uji *Chi-square* atau uji *Fisher exact*, d. Data kategorik (ordinal), uji *Mann-Whitney*.

Tabel 2. Perbandingan Jumlah Neutrofil Absolut Darah Sebelum dan Sesudah Terapi Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	Jumlah Neutrofil Absolut Darah				Keterangan
	Pre-test (Rerata±SD)	Post-test (Rerata±SD)	P	Selisih Median (min-maks)	
Perlakuan (Teh hijau kapsul)	5300,63±2860,62	4638,19±1977,07	0,713 <sup>c</sup>	-455,10 (-3889 - 1394)	Penurunan
Kontrol	4841,24±1202,58	5255,03±2280,61	0,691 <sup>c</sup>	266,70 (-2844,6 - 5561)	Peningkatan
P	0,852 <sup>a</sup>	0,419 <sup>a</sup>		0,135 <sup>b</sup>	

Ket: <sup>a</sup>Uji Mann-Whitney      <sup>b</sup>Uji beda rerata berpasangan      <sup>c</sup>Uji Wilcoxon

Tabel 3. Perbandingan Kadar MMP-9 Serum Sebelum dan Sesudah Terapi Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	Kadar MMP-9 Serum				Keterangan
	Pre-test (Rerata±SD)	Post-test (Rerata±SD)	P	Selisih Median (min-maks)	
Perlakuan (Teh hijau kapsul)	1413,67±557,42	1089,33±366,59	0,002 <sup>b</sup>	-324,34±333,56	Penurunan
Kontrol	1347,57±572,97	1166,35±507,86	0,244 <sup>b</sup>	-181,21±577,52	Penurunan
P	0,751 <sup>a</sup>	0,638 <sup>a</sup>		0,413 <sup>a</sup>	

Ket: <sup>a</sup>Uji beda rerata tidak berpasangan      <sup>b</sup>Uji beda rerata berpasangan

Tabel 4. Perbandingan %VEP<sub>1</sub> Sebelum dan Sesudah Terapi Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	%VEP <sub>1</sub>				Keterangan
	Pre-test (Rerata±SD)	Post-test (Rerata±SD)	P	Selisih Median (min-maks)	
Perlakuan (Teh hijau kapsul)	48,65±22,63	51,21±22,54	0,373 <sup>c</sup>	3,00 (-14,92 - 20,88)	Peningkatan
Kontrol	58,03±28,70	53,73±37,67	0,394 <sup>d</sup>	-1,31 (-52,90 - 19,35)	Penurunan
P	0,329 <sup>a</sup>	0,663 <sup>b</sup>		0,236 <sup>a</sup>	

Ket: <sup>a</sup>Uji beda rerata tidak berpasangan      <sup>b</sup>Uji Mann-Whitney      <sup>c</sup>Uji beda rerata berpasangan      <sup>d</sup>Uji Wilcoxon

Tabel 5. Perbandingan Skor CAT Sebelum dan Sesudah Terapi Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	Skor CAT				Keterangan
	Pre-test (Rerata±SD)	Post-test (Rerata±SD)	P	Selisih (Rerata±SD)	
Perlakuan (Teh hijau kapsul)	14,07±3,84	13,00±4,21	0,003 <sup>c</sup>	-1,07±1,16	Penurunan
Kontrol	14,67±3,75	14,47±4,16	0,518 <sup>d</sup>	-0,20±1,08	Penurunan
P	0,669 <sup>a</sup>	0,452 <sup>b</sup>		0,034 <sup>b</sup>	

Ket: <sup>a</sup>Uji beda rerata tidak berpasangan      <sup>b</sup>Uji Mann-Whitney      <sup>c</sup>Uji beda rerata berpasangan      <sup>d</sup>Uji Wilcoxon

Rerata %VEP<sub>1</sub> (*pre*) subjek pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki nilai  $P=0,329$ . Rerata skor CAT (*pre*) subjek pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki nilai  $P=0,669$ . Disimpulkan bahwa karakteristik dasar subjek penelitian antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna (homogen) seperti pada Tabel 1.

Diketahui terjadi penurunan jumlah neutrofil darah pada kelompok perlakuan dan peningkatan pada kelompok kontrol. Pada kelompok perlakuan didapatkan penurunan tidak bermakna secara statistik jumlah neutrofil absolut darah ( $P=0,713$ ). Sedangkan kelompok kontrol terjadi kenaikan jumlah neutrofil absolut tetapi tidak bermakna secara statistik ( $P=0,691$ ). Uji beda rerata tidak berpasangan antara selisih jumlah neutrofil absolut darah kelompok perlakuan dan kontrol mendapatkan nilai  $P=0,135$ . Disimpulkan bahwa tidak terdapat pengaruh yang bermakna antara pemberian teh hijau kapsul 1000 mg terhadap penurunan jumlah neutrofil

absolut darah penderita PPOK stabil ( $P=0,135$ ) (Tabel 2).

Diketahui terjadi penurunan skor CAT yang bermakna ( $P=0,002$ ) pada kelompok perlakuan. Penurunan kadar MMP-9 kelompok perlakuan lebih banyak terjadi dibandingkan pada kontrol walaupun tidak bermakna secara statistik ( $P=0,413$ ) (Tabel 3). Kelompok perlakuan mengalami kenaikan %VEP<sub>1</sub> setelah terapi yang tidak bermakna secara statistik ( $P=0,373$ ). Sedangkan kelompok kontrol mengalami penurunan nilai %VEP<sub>1</sub> setelah terapi yang tidak bermakna secara statistik ( $P=0,394$ ). Perbandingan perubahan nilai rerata %VEP<sub>1</sub> setelah terapi antara kelompok perlakuan dan kontrol tidak bermakna secara statistik ( $P=0,236$ ) (Tabel 4).

Hasil pemeriksaan skor CAT kelompok perlakuan setelah terapi mengalami penurunan yang bermakna secara statistik ( $P=0,003$ ), tetapi kelompok kontrol mengalami penurunan yang tidak bermakna secara statistik ( $P=0,518$ ). Perbandingan rerata penurunan skor CAT setelah terapi antara kelompok

perlakuan dan kontrol adalah bermakna secara statistik ( $P=0,034$ ) (Tabel 5).

## PEMBAHASAN

Subjek pada penelitian ini adalah penderita efusi pleura TB dengan jumlah total 23 subjek. Rentang usia subjek penelitian adalah berkisar antara 20 sampai 74 tahun dengan rerata usia  $48,57 \pm 17,378$  tahun. Pasien efusi pleura TB cenderung berusia lebih muda daripada pasien TB paru. Tetapi pada negara berkembang usia penderita efusi pleura TB cenderung lebih tua. Suatu analisis epidemiologi di Amerika Serikat menunjukkan bahwa rerata usia penderita efusi pleura TB adalah 49 tahun, dimana 50% penderita berusia kurang dari 45 tahun dan 30% berusia lebih dari 65 tahun. Sebaliknya pada negara-negara dengan insiden TB yang tinggi, dimana jumlah kasus infeksi primer kemungkinan lebih banyak, usia penderita lebih muda, dengan rerata usia 34 tahun.<sup>2,3,4</sup> Subjek pada penelitian ini memiliki rerata usia yang lebih tua, dapat disebabkan karena tempat penelitian yaitu RSUD Dr. Soetomo adalah merupakan rumah sakit rujukan utama untuk Jawa Timur dan Indonesia bagian timur sehingga kasus umum masih bisa ditangani oleh fasilitas kesehatan lain. Hal ini menyebabkan karakteristik penderita efusi pleura TB di RSUD Dr. Soetomo tidak bisa mencerminkan gambaran sebenarnya di Jawa Timur atau Indonesia.

Penelitian ini melibatkan 30 pasien PPOK stabil terbagi menjadi dua kelompok, 15 pasien kelompok kontrol dan 15 pasien kelompok perlakuan. Sebagian besar sampel dalam penelitian ini adalah laki-laki sebesar 93,33%. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Widayanto (2015) di RSUD Dr. Moewardi yang menunjukkan hasil 81,25% responden berjenis kelamin laki-laki dan 18,75% berjenis kelamin perempuan.<sup>11</sup> Penyakit obstruktif kronik lebih banyak diderita oleh laki-laki dibandingkan perempuan akibat peningkatan kebiasaan merokok pada laki-laki. Peningkatan risiko pejanan polusi udara di luar dan di dalam ruangan meningkatkan risiko terjadinya PPOK pada laki-laki dan perempuan.<sup>12</sup> Rerata rerata umur (tahun) subjek

pada kelompok perlakuan ( $63,47 \pm 9,64$ ), sedangkan pada kelompok kontrol ( $66,13 \pm 10,12$ ). Rerata umur subjek penelitian Widayanto (2014) bahwa rerata umur subjek penelitian adalah  $67,00 \pm 9,76$  pada kelompok perlakuan dan  $67,08 \pm 8,56$  pada kelompok kontrol.<sup>11</sup> Prevalensi PPOK di setiap negara meningkat seiring umur, dan prevalensi tertinggi didapatkan pada umur  $>60$  tahun.<sup>11</sup> Peningkatan risiko mengalami PPOK adalah 2-3 kali pada usia tua. Dua hipotesis yang dipercaya mengenai peningkatan risiko PPOK pada usia tua adalah umur berhubungan dengan perubahan struktur dan fungsi paru, pada usia tua struktur dan fungsi paru menurun meningkatkan kerentanan mengalami PPOK. Faktor lain yang berperan adalah akumulasi pejanan gas dan partikel berbahaya selama hidup menyebabkan kerusakan pada paru dan mempermudah mengalami PPOK.<sup>13</sup>

*Indeks Brinkman* paling banyak dalam kategori sedang, yaitu ada 6 orang (40,0%) pada kelompok perlakuan dan 12 orang (80,0%) pada kelompok kontrol. Obstruksi paling banyak dalam kategori berat yaitu ada 8 orang (53,3%) pada kelompok perlakuan dan 6 orang (40,0%) pada kelompok kontrol. Merokok merupakan penyebab utama PPOK, 85% kasus PPOK adalah perokok.<sup>14</sup> Asap rokok merupakan salah satu penyebab utama timbulnya gejala respirasi dan gangguan fungsi paru. Hubungan antara merokok dengan PPOK merupakan hubungan dosis dan respons, semakin banyak jumlah batang rokok yang dihisap dan semakin lama kebiasaan merokok dilakukan maka akan semakin tinggi risiko untuk menderita PPOK.<sup>15</sup>

Indeks massa tubuh (IMT) subjek penelitian sebagian besar adalah *normoweight* yaitu 11 orang (73,3%) pada kelompok perlakuan dan 12 orang (80,0%) pada kelompok kontrol. Tingkat pendidikan subjek penelitian pada kelompok perlakuan paling banyak adalah SD, SMP, dan PT masing-masing ada 4 orang (26,7%) sedangkan kelompok kontrol paling banyak adalah SMA ada 6 orang (40,0%). Riwayat pekerjaan subjek penelitian terbanyak adalah petani yaitu ada 5 orang (33,3%) pada kelompok perlakuan, dan pada kelompok kontrol paling banyak swasta

yaitu ada 7 orang (43,8%). Status sosioekonomi rendah berkaitan dengan peningkatan risiko PPOK, tetapi komponen yang menyebabkan belum jelas. Terdapat hubungan kuat antara risiko terbentuknya PPOK berhubungan terbalik dengan status sosioekonomi. Pejanan polusi udara dalam dan luar ruangan, kepadatan penduduk, nutrisi rendah, infeksi, dan faktor lain yang berkaitan terhadap status sosioekonomi rendah.<sup>1</sup>

Komorbid paling banyak pada kelompok perlakuan adalah HHD sebanyak 3 orang (20%) dan pada kelompok kontrol adalah HHD, yaitu ada 6 orang (40,0%). Keterbatasan aliran udara pada PPOK memiliki efek pada fungsi kardiak dan pertukaran udara menyebabkan konsekuensi sistemik. Inflamasi PPOK menyebabkan *spill-over* mediator-mediator inflamasi ke dalam sirkulasi sistemik memicu manifestasi sistemik. Inflamasi sistemik juga menginisiasi perburukan penyakit komorbid antara lain *ischaemic heart disease*, gagal jantung, osteoporosis, dan depresi. Penyakit komorbid pada PPOK menyebabkan peningkatan rawat inap, kematian, dan biaya.<sup>16</sup>

Hasil penelitian diketahui bahwa tidak terdapat pengaruh yang bermakna pemberian teh hijau kapsul 1000 mg terhadap penurunan jumlah neutrofil absolut darah penderita PPOK stabil ( $P=0,135$ ). Akan tetapi secara deskriptif pemberian teh hijau kapsul 1000 mg lebih baik dalam menurunkan jumlah neutrofil absolut darah dibandingkan dengan kontrol.

Neutrofil terdapat dalam epitel bronkus, kelenjar bronkus, dan otot polos bronkus yang mengalami peningkatan produksi selama ada stimulus sehingga ditemukan dalam sputum dan BAL pasien PPOK.<sup>17</sup> Mekanisme terjadinya neutrofilia sistemik adalah adanya *spill over* neutrofil saluran napas ke sirkulasi sistemik, selain itu stimulus inflamasi secara langsung memicu peningkatan produksi neutrofil oleh sumsum tulang.<sup>18</sup> Pasien PPOK terjadi peningkatan migrasi neutrofil ke saluran napas yang dipicu oleh kemoatraktan kuat antara lain IL-8 dan LTB<sub>4</sub>. *Epigallocatechin-3-gallate* menekan aktivasi NF- $\kappa$ B dengan menghambat aktivitas IKK, mencegah degradasi I $\kappa$ B sehingga I $\kappa$ B

tetap mengikat NF- $\kappa$ B, sehingga tidak terjadi translokasi NF- $\kappa$ B ke dalam nukleus, menyebabkan penurunan produksi mediator inflamasi antara lain neutrofil.<sup>19</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian teh hijau kapsul 1000 mg dapat menurunkan jumlah neutrofil absolut darah lebih rendah dibandingkan dengan terapi standar saja, akan tetapi tidak berbeda bermakna secara statistik. Penyebab tidak bermakna diantaranya adalah terjadi stimulus produksi neutrofil dalam sel otot polos dan kelenjar bronkus oleh pejanan yang masih terus berlangsung sedangkan EGCG tidak memiliki mekanisme aksi pada sel otot polos dan kelenjar bronkus. Selain itu inflamasi mampu memicu secara langsung produksi neutrofil oleh sumsum tulang sehingga terjadi neutrofilia dalam sirkulasi yang tidak mampu di hambat oleh EGCG.

Hasil penelitian diketahui bahwa tidak terdapat pengaruh yang bermakna pemberian teh hijau kapsul 1000 mg terhadap penurunan kadar MMP-9 serum penderita PPOK stabil ( $P=0,413$ ). Akan tetapi secara deskriptif pemberian teh hijau kapsul 1000 mg lebih baik dalam menurunkan jumlah neutrofil absolut darah dibandingkan dengan kontrol. Menurut Brajer dkk (2008), MMP-9 merupakan MMP elastolitik utama, yang responsif untuk remodeling dan perbaikan jaringan melalui degradasi membran basalis kolagen tipe IV dan matriks protein lainnya. Makrofag dan neutrofil merupakan sel utama yang mengeluarkan MMP-9, tetapi sel-sel lain juga mampu mengeluarkan MMP-9 antara lain sel epitel dan sel limfosit. Pada PPOK, MMP-9 dapat digunakan sebagai biomarker yang diukur dari darah perifer yang dapat menggambarkan progresivitas penyakit.<sup>20</sup>

Hambatan proses translokasi NF- $\kappa$ B ke dalam nukleus oleh EGCG menyebabkan penurunan produksi sitokin proinflamasi meliputi ICAM-1, IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , dan menghambat aktivasi MMP-9.<sup>19</sup> Penelitian Kim dkk (2006) menjelaskan bahwa EGCG efektif menghambat produksi IL-8, membatasi derajat inflamasi saluran napas sehingga akan menurunkan penarikan neutrofil ke dalam saluran

napas. Penurunan penarikan neutrofil menyebabkan penurunan produksi MMP-9. *Epigallocatechin-3-gallate* juga secara langsung mampu menghambat produksi MMP-9.<sup>21</sup>

Penyebab tidak bermakna diantaranya adalah MMP-9 sebagian besar disintesis oleh neutrofil selama maturasi dalam sumsum tulang dan terikat dalam permukaan neutrofil. Saat terjadi inflamasi pada PPOK, mampu secara langsung memicu sumsum tulang melepaskan neutrofil dalam sirkulasi yang otomatis juga terjadi pelepasan banyak MMP-9 oleh neutrofil tersebut, dimana mekanisme ini tidak mampu dihambat oleh EGCG. Selain itu EGCG tidak mampu menghentikan sintesis MMP-9 oleh sel limfosit, sel otot polos dan sel endotel saluran napas yang dipicu oleh inflamasi.

Hasil penelitian diketahui bahwa tidak terdapat pengaruh yang bermakna pemberian teh hijau kapsul 1000 mg terhadap peningkatan %VEP<sub>1</sub> penderita PPOK stabil ( $P=0,236$ ). Akan tetapi secara deskriptif pemberian teh hijau kapsul 1000 mg pada terapi standar lebih baik dibandingkan dengan terapi standar saja (kontrol). Pemberian teh hijau kapsul 1000 mg sebagai antiinflamasi menyebabkan penurunan sitokin proinflamasi saluran napas penderita PPOK stabil. Penurunan inflamasi akan mengurangi obstruksi saluran napas melalui perbaikan %VEP<sub>1</sub> dari hasil pemeriksaan spirometri. *The Morgen study* tahun 1994-1997 meneliti asupan *catechins*, *flavonols*, dan *flavones* berhubungan dengan fungsi paru dan gejala klinis pasien PPOK, dimana sumber *catechin* pada penelitian ini adalah selain teh. Hasil penelitian adalah *catechins* berhubungan independen dengan %VEP<sub>1</sub> dan 3 gejala PPOK (batuk kronik, sesak napas dan produksi dahak kronik).<sup>10</sup>

Hasil penelitian ini diketahui bahwa terdapat pengaruh yang bermakna pemberian teh hijau kapsul 1000 mg terhadap penurunan skor CAT penderita PPOK stabil ( $P=0,034$ ). Peran EGCG pada PPOK salah satunya adalah sebagai antiinflamasi. Penurunan produksi sitokin menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas dan hipersekresi mukus sehingga akan mengurangi hambatan aliran

udara dan penurunan gejala yang dapat dinilai dengan penurunan skor CAT. Hal ini dibuktikan dengan pemberian teh hijau mampu menurunkan skor CAT penderita PPOK stabil dan bermakna secara statistik ( $P=0,034$ ).

Pada penelitian ini didapatkan penurunan skor CAT pada kelompok perlakuan dan kontrol secara statistik dinyatakan bermakna, dengan demikian pemberian teh hijau kapsul 1000 mg pada pasien PPOK berpengaruh terhadap penurunan skor CAT. Sedangkan pengaruh pemberian teh hijau kapsul 1000 mg terhadap penurunan nilai %VEP<sub>1</sub>, jumlah neutrofil absolut darah, dan MMP-9 serum penderita PPOK stabil tidak bermakna secara statistik. Hal ini dapat dijelaskan bahwa EGCG tidak mampu menghambat sepenuhnya inflamasi pada PPOK karena mekanisme kerja EGCG adalah pada makrofag alveolar, sel epitel dan fibroblast. Sedangkan sel-sel inflamasi tidak hanya dikeluarkan oleh sel-sel tersebut.

Keterbatasan pada penelitian ini antara lain seharusnya dilakukan pengukuran kadar plasma EGCG dalam darah untuk mengetahui dengan tepat efek antiinflamasinya akan tetapi karena keterbatasan sarana dalam penelitian ini tidak dilakukan. Seharusnya dilakukan pemeriksaan neutrofil sputum untuk mengetahui penurunan derajat inflamasi saluran napas, akan tetapi pemeriksaan neutrofil sputum saat ini sudah tidak tersedia di Indonesia.

## KESIMPULAN

Terapi tambahan kapsul teh hijau 2x500 mg/hari selama 28 hari pada pasien PPOK stabil mampu menurunkan bermakna skor CAT penderita PPOK stabil. Menurunkan kadar neutrofil absolut darah, MMP-9 serum dan %VEP<sub>1</sub> meskipun secara statistik tidak bermakna, akan tetapi secara deskriptif pemberian kapsul teh hijau 1000 mg menyebabkan penurunan jumlah neutrofil absolut, MMP-9 serum, skor CAT dan peningkatan %VEP<sub>1</sub>. Sedangkan kelompok kontrol terjadi peningkatan jumlah neutrofil absolut darah dan penurunan %VEP<sub>1</sub> sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian teh hijau

disarankan pada pasien PPOK stabil.

Disarankan agar dilakukan pengukuran kadar plasma EGCG untuk mengetahui dosis antiinflamasi yang tepat sehingga diperoleh hasil bermakna EGCG sebagai antiinflamasi dalam menurunkan jumlah neutrofil absolut darah, MMP-9 plasma dan %VEP<sub>1</sub> serta mempertimbangkan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memeriksa kadar IL-8 plasma atau *leucotriene B4*.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017 report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2017. p.1-81.
2. Barnes P. Why more research into molecular and cellular mechanisms of copd is needed. In: Barnes P. (eds) Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Cellular and Molecular Mechanisms. 1st edition. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005. p.1-16.
3. Tuder R, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest. 2012;122:2749-55.
4. Fooladi A, Yazdani S, Nourani MR. Lung and systemic inflammation in COPD. In: Ong KC. (eds) Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Concepts and Practice. IntechOpen, 2012.
5. Syed D, Afaq F, Kweon M, Bhatia N, Spiegelman V, Mukhtar H. Green tea polyphenol EGCG suppresses cigarette smoke condensate induced NF-kB activation in normal human bronchial epithelial cells. Oncogene. 2007;26:673-82.
6. Higashimoto, Iwata T, Okada M, Satoh H, Fukuda K, Tohda Y. Serum biomarker as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2009;103:1231-8.
7. Ardestani, M & Zaerin, O. Role of serum interleukin 6, albumin, and C-reactive protein in COPD patients. Tanaffos. 2015;14:134-40.
8. Schuliga M. NF-kappaB signaling in chronic inflammation airway disease. Biomolecules. 2015;5:1266-83.
9. Cazzola M, Page C, Calzetta L. Emerging anti-inflammatory strategies for COPD. Eur Respir J. 2012;40:724-41.
10. Tabak C, Arts I, Smit H, Heederic D, Kromhout D. Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones, the MORGEN study. Am J respir Crit Care Med. 2001;164:61-4.
11. Widayanto, Suradi, Setijadi A. Pengaruh furosemid inhalasi terhadap kadar interleukin-8 plasma dan skor CAT pasien PPOK eksaserbasi akut. J Respir Indo. 2015;36:1-10.
12. WHO. 2017. Burden of COPD. World Health Organization. [Cited 2017 April 23th]. Available from: [www.who.int/respiratory/copd/burden](http://www.who.int/respiratory/copd/burden).
13. Fukuchi, Y. The aging lung and chronic obstructive pulmonary disease, similarity and difference. Proc Am Thorac Soc. 2009;1:570-2.
14. Brashier, B & Kodgule, R. Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Supplement to Japi. 2012;60:17-21.
15. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit paru obstruktif kronik. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2016. p.1-111.
16. Barnes P, Celli B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2009;33:1165-85.
17. Chung, K & Adcock, I. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. Eur Respir J. 2008;31:1334-56.
18. Bailey K, Goraya J, Rennard S. The role of systemic inflammation in COPD. In: Nici L., ZuWallack R. (eds) Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Respiratory Medicine. New Jersey: Humana Press, 2012.



19. Singh B, Shankar S, Srivastava R. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol.* 2012;12:1807-21.
20. Linder R. Serum metalloproteinase-9 is related to COPD severity and symptoms-cross-sectional data from a population based cohort-study. *Respir Res.* 2015;16:28.
21. Kim I. Inhibition of IL-8 production by green tea polyphenols in human nasal fibroblast and A549 epithelial cells. *Biol Pharm Bull.* 2006;29:1120-5.