

# Pengaruh Inhalasi Magnesium Sulfat Terhadap Respons Bronkodilator, Kadar Substansi P dan Perbaikan Klinis Pasien PPOK Eksaserbasi Akut

Prima Karita Sari, Suradi, Jatu Aphridasari

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

## Abstrak

**Latar belakang:** Inhalasi  $MgSO_4$  memiliki efek bronkodilator dan antiinflamasi, mampu memblokir kanal kalsium dan menghambat substansi P. Penelitian ini ditujukan untuk menganalisis pengaruh inhalasi magnesium sulfat terhadap respons bronkodilator, kadar substansi P dan perbaikan klinis pasien PPOK eksaserbasi akut.

**Metode:** Penelitian uji klinis kuasi eksperimen dengan desain pre-test dan post-test pada 42 pasien PPOK eksaserbasi akut yang dirawat di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RS Paru Ario Wirawan Salatiga pada Maret–April 2017 secara consecutive sampling. Variabel bebas adalah inhalasi magnesium sulfat dosis 150 mg tiap 20 menit sebanyak 3 kali selama serangan, sedangkan variabel tergantung adalah respons bronkodilator, kadar substansi P, dan perbaikan klinis pasien PPOK eksaserbasi akut.

**Hasil:** Terdapat perbedaan bermakna ( $P=0,009$ ) penurunan nilai APE kelompok perlakuan ( $111,76\pm12,37$ ) dibanding kelompok kontrol ( $141,18\pm24,21$ ). Terdapat perbedaan bermakna ( $P=0,0001$ ) penurunan skor CAT kelompok perlakuan ( $-14,88\pm1,75$ ) dibanding kelompok kontrol ( $-9,00\pm1,17$ ). Terdapat perbedaan bermakna ( $P=0,0001$ ) penurunan kadar substansi P kelompok perlakuan ( $-1305,92\pm417,91$ ) dibanding kelompok kontrol ( $-355,95\pm206,25$ ).

**Kesimpulan:** Penambahan inhalasi  $MgSO_4$  150 mg saat eksaserbasi meningkatkan nilai APE, menurunkan kadar substansi P dan menurunkan skor CAT yang bermakna secara statistik. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 16-23)

**Kata Kunci:** inhalasi  $MgSO_4$ , kadar substansi P, PPOK eksaserbasi akut.

## Effect of Inhaled Magnesium Sulphate on Bronchodilating Response, Levels of Substance P and Clinical Improvement of Acute Exacerbations COPD Patients

## Abstract

**Background:** Inhaled magnesium sulphate has a bronchodilator and antiinflammatory effect by block the calcium channels and inhibiting substance P. This study aimed to analyze the effect of magnesium sulfate inhalation on bronchodilator response, substance P levels, and clinical improvement on AECOPD patients.

**Methods:** A quasi-experimental clinical trial, pre-test and post-test design with 34 acute exacerbation of COPD patients who are hospitalized in emergency room on Dr. Moewardi Hospital, Surakarta and Ario Wirawan Hospital, Salatiga on March-April 2017 used consecutive sampling. The independent variable is inhaled magnesium sulphate dose of 150 mg 3 times every 20 minutes when the patients was admitted in emergency room, while the dependent variables are peak expiratory flow rate, the plasma levels of substance P and CAT score acute exacerbation of COPD patients.

**Results:** There was a significant difference ( $P=0.009$ ) decrease of PEFV value of treatment group ( $111.76\pm12.37$ ) compared to control group ( $141.18\pm24.21$ ). There was a significant difference ( $P=0.0001$ ) decrease in CAT score of treatment group ( $-14.88\pm1.75$ ) compared to control group ( $-9.00\pm1.17$ ). There was a significant difference ( $P=0.0001$ ) treatment group ( $-1305.92\pm417.91$ ) than control group ( $-355.95\pm206.25$ ).

**Conclusions:** The addition of  $MgSO_4$  inhalation of 150 mg during exacerbation increased PEFV, decreased the level of P substance, and decreased the CAT score with statistically significant results. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 16-23)

**Keywords:**  $MgSO_4$  inhalation, substance P, acute exacerbation of COPD.

---

Korespondensi: Prima Karita Sari

Email: prima.karita@gmail.com

## PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan gejala respiratorik persisten dan keterbatasan aliran udara berhubungan dengan abnormalitas saluran napas dan/atau alveoli biasanya disebabkan paparan signifikan oleh partikel atau gas *noxious*. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit paru kronik yang menyebabkan lebih dari 3 juta orang meninggal pada tahun 2012 setara dengan 6% kematian secara global per tahun.<sup>1,2</sup>

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) terjadi akibat inflamasi, stres oksidatif, apoptosis dan ketidakseimbangan protease antiprotease. Inflamasi kronik menyebabkan kerusakan jaringan parenkim berakibat emfisema, gangguan mekanisme pertahanan berakibat fibrosis saluran napas kecil, pelepasan netrofil elastase yang memicu kelenjar pada saluran napas memproduksi mukus berakibat hipersekresi mukus dan bronkokonstriksi.<sup>2,3</sup>

Diagnosis PPOK dipertimbangkan pada pasien usia >40 tahun dengan keluhan sesak napas, batuk kronik atau produksi sputum, riwayat paparan terhadap faktor risiko dan ditegakkan dengan spirometri. Konfirmasi hambatan aliran udara persisten berdasar pada nilai VEP<sub>1</sub>/KVP pasca bronkodilator <0,70. Infeksi dan polutan menyebabkan inflamasi akut pada paru dan saluran napas sehingga inflamasi bertambah berat.<sup>1</sup>

Perburukan gejala respiratorik, peningkatan hiperinflasi paru, peningkatan inflamasi saluran napas, penurunan fungsi paru berakibat perburukan obstruksi disebut dengan PPOK eksaserbasi akut.<sup>3</sup> Inflamasi akut merangsang mekanisme neurogenik sehingga saraf sensorik saluran napas melepaskan *acetylcholine* dan substansi P. *Acetylcholine* (Ach) berikatan dengan reseptor *muscarinic* 3 (M3) menyebabkan bronkokonstriksi. Substansi P menyebabkan kebocoran mikrovaskuler dan sekresi mukus yang memperberat obstruksi.<sup>4,5</sup> Respons bronkodilator pada PPOK eksaserbasi akut dapat diukur dengan pemeriksaan arus puncak ekspirasi.<sup>6</sup>

Bronkokonstriksi pada PPOK terjadi akibat ikatan kalsium dan kalmodulin yang mengaktivasi *myosin light chain kinase* (MLC kinase) sehingga terjadi kontraksi otot polos. Hambatan pada kanal kalsium sel otot polos mengurangi jumlah kalsium yang berikatan dengan kalmodulin sehingga terjadi relaksasi otot polos.<sup>7,8</sup> Amplifikasi inflamasi dan stres oksidatif pada PPOK eksaserbasi mencetuskan mekanisme kompleks yang mengakibatkan perburukan gejala klinis.<sup>9</sup> Skor *COPD Assessment Test* (CAT) dapat digunakan untuk menilai derajat eksaserbasi. Skor CAT yang tinggi menggambarkan fungsi paru yang jelek. Skor CAT sederhana dan mempunyai validitas tinggi.<sup>10</sup>

Penatalaksanaan PPOK berdasarkan GOLD 2017 secara umum yaitu berhenti merokok, terapi farmakologis, non farmakologis dan terapi lain. Terapi untuk penderita PPOK tidak dapat menyembuhkan tetapi dapat memperlambat progresivitas penyakit. Salah satu terapi farmakologis pada PPOK yaitu bronkodilator.

Bronkodilator merupakan terapi yang mengubah variabel VEP<sub>1</sub> atau mengubah nilai spirometri dengan menurunkan tonus otot polos saluran napas. Terapi farmakologis untuk PPOK eksaserbasi akut yaitu bronkodilator, kortikosteroid, antibiotik, simtomatik. Bronkodilator yang digunakan pada PPOK yaitu agonis  $\beta_2$ , antikolinergik, metilxantin dan kortikosteroid. Peningkatan dosis bronkodilator secara nebulisasi bermanfaat pada kondisi PPOK eksaserbasi akut tetapi tidak bermanfaat secara bermakna pada kondisi PPOK stabil.<sup>1,2</sup>

Efek menguntungkan bronkodilator terjadi karena penggunaan bronkodilator mengurangi hiperinflasi dan merelaksasi otot polos bronkus. Inhalasi antikolinergik merupakan salah satu bronkodilator penting untuk PPOK. Tonus kolinergik adalah satu satunya komponen yang bersifat reversibel pada PPOK. Anti-kolinergik menghambat refleks bronkokonstriksi oleh kolinergik tetapi tidak memiliki efek hambat pada mediator inflamasi.<sup>11</sup> Terapi menggunakan nebulisasi anti-kolinergik cukup efektif untuk bronkodilatasi pasien eksaserbasi akut

tetapi respons terapi yang diharapkan minimal sehingga masih ada pasien yang membutuhkan rawat inap. Magnesium sulfat diketahui sebagai agen bronkodilator dan menghambat mediator inflamasi yaitu substansi P.<sup>12</sup>

Magnesium sulfat ( $MgSO_4$ ) adalah sediaan berbentuk kristal atau serbuk tidak berbau, tidak berbau, terasa pahit dan sejuk. Magnesium sulfat dilarutkan dalam cairan injeksi hingga berupa solusio kemudian disaring sampai terpisah dari endapan lalu disterilisasi dan dimasukkan dalam ampul steril yang disegel. Magnesium merupakan ion yang esensial untuk mempertahankan potensial listrik melewati membran sel sehingga memodulasi tonus dan diameter bronkus.<sup>12</sup> Peningkatan konsentrasi magnesium merelaksasi otot polos dan menurunkan transmisi neuromuskuler kolinergik. Magnesium mempunyai efek bronkodilator dan antiinflamasi dengan cara *calcium channel blocker* dan menghambat pelepasan substansi P oleh ujung saraf. Penggunaan magnesium bersama dengan bronkodilator meningkatkan kerja bronkodilator.<sup>13</sup>

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan pengaruh inhalasi magnesium sulfat sebagai terapi tambahan pada terapi standar PPOK eksaserbasi anti-inflamasi melalui penilaian kadar substansi P serta pengaruh inhalasi magnesium sulfat pada nilai arus puncak ekspirasi untuk melihat respons bronkodilator akibat pemberian inhalasi magnesium sulfat dan skor CAT untuk melihat dampak pemberian inhalasi magnesium sulfat terhadap perbaikan klinis penderita PPOK eksaserbasi.

## METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis menggunakan desain kuasi experimental dengan pendekatan *pre-test* dan *post-test* pada kelompok intervensi dan kontrol. Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RS Paru Ario Wirawan Salatiga pada 15 Maret - 28 April 2017. Sebanyak 34 pasien PPOK eksaserbasi akut yang dirawat di IGD dijadikan sampel diperoleh dengan cara *consecutive sampling*, yaitu pemilihan subjek penelitian sesuai urutan kedatangan pasien secara

bergantian (antara kelompok perlakuan dan kontrol) yang memenuhi kriteria hingga jumlah subjek terpenuhi.

Diagnosis PPOK eksaserbasi akut ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis dan radiologis. Gejala klinis PPOK eksaserbasi berupa perburukan gejala (sesak bertambah, peningkatan jumlah sputum atau purulensi sputum) dibanding kebiasaan kondisi harian. Umur lebih dari 40 tahun, berdasarkan selisih hari kelahiran dengan ulang tahun terakhir pada saat penelitian dan bersedia ikut dalam penelitian. Pasien PPOK dengan penyakit hepar, gagal jantung, kanker paru, sepsis, tuberkulosis, dan infeksi HIV dieksklusi dari penelitian. Subjek diberhentikan dari penelitian apabila mengundurkan diri, meninggal dunia dan muncul efek samping dari pemberian inhalasi magnesium sulfat (pusing, hipotensi dan penurunan refleks *deep tendon*). Penelitian telah mendapat persetujuan Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Subjek yang memenuhi kriteria inklusi diberikan edukasi, dicatat identitas, riwayat merokok, penyakit lain yang diderita, dan lainnya pada formulir yang disediakan. Data awal subjek diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium darah dan foto toraks. Subjek kemudian dibagi menjadi 2 kelompok secara random. Kelompok pertama mendapatkan terapi standar dan tambahan inhalasi magnesium sulfat 150 mg/20 menit secara berurutan sebanyak 3 kali (selanjutnya disebut sebagai kelompok perlakuan). Sedangkan kelompok kedua mendapatkan terapi standar PPOK eksaserbasi akut tanpa tambahan inhalasi magnesium sulfat (selanjutnya disebut sebagai kelompok kontrol).

Subjek kemudian dihitung nilai APE, skor CAT serta diambil darah vena untuk pemeriksaan kadar substansi P. Inhalasi diberikan dengan alat nebulizer kompresor. Setelah dilakukan 3 kali nebulisasi, maka dilakukan penilaian ulang nilai APE, skor CAT serta pengambilan ulang darah vena untuk pemeriksaan kadar substansi P. Respons terapi setelah pemberian inhalasi magnesium sulfat diukur berdasarkan peningkatan nilai APE, penurunan

kadar substansi P serta perbaikan klinis pasien dengan penurunan skor CAT.

Pemeriksaan APE dilakukan dengan alat Phillips Respiromics Hs755. Pemeriksaan kadar substansi P dilakukan di Laboratorium Klinik RS Dr. Moewardi Surakarta menggunakan teknik *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Skor CAT terdiri 8 item kuisioner tervalidasi untuk mendeteksi dan mengukur akibat gejala PPOK terhadap status kesehatan pasien.

Analisis data menggunakan SPSS 21. Data karakteristik sampel yang diukur dilakukan uji homogenitas sebagai syarat kelayakan prosedur eksperimen menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Variabel karakteristik yang berbentuk kategorik dideskripsikan dengan angka frekuensi dan presentase, serta

dilakukan uji beda antara kedua kelompok dengan uji *Chi-square*. Variabel karakteristik yang berbentuk numerik dideskripsikan dengan nilai rerata dan standar deviasi, serta dilakukan uji beda antara kedua kelompok dengan *independent samples t-test* apabila memenuhi syarat normalitas atau uji *Mann-Whitney* jika tidak memenuhi syarat normalitas.

## HASIL

Penelitian melibatkan 35 subjek dimana 1 subjek pada kelompok perlakuan dieksklusi karena menolak pengambilan darah vena *post* terapi. Sehingga total subjek penelitian 34 orang yang kemudian dibagi menjadi 17 orang kelompok perlakuan dan 17 orang kelompok kontrol.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Karakteristik		Kelompok		P
		Perlakuan	Kontrol	
Jenis Kelamin <sup>c</sup>	Laki-laki	13 (76,5%)	12 (70,6%)	0,697
	Perempuan	4 (23,5%)	5 (29,4%)	
Umur <sup>a</sup>		66,23±11,36	63,58±9,40	0,214
Pendidikan <sup>f</sup>	SD	15 (88,2%)	16 (94,1%)	0,600
	SMP	2 (11,8%)	0 (0,0%)	
	D3	0 (0,0%)	1 (5,9%)	
	IRT	4 (23,5%)	4 (23,5%)	
Pekerjaan <sup>f</sup>	Pensiun	0 (0,0%)	1 (5,9%)	0,088
	Petani	10 (58,8%)	3 (17,7%)	
	Wiraswasta	1 (5,9%)	4 (23,5%)	
	Swasta	2 (11,8%)	2 (11,8%)	
	Buruh	0 (0,0%)	3 (17,6%)	
	Tidak Merokok	5 (29,4%)	5 (29,4%)	
Indeks Brinkman <sup>d</sup>	Ringan	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,826
	Sedang	6 (35,3%)	5 (29,4%)	
	Berat	6 (35,3%)	7 (41,2%)	
IMT <sup>d</sup>	Kurang	5 (29,4%)	4 (23,5%)	0,443
	Normal	9 (52,9%)	8 (47,1%)	
	Lebih	3 (17,7%)	5 (29,4%)	
Derajat Eksaserbasi <sup>d</sup>	Derajat 1	12 (70,6%)	10 (58,8%)	0,480
	Derajat 2	5 (29,4%)	7 (41,2%)	
	1 Kali	9 (52,9%)	10 (58,8%)	
Frekuensi Eksaserbasi <sup>d</sup>	2 Kali	6 (35,3%)	5 (29,4%)	0,771
	3 Kali	2 (11,8%)	2 (11,8%)	
	Hipertensi Grade II	4 (23,5%)	2 (11,8%)	
Komorbid <sup>c</sup>	HHD	1 (5,9%)	1 (5,9%)	0,615
	HNP Servikal	0 (0,0%)	1 (5,9%)	
	DM Tipe II	0 (0,0%)	1 (5,9%)	
	Tidak Ada	12 (70,6%)	12 (70,6%)	
		70,00±15,00	80,00±12,74	
Skor APE Pre <sup>b</sup>		25,35±2,62	24,00±2,29	0,185
Skor CAT Pre <sup>b</sup>		2080,08±588,75	1082,72±509,51	0,516
Kadar SPE Pre <sup>a</sup>				0,458

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 Nilai APE Sebelum dan Sesudah Terapi Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	Nilai APE			Selisih (Rerata±SD)	Keterangan
	Pre-test (Rerata±SD)	Post-test (Rerata±SD)	P		
Perlakuan (MgSO <sub>4</sub> )	70,00±15,00	111,76±12,37	0,0001 <sup>b</sup>	41,76±2,63	Peningkatan
Kontrol	80,00±12,75	141,18±24,21	0,0001 <sup>b</sup>	61,18±11,46	Peningkatan
P	0,185 <sup>a</sup>	0,0001 <sup>a</sup>		0,009 <sup>a</sup>	

Ket: <sup>a</sup>Uji *Mann-Whitney*

<sup>b</sup>Uji *Wilcoxon*

Tabel 3. 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 (MgSO <sub>4</sub> )	25,35±2,62	10,47±0,87	0,0001 <sup>b</sup>	-14,88±1,75	Penurunan
Kontrol	24,00±2,29	15,00±1,12	0,0001 <sup>b</sup>	-9,00±1,17	Penurunan
P	0,516 <sup>a</sup>	0,0001 <sup>a</sup>		0,0001 <sup>a</sup>	

Ket: <sup>a</sup>Uji Mann-Whitney

<sup>b</sup>Uji Wilcoxon

Tabel 4. Perbandingan Kadar Substansi P Sebelum dan Sesudah Terapi Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	Kadar Substansi P				Keterangan
	Pre-test (Rerata±SD)	Post-test (Rerata±SD)	P	Selisih (Rerata±SD)	
Perlakuan (MgSO <sub>4</sub> )	2080,9±588,76	774,16±170,85	0,0001 <sup>b</sup>	-1305,92±417,91	Penurunan
Kontrol	1082,72±509,52	726,77±303,27	0,007 <sup>b</sup>	-355,95±206,25	Penurunan
P	0,458 <sup>a</sup>	0,185 <sup>a</sup>		0,0001 <sup>a</sup>	

Ket: <sup>a</sup>Uji Mann-Whitney

<sup>b</sup>Uji Wilcoxon

Diketahui bahwa jenis kelamin pada penelitian ini sebagian besar laki-laki pada kelompok perlakuan (76,5%) maupun kontrol (70,6%). Rerata umur subjek pada kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan kontrol nilai  $P=0,214$ . Rerata skor CAT (*pre*) subjek pada kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan kontrol nilai  $P=0,516$ . Indeks massa tubuh (IMT) subjek sebagian besar normal, baik pada kelompok perlakuan (52,9%) maupun kontrol (47,1%). Tingkat pendidikan subjek paling banyak adalah sekolah dasar, baik pada kelompok perlakuan (88,2%) maupun kontrol (94,1%). Riwayat pekerjaan subjek penelitian terbanyak adalah petani (58,8%) pada kelompok perlakuan sedangkan kontrol adalah ibu rumah (23,5%) dan wiraswasta (23,5%).

Status merokok subjek paling banyak adalah Indeks Brinkman (IB) berat, baik pada kelompok perlakuan (35,3%) maupun kontrol (41,2%). Derajat eksaserbasi berdasarkan kriteria *Winnipeg* paling banyak derajat 1 pada kelompok perlakuan (70,6%) dan kontrol (58,8%). Frekuensi eksaserbasi terbanyak yaitu 1 kali dalam setahun pada kelompok perlakuan (52,9%) dan kontrol (58,8%). Rerata kadar substansi P (*pre*) subjek kelompok perlakuan adalah 2080,08±588,75 sedangkan kontrol 1082,72±509,51 dengan nilai  $P=0,458$ . Semua variabel memiliki nilai  $P>0,05$  sehingga disimpulkan bahwa karakteristik dasar subjek penelitian antara kelompok perlakuan dengan kontrol secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna (homogen) seperti pada Tabel 1.

Diketahui distribusi data nilai APE *pre-post* pada kelompok perlakuan dan kontrol tidak memenuhi syarat normalitas sehingga digunakan uji

*Wilcoxon*. Pada kelompok perlakuan maupun kontrol didapatkan nilai  $P=0,0001$  yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna nilai APE *pre* dan *post* pada kelompok perlakuan maupun kontrol dengan besar perubahan nilai APE (selisih *post-pre*) menunjukkan kenaikan. Diketahui pemberian MgSO<sub>4</sub> terhadap nilai APE *post* pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki pengaruh yang bermakna ( $P=0,0001$ ) dengan perubahan yang bermakna pada nilai APE *pre-post* pada kelompok perlakuan dan kontrol ( $P=0,009$ ) (Tabel 2).

Distribusi data antara skor CAT *pre-post* pada kelompok perlakuan dan kontrol tidak memenuhi syarat normalitas sehingga digunakan uji *Wilcoxon*. Pada kelompok perlakuan maupun kontrol didapatkan nilai  $P=0,0001$  yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna skor CAT *pre* dan *post* pada kelompok perlakuan maupun kontrol dengan besar perubahan skor CAT (selisih *post-pre*) menunjukkan penurunan. Diketahui pemberian MgSO<sub>4</sub> terhadap skor CAT *post* pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki pengaruh yang bermakna ( $P=0,0001$ ) dengan perubahan yang bermakna pada skor CAT *pre-post* pada kelompok perlakuan dan kontrol ( $P=0,0001$ ) (Tabel 3).

Distribusi data antara kadar substansi P *pre-post* pada kelompok perlakuan dan kontrol tidak memenuhi syarat normalitas sehingga digunakan uji *Wilcoxon*. Pada kelompok perlakuan ( $P=0,0001$ ) maupun kontrol ( $P=0,007$ ) diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna kadar substansi P *pre* dan *post* dengan besar perubahan kadar substansi P (selisih *post-pre*) menunjukkan penurunan. Diketahui



pemberian  $MgSO_4$  terhadap kadar substansi P *post* pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki pengaruh yang bermakna ( $P=0,0001$ ) dengan perubahan yang bermakna pada kadar substansi P *pre-post* pada kelompok perlakuan dan kontrol ( $P=0,0001$ ) (Tabel 4).

## PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan pada 34 subjek diketahui bahwa jenis kelamin pada penelitian ini sebagian besar laki-laki. Hasil penelitian sejalan dengan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Yulistiana (2016) di RSUD Soehadi Pridjonegoro terhadap 34 penderita PPOK eksaserbasi didapatkan 10 orang pada kelompok perlakuan dan 14 orang pada kelompok kontrol.<sup>14</sup> Prevalensi penderita PPOK banyak terjadi pada laki-laki karena berhubungan dengan kebiasaan merokok, namun saat ini angka kejadian PPOK antara laki-laki dan perempuan hampir sama terkait dengan perubahan pola merokok.<sup>1</sup> Rerata umur subjek penelitian hampir sama antara kelompok perlakuan dan kontrol. Usia merupakan faktor risiko terjadinya PPOK tetapi mekanismenya belum jelas dipahami.<sup>1,2</sup>

Indeks massa tubuh (IMT) subjek penelitian sebagian besar memiliki nilai normal baik pada kelompok perlakuan dan kontrol. Status sosioekonomi seseorang digambarkan dari riwayat pendidikan dan riwayat pekerjaan. Risiko terjadinya PPOK berbanding terbalik terhadap status sosioekonomi. Paparan terhadap polusi udara didalam dan luar ruangan, pemukiman padat penduduk, nutrisi buruk, infeksi atau faktor lain terkait status sosioekonomi merupakan kondisi yang dialami seseorang dengan status sosioekonomi rendah yang diduga meningkatkan risiko terjadinya PPOK tetapi mekanismenya belum dapat dijelaskan. Kebiasaan merokok merupakan faktor risiko utama penyebab PPOK. Asap rokok mempunyai prevalensi yang tinggi sebagai penyebab keluhan respirasi dan abnormalitas fungsi paru. Hubungan antara merokok dengan PPOK merupakan hubungan dosis dan respons yaitu semakin banyak jumlah batang rokok

yang dihisap dan semakin lama kebiasaan merokok dilakukan maka akan semakin tinggi risiko untuk menderita PPOK.<sup>1,2</sup>

Faktor komorbid pada penelitian ini antara lain hipertensi grade 2, *hypertensive heart disease*, diabetes melitus tipe 2, dan hernia nucleo pulposus servikal. Prognosis penyakit penderita PPOK dipengaruhi oleh faktor komorbid. Beberapa komorbid dapat timbul secara independen maupun terkait secara langsung dengan PPOK. Faktor komorbid pada PPOK terjadi akibat inflamasi sistemik.<sup>1</sup>

Pengaruh inhalasi magnesium sulfat terhadap respons bronkodilator dianalisis secara statistik dengan membandingkan nilai APE *pre test* dan *post test* antara kelompok perlakuan dan kontrol. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol. Respons bronkodilator pada kelompok perlakuan didapatkan rerata perubahan nilai APE yang lebih kecil. Magnesium sulfat mempunyai efek sebagai bronkodilator dengan menghambat kanal kalsium sehingga terjadi bronkodilatasi sehingga akan mengurangi hambatan aliran udara dan mempercepat pemulihan gejala PPOK eksaserbasi.<sup>15,16,17</sup> Dengan demikian pemberian inhalasi magnesium sulfat memberikan perbaikan klinis yang sama dengan terapi standar.

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa rerata besar perubahan kadar substansi P kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol dan secara statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna. Pengaruh pemberian nebulisasi magnesium sulfat terhadap kadar substansi P secara statistik berpengaruh secara bermakna.

Magnesium sulfat mempunyai bahan aktif utama berupa magnesium mempunyai efek sebagai antiinflamasi melalui hambatan pelepasan substansi P dari ujung saraf eferen. Hambatan pelepasan substansi P dapat mengurangi substansi P yang berikatan dengan reseptor neurokinin 1 pada kelenjar saluran napas sehingga mengurangi hipersekresi mukus.<sup>13,16,18</sup> Dengan demikian disimpulkan

nebulisasi magnesium sulfat berpengaruh secara bermakna menurunkan kadar substansi P pada penderita PPOK eksaserbasi.

Hasil penelitian menunjukkan perubahan penurunan skor CAT kelompok perlakuan sama banyak dengan kelompok kontrol dan bermakna secara statistik. Subjektifitas penderita dapat mempengaruhi penilaian terhadap skor CAT. Tingkat pendidikan yang rendah pada penelitian ini didapatkan angka terbanyak adalah tingkat SD dapat mempengaruhi pemahaman terhadap pengisian skor CAT. Skor CAT merupakan skor untuk mendeteksi dan mengukur gejala PPOK terhadap status kesehatan penderita secara klinis. Saat kondisi eksaserbasi skor CAT nilainya akan meningkat yang menggambarkan derajat berat eksaserbasi dan terkait dengan fungsi paru dan lama perawatan.<sup>10</sup>

Nebulisasi magnesium sulfat mempunyai efek sebagai bronkodilator melalui hambatan terhadap kanal kalsium dan antiinflamasi melalui hambatan terhadap pengeluaran substansi P oleh ujung sel saraf eferen pada saluran napas sehingga ikatan substansi P dengan reseptor neurokinin 1 berkurang dan hipersekresi mukus menurun. Hambatan terhadap kanal kalsium mengurangi kalsium yang berikatan dengan kalmodulin sehingga terjadi relaksasi otot polos. Relaksasi otot polos menyebabkan bronkodilatasi.<sup>19,20,21</sup> Bronkodilatasi dan penurunan hipersekresi mukus akan mengurangi hambatan aliran udara dan penurunan gejala yang dapat dinilai dengan penurunan skor CAT. Hal ini dibuktikan dengan adanya perbedaan yang bermakna pada pemberian nebulisasi magnesium sulfat terhadap penurunan skor CAT. Pada kelompok yang diberikan terapi tambahan nebulisasi magnesium sulfat mengalami penurunan skor CAT lebih banyak dibandingkan tanpa terapi tambahan.

Penelitian ini semua variabel dan karakteristik tidak terdapat adanya perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa sampel pada kedua kelompok termasuk homogen. Nilai APE, kadar substansi P, dan skor CAT pada kelompok perlakuan dan kontrol secara statistik tidak berbeda yang

bermakna. Sehingga dapat disimpulkan bahwa nilai APE, kadar substansi P, dan skor CAT adalah homogen.

Secara deskriptif pada kelompok perlakuan terjadi penurunan nilai APE, kadar substansi P, dan skor CAT yang secara statistik dinyatakan bermakna. Pada kelompok kontrol terjadi penurunan nilai APE, kadar substansi P, dan skor CAT, tetapi secara statistik penurunan kadar substansi P pada kelompok kontrol tidak bermakna. Perbedaan besarnya penurunan nilai APE, kadar substansi P, dan skor CAT pada kelompok perlakuan dan kontrol secara statistik dinyatakan bermakna. Sehingga pemberian inhalasi magnesium sulfat pada pasien PPOK eksaserbasi berpengaruh terhadap penurunan nilai APE, kadar substansi P, dan skor CAT.

## KESIMPULAN

Pemberian inhalasi magnesium sulfat 150 mg dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan penderita PPOK eksaserbasi untuk menurunkan terjadinya inflamasi dan mempercepat perbaikan klinis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017 (accessed 2 May 2017).
2. Amin M, Yunus F, Antariksa B, Djajalaksana S, Wiyono WH, Sutoyo DK, et al. Dalam: Amin M, editor. Penyakit Paru Obstruktif Kronik. Jakarta: Universitas Indonesia; 2016. p.8-49.
3. Brashier BB, Kodgule R. Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). J Assoc Physicians India. 2012;60:17-21.
4. Barnes PJ, Cosio MG. Cells and mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon. 2006;38:130-58.

5. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;29:1224-38.
6. Pothirat C, Chaiwong W, Phetsuk N, Liwsrisakun C, Bumroongkit C, Deesomchok A, et al. Peak expiratory flow rate as a surrogate for forced expiratory volume in 1 second in COPD severity classification in Thailand. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1213.
7. Webb RC. Smooth muscle contraction and relaxation. *Advances in physiology education*. 2003;27:201-6.
8. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, Goode T, Bredin CP, Shanahan F. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cellular Physiol*. 2004;201:167-80.
9. Wisnuwardhani D. Hiperreaktivitas bronkus pada penyakit paru obstruktif kronik. *Cermin Dunia Kedokteran*, 2013;40:579-84.
10. Tu YH, Zhang Y, Fei GH. Utility of the CAT in the therapy assessment of COPD exacerbations in China. *BMC Pulm Med*. 2014;14:42.
11. Soetedjo FA, Margono BP. Peran antikolinergik sebagai bronkodilator. *Majalah Kedokteran Respirasi*. 2011;2:12.
12. Akhtar MI, Ullah H, Hamid M. Magnesium, a drug of diverse use. *J Pak Med Assoc*. 2011;61:1220.
13. De Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95:1-46.
14. Yulistiana F, Suradi, Reviono, Sutanto YS, Raharjo AF, Makhabah DN. Pengaruh vitamin C terhadap kadar interleukin 6 plasma, MDA plasma, dan lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi. *J Respir Indo*. 2016;36:157-66.
15. Coates AL, Leung K, Vecellio L, Schuh S. Testing of nebulizers for delivering magnesium sulfate to pediatric asthma patients in the emergency department. *Respir Care*. 2011;56:314-8.
16. Emerman CL, Cydulka RK. Use of expiratory flow rate in emergency department evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Emergency Medicine* 1996; 27:159-63.
17. Bhatt SP, Khandelwal P, Nanda S, Stoltzfus JC, Fioravanti GT. Serum magnesium is an independent predictor of frequent readmissions due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2008;102:999-1003.
18. Edwards L, Shirtcliffe P, Wadsworth K, Healy B, Jefferies S, Weatherall M, et al. Use of nebulised magnesium sulphate as an adjuvant in the treatment of acute exacerbations of COPD in adults a randomised double blind placebo controlled trial. *Thorax*. 2013;6:1-6.
19. Comert S. Role of magnesium sulphate in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Respiratory Research*. 2015;1:10-2.
20. Emerman CL, Cydulka RK. Use of expiratory flow rate in emergency department evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Emergency Medicine* 1996; 27:159-63.
21. Silajiya D, Modi U, Varlekar N, Vyas NJ. Immediate effect of magnesium sulphate nebulization in post operative cardiac patients with COPD. *Internationale Journal of Therapies and Rehabilitation Research*. 2016;5:52-4.