

Pengaruh Vitamin C Terhadap Kadar Interleukin-6 Plasma, MDA Plasma dan Lama Rawat Inap Penderita PPOK Eksaserbasi Akut

Fadlia Yulistiana, Suradi, Reviono

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

Abstrak

Latar Belakang: Eksaserbasi adalah kondisi akut ditandai perburukan gejala yang membutuhkan perubahan terapi. Peningkatan inflamasi saluran napas dan paru saat eksaserbasi menyebabkan peningkatan kadar IL-6 dan MDA plasma serta menyebabkan sebagian besar pasien butuh perawatan di rumah sakit. Vitamin C adalah antioksidan vitamin berefek antiinflamasi dan antioksidan sehingga dapat ditambahkan pada terapi PPOK eksaserbasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh vitamin C terhadap kadar IL-6, MDA plasma dan lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi akut.

Metode: Penelitian ini adalah uji klinis eksperimental dengan pendekatan pre-test and post-test. Subjek terdiri dari 33 penderita PPOK eksaserbasi yang dirawat di RSUD Soehadi Pridjonegoro Sragen pada Oktober-November 2015 yang dipilih dengan cara purposive sampling. Subjek dibagi dua kelompok yaitu kelompok perlakuan ($n=16$) mendapatkan terapi tambahan vitamin C 1x1000 mg/hari dan kelompok kontrol ($n=17$) mendapat terapi tambahan NaCl 0,9% 5mL. Kadar IL-6 dan MDA plasma plasma diukur saat masuk dan saat kriteria pemulangan terpenuhi. Lama rawat inap dihitung berdasarkan jumlah hari perawatan di rumah sakit.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap penurunan kadar IL-6 plasma ($P=0,379$), kadar MDA plasma ($P=0,27$) dan lama rawat inap ($P=0,24$) kelompok vitamin C dibanding kontrol.

Kesimpulan: Penambahan vitamin C 1x1000 mg/hari selama rawat inap tidak bermanfaat terhadap penurunan kadar IL-6 dan lama rawat inap penelitian ini. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 24-32)

Kata kunci: vitamin C, PPOK eksaserbasi akut, IL-6 plasma, MDA plasma, lama rawat inap.

Effect of Vitamin C to The Plasma Level of Interleukin-6, Plasma MDA and Length of Hospitalization of COPD Exacerbation Patient

Abstract

Background: Exacerbation is an acute condition characterized by worsening of symptoms that require a change in therapy. Increased inflammation of the airways and lungs during exacerbations causes an increase in plasma IL-6 and MDA levels and causes most patients needed treatment at the hospital. Vitamin C is an antioxidant vitamin that has anti-inflammatory and antioxidant effects so that it can be added to COPD exacerbations therapy. This study aims to determine the effect of vitamin C on plasma IL-6, plasma MDA levels and length of hospitalization of acute exacerbation of COPD patients.

Methods: This research is an experimental study with pre-test and post-test design. Subjects consisted of 33 patients with exacerbation of COPD were treated at the Soehadi Pridjonegoro Hospital Sragen in October-November 2015 which were selected by purposive sampling. Subjects were divided into two groups, the treatment group ($n=16$) received vitamin C therapy 1x1000 mg/day and the control group ($n=17$) received 5 mL of NaCl 0.9%. Levels of IL-6 plasma and plasma MDA was measured on admission and at discharge criteria are met. Length of hospitalization is calculated based on the number of days' patients in hospital.

Results: There was no statistically significant difference to decreased of IL-6 plasma level ($P=0.379$), MDA plasma level ($P=0.27$) and length of hospitalization ($P=0.24$) between treatment and control group.

Conclusions: The addition of vitamin C 1x1000 mg/day during hospitalization is not helpful to decreased in levels of plasma IL-6, plasma MDA and length of hospitalization in this study. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 24-32)

Keywords: vitamin C, acute exacerbation of COPD, plasma IL-6, plasma MDA, length of hospitalization.

PENDAHULUAN

Eksaserbasi akut pada Penyakit Paru Kronis Obstruktif (PPOK) adalah kondisi akut ditandai dengan perburukan gejala respiratorik berupa batuk, sesak, dan perubahan produksi dahak penderita dibanding biasanya sehingga memerlukan perubahan intervensi pengobatan.¹ Belum terdapat data akurat mengenai prevalensi PPOK eksaserbasi baik secara global dan di Indonesia. Di Amerika Serikat, rerata eksaserbasi penderita PPOK sebanyak 1,3 kali setiap tahunnya. Terjadinya eksaserbasi meningkatkan risiko mortalitas sebanyak 102%.²

Berdasarkan penelitian Suradi dkk (2012) sejak 1 Januari sampai 31 November 2011 didapatkan 65 penderita PPOK eksaserbasi yang di rawat inap di bangsal paru RS dr. Moewardi Surakarta.³ Eksaserbasi PPOK memiliki dampak negatif. Eksaserbasi PPOK meningkatkan inflamasi saluran napas, mempercepat penurunan fungsi paru, meningkatkan penurunan kualitas hidup penderita, dan meningkatkan risiko mortalitas. Hal tersebut menyebabkan peningkatan kebutuhan rawat inap, peningkatan kebutuhan akan obat-obatan, dan meningkatkan biaya perawatan.⁴

Patogenesis PPOK melibatkan 4 mekanisme dasar yaitu stres oksidatif, inflamasi, ketidakseimbangan protease-antiprotease, dan apoptosis. Keempat mekanisme tersebut mengalami peningkatan saat eksaserbasi.⁵ Inflamasi PPOK melibatkan sistem imun alamiah dan adaptif, sel-sel struktural saluran napas dan sel-sel inflamasi, serta dihasilkan berbagai macam mediator inflamasi sehingga menimbulkan respons berupa perubahan struktur saluran napas, obstruksi saluran napas, dan gejala.

Peningkatan inflamasi selama eksaserbasi PPOK meningkatkan kadar Interleukin (IL)-6. Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi penghubung sistem imun alamiah dan adaptif yang bersifat stabil. Interleukin-6 bersifat multifungsi, berperan penting tidak hanya pada sistem imun tetapi juga pada berbagai macam proses biologi. Interleukin 6 merupakan pengatur utama respons

inflamasi akut, serta berperan mengatur respons inflamasi lokal dan sistemik. Sel utama penghasil IL-6 adalah neutrofil dan makrofag.⁶ Pada PPOK, kadar IL-6 plasma berkorelasi positif dengan peningkatan kadar *C-reactive protein* (CRP), peningkatan terjadinya inflamasi sistemik, adanya penyakit komorbid PPOK (kardiovaskuler, osteoporosis, depresi, resistensi insulin), penurunan fungsi sel epitel saluran napas, mortalitas, tingkat keparahan eksaserbasi, dan gejala penyakit. Kadar IL-6 berkorelasi negatif dengan fungsi paru dan kondisi klinis penderita, dan *outcome* penderita.⁷

Peningkatan stres oksidatif saat eksaserbasi menyebabkan peningkatan produksi aldehyd reaktif hasil *lipoperoxidation* (LPO) membran lipid. *Malondialdehyde* (MDA) merupakan salah satu hasil LPO membran lipid dan dapat digunakan sebagai penanda stres oksidatif PPOK khususnya saat eksaserbasi.^{5,8} Pengukuran kadar MDA banyak digunakan karena memiliki metode pemeriksaan paling praktis dibandingkan pengukuran kadar aldehyd reaktif penanda stres oksidatif lainnya, memiliki nilai kepercayaan tinggi, dapat digunakan sebagai penanda prognosis, dan dapat digunakan sebagai penanda penilaian keberhasilan terapi pada penderita PPOK eksaserbasi akut.⁸ Peningkatan kadar MDA penderita PPOK berkorelasi negatif terhadap fungsi paru dan nilai %VEP₁ prediksi.⁹

Pedoman pengobatan standar internasional penderita PPOK stabil dan eksaserbasi telah disusun oleh *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD). Pedoman terapi tersebut telah melalui uji klinis dan pembuktian yang lama. Pemberian terapi standar tidak menghentikan progresivitas penyakit sehingga kerusakan saluran napas dan paru yang bersifat ireversibel tetap berlangsung walaupun lebih lambat dibandingkan penderita yang tidak menerima terapi standar. Pemberian terapi tambahan ditujukan untuk lebih memperlambat kerusakan, menghentikan kerusakan, atau untuk menggantikan kerusakan yang telah terjadi. Dasar pemberian terapi tambahan tetap mengacu pada patogenesis PPOK yaitu inflamasi, stres oksidatif, ketidakseimbangan protease-

antiprotease, dan apoptosis.¹⁰ Terapi PPOK eksaserbasi umumnya ditujukan untuk mempercepat perbaikan kerusakan saluran napas, mempercepat pemulihan fungsi paru, dan menurunkan lama rawat inap sehingga biaya perawatan akan lebih rendah.¹¹

Vitamin C merupakan salah satu vitamin larut air dan penting pada proses metabolisme yang bermanfaat sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan dapat berfungsi meningkatkan sistem imun.¹² Mekanisme antioksidan vitamin C mampu sebagai *free radical scavenging* yang menyumbangkan elektronnya ke molekul radikal bebas sehingga menjadi stabil, sedangkan vitamin C menjadi bentuk radikal yang relatif stabil dan tidak reaktif. Vitamin C juga dapat menghambat proses peroksidasi lipid.^{12,13} Antiinflamasi vitamin C dengan menghambat aktivitas faktor transkripsi *nuclear factor kappa* (NF- κ B) dan menghambat kerja ROS secara langsung.¹⁴ Vitamin C meningkatkan dan memperkuat sistem imun dengan merangsang aktivitas antibodi dan sel imun fagosit dan neutrophil.⁵

METODE

Penelitian ini dilakukan di RSUD Soehadi Pridjonegoro Sragen bulan Oktober-November 2015. Metode yang dilakukan adalah uji klinis eksperimental dengan pendekatan *pre-test and post-test*. Sampel diambil secara *purposive sampling*. Sampel terdiri dari 34 penderita PPOK eksaserbasi terdiri dari kelompok perlakuan ($n=17$) mendapatkan terapi tambahan vitamin C 1x1000 mg/hari dan kelompok kontrol ($n=17$) mendapat terapi tambahan NaCl 0,9% 5mL selama perawatan.

Kriteria inklusi adalah penderita PPOK eksaserbasi akut yang telah terdiagnosis secara klinis, umur >40 tahun, bersedia mengisi kuesioner, bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah penderita PPOK eksaserbasi akut yang memerlukan perawatan ICU dan ventilator, dengan diare, gagal ginjal, kanker, menerima terapi antioksidan tambahan lain selama penelitian berlangsung dan mempunyai riwayat alergi vitamin C. Kriteria diskontinu terdiri dari penderita yang mengundurkan

diri atau meninggal dunia serta mengalami efek samping pemberian vitamin C dan pemberian injeksi larutan NaCl 0,9%.

Penderita PPOK eksaserbasi yang datang ke Instalasi Gawat Darurat Soehadi Pridjonegoro Sragen dilakukan pencatatan identitas, anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium dasar dan *rontgen* toraks. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi dijelaskan tujuan penelitian dan diminta menandatangani *informed consent* jika setuju. Penderita akan diambil darah vena ± 5 mL untuk diperiksa kadar IL-6 plasma, MDA plasma dan dicatat jam masuk perawatan.

Penderita yang masuk dalam kelompok perlakuan mendapatkan terapi standar eksaserbasi dan injeksi vitamin C 1x1000 mg/hari selama perawatan dan kelompok kontrol mendapatkan terapi standar dan injeksi NaCl 0,9% sebanyak 5 mL/hari selama perawatan. Penderita yang mengalami perbaikan klinis, memenuhi kriteria pemulangan dan diperbolehkan pulang oleh dokter diambil darah vena kembali sebanyak ± 5 mL untuk diperiksa kadar IL-6 plasma, MDA plasma dan dihitung jumlah hari perawatannya.

Data yang terkumpul dilakukan uji normalitas untuk melihat distribusi. Analisis data yang berdistribusi normal menggunakan *paired t-test* dan *independent sample t-test*. Sedangkan data yang berdistribusi tidak normal menggunakan uji *Wilcoxon* dan uji *Mann-Whitney*.

HASIL

Penelitian ini melibatkan 34 subjek penderita PPOK eksaserbasi dan dibagi menjadi 2 kelompok yang terdiri dari 17 subjek pada kelompok vitamin C dan 17 subjek pada kelompok kontrol. Terdapat 1 subjek kelompok vitamin C yang tidak melanjutkan penelitian karena pindah perawatan ke rumah sakit lain atas permintaan keluarga.

Berdasarkan Tabel 1, sebagian besar subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki ($n=24$), baik pada kelompok vitamin C (62,5%) maupun kontrol (82,4%). Rerata umur kelompok kontrol ($73,06 \pm 12,26$ tahun) lebih besar dibandingkan vitamin C ($67,51 \pm 10,78$

tahun) dengan nilai $P=0,177$. Indeks masa tubuh (IMT) kelompok vitamin C (75,0%) dan kontrol (52,9%) sebagian besar normal. Sebagian besar subjek berpendidikan akhir sekolah dasar (SD), baik kelompok vitamin C (68,8%) maupun kontrol (52,9%). Sebagian besar subjek adalah petani terdiri dari 9 orang (56,3%) kelompok vitamin C dan 12 orang (76,6%) kontrol. Sebagian besar kelompok vitamin C (62,5%) dan kontrol (88,2%) merupakan perokok dengan Indeks Brinkman berat.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian.

Karakteristik	Vitamin C	Kontrol	P
Jenis Kelamin			
Laki-laki	10 (62,5 %)	14 (82,4 %)	0,201
Perempuan	6 (37,3 %)	3 (17,6 %)	
Umur	67,5±10,77	73,06±12,26	0,176
Indeks Masa Tubuh			
Kurang (<18,5)	3 (18,8 %)	7 (41,2 %)	0,368
Normal (18,5-25)	12 (75,0 %)	10 (52,9 %)	
Obesitas (>25)	1 (6,3 %)	1 (5,9 %)	
Status Pendidikan			
Tidak sekolah	2 (12,5 %)	6 (35,3 %)	0,366
SD	11 (68,8 %)	9 (52,9 %)	
SMP	1 (6,3 %)	0 (0%)	
SMA	2 (12,5 %)	2 (11,8 %)	
Pekerjaan			
Pedagang	1 (6,3 %)	2 (11,8 %)	0,568
Petani	9 (56,3 %)	12 (70,6 %)	
Ibu Rumah Tangga	5 (31,3 %)	2 (11,8 %)	
Tukang Batu	1 (6,3 %)	1 (5,9 %)	
Status Merokok			
Tidak merokok	6 (37,5 %)	2 (11,8 %)	0,085
Merokok	10 (62,5 %)	15 (88,2 %)	
IB ringan (0-199)	0 (0%)	0 (0%)	
IB sedang (200-599)	0 (0%)	0 (0%)	
IB berat (>600)	10 (100 %)	15 (100 %)	
Derajat Eksaserbasi			
Derajat 1 (berat)	9 (56,3 %)	12 (70,6 %)	0,392
Derajat 2 (sedang)	7 (43,8 %)	5 (29,4 %)	
Derajat 3 (ringan)	0 (0%)	0 (0%)	
Frekuensi Eksaserbasi 1 tahun sebelumnya			
1 kali/tahun	2 (12,5 %)	3 (17,6 %)	0,680
≥2 kali/tahun	14 (87,5 %)	14 (82,4 %)	
Skor CAT Pra Perlakuan	33,82±4,02	34,35±3,90	0,698
Penyakit Komorbid			
Tidak ada komorbid	0 (0%)	2 (11,8 %)	0,081
Ada komorbid	16 (100 %)	15 (88,2 %)	
Hipertensi	7 (43,8 %)	4 (23,5 %)	
CHF	0 (0%)	4 (23,5 %)	
CPC	2 (12,5 %)	1 (5,9 %)	
Aritmia	0 (0%)	1 (5,9 %)	
Iskemik	3 (18,5 %)	0 (0%)	
Pneumonia	4 (25,0 %)	5 (29,4 %)	

Ket: IB=Indeks Brinkman CAT=COPD assessment test
Derajat Eksaserbasi menggunakan Kriteria *Winnipeg*

Tipe eksaserbasi berdasarkan kriteria *Winnipeg* terbanyak adalah tipe 1 pada kelompok vitamin C (56,3%) dan kontrol (70,6%). Sebagian besar subjek penelitian mengalami riwayat eksaserbasi ≥2 kali dalam 1 tahun sebelumnya, baik kelompok vitamin C (87,5%) maupun kontrol (82,4%). Rerata skor CAT pra-perlakuan kelompok kontrol

(34,35±3,90) lebih tinggi dibandingkan vitamin C (33,81±4,02) dengan nilai $P=0,698$. Penyakit komorbid yang paling banyak dimiliki kelompok vitamin C adalah hipertensi (43,8%) sedangkan pada kontrol adalah pneumonia (29,4%).

Tabel 2. Kadar IL-6 Plasma dan MDA Plasma Pra Perlakuan Pada Kelompok Vitamin C dan Kontrol

Variabel Pra Perlakuan	Vitamin C	Kontrol	P
Kadar IL-6 plasma (pg/mL)	20,99±25,95	19,96±38,59	0,93
Kadar MDA plasma (μM/L)	18,94±4,71	20,06±2,25	0,38

Ket: $P>0,05$ = tidak berbeda bermakna; $P\leq 0,05$ = berbeda bermakna; $P\leq 0,01$ = berbeda sangat bermakna

Tabel 2 menunjukkan rerata kadar IL-6 plasma pra perlakuan pada kelompok vitamin C (20,99±25,95 pg/mL) lebih tinggi dibandingkan kontrol (19,96±25,95 pg/mL) dengan nilai $P=0,93$ ($P>0,05$). Sedangkan rerata kadar MDA plasma pra perlakuan lebih tinggi pada kelompok kontrol (20,06±2,25 μM/L) dibandingkan vitamin C (18,94±4,72 μM/L) dengan nilai $P=0,384$ ($P>0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik terhadap rerata kadar IL-6 dan kadar MDA plasma pra perlakuan pada kelompok vitamin C dan kontrol.

Dari Tabel 3 diketahui rerata kadar IL-6 plasma pada kelompok vitamin C ($P=0,38$) maupun kontrol ($P=0,84$) pra perlakuan lebih tinggi dibandingkan pasca perlakuan dengan nilai. Hal ini menunjukkan bahwa kadar IL-6 plasma pra dan pasca perlakuan pada kelompok vitamin C maupun kontrol tidak berbeda bermakna secara statistik.

Sedangkan rerata kadar MDA plasma pada kelompok vitamin C ($P=0,49$) maupun kontrol ($P=0,02$) pra perlakuan lebih tinggi dibandingkan pasca perlakuan. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa kadar MDA plasma pra dan pasca perlakuan pada kelompok vitamin C tidak berbeda bermakna secara statistik, sedangkan pada kelompok kontrol terdapat perbedaan bermakna secara statistik.

Perubahan yang terjadi selama penelitian dapat diketahui dengan menghitung selisih nilai pasca perlakuan dengan nilai pra perlakuan pada kelompok vitamin C dan kontrol. Tabel 4 menunjukkan selisih rerata (pasca-pra perlakuan) kadar IL-6 plasma dan kadar MDA plasma pada kelompok vitamin C dan kontrol.

Tabel 3. Kadar IL-6 Plasma dan MDA Plasma Pra-Paska Perlakuan Pada Kelompok Vitamin C dan Kontrol

Variabel	Vitamin C			Kontrol		
	Pra	Pasca	P	Pra	Pasca	P
Kadar IL-6 plasma (pg/mL)	20,99±25,95	13,10±25,73	0,38	19,96±38,59	2,77±2,22	0,84
Kadar MDA plasma (µM/L)	18,94±4,71	17,92±3,70	0,49	20,06±2,25	17,25±3,67	0,02

Ket: $P>0,05$ = tidak berbeda bermakna

$P\leq 0,05$ = berbeda bermakna

$P\leq 0,01$ = berbeda sangat bermakna

Dari Tabel 4 diketahui terjadi penurunan rerata kadar IL-6 plasma dan kadar MDA plasma pada kedua kelompok. Penurunan rerata kadar IL-6 plasma lebih besar pada kelompok kontrol dibandingkan vitamin C dengan hasil analisis statistik tidak berbeda bermakna ($P=0,47$). Hal yang sama juga terlihat pada penurunan rerata kadar MDA plasma pada kelompok kontrol yang lebih tinggi dibandingkan kelompok vitamin C dengan hasil analisis statistik tidak berbeda bermakna ($P=0,27$).

Tabel 4. Selisih Rerata (Pasca-Pra Perlakuan) Kadar IL-6 Plasma dan MDA Plasma Pada Kelompok Vitamin C dan Kontrol

Variabel Selisih	Vitamin C	Kontrol	P
Kadar IL-6 plasma (pg/mL)	-7,89±34,83	-17,19±38,46	0,47
Kadar MDA plasma (µM/L)	-0,86±5,59	-2,81±4,31	0,27

Ket: $P>0,05$ = tidak berbeda bermakna; $P\leq 0,05$ = berbeda bermakna; $P\leq 0,01$ = berbeda sangat bermakna

Rerata lama rawat inap pada kelompok vitamin C lebih singkat dibandingkan kontrol dengan nilai $P=0,24$. Hal ini berarti tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik terhadap lama rawat inap (Tabel 5).

Tabel 5. Lama Rawat Inap Pada Kelompok Vitamin C dan Kontrol

Variabel	Vitamin C	Kontrol	P
Lama rawat inap	4,88±2,13	5,88±2,64	0,24

Ket: $P>0,05$ = tidak berbeda bermakna; $P\leq 0,05$ = berbeda bermakna; $P\leq 0,01$ = berbeda sangat bermakna

PEMBAHASAN

Kondisi eksaserbasi PPOK berhubungan dengan patogenesisnya. Patogenesis PPOK melibatkan 4 mekanisme dasar yaitu stres oksidatif, inflamasi, ketidakseimbangan protease-antiprotease, dan apoptosis. Mekanisme dasar tersebut menyebabkan kerusakan saluran napas dan paru yang bersifat ireversibel.⁵ Eksaserbasi PPOK memperberat derajat PPOK, perbaikan gejala dan perbaikan fungsi paru butuh waktu lebih lama, memerlukan perawatan di rumah sakit (RS), meningkatkan beban sosio ekonomi, meningkatkan angka mortalitas, dan memperburuk prognosis. Sehingga secara keseluruhan akan berdampak

negatif terhadap kualitas hidup penderita.¹⁵ Paparan berbagai macam partikel dan gas beracun serta bahan organik menyebabkan peningkatan respons imun ditandai dengan peningkatan jumlah sel inflamasi utamanya makrofag dan neutrofil. Rangsangan sel makrofag dan sel epitel akibat ROS menghasilkan berbagai macam kemokin, sitokin, dan ROS yang berkontribusi terhadap terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif meningkatkan pengerahan mediator inflamasi di saluran napas sehingga menyebabkan ketidakseimbangan sistem oksidan-antioksidan. Amplifikasi inflamasi dan stres oksidatif di saluran napas PPOK eksaserbasi mencetuskan mekanisme kompleks yang mengakibatkan perburukan gejala respirasi. Pemberian antioksidan dan antiinflamasi merupakan target terapi yang rasional.^{8,16}

Vitamin C merupakan salah satu vitamin larut air yang memiliki efek antara lain sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan dapat meningkatkan sistem imun.¹² Efek antioksidan vitamin C sebagai *free radical scavenging* dan menghambat proses peroksidasi lipid.^{12,13} Efek antiinflamasi vitamin C dengan menghambat aktivitas faktor transkripsi NF-κB.¹⁴ Pemberian vitamin C pada penelitian ini diharapkan mampu menurunkan kadar IL-6 plasma dan MDA plasma, sehingga dapat mempercepat perbaikan klinis dan memperpendek lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi akut.

Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi yang diproduksi saat fase akut. Kadar IL-6 meningkat saat eksaserbasi dibandingkan saat stabil akibat pengaruh peningkatan inflamasi selama eksaserbasi. Peningkatan kadar IL-6 ini berhubungan dengan perburukan gejala klinis, penurunan fungsi paru, dan peningkatan risiko mortalitas.¹⁷ Pengaruh vitamin C terhadap kadar IL-6 plasma pada subjek PPOK eksaserbasi belum pernah dilakukan sebelumnya. Efek vitamin C terhadap kadar IL-6 plasma pernah dilakukan pada subjek yang berbeda misalnya pada

subjek PPOK stabil, rematoid artritis, pneumonia, infark miokard, kanker, penderita pasca operatif, dan subjek dengan latihan. Vitamin C diketahui memiliki efek anti inflamasi. Berdasarkan penelitian Carcamo dkk (2004) diketahui bahwa bentuk vitamin C yang teroksidasi (DHA) dapat menghambat aktivitas enzim *inhibitor of nuclear kappa B kinase* dengan menghambat aktifitas IKK- β , IKK- α , dan p-38 MAPK.¹⁴ Penambahan terapi injeksi vitamin C 1x 1000 mg secara intravena selama perawatan pada penelitian ini terbukti dapat menurunkan rerata kadar IL-6 plasma tetapi penurunan tersebut tidak bermakna secara statistik, sehingga pemberian vitamin C pada penelitian ini tidak bermanfaat. Peneliti menduga hal ini dapat dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain penyebab eksaserbasi, penyakit komorbid, kadar vitamin C dalam darah sebelum penelitian dimulai, diet yang dimakan, dan dosis yang digunakan.

Penelitian Hurst dkk (2006) diketahui terdapat perbedaan yang bermakna terhadap peningkatan kadar IL-6 plasma penderita PPOK yang sedang mengalami eksaserbasi dibandingkan kondisi stabilnya.¹⁸ Penelitian oleh Wedzicha dkk (2013) menyebutkan bahwa peningkatan kadar IL-6 selama eksaserbasi PPOK berhubungan dengan terjadinya *common cold* yang utamanya disebabkan oleh infeksi *Rhinovirus*.¹⁹ Mikirova dkk (2012) melakukan penelitian terhadap 45 penderita kanker (kanker prostat, payudara, paru, pancreas, tiroid, limfoma, dan kulit).²⁰ Penderita diberikan injeksi vitamin C dosis tinggi (7,5-50 g/hari) setelah terapi standar. Didapatkan hasil penurunan kadar IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 α , IL-2, dan CRP pasca perlakuan dengan hasil uji beda yang bermakna secara statistik saat dibandingkan kadarnya sebelum terapi.

Kondisi komorbid dapat menjadi faktor perancu terhadap kadar IL-6 plasma karena penyakit komorbid juga dapat menginduksi terjadinya inflamasi. Mekanisme yang mendasari hubungan antara PPOK dengan komorbid belum dapat dipahami sepenuhnya.²¹

Vitamin C merupakan salah satu oksidan vitamin penting untuk kesehatan. Vitamin C bersifat

larut dalam air, mudah diekskresi dan tidak disintesis oleh tubuh sehingga harus didapatkan dari luar (makanan atau bentuk sintetisnya). Jenis makanan yang berbeda memberikan kandungan vitamin C yang berbeda pula. Makanan yang mengandung banyak vitamin C antara lain buah dan sayuran. Setiap 100mg tomat, jeruk dan buah kiwi masing-masing mengandung vitamin C sebanyak 165-252 mg, <1-116 mg, dan 29-80 mg.²²

Pada penelitian kali ini tidak dilakukan identifikasi penyebab eksaserbasi, tidak dilakukan pengukuran kadar plasma vitamin C sebelum penelitian, tidak dilakukan pemisahan terhadap faktor komorbid, dan tidak dilakukan penghitungan diet yang mengandung vitamin C dalam makanan subjek penelitian. Hal inilah yang oleh peneliti diduga sebagai penyebab penurunan kadar IL-6 plasma tidak berbeda bermakna secara statistik. Hal ini memungkinkan dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih besar dan dosis pemberian lebih besar.

Amplifikasi inflamasi pada saat eksaserbasi PPOK menyebabkan peningkatan jumlah dan aktivitas sel inflamasi, peningkatan produksi sitokin dan kemokin proinflamasi, peningkatan kerusakan struktur saluran napas dan paru, sehingga akan terjadi peningkatan gejala. Vitamin C mempunyai efek antioksidan utama sebagai *free radical scavenging* dan antiinflamasi melalui hambatan NF- $\kappa\beta$. Penambahan vitamin C pada terapi standar akan membantu meningkatkan hambatan pengeluaran sitokin dan kemokin proinflamasi.¹⁴ Penurunan jumlah sitokin proinflamasi menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas, edema dan hipersekresi mukus yang akan mengurangi hambatan aliran udara selanjutnya menurunkan gejala PPOK eksaserbasi dan pemendekan lama rawat inap.⁸

Malondialdehyde adalah senyawa aldehid reaktif produk akhir peroksidasi lipid membran sel. Peningkatan beban stres oksidatif selama eksaserbasi akut PPOK terjadi akibat peningkatan produksi ROS (endogen dan eksogen) yang menyebabkan perubahan permeabilitas membran sel, hilangnya selektivitas pertukaran ion, dan

pelepasan isi organel. Reaksi peroksidasi lipid membran sel menghasilkan produk akhir berupa aldehid reaktif, salah satunya adalah MDA. Vitamin C adalah antioksidan poten. Vitamin C bekerja sebagai *ROS scavenger* dan berfungsi sebagai senyawa radikal antara dalam metabolisme tubuh misalnya dalam metabolisme *α -tocopherol*.²³

Penelitian pengaruh penambahan vitamin C terhadap kadar MDA plasma pada subjek PPOK eksaserbasi akut belum pernah dilakukan sebelumnya. Pada penelitian ini, secara statistik tidak terjadi penurunan yang bermakna terhadap kadar MDA plasma setelah pemberian vitamin C 1x1000 mg selama perawatan penderita PPOK eksaserbasi akut dibandingkan kelompok kontrol. Peneliti menduga bahwa hal ini dipengaruhi oleh penyakit komorbid, kadar vitamin C plasma, diet, dan lama pemberian.

Resensi yang dilakukan oleh Singh dkk (2014) menyatakan bahwa MDA adalah biomarker penting penanda peroksidasi lipid yang dihasilkan oleh kerusakan komponen sel akibat stres oksidatif.²⁴ Stres oksidatif berhubungan dengan berbagai jenis pola penyakit seperti hipertensi, diabetes militus, arterosklerosis, gagal jantung, dan kanker. Kadar MDA diketahui meningkat pada berbagai penyakit yang secara patogenesis disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif. Sehingga pengukuran kadar MDA cocok digunakan untuk menentukan terjadinya stres oksidatif pada berbagai penyakit yang berhubungan dengan stress oksidatif.

Kadar MDA plasma berbeda antara penderita PPOK stabil, PPOK eksaserbasi akut, dan kontrol sehat. Hal ini dipengaruhi oleh kadar vitamin C plasmanya. Penelitian Tug dkk (2004) menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik terdapat kadar MDA plasma dan kadar vitamin C plasma antara penderita PPOK eksaserbasi akut jika dibandingkan dengan penderita PPOK stabil dan kontrol.²⁵ Kadar MDA plasma penderita PPOK eksaserbasi akut adalah tertinggi ($2,4 \pm 0,7$ nmol/mL) jika dibandingkan kelompok PPOK stabil ($1,2 \pm 0,4$ nmol/mL) dan kontrol ($0,9 \pm 0,2$ nmol/mL). Sedangkan kadar plasma vitamin C penderita PPOK eksaserbasi

akut adalah yang terendah ($5,0 \pm 2,2$ μ g/mL) jika dibandingkan subjek PPOK stabil ($7,5 \pm 2,7$ μ g/mL) dan kontrol ($11,0 \pm 2,9$ μ g/mL). Hal ini menunjukkan bahwa kadar plasma vitamin C yang rendah pada penderita PPOK eksaserbasi akut menyebabkan peningkatan kadar MDA plasma.

Kanani NJ dkk (2012) melakukan penelitian untuk mengetahui efikasi terapi antioksidan (vitamin C dan E) terhadap 65 penderita PPOK stabil yang mendapat terapi standar (15 orang perokok dan 50 orang bukan perokok). Penderita dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok pertama mendapat terapi standar dan vitamin C 500 mg/hari, kelompok kedua mendapat terapi standar dan vitamin E 200 mg/hari, dan kelompok ketiga mendapat terapi standar dan kombinasi vitamin C 500 mg/hari serta vitamin E 200 mg/hari. Masing-masing diberikan selama 3 bulan. Penelitian tersebut didapatkan hasil yang berbeda bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa terapi antioksidan vitamin dapat menurunkan kadar MDA serum ketiga kelompok penderita. Pada penelitian ini terdapat penurunan rerata kadar MDA plasma kelompok vitamin C tetapi tidak bermakna secara statistik sehingga efek antioksidan vitamin C (1x1000 mg/hari selama rawat inap) tidak bermanfaat pada subjek penelitian ini. Hal ini memungkinkan dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih besar dan dosis pemberian lebih besar.

Penelitian pengaruh penambahan vitamin C terhadap lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi belum pernah peneliti temukan sebelumnya. Rerata lama rawat inap pada penelitian lebih rendah pada kelompok vitamin C ($4,88 \pm 2,13$ hari) dibandingkan kelompok kontrol ($5,88 \pm 2,64$ hari) tetapi nilai tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik ($P=0,24$). Rata-rata rawat inap pada penelitian ini lebih singkat dibandingkan rerata rawat inap penderita PPOK eksaserbasi yang dirawat di RSUD Moewardi Surakarta tahun 2011 ($8,2 \pm 4,1$ hari).³ Lama rawat inap berhubungan dengan gejala klinis, semakin cepat membaik gejala klinis maka semakin cepat penderita dapat dipulangkan atau lama rawat inap penderita makin pendek. Gejala klinis pada penelitian ini diukur dengan menilai skor

CAT. Pada penelitian ini penurunan skor CAT lebih besar terjadi pada kelompok vitamin C dibandingkan kelompok kontrol, sehingga hal ini sejalan jika lama rawat inap penderita pada kelompok vitamin C lebih pendek dibandingkan kelompok kontrol.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini bahwa didapatkan penurunan rerata kadar IL-6 plasma dan MDA plasma serta pemendekan lama rawat inap pasca penambahan vitamin C 1x1000 mg/hari selama hari perawatan penderita PPOK eksaserbasi, dengan rerata penurunan kadar IL-6 plasma dan MDA plasma kelompok vitamin C lebih kecil dibandingkan kelompok kontrol dan tidak berbeda bermakna secara statistik. Sedangkan pemendekan rerata lama rawat inap kelompok vitamin C lebih besar dibanding kontrol tetapi secara statistik tidak berbeda bermakna. Maka peneliti menyimpulkan bahwa penambahan vitamin C 1x1000 mg/hari selama hari perawatan subjek penderita PPOK eksaserbasi pada penelitian ini tidak bermanfaat.

Untuk mengetahui tingkat kemaknaan yang lebih baik mengenai pengaruh injeksi vitamin C terhadap kadar IL-6 plasma dan kadar MDA plasma, dan lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi, sebaiknya melakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan pengelompokan sampel yang lebih ketat (misalnya penyebab eksaserbasi infeksi atau non infeksi), pemeriksaan kadar vitamin C plasma sebelum penelitian, memperhitungkan diet subjek penelitian selama menjalani penelitian, serta mempertimbangkan penelitian menggunakan dosis vitamin C yang lebih besar dengan subjek penelitian yang memiliki derajat eksaserbasi yang sama pada setiap subjek menggunakan sarana laboratorium yang bekerja 24 jam.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. 2014. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease update 2015.. [Cited 2016 January 5th]. Available from:

http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf

2. Evensen AE. Management of COPD Exacerbations. [Cited 2016 februari 10th]. Available from: www.aaafp.org/afp.
3. Suradi. Peran kadar IL-1 β , IL-12, IFN- γ dan IL-10 terhadap kadar elastase MMP-9 pada emfisema paru. [Disertasi] Surabaya: Universitas Airlangga, 2004.
4. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel ARC, Jones PW, Hurst JR. Usefulness of chronic obstructive pulmonary disease assessment test to evaluate severity of COPD exacerbation. *Am J Crit Care Med*. 2012;185:1218-24.
5. Cavalcante AG, Brain PF. The role of oxidative stress in COPD: current concepts and perspectives. *J Bras Pneumol*. 2009;35:1227-37.
6. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6:a016295.
7. Kubera J, Hammerman K, Williams CMM, Hubeau C. Interleukin-6 neutralization alleviates acute exacerbation-like disease in a model of cigarette smoke-induced pulmonary inflammation. *J Inflamm (Lond)*. 2013;10:P33.
8. Roca M, Verduri A, Corbetta L, Clini B, Fabbri LM, Beghe B. Mechanism of acute exacerbations of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:510-21.
9. Antuz B, Harnasi G, Drozdovszky O, Barta I. Monitoring oxidative stress during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations using malondialdehyde. *Respirology*. 2013;19:74-9.
10. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12:543-59.
11. Desai U, Gothi D, Joshi JM. COPD exacerbation: clinical management options. *Indian Journal of Clinical Medicine*. 2012;3:1-15.

12. Adikwu E, Deo O. Hepatoprotective effect of vitamin C (ascorbic acid). *Pharmacology & Pharmacy*. 2013;4:84-92.
13. Anitra CC, Margreet C M. Synthetic or food derived vitamin C are they equally bioavailable? *Nutrients*. 2013;5:4284-304.
14. Carcamo JM, Pedraza A, Ojeda OB, Zhang B, Sanchez R, Golde DW. Vitamin C is kinase inhibitor: dehydroascorbic acid anhibits IK β α kinase β . *Mol Cell Biol*. 2004;8:6645-52.
15. Vijayan VK. Chronic obstructive pulmonary disease. *Indian Journal of Medical Research*. 2013;137:251-69.
16. Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Thorac Soc*. 2007;4:512-21.
17. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8:1281-90.
18. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TMA, Bllello JA, Hagan GW, et al. Use plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:867-74.
19. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med*. 2013;11:1-10.
20. Mikirova N, Rogera A, Casciari J, Taylor P. Effect of high dose intravenous ascorbic acid on the level of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Research in Inflammation*. 2012;1:26-32.
21. Moraes MR, Costa AC, Correx KS, Kipnis APJ, Rabahi MF. Interleukin-6 and interleukin-8 blood level's poor association with the severity and clinical profile of ex-smokers with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;4:735-43.
22. Ge M, O'Reilly A, Baillie N, Twentyman G, Sturt J, Fitzpatrick M, et al. Vitamin C: evidence, application and commentary. *New Zeal Fam Physician*. 2008;35:312-8.
23. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr*. 2003;22:18–35.
24. Singh Z, Karthigesu IP, Singh P, Kaur R. Use of malondialdehyde as a biomarker for assessing oxidative stress in different disease pathologies: a review. *Iranian J Publ Health*. 2014;43:7-16.
25. Tug T, karatas F, Terzi SM. Antioksidant vitamins (A, C and E) and malondialdehyde levels in acute exacerbation and stable periods of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Invest Med*. 2004;27:123-8.