

JURNAL

RESPIROLOGI

INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Kadar Kotinin Urin dan CO Ekspirasi pada Perempuan Dewasa yang Terpapar Asap Rokok di Lingkungan Rumah

Hubungan Lesi Tuberkulosis Paru Dengan Diabetes Melitus Terhadap Kadar HbA1c

Uji Imunogenitas Protein Rekombinan Fusi ESAT-6/CFP-10 *Mycobacterium tuberculosis* (Galur Indonesia): Ekspresi TNF- α , IL-17 dan Sel T CD4⁺ Pada Kultur PBMC

Pengaruh *Allopurinol* Terhadap Kadar *Glutathione Sulfhydryl* (GSH), *Six Minute Walking Test*, dan Skor CAT Pasien PPOK Stabil

Prevalens Ototoksik pada Pasien Tuberkulosis Resistan Obat dan Faktor-Faktor yang Berhubungan di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan

Digital Index Jari Tangan dengan Diagnosis Jari Tabuh: Cara Pengukuran untuk Menentukan Diagnosis Jari Tabuh

Hubungan Pola Kuman dengan Derajat Obstruksi (VEP₁) pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Eksaserbasi Akut

Infeksi Jamur Paru di Indonesia: Situasi Saat Ini dan Tantangan di Masa Depan

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas
Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan
Jamal Zaini
Farih Raharjo
Mia Elhidsi
Ginangjar Arum Desianti
Irandi Putra Pratomo

Sekretariat

Yolanda Handayani
Suwondo
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung
Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845
Email : editor@jurnalrespirologi.org
Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)
Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respiriologi Indonesia

Akreditasi A
Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan
Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia
Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015
Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 39, NOMOR 3, Juli 2019

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Kadar Kotinin Urin dan CO Ekspirasi pada Perempuan Dewasa yang Terpapar Asap Rokok di Lingkungan Rumah 140
Herman Suryatama, Feni Fitriani, Sita Andarini, Agus Dwi Susanto, Achmad Hudoyo
- Hubungan Lesi Tuberkulosis Paru Dengan Diabetes Melitus Terhadap Kadar HbA1c 154
Dana Jauhara Layali, Bintang YM Sinaga, Parluhutan Siagian, Putri C. Eyanoe
- Uji Imunogenitas Protein Rekombinan Fusi ESAT-6/CFP-10 *Mycobacterium tuberculosis* (Galur Indonesia): Ekspresi TNF- α , IL-17 dan Sel T CD4+ Pada Kultur PBMC 160
Eko Prasetyo, Triwahju Astuti, Nunuk Sri Muktiati, Maimun Z Arthamin
- Pengaruh *Allopurinol* Terhadap Kadar *Glutathione Sulfhydryl* (GSH), *Six Minute Walking Test*, dan Skor CAT Pasien PPOK Stabil 169
Samuel, Suradi, Yusup Subagio Sutanto
- Prevalens Ototoksik pada Pasien Tuberkulosis Resistan Obat dan Faktor-Faktor yang Berhubungan di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan 180
Ismulat Rahmawati, Fathiyah Isbaniah, Heidy Agustin, Raden Ena Sarikencana
- Digital Index* Jari Tangan dengan Diagnosis Jari Tabuh: Cara Pengukuran untuk Menentukan Diagnosis Jari Tabuh 196
Rahardjo Darmanto Djojodibroto, Asri Said, Nurul Shahirah Abdul Shukor, Sim Chun Yang
- Hubungan Pola Kuman dengan Derajat Obstruksi (VEP₁) pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Eksaserbasi Akut 204
Rianti Tarigan, Amira P. Tarigan, Dian Dwi Wahyuni, Putri C. Eyanoe
- ### Tinjauan Pustaka
- Infeksi Jamur Paru di Indonesia: Situasi Saat Ini dan Tantangan di Masa Depan 210
Anna Rozaliyani, Anwar Jusuf, Priyanti ZS, Erlina Burhan, Diah Handayani, Henie Widowati, Satria Pratama, Findra Setianingrum

Pengaruh *Allopurinol* Terhadap Kadar *Glutathione Sulfhydryl* (GSH), *Six Minute Walking Test*, dan Skor CAT Pasien PPOK Stabil

Samuel, Suradi, Yusup Subagio Sutanto

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

Abstrak

Latar belakang: Stres oksidatif pada PPOK menyebabkan cedera otot lurik dan memperburuk gejala klinis. *Allopurinol* sebagai antioksidan dapat mengurangi stres oksidatif sehingga terjadi perbaikan gejala klinis serta kapasitas latihan pada pasien PPOK. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh pemberian *allopurinol* terhadap kadar GSH, *six minute walking test* (6MWT), dan skor COPD assessment test (CAT) pasien PPOK stabil.

Metode: Uji klinis dengan pre dan post-test group design pada pasien PPOK stabil grup C dan D dilakukan di poliklinik Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta bulan Januari-Februari 2018 secara purposive sampling. Subjek penelitian dibagi menjadi kelompok perlakuan yang mendapat *allopurinol* 300 mg/hari selama empat minggu dan kelompok kontrol yang tidak diberikan *allopurinol*. Kadar GSH, 6MWT, dan skor CAT diukur pada awal dan setelah empat minggu pada kedua kelompok.

Hasil: Total 37 subjek PPOK stabil grup C dan D ikut dalam penelitian ini. Kelompok perlakuan menunjukkan penurunan kadar GSH ($52,58 \pm 38,39$) $\mu\text{g/ml}$ serta skor CAT ($10,37 \pm 4,46$) dan terdapat perbedaan bermakna dibanding kontrol ($P < 0,005$). Kelompok perlakuan mengalami peningkatan 6MWT secara bermakna ($P = 0,005$) dibandingkan kelompok kontrol ($P = 0,109$) tetapi perbedaan peningkatan ini tidak bermakna dengan $P = 0,057$.

Kesimpulan: Pemberian *allopurinol* dapat menurunkan kadar GSH, meningkatkan hasil 6MWT, dan menurunkan skor CAT pasien PPOK stabil grup C dan D. (*J Respir Indo*. 2019; 39(3): 169-79)

Kata kunci: PPOK, *allopurinol*, GSH, 6MWT, CAT

The Effects of *Allopurinol* on *Glutathione Sulfhydryl* (GSH) Serum Level, *Six Minute Walking Test*, and CAT Score of COPD Patients

Abstract

Background: Stress oxidative in COPD impairs striated muscle thus worsening COPD symptoms. *Allopurinol* as antioxidant reduces stress oxidative so it can improve exercise capacity and clinical symptoms. The aims of this study were to analyze the effects of *allopurinol* on GSH serum level, *six minute walking test* (6MWT), and COPD assessment test (CAT) score of COPD patients.

Methods: This study was a pre and post test clinical trial held in pulmonology outpatient clinic in Dr. Moewardi General Hospital Surakarta from January to February 2018 using purposive sampling. The COPD group C and D patients were categorized as intervention group which received *allopurinol* 300 mg/day for 4 weeks and control group which did not receive *allopurinol*. *Glutathione sulfhydryl* serum level, 6MWT, and CAT score were measured at baseline and after 4 weeks in both groups.

Results: A total of 37 stable COPD group C and D patients were included in this study. The intervention group showed decreased GSH level ($52,58 \pm 38,39$) $\mu\text{g/ml}$ and CAT score ($10,37 \pm 4,46$) which were statistically significant compared to control group ($P < 0,005$). The intervention group also showed significant increased of 6MWT ($P = 0,005$) while control group showed no significant increased ($P = 0,109$) however the 6MWT differences in both groups were not significant with $P = 0,057$.

Conclusion: *Allopurinol* decreased GSH serum level, increased 6MWT, and decreased CAT score of stable COPD group C and D patients. (*J Respir Indo*. 2019; 39(3): 169-79)

Keywords: COPD, *allopurinol*, GSH, CAT

Korespondensi: Samuel
Email: samuel.sunarso@uph.edu

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit paru dengan prevalensi yang semakin lama semakin meningkat akibat peningkatan paparan gas berbahaya serta usia harapan hidup yang semakin panjang. Asap rokok atau gas berbahaya merupakan penyebab utama PPOK. Populasi laki-laki, perokok, dan usia lebih dari 40 tahun lebih sering menderita PPOK. Prevalensi PPOK secara global menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2012 sebesar 11,7%. Angka prevalensi PPOK di Indonesia pada tahun 2012 sebesar 4,5% dan diperkirakan akan terus meningkat setiap tahunnya.¹⁻³

Tujuan yang ingin dicapai dalam penatalaksanaan pasien PPOK stabil adalah mencegah progresivitas penyakit, mengobati eksaserbasi, mengurangi gejala sesak, memperbaiki kapasitas latihan, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi mortalitas. Terapi standar medikamentosa yang sudah ada selama ini belum mampu sepenuhnya mencapai tujuan tersebut karena hanya menggunakan bronkodilator serta anti-inflamasi saja dan belum mencakup keseluruhan proses patogenesis PPOK. Penelitian untuk mengetahui efektivitas pemberian terapi tambahan pada terapi standar PPOK saat ini telah banyak dilakukan dengan tujuan untuk menghentikan progresivitas penyakit secara efektif. Pemberian antioksidan sebagai terapi tambahan pada PPOK diharapkan mampu meningkatkan efektivitas tatalaksana PPOK stabil.^{1,4,5}

Stres oksidatif, inflamasi, ketidakseimbangan protease dengan antiprotease dan apoptosis merupakan proses yang mendasari terjadinya kerusakan saluran napas serta paru yang *irreversible* pada PPOK. Sumber oksidan dapat berasal dari selular yaitu respirasi mitokondrial, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen* (NADPH) *oxidase*, *xanthine oxidase* (XO) dan dari lingkungan yaitu asap rokok, gas berbahaya, atau polusi udara. *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang terbentuk menyebabkan kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA), lipid, protein, serta memediasi proses

inflamasi yang menyebabkan kerusakan struktur saluran napas sehingga menimbulkan obstruksi saluran napas dan sesak napas.^{2,6,7}

Hypoxanthine terbentuk saat pemecahan *adenosine triphosphate* (ATP) akibat kontraksi otot lurik saat beraktivitas. Enzim XO berfungsi mengubah *hypoxanthine* menjadi *xanthine* kemudian mengubahnya menjadi asam urat melalui proses oksidasi dengan melepaskan ROS dan diubah menjadi hidrogen peroksida (H₂O₂) yang menyebabkan terjadinya disfungsi endotel dan cedera jaringan otot. Oksidan yang terbentuk dinetralkan oleh antioksidan endogen dalam tubuh yaitu *Glutathione sulfhydryl* (GSH) yang berasal dari hepar dan akan berikatan dengan ROS membentuk *glutathione disulfide* (GSSG). *Glutathione disulfide* merupakan penanda hayati stres oksidatif pada PPOK dan dapat diubah kembali menjadi GSH oleh enzim *glutathione reductase* (GR). Cedera otot lurik akibat ROS dan hipoksemia yang terjadi menyebabkan disfungsi otot diafragma, otot rangka, serta gejala sesak napas. Kualitas hidup pasien PPOK terutama grup C dan D menjadi rendah akibat sesak napas dan disfungsi aktivitas harian yang dapat dinilai dengan kuesioner *chronic obstructive pulmonary disease assessment test* (CAT) dan *six minutes walking test* (6MWT) pada pasien PPOK stabil. Stres oksidatif dapat terus berlangsung pada pasien PPOK terutama bekas perokok akibat pelepasan ROS pada proses inflamasi oleh neutrofil.^{2,5,8-11}

Allopurinol merupakan *xanthine oxidase inhibitor* dan dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada PPOK stabil. Pemberian *allopurinol* sebagai antioksidan dapat mencegah pembentukan ROS yang dapat dilihat melalui kadar GSH serum. Efek antioksidan tersebut diharapkan mengurangi kerusakan morfologi otot sehingga mengurangi kerusakan jaringan otot rangka dan memperbaiki kapasitas latihan pasien PPOK stabil. Dosis yang digunakan sebagai antioksidan adalah 300 miligram (mg) per hari dalam dosis tunggal atau terbagi.^{9,12}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *allopurinol* sebagai regulator stres oksidatif melalui penilaian kadar GSH, 6MWT,

dan skor CAT pasien PPOK stabil grup C dan D. Pasien PPOK stabil grup C dan D tetap mendapatkan tatalaksana standar menurut pedoman *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) 2017. Belum pernah dilakukan penelitian serupa hingga saat ini sejauh pengetahuan peneliti. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan suatu usulan tatalaksana tambahan baru bagi pasien PPOK stabil terutama grup C dan D.

METODE

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *single blind quasi* eksperimental dengan desain *pretest* dan *posttest*. Penelitian dilaksanakan di Poliklinik Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Januari sampai Februari 2018. Populasi penelitian adalah penderita PPOK rawat jalan grup C dan D di Poliklinik Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Januari sampai Februari 2018. Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok perlakuan yang diberikan *allopurinol* 300 mg dosis tunggal selama empat minggu (28 hari) dan kelompok kontrol yang tidak diberikan *allopurinol*.

Penanda hayati serum GSSG belum tersedia di Indonesia sehingga penelitian ini menggunakan serum GSH. Subjek penelitian pada masing-masing grup diperiksa kadar serum GSH, kadar serum asam urat, uji 6MWT, dan skor CAT pada saat awal dan akhir penelitian. Pengukuran kadar GSH dilakukan dengan GSH ELISA Kit dari Elabscience. Sampel darah vena diambil 5 ml. Kadar GSH dan asam urat diukur dengan menggunakan metode enzimatik dengan spektrofotometri. Sampel darah didiamkan selama dua jam pada suhu ruang agar menggumpal kemudian dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 1000x gauge selama 15 menit. Serum yang terbentuk diambil untuk dilakukan pemeriksaan.

Evaluasi efek samping obat dilakukan melalui telepon dan pada saat pasien kontrol di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Seluruh subjek penelitian pada kelompok perlakuan tidak ada yang mengalami efek samping obat yang

berat seperti alergi selama mengikuti penelitian ini dan terjadi penurunan kadar asam urat yang bermakna pada kelompok perlakuan tetapi masih dalam batas normal.

Kriteria inklusi yaitu pasien PPOK stabil grup C dan D yang telah terdiagnosis dan bersedia mengikuti penelitian dengan persetujuan tertulis. Kriteria eksklusi yaitu pasien yang mengalami eksaserbasi akut, menderita infeksi paru dan di luar paru, kelainan ginjal akut dan kronik, *diabetes melitus*, penyakit jantung, kelainan neuromuskuloskeletal, keganasan di paru dan luar paru, perokok aktif, kadar asam urat <4 mg/dl, mengkonsumsi obat *allopurinol*, antioksidan lain yaitu vitamin C dan E, diuretik, *cyclophosphamide*, *probenecid*, dan antikoagulan paling lambat satu minggu sebelum dilakukan penelitian, dan post operasi toraks atau abdomen.

Penentuan sampel penelitian dengan cara *purposive sampling* yaitu dengan teknik pertimbangan yang telah ditetapkan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah sampel yang dibutuhkan sesuai perhitungan rumus adalah 14 subjek. Perkiraan jumlah subjek yang tidak dapat meneruskan penelitian adalah 10%, sehingga jumlah sampel dari rumus diatas ditambah 10% dari 14 yaitu 1,4 dibulatkan menjadi 1 tambahan. Total jumlah subjek penelitian untuk masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol yaitu minimal 15 sampel.

Data terbagi atas data nominal (kategorikal) dan data numerik kemudian dibandingkan antara kelompok perlakuan dan kontrol untuk mengetahui normalitas distribusi setelah itu ditentukan uji statistik yang akan digunakan. Variabel karakteristik yang bersifat kualitatif dengan data nominal (kategorikal) yaitu jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, status merokok, dan grup PPOK dilakukan uji beda dengan uji *Chi Square* atau uji *Fisher's Exact*. Variabel karakteristik yang bersifat kuantitatif dengan data numerik yaitu umur, berat badan, tinggi badan, IMT, eksaserbasi per tahun, dan kadar asam urat disajikan dengan menggunakan *mean* (rata-rata) \pm *standard deviation* (simpangan baku) setelah diuji normalitas dengan

uji *Shapiro-Wilk*. Penelitian ini telah dinyatakan layak etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi/Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

HASIL

Penelitian ini melibatkan 38 subjek pasien PPOK stabil grup C dan D yang bersedia mengikuti penelitian. Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok yaitu 19 orang di kelompok perlakuan dan 19 orang di kelompok kontrol. Satu orang subjek penelitian pada kelompok kontrol mengalami kecelakaan lalu lintas dan mengundurkan diri sehingga tidak melanjutkan penelitian ini. Jumlah total subjek penelitian yang masuk kriteria inklusi dan dapat mengikuti penelitian ini sampai selesai sebanyak 37 orang yaitu 19 orang di kelompok perlakuan dan 18 orang di kelompok kontrol. Subjek penelitian mendapat terapi PPOK rutin sesuai GOLD 2017 yang biasa diterima oleh pasien sebelum penelitian ini yaitu kombinasi LAMA + LABA + ICS sebesar 89,5% pada kelompok perlakuan dan 72,2% pada kelompok kontrol, sedangkan selebihnya mendapat kombinasi LABA + ICS saja sebesar 10,5% pada kelompok perlakuan dan 27,8% pada kelompok kontrol.

Karakteristik dasar pada penelitian adalah umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, berat badan, tinggi badan, indeks masa tubuh (IMT), status merokok, eksaserbasi per tahun, dan grup PPOK. Variabel umur, berat badan, tinggi badan, IMT, dan asam urat berdistribusi normal sehingga uji homogenitas dilakukan dengan menggunakan uji beda *t independent* atau tidak berpasangan sementara variabel eksaserbasi per tahun memiliki distribusi yang tidak normal sehingga uji homogenitas dilakukan dengan uji *Mann-Whitney*.

Data karakteristik jenis kelamin diperoleh pasien laki-laki pada kelompok perlakuan sebanyak 16 orang (84,2%) dan kelompok kontrol sebanyak 15 orang (83,3%). Pasien dengan jenis kelamin perempuan pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol masing-masing sebanyak 3 orang (15,8% dan 16,7%). Rerata umur subjek penelitian

pada kelompok perlakuan adalah sebesar $65,32 \pm 5,99$ tahun sedangkan kelompok kontrol sebesar $65,83 \pm 7,51$ tahun dan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok. Pendidikan subjek penelitian sebagian besar adalah sekolah dasar (SD) sedangkan pekerjaan subjek penelitian pada kelompok perlakuan sebagian besar adalah swasta dan tidak ditemukan perbedaan yang bermakna untuk variabel pendidikan dan pekerjaan pada kedua kelompok dengan nilai $P=0,479$ untuk pendidikan dan $P=0,484$ untuk pekerjaan.

Status merokok dibagi menjadi perokok dan tidak merokok. Kategori perokok dibagi berdasarkan indeks *Brinkmann* (IB) ringan, sedang, dan berat secara berurutan dengan nilai $P=0,537$ yang berarti tidak ada perbedaan bermakna di antara kedua kelompok. Adapun kategori PPOK grup C pada kelompok perlakuan sebanyak 3 orang (15,8%) dan kelompok kontrol sebanyak 5 orang (27,8%) sedangkan PPOK grup D sebagian besar terdapat pada kelompok perlakuan yaitu 16 orang (84,2%) dan kelompok kontrol sebanyak 13 orang (72,2%) tetapi nilai $P=0,314$ sehingga tidak terdapat perbedaan bermakna grup PPOK pada kedua kelompok.

Besar rerata kadar asam urat pada kedua kelompok tidak menunjukkan terdapat perbedaan bermakna dengan nilai $P=0,642$. Kadar asam urat pada kelompok perlakuan setelah diberi *allopurinol* kadarnya menurun secara bermakna. Perbedaan penurunan kadar asam urat antara kedua kelompok menunjukkan bahwa pada subjek kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar $1,46 \pm 1,31$ mg/dl sedangkan pada subjek kelompok kontrol sebesar $0,00 \pm 0,97$ mg/dl dengan nilai $P=0,000$. Penurunan kadar asam urat pada kelompok perlakuan masih dalam batas normal kadar asam urat yaitu antara 2,4 sampai 6,1 mg/dl. Rerata jumlah eksaserbasi per tahun pada kelompok perlakuan adalah $1,58 \pm 0,69$ kali sedangkan pada kelompok kontrol adalah $1,50 \pm 0,79$ kali tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna pada kedua kelompok ($P=0,620$).

Data karakteristik subjek dan variabel penelitian antara kedua kelompok baik data kualitatif

maupun kuantitatif memiliki nilai $P > 0,05$ dengan demikian dapat dinyatakan bahwa data karakteristik subjek penelitian antara kedua kelompok secara statistik homogen. Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok		P
	Perlakuan (n = 19)	Kontrol (n = 18)	
Jenis Kelamin ³			
Lak-laki	16(84,2%)	15(83,3%)	0,942
Perempuan	3(15,8%)	3(16,7%)	
Umur ¹	65,32±5,99	65,83±7,51	0,968
Pendidikan ³			
Tidak Sekolah	1 (5,3%)	0 (0,0%)	
SD	10 (52,6%)	7 (38,9%)	
SLTP	3 (15,8%)	3 (16,7%)	0,479
SMA/STM	5 (26,3%)	5 (27,8%)	
D2	0 (0,0%)	2 (11,1%)	
D3	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
Pekerjaan ³			
Tentara/Polri	2 (10,5%)	1 (5,6%)	
PNS	2 (10,5%)	2 (11,1%)	
Guru	0 (0,00%)	1 (5,6%)	
Swasta	6 (31,6%)	2 (11,1%)	
Buruh	2 (10,5%)	6 (33,3%)	
Petani	2(10,5%)	2(11,1%)	
Ibu RT	3(15,8%)	2(11,1%)	0,484
Satpam	0(0,00%)	1(5,6%)	
Bidan	0(0,00%)	1(5,6%)	
Perangkat Desa	1(5,3%)	0(0,00%)	
Tukang Becak	1(5,3%)	0(0,00%)	
BB ¹	52,16±11,35	53,39±11,34	0,065
TB ¹	159,42±6,35	161,56±4,69	0,320
IMT ¹	20,60±4,81	20,53±4,59	0,132
Asam Urat ¹	5,48±1,11	5,21±1,41	0,642
Status Merokok ³			
Perokok			
IB Ringan	1(5,3%)	0(0,0%)	
IB Sedang	9(47,4%)	6(33,3%)	
IB Berat	6(31,6%)	9(50%)	0,537
Tidak merokok	3(15,8%)	3(16,7%)	
Group PPOK ³			
C	3(15,8%)	5(27,8%)	
D	16(84,2%)	13(72,2%)	0,314
Eksaserbasi per tahun ²	1,58±0,69	1,50±0,79	0,620

Ket: ¹ uji beda dengan *independent sample t test*; ² uji beda dengan uji *Mann-Whitney*; ³ uji *chi square*
 SD=sekolah dasar; SLTP=sekolah lanjutan tingkat pertama; SMA=sekolah menengah atas; STM=sekolah teknik mesin; D2=diploma dua; D3=diploma tiga; PNS=pegawai negeri sipil; RT=rumah tangga; BB=berat badan; TB=tinggi badan; IMT=indeks massa tubuh; IB=indeks Brinkman; PPOK=penyakit paru obstruktif kronik

Kadar *Glutathione Sulfhydryl* (GSH) antara sebelum (*pre*) dan sesudah (*post*) pada masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol serta perbandingan perubahan kadar GSH antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 2.

Kadar *Glutathione Sulfhydryl* (GSH) sebelum diberi perlakuan (*pre* perlakuan) mempunyai nilai rerata sebesar 97,80±25,64 µg/ml dan setelah diberi *allopurinol* 300 mg selama 4 minggu (*post*

perlakuan) rerata kadarnya menurun sebesar 45,22±23,52 µg/ml dan penurunan kadar GSH ini bermakna dengan $P=0,0001$. Kadar GSH kelompok kontrol sebelum penelitian dengan menggunakan terapi standar (*pre* kontrol) didapatkan nilai rerata 99,19±32,23 µg/ml dan setelah penelitian hanya dengan pemberian terapi standar (*post* kontrol) juga mengalami penurunan dengan nilai rerata 89,85±35,84 µg/ml namun tidak berbeda secara bermakna dengan $P=0,291$.

Perubahan antara kedua kelompok menunjukkan bahwa pada pasien kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar 52,58±38,39 µg/ml dan pada pasien kelompok kontrol sebesar 9,34±36,35 µg/ml. Perbedaan perubahan kadar GSH (*post-pre*) antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik bermakna dengan $P=0,001$.

Tabel 2. Kadar *Glutathione Sulfhydryl* (GSH) *Pre*, *Post*, dan Perbedaan pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol

Kelompok	Kadar <i>Glutathione Sulfhydryl</i> Serum			
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	P	Δ (<i>Post-Pre</i>)
Perlakuan	97,80±25,64	45,22±23,52	0,0001 ¹	-52,58±38,39
Kontrol	99,19±32,23	89,85±35,84	0,291 ¹	-9,34±36,35
P	0,558 ²	0,0001 ²		0,001 ²

Keterangan: ¹ uji beda dengan uji *paired sample t test*
² uji beda dengan uji *Mann Whitney*.

Six-minute walking test antara sebelum (*pre*) dan sesudah (*post*) penelitian pada masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol serta perbandingan perubahan *six-minute walking test* (6MWT) antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. *Six-Minute Walking Test* (6MWT) *Pre*, *Post*, dan Perbedaan pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol

Kelompok	<i>Six-minute walking test</i> (6MWT)			
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	P	Δ (<i>Post-Pre</i>)
Perlakuan	255,05±67,23	265,00±62,08	0,005 ¹	9,95±13,73
Kontrol	227,72±38,42	233,33±38,56	0,109 ¹	5,61±14,08
P	0,141 ²	0,073 ²		0,057 ³

Keterangan: ¹ uji beda dengan *paired sample t test*,
² uji beda dengan *independent sample t test*,
³ uji beda dengan *Mann Whitney*.

Hasil uji 6MWT sebelum diberi perlakuan (*pre* perlakuan) mempunyai nilai rerata sebesar 255,05±67,23 m dan setelah diberi *allopurinol* 300 mg (*post* perlakuan) meningkat dengan rerata sebesar 265,00±62,08 m dengan $P=0,005$ yang berarti mengalami peningkatan jarak secara

bermakna. *Six-minute walking test* kelompok kontrol sebelum penelitian dengan pemberian terapi standar (*pre* kontrol) ditemukan rata-rata 227,72±38,42 m dan setelah penelitian (*post* kontrol) meningkat juga dengan nilai rata-rata 233,33±38,56 m akan tetapi tidak mengalami peningkatan yang bermakna dengan $P=0,109$.

Perubahan antara kedua kelompok menunjukkan bahwa pada pasien kelompok perlakuan terjadi peningkatan dengan rerata 9,95±13,73 m dan pada pasien kelompok kontrol sebesar 5,61±14,08 m. Perbedaan perubahan 6MWT (*post-pre*) antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik tidak bermakna dengan nilai $P=0,057$.

Skor CAT antara sebelum (*pre*) dan sesudah (*post*) penelitian pada masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol serta perbandingan perubahan Skor *COPD assessment test* (CAT) antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Skor *COPD assessment test* (CAT) *Pre*, *Post*, dan Perbedaan pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol

Kelompok	Skor <i>COPD assessment test</i> (CAT)			
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P</i>	Δ (<i>Post-Pre</i>)
Perlakuan	22,53±7,60	12,16±4,63	0,0001 ¹	-10,37±4,46
Kontrol	18,67±7,38	17,50±7,70	0,085 ¹	-1,17±2,71
<i>P</i>	0,118 ²	0,014 ³		0,0001 ²

Keterangan: ¹ uji beda dengan uji *paired sample t*,
² uji beda dengan *Mann-Whitney*,
³ uji beda dengan *independent sample t test*.

Skor CAT sebelum diberi perlakuan (*pre* perlakuan) mempunyai nilai rerata sebesar 22,53±7,60 dan setelah diberi *allopurinol* 300 mg (*post* perlakuan) rerata skor CAT menurun menjadi 12,16±4,63. Penurunan skor CAT pada kelompok perlakuan ini bermakna secara statistik dengan $P=0,0001$. Kelompok kontrol sebelum penelitian dengan hanya menggunakan terapi standar (*pre* kontrol) didapatkan rata-rata skor CAT adalah 18,67±7,38 dan setelah penelitian dengan tetap hanya menggunakan terapi standar (*post* kontrol) menunjukkan penurunan nilai rata-rata menjadi 17,50±7,70 tetapi penurunan ini tidak bermakna dengan $P=0,085$.

Perubahan antara kedua kelompok menunjukkan bahwa pada subjek kelompok

perlakuan terjadi penurunan skor CAT sebesar 10,37±4,46 dan pada kelompok kontrol sebesar 1,17±2,71. Perbedaan perubahan Skor CAT (*post-pre*) antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik bermakna dengan $P=0,0001$.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *allopurinol* terhadap kadar GSH, 6MWT, dan skor CAT pada pasien PPOK stabil grup C dan D. *Allopurinol* terbukti dapat berperan sebagai anti stres oksidatif yang dinilai melalui perubahan yang terjadi pada kadar GSH serum. Variabel karakteristik dasar dan variabel penelitian dibandingkan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dengan terlebih dahulu dilakukan uji normalitas distribusi data sebagai dasar pemilihan uji statistik yang akan digunakan.

Data karakteristik dasar subjek penelitian baik data kualitatif maupun data kuantitatif pada kedua kelompok memiliki nilai $P>0,05$ sehingga dapat dinyatakan bahwa karakteristik dasar subjek pada kedua kelompok penelitian ini adalah homogen secara statistik. Jumlah subjek laki-laki lebih banyak bila dibandingkan dengan perempuan pada penelitian ini dan data ini sesuai dengan hasil penelitian terdahulu oleh Raharjo¹³ pada tahun 2017.¹³

Pendidikan dan pekerjaan dapat pula mempengaruhi terjadinya PPOK. Tingkat pendidikan yang rendah berhubungan dengan rendahnya pengetahuan terhadap bahaya merokok, asap rokok, dan pajanan partikel atau gas berbahaya lainnya terhadap kesehatan terutama kesehatan paru. Subjek penelitian ini sebagian besar memiliki tingkat pendidikan yang masih rendah yaitu SD pada kelompok perlakuan 10 orang (52,6%) sedangkan kelompok kontrol 7 orang (38,9%) dan memiliki kesamaan dengan penelitian oleh Widyastuti¹⁴ tahun 2017 yaitu 10 orang (55,6%) pada kelompok pedometer (perlakuan) dan 12 orang (66,7%) pada kelompok *treadmill* (kontrol).¹⁴

Mayoritas pekerjaan subjek penelitian pada kelompok perlakuan adalah swasta baik sebagai

pegawai maupun wiraswasta sedangkan kelompok kontrol adalah buruh. Riwayat pekerjaan memberikan gambaran status sosio ekonomi seseorang. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases* menyatakan bahwa sosio ekonomi rendah merupakan faktor risiko PPOK. Hubungan sosio ekonomi yang rendah dengan risiko terjadinya PPOK belum dapat dipahami dengan jelas, diduga hal tersebut berhubungan dengan paparan polutan diluar dan didalam ruangan, keramaian, nutrisi yang buruk, infeksi dan faktor lainnya yang berhubungan dengan sosio ekonomi.¹

Rerata usia subjek penelitian ini adalah 65,32 tahun pada kelompok perlakuan dan 65,83 tahun pada kelompok kontrol, sedikit lebih tua bila dibandingkan dengan penelitian Mustadi¹⁵ pada tahun 2016 dengan rerata usia subjek pada kelompok perlakuan adalah 63,80 tahun dan 64,13 tahun untuk kontrol. Berat badan dan IMT kedua kelompok didapatkan tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok dengan $P=0,065$ dan $P=0,132$ secara berurutan. Rerata tinggi badan subjek pada kedua kelompok juga tidak berbeda bermakna ($P=0,320$) yaitu 159,42 cm untuk kelompok perlakuan dan 161,56 cm untuk kelompok kontrol.¹⁵

Status merokok subjek penelitian ini sama antara kelompok perlakuan dan kontrol yaitu di atas 80% adalah perokok. Paparan asap rokok subjek penelitian diklasifikasikan sesuai dengan IB dan sebagian besar berada pada kategori sedang yaitu 47,4% pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol berada pada kategori berat sebesar 50%. Kebiasaan merokok yang masih tinggi merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi peningkatan kejadian PPOK.³

Pengelompokan grup PPOK berdasarkan GOLD tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kedua kelompok dengan sebagian besar berada pada grup D yaitu 84,2% untuk kelompok perlakuan dan 72,2% kelompok kontrol. Rerata kadar asam urat serum pada kelompok perlakuan dan kontrol kurang lebih sama dan tidak berbeda secara bermakna yaitu secara berurutan 5,48 mg/dl

dan 5,21 mg/dl. Hasil uji homogenitas data karakteristik dasar subjek dan variabel penelitian pada kedua kelompok menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna maka kedua kelompok dapat dinyatakan homogen secara statistik dan layak untuk diuji perbandingan variabel yang akan diteliti.

Glutathione sulfhydryl merupakan molekul thiol yang memiliki berat molekul yang rendah dan berfungsi sebagai antioksidan endogen. Fungsi antioksidan GSH terdapat pada ikatan *sulfhydryl cysteine* yang terjadi ketika *glutamine* berikatan dengan *cysteine*. Gugus *sulfhydryl* akan mengalami oksidasi ketika GSH bereaksi dengan ROS antara lain H_2O_2 sehingga terbentuk H_2O dan *glutathione disulfide* (GSSG) yang merupakan gabungan dua molekul GSH melalui gugus *sulfhydryl* yang teroksidasi menjadi jembatan *disulfide* dengan bantuan enzim *glutathione peroxidase* (GPX). Bentuk GSSG dapat diubah kembali menjadi bentuk GSH dengan bantuan enzim *glutathione reductase* (GSR) dengan menggunakan NADPH sebagai kofaktor. *Glutathione sulfhydryl* plasma berasal dari hepar. Molekul GSH keluar dari hepar dan masuk ke dalam sel dengan bantuan enzim γ *glutamyl transpeptidase*. Organ yang terutama menggunakan GSH produksi dari hepar ini sebagai antioksidan adalah paru, ginjal, dan usus.¹⁶

Kadar normal GSH serum adalah 55–65 $\mu\text{g/ml}$. Kadar GSH awal subjek penelitian ini melebihi kadar normal GSH yaitu $97,80 \pm 25,64 \mu\text{g/ml}$ pada kelompok perlakuan dan $99,19 \pm 32,23 \mu\text{g/ml}$ pada kelompok kontrol yang mungkin disebabkan oleh meningkatnya kadar oksidan di dalam tubuh subjek penelitian. Rasio GSH/GSSG merupakan indikator untuk mengetahui terjadinya stres oksidatif dalam tubuh tetapi kadar GSSG belum dapat diperiksa dalam penelitian ini karena *kit* pemeriksaan belum tersedia.⁹

Hasil akhir penelitian ini menunjukkan bahwa kadar GSH mengalami penurunan secara bermakna pada kelompok perlakuan setelah diberikan *allopurinol* 300 mg per hari selama empat minggu bila dibandingkan kelompok kontrol yaitu $52,58 \pm 38,39 \mu\text{g/ml}$ dan $9,34 \pm 36,35 \mu\text{g/ml}$ secara

berurutan dengan nilai $p=0,001$ yang berarti pemberian *allopurinol* 300 mg menurunkan secara bermakna kadar GSH pada subjek penelitian. *Allopurinol* pada penelitian ini berperan sebagai antioksidan dengan menghambat kerja enzim XO sehingga pembentukan radikal bebas baik RNS maupun ROS endogen tidak terjadi serta mengurangi kerusakan morfologi otot yaitu edema dalam serat otot dan mitokondria. Penelitian Ichinose dkk¹² melaporkan bahwa pemberian *allopurinol* 300 mg/hari sebagai XO inhibitor selama empat minggu dapat menekan produksi *peroxynitrite* serta RNS lain.

Penelitian oleh Heunks dkk⁹ mengatakan bahwa pemberian *allopurinol* 300 mg/hari selama dua hari menurunkan terbentuknya GSSG dan MDA akibat kontraksi otot saat beraktivitas. Pemberian *allopurinol* sebagai antioksidan eksogen diperkirakan menyebabkan penurunan produksi GSH sebagai antioksidan endogen sehingga pada penelitian ini didapatkan kadar GSH yang menurun secara bermakna pada subjek di kelompok perlakuan.^{9,10,12} Hal ini membuktikan pemberian *allopurinol* 300 mg/hari selama empat minggu memiliki efek sebagai regulator stres oksidatif yang dapat menurunkan kadar GSH serum pasien PPOK stabil grup C dan D.

Pasien PPOK mengalami penurunan kapasitas latihan akibat pengurangan massa otot, sesak napas, dan obstruksi saluran napas. Uji 6MWT merupakan metode yang paling banyak digunakan pada program rehabilitasi paru karena mudah, murah, praktis, dan sering digunakan sebagai indikator terpercaya dalam menilai kemungkinan suatu modalitas terapi baru dapat memberikan perubahan kapasitas latihan pada pasien PPOK oleh karena itu penelitian ini menggunakan uji 6MWT untuk menilai kapasitas latihan subjek penelitian. Perbedaan jarak tempuh minimal atau *minimal important difference* (MID) yang dapat dikatakan bermakna pada pasien penyakit paru kronik berdasarkan *European Respiratory Society* (ERS) dan *American Thoracic Society* (ATS) *guideline* adalah 30 m.^{17,18}

Pemberian *allopurinol* sebagai antioksidan dapat mengurangi kerusakan morfologi otot yaitu

edema dalam serat otot dan mitokondria sehingga diharapkan dapat mengurangi kerusakan jaringan otot rangka penderita PPOK termasuk otot diafragma sehingga mengurangi gejala sesak napas dan memperbaiki kapasitas latihan pada pasien PPOK stabil. Hasil penelitian ini didapatkan peningkatan kapasitas latihan yang dapat dilihat dari peningkatan nilai uji 6MWT sebesar $9,95 \pm 13,73$ m pada kelompok perlakuan dan bermakna secara statistik ($P=0,005$) sedangkan pada kelompok kontrol terjadi peningkatan tetapi tidak bermakna secara statistik ($P=0,109$). Perbedaan peningkatan nilai uji 6MWT antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut bila diuji secara statistik menunjukkan nilai $P=0,057$. Hasil penelitian ini belum dapat dibandingkan dengan penelitian lain karena sejauh pengetahuan peneliti ini merupakan penelitian pertama yang meneliti tentang pengaruh pemberian *allopurinol* terhadap kapasitas latihan pasien PPOK stabil grup C dan D.

Peningkatan hasil uji 6MWT kelompok perlakuan pada penelitian ini kemungkinan besar dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu pemberian *allopurinol* yang diduga memiliki efek mempengaruhi kerja otot rangka seperti dijelaskan di atas, subjek penelitian ini lebih dominan jenis kelamin laki-laki yang memiliki motivasi tinggi dalam melakukan uji 6MWT, dan juga sudah pernah melakukan uji 6MWT sebelumnya.¹⁹ Penelitian yang paling mendekati kesamaan dengan penelitian ini adalah penelitian pengaruh pemberian *L-Carnitine* sebagai suplemen untuk meningkatkan produksi energi di otot jantung dan otot rangka terhadap hasil uji 6MWT oleh Mustadi¹⁵ pada tahun 2016 yang menunjukkan bahwa pemberian *L-Carnitine* pada pasien PPOK stabil grup A,B,C, dan D dapat meningkatkan hasil uji 6MWT pada kelompok perlakuan secara bermakna secara statistik. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa pemberian *allopurinol* 300 mg/hari selama empat minggu dapat meningkatkan uji 6MWT pada pasien PPOK stabil grup C dan D.

Gejala klinis pasien PPOK stabil merupakan hal yang penting untuk dievaluasi. Perburukan gejala klinis dapat menghambat aktivitas sehari-hari pasien PPOK sehingga akan berdampak pada penurunan

kualitas hidup. Kuesioner CAT merupakan alat ukur kualitas hidup pasien PPOK yang paling sering digunakan karena mudah, cepat, dan telah tervalidasi sehingga penelitian ini menggunakan kuesioner CAT untuk menilai perubahan gejala klinis subjek penelitian pada kedua kelompok. Isi kuesioner CAT mencerminkan kondisi atau gejala klinis pasien PPOK stabil dengan berpedoman pada kriteria GOLD yang menyatakan gejala klinis pasien PPOK termasuk *less symptoms* apabila skor CAT < 10 dan *more symptoms* bila ≥ 10 . Nilai skor CAT juga dapat digunakan untuk memperkirakan risiko perburukan penyakit, terjadinya eksaserbasi, depresi, dan mortalitas pasien PPOK. Waktu yang diperlukan untuk mengisi kuesioner CAT sekitar 2-3 menit.^{1,20}

Hasil penelitian ini didapatkan perbaikan gejala klinis subjek penelitian pada kelompok perlakuan yang mendapatkan *allopurinol* 300 mg yang dapat dilihat dari penurunan skor kuesioner CAT. Kelompok perlakuan mengalami penurunan skor CAT sebesar $10,37 \pm 4,46$ sedangkan kelompok kontrol sebesar $1,17 \pm 2,71$. Perbedaan perubahan skor CAT antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik bermakna dengan $P=0,000$ sehingga membuktikan bahwa pemberian *allopurinol* 300 mg berpengaruh menurunkan nilai skor CAT pasien PPOK stabil grup C dan D secara bermakna yang berarti terjadi perbaikan kondisi atau gejala klinis pasien. Hasil penelitian ini belum dapat dibandingkan dengan penelitian lain karena sejauh pengetahuan peneliti ini merupakan penelitian pertama yang meneliti tentang pengaruh pemberian *allopurinol* terhadap gejala klinis pasien PPOK stabil grup C dan D. Penelitian yang paling mendekati adalah penelitian Puspitasari pada tahun 2015 dengan menggunakan *erdosteine* sebagai antioksidan pada pasien PPOK stabil dan mendapatkan hasil terjadi penurunan skor CAT secara bermakna pada kelompok perlakuan dan kontrol.²¹

Peningkatan skor kuesioner CAT dari *baseline* menunjukkan perburukan gejala klinis pasien PPOK sedangkan penurunan skor CAT menunjukkan sebaliknya yaitu perbaikan gejala klinis. Nilai minimal yang menggambarkan adanya perbaikan gejala klinis

adalah penurunan skor CAT sebesar 2-3 *point*.^{20,22} Pemberian *allopurinol* 300 mg/hari menghambat enzim XO dan mencegah terbentuknya radikal bebas sehingga proses stres oksidatif secara sistemik dapat dicegah. Cedera otot lurik akibat radikal bebas yang berlebihan juga dapat dicegah sehingga kontraktilitas otot pernapasan dan otot rangka mengalami perbaikan sehingga mengurangi gejala sesak napas dan disfungsi otot rangka perifer dengan demikian pasien PPOK mengalami perbaikan gejala klinis serta kapasitas latihan.^{9,10,12} Hal ini membuktikan bahwa pemberian *allopurinol* 300 mg/hari selama empat minggu dapat menurunkan skor CAT pada pasien PPOK stabil grup C dan D sehingga terjadi perbaikan gejala klinis.

KESIMPULAN

Pemberian *allopurinol* 300mg/hari selama 4 minggu berpengaruh menurunkan kadar GSH pasien PPOK stabil grup C dan D. Pemberian *allopurinol* 300mg/hari selama 4 minggu berpengaruh meningkatkan 6MWT pasien PPOK stabil grup C dan D. Pemberian *allopurinol* 300mg/hari selama 4 minggu berpengaruh menurunkan skor CAT pasien PPOK stabil grup C dan D.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Capetown: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc; 2017. p. 1-123.
2. Senior RM, Pierce RA, Atkinson J. Chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology, pathophysiology, pathogenesis, and $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior R, editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 613-45.

3. Amin M, Yunus F, Antariksa B, Djajalaksana S, Wiyono W, editors. PPOK Diagnosis Dan Penatalaksanaan. 1st ed. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia; 2016. p. 1-111.
4. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(7):543-59.
5. Rahman I. Pharmacological antioxidant strategies as therapeutic interventions for COPD. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(5):714-28.
6. Pirabbasi E, Cheragi M. Antioxidant supplementation among COPD: is it necessary? *Pakistan J Nutr*. 2012;11(5):501-6.
7. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest*. 2013;144(1):266-73.
8. Pouwels SD, Heijink IH, Hacken NHT. DAMPs activating innate and adaptive immune responses in COPD. 2013;10:1-12.
9. Heunks LMA, Dekhuijzen PNR. Respiratory muscle function and free radicals: from cell to COPD. *Thorax*. 2000;55(8):704-16.
10. Ryan MJ, Jackson JR, Hao Y, Leonard SS, Alway SE. Inhibition of xanthine oxidase reduces oxidative stress and improves skeletal muscle function in response to electrically stimulated isometric contractions in aged mice. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(1):38-52.
11. Macnee W, Vestbo J, Agusti A. COPD: pathogenesis and natural history. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus RC, Murray JF, et al, editors. *Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 751-89.
12. Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, Koarai A, Tomaki M, et al. Xanthine oxidase inhibition reduces reactive nitrogen species production in COPD airways. *Eur Respir J*. 2003;22(3):457-61.
13. Raharjo A. Pengaruh latihan harmonika pada kapasitas inspirasi, gejala sesak napas, kapasitas latihan, dan kualitas hidup penderita PPOK. [Thesis]. Departement of Pulmonology and Respiratory Medicine Medical Faculty: Sebelas Maret University; 2017.
14. Widyastuti K. Pengaruh exercise berjalan berbasis pedometer dan standar terhadap aktivitas fisik, gejala sesak napas, kapasitas exercise, dan kualitas hidup penderita PPOK stabil. [Thesis]. Departement of Pulmonology and Respiratory Medicine Medical Faculty: Sebelas Maret University; 2017.
15. Mustadi W. Pengaruh pemberian L-Carnitine terhadap kadar asam laktat, 6MWT, % VEP1, dan skor CAT penderita PPOK stabil. [Thesis]. Departement of Pulmonology and Respiratory Medicine Medical Faculty: Sebelas Maret University; 2016.
16. Morris D, Khurasany M, Nguyen T, Kim J, Guilford F, Mehta R, et al. Glutathione and infection. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2013;1830(5):3329-49.
17. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Spruit M. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:1373-86.
18. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-46.
19. Enright P. The Six-Minute Walk Test. *Respir Care*. 2003;48:783-5.
20. Karloh M, Mayer AF, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD assessment test: what do we know so far? a systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into gold stages. *Chest*.

2016;149(2):413-25.

21. Puspitasari Y. Peran erdosteine pada derajat obstruksi dan skor COPD assessment test (CAT) penderita PPOK stabil. [Thesis]. Departement of Pulmonology and Respiratory Medicine Medical Faculty: Sebelas Maret University; 2015.
22. Smid DE, Franssen FME, Houben-Wilke S, Vanfleteren LEGW, Janssen DJA, Wouters EFM, et al. Responsiveness and MCID estimates for CAT, CCQ, and HADS in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation: a prospective analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(1):53-8.