

JURNAL
RESPIROLOGI
INDONESIA

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



Pengaruh Omega 3 *Polyunsaturated Fatty Acids* terhadap Kadar IL-8 Serum, %VEP1, dan Skor *COPD Assessment Test* Penderita PPOK Stabil

Akurasi Diagnostik Pemeriksaan Kadar Adenosine Deaminase Cairan Pleura pada Efusi Pleura Tuberkulosis

Pengaruh Latihan Ketahanan Ekstremitas Bawah terhadap Nilai Ambilan Oksigen Maksimal (*VO2 Max*) pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Keterlambatan Diagnosis Kanker Paru Karena Kesalahan Diagnosis Sebagai Tubekulosis Paru

Rasio Neutrofil-Limfosit Sebelum Kemoterapi dan Respons Obyektif Kemoterapi Pasien Kanker Paru dengan Kemoterapi Berbasis Platinum

Hubungan Polimorfisme Gen Interferon Gamma +874T/A dan Interleukin-10 -1082G/A Pada Kesembuhan Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis*

Proporsi Ketergantungan Nikotin Pada Siswa SMA Menggunakan *Fagerstrom Test for Nicotine Dependence*

Pengaruh Pemberian *Nigella sativa* Semen Ekstrak Terhadap Kadar Prokalsitonin, TNF- α , dan Lama Perbaikan Klinis Penderita Pneumonia

Gagal Napas Pada Preeklampsia Berat Disertai Kardiomiopati Peripartum

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

Sekretariat

Ade Lies Oktorita
Irandi Putra Pratomo
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 Respirologi 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

Petunjuk bagi Penulis

1. Jurnal *Respirologi Indonesia* (JRI) hanya memuat naskah asli yang belum pernah diterbitkan sebelumnya atau saat bersamaan di terbitan lain.
2. Tema topik bahasan JRI berkenaan dengan topik kesehatan dan ilmu dasar dan klinis penyakit paru dan pernapasan. Topik-topik besar yang masuk ke dalam lingkup bahasan JRI adalah asma, faal paru, infeksi paru termasuk tuberkulosis, onkologi toraks, penyakit paru interstisial, hipertensi pulmoner, kedokteran presisi, pengendalian asap lingkungan dan tembakau, perawatan intensif, penyakit pernapasan gangguan tidur, penyakit paru kerja dan lingkungan, penyakit paru obstruktif kronik, dan pulmonologi intervensi dan gawat darurat napas.
3. Jenis naskah yang diterima JRI adalah artikel penelitian (kode jenis naskah ART), laporan kasus (kode jenis naskah CAS) dan tinjauan pustaka (kode jenis naskah REV).
4. Penulis yang mengajukan penerbitan naskah ke JRI harus telah terdaftar melalui prosedur registrasi di *JRI Online*. Harap mengunjungi tautan berikut untuk registrasi baru: <http://jurnalrespirologi.org/> dan bacalah instruksi yang tercantum pada "PETUNJUK REGISTRASI PENGGUNA" sebelum memulai registrasi.
5. Naskah bahasa Indonesia diketik sesuai dengan Pedoman Umum Ejaan Bahasa Indonesia (PUEBI) secara relevan, jelas, lugas dan ringkas.
6. Naskah diketik komputer menggunakan aplikasi Microsoft® Word dan disimpan dalam format *file* .docx. Naskah diketik dengan *font* Times New Roman ukuran 12 pada ukuran A4 dengan jarak 2 (dua) spasi, satu kolom dan *justify*. Naskah diberi batas (margin) atas, bawah, kiri dan kanan sebesar 2,5 cm. Naskah diberi nomor halaman alfanumerik (1, 2, 3 dan seterusnya) pada bagian kaki (footer) mulai dari halaman judul.

Naskah diberi nomor baris kontinu (continuous line numbers) mulai dari halaman judul.

7. Naskah diberi nama *file* (kode jenis naskah)-(nama belakang penulis utama)-(identitas institusi)-(ide/topik utama naskah); contoh: ART-pemdaDKI-fulan-PPOK.docx
8. Sebuah naskah terdiri dari (1) halaman judul, (2) halaman keterangan penulis, (3) halaman isi naskah, (4) halaman daftar pustaka, (5) daftar lampiran gambar dan tabel, dan (6) halaman metadata naskah. Masing-masing jenis halaman tersebut dipisahkan secara *section break – next page*.
9. Naskah yang diterima harus disertai lampiran:
 - a. Surat Pernyataan Persetujuan Publikasi Artikel yang diunduh, dicetak, ditandatangani penulis, dan dipindai dalam bentuk file *.pdf
 - b. Checklist penulis yang telah diisi dan dilengkapi
 - c. Butir (a) dan (b) harap diperoleh dari **JRI Online**

PETUNJUK HALAMAN JUDUL

10. Halaman judul berturut-turut terdiri dari judul naskah, judul pendek naskah, abstrak, kata kunci dan jenis naskah.
11. Isi halaman judul harus diketik secara sistematis masing-masing dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris.
12. Judul naskah diketik huruf besar per kata dan bila perlu disertai anak judul. Judul naskah maksimal terdiri dari 20 kata. Naskah yang telah dipresentasikan dalam pertemuan ilmiah dibuat keterangan berupa catatan kaki di bagian kaki naskah.
13. Judul pendek naskah diletakkan setelah judul naskah. Judul pendek naskah diketik huruf besar per kata. Judul pendek naskah maksimal terdiri dari 140 karakter termasuk spasi dan tanda baca.
14. Abstrak diletakkan setelah judul naskah. Abstrak diketik maksimal terdiri dari 250 kata. Susunan abstrak terdiri dari latar belakang (background/introduction), metode (method), hasil (results), dan kesimpulan (conclusion).

15. Kata kunci diletakkan setelah abstrak. Kata kunci diketik maksimal terdiri 5 kata kunci dan dipisahkan tanda semikolon (;). Kata kunci tidak disarankan berupa pengulangan kata-kata dari bagian judul.
16. Jenis naskah diletakkan setelah kata kunci. Kode jenis naskah terdiri dari ART untuk artikel penelitian, CAS untuk laporan kasus dan REV untuk tinjauan pustaka.

PETUNJUK HALAMAN KETERANGAN PENULIS

17. Halaman keterangan penulis berturut-turut terdiri dari nama lengkap dan email aktif masing-masing penulis; nama lengkap, alamat lengkap surat menyurat hingga kode pos, alamat *website* (bila ada) dan nomor telepon dan/atau faks lembaga atau organisasi masing-masing penulis.
18. Isi halaman keterangan penulis harus diketik secara sistematis masing-masing dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris.
19. Nama lengkap masing-masing penulis diketik dibagi menjadi nama depan, nama tengah bila ada dan nama belakang. Harap diketik tidak disertai gelar. Masing-masing penulis dapat ditambahkan keterangan identitas direktori *online* seperti ORCID, SCOPUS dan SINTA. Informasi lebih lanjut mengenai direktori *online* ini silakan masuk ke JRI *Online*.
20. Penulis utama harap diberikan keterangan yang jelas. Penulis utama disarankan menggunakan email aktif lembaga atau organisasi.
21. Pastikan nama lengkap dan alamat lengkap surat menyurat bahasa Inggris lembaga atau organisasi masing-masing penulis telah sesuai aturan yang berlaku di masing-masing lembaga atau organisasi tersebut.
22. Format penulisan nomor telepon dan/atau faks adalah +(kode negara)-(kode daerah)-(nomor telepon); contoh +62-21-4891708

PETUNJUK HALAMAN ISI

23. Halaman isi naskah terdiri dari narasi naskah sebanyak minimal 3 halaman dan maksimal 15 halaman.

24. Penulisan naskah artikel penelitian (ART) harus mengikuti sistematika sebagai berikut:
 - Pendahuluan (Background/Introduction)
 - Metode (Method)
 - Hasil (Results)
 - Pembahasan (Discussions)
 - Kesimpulan (Conclusions)
25. Penulisan naskah laporan kasus (CAS) harus mengikuti sistematika sebagai berikut:
 - Pendahuluan (Introduction)
 - Latar belakang (Background)
 - Kasus (Case)
 - Diskusi (Discussion)
 - Kesimpulan
26. Penulisan naskah tinjauan pustaka (REV) harus mengikuti sistematika sebagai berikut:
 - Pendahuluan (termasuk masalah yang akan dibahas)
 - Pembahasan
 - Kesimpulan
27. Tabel dan gambar dilampirkan di dalam halaman lampiran tersendiri, tidak disertakan dalam narasi naskah. Tabel dan gambar diberi nomor masing-masing sesuai urutan pemunculannya.

PETUNJUK HALAMAN DAFTAR PUSTAKA

28. Daftar pustaka JRI disusun dengan bahasa Inggris dan nama jurnal rujukan disingkat sesuai dengan panduan Vancouver. Keterangan lebih lanjut mengenai cara menulis daftar pustaka dan standar singkatan nama jurnal: <https://wilkes.libguides.com/c.php?g=191948&p=1266458>
29. Daftar pustaka diberi nomor sesuai dengan urutan kemunculan dalam naskah dan dalam bentuk *superscript*.
30. Penulis disarankan menggunakan aplikasi pengaturan daftar pustaka yang tersedia di internet seperti BibTeX, EndNote, Mendeley, Zotero dan sebagainya.
31. Rujukan naskah yang masuk JRI harus mencantumkan minimal 1 rujukan dari naskah JRI terdahulu.

32. Contoh cara penulisan pustaka sesuai panduan Vancouver:

a. Artikel jurnal

Artikel standar

Vega Kj, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med.* 1996;124:980-3.

Penulis lebih dari enam orang

Parkin Dm, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Freidl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer.* 1996;73:1006-12.

Suatu organisasi sebagai penulis

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust.* 1996;164:282-4.

Tanpa nama penulis

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J.* 1994;84:15.

Artikel tidak dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia

[Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar seneruptur hos tidligere frisk kvinne]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1996;116:41-2.

Volume dengan suplemen

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1994;102(Suppl 1):275-82.

Edisi dengan suplemen

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women`s psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

Volume dengan bagian

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent

diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem.* 1995;32(Pt 3):303-6.

Edisi dengan bagian

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap laceration of the leg in ageing patients. *N Z Med J.* 1990;107(986 Pt 1):377-8.

Edisi tanpa volume

Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop.* 1995;(320):110-4.

Tanpa edisi atau volume

Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg.* 1993;3:25-33.

Nomor halaman dalam angka Romawi

Fischer GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1995;9:xi-xii.

b. Buku dan monograf lain

Penulis perseorangan

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Editor, sebagai penulis

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Organisasi sebagai penulis

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

Bab dalam buku

Philips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995.p.465-78.

Prosiding konferensi

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Makalah dalam konferensi

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical information. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p.1561-5.

c. Laporan ilmiah atau laporan teknis

Diterbitkan oleh badan penyanggah dana/sponsor

Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspection; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860.

Diterbitkan oleh unit pelaksana

Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health services research: work force and education issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract no.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and research.

Disertasi

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly/access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington univ.; 1995.

Artikel dalam Koran

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect A:3 (col. 5).

Materi audiovisual

HIV + AIDS: the facts and the future [video cassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year book; 1995.

d. Materi elektronik

Artikel jurnal dalam format elektronik

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: HYPERLINK <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Monograf dalam format elektronik

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Arsip komputer

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

PETUNJUK HALAMAN LAMPIRAN GAMBAR DAN TABEL

33. Susunan gambar dan tabel sesuai urutan pemunculannya di dalam narasi naskah. Gambar dan tabel diberi judul singkat dengan ukuran font 10 spasi 1 (satu) baris. Judul singkat gambar diletakkan setelah gambar dan judul singkat tabel sebelum tabel.
34. Tabel tidak disajikan dalam bentuk *file* gambar (.bmp, .gif, .jpg, .png dan sebagainya). Tabel diupayakan berorientasi cetak tegak dan tidak terbagi halaman. Tabel diberi garis batas horizontal pada bagian puncak dan kaki tabel dan pada garis baris kepala (table header) dengan baris isi. Tabel tidak diberi garis batas vertikal. Jumlah tabel dan gambar maksimal 6 dalam setiap naskah.

PETUNJUK HALAMAN METADATA NASKAH

35. Halaman metadata naskah terdiri dari keterangan yang berkenaan dengan naskah yang diketik, yaitu berturut-turut kategori besar keilmuan dan cabang ilmu (Academic discipline and sub-disciplines), kata kunci (mengutip dari halaman judul), keterangan geospasial (Geo-spatial coverage), karakteristik subjek (Research sample characteristics) dan jenis metode penelitian (Type, method or approach). Bagian ini harus disertakan pada jenis naskah ART dan CAS.
36. Isi halaman metadata naskah harus diketik secara sistematis masing-masing dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris
37. Isian kategori besar keilmuan dan cabang ilmu disarankan berkenaan dengan ilmu kesehatan

- dan kedokteran dasar dan klinis serta ilmu biostatistik. Contoh: pulmonologi; imunologi; ilmu bedah; bioinformatika, dan sebagainya. Setiap isian dipisah dengan tanda semikolon [;].
38. Isian kata kunci menggunakan tata cara penulisan yang sama pada penjelasan halaman judul.
 39. Isian keterangan geospasial berkenaan dengan deskripsi tempat dilakukan penelitian. Contoh: Jawa; Sumatera; Denpasar; Hiroshima; Asia Tenggara, dan sebagainya. Setiap isian dipisah dengan tanda semikolon [;].
 40. Isian jenis metode penelitian berkenaan dengan metode penelitian yang digunakan. Contoh: potong lintang; kuasi-eksperimental; kohor; dan sebagainya. Setiap isian dipisah dengan tanda semikolon [;].

Instruction for Authors

GENERAL INSTRUCTIONS FOR MANUSCRIPT SUBMISSION

1. Jurnal Respirologi Indonesia (JRI) will only accept manuscript that never been published before elsewhere and currently not being considered for publication elsewhere.
2. Manuscripts reporting basic and/or clinical research (ART) and case report (CAS) and discussing article review (REV) within the fields of pulmonology and respiratory medicine (asthma, lung physiology, respiratory infection including tuberculosis, thoracic oncology, interstitial lung disease, pulmonary hypertension, precision medicine, environmental tobacco control, intensive care, sleep-related disorder, occupational pulmonary disease, chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary intervention and emergency medicine) are welcomed to the JRI.
3. Manuscript submission must be preceded by registration of the author(s) using the JRI website by accessing <http://www.jurnalrespirologi.org/>. Please refer to the "User Registration Guide" available in the given website address for registration details.
4. Manuscript must be written in clear and concise English or Bahasa Indonesia and should conform to the general style of the JRI. Manuscript written using Bahasa Indonesia should refer to the *Pedoman Umum Ejaan Bahasa Indonesia* (PUEBI).
5. Manuscript must be prepared using Microsoft® Word application and should be saved as a .docx file. Text must be typed using 12 pt Times New Roman within A4 paper size, double-spaced, single column and justified throughout. Manuscript must be bordered by 2.5 cm margin for every side of the page (left, right, top, bottom) and continuously numbered using alphanumeric numbers (1, 2, 3, etc) at its footer. Manuscript

must be continuously line numbered starting from the Title Page.

6. Manuscript file name format is (ART/CAS/REV)-(main author surname)-(institution)-(main subject); contoh: ART-NIH-fulan-COPD.docx
7. Manuscript must include: (1) Title Page, (2) Author(s) Information Page, (3) Manuscript Page, (4) Reference Page, (5) Graphic and Table Page, and (6) Manuscript Metadata Page. Each of these must be separated by section break – next page.
8. Manuscript must enclose:
 - a. Publishing Agreement Form (printed, signed and scanned as *.pdf)
 - b. Author's Checklist (completely checked)
 - c. Please retrieve (a) and (b) from the JRI website

INSTRUCTIONS FOR TITLE PAGE

9. Title page must include: manuscript title, running title, abstract, keywords and manuscript type; all above must be written both in English and Bahasa Indonesia.
10. Manuscript title should be concise, informative and suitable for indexing. Title must be capitalized each word and must be less than 20 words. Manuscript that has been presented in an oral session must include information of time and place of the presentation on the footnote.
11. Running title must be included below manuscript title. Running title should be concise, informative and suitable for indexing. Running title must be capitalized each word and must be less than 140 characters, including spaces. Colons, semicolons or dashes must be avoided.
12. Abstract must be included below running title. Abstract must not be longer than 250 words and must be consisted of background/introduction, method, result and conclusion.
13. Keywords must be included below abstract. Keywords must be provided up to ten keywords without necessarily rephrasing from the title. Each of keyword must be separated by a semicolon (;)

14. Manuscript type must be included below keywords. Manuscript type must be identified: ART for original research article, CAS for case report and REV for article review.

INSTRUCTIONS FOR AUTHOR(S) INFORMATION PAGE

15. Author(s) Information Page must follow Title Page and must include, in this order: author(s) full name and active email; author(s) institution name, complete mailing address including postal code, website address (if any) and telephone number and/or facsimile number. For more than one author, identify the above for each author. All above must be written both in English and Bahasa Indonesia.

16. Author(s) full name must consist of first name, middle name (if any) and surname and must not include academic and professional title(s). Online author repository identity (i.e. ORCID, SCOPUS and SINTA) may be included below each name.

17. Main author should be indicated by a symbol and must be able to be contacted using given email. Institution email is recommended for this matter.

18. Author must include the official English institution name and mailing address according to the guideline or standard of each of the institution.

19. Telephone and facsimile number format is +(country code)-(regional code if applicable)-(number); for example +62-21-4891708

MANUSCRIPT PAGE

20. Manuscript Page must follow Author(s) Information Page and must include the content of the manuscript. Manuscript must be at least three pages and must be no more than 15 pages.

21. Manuscript for ART type must consist of:

- Background/Introduction
- Method
- Results
- Discussions
- Conclusions

22. Manuscript for CAS type must consist of:

- Introduction
- Background
- Case
- Discussion
- Conclusions

23. Manuscript for REV type must consist of:

- Introduction
- Review
- Conclusions

24. Graphic and table must be separated from Manuscript Page. Graphic and table must be numbered by the order of the appearance within the Manuscript Page.

REFERENCE PAGE

25. Reference Page must follow Manuscript Page. Reference and citation style must be written in English and stylized using Vancouver style. Please refer the Vancouver guideline for citation and journal abbreviation: <https://wilkes.libguides.com/c.php?g=191948&p=1266458>

26. Reference citation must be numbered by the order of citation and must be typed superscript throughout the manuscript.

27. Citation manager application (BibTeX, EndNote, Mendeley, Zotero, etc) is recommended to prepare the manuscript.

28. Manuscript must include at least one reference article from a previous JRI issue.

29. Example of Vancouver citing style:

a. Journal articles

Standard articles

Vega Kj, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med.* 1996;124:980-3.

More than six authors

Parkin Dm, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Freidl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer.* 1996;73:1006-12.

Organization as author

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust.* 1996;164:282-4.

No author

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J.* 1994;84:15.

Articles written other in English and Bahasa Indonesia

[Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar seneruptur hos tidligere frisk kvinne]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1996;116:41-2.

Issue with supplement

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1994;102(Suppl 1):275-82.

Volume with supplement

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

Volume with part

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem.* 1995;32(Pt 3):303-6.

Issue with part

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap laceration of the leg in ageing patients. *N Z Med J.* 1990;107(986 Pt 1):377-8.

Issue with no volume

Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop.* 1995;(320):110-4.

No issue and volume

Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg.* 1993;325-33.

Page number written in Roman numerals

Fischer GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1995;9:xi-xii.

b. Books and monographs**Personal author(s)**

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Editor/compiler as author

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Organization as author

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

Chapter in an edited book

Philips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995.p.465-78.

Conference proceedings

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Conference paper

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in

medical information. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

c. Scientific reports and writings

Reports

Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspection; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860.

Edited publication with sponsor

Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health services research: work force and education issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract no.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and research.

Dissertation

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly/access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington univ.; 1995.

Newspaper article

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21;Sect A:3 (col. 5).

Audiovisual materials

HIV + AIDS: the facts and the future [video cassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year book; 1995.

d. Electronic materials

Online serial articles

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial

online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: HYPERLINK <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Electronic monographs

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Computer archives

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

GRAPHIC AND TABLE PAGE

30. Graphic and Table Page must follow Reference Page. Each graphic and table must be numbered according to its order of appearance throughout the manuscript. Each graphic and table title must be typed in 10 pt and single spaced. Graphic title must be placed below respective graphic. Table title must be placed above respective table.
31. Table must not be presented as picture (.bmp, .gif, .jpg, .png, etc). Table should be prepared in portrait orientation and must not be separated between pages. Only horizontal table bars allowed; table bar must be bordering topmost and bottommost part and must be bordering table header and table content. Submission must not exceed accumulatively six graphics and tables.

MANUSCRIPT METADATA PAGE

32. Manuscript Metadata Page must follow Graphic and Table Page and must include, in this order: academic discipline and sub-disciplines, keywords (identical to one[s] in the Title Page), geo-spatial coverage, research sample characteristics and type, method or approach. Manuscript Metadata Page must be completed for ART and CAS submissions. All above must be written both in English and Bahasa Indonesia.

33. Academic discipline and sub-disciplines must be filled with general manuscript identifier related to the basic and clinical medicine sciences. For examples: pulmonology; immunology; surgery; bioinformatics. Separate identifiers with a semicolon [;].
34. Keywords must be identical to one(s) in the Title Page. Separate keywords with a semicolon [;].
35. Geo-spatial coverage must specify the study or case report location described throughout the manuscript. For examples: Java; Sumatera; Denpasar; Hiroshima; Southeast Asia. Separate locations with a semicolon [;].
36. Type, method or approach must specify the study or case report method described within the manuscript. For examples: case report; cross-sectional; quasi-experimental; cohort. Separate methods with a semicolon [;].

Surat Pernyataan Persetujuan Publikasi Artikel

Saya/kami yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Institusi :

Alamat :

No Telp /HP :

Dengan ini memberikan persetujuan sepenuhnya kepada Jurnal Respirologi Indonesia untuk mempublikasikan artikel saya/kami beserta perangkat yang ada didalamnya (jika diperlukan) yang berjudul

.....
.....
.....

Sehubungan dengan hal tersebut dengan ini saya/kami memberikan pernyataan :

1. Saya/kami menyatakan bahwa artikel ini saya/kami susun tanpa tindakan plagiarisme dan semua sumber baik yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya/kami nyatakan dengan benar.
2. Saya/kami menyatakan bahwa materi dalam artikel ini belum pernah dipublikasikan sebelumnya dan tidak dalam proses pemuatan di jurnal ilmiah lainnya.
3. Saya/kami memiliki hak atas artikel tersebut dan belum pernah memberikan hak cipta artikel tersebut kepada siapapun
4. Saya/kami memberikan ijin kepada Jurnal Respirologi Indonesia untuk semua hak reproduksi, distribusi, penggunaan ulang dan penyantunan sebagian atau seluruh artikel, dalam bentuk media apapun saat ini ataupun di masa yang akan datang, termasuk semua media elektronik dan digital, dalam perlindungan hukum yang berlaku di Republik Indonesia dan negara asing. Kuasa ini akan menjadi milik Jurnal Respirologi Indonesia terhitung sejak tanggal penerimaan artikel untuk publikasi.
5. Saya/kami menandatangani dan menerima tanggung jawab untuk memberikan hak cipta artikel ini ke Jurnal Respirologi Indonesia.

.....,

(Penulis)

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

VOLUME 37, NOMOR 4, Oktober 2017

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Pengaruh Omega 3 *Polyunsaturated Fatty Acids* terhadap Kadar IL-8 Serum, %VEP1, dan Skor COPD Assessment Test Penderita PPOK Stabil 265
Nisfi Angriani, Suradi, Yusup Subagio Sutanto
- Akurasi Diagnostik Pemeriksaan Kadar *Adenosine Deaminase* Cairan Pleura pada Efusi Pleura Tuberkulosis 278
Puspa Rosfadilla, Widirahardjo, Fajrinur Syarani, Erna Mutiara
- Pengaruh Latihan Ketahanan Ekstremitas Bawah terhadap Nilai Ambilan Oksigen Maksimal (VO₂ Max) pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik 283
Andika Pradana, Amira P Tarigan, Tari Mediyanti, Erna Mutiara, Pandiaman Pandia
- Keterlambatan Diagnosis Kanker Paru Karena Kesalahan Diagnosis Sebagai Tubekulosis Paru 288
Jatu Aviani, Satria Maulana E.H, Ita Haryatie, Farih Raharjo, Yusup Subagio Sutanto, Ana Rima Setijadi
- Rasio Neutrofil-Limfosit Sebelum Kemoterapi dan Respons Obyektif Kemoterapi Pasien Kanker Paru dengan Kemoterapi Berbasis Platinum 293
Nikson Eduard Faot, Isnu Pradjoko
- Hubungan Polimorfisme Gen Interferon Gamma +874T/A dan Interleukin-10 -1082G/A Pada Kesembuhan Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* 299
Ita Haryatie, Harsini, Reviono
- Proporsi Ketergantungan Nikotin Pada Siswa SMA Menggunakan *Fagerstrom Test for Nicotine Dependence* 307
Alma Thahir Pulungan, Elisna Syahrudin, Feni Fitriani, Aria Kekalih
- Pengaruh Pemberian *Nigella sativa* Semen Ekstrak Terhadap Kadar Prokalsitonin, TNF- α , dan Lama Perbaikan Klinis Penderita Pneumonia 316
Lusiana Susilo Utami, Reviono, Suradi, Harsini, Jatu Aphridasari
- ### Tinjauan Pustaka
- Gagal Napas Pada Preeklampsia Berat Disertai Kardiomiopati Peripartum 325
Desilia Atikawati, Diyan Ekawati, Pusparini Kusumajati, Prasenhadi, Menaldi Rasmin

Pengaruh Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acids terhadap Kadar IL-8 Serum, %VEP₁, dan Skor COPD Assessment Test Penderita PPOK Stabil

Nisfi Angriani¹, Suradi¹, Yusup Subagio Sutanto²

¹SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta/
RSUD dr. Moewardi Surakarta

²Pascasarjana Minat Kedokteran Keluarga Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta/
RSUD dr. Moewardi Surakarta

Abstrak

Latar Belakang: Inhalasi asap rokok dan paparan lainnya dapat menyebabkan inflamasi saluran napas dan merupakan penyebab terbanyak penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Inflamasi saluran napas akan melepaskan sitokin proinflamasi, salah satunya adalah interleukin (IL)-8. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) memiliki efek anti inflamasi dan dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi.

Metode: Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh Omega-3 PUFA terhadap IL-8 serum, persentase volume ekspirasi paksa detik pertama (%VEP₁) dan skor COPD assessment test (CAT) pada penderita PPOK stabil. Uji klinis eksperimental dengan desain pre-test dan post-test pada 32 penderita PPOK stabil yang datang ke poliklinik paru Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Desember 2016-Februari 2017. Teknik pengambilan sampel dengan cara consecutive sampling. Subjek penelitian dibagi dalam dua kelompok. Kelompok perlakuan (n=16) mendapatkan terapi PPOK stabil Omega-3 PUFA 600mg/hari sedangkan kelompok kontrol (n=16) hanya mendapatkan terapi PPOK stabil selama 28 hari.

Hasil: Penurunan kadar IL-8 serum pada kelompok perlakuan (-3,56±5,32pg/ml) berbeda bermakna (P=0,0001) dibandingkan dengan kelompok kontrol (8,90±9,98pg/ml). Peningkatan nilai %VEP₁ pada kelompok perlakuan (7,02±7,17pg/ml) tidak berbeda bermakna (P=0,473) dibandingkan dengan kelompok kontrol (5,32±5,97pg/ml). Penurunan skor CAT kelompok perlakuan (-16,13±3,03pg/ml) berbeda bermakna (P=0,0001) dibandingkan dengan kelompok kontrol (-4,75±4,17pg/ml).

Kesimpulan: Penambahan Omega-3 PUFA 600 mg/hari selama 28 hari dapat menurunkan kadar IL-8 serum dan skor CAT pada penderita PPOK stabil secara bermakna sedangkan peningkatan %VEP₁ tidak bermakna. (*J Respir Indo.* 2017; 37(4): 265-77)

Kata kunci: IL-8 serum, Omega-3 PUFA, PPOK stabil, skor CAT, %VEP₁.

Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids to The Serum Level of Interleukin-8, Percentage of Forced Expiratory Volume in 1 Second (%FEV₁), and COPD Assesment Test Scores in Stable COPD Patients

Abstract

Background: Cigarette smoke inhalation and the other exposure can cause of airway inflammatory and it was the most cause of chronic obstruction pulmonary disease (COPD) pathogenesis. The airway inflammatory will release cytokines proinflammation, one of them was interleukin (IL)-8. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) have anti-inflammatory effect and its can decrease cytokines production in COPD pathogenesis.

Methods: This study aimed to analyze effects of omega 3 PUFAs on serum IL-8, %FEV₁, and CAT score in stable COPD patients. Clinical trials of experimental with pretest and posttest designs were conducted of 32 stable COPD patients came to clinic in Dr. Moewardi Hospital Surakarta from December 2016 until February 2017. Samples were taken by consecutive sampling. Subjects were divided into two groups include the treatment group (n=16) received standard COPD therapy omega 3 PUFA 600mg/day and the control group (n=16) received only standard COPD therapy for 28 days.

Results: There were significant difference (P=0.0001) towards decreased of serum IL-8 between treatment group (-3.56+5.32pg/ml) and control group (8.90+9.98pg/ml), increase difference were no significantly of %VEP₁ value (P=0.473) between treatment group (7.02+7.17pg/ml) and control group (5.32+5.97pg/ml), decrease difference of CAT scores significantly (P=0.0001) between treatment group (-16.13+3.03pg/ml) and control group (-4.75+4.17pg/ml).

Conclusions: Omega-3 PUFA may decrease airway inflammation with decrease serum IL-8 level significantly, increase of %FEV₁ no significantly and improve the clinical symptoms of stable COPD by decreased CAT scores significantly in stable COPD patients. (*J Respir Indo.* 2017; 37(4): 265-77)

Keywords: IL-8 serum, Omega-3 PUFA, COPD stable, CAT scores, %FEV₁.

Korespondensi: Nisfi Angriani

Email: nisfiangriani22@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia yang menimbulkan morbiditas, mortalitas, dan memburuknya beban sosioekonomi akibat dari biaya perawatan yang meningkat seiring dengan meningkatnya progresifitas penyakit terutama di negara berkembang.^{1,2} *World Health Organization* (WHO) menyebutkan tahun 2020 PPOK menempati urutan kelima sebagai penyebab kematian di dunia dan diperkirakan tahun 2030 akan menjadi penyebab kematian ketiga setelah penyakit kardiovaskuler dan kanker.^{3,4} Prevalensi PPOK di Asia Pasifik masih cukup tinggi tahun 2012 yaitu sebesar 6,2%, sekitar 19,1% merupakan penderita PPOK derajat berat, prevalensi di Indonesia sebesar 4,5%.⁵

Penyakit paru obstruktif kronik adalah penyakit yang umum, dapat dicegah, dan diobati yang ditandai dengan gejala respirasi dan hambatan aliran udara persisten, yang disebabkan abnormalitas saluran napas dan/atau alveoli akibat pajanan partikel atau gas berbahaya.¹ Perubahan struktur saluran napas terjadi akibat mekanisme kompleks yang terlibat dalam patogenesis meliputi inflamasi, stres oksidatif, ketidakseimbangan protease-antiprotease, dan apoptosis.^{1,6-8}

Inhalasi asap rokok dan bahan berbahaya lainnya mengaktifkan makrofag alveolar menimbulkan inflamasi menyebabkan destruksi saluran napas dan parenkim paru sehingga terjadi hambatan saluran napas. Mediator inflamasi yang dihasilkan makrofag antara lain TNF- α , IL-8, dan LTB₄. Interleukin-8 merupakan kemoatraktan paling kuat yang akan menarik neutrofil ke dalam paru.^{1,9,10} Grup kemokin *family chemokine* (CXC), dibuat dan dikeluarkan oleh sel epitel bronkus, monosit/makrofag dan neutrofil, dan menginduksi neutrofil untuk menghasilkan protease.⁹⁻¹² Regulasi sekresi IL-8 diatur terutama melalui peningkatan transkripsi NF- κ B dan dihambat oleh NF- κ B *activating* kinase IKK2 (inhibitor NF- κ B kinase-2).^{13,14}

Proses inflamasi yang kompleks pada PPOK melibatkan berbagai macam sel-sel inflamasi dan bisa menjadi pemikiran untuk ditemukannya target

baru pada penatalaksanaan PPOK.^{15,16} Pendekatan terapi PPOK yaitu terapi farmakologi dan terapi non farmakologi. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* telah menyusun panduan terapi standar PPOK dan saat ini telah banyak dilakukan.¹ Terapi standar yang diterapkan saat ini masih memiliki kelemahan yaitu tidak menghentikan progresivitas penyakit sehingga kasus PPOK semakin meningkat dari tahun ke tahun sehingga menjadi alasan untuk memberikan tambahan terapi melengkapi terapi panduan yang sudah dipergunakan. Pemberian terapi tambahan bertujuan untuk menghambat progresivitas penyakit, meningkatkan kualitas hidup, meningkatkan kapasitas latihan, dan memperbaiki *survival* dan mengurangi angka kematian.^{17,18}

Omega 3 *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) merupakan keluarga asam lemak biologis aktif yang memiliki efek anti inflamasi melalui mekanisme kerja dengan cara menghambat aktivasi NF- κ B.^{19,20} Matsuyama tahun 2005 di Jepang selama 2 tahun meneliti efek omega 3 PUFA dapat menurunkan kadar LTB₄, TNF- α , dan IL-8 dalam sputum. Omega 3 PUFA dosis 9 gram perhari dapat meningkatkan kapasitas latihan, memeriksa kadar CRP, IL-6, dan TNF- α pasien PPOK derajat II-IV yang dirawat di pusat rehabilitasi.^{21,22} Omega 3 PUFA mudah didapatkan, murah harganya, dan memiliki efek antiinflamasi. Studi eksperimental tentang peran omega 3 PUFA pada penderita PPOK masih terbatas, dan peneliti merasa tertarik melakukan penelitian untuk melihat pengaruh omega 3 PUFA pada penderita PPOK stabil grup C dan D hanya dengan waktu yang relatif singkat (28 hari) menggunakan dosis kecil atau minimal (600 mg/ hari) melalui pemeriksaan kadar IL-8 serum, nilai %VEP₁, dan untuk melihat perbaikan klinis melalui penilaian skor *COPD assesment test*, sehingga dengan penelitian ini dapat mengetahui, menganalisis, dan membuktikan pengaruh omega 3 PUFA sebagai antiinflamasi terhadap penurunan proinflamasi saluran napas penderita PPOK stabil.

Melalui penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat omega 3 PUFA sebagai terapi tambahan pada penderita PPOK dalam menurunkan

inflamasi, memperbaiki gejala obstruksi saluran napas. Penurunan inflamasi dapat dibuktikan dengan penurunan kadar IL-8 serum yang merupakan kemoatraktan paling kuat. Penurunan inflamasi akan mengurangi obstruksi saluran napas melalui perbaikan persentase volume ekspirasi paksa detik pertama terhadap nilai prediksi (%VEP₁) yang akan diteliti pada PPOK stabil grup C dan D (berat dan sangat berat). Perbaikan klinis berkaitan dengan meningkatkan fungsi paru, sehingga meningkatkan *quality of life* (QoL) penderita PPOK bisa dibuktikan dengan adanya penurunan skor COPD assesment test (CAT).

METODE

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Desember 2016 sampai dengan Februari 2017. Metode yang dilakukan adalah uji klinis eksperimental dengan *pretest and post-test design*. Sampel diambil secara *consecutive sampling* sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. Sampel terdiri dari 32 penderita PPOK stabil yang datang ke poli paru RSUD. Dr. Moewardi Surakarta yang terdiri dari kelompok perlakuan (n=16) yang mendapatkan terapi standar dan tambahan kapsul lunak Omega 3 PUFA 600 mg/hari dan kelompok kontrol (n=16) hanya mendapat terapi standar PPOK stabil.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah penderita yang telah terdiagnosis PPOK stabil grup C dan D rawat jalan laki-laki dan perempuan, umur lebih dari 40 tahun, tidak merokok selama penelitian, bersedia ikut dalam penelitian dan menanda tangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah penderita PPOK stabil yang mempunyai penyakit saluran napas selain PPOK, penderita PPOK dengan riwayat penyakit hati, penderita PPOK dengan riwayat penyakit diabetes melitus, penderita PPOK yang saat ini menderita penyakit *gastrointestinal*. Kriteria diskontinyu adalah penderita mengundurkan diri atau meninggal dunia, muncul efek samping yang ditimbulkan setelah pemberian kapsul lunak omega 3 PUFA seperti mual, muntah sehingga memerlukan rawat inap selama penelitian berlangsung.

Penderita PPOK stabil yang telah terdiagnosis sebagai penderita PPOK berdasarkan klinis, pemeriksaan penunjang (foto toraks dan spirometri) kemudian dicatat identitasnya, dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi dijelaskan maksud dan tujuan penelitian. Penderita yang setuju diminta menandatangani *informed consent*. Penderita dinilai jumlah skor CAT dan diambil darah vena ±10 mL untuk diperiksa kadar IL-8 serum, dan dilakukan pemeriksaan spirometri. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi standar PPOK stabil dan kapsul lunak omega 3 PUFA dosis 600 mg/hari yang diminum selama 28 hari dan kelompok kontrol yang hanya mendapatkan terapi standar PPOK stabil. Kemudian semua penderita di pantau keadaannya tiap hari melalui telp untuk memastikan pasien minum obat dan untuk mengetahui apakah ada atau terjadi efek samping dari pemberian obat omega 3 PUFA. Kemudian Penderita disuruh kembali kontrol ke poliklinik paru RSUD. Dr. Moewardi Surakarta pada hari ke-29 untuk dilakukan pengambilan darah vena kembali sebanyak 10 ml untuk diperiksa kadar IL-8 serum *post*, dilakukan pengisian skor CAT kembali oleh penderita (*post*), dan dilakukan pemeriksaan spirometri (*post*).

Analisis data dilakukan. Dilihat apakah data tersebut homogen atau tidak. Kemudian dilakukan analisis data untuk uji normalitas (uji *Shapiro-Wilk*). Jika didapatkan data dengan berdistribusi normal maka masuk kedalam uji parametrik dengan uji beda *paired t-test* dan *independent sample t-tests*. Jika data yang diperoleh berdistribusi tidak normal maka masuk kedalam uji non parametrik yang jika berpasangan dilakukan uji t berpasangan adalah uji *Wilcoxon* namun jika tidak berpasangan dilakukan uji t tak berpasangan yaitu uji *Mann-Whitney*.

HASIL

Penelitian dilakukan pada penderita PPOK stabil rawat jalan yang datang ke poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Desember 2016 sampai dengan Februari 2017. Penelitian melibatkan 34 subjek penderita PPOK stabil yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok perlakuan (pasien

mendapatkan kapsul lunak omega 3 PUFA 1x600 mg/hr selama 28 hari dan tetap mendapatkan terapi standar PPOK) dan kelompok kontrol (pasien tidak mendapatkan omega 3 PUFA, hanya mendapatkan terapi standar PPOK). Diantara 34 subjek penelitian masing-masing terdapat 1 subjek kelompok perlakuan dan 1 subjek kelompok kontrol dikeluarkan dari penelitian karena eksaserbasi dan dirawat di rumah sakit sehingga jumlah sampel yang mengikuti penelitian adalah 32 subjek yang terdiri dari 16 orang kelompok perlakuan dan 16 orang kelompok kontrol. Pembagian kelompok dilakukan secara *consecutive*

sampling. Semua pasien dilakukan pemeriksaan darah vena untuk dinilai kadar IL-8 serum, spirometri untuk mengukur nilai %VEP₁, dan skor CAT pada penderita PPOK stabil *pre* dan *post*.

Tabel 1 merupakan karakteristik dasar subjek penelitian. Karakteristik jenis kelamin sebagian besar laki-laki yaitu 16 orang (100,0%) pada kelompok perlakuan sedangkan kelompok kontrol sebanyak 15 orang (93,8%) dengan nilai $P=0,310$. Rerata umur (tahun) subjek pada kelompok perlakuan ($63,19 \pm 6,61$), sedangkan pada kelompok kontrol ($67,50 \pm 6,31$).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok		P
	Perlakuan (n=16)	Kontrol (n=16)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	16 (100,0%)	15 (93,8%)	0,310
Perempuan	0 (0,0%)	1 (6,3%)	
Umur	63,19 ±6.61	67,50 ±6,31	0,069
Pendidikan			
Tidak Sekolah	0 (0,0%)	1 (6,3%)	
SD	6 (37,5%)	6 (37,5%)	0,875
SMP	4 (25,0%)	2 (12,5%)	
SMA	4 (25,0%)	5 (31,3%)	
Perguruan Tinggi	2 (12,5%)	2 (12,5%)	
Pekerjaan			
Ibu rumah tangga	0 (0,0%)	1 (6,3%)	
Pensiunan pns	4 (25,0%)	3 (18,8%)	0,740
Petani	2 (12,5%)	3 (18,8%)	
ASN	1 (6,3%)	0 (0,0%)	
Tidak bekerja	1 (6,3%)	2 (12,5%)	
Wiraswasta	8 (50,0%)	7 (43,8%)	
Derajat eksaserbasi			
1	5 (31,3%)	5 (31,3%)	1,000
≥2	11 (68,8%)	11 (68,8%)	
Lama Merokok	35,94 ±6,95	34,31 ±17,11	0,729
Status merokok, Indeks Brinkman (%)			
Tidak Merokok	0 (0,0%)	2 (12,5%)	
Ringan	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,094
Sedang	11 (68,8%)	12 (75,0%)	
Berat	5 (31,3%)	2 (12,5%)	
IMT			
Kurang	9 (56,3%)	6 (37,5%)	0,465
Normal	5 (31,3%)	9 (56,3%)	
Lebih	2 (12,5%)	1 (6,3%)	
IL-8 serum	67,39± 4,28	57,37 ±12,62	0,0001
Nilai %VEP ₁	34,19± 9,69	33,31 ± 9,80	0,800
Skor CAT	24,25±3,55	21,94±3,13	0,060

Keterangan: SD: Sekolah Dasar; SMP: Sekolah Menengah Pertama; SMA; Sekolah Menengah Atas; ASN: Aparatur Sipil Negara; IMT: Indeks massa tubuh

Tabel 2. Deskripsi dan perbandingan kadar IL-8 serum, %VEP₁ dan skor CAT antara sebelum (*pre*) dan sesudah (*post*) pada kelompok perlakuan dan kontrol, dan selisih antara kedua kelompok.

Kelompok	Pre-test (mean±SD)	Post-test (mean±SD)	Selisih (mean±SD)	P
Kadar IL-8 serum				
Perlakuan (n=16)	67,39±4,28	63,82±5,14	-3,56±5,32 (Penurunan)	0,017
Kontrol (n=16)	57,37±12,62	66,26±6,16	8,90±9,98 (Peningkatan)	0,001
P	0,0001	0,233	0,0001	
Nilai %VEP₁				
Perlakuan (n=16)	34,19±9,69	41,20±11,39	7,02±7,17 (Peningkatan)	0,001
Kontrol (n=16)	33,31±9,80	38,63±10,24	5,32±5,97 (Peningkatan)	0,003
P	0,800	0,506	0,473	
Skor CAT				
Perlakuan (n=16)	24,25±3,55	8,13±2,31	-16,13±3,03 (penurunan)	0,0001
Kontrol (n=16)	21,94±3,13	17,19±3,78	-4,75±4,17 (penurunan)	0,0001
P	0,060	0,0001	0,0001	

Tingkat pendidikan subjek penelitian pada kelompok perlakuan paling banyak adalah sekolah dasar (SD) sebesar 6 orang (37,5%) dan pada kelompok kontrol paling banyak adalah sekolah dasar (SD) sebesar 6 orang (37,5%). Riwayat pekerjaan subjek penelitian terbanyak adalah wiraswasta yaitu sebesar 8 orang (50,0%) pada kelompok perlakuan dan 7 orang (43,8%) pada kelompok kontrol.

Derajat eksasebasi pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol paling banyak dengan >2 yaitu masing-masing 11 orang (68,8%). Status merokok subjek penelitian paling banyak dengan indeks brinkman (IB) sedang pada kelompok perlakuan sebesar 11 orang (68,8%) sedangkan kelompok kontrol sebesar 12 orang (75,0%). Indeks massa tubuh (IMT) subjek penelitian sebagian besar pada kelompok perlakuan memiliki nilai kurang sebanyak 9 orang (56,3%) dan pada kelompok kontrol dengan nilai normal sebanyak 9 orang (56,3%), sehingga dapat disimpulkan karakteristik dasar subjek penelitian antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna, jadi bersifat homogen.

Rerata kadar IL-8 serum (*pre*) subjek penelitian pada kelompok perlakuan (67,39±4,28) dan kelompok kontrol (57,37±12,62) dengan nilai $P=0,000$ berarti secara statistik bermakna, namun data tidak homogen). Rerata nilai %VEP₁ (*pre*) subjek penelitian pada kelompok perlakuan (34,19±9,69) dan kelompok kontrol (33,31±9,80) dengan nilai $P=0,800$ secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna, jadi bersifat homogen. Rerata skor CAT (*pre*) subjek penelitian pada kelompok perlakuan (24,25±3,55) dan pada kelompok kontrol (21,94±3,13) dengan nilai $P=0,060$ secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna, jadi bersifat homogen.

Tabel 2 memperlihatkan kadar IL-8 serum antara sebelum (*pretest*) dan sesudah (*posttest*) pada masing-masing kelompok serta perbandingan kadar IL-8 serum antara kedua kelompok. Kadar IL-8 serum *pre test* (67,39±4,28) mengalami penurunan menjadi 63,82±5,14 (*posttest*), $P=0,017$. Selisih *post-pre* (-3,56±5,32) kelompok perlakuan dibandingkan *pre-post* kelompok kontrol (8,90±9,98) dengan $P=0,0001$

adalah bermakna. Penelitian ini melakukan analisis uji normalitas (uji *Shapiro-Wilk*). Untuk mengetahui pengaruh omega 3 PUFA terhadap kadar IL-8 serum dilakukan uji *Mann-Whitney* antara rerata besar perubahan kadar IL-8 serum kelompok perlakuan (-3,56±5,32) dan kelompok kontrol (8,90±9,98), nilai $P=0,0001$. Berdasarkan uraian diatas maka dapat diketahui bahwa terdapat pengaruh pemberian omega 3 PUFA terhadap penurunan IL-8 serum penderita PPOK stabil dan bermakna secara statistik ($P=0,0001$).

Tabel 2 memperlihatkan perbandingan nilai %VEP₁ antara sebelum (*pre*) dan sesudah (*post*) pada kelompok perlakuan dan kontrol serta selisih nilai %VEP₁ antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 3. Nilai %VEP₁ pada kelompok perlakuan (*pre*) sebesar 34,19±9,69 mengalami peningkatan (*post*) sebesar 41,20±11,39 dengan $P=0,003$. Pada kelompok kontrol (*pre*) sebesar 33,31±9,80 kemudian terjadi peningkatan pada *post* sebesar 38,63±10,24 dengan $P=0,003$. peningkatan yang terjadi pada kelompok kontrol *pre-post* sebesar 5,32±5,97. Pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol terlihat bahwa peningkatan %VEP₁ pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibanding kelompok kontrol, namun perbedaan perubahan nilai %VEP₁ tersebut secara statistik tidak bermakna ($P=0,473$). Analisis statistik menggunakan uji normalitas (uji *Shapiro-Wilk*). Berdasarkan Uji *Shapiro-Wilk*, distribusi data nilai %VEP₁ *pre-post* dan selisih pada kelompok perlakuan dan kontrol memenuhi syarat normalitas maka uji *independent sampel t-test*. Perbandingan nilai %VEP₁ antar kedua kelompok yaitu nilai %VEP₁ *pre* kelompok perlakuan (34,19±9,69) dan kelompok kontrol (33,31±9,80), serta dilakukan uji *independent sampel t-test* didapatkan nilai $P=0,800$ sehingga dinyatakan nilai %VEP₁ *pre* antar kedua kelompok dinyatakan homogen.

Kemudian untuk mengetahui pengaruh omega 3 PUFA terhadap nilai %VEP₁ dilakukan uji *independent sampel t-test* antar rerata nilai %VEP₁ *post* kelompok perlakuan (41,20±11,39) dan kelompok kontrol (38,63±10,24) didapatkan nilai $P=0,506$. Kemudian dilakukan uji *independent sampel t-test*

antara rerata besar perubahan nilai %VEP₁ kelompok perlakuan (7,02±7,17) dan kelompok kontrol (5,32±5,97), didapatkan nilai $P=0,473$. Berdasarkan uraian diatas maka dapat diketahui bahwa terdapat pengaruh pemberian omega 3 PUFA terhadap penurunan nilai %VEP₁ penderita PPOK stabil akan tetapi tidak bermakna secara statistik ($P=0,473$).

Perbandingan skor CAT antara sebelum (*pre*) dan sesudah (*post*) pada kelompok perlakuan dan kontrol serta perbandingan skor CAT antara kedua kelompok. Pada kelompok perlakuan (*pre*) didapatkan rerata skor CAT sebesar 24,25±3,55 kemudian terjadi penurunan skor CAT (*post*) sebesar 8,13±2,31 dengan $P=0,0001$ dan memiliki selisih sebesar -16,13±3,03. Pada kelompok kontrol *pre* maka rerata skor CAT sebesar 21,94±3,13 kemudian saat *post* mengalami penurunan skor CAT rerata sebesar 17,19±3,78 dengan $P=0,0001$. Penelitian yang dilakukan terhadap skor CAT dilakukan melalui analisis uji normalitas (uji *Shapiro-Wilk*). Berdasarkan Uji *Shapiro Wilk*, distribusi data Skor CAT *pre* pada kelompok perlakuan dan kontrol memenuhi syarat normalitas maka uji *independent sampel t-test*.

Skor CAT *post* dan selisih skor CAT tidak berdistribusi normal sehingga dilakukan uji *Mann-Whitney*. Perbandingan skor CAT antar kedua kelompok yaitu skor CAT *pre* kelompok perlakuan (24,25±3,55) dan kelompok kontrol (21,94±3,13), dan dilakukan uji *Mann-Whitney* didapatkan nilai $p=0,060$ sehingga dinyatakan skor CAT *pre* antar kedua kelompok dinyatakan homogen. Untuk mengetahui pengaruh Omega 3 PUFA terhadap skor CAT dilakukan uji *independent sampel t-test* antar rerata skor CAT *post* kelompok perlakuan (8,13±2,31) dan kelompok kontrol (17,19±3,78) didapatkan nilai $P=0,0001$. Kemudian dilakukan uji *independent sampel t-test* antara rerata besar perubahan skor CAT kelompok perlakuan (-16,13±3,03) dan kelompok kontrol (-4,75±4,17), didapatkan nilai $P=0,000$. Berdasarkan uraian diatas maka dapat diketahui bahwa terdapat pengaruh pemberian omega 3 PUFA terhadap penurunan skor CAT penderita PPOK stabil dan bermakna secara statistik ($P=0,0001$).

PEMBAHASAN

Inflamasi saluran napas pasien PPOK merupakan modifikasi respons inflamasi terhadap iritasi kronik.^{7,8,23} Saluran napas dan paru selalu terpajan oksidan baik eksogen maupun endogen sehingga sangat rentan terhadap stres oksidatif. Contoh oksidan eksogen adalah asap rokok dan polusi udara sedangkan oksidan endogen berasal dari reaksi metabolik fisiologis dan patologis berupa inflamasi.^{1,6,8,23-25} Pengeluaran berbagai sitokin dari saluran napas merupakan tanda awal respons inflamasi akibat kontak dengan partikel dan gas beracun.¹⁵ Keterlibatan berbagai faktor terhadap patogenesis PPOK meliputi inhalasi partikel gas, inflamasi, stres oksidatif, ketidakseimbangan protease dan anti protease, dan kerusakan jaringan/*tissue damage*. Keterlibatan faktor-faktor tersebut bermanifestasi terhadap kejadian PPOK berupa hambatan aliran udara.²⁴⁻²⁶

Omega 3 *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) merupakan keluarga asam lemak biologis aktif meliputi *α-linolenic acid* (ALA), *eicosapentaenoic acid* (EPA), dan *docosahexaenoic acid* (DHA). Omega 3 PUFA mempunyai efek anti inflamasi.²⁰ Mekanisme kerja omega 3 PUFA sebagai antiinflamasi dapat menurunkan sitokin proinflamasi dengan mekanisme aksi salah satunya melalui penghambatan aktivasi *NF-κβ*.¹⁹ Omega 3 PUFA ini mudah didapatkan dan murah harganya namun memiliki efek antiinflamasi.

Manfaat omega 3 PUFA sebagai terapi tambahan pada penderita PPOK dalam menurunkan inflamasi akan memperbaiki gejala obstruksi saluran napas. Penurunan inflamasi dapat dibuktikan dengan penurunan kadar IL-8 serum. Penurunan inflamasi akan mengurangi obstruksi saluran napas melalui perbaikan persentase volume ekspirasi paksa detik pertama terhadap nilai prediksi (%VEP₁) dari hasil pemeriksaan spirometri. Perbaikan klinis penderita PPOK bisa dibuktikan dengan adanya penurunan skor COPD *assessment test* (CAT), meningkatkan fungsi paru, dan dapat meningkatkan *quality of life* (QoL) sehingga omega 3 PUFA dapat menjadi terapi tambahan pada penderita PPOK stabil.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan pada 32 subjek terdiri dari 16 subjek penelitian masuk dalam kelompok perlakuan dan 16 subjek penelitian masuk kedalam kelompok kontrol. Penelitian yang telah dilakukan menghasilkan berbagai macam data, yaitu didapatkan data karakteristik dasar subjek penelitian yang meliputi data jenis kelamin, umur, pendidikan, pekerjaan, derajat eksaserbasi, lama merokok, status merokok, IB, IMT, pemeriksaan kadar IL-8 serum, pemeriksaan nilai %VEP₁, dan skor CAT yang akan dibandingkan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol (*pre* dan *post*).

Berdasarkan tabel yang didapatkan pada tabel satu tentang karakteristik subjek penelitian, maka didapatkan bahwa jenis kelamin sebagian besar laki-laki yaitu 16 orang (100,0%) pada kelompok perlakuan dan 15 orang (93,8%) pada kelompok kontrol. Berdasarkan data ini, didapatkan kebanyakan yang diteliti adalah laki-laki. Menurut PDPI tahun 2016 mengatakan bahwa risiko terjadinya PPOK salah satunya adalah asap rokok. Asap rokok dan partikel berbahaya lainnya menyebabkan inflamasi paru yang kemudian berkembang menjadi PPOK. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia tahun 2016, mengatakan 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 bertambahnya jumlah perokok pada perempuan.⁴

Dalam penelitian ini diketahui bahwa rerata umur (tahun) subjek pada kelompok perlakuan (63,19±6,61), sedangkan pada kelompok kontrol (67,50±6,31). Dilihat dari data ini mayoritas penderita PPOK yang diteliti berumur diatas 60 tahun, hal ini sesuai dengan teori yang terdapat dalam buku pedoman PPOK terbitan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia tahun 2016 dan GOLD 2017 mengatakan bahwa PPOK terjadi pada usia pertengahan yaitu umur diatas 40 tahunan, GOLD tahun 2017 juga menerangkan bahwa risiko untuk menderita PPOK meningkat seiring dengan bertambahnya usia akan tetapi mekanismenya belum jelas dipahami.^{1,4}

Status merokok subjek penelitian paling banyak dengan IB sedang pada kelompok perlakuan sebesar 11 orang (68,8%) dan kontrol sebesar 12 orang (75,0%). Hal ini sesuai dengan teori yang terdapat pada buku pedoman PDPI tahun 2016 yang mengatakan pajanan polusi di dalam dan diluar ruangan, pemukiman yang padat, nutrisi yang buruk dapat menjelaskan faktor risiko terjadinya PPOK. Kebiasaan merokok merupakan penyebab kausal PPOK yang terpenting. Asap rokok mempunyai prevalens yang tinggi sebagai penyebab gejala respirasi dan gangguan fungsi paru. Hubungan antara merokok dengan PPOK merupakan hubungan dosis dan respons, semakin banyak jumlah batang rokok yang dihisap dan semakin lama kebiasaan merokok dilakukan maka akan semakin tinggi risiko untuk menderita PPOK.⁴

Indeks massa tubuh (IMT) subjek penelitian sebagian besar pada kelompok perlakuan memiliki nilai kurang yaitu 9 orang (56,3%) dan pada kelompok kontrol dengan nilai normal yaitu ada 9 orang (56,3%). Perbedaan ini terjadi karena pengambilan sampel dilakukan menurut urutan ganjil dan genap, sehingga penderita yang memiliki IMT kurang banyak masuk kedalam kelompok perlakuan. Tingkat pendidikan dan riwayat pekerjaan menggambarkan status sosioekonomi seseorang. Menurut PDPI tahun 2016 menyebutkan sosial ekonomi merupakan salah satu faktor risiko terjadinya PPOK.⁴

Penyakit paru obstruktif kronik adalah penyakit yang umum, dapat dicegah, dan diobati yang ditandai dengan gejala respirasi dan hambatan aliran udara persisten, yang disebabkan abnormalitas saluran napas dan/atau alveoli akibat pajanan partikel atau gas berbahaya.¹ Perubahan struktur saluran napas terjadi akibat mekanisme kompleks yang terlibat dalam patogenesis pada PPOK meliputi inflamasi, stres oksidatif, ketidakseimbangan protease-antiprotease, dan apoptosis.^{1,6-8}

Penderita PPOK memiliki gejala sesak napas bersifat progresif (bertambah berat seiring berjalannya waktu), bertambah berat dengan aktivitas, dan menetap sepanjang hari menyebabkan penurunan status kesehatan dan fungsi faal paru, batuk kronik,

batuk kronik berdahak, riwayat terpajan faktor risiko.^{3,27,28} Proses inflamasi yang kompleks dan melibatkan berbagai macam sel-sel inflamasi pada PPOK bisa menjadi pemikiran untuk ditemukannya target baru pada penatalaksanaan PPOK.^{15,16} Dalam penelitian ini diteliti pengaruh omega 3 PUFA terhadap penderita PPOK.

Omega 3 PUFA merupakan keluarga asam lemak biologis aktif. Omega 3 PUFA meliputi *α-linolenic acids* (ALA), *eicosapentaenoic acids* (EPA), dan *docosahexaenoic acids* (DHA).^{20,30,31} Risiko terjadinya PPOK akan menurun dengan peningkatan asupan omega 3 PUFA.³² Omega 3 *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) merupakan keluarga asam lemak biologis aktif yang memiliki efek anti inflamasi melalui mekanisme kerja dengan cara menghambat aktivasi NF-κβ.^{19,20}

Pengaruh terhadap Kadar IL-8 Serum

Inhalasi asap rokok dan bahan berbahaya lainnya menimbulkan inflamasi menyebabkan destruksi saluran napas dan parenkim paru sehingga terjadi hambatan saluran napas merupakan penyebab utama PPOK yang dalam patogenesisnya akan mengaktifkan makrofag alveolar. Makrofag teraktivasi akan menghasilkan sitokin inflamasi yang salah satunya adalah interleukin (IL)-8.^{1,9,10}

Interleukin-8 merupakan kemoatraktan neutrofil yang kuat grup kemokin *family chemokine* (CXC), dibuat dan dikeluarkan oleh sel epitel bronkus, monosit/makrofag dan neutrofil. Interleukin-8 menyebabkan induksi dari neutrofil untuk menghasilkan protease.^{9,10} Asap rokok merupakan sumber rangsangan yang kuat terhadap dilepaskannya IL-8 dari sel epitel melalui induksi dari faktor transkripsi *nuclear factor kappa Beta* (NF-κβ). Sekresi IL-8 diatur dengan transkripsi oleh beberapa faktor transkripsi di antaranya didominasi NF-κβ.¹³ Mediator inflamasi IL-8 akan menginduksi neutrofil meninggalkan pembuluh darah dan bermigrasi ke jaringan.^{11,12}

Pelepasan IL-8 diatur terutama melalui peningkatan transkripsi dalam merespons faktor transkripsi NF-κβ dan hambatan melalui

penghambatan NF-κβ *activating* kinase IKK2 (inhibitor NF-κβ kinase-2).¹⁴ Inflamasi dapat menimbulkan hambatan saluran napas. Obstruksi saluran napas dan kerusakan parenkim pada PPOK menyebabkan hambatan aliran udara yang bervariasi pada setiap individu.¹

Omega 3 PUFA merupakan keluarga asam lemak biologis aktif.²⁸ Omega 3 *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) merupakan keluarga asam lemak biologis aktif yang memiliki efek anti inflamasi melalui mekanisme kerja dengan cara menghambat aktivasi NF-κβ.^{19,20} Pemberian omega 3 PUFA yang mengandung *eicosapentaenoic* (EPA) dan *docosahexaenoic* (DHA) dapat mengubah produksi protein inflamasi termasuk sitokin. Efek ini dimediasi oleh perubahan aktivasi faktor transkripsi utama yang terlibat dalam pengaturan ekspresi gen inflamasi. Omega 3 PUFA sebagai anti inflamasi dapat menurunkan sitokin pro inflamasi (TNF α, IL-1β, IL-6) dan IL-8 dengan mekanisme aksi melalui hambatan NF-κβ (melalui penurunan fosforilasi Iκβ), menghambat aktivasi PPARγ.³³

Eicosapentaenoic dan DHA menghambat IL-8 yang distimulasi oleh endotoksin pada kultur sel endotel manusia. Pelepasan IL-8 diatur terutama melalui peningkatan transkripsi dalam merespons faktor transkripsi NF-κβ dan melalui penghambatan NF-κβ *activating* kinase IKK2 (inhibitor NF-κβ kinase-2). Sekresi IL-8 diatur melalui p38 MAP kinase dan jalur ERK. *Eicosapentaenoic* dan DHA minyak ikan dapat menurunkan aktivasi NF-κβ. Proses ini berhubungan dengan penurunan fosforilasi Iκβ karena penurunan aktivasi protein kinase yang diaktifkan oleh mitogen. Observasi ini menunjukkan bahwa efek omega 3 PUFA pada ekspresi gen inflamasi melalui inhibisi terhadap aktivasi faktor transkripsi NF-κβ. Dengan demikian disimpulkan omega 3 PUFA dapat berpengaruh menurunkan kadar IL-8 serum pada penderita PPOK.

Pada penelitian dilihat pengaruh omega 3 PUFA terhadap kadar IL-8 serum pada pasien PPOK stabil. Hasil penelitian menunjukkan hasil bahwa terdapat pengaruh pemberian omega 3 PUFA terhadap penurunan kadar IL-8 serum secara bermakna

penderita PPOK stabil ($P=0,0001$). Pemberian omega 3 mampu menurunkan kadar IL-8 serum dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kadar IL-8 serum pada kelompok perlakuan ($n=16$). Pada kelompok perlakuan kadar IL-8 serum sebelum (*pre*) perlakuan didapatkan nilai kadar IL-8 serum sebesar $67,39 \pm 4,28$, namun setelah perlakuan (*post*) yaitu dengan pemberian kapsul lunak omega 3 PUFA dengan dosis 600 mg yang diminum sekali perhari selama 28 hari didapatkan hasil kadar IL-8 serum sebesar $63,82 \pm 5,14$. Hasil ini menunjukkan telah terjadi penurunan yang bermakna pada kadar IL-8 serum pada penderita PPOK stabil yang mendapat omega 3 PUFA ($P=0,017$). Pada kelompok kontrol ($n=16$) didapatkan kadar IL-8 serum sebelum (*pre*) sebesar $57,37 \pm 12,62$ dan setelah (*post*) sebesar $66,26 \pm 6,16$. Hasil ini menunjukkan terjadi peningkatan kadar IL-8 serum penderita PPOK stabil pada kelompok kontrol dengan $P=0,001$.

Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan dapat kita lihat bahwa dengan pemberian omega 3 PUFA dapat menurunkan kadar IL-8 dalam serum. Suradi tahun 2007; Bruno dan Penque tahun 2012 menyebutkan Keterlibatan berbagai faktor terhadap patogenesis PPOK meliputi inhalasi partikel gas, inflamasi, stres oksidatif, ketidakseimbangan protease dan anti protease, dan kerusakan jaringan/*tissue damage*.^{23,25} Keterlibatan faktor-faktor tersebut akan bermanifestasi terhadap kejadian PPOK berupa adanya hambatan aliran udara. Dari keterangan diatas dapat dilihat bahwa salah satu petogenesis terjadinya PPOK karena faktor inflamasi. Inflamasi melibatkan berbagai macam sel inflamasi dan mediator inflamasi. Mediator inflamasi yang dihasilkan makrofag antara lain TNF- α , IL-8, dan LTB₄. Interleukin-8 merupakan kemoatraktan paling kuat yang akan menarik neutrofil ke dalam paru. Neutrofil akan mensekresi *serine protease* berupa netrofil elastase yang menyebabkan destruksi alveolus dan hipersekresi mukus menimbulkan hambatan aliran udara dan klinis PPOK.

Menurut Calder (2006), Omega 3 PUFA berpotensi sebagai agen anti-inflamasi kuat dan digunakan dalam terapi berbagai inflamasi kronik.¹⁸

Menurut penelitian Matsuyama (2005) mengatakan Omega 3 PUFA mempunyai efek anti inflamasi, dan dapat menurunkan produksi sitokin yang berhubungan dengan patogenesis PPOK.¹⁹ Li dkk tahun 2014 menyebutkan diit yang mengandung omega 3 PUFA sumber laut jangka pendek secara bermakna dapat mengurangi inflamasi sistemik penderita PPOK berupa penurunan kadar CRP, IL-6, dan TNF- α .³⁴ Toraldo tahun 2013 mengatakan nutrisi mengandung omega 3 PUFA akhir-akhir ini diteliti ternyata memiliki efek sebagai antiinflamasi dan antioksidan penderita PPOK.²¹

Batile dkk tahun 2012 menyebutkan pasien PPOK stabil setelah mengkonsumsi makanan tinggi omega 3 PUFA maka terjadi penurunan konsentrasi sitokin pro-inflamasi TNF- α dalam serum.³⁵ Pemberian suplementasi omega 3 PUFA minyak ikan pada hewan percobaan menghambat aktivasi NF κ B dan menurunkan produksi sitokin inflamasi. Fanning dkk tahun 2011, Calder tahun 2012, dan Catherine dkk tahun 2002 menyebutkan penelitian yang dilakukan secara secara *invivo* pada tikus yang diberikan omega 3 PUFA dapat menurunkan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1 β dan IL-6).^{29,36,37}

Pemberian kapsul lunak omega 3 PUFA dosis 600 mg sekali sehari yang diberikan dalam 28 hari dapat dipakai sebagai terapi tambahan pada penderita PPOK stabil yang dibuktikan dengan terjadinya penurunan kadar IL-8 serum penderita PPOK stabil, dengan hasil yang bermakna.

Pengaruh terhadap Nilai %VEP₁

Pemberian omega 3 PUFA sebagai antiinflamasi terhadap penurunan proinflamasi saluran napas penderita PPOK stabil. Melalui penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat omega 3 PUFA sebagai terapi tambahan pada penderita PPOK dalam menurunkan inflamasi dengan memperbaiki gejala obstruksi saluran napas yang terjadi. Penurunan inflamasi dapat dibuktikan dengan penurunan kadar IL-8 serum. Penurunan inflamasi akan mengurangi obstruksi saluran napas melalui perbaikan persentase volume ekspirasi paksa detik pertama terhadap nilai prediksi (%VEP₁) dari hasil

pemeriksaan spirometri. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa omega 3 mampu meningkatkan nilai %VEP₁ lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa omega 3 yang hanya menggunakan terapi standar PPOK stabil, akan tetapi secara statistik tidak berbeda bermakna sehingga dengan demikian pemberian tambahan terapi omega 3 PUFA dan terapi standar PPOK sama-sama dapat meningkatkan nilai %VEP₁.

Pengaruh omega 3 PUFA terhadap nilai %VEP₁ pada pasien PPOK stabil yang telah dilakukan penelitian dapat dilihat pada Tabel 3. Nilai %VEP₁ pada kelompok perlakuan (n=16). Pada kelompok perlakuan nilai %VEP₁ sebelum (*pre*) perlakuan didapatkan nilai %VEP₁ sebesar 34,19±9,69 namun setelah perlakuan (*post*) yaitu dengan pemberian kapsul lunak omega 3 PUFA dengan dosis 600 mg yang diminum sekali perhari selama 28 hari didapatkan hasil nilai %VEP₁ sebesar 41,20±11,39. Hasil ini menunjukkan telah terjadi peningkatan nilai %VEP₁ secara bermakna pada penderita PPOK stabil yang mendapat omega 3 PUFA ($P=0,001$). Pada kelompok kontrol (n=16) didapatkan nilai %VEP₁ sebelum (*pre*) sebesar 33,31±9,80 dan setelah (*post*) sebesar 38,63±10,24. Hasil ini menunjukkan terjadi peningkatan nilai %VEP₁ secara bermakna penderita PPOK stabil pada kelompok kontrol ($P=0,003$).

Penelitian yang telah dilakukan terhadap penderita PPOK stabil, bahwa dengan pemberian kapsul lunak omega 3 PUFA dengan dosis 600 mg satu kali sehari selama 28 hari dapat meningkatkan %VEP₁. Hal ini sesuai dengan teoritis ataupun penelitian yang telah ada. Menurut GOLD tahun 2017 menyebutkan inflamasi dapat menimbulkan hambatan saluran napas. Menurut Calder tahun 2006, Omega 3 PUFA berpotensi sebagai agen anti-inflamasi kuat dan digunakan dalam terapi berbagai inflamasi kronik.¹⁸ Penelitian Matsuyama dkk tahun 2005 mengatakan omega 3 PUFA dapat menurunkan inflamasi saluran napas pada penderita PPOK.¹⁹ Broekhuizen dkk tahun 2005 dan Toraldo dkk al tahun 2013 menyebutkan Omega 3 PUFA dapat meningkatkan kapasitas fungsional

pasien PPOK group II-IV.^{20,21} Berdasarkan teori dan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa omega 3 PUFA dapat dipakai sebagai terapi tambahan pada penderita PPOK stabil hal ini dibuktikan dengan terjadinya peningkatan %VEP₁ yang terjadi setelah pemberian omega 3 PUFA, walaupun hasil yang diperoleh tidak bermakna/ tidak bermakna.

Pengaruh terhadap Skor CAT

Penyakit paru obstruktif kronik memiliki karakteristik terjadinya obstruksi pada saluran napas kecil yang bersifat tidak sepenuhnya *reversible* dan *remodelling* struktur paru.¹⁵ Skor CAT merupakan skor untuk mendeteksi dan mengukur gejala PPOK terhadap status kesehatan penderita secara klinis, tingginya skor CAT menandakan tingginya tingkat keparahan PPOK. Omega 3 PUFA merupakan keluarga asam lemak biologis aktif meliputi *α-linolenic acid* (ALA), *eicosapentaenoic acid* (EPA), dan *docosahexaenoic acid* (DHA).

Pengaruh omega 3 PUFA terhadap skor CAT pada pasien PPOK stabil yang telah dilakukan penelitian dapat dilihat pada Tabel 4. Skor CAT pada kelompok perlakuan (n=16). Pada kelompok perlakuan sebelum (*pre*) didapatkan sebesar 24,25±3,55 namun setelah perlakuan (*post*) yaitu dengan pemberian kapsul lunak omega 3 PUFA dengan dosis 600 mg yang diminum sekali perhari selama 28 hari didapatkan hasil skor CAT sebesar 8,13±2,31. Hasil ini menunjukkan telah terjadi penurunan skor CAT secara bermakna pada penderita PPOK stabil yang mendapat omega 3 PUFA ($P=0,0001$). Pada kelompok kontrol (n=16) didapatkan nilai skor CAT sebelum (*pre*) sebesar 21,94±3,13 dan setelah (*post*) sebesar 17,19±3,78. Hasil ini menunjukkan telah terjadi penurunan skor CAT secara bermakna penderita PPOK stabil pada kelompok kontrol ($P=0,0001$).

Jika dilihat dari hasil skor CAT pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol yang sama-sama mengalami penurunan nilai skor CAT, maka penurunan yang paling banyak terjadi pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol dengan selisih

penurunan pada kelompok perlakuan *post* dikurangi *pre* 16,13±3,03 sedangkan selisih penurunan skor CAT pada kelompok kontrol *post* dikurangi *pre* sebesar 4,75±4,17. Hal ini dibuktikan dengan pemberian omega 3 PUFA mampu menurunkan skor CAT penderita PPOK stabil dan bermakna secara statistik ($P=0,0001$). Dimana perubahan skor CAT pada kelompok perlakuan (Omega 3) mengalami perubahan penurunan skor CAT lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil Penelitian menunjukkan dapat diketahui bahwa terdapat pengaruh pemberian omega 3 PUFA terhadap penurunan skor CAT penderita PPOK stabil dan bermakna secara statistik ($P=0,0001$). Dimana perubahan skor CAT pada kelompok perlakuan (Omega 3) mengalami penurunan skor CAT lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Berdasarkan teori yang telah ada, hasil penelitian ini sesuai dengan teori yang dikemukakan. Menurut Matsuyama dkk tahun 2005 meneliti tentang efek omega 3 PUFA pada penderita PPOK, dan menghasilkan kesimpulan bahwa omega 3 PUFA mempunyai efek anti inflamasi.¹⁹ Calder tahun 2006 menyebutkan omega 3 PUFA memiliki aksi kerja sebagai antiinflamasi yang dapat menurunkan sitokin proinflamasi dengan mekanisme aksi salah satunya melalui menghambat aktivasi NF- κ B. Penurunan sitokin proinflamasi akan menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas dan hipersekresi mukus sehingga akan mengurangi hambatan aliran udara dan penurunan gejala yang dapat dinilai dengan penurunan skor CAT.¹⁸

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka pemberian omega 3 PUFA dengan dosis 600 mg yang diberikan selama 28 hari pada penderita PPOK stabil dapat menurunkan skor CAT secara bermakna. Perbaikan klinis penderita PPOK bisa dibuktikan dengan adanya penurunan skor COPD *assessment test* (CAT), meningkatkan fungsi paru, dan dapat meningkatkan *quality of life* (QoL) sehingga omega 3 PUFA dapat menjadi terapi tambahan pada penderita PPOK stabil.

Secara deskriptif pada kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar IL-8 serum dan skor CAT

yang secara statistik dinyatakan bermakna. Perbedaan besarnya penurunan kadar IL-8 serum dan skor CAT pada kelompok perlakuan dan kontrol secara statistik dinyatakan bermakna, dengan demikian pemberian Omega 3 PUFA pada pasien PPOK berpengaruh terhadap penurunan kadar IL-8 serum dan skor CAT, sedangkan pengaruh pemberian omega 3 PUFA terhadap penurunan nilai %VEP₁ penderita PPOK stabil tidak bermakna secara statistik.

Keterbatasan penelitian ini adalah penilaian skor CAT yang bersifat subjektivitas penderita dapat mempengaruhi hasil penelitian

KESIMPULAN

Terapi tambahan omega 3 PUFA selama 28 hari berpengaruh menurunkan kadar IL-8 serum secara bermakna, meningkatkan nilai %VEP₁ tidak bermakna, dan menurunkan skor CAT secara bermakna pada penderita PPOK stabil.

Pemberian Omega 3 PUFA 1x600 mg/hari selama 28 hari dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan/supportif untuk mempercepat perbaikan klinis penderita PPOK stabil, perlu dipertimbangkan melakukan penelitian dengan membatasi tingkat pendidikan sehingga subjektivitas terhadap penilaian skor CAT dapat dikurangi, dan perlu adanya penelitian selanjutnya terhadap pengaruh pemakaian omega 3 PUFA.

DAFTAR PUSAKA

1. Global Initial for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2017; Global Initial for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Portland: MCR Vision Inc; 2017. p.1-123.
2. Rosenberg SR, Kalhan R, Mannino D. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease:Prevalence, morbidity, mortality, and risk factors. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;36:457-69.
3. World Health Organisation (WHO). Burden of COPD. [cited on 2017 April 26th] Available

from:

<http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>

4. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Penyakit Paru Obstruktif Kronik. Diagnosis dan Penatalaksanaan. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2016. p. 1-111.
5. Lim S, Lam DC, Muttalif AR, Yunus F, Wongtim, S, Lan LT. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in the Asia-Pacific Region: The EPIC Asia Population-Based Survey. *Asia Pacific Family Medicine*. 2015;14:1-11.
6. Devereux GS. Definition, epidemiology, and risk factors. In: Currie GP, editor. *ABC of COPD*. 1st ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2006. p. 1142-498.
7. Rahman I. Reactive oxygen species and antioxidant therapeutic approaches In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard SI, Thomson NC, editors. *Asthma and COPD*. 2nd ed. San Diego: Elsevier Ltd; 2009. p. 293-312.
8. Calvacante AG, Bruin PF. The role of oxidative stress in COPD: current concepts and perspectives. *J Bras Pneumol*. 2009;35:1227-37.
9. Wood AM, Stockley RA. The genetic of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2006;7:1-14.
10. Rennard SI, Barnes PJ. Pathogenesis of COPD. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC, editors. *Asthma and COPD Basic Mechanism and Clinical Management*. 1st ed. London: Elsevier Science Ltd; 2002. p. 361-79.
11. Shapiro SD, Ingenito EP. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *AM J Respir Cell Mol Biol*. 2005;32:367-72.
12. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2004;56:515-48.
13. Macnee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:258-66.
14. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanism in COPD: Inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J*. 2008;31:1334-56.
15. Larsson K. Aspect on pathophysiological mechanism in COPD. *Journal of Internal Medicine*. 2007;262:311-40.
16. Barnes JP. *New antiinflammatory targets for COPD*. Macmillan Publishers Limited. 2013:543-57.
17. Wise RA. Chronic obstructive pulmonary disease: chronical course and management. In: Fishman. 2008. P. 737-46.
18. Calder. Omega-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83:1505-19.
19. Matsuyama W, Mitsuyama H, Watanabe M, Onakahara K, Higashimo I, Osame M, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammatory markers in COPD. *Chest*. 2005;128:3817-27.
20. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Weling-Scheepers CA, Schols AM. Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:376-82.
21. Toraldo DM, Nuccio FD, Scoditti E. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease may diet play a therapeutic role. *J Aller Ther*. 2013;:2-12.
22. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease, cellular and molecular mechanism. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2005;43:167-88.
23. Bruno MA, Penque D. Chronic obstructive pulmonary disease and proteomics a match for success. *J Aller Ther*. 2012:71-6.
24. Demedts IK, Demoor T, Bracke KR, Joos GF, Brusselle GG. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respiratory Research*. 2006;7:2-10.

25. Suradi. Pengaruh rokok pada penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), tinjauan patogenesis, klinis dan sosial (Pidato Pengukuhan Guru Besar Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Universitas sebelas Maret). Surakarta: Universitas Sebelas Maret; 2007.
26. Senior RM, Atkinson JJ. Chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology, pathophysiology, and pathogenesis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 4th ed. New York: McGraw- Hill Inc; 2008. p. 707-27.
27. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease 6 the aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58:73-80.
28. Rotondo D, Earl CR, Laing KJ, Kaimakamis D. Inhibition of cytokine- stimulated thymic lymphocyte proliferation by fatty acids: the role of eicosanoids. *Biochim Biophys Acta*. 1994;2:185-94.
29. Calder. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *The Journal of Nutrition*. 2012;142:592-9.
30. Boutroos C, Samasundar C, Razzah A. Omega 3 fatty acids. *Arch Surg*. 2010;145:515-20.
31. Baratawidjaja KG. Sistem imun nonspesifik. In: Baratawidjaja KG, editor. *Imunologi Dasar*. 10th ed. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2012. p. 57-93.
32. Shahar E, Folsom AR, Melnick SL, Tockman MS, Comstock GW, Gennaro V, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and smoking related chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1994;331:228-33.
33. Frederic G. Long chain polyunsaturated fatty acids influence the immune system of infants. *The Journal of Nutrition* 2008;138:807-12.
34. Li K, Huang T, Zheng J, Wu K, Li D. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha: a meta-analysis. *Plos One*. 2014;9:1-28.
35. Batile J, Sauleda J, Balcells E, Gomez FP, Mendez M. Association between n-3 dan n-6 fatty acid intake and serum inflammatory markers in COPD. *J Nutr Biochem*. 2012;23:817-21
36. Fanning H, Boissonnealt, Lennie T. Polyunsaturated fatty acids, immunomodulators in older adults. *Journal of Gerontological Nursing*. 2011;37:20-7.
37. Catherine. Nutrients and their role in host resistance to infection. *Journal of Leukocyte Biology*. 2002;71:16-27.

Akurasi Diagnostik Pemeriksaan Kadar Adenosine Deaminase Cairan Pleura pada Efusi Pleura Tuberkulosis

Puspa Rosfadilla¹, Widirahardjo¹, Fajrinur Syarani¹, Erna Mutiara²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/
RSUP H. Adam Malik Medan

²Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara, Medan

Abstrak

Latar Belakang: Efusi pleura tuberkulosis adalah manifestasi dari tuberkulosis yang bersifat paucibacillary, sehingga menemukan *Mycobacterium tuberculosis* sangatlah sulit, biomarker menjadi alternatif untuk mendiagnosis efusi pleura tuberkulosis. Adenosine deaminase terbukti mampu membantu penegakan diagnosis efusi pleura tuberkulosis.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian uji diagnostik secara observasional dengan pendekatan potong lintang yang melibatkan 35 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari instalasi rawat inap RSUP H. Adam Malik Medan. Penelitian dimulai tanggal 1 Februari sampai 31 Juli 2016 dengan memeriksakan kadar adenosine deaminase dari 10 cc spesimen cairan pleura dari tiap sampel.

Hasil: Terdapat perbedaan yang bermakna pada kadar adenosine deaminase cairan pleura akibat tuberkulosis dan non tuberkulosis ($P=0,001$). Dimana pada nilai titik potong 36,55 IU/L tingkat sensitivitas 95,8%, spesifisitas 90,99%, nilai prediksi positif 95,8%, nilai prediksi negatif 90,99%, dan akurasi 94,2% dari adenosine deaminase untuk penegakkan efusi pleura akibat tuberkulosis.

Kesimpulan: Adenosine deaminase cairan pleura dapat menjadi modalitas diagnostik yang mudah, cepat, relatif terjangkau dan aplikatif dalam menegakkan diagnosis efusi pleura akibat tuberkulosis. (*J Respir Indo*. 2017; 37(4): 278-82)

Kata kunci: tuberkulosis, adenosine deaminase, efusi pleura, akurasi.

Diagnostic Accuracy of Pleural Fluid Adenosine Deaminase Level Test in Tuberculous Pleural Effusion

Abstract

Background: Tuberculous pleural effusion is a paucibacillary manifestation of tuberculosis, so isolation of *Mycobacterium tuberculosis* is difficult, biomarkers being an alternative for diagnosis. Adenosine deaminase has the potential to optimize the diagnostic approach of tuberculous pleural effusion.

Methods: This study is a diagnostic test observational (cross-sectional), which included 35 inpatient samples that meet inclusion and exclusion criteria from H. Adam Malik Medan General Hospital. Research began on February 1st until July 31st 2016 to examine 10 cc of pleural fluid specimens for the levels of Adenosine deaminase.

Results: There are significant differences in the levels of adenosine deaminase from tuberculous and non-tuberculous pleural effusion ($P=0.001$). In the cut-off point 36.55 IU/L, level of sensitivity 95.8%, specificity 90.99%, positive predictive value 95.8%, negative predictive value 90.99%, and accuracy 94.2% of pleural fluid adenosine deaminase level test in tuberculous pleural effusion.

Conclusion: Adenosine deaminase pleural fluid can be a diagnostic modality that is easy, fast, relatively affordable and applicable in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. (*J Respir Indo*. 2017; 37(4): 278-82)

Keywords: tuberculosis, adenosine deaminase, pleural effusion, accuracy

Korespondensi: Puspa Rosfadilla

Email: fa.dhiella@yahoo.com

PENDAHULUAN

Diagnosis efusi pleura tuberkulosis (TB) terus menjadi tantangan bagi para klinisi di seluruh dunia, salah satunya karena rendahnya sensitifitas dan spesifisitas alat diagnostik. Penanda hayati efusi pleura untuk mendeteksi inflamasi akibat *Mycobacterium tuberculosis* (M.Tb) seperti *adenosine deaminase* (ADA) merupakan penanda hayati yang sangat membantu penegakkan diagnosis efusi pleura TB.¹

Enzim ADA berfungsi mengubah *adenosine* menjadi *inosine* dan *deoxyadenosine* menjadi *deoxyinosine* pada jalur katabolisme purin. Enzim ADA berperan pada proliferasi dan differensiasi limfosit, terutama limfosit T dan juga berperan pada pematangan monosit dan mengubahnya menjadi makrofag. Kondisi yang memicu sistem imun seperti infeksi M.Tb (bakteri penyebab TB) dapat meningkatkan jumlah produksi ADA di area infeksi. Kadar ADA meningkat pada tuberkulosis karena stimulasi limfosit T oleh antigen-antigen mikobakteria.²

Untuk interpretasi yang adekuat dari ADA pada cairan pleura, penting untuk mengetahui bahwa ADA memiliki dua isoenzim yaitu ADA1 dan ADA2. Keduanya mengubah *adenosine* menjadi *inosine* dan *deoxyadenosine* menjadi *deoxyinosine* pada jalur katabolisme purin. ADA1 ditemukan pada semua sel dengan pH optimal 7-7,5 dan memiliki afinitas yang sama untuk *adenosine* dan *deoxyadenosine*. ADA2 hanya terdapat pada monosit dan makrofag dengan pH optimal 6,5 dan memiliki afinitas yang lemah untuk *deoxyadenosine*. ADA2 adalah isoform yang dominan pada efusi pleura TB sedangkan ADA1 meningkat pada empiema.³

Ini menunjukkan bahwa ADA2 adalah penanda hayati yang lebih efisien untuk efusi pleura TB. Pemeriksaan kadar ADA total dan pemeriksaan isoenzim (ADA1 dan ADA2) dalam kasus tertentu memberikan spesifisitas dan sensitivitas yang sangat tinggi. Beberapa penelitian yang tidak merekomendasikan pemeriksaan kadar ADA2 untuk diagnostik efusi pleura TB, yaitu pada negara-negara dengan prevalens TB rendah seperti Amerika Serikat.

Tingginya biaya pemeriksaan dan sulitnya mendapat reagen merupakan alasan lain untuk tidak menjadikan pemeriksaan isoenzim ADA sebagai pemeriksaan rutin.³

Pada tahun 1978 Piras dkk melaporkan manfaat dari pemeriksaan kadar ADA dalam cairan pleura, dimana banyak penelitian telah mengevaluasi kinerja ADA pada cairan pleura dalam mendiagnosis efusi pleura TB. Terdapat 4 meta-analisis dengan total 77 penelitian yang dilakukan dalam beberapa tahun terakhir. Semua meta-analisis serupa menunjukkan kinerja ADA pada cairan pleura untuk diagnostik efusi pleura TB sangat baik.^{4,2}

Penelitian dengan sampel terbesar dari 4 meta-analisis ini mengevaluasi 2.796 pasien dengan efusi pleura TB dan 5.297 pasien efusi pleura non-TB, hasilnya menunjukkan sensitivitas sebesar 92% dan spesifisitas sebesar 90%. Nilai titik potong ADA pada cairan pleura yang paling diterima secara luas adalah 40 U/L. Semakin tinggi kadar ADA maka semakin besar kemungkinan seorang pasien menderita efusi pleura TB sedangkan, apabila kadar ADA yang rendah pada torakosentesis berulang maka kuat dugaan bahwa pasien tidak menderita efusi pleura TB.^{4,5,7}

Di Indonesia, terdapat hanya 1 penelitian tentang peranan ADA cairan pleura dalam mendiagnosis efusi pleura TB yang sudah dipublikasi. Pada tahun 2006 Feriadi Suwarna melakukan penelitian uji diagnostik penggunaan ADA cairan pleura pada efusi pleura TB dengan hasil sensitivitas ADA sebesar 75%, spesifisitas ADA 50%, nilai prediksi positif 75%, nilai prediksi negatif 50%, rasio kemungkinan positif 1,5 dan rasio kemungkinan negatif 0,5.⁶

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian uji diagnostik dengan pendekatan observasional analitik disain potong lintang yang dilakukan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di ruang rawat inap RSUP H. Adam Malik Medan. Penelitian ini dilaksanakan selama 6 bulan dimulai dari 1 Februari sampai 31 Juli 2016. Populasi penelitian ini adalah semua pasien rawat inap di RSUP H. Adam Malik

dengan efusi pleura yang diduga disebabkan oleh TB. Besar sampel minimal yaitu 35 orang yang didiagnosis terduga efusi pleura TB dari anamnesis, pemeriksaan fisik toraks, dan foto toraks. Sebanyak 10cc cairan pleura dari setiap subjek dikirim ke Laboratorium Klinik Prodia Medan untuk pemeriksaan ADA.

Pengambilan sampel dilakukan secara berurutan (*consecutive sampling*) dengan kriteria inklusi seluruh penderita efusi pleura yang diduga disebabkan oleh TB dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, usia >18 tahun, foto toraks menunjukkan gambaran efusi pleura dengan atau tanpa lesi TB aktif, bersedia untuk dilakukan torakosentesis dan bersedia diikutkan dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*. Adapun kriteria eksklusi antara lain pasien yang mengalami gangguan koagulasi darah, efusi pleura yang terdapat pada pasien yang sudah dipastikan penyebabnya adalah bukan TB sebelum dilakukan pemeriksaan ADA dan pasien dengan hasil analisa kimia cairan pleura adalah suatu transudat.

HASIL

Karakteristik sampel berdasarkan kadar ADA memperlihatkan bahwa sebanyak 62,9% subjek memiliki kadar ADA ≥ 40 IU/L, sedangkan 37,1% kasus memiliki kadar ADA < 40 IU/L seperti terlihat pada Tabel 1 berikut ini.

Kadar ADA cairan pleura diperoleh melalui pemeriksaan teknik spektrofotometri yang dikerjakan di Laboratorium Klinik Prodia Medan dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi Kadar ADA

Kelompok Sampel	N	Rerata	SD	P
TB	24	92,24	104,2	0,001
Non-TB	11	12,34	10,9	

Data dilakukan uji normalitas dengan uji *Shapiro-Wills* dan diketahui data tidak berdistribusi normal sehingga dilakukan uji *Mann-Whitney* untuk melihat perbedaan kadar ADA pada 2 kelompok subejk. Diperoleh nilai $P=0,001$ yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada kadar ADA antara kedua kelompok pasien tersebut, di mana

kelompok dengan kadar ADA terendah adalah pasien Non-TB sedangkan yang tertinggi adalah pasien TB.

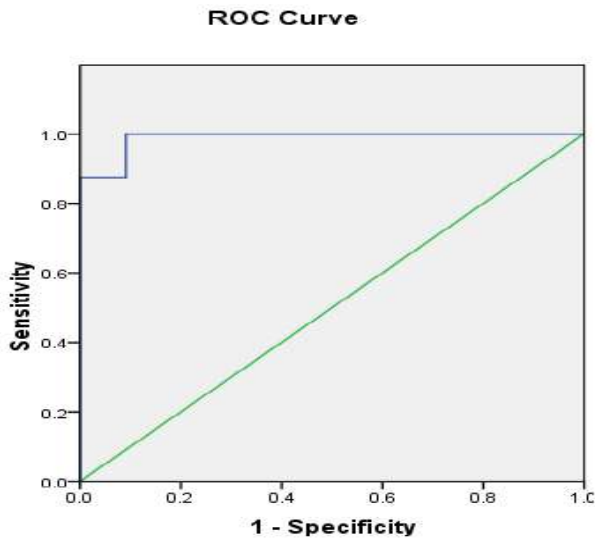
Penentuan nilai ambang batas dengan menggunakan kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) dilakukan untuk membedakan kasus efusi pleura akibat tuberkulosis dengan penyebab lainnya berdasarkan kadar ADA cairan (Gambar 2).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	N	%
Jenis Kelamin		
Laki – laki	22	62,9
Perempuan	13	37,1
Usia		
<30 tahun	5	14,3
30 – 39 tahun	8	22,9
40 – 49 tahun	6	17,1
50 – 59 tahun	10	28,6
≥ 60 tahun	6	17,1
Analisis Cairan Pleura		
Transudat	0	0,0
Eksudat	35	100,0
Diagnosis		
TB	24	68,5
Non-TB	11	31,5
Dasar Diagnosis		
Smear sputum/cairan pleura	4	11,4
Kultur sputum/cairan pleura	11	31,4
Sitologi BAL/ <i>brushing</i>	5	14,3
Sitologi cairan pleura	6	17,1
Follow up klinis	9	25,7
Direct Smear		
BTA positif	5	14,3
BTA negative	30	85,7
Sitologi Sputum		
C1 atau C2	25	71,4
C3	3	8,6
C4 atau C5	7	20,0
Radiologi		
Dengan lesi TB aktif	8	22,9
Tanpa lesi TB aktif	27	77,1
Kadar ADA		
< 40 IU/L	13	37,1
≥ 40 IU/L	22	62,9

Berdasarkan analisis kurva ROC diperoleh besarnya luas *area under curve* (AUC) kadar ADA adalah sebesar 98%. Hal ini berarti kekuatan kadar ADA untuk dapat digunakan sebagai pembeda kasus efusi pleura akibat TB paru dengan efusi pleura akibat penyakit lain adalah baik (*high*). Kadar ADA ditujukan sebagai alat uji tapis untuk membedakan kasus efusi pleura akibat TB yang dibandingkan dengan kasus lain, maka dilakukan analisis koordinat kurva ROC dengan mencari nilai yang memiliki sensitivitas terbaik dibandingkan spesifisitasnya. Diperoleh bahwa nilai titik potong terbaik adalah 36,55 yang bermakna

bahwa penderita efusi pelura dengan kadar ADA <36,55 berpeluang lebih besar sebagai kasus efusi pleura yang akibat bukan TB. Sedangkan penderita efusi pleura dengan kadar ADA ≥36,55 berpeluang sebagai kasus efusi pleura akibat TB.



Gambar 2. Kurva ROC Kadar ADA Cairan Pleura

Besarnya tingkat sensitivitas dan spesivitas kadar ADA cairan pleura dalam penegakkan diagnosis dapat diketahui dari distribusi kadar ADA berdasarkan diagnosis kasus efusi pleura (Tabel 3).

Tabel 3. Tabel 2x2 Kadar ADA

Kadar ADA	Diagnosis Kasus Efusi Pleura	
	TB	Non-TB
≥36,5	23	1
<36,5	1	10

Diketahui tingkat sensitivitas sebesar 95,8%; spesivitas 90,99%; nilai prediksi positif 95,8%; nilai prediksi negatif 90,99% dan akurasi 94,2% untuk ADA dalam menegakkan efusi pleura akibat tuberkulosis.

PEMBAHASAN

Sebuah meta-analisis yang dilakukan oleh Lian QL mendapatkan data kadar ADA dengan nilai titik potong 40 IU/L memberikan *likelihood ratio* (LH) positif 9,03 dan LH negatif 0,01 yang merupakan nilai penting untuk dipertimbangkan.

Data yang dihasilkan serupa dengan hasil penelitian Lian dkk di mana nilai titik potong kadar ADA untuk membedakan kasus efusi pleura akibat TB dan non-TB adalah 36,55 IU/L yang memberikan nilai sensitivitas sebesar 95,8% dan spesivitas 90,99%.

Nilai sensitivitas yang tinggi ini menjadi suatu keunggulan untuk menggunakan ADA sebagai alat uji tapis kejadian efusi pleura akibat TB.

Kadar ADA ≥36,55 tidak hanya pada pasien TB saja. Beberapa penyakit lain juga menghasilkan kadar ADA >36,55 yaitu kasus efusi pleura ganas (malignansi). Secara umum, efusi pleura ganas memiliki kadar ADA yang lebih rendah daripada yang ditemukan pada TB, seperti yang ditemukan pada penelitian ini. Namun, efusi pleura sekunder untuk limfoma dan leukemia yang merupakan keganasan hematologi memiliki kadar ADA tinggi dibandingkan dengan keganasan non-hematologi. Hal ini menyebabkan keganasan hematologi sulit dibedakan dengan efusi pleura tuberkulosis.

Perbandingan nilai relatif sel limfosit dengan neutrophil (L/N rasio) dapat digunakan untuk membedakan antara 2 kasus ini. Dalam kasus efusi pleura TB umumnya dijumpai jumlah limfosit yang lebih banyak (L/N rasio ≥0,75) sedangkan kasus efusi infeksi non-TB jumlah neutrofil umumnya lebih banya (L/N rasio <0,75).

Beberapa penyakit lain yang ikut meningkatkan kadar ADA yaitu *rheumatoid arthritis*, *Sarcoidosis*, HIV-AIDS dan psoriasis. Sedangkan yang menurunkan kadar ADA yaitu *thymic cell death*, mutasi gen *adenosine deaminase* serta konsumsi obat golongan coformycin.

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan antara lain tidak semua penegakan diagnosis efusi pleura akibat TB dapat dilakukan dengan *gold standard* yaitu ditemukannya BTA pada cairan pleura atau dengan pemeriksaan histopatologi dari biopsi jaringan pleura. Sebagian kasus TB pada penelitian ini didiagnosis secara klinis berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik yang mendukung. Hal ini memungkinkan adanya *bias sampling* dalam penelitian yaitu kesalahan memasukkan seorang subjek di kelompok sakit TB yang sebenarnya subjek tidak sakit TB. Oleh karena itu, kedepannya diperlukan suatu uji diagnostik yang lebih baik lagi dengan menggunakan *gold standard* seperti biopsi histopatologi pleura untuk dapat mengkonfirmasi kasus efusi pleura akibat TB.

Keterbatasan lain adalah besar sampel. Suatu penelitian yang menjadi diagnostik dan mencari alat uji tapis sebaiknya memiliki jumlah sampel yang besar dan representatif. Tetapi penelitian ini hanya melibatkan sebanyak 35 subjek terkait adanya kendala waktu pengumpulan sampel dan pembiayaan. Diharapkan kedepannya dapat dilakukan suatu uji diagnostik berskala besar yang melibatkan lebih banyak sampel penelitian agar data yang diperoleh dapat lebih representatif.

Kelebihan penelitian ini adalah bahwa penelitian tentang akurasi diagnostik kadar ADA cairan pleura pada efusi pleura TB yang sudah dipublikasikan pada populasi di Indonesia masih sangat terbatas dan penelitian ini merupakan yang pertama meneliti kadar ADA cairan pleura pada populasi Sumatera Utara, khususnya. Hal ini diharapkan dapat menjadi pengantar penelitian senada di kemudian hari.

Secara umum dapat dinyatakan bahwa pemeriksaan kadar ADA cairan pleura dapat menjadi suatu alat diagnostik yang mudah, cepat, relatif terjangkau dan aplikatif dalam membantu menegakkan diagnosis efusi pleura akibat tuberkulosis yang selama ini masih menjadi tantangan dalam diagnosis kasus di praktik sehari-hari.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan yang bermakna pada kadar ADA cairan pleura akibat tuberkulosis dan non-TB ($P= 0,001$). Kadar ADA cairan pleura dapat digunakan sebagai penanda efusi pleura akibat TB, dimana kadar ADA $\geq 36,55$ IU/L lebih sugestif suatu efusi pleura akibat TB. Tingkat sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi ADA dalam menegakkan efusi pleura akibat tuberkulosis berturut-turut adalah 95,8%, 90,99%, 95,8%, 90,99% dan 94,2%. Pemeriksaan kadar ADA cairan pleura dapat menjadi modal diagnostik yang mudah, cepat, relatif terjangkau dan aplikatif dalam menegakkan diagnosis efusi pleura akibat tuberkulosis.

DAFTAR PUSAKA

1. Durán A, Alonzo C, Gladstein J, Sivori M, Patino CM, et al. Adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculosis pleural effusions: a diagnostic accuracy study. *European Scientific Journal*. 2014;10(33):97-108.
2. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J*. 1997;10(4):942-7.
3. Zohreh M, Mashayekhpour S, Mohammadi F, Mansoori D, Masjedi MR. Diagnostic value of *adenosine deaminase* isoenzyme (ADA2) and total ADA in tuberculous pleural effusion. *Tanaffos*. 2005;4(15):37-42.
4. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*;2010;15(3):451-8.
5. Dooso J. Tuberculous pleurisy: an update. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;76(4):153-9.
6. Suwarna F. Karakteristik cairan pleura dan penggunaan adenosine deaminase (ADA) pada efusi pleura tuberkulosis. [Thesis] Jakarta: Universitas Indonesia, 2006.
7. Light RW. Pleural Effusions. *Med Clin N Am*. 2011;95(6):1055-70.

Pengaruh Latihan Ketahanan Ekstremitas Bawah terhadap Nilai Ambilan Oksigen Maksimal (VO_2 Max) pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Andika Pradana¹, Amira P Tarigan¹, Tari Mediyanti², Erna Mutiara³, Pandiaman Pandia¹

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan

²Unit Rehabilitasi Medik, Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara, Medan

³Departemen Biostatistik Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara, Medan

Abstrak

Latar Belakang: Penderita PPOK cenderung mengalami atrofi dan disfungsi otot yang mencetuskan keadaan dekondisi dan mengakibatkan terjadinya penurunan ambilan oksigen maksimal (VO_2 max) di jaringan. Sebagai parameter terbaik ketahanan kardiorespirasi dan survival, nilai VO_2 max dapat ditingkatkan melalui latihan ketahanan. Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh latihan ketahanan ekstremitas bawah terhadap nilai VO_2 max pada penderita PPOK.

Metode: Penelitian ini merupakan studi eksperimental kuasi yang dilakukan pada 20 penderita PPOK grup C dan D pada bulan Juni–Juli 2017 di Unit Rehabilitasi Medik RS Universitas Sumatera Utara. Seluruh subjek menjalani latihan ketahanan ekstremitas bawah berupa mengayuh sepeda ergometer dengan dosis yang dihitung secara individual untuk masing-masing subjek, sebanyak 2 kali/minggu dalam 4 minggu, dengan durasi 5-20 menit per sesi. Penentuan VO_2 max dikalkulasi dengan menggunakan Formula Nury® yang dikembangkan secara khusus untuk populasi Indonesia ($r=0,68$; $P<0,005$), dengan mengkonversi jarak uji jalan 6 menit.

Hasil: Terdapat peningkatan yang bermakna pada nilai VO_2 max seluruh penderita PPOK dari $25,8\pm 6,5$ (awal) menjadi $28,3\pm 6,9$ mL/kg/menit ($P<0,001$). Peningkatan VO_2 max pada subjek di grup C sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan grup D, tetapi perbedaan ini tidak bermakna ($3,36$ vs $2,03$ mL/kg/menit; $P=0,36$). Peningkatan nilai VO_2 max dialami seluruh subjek tanpa dipengaruhi oleh derajat keparahan obstruksinya ($P=0,44$). Tidak terdapat kejadian eksaserbasi PPOK pada seluruh subjek selama menjalani sesi latihan.

Kesimpulan: Latihan ketahanan ekstremitas bawah selama 4 minggu mampu meningkatkan nilai VO_2 max penderita PPOK secara bermakna. (*J Respir Indo.* 2017; 37(4): 283-7)

Kata kunci: latihan ketahanan ekstremitas bawah, Formula Nury®, PPOK, VO_2 max.

Effects of Lower Limb Endurance Training on Maximal Oxygen Uptake (VO_2 max) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Abstract

Background: Patients with COPD exhibit muscle atrophy and dysfunction which lead into decondition state. This will in turn decrease maximal oxygen uptake (VO_2 max) in tissues. Considered as the best predictor of cardiorespiratory endurance and survival, VO_2 max can be attenuated by aerobic training. This study aimed to assess the effects of lower-limb endurance training on VO_2 max in COPD patient.

Methods: An experimental study was conducted on 20 COPD patients in group C and D in June–July 2017 at USU Hospital. Patients were prescribed lower-limb exercise by stationary cycling with individualized dose, twice a week for 4 weeks, ranging from 5-20 minutes/session. VO_2 max measurement was calculated pre-and post-intervention using Nury's Formula specifically designed for Indonesian ($r=0,68$; $P<0,005$), which converts the distance of 6-minute walk test.

Results: There was significant increase of VO_2 max value ($P<0,001$) of all COPD subjects from $25,8\pm 6,5$ (baseline) to $28,3\pm 6,9$ mL/kg/menit. The increase in group C patients was slightly higher than group D although statistically not significant ($3,36$ vs $2,03$ mL/kg/menit; $P=0,36$). The VO_2 max increase was observed in all patients regardless their severity of obstruction ($P=0,44$). There was no exacerbation found during rehabilitation program.

Conclusion: Four weeks of lower-limb endurance training effectively increased VO_2 max of COPD patients. (*J Respir Indo.* 2017; 37(4): 283-7)

Keywords: lower-limb endurance training, Nury's Formula, COPD, VO_2 max.

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara yang persisten dan progresif, yang berhubungan dengan respons inflamasi kronik berlebihan pada saluran napas dan parenkim paru.¹

World Health Organization (WHO) tahun 2020 menyebutkan PPOK akan menjadi penyebab kematian tertinggi ketiga di seluruh dunia.² Pada tahun 2013, PPOK menjadi penyebab kematian ketujuh di Indonesia dengan angka kematian 3,1% dan diprediksi akan terus meningkat seiring peningkatan prevalens perokok, dimana tercatat lebih dari 2/3 pria Indonesia (67%) adalah perokok.³

Inflamasi kronik yang terjadi pada PPOK ternyata membawa dampak sistemik yang mengakibatkan perubahan morfologi serat otot skeletal, dekapilerisasi dan penurunan aktivitas enzim dalam mitokondria. Hal ini mengakibatkan penurunan yang bermakna pada nilai ambilan oksigen maksimal ($VO_2 max$) di jaringan yang berakibat pada aktivasi dini metabolisme anaerob. Jalur metabolisme ini membawa dampak negatif karena jumlah molekul energi *adenosine tri phosphate* (ATP) yang dihasilkan lebih sedikit dan menghasilkan produk sampingan berupa asam laktat. Akumulasi asam laktat dalam otot penderita PPOK mengakibatkan terjadinya *exercise-induced lactic acidosis* dan kegagalan kontraksi *musculus quadriceps femuri* serta otot besar lainnya yang berujung pada kelelahan, bahkan saat penderita sedang beraktivitas ringan.⁴

Kelelahan pada otot besar khususnya di ekstremitas bawah telah terbukti menjadi faktor yang paling berpengaruh pada rendahnya tingkat mobilitas penderita PPOK. Di saat yang bersamaan, penurunan mobilitas akan semakin memperberat atrofi otot yang tengah berlangsung.¹ Semua keadaan ini membentuk siklus dekondisi yang tak berujung dan memperburuk kualitas hidup penderita PPOK.

Latihan fisik telah terbukti mampu meningkatkan kapasitas oksidatif otot rangka yang memberikan dampak positif berupa berkurangnya produksi asam laktat, sehingga diharapkan mampu memperbaiki tingkat konsumsi oksigen jaringan.⁵

Secara umum, penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh latihan ketahanan ekstremitas bawah terhadap $VO_2 max$ pada penderita PPOK.

METODE

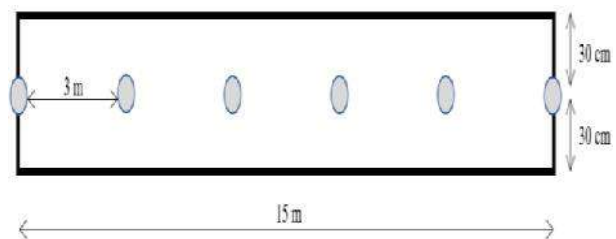
Penelitian ini menggunakan metode kuasi eksperimental yang dilakukan pada bulan Juni – Juli 2017 pada penderita PPOK stabil yang berkunjung ke Poliklinik Paru dan Unit Rehabilitasi Medik RS. Universitas Sumatera Utara.

Seluruh subjek penelitian menjalani pengukuran awal nilai $VO_2 max$ yang dikalkulasi menggunakan Formula Nury® yang dikembangkan secara khusus oleh Dr. dr. Nury Nusdwiringtyas, Sp.KFR(K) untuk populasi Indonesia ($r=0,68$; $P<0,005$) dengan rumus sebagai berikut:

$$VO_2 max = (0,053 \times \text{jarak}) + (0,022 \times \text{umur}) + (0,032 \times \text{tinggi badan}) - (0,164 \times \text{berat badan}) - (2,228 \times \text{jenis kelamin}) - 2,287$$

Dimana umur dalam tahun, tinggi badan dalam sentimeter, berat badan dalam kilogram serta jenis kelamin dengan kategori 0 adalah laki-laki dan 1 adalah perempuan.⁶

Penilaian jarak tempuh dilakukan dengan menggunakan uji jalan 6 menit yang dikerjakan pada lintasan berukuran 15mx60cm. Subjek diminta untuk berjalan bolak balik secepat mungkin. Pada ujung lintasan, subjek melakukan manuver 3 langkah dengan tepat sebagaimana terlihat pada Gambar 1 dan 2.⁶



Gambar 1. Lintasan uji jalan 6 menit



Gambar 2. Manuver 3 langkah di ujung lintasan

Dilakukan penghitungan dosis beban sepeda secara individual berdasarkan nilai *Metabolic Equivalents* (METs) dengan rumus $METs = VO_2 max/3,5$. Nilai yang diperoleh kemudian dikonversi ke dalam tabel beban sepeda sesuai dengan berat badan subjek. Sehingga setiap subjek mendapatkan beban sepeda dalam satuan *Watt* yang berbeda, bergantung pada kapasitas fisik masing-masing.⁷

Seluruh subjek menjalani latihan ketahanan ekstremitas bawah sebanyak 2 kali seminggu selama 4 minggu (total 8 sesi latihan). Sebelum latihan, subjek mendapatkan inhalasi bronkodilator dan peregangan otot selama 5-10 menit yang dilanjutkan dengan mengayuh sepeda ergometer. Sepeda yang digunakan adalah sepeda Monark™828E dimana beban diatur ke posisi sesuai dengan dosis yang telah dihitung.

Durasi bersepeda ditingkatkan secara bertahap mulai dari 5 hingga 20 menit per minggu.⁷ Setelah sesi latihan selesai, subjek kembali menjalani peregangan otot dan pendinginan. Latihan dihentikan bila terjadi eksaserbasi, denyut nadi melebihi target *heart rate*, frekuensi napas >30 kali/menit, skala Borg 7-8 atau saturasi $O_2 < 90\%$.⁵ Pada akhir penelitian, dilakukan penilaian ulang nilai $VO_2 max$.

Seluruh prosedur penelitian telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan. Analisis statistik dilakukan dengan uji beda rerata menggunakan SPSS dimana nilai $P < 0,05$ dinyatakan ada perbedaan yang bermakna.

HASIL

Sebanyak 20 subjek PPOK stabil dengan jenis kelamin laki-laki dilibatkan dalam penelitian ini. Selama penelitian, tidak ditemukan kejadian eksaserbasi maupun *loss to follow up*. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Setelah menjalani latihan ekstremitas bawah selama 4 minggu, seluruh subjek mengalami peningkatan $VO_2 max$ dari $25,8 \pm 6,5$ mL/kg/menit menjadi $28,3 \pm 6,9$ mL/kg/menit seperti terlihat pada Tabel 2.

Analisis dilanjutkan dengan melihat hubungan antara grup PPOK dan derajat keparahan

obstruksi (kriteria GOLD) terhadap peningkatan nilai $VO_2 max$ pada subjek.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	N	%
Usia		
40-49 tahun	1	5
50-59 tahun	2	10
60-69 tahun	12	60
70-79 tahun	5	25
Grup PPOK		
Grup C	6	30
Grup D	14	70
GOLD		
GOLD I	3	15
GOLD II	3	15
GOLD III	11	55
GOLD IV	3	15
Komorbid		
Tanpa komorbid	9	45
Kardiovaskular	9	45
Endokrin	2	10

Keterangan: PPOK = penyakit paru obstruktif kronik
GOLD = derajat obstruksi aliran udara (%VEP₁) berdasarkan kriteria *Global Strategy for Diagnosis and Management of COPD*

Tabel 2. Perubahan Nilai $VO_2 max$ Sebelum dan Sesudah Latihan Ketahanan

Variabel	Sebelum	Sesudah	P
$VO_2 max$ (mL/kg/menit)	$25,8 \pm 6,49$	$28,3 \pm 6,95$	$< 0,01^*$

Ket: *uji *t-test dependen*

$VO_2 max$ = ambilan oksigen maksimal

Peningkatan $VO_2 max$ pada subjek di grup C sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan grup D tetapi tidak bermakna ($3,36$ vs $2,03$ mL/kg/menit; $P = 0,36$). Derajat keparahan obstruksi juga tidak terbukti memiliki pengaruh yang bermakna terhadap nilai $VO_2 max$, sebagaimana terlihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Pengaruh Derajat Keparahan PPOK terhadap Nilai $VO_2 max$

Variabel		$\Delta VO_2 max$ (mL/kg/menit)		p
		mean	SD	
Grup	C	3,36	2,61	0,364 ^a
	D	2,03	1,60	
GOLD	I	4,20	2,81	0,449 ^b
	II	2,10	1,43	
	III	1,90	1,88	
	IV	2,60	1,95	

Keterangan: (a) uji *Mann-Whitney*, (b) uji *Kruskal Wallis*

GOLD = derajat obstruksi aliran udara (%VEP₁) berdasarkan kriteria *Global Strategy for Diagnosis and Management of COPD*

Latihan ketahanan ekstremitas bawah berupa mengayuh sepeda ergometer terbukti mampu meningkatkan nilai $VO_2 max$ pada seluruh subjek tanpa memandang grup maupun derajat keparahan GOLD.

PEMBAHASAN

Disfungsi otot pada penderita PPOK terjadi pada otot respirasi yang berada di bagian toraks dan otot perifer (ekstremitas atas dan bawah). Studi menyebutkan bahwa jika dibandingkan dengan otot pada ekstremitas atas maupun otot respirasi, disfungsi otot pada ekstremitas bawah lebih terlihat khususnya pada *musculus quadriceps*.^{4,8,9}

Disfungsi otot ekstremitas bawah akan mengakibatkan pasien mengalami keterbatasan gerak yang menyebabkan munculnya persepsi tidak mampu beraktivitas. Hal ini yang menjelaskan bahwa disfungsi otot ekstremitas bawah dinilai lebih berkaitan dengan penurunan kualitas hidup.⁹

Rehabilitasi respirasi telah direkomendasikan menjadi standar penatalaksanaan pada penderita PPOK. Pilihan terapi paling potensial untuk disfungsi otot ekstremitas saat ini adalah terapi latihan yang merupakan komponen kunci dari manajemen PPOK.² *The American College of Sports Medicine* merekomendasikan latihan selama 20-60 menit dengan target frekuensi nadi 40-85% dari frekuensi nadi maksimal. Latihan ketahanan dalam bentuk bersepeda adalah modalitas pilihan karena memberikan beban yang lebih besar terhadap otot paha dan menghasilkan desaturasi oksigen yang lebih rendah.¹⁰

Latihan ketahanan merupakan cara yang sangat efektif untuk merekondisi otot penderita yang telah mengalami dekondisi dengan harapan mampu meningkatkan kebugaran kardiorespirasi yang diukur dengan $VO_2 max$. Ambilan oksigen maksimal adalah jumlah ambilan oksigen tertinggi yang dapat dilakukan tubuh sewaktu aktivitas yang ditandai dengan ambilan oksigen yang tetap (*plateau*) walau beban kerja terus meningkat.¹¹ Ambilan oksigen maksimal merupakan indikator terbaik untuk menilai ketahanan kardiorespirasi dan telah terbukti berkaitan erat dengan angka harapan hidup.¹⁰

Implikasi klinis dari nilai $VO_2 max$ adalah lebih banyak oksigen digunakan artinya lebih besar kapasitas untuk menghasilkan energi, sehingga daya tahan akan meningkat. Orang yang mempunyai $VO_2 max$ yang tinggi dapat melakukan lebih banyak

pekerjaan sebelum lelah dibandingkan dengan orang yang mempunyai $VO_2 max$ lebih rendah.

Rata-rata nilai $VO_2 max$ subjek pada penelitian ini adalah 25,8 mL/kg/menit atau 60,2% dari nilai prediksi. Temuan ini tidak jauh berbeda dengan studi yang dilaksanakan pada populasi Spanyol (68%)¹² dan Brazil (52,5%).¹³ Hasil penelitian ini mengkonfirmasi fakta bahwa terjadi penurunan bermakna nilai $VO_2 max$ penderita PPOK.

Latihan yang bersifat *endurance training* (ketahanan) dengan intensitas sedang secara kontinu menjadi baku emas program latihan fisik yang terbukti dapat meningkatkan nilai $VO_2 max$.¹⁰ Latihan ketahanan terbukti mampu meningkatkan curah jantung untuk memenuhi kebutuhan oksigen yang meningkat di otot. Otot dilatih untuk bekerja dalam suasana aerob, seiring dengan itu terjadi pula peningkatan ventilasi.¹⁰ Hal ini akan meningkatkan efisiensi penggunaan oksigen di jaringan.

Penelitian ini menemukan terjadinya peningkatan yang bermakna pada nilai $VO_2 max$ penderita PPOK setelah menjalani program latihan ketahanan selama 4 minggu. Rerata $VO_2 max$ sebesar 25,8 mL/kg/menit (60,2% prediksi) meningkat menjadi 28,3 mL/kg/menit (68% prediksi). Terjadi peningkatan sebesar 2,4 mL/kg/menit (7,8% prediksi) yang bermakna secara statistik ($P < 0,01$).

Hasil serupa juga ditemukan oleh Leitte dkk yang melakukan penelitian berupa pemberian latihan bersepeda selama 12 minggu pada penderita PPOK dimana hasilnya menunjukkan peningkatan yang bermakna sebesar 16,2 mL/kg/menit.¹⁴ Jika dibandingkan dengan hasil penelitian ini, tampak bahwa latihan dengan durasi yang lebih lama mampu meningkatkan nilai $VO_2 max$ dalam jumlah yang lebih besar.

Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa derajat hambatan aliran udara (kriteria GOLD) dan grup penderita tidak mempengaruhi besarnya peningkatan $VO_2 max$ ($P > 0,05$). Peningkatan nilai $VO_2 max$ ini terjadi pada semua penderita PPOK yang menjalani latihan tanpa memandang derajat keparahan penyakit yang dialami penderita. Peningkatan nilai $VO_2 max$ ini

diharapkan mampu meningkatkan kualitas hidup penderita PPOK.

KESIMPULAN

Terdapat peningkatan yang bermakna pada nilai VO₂ max penderita PPOK dari 25,8±6,49 mL/kg/menit menjadi 28,3±6,95 mL/kg/menit setelah latihan.

Latihan ketahanan ekstremitas bawah dengan menggunakan sepeda ergometer selama 4 minggu merupakan program rehabilitasi yang terbukti efektif meningkatkan nilai VO₂ max penderita PPOK tanpa memandang derajat keparahan penyakit.

DAFTAR PUSAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penatalaksanaan PPOK. Dalam Amin M, editor. PPOK: Diagnosis dan Penatalaksanaan. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2016. p.28-42.
2. GOLD. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017 report. GOLD Committee; 2017.
3. WHO. Global Health Observatory: Indonesia. World Health Organization; 2015.
4. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:e15-62.
5. Novianti Z, Suradi, Doewes M. Peran Upper Limb dan Lower Limb Exercise Terhadap Kapasitas Latihan dan Fat-Free Mass Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil. *J Respirasi Indones.* 2015;35:172–80.
6. Nusdwinungtyas N, Bachtiar A. Healthy adults maximum oxygen uptake prediction from a six minute walking test. *Med J Indones.* 2011;20:195–200.
7. Nusdwinungtyas N. Panduan Tindakan Rehabilitasi Respirasi Ed 2. Nusdwinungtyas N, editor. Jakarta: RS Cipto Mangunkusumo; 2014. p.8-10.
8. Castagna O, Boussuges A, Vallier JM, Prefaut C, Brisswalter J. Is impairment similar between arm and leg cranking exercise in COPD patients? *Respir Med.* 2007;101:547–53.
9. Gea J, Pascual S, Casadevall C, Orozco-Levi M, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorac Dis.* 2015;7:418.
10. Scribbans T, Vecsey S, Hankinson PB. The effect of training intensity on VO₂max in young healthy adults: a meta-regression and meta-analysis. *Int J Exerc Sci.* 2016;9:230–47.
11. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Essentials of exercise physiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
12. Rodriguez DA, Kalko S, Puig-Vilanova E, Perez-Olabarria M, Falciani F, et al. Muscle and blood redox status after exercise training in severe COPD patients. *Free Radic Biol Med.* 2012;52:88–94.
13. de Souza GF, Castro AA, Velloso M, Silva CR, Jardim JR. Lactic acid levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease accomplishing unsupported arm exercises. *Chron Respir Dis.* 2010;7:75-82
14. Leite MR, Ramos EMC, Kalva-Filho CA, Freire APCF, de Alencar Silva BS, et al. Effects of 12 weeks of aerobic training on autonomic modulation, mucociliary clearance, and aerobic parameters in patients with COPD. *Int J COPD.* 2015;10:2549–57.

Keterlambatan Diagnosis Kanker Paru Karena Kesalahan Diagnosis Sebagai Tuberkulosis Paru

Jatu Aviani, Satria Maulana EH, Ita Haryatie, Farih Raharjo, Yusup Subagio Sutanto, Ana Rima Setijadi

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

Abstrak

Latar Belakang: Kanker paru dan tuberkulosis (TB) paru merupakan masalah global. Kemiripan gejala pada keduanya menyebabkan pasien kanker paru didiagnosis sebagai TB paru dan mendapatkan obat anti-tuberkulosis (OAT). Evaluasi OAT sering tidak tepat sehingga menyebabkan keterlambatan diagnosis kanker paru. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui presentase keterlambatan diagnosis kanker paru akibat pemberian OAT >1 bulan.

Metode: Penelitian deskriptif prospektif dari Januari 2014-Februari 2016 di RS Dr. Moewardi Surakarta yang diambil dari rekam medis pasien. **Hasil:** Sebanyak 293 pasien kanker paru terdiri 188 subjek (64,4%) laki-laki dan 105 subjek (35,8%) perempuan dengan rerata usia 57 tahun. Kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) terdiri adenokarsinoma 195 subjek (66,6%), karsinoma sel skuamosa 65 subjek (22,2%), karsinoma sel besar 23 subjek (7,8%), dan neuroendokrin 4 subjek (1,4%). Stadium KPKBSK terdiri stadium I (0%), II (0%), IIIa (0%), IIIb (11,7%) dan IV (88,3%). Dari 293 pasien kanker paru, 89 subjek (30,4%) didiagnosis sebagai TB paru. Dua subjek (2,2%) dari 89 subjek merupakan pasien TB paru sedangkan 87 subjek bukan merupakan TB paru namun mendapat OAT dengan rerata lama pemberian 12 minggu dan terlama 16 minggu. Lama OAT >1 bulan adalah 76,4%.

Kesimpulan: Presentase pasien kanker paru dengan OAT sebelum dirujuk ke RSUD dr. Moewardi sebanyak 30,4% dari 293 pasien kanker paru dan 68 subjek (76,4%) diantaranya telah mendapat OAT >1 bulan. (*J Respir Indo. 2017; 37(4): 288-92*)

Kata kunci: tuberkulosis paru, kanker paru, kesalahan diagnosis.

The Delay in The Diagnosis of Lung Cancer Due to Misdiagnosis as Pulmonary Tuberculosis

Abstract

Background: Lung cancer and pulmonary tuberculosis (TB) are global health problem. Similarity of symptoms of both made misdiagnose of lung cancer as TB and treated with Anti Tuberculosis Treatment (ATT). Evaluation of ATT often inaccurate, causing late diagnosis of lung cancer. This study aimed is to determine the lung cancer percentage with delayed diagnosis due giving of ATT for >1 month.

Methods: A prospective descriptive study was performed from January 2014-February 2016 in Dr. Moewardi Hospital, Surakarta taken from the patient's medical record.

Results: As much 293 patients with lung cancer consisted of 188 males (64.4%) and 105 females (35.8%) with the average age was 57 years old. The types of the lung cancer were non-small cell lung carcinoma (NSCLC) consisted of adenocarcinoma 195 subjects (66.6%), squamous cell carcinoma 65 subjects (22.2%), large cell carcinoma 23 subjects (7.8%) and neuroendocrine carcinoma 4 subjects (1.4%). The stages of the NSCLC were stage I (0%), II (0%), IIIa (0%), IIIb (11.7%) and IV (88.3%). Among 293 lung cancer patients, 89 subjects (30.4%) were diagnosis as pulmonary TB. Two subjects (2.2%) of 89 subjects were truly pulmonary TB while the rest 87 subjects were not pulmonary TB and had ATT for average 12 weeks with the longest period was 16 weeks. The ATT duration >1 month was 76.4%.

Conclusions: Percentage of lung cancer patients with ATT before being referred to dr. Moewardi hospital were 30.4% of 293 lung cancer patients while 68 subjects (76.4%) of whom had received ATT >1 month. (*J Respir Indo. 2017; 37(4): 288-92*)

Keywords: pulmonary tuberculosis, lung cancer, misdiagnosis

Korespondensi: Jatu Aviani
Email: jatuaiviani@gmail.com

PENDAHULUAN

Kanker paru dan tuberkulosis (TB) paru merupakan masalah kesehatan global. Kanker paru menjadi penyebab utama kematian akibat kanker di dunia. *World Health Organization* (WHO) menyebutkan kanker paru menduduki peringkat ke-8 sebagai penyebab kematian tahun 2004 dan akan meningkat menjadi peringkat ke-6 tahun 2030.¹

Tuberkulosis (paru) merupakan masalah utama kesehatan global terutama di negara berkembang, WHO memperkirakan 9,6 juta kasus baru TB paru tahun 2014.² Indonesia merupakan negara dengan pasien TB paru terbanyak ke-4 dunia dengan jumlah pasien 5,7% dari total pasien TB paru dunia.³

Gejala awal kanker paru hampir sama dengan TB paru sehingga untuk negara dengan prevalensi TB paru yang tinggi seperti Indonesia perlu menjadi perhatian. Penelitian Singh dkk di India menunjukkan dari 70 pasien kanker paru didapatkan 14 pasien kanker paru mendapat obat anti-tuberkulosis (OAT). Keterlambatan diagnosis kanker paru dapat disebabkan kesalahan diagnosis di negara endemik TB paru. Penatalaksanaan TB paru, baik BTA positif maupun negatif harus tetap dievaluasi terutama saat fase intensif khususnya 1 bulan pertama. Evaluasi saat kontrol perlu ditanyakan kepatuhan minum obat, perbaikan gejala klinis dan efek samping obat. Kemiripan gejala klinis kanker paru dengan TB paru menyebabkan pasien kanker paru didiagnosis sebagai TB paru dan mendapatkan OAT.⁴ Tujuan penelitian ini untuk mengetahui keterlambatan diagnosis kanker paru akibat pemberian OAT >1 bulan.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif prospektif pada pasien kanker paru pada Januari 2014 sampai Februari 2016 di bangsal paru Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi, Surakarta. Data demografi dan klinis didapatkan dari rekam medis pasien. Diagnosis kanker paru ditegakkan dengan pemeriksaan patologi anatomi (PA) secara sitologi dan histologis. Pengambilan sampel PA melalui sitologi cairan pleura, bronkoskopi (bilasan

bronkus, sikatan bronkus, biopsi aspirasi jarum maupun biopsi forceps), *trans thoracic needle aspiration* (TTNA), *trans thoracic biopsy* (TTB) dan *fine needle aspiration biopsy* (FNAB) kelenjar getah bening. Diagnosis TB paru didapat dari anamnesis atau surat rujukan pernah mendapat pengobatan OAT pada fasilitas kesehatan sebelum dirujuk ke RSUD Dr. Moewardi.

HASIL

Periode Januari 2014 sampai Februari 2016 di bangsal paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta tercatat sebanyak 293 pasien kanker paru. Dari 293 pasien, sebanyak 89 subjek (30,4%) mempunyai riwayat pengobatan OAT sebelum dirujuk.

Karakteristik demografi pasien terdiri dari 188 subjek (64,2%) laki-laki dan 105 subjek (35,8%) perempuan. Subjek yang berusia ≥ 40 tahun sebanyak 277 subjek (94,5%) dan <40 tahun sebanyak 16 subjek (5,5%) dengan rerata usia 57 tahun.

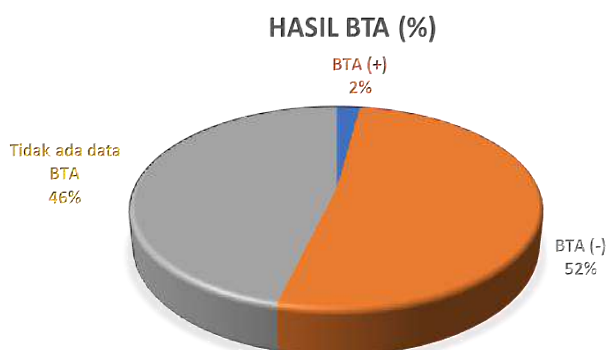
Jenis kanker berdasarkan histologis terdiri dari kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) adenokarsinoma 195 subjek (66,5%), karsinoma sel skuamosa 65 subjek (22,2%), karsinoma sel besar 23 subjek (7,9%), neuroendokrin 4 subjek (1,4%) dan kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK) 6 subjek (2,0%). Stadium KPKBSK terdiri dari stadium I pada 0 subjek (0%), stadium II pada 0 subjek (0%), stadium IIIa pada 0 subjek (0%), stadium IIIb pada 35 subjek (11,9%) dan stadium IV pada 258 subjek (88,1%).

Performance status (PS) skala Karnofsky saat terdiagnosis terdiri dari PS 90-100 pada 0 subjek (0,0%), PS 70-80 pada 186 subjek (63,5%), PS 50-60 pada 79 subjek (27,0%), PS 30-40 pada 27 subjek (9,2%), PS 10-20 pada 1 subjek (0,3%), PS 0-10 pada 0 subjek (0,0%). Status merokok pasien kanker paru terdiri dari tidak merokok pada 111 subjek (37,9%) dan merokok 182 subjek (61,1%) dengan indeks Brinkman (IB) ringan sebanyak 30 subjek (16,5%), IB sedang 105 subjek (57,7%) dan IB berat 47 subjek (25,8%). Metastasis kanker paru terdiri dari tidak ada efusi pleura 35 (11,9%) pasien, efusi pleura 166 (56,7%) pasien, metastasis organ lain 92 (31,4%) pasien.

Tabel 1. Karakteristik pasien kanker paru dengan riwayat pengobatan OAT (N=89) dan tanpa pengobatan OAT (N=204)

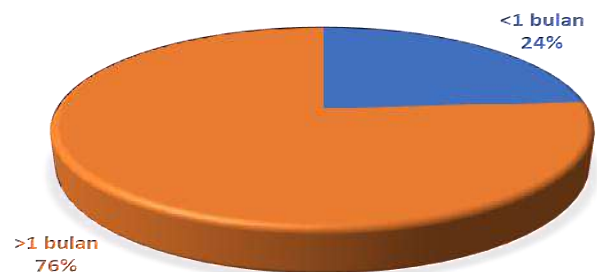
Karakteristik	Kanker paru dengan riwayat pengobatan OAT		Kanker paru tanpa pengobatan OAT	
	N	%	N	%
Jenis kelamin				
Laki-laki	53	59,6	136	66,7
Perempuan	36	40,4	68	33,3
Usia pasien				
≥40 tahun	84	94,4	193	94,6
<40 tahun	5	5,6	11	5,4
Jenis kanker paru				
KPKBSK				
Adenokarsinoma	66	75,0	128	62,7
Karsinoma sel skuamosa	13	14,7	52	25,5
Karsinoma sel besar	5	5,7	18	8,8
Neuroendokrin	2	2,3	2	1,0
KPKSK	2	2,3	4	2,0
Staging kanker paru				
Stadium I	0	0,0	0	0,0
Stadium II	0	0,0	0	0,0
Stadium IIIa	0	0,0	0	0,0
Stadium IIIb	10	11,2	23	11,3
Stadium IV	79	88,8	181	88,7
PS skala Karnofsky				
90-100	0	0,0	0	0,0
70-80	54	60,7	132	64,7
50-60	29	32,6	50	24,5
30-40	6	6,7	21	10,3
10-20	0	0,0	1	0,5
0-10	0	0,0	0	0,0
Status merokok				
Tidak merokok	35	39,3	76	37,3
IB ringan	12	13,5	18	8,8
IB sedang	26	29,2	79	38,7
IB berat	16	18,0	31	15,2
Metastasis kanker				
Tidak ada efusi pleura	12	13,5	23	11,3
Efusi pleura	52	58,4	114	55,9
Metastasis organ lain	25	28,1	67	32,8

Karakteristik pasien kanker paru dengan misdiagnosis sebagai TB paru ditunjukkan pada Tabel 1. Dari anamnesis dan data sputum BTA terdapat 89 (30,4%) pasien kanker paru dengan riwayat pengobatan OAT dan hanya 2 (0,7%) pasien yang tegak TB paru dengan BTA (+). Delapan puluh sembilan pasien dengan riwayat pemeriksaan sputum BTA didapatkan BTA (+) sebanyak 2 (2,2%) pasien, BTA negatif (-) sebanyak 46 (51,7%) pasien, dan tidak ada data BTA sebanyak 41 (46,1%) pasien. Karakteristik pasien kanker paru dengan riwayat sputum BTA dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. BTA Pasien Kanker yang Didiagnosis TB paru

LAMA PENGOBATAN OAT (%)



Gambar 2. Persentase Kanker Paru Mendapat OAT Berdasar Lama Pengobatan

Sebanyak 89 pasien kanker paru yang didiagnosis sebagai TB paru mendapatkan OAT dari fasilitas kesehatan (faskes) yang merujuk ke RSUD Dr. Moewardi. Lama pengobatan OAT dibagi menjadi <1 bulan sebanyak 21 (23,6%) pasien dan >1 bulan 68 (76,4%) pasien dengan pemberian terlama OAT 6 bulan. Rerata lama pengobatan OAT adalah 3,26 bulan. Lama riwayat pengobatan OAT pada pasien kanker paru dapat dilihat pada Gambar 2.

PEMBAHASAN

Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi adalah rumah sakit rujukan tersier dimana pasien yang datang sebagian besar adalah rujukan dari faskes primer maupun sekunder. Pasien kanker paru di Bangsal Paru RSUD Dr. Moewardi, Surakarta sebanyak 293 yang terdiri dari laki-laki sebanyak 188 subjek (64,2%) dan perempuan 105 subjek (35,8%). Kejadian dan kematian akibat kanker paru menempati peringkat pertama pada laki-laki, kejadian pada perempuan menempati peringkat ketiga dan kematian pada perempuan menempati peringkat kedua.⁵⁻⁷ Pada penelitian ini didapatkan rerata usia subjek adalah 57 tahun. Hal ini sesuai dengan pernyataan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) dalam buku kanker paru yang menyebutkan risiko tinggi kanker paru adalah usia >40 tahun.⁶

Jenis kanker paru pada penelitian ini adalah adenokarsinoma ditemukan pada 195 subjek (66,5%), karsinoma sel skuamosa pada 65 subjek (22,2%), karsinoma sel besar pada 23 subjek (7,9%), karsinoma neuroendokrin pada 4 subjek (1,4%) dan KPKSK pada 6 subjek (2,0%). Penelitian terbaru menunjukkan jenis adenokarsinoma merupakan kanker paru yang paling banyak pada pria dan wanita.^{5,8}

Terdapat 89 subjek (30,4%) kanker paru yang telah mendapatkan OAT selama >1 bulan sehingga subjek datang ke rumah sakit dengan kondisi stadium lanjut yaitu 10 subjek (11,2%) pada stadium IIIb dan 79 subjek (88,8%) pada stadium IV, dimana saat awal terapi OAT diduga kondisi subjek pada stadium dini. Terdapat 52 subjek (58,4%) didiagnosis dengan efusi pleura di rumah sakit, sedangkan di fasilitas kesehatan sebelumnya subjek didiagnosis TB dan belum terdapat efusi pleura baik dari anamnesis maupun foto toraks.

Pedoman Nasional Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia tahun 2011 menyebutkan faktor risiko kanker paru adalah laki-laki, usia >40 tahun dan perokok.⁶ Dari 89 subjek (30,4%) yang sebelumnya didiagnosis TB dan mendapat OAT, terdapat 53 subjek (59,6%) laki-laki, 84 subjek (94,4%) usia >40 tahun dan 42 subjek (47,2%) merokok

dengan IB sedang-berat. Berdasarkan data tersebut disimpulkan bahwa saat evaluasi pengobatan apakah faktor risiko tersebut telah dipertimbangkan juga.

Dari 89 subjek (30,4%) yang telah mendapatkan OAT, 68 subjek (76,4%) mendapatkan OAT dalam jangka waktu >1 bulan dengan rata-rata lama pemberian 3,2 bulan. Hal ini menunjukkan kurang ketatnya evaluasi talaksana TB di fasilitas kesehatan sebelumnya. Apabila dalam 1 bulan tidak ada perbaikan klinis terutama pada subjek BTA(-), maka perlunya evaluasi lebih untuk kepatuhan minum obat, ketepatan dosis, efek samping obat, penyakit penyerta (DM dan HIV) serta kemungkinan MDR. Apabila dari 5 hal tersebut tidak terpenuhi, perlu dipertimbangkan kembali ketepatan diagnosis TB atau diagnosis banding lain seperti PPOK atau keganasan, terutama pada pasien yang disertai risiko tinggi kanker paru.^{6,9,10}

Dari banyaknya pasien yang mendapat OAT >1 bulan dan mengalami keterlambatan diagnosis kanker paru, perlu dilakukan peninjauan kembali pedoman pengendalian TB dimana evaluasi pengobatan dilakukan setelah bulan ke-2 fase intensif dengan pemeriksaan BTA, perbaikan klinis dan penambahan berat badan.³ Akan lebih baik apabila evaluasi OAT diperjelas seperti pada Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Tuberkulosis di Indonesia tahun 2011 oleh PDPI yang menyebutkan evaluasi pemberian OAT meliputi evaluasi klinis, bakteriologi, radiologi, efek samping obat dan keteraturan minum obat. Evaluasi klinis meliputi keluhan, berat badan dan pemeriksaan fisik yang dilakukan setiap 2 minggu pada 1 bulan pertama pengobatan dan selanjutnya evaluasi tiap bulan.⁵

KESIMPULAN

Presentase subjek kanker paru dengan riwayat OAT sebelum dirujuk ke RSUD Dr. Moewardi sebanyak 30,4% dari 293 subjek kanker paru dan 68 subjek (76,4%) diantaranya telah mendapatkan OAT selama >1 bulan.

Disarankan agar keterlambatan diagnosis kanker paru yang salah satu penyebabnya adalah kesalahan diagnosis sebagai TB perlu dilakukan analisis lebih lanjut apabila tidak ada respons

pemberian OAT selama 1 bulan. Perlu pula penambahan kriteria evaluasi pemberian OAT yang lebih rinci dalam Peraturan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Pengendalian TB seperti yang tercantum pada Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Tuberkulosis oleh PDPI.

DAFTAR PUSAKA

1. World Health Organization. World health statistics. Geneva: WHO Press; 2008. p.10-31.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. 20th ed. Geneva: WHO Press; 2015. p.1-28.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. Jakarta: Kementerian kesehatan RI; 2016. p.1-210.
4. Singh VK, Chandra S, Kumar S, Pangtey G, Mohan A, Guleria R. A common medical error: Lung cancer misdiagnosed as sputum negative tuberculosis. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2009;10:335–8.
5. Wallace WD, Travis WD. Pathology: malignant and interstitial lung diseases. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, et al., editors. *Murray & nadel's textbook of respiratory medicine.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p.225–50.
6. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Tuberkulosis pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2011. p.1-66.
7. Hubbard R. Epidemiology of lung cancer. In: Maskell N, Millar A, editors. *Oxford desk reference: respiratory medicine.* New York: Oxford university press Inc.; 2009. p.282–3.
8. Cruz CS Dela, Tanoue LT, Matthay RA. Epidemiology of lung cancer. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders.* 5 th. United States: McGraw-Hill companies, Inc; 2015. p.1667–83.
9. Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, Magee LRA, Gilligan D. Performance status score: do patients and their oncologists agree. *Br J Cancer.* 2003;89:1022–7.
10. Das DK. Age and sex distribution in malignant and tuberculous serous effusions: A study of 127 patients and review of the literature. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15:1143–50.

Rasio Neutrofil-Limfosit Sebelum Kemoterapi dan Respons Obyektif Kemoterapi Pasien Kanker Paru dengan Kemoterapi Berbasis Platinum

Nikson Eduard Foat, Isnu Pradjoko

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Abstrak

Latar Belakang: Kanker paru merupakan penyebab kematian terbanyak akibat kanker. Salah satu jenis kanker yaitu kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK). Tubuh melakukan perlawanan terhadap sel kanker dengan mekanisme immune surveillance yang melibatkan peran sel neutrofil dan limfosit. Kemoterapi merupakan modalitas yang biasanya digunakan sebagai terapi pada pasien KPKBSK. Untuk menilai prognostik kemoterapi perlu dilakukan penelitian untuk mencari hubungan antara rasio neutrophil-limfosit (RNL) sebelum kemoterapi dengan respons obyektif setelah kemoterapi pada penderita KPKBSK.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik kohort retrospektif dengan sampel data sekunder dari rekam medik penderita KPKBSK di RSUD Dr. Soetomo yang mendapat kemoterapi dengan menghubungkan rasio neutrofil-limfosit sebelum kemoterapi dengan respons obyektif setelah kemoterapi berdasarkan kriteria RECIST dan dianalisis dengan metode uji statistik korelasi spearman dan nilai titik potong RNL dengan kurva ROC dan uji kappa

Hasil: Enam puluh empat subjek dianalisis dalam penelitian ini, didapatkan hubungan rasio neutrophil-limfosit dengan respons obyektif kemoterapi setelah 2 siklus dengan $P=0,354$ ($<0,004$), $r_s=0,34$ dan nilai cut off RNL terhadap progressive disease sebesar 3,75 dengan sensitifitas 76% dan spesifisitas 59%. Tidak terdapat hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan respons obyektif kemoterapi setelah 4 siklus $P=0,738$.

Kesimpulan: Rasio neutrofil-limfosit dengan respons obyektif kemoterapi setelah 2 siklus memiliki hubungan bermakna. Didapatkan nilai titik potong RNL 0,37 terhadap progressive disease dengan keamatan kesepakatan yang lemah. (*J Respir Indo. 2017; 37(4): 293-8*)

Kata kunci: kanker paru, rasio neutrofil-limfosit, respons obyektif

Correlation Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio Before Chemoteraphy and Objective Response Platinum based Chemoteraphy on Lung Cancer Patient

Abstract

Background: Lung cancer is the leading cause of death from cancer. One type of cancer is non-small cell lung cancer (NSCLC). The body fights against cancer cells by immune surveillance mechanisms involving the role of neutrophils and lymphocytes. Chemotherapy is a modality that is usually used as a therapy in patients' NSCLC. To assess chemotherapy's prognostic, research needs to be done to find the relationship between the neutrophil-lymphocytes ratio before chemotherapy with objective response after chemotherapy in patients with NSCLC

Methods: This study was an observational study of retrospective cohort analytics which samples are secondary data from medical records of NSCLC patients in RSUD Dr. Soetomo who received chemotherapy by linking the neutrophils-lymphocytes ratio before chemotherapy with objective response after chemotherapy based on RECIST's criteria and analyzed by spearman correlation test method and RNL cut off value with ROC curve and kappa test

Results: Sixty-four subjects were analyzed in this study, the relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with chemotherapy objective response after 2 cycles with $P=0.354$ (<0.004), $r_s=0.34$ and cut off RNL value to progressive disease 3,75 with sensitivity 76% and Specificity 59%. There was no relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with objective chemotherapy response after 4 cycles $P=0.738$.

Conclusion: The neutrophil-lymphocyte ratio with objective response after 2 cycles of chemotherapy had a significant association. The RNL cut point value was obtained 0.37 against progressive disease with a weak agreement. (*J Respir Indo. 2017; 37(4): 293-8*)

Keywords: lung cancer, neutrophil-lymphocyte ratio, objective response

Korespondensi: Nikson Eduard Foat

Email: niksineduard@gmail.com

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyebab kematian terbanyak akibat kanker di dunia. Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2012, angka kematian akibat kanker di Indonesia pada laki-laki yaitu sebanyak 21,8% disebabkan kanker pada trakea, bronkus dan paru. Sedangkan angka kematian akibat kanker pada wanita yaitu 9,1% disebabkan kanker pada trakea, bronkus dan paru. Kanker paru adalah penyakit keganasan pada paru, baik berasal dari paru maupun dari luar paru. WHO membagi kanker paru dalam 2 kelas yaitu kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dan kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK).¹

Kemoterapi merupakan modalitas yang biasa digunakan sebagai terapi pada pasien KPKBSK. Untuk penderita stadium 3 ke atas dengan EGFR mutasi negatif, modalitas terapi yang digunakan adalah kemoterapi lini pertama berbasis platinum.² Evaluasi pengobatan dilakukan setelah 2 seri pemberian kemoterapi berupa respons subjektif, respons semi subjektif, respons obyektif dan efek samping obat.³

Respons kemoterapi sulit diprediksi. Sampai saat ini belum ada penanda hayati yang dapat memprediksi prognosis dari kemoterapi. Beberapa penanda tumor seperti CEA, CA-125 dan CYFRA 21-1 hanya dipakai sebagai deteksi dini dan pengawasan respons terapi. Tetapi, belum didapatkan satu terapi yang unggul. Perlu adanya kombinasi 2 bahkan 3 pemeriksaan penanda tersebut untuk mendapatkan nilai diagnostik yang baik.^{4,5}

Dalam lingkungan mikro kanker terjadi proses inflamasi sebagai bentuk respons imun tubuh melawan pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. Peran sistem imun ini dikenal sebagai *immune surveillance* dan memiliki peranan yang cukup bermakna dalam berbagai stadium pertumbuhan sel kanker. Berbagai mediator inflamasi berinteraksi didalam lingkungan mikro kanker diantaranya sel leukosit terutama sel neutrofil dan limfosit.^{6,7}

Komponen ini diperiksa pada pemeriksaan darah lengkap dan prosedur yang cukup terjangkau

dan rutin dikerjakan sebelum diberikan kemoterapi. Selain itu, pemeriksaan tersebut dapat dilakukan di rumah sakit dengan fasilitas diagnosis yang terbatas. Rasio neutrofil-limfosit yang tinggi diketahui berkaitan dengan prognostik yang buruk pada beberapa penyakit kanker, termasuk penderita kanker paru. Penelitian Sarraf dkk (2005) pada 177 pasien tumor paru jenis adenokarsinoma yang dilakukan operasi, menunjukkan rasio neutrofil-limfosit sebagai *predictor independent* terhadap hasil operasi. Dari berbagai hasil penelitian, diketahui bahwa rasio neutrofil-limfosit merupakan suatu penanda inflamasi yang dapat dipakai sebagai indikator prognostik untuk menilai luaran dari suatu terapi penderita dengan kanker paru.⁸

Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukannya penelitian guna mencari hubungan antara rasio neutrofil-limfosit sebelum kemoterapi dengan respons obyektif setelah kemoterapi pada penderita kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil yang mendapat kemoterapi berbasis platinum di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Sampel penelitian merupakan penderita dengan diagnosis kanker paru yang rawat jalan di poli onkologi satu atap, ruang rawat paru laki dan wanita RSUD Dr. Soetomo, Surabaya periode Juli 2015-Desember 2016 yang memenuhi kriteria inklusi dengan menggunakan teknik pengambilan sampel total *sampling*.

Sampel merupakan pasien yang didiagnosis pasti KPKBSK dengan EGFR mutasi negatif berdasarkan hasil histopatologi dengan stadium III ke atas dan belum pernah mendapatkan kemoterapi sistemik untuk KPKBSK dan saat ini mendapatkan kemoterapi berbasis platinum.

Data ratio neutrofil-limfosit diambil dari data darah lengkap yaitu jumlah neutrofil absolut dibagi dengan jumlah limfosit absolut dan merupakan bagian

dari hitung sel leukosit sebelum diberikan kemoterapi siklus pertama.

Respons obyektif dinilai dari kriteria RECIST berupa 1) *complete response* yaitu apabila evaluasi tumor hilang 100% dan menetap lebih dari 4 minggu, 2) *partial response* yaitu ada pengurangan ukuran tumor >50%, 3) *progressive disease* apabila tumor bertambah minimal 25% atau muncul tumor lesi baru di tempat lain, serta 4) *stable disease* apabila tumor tidak berubah atau mengecil.

Data dianalisa menggunakan perangkat statistik SPSS dengan uji statistik Korelasi Spearman untuk menganalisis hubungan rasio neutrophil-limfosit dengan respons obyektif terapi. Dilakukan penentuan nilai titik potong rasio neutrophil-limfosit terhadap *progressive disease* menggunakan kurva ROC dan uji Kappa.

HASIL

Pengamatan dilakukan pada 64 subjek penelitian yang tercatat pada rekam medis POSA paru dan rawat inap RSUD Dr. Soetomo, Surabaya dengan karakteristik seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik		n	%
Jenis kelamin	Perempuan	12	18.8%
	Laki-laki	52	81.3%
	SD	13	20.3%
Pendidikan	SMP	10	15.6%
	SMU	34	53.1%
	SARJANA	7	10.9%
	PNS/Pensiun	11	17.2%
Pekerjaan	TNI/POLRI	2	3.1%
	Swasta	36	56.3%
	Petani	9	14.1%
Diagnosa	IRT	6	9.4%
	Adeno Ca	48	75%
	Squamous	14	21.9%
	Large	2	3.1%
Stadium	III A	1	1.6%
	III B	9	14.1%
	IV	54	84.4%
Jenis Kemoterapi	Paklitaksel-karboplatin	39	60.9%
	Vinorelbin-karboplatin	19	29.7%
	Gemsitabin-karboplatin	6	9.4%

Rerata hitung neutrofil absolut dari 64 subjek adalah $7,64 \pm 3,04$ sedangkan rerata hitung limfosit absolut adalah $1,875 \pm 0,66$ sehingga didapatkan rasio neutrofil-limfosit sebesar $4,78 \pm 3,1$. Pada 64 subjek, respons obyektif yang didapatkan setelah 2 siklus kemoterapi adalah 15 subjek (23,4%) *partial response*, 24 subjek (37,5%) *stable disease* dan 25

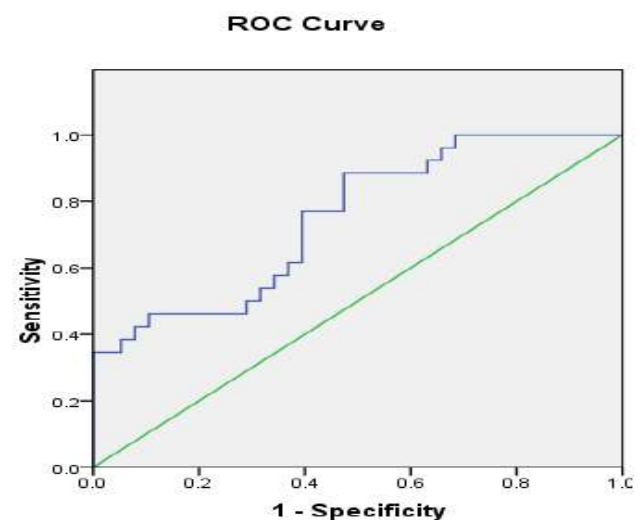
subjek (39,1%) *progressive disease*. Sedangkan respon obyektif setelah 4 siklus kemoterapi yaitu 10 subjek (24,4%) *partial response*, 14 subjek (34,1%) *stable disease* dan 17 subjek (41,5%) *progressive disease*.

Analisis korelasi *Spearman* neutrofil-limfosit pada subjek setelah 2 siklus kemoterapi, didapatkan nilai $r=0,354$ ($P=0,004$). Hal ini berbanding terbalik dengan respons obyektif pada subjek setelah 4 siklus kemoterapi ($P=0,738$).

Tabel 2. Distribusi nilai Rasio Neutrofil-Limfosit pada respons obyektif kemoterapi setelah 2 siklus

Respons Obyektif	n	Rasio neutrofil-limfosit	
		Mean \pm SD	Median (Min-Max)
<i>Partial Respons</i>	15	3,77 \pm 1,24	3,466 (2,04-5,71)
<i>Stable Disease</i>	24	3,56 \pm 1,86	3,073 (0,77-7,70)
<i>Progressive Disease</i>	25	6,46 \pm 3,93	4,61 (2,46-18,09)

Kurva ROC pada respons setelah 2 siklus menunjukkan area *under curva* penelitian ini sebesar 0,731. Hasil ini menunjukkan nilai titik potong rasio neutrofil-limfosit adalah 3,75. Pada penelitian ini didapatkan nilai sensitifitas dan spesifitas rasio neutrofil-limfosit terhadap respons obyektif *progressive disease* adalah 76,9% dan 60,5%. Hasil uji kesesuaian *Kappa* antara nilai titik potong rasio adalah 0,326 ($P=0,006$).

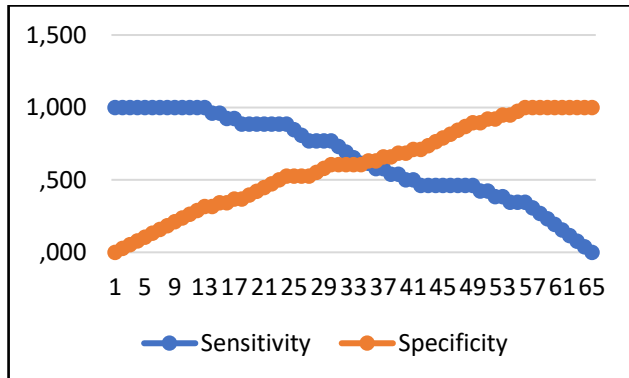


Gambar 1. Kurva ROC untuk nilai rasio neutrofil-limfosit

Tabel 3. Sensifitas dan spesifitas nilai RNL terhadap *progressive disease*

Rasio Neutrofil-Limfosit	<i>Progressive Disease</i>		Total
	Ya	Tidak	
$\geq 3,75$	19 (76%)	16 (41%)	35 (54,7%)
$< 3,75$	6 (23,1%)	23 (59%)	29 (45,3%)
Total	25 (100%)	39 (100%)	64 (100%)

Pada kurva ROC yang mengevaluasi setelah 4 siklus kemoterapi, didapatkan AUC sebesar 0,558 dengan nilai $P=0,53$ dengan kesimpulan tidak ada perbedaan yang bermakna.



Gambar 2. Kurva nilai sensitifitas spesifisitas untuk mencari nilai titik potong rasio neutrofil-limfosit

PEMBAHASAN

Data karakteristik subjek penelitian menunjukkan dari 64 subjek penelitian didapatkan rerata umur sebesar 57 tahun. Insiden kanker semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia disebabkan karena semakin banyaknya paparan karsinogen dan kemampuan perbaikan sel yang semakin menurun. Kumar dkk (2011) meneliti pada 226 subjek dan didapatkan sebagian besar penderita kanker paru primer berusia 40-60 tahun.⁹

Proporsi laki-laki yang menderita kanker paru lebih banyak dibandingkan dengan wanita. Hubungan jenis kelamin dengan kanker paru sering dikaitkan dengan kebiasaan merokok. Secara global, rasio perbandingan laki-laki perokok dan perempuan perokok diperkirakan 3:1. Hal ini diduga berkaitan dengan kebiasaan merokok, sehingga pada perempuan insiden kanker paru lebih rendah.^{1,10}

Pada penelitian ini didapatkan penderita terbanyak adalah jenis adenokarsinoma dengan proporsi 75%. *Squamous* asap rokok dengan kandungan *polycyclic aromatic hydrocarbons* yang rendah berhubungan dengan kejadian skuam sel karsinoma, sedangkan asap rokok dengan kandungan nitrat dan agen toksik seperti nitrosamin berhubungan erat dengan adenokarsinoma.¹¹

Penelitian ini menunjukkan kanker paru terdiagnosis pada stadium IV. Hal ini menggambarkan

keterlambatan subyek memeriksakan diri ke pelayanan kesehatan.

Berdasarkan uji korelasi *Spearman*, antara rasio neutrofil-limfosit dan respons objektif menunjukkan hubungan yang bermakna ($P=0,004$). Pengaruh yang terjadi adalah positif yang berarti apabila nilai rasio neutrofil-limfosit semakin besar maka respons objektif kemoterapi semakin progresif. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Yao dkk (2013) yang menyebutkan pada 182 penderita NSCLC yang mendapat kemoterapi berbasis platinum, menunjukkan hubungan yang bermakna antara rasio neutrofil-limfosit sebelum kemoterapi dan respons objektif kemoterapi ($P=0,017$). Tingginya nilai rasio neutrofil-limfosit berkaitan dengan respons terapi yang buruk (OR=2,195; IK 95%=1,154-4,174).¹²

Pada penelitian ini diketahui peningkatan nilai rasio neutrofil-limfosit dengan tingkat progresifitas respons terapi. Rerata rasio neutrofil-limfosit pada penelitian ini sebesar $6,46 \pm 3,93$ ditemukan pada subjek *progressive disease* dibandingkan rerata rasio neutrofil-limfosit pada *partial respons* $3,77 \pm 1,24$.

Nilai koefisien korelasi *Spearman* (r_s) sebesar 0,354 diartikan memiliki hubungan yang lemah. Hal ini disebabkan penggunaan data sekunder yang memungkinkan terjadinya bias dalam pengambilan sampel. Selain itu, dapat disebabkan oleh pasien yang diduga menderita penyakit infeksi yang dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan penanda infeksi lainnya. Nilai rasio neutrofil-limfosit pada berbagai respons menunjukkan rentang nilai yang melebar dan nilai standar deviasi yang mendekati sebagian nilai rerata pada *progressive disease*. Secara statistik hal ini akan mempengaruhi koefisien korelasi (r_s).

Uji korelasi rasio neutrofil-limfosit dengan respons kemoterapi setelah 4 siklus kemoterapi secara statistik diketahui tidak terdapat hubungan yang bermakna. Hal ini disebabkan oleh jumlah sampel dan distribusi sampel sangat mempengaruhi korelasi tersebut.

Nilai titik potong rasio neutrofil-limfosit untuk prognosis respons objektif kemoterapi adalah 3,75 dengan sensitifitas 76% dan spesifitas 59%. Hal ini bermakna pada subjek dengan *progressive disease*

dengan 76% nilai rasio neutrofil-lymfosit $\geq 3,7$ dan pada 59% subjek yang tidak *progressive* memiliki nilai rasio neutrofil-lymfosit $< 3,75$.

Nilai duga positif dan nilai duga negatif pada penelitian ini sebesar 54,3% dan 79,3%. Nilai titik potong yang didapatkan pada penelitian ini lebih besar dibandingkan penelitian Yao dkk (2013) yang menyebutkan pada 182 penderita NSCLC yang mendapat kemoterapi berbasis platinum didapatkan nilai titik potong rasio neutrofil-lymfosit $> 2,63$ sebelum kemoterapi berespons *progressive disease* ($P=0,029$).¹² Perbedaan ini dapat disebabkan bias dalam pengambilan sampel akibat banyaknya faktor yang mempengaruhi nilai rasio neutrofil-lymfosit dan adanya perbedaan dalam besar sampel.

Berada dkk tahun 2016 meneliti 264 penderita NSCLC yang mendapat kemoterapi *first line* berbasis platinum maupun target terapi, dengan menggunakan nilai titik potong $> 3,7$ dengan sensitivitas 70%, spesifitas 60%. Analisis univariat maupun multivariat terhadap *overall survival* berhubungan bermakna ($HR=1,74$; $IK\ 95\%=1,32-2,28$; $P=0,001$). Hubungan yang bermakna juga terlihat pada rasio neutrofil limfosit terhadap *progression free survival* ($HR=1,32$; $IK\ 95\%=1,06-1,64$; $P=0,01$).¹³

Penelitian metanalisis yang dilakukan Yin dkk tahun 2015 menyebutkan bahwa 14 studi tentang rasio neutrofil-lymfosit menunjukkan peningkatan rasio neutrofil-lymfosit berkaitan *overall survival*. Penderita dengan nilai rasio neutrofil-lymfosit yang tinggi menunjukkan *overall survival* yang buruk. Analisis univariat maupun multivariat analisis menunjukkan hubungan yang bermakna ($HR=1,24$; $IK\ 95\%=1,106-1,397$; $P=0,001$) dan ($HR=1,867$; $IK\ 95\%=1,487-2,344$; $P=0,047$). Disimpulkan bahwa peningkatan rasio neutrofil-lymfosit berkaitan dengan luaran survival yang buruk pada penderita kanker paru.¹⁴

Dari penelitian ini didapatkan hasil uji kesesuaian *Kappa* sebesar 0,326 sehingga nilai titik potong rasio neutrofil-lymfosit pada penelitian ini memiliki kekuatan keeratan kesepakatan yang cukup untuk dapat digunakan dalam memprediksi progresivitas respons kemoterapi. Hal ini sejalan

dengan nilai korelasi *Spearman* setelah siklus ke-2, walaupun berhubungan bermakna terhadap respons obyektif kemoterapi tetapi kekuatan hubungan masih lemah. Distribusi rasio neutrofil-lymfosit dengan respons kemoterapi menggambarkan adanya akumulasi nilai rasio neutrofil-lymfosit yang terkonsentrasi di bagian bawah. Hal ini menunjukkan sebaran nilai rasio neutrofil-lymfosit tidak merata sehingga mempengaruhi nilai kekuatan hubungan (r_s) dan nilai keeratan kesepakatan ($kappa$).

Kurva ROC rasio neutrofil-lymfosit dengan respons obyektif pada siklus ke-4 menunjukkan *area under kurva* (AUC) sebesar 0,558 dan tidak bermakna $P=0,534$. Perbedaan ini berkaitan dengan perbedaan jumlah sampel pada kedua siklus (2&4).

Proses inflamasi kronik di lingkungan mikro kanker berkontribusi terhadap pertumbuhan, perkembangan dan promosi kanker, menstimulasi sel induk bronkial serta memicu karsinogenesis sel epitel paru, melepaskan berbagai sitokin serta regenerasi pembuluh darah yang juga dapat mengurangi efektifitas obat anti kanker.¹⁵

Penelitian ini adalah penelitian retrospektif dengan mengambil data sekunder dari rekam medik pasien, sehingga terdapat kesulitan dalam mengkonfirmasi data yang meragukan. Selain itu, penelitian ini tidak menilai respons subjektif, semi subjektif dan efek samping obat yang merupakan suatu rangkaian evaluasi yang tidak terpisahkan untuk menilai suatu respons terapi.

KESIMPULAN

Didapatkan hubungan antara ratio neutrofil dan limfosit terhadap respon obyektif pasien kanker paru setelah 2 siklus kemoterapi tetapi tidak terdapat hubungan bermakna setelah 4 siklus kemoterapi. Selain itu, didapatkan nilai titik potong RNL 0,37 terhadap *progressive disease* setelah 2 siklus kemoterapi dengan keeratan kesepakatan yang lemah.

DAFTAR PUSAKA

1. International Agency For Research. World Cancer Report 2014. Geneva: WHO; 2014.

2. Jusuf A, Syahrudin, Wibawanto A, dkk. Kanker paru (kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil). pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: PDPI; 2011. p.1-35.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016.
4. Murray. Bronchogenic carcinoma. In: Mason RJ ed. Murray and Nadel's Textbook Of Respiratory Medicine; 4th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.1357-82
5. Li M, Xiao WX, Hai YM, Wen ZG. Clinical evaluation of tumor markers for diagnosis in patients with non-small cell lung cancer in China. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16:4891-4.
6. Tavares-Murta BM, Murta EFC. Systemic leukocyte alterations in cancer and their relation to prognosis. The Open Cancer Journal. 2008;53-8.
7. O'Callaghan DS, O'Donnel D, O'Connell F, O'Byrne KJ. The role of inflammation in the pathogenesis of non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2010;:2024-36.
8. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, et al. Neutrophil/Lymphocyte Ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;137:425-8.
9. Bhattacharyya SK, Kumar, Mandal A, Debasis D, Abinash A, et al. Clinico pathological profile of lung cancer in tertiary medical center in India: analysis of 266 cases. J Dent Oral Hyg 2011;3:30-3.
10. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. Br J Cancer. 2000;82:227-33.
11. Rawat J, Sindhwani G, Gaur D, Dua R, Saini S. Clinico-pathological profile of lung cancer in Uttarakhand. Lung India. 2009;26:74-6.
12. Yao Y, Yuan D, Liu H, Gu X, Song Y. Pretreatment neutrofil to lymphocyte ratio is associated with respons to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patient treated with first-line platinum base. Cancer Immunol Immunother. 2013;62:471-9.
13. Berardi B, Rinald S, Santoni M, Newsom-Davis T, Tiberi M, Morgese F, et al. Prognostic model to predict survival in patient with advanced non small cell lung cancer treated with first-line chemotherapy or targeted therapy. Oncotarget. 2015;7:26917-24.
14. Yin Y, Wang J, Wang X, Gu L, Pei H, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: a meta analysis. Clinics (Sao Paulo). 2015;70:524-30.
15. Zhang X, Zou Z, Fan L, Xu X, Siyuan Y, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in peripheral blood: a novel and simple prognostic predictor of non-small cell lung cancer (NSCLC). J Hemato Clin Res. 2017;1:011-3.

Hubungan Polimorfisme Gen Interferon Gamma +874T/A dan Interleukin-10 -1082G/A Pada Kesembuhan Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis*

Ita Haryatie, Harsini, Reviono

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

Abstrak

Latar belakang: *Multidrug resistant (MDR) TB* disebabkan oleh strain *M. Tb* resisten terhadap sedikitnya rifampisin dan isoniazid. Interferon gamma bertugas mengaktivasi makrofag dan fagositosis untuk penghancuran *M. Tb*. Interleukin 10 menyebabkan penurunan signifikan *reactive nitrogen intermediates*, peningkatan *arginase 1* dan secara keseluruhan menurunkan fungsi makrofag. Mutasi gen menyebabkan produksi *IFN-γ* oleh sel *T CD⁴* kurang efektif dan mengganggu respons imun melawan *M. Tb*. Belum ada penelitian tentang hubungan polimorfisme gen *IFN-γ* dan *IL-10* dengan kesembuhan *TB* di Indonesia, terutama pada penderita *MDR-TB*. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan polimorfisme gen *IFN-γ +874 T/A* dan *IL-10 -1082G/A* dengan kesembuhan *MDR-TB*.

Metode: Penelitian ini merupakan uji klinis non eksperimental dengan desain kohort retrospektif. Penelitian dilakukan pada 105 pasien *MDR-TB* yang berobat di RSUD Dr. Moewardi Januari 2011-Juni 2014 terdiri dari 84 pasien sembuh dan 21 pasien meninggal/gagal. Polimorfisme gen *IFN-γ +874 T/A* dan *IL-10 -1082G/A* dilakukan pemeriksaan PCR.

Hasil: Polimorfisme gen *IFN-γ +874 T/A* didapatkan *OR=0,703 (0,265-1,863)* dan nilai *P=0,477* yang berarti bahwa Gen *IFN-γ +874 T/A* tidak berhubungan dengan kesembuhan kasus *MDR-TB*. Gen *IL-10 -1082 G/A* didapatkan *OR=0,657 (0,173-2,491)* dan *P=0,785* yang berarti bahwa *IL-10 -1082G/A* tidak berhubungan dengan kesembuhan kasus *MDR-TB*.

Kesimpulan: Tidak ada hubungan polimorfisme gen *IFN-γ +874T/A* dan *IL-10 -1082G/A* pada kesembuhan pasien *MDR-TB*. (*J Respir Indo. 2017; 37(4): 299-306*)

Kata kunci: *MDR-TB, polimorfisme gen IFN-γ +874T/A, polimorfisme gen IL-10 -1082G/A*

The Relationship of Interferon Gamma +874T/A and Interleukin-10 -1082G/A Gene Polymorphism to The Recovery of Multidrug Resistant Tuberculosis Patients

Abstract

Background: *Multidrug resistant (MDR) TB* caused by the *M. Tb* strain is resistant toward at least rifampicin and isoniazid. Interferon Gamma is responsible for activating macrophages and phagocytosis for *M. Tb* destruction. Interleukin 10 causes a significant decrease in *reactive nitrogen intermediates*, increased *arginase 1*, and overall decreased macrophage function. Gene mutation causes *IFN* production by *CD4 - T* cells less effective and disrupts the immune response against *M. Tb*. There has been no research on the relationship between *IFN-γ* and *IL-10* gene polymorphisms with *TB* recovery in Indonesia, especially in patients with *MDR-TB*. The aim of this study is to determine gene polymorphism relationship of *IFN-γ +874T/A* and *IL-10 -1082G/A* with *MDR-TB* recovery.

Methods: This study was a non-experimental clinical trial with a retrospective cohort design. The study was conducted on 105 *MDR-TB* patients treated in dr. Moewardi Hospital between January 2011-June 2014 consists of 84 recovered patients and 21 patients died/failed.

Results: Gene polymorphism of *IFN-γ +874T/A* was obtained *OR=0.703 (0.265-1.863)* and *P=0.477* which mean *IFN-γ +874 T/A* gene was not related to recovered case of *MDR-TB*. The *IL-10 -1082G/A* gene obtained the value of *OR=0.657 (0.173-2.491)* and the value *P=0.785* which means that *IL-10 -1082G/A* is not related to the *MDR-TB* case recovery.

Conclusions: There is no relationship of *IFN-γ + 874T/A* and *IL-10 -1082G/A* gene polymorphisms in the recovery of *MDR-TB* patients. (*J Respir Indo. 2017; 37(4): 299-306*)

Keywords: *MDR-TB, IFN-γ +874T/A gene polymorphism, IL-10 -1082G/A gene polymorphism*

Korespondensi: Ita Haryatie
Email: ithaaya26@gmail.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (M.Tb) dan tetap menjadi masalah kesehatan dunia. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2014 menyebutkan 2-3 miliar penduduk dunia telah terinfeksi TB di mana 9-10 juta adalah penderita TB dan 2,7 juta penderita TB meninggal setiap tahun. Kasus TB pada anak terjadi lebih dari setengah juta dan 320 ribu kematian dilaporkan terjadi pada penderita *human immunodeficiency virus* (HIV).^{1,2}

Multidrug resistant (MDR) TB disebabkan oleh strain M.Tb resisten terhadap sedikitnya rifampisin dan isoniazid. Kasus MDR-TB menurut WHO tahun 2012 diperkirakan 450 ribu kasus dan terdapat 170 ribu kasus kematian. Kasus MDR-TB yang terjadi diperkirakan 25% karena tidak tersedia pemeriksaan untuk resistensi obat. Kasus TB keseluruhan saat ini 3,6% kasus baru dan 20% kasus kambuh berperan terhadap terjadinya MDR-TB. Insiden dan prevalens MDR-TB yang terjadi saat ini karena kurang baiknya metode surveilen dan deteksi. Studi kohort pasien MDR-TB yang mulai pengobatan tahun 2010 ditemukan hanya 48% selesai pengobatan dan keadaan ini menggambarkan tingginya kasus *loss to follow up* dan kematian.^{1,3}

Sel T CD4+ melalui MHC II berdeferensiasi menjadi Thelper (Th) 1 dan Th2. Sel Th1 memproduksi sitokin antara lain *interferon gamma* (IFN- γ), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan *interleukin 2* (IL-2). *Interferon gamma* bertugas mengaktivasi makrofag dan fagositosis untuk penghancuran M.Tb. *Mycobacterium tuberculosis* dapat melawan peran klasik Th1 yang memediasi aktivasi makrofag dengan cara menghambat maturasi fagosom, *lysosome fusion*, dan MHC *antigen presentation* sehingga M.Tb dapat tetap bertahan hidup. Ketika ini terjadi aktivasi CD8+ *cytotoxic T lymphocytes* (CTL) menjadi faktor kunci dalam kompensasi mekanisme bakterisida. Aktivasi CD8+ CTL dapat langsung menelan dan menghancurkan makrofag terinfeksi M.Tb melalui pelepasan *granzyme* yang mengakibatkan pemusnahan M.Tb intraselular.^{4,5,6} Sel Th2 memproduksi IL-10 yang

bekerja menghambat sel myeloid seperti makrofag dan sel dendritik dalam mengaktivasi Th1. *Interleukin 10* bekerja menghambat produksi sitokin proinflamasi (IFN- γ , TNF- α , dan IL-12) dan APC melalui penghambatan ekspresi molekul MHC kelas II. *Interleukin-10* menyebabkan penurunan signifikan *reactive nitrogen intermediates*, peningkatan arginase 1, dan secara keseluruhan menurunkan fungsi makrofag.⁷

Polimorfisme adalah suatu variasi dalam urutan DNA yang terjadi pada populasi dengan frekuensi 1% atau lebih. Polimorfisme terjadi sebagai hasil dari mutasi. Mutasi terjadi karena kerusakan DNA, kesalahan replikasi, dan perubahan unsur genetik. Jenis lain mutasi DNA didefinisikan sebagai *copy number variation*.^{8,9} Mutasi gen menyebabkan produksi IFN- γ oleh sel T CD4+ kurang efektif dan mengganggu respons imun melawan M.Tb.¹⁰

Hasil penelitian berhubungan dengan polimorfisme gen IFN- γ dan IL-10 terhadap kerentanan TB telah dilakukan diberbagai populasi. Penelitian Manderuelo dkk di Spanyol melaporkan bahwa polimorfisme IFN- γ + 874 A/A memiliki 3,75 kali peningkatan risiko TB.¹¹ Penelitian Wei-Lee dkk (2015) di Taiwan melaporkan bahwa polimorfisme IFN- γ rs1861494, rs2069718, dan rs2430561 berhubungan dengan TB.¹² Penelitian Asgharzadeh di Iran melaporkan terdapat hubungan antara polimorfisme IL-10 -1082 G/A dan IFN- γ +874 T/A dengan perkembangan TB.¹³

Penelitian Lion dkk menyebutkan genotip IFN- γ +874 T/T berhubungan dengan peningkatan produksi IFN- γ sehingga menurunkan risiko TB. Penelitian di Kamboja menyatakan polimorfisme IL-10 -1082 berhubungan dengan kerentanan TB.¹⁴ Penelitian Novita dkk (2014) di Indonesia melaporkan genotip IL-10 - 1082 A/A memiliki hubungan dengan kerentanan MDR-TB.¹⁵ Belum ada penelitian tentang hubungan polimorfisme gen IFN- γ dan IL-10 dengan kesembuhan TB di Indonesia, terutama pada penderita MDR-TB. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan polimorfisme gen IFN- γ +874 T/A dan IL-10 -1082G/A dengan kesembuhan MDR-TB.

METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis non-eksperimental dengan desain kohort retrospektif yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr. Moewardi Surakarta. Waktu penelitian bulan Maret 2017. Populasi penelitian ini adalah semua pasien MDR-TB yang berobat di RSUD dr. Moewardi dari awal program hingga sembuh dengan sampel penelitian adalah pasien MDR-TB yang melakukan pengobatan di RSUD dr. Moewardi Surakarta, dari awal program hingga sembuh yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Data dasar meliputi umur, jenis kelamin, riwayat OAT, status gizi, kebiasaan merokok, dan lain sebagainya. Besar sampel penelitian ini adalah semua pasien MDR-TB yang berobat di klinik MDR-TB pada Januari 2011 sampai Juni 2014. Kriteria inklusi yaitu usia >18 tahun, suku Jawa, pasien MDR-TB, bersedia ikut penelitian. Kriteria eksklusi penderita DM dan HIV. Kriteria *drop out* penderita yang tidak bersedia melanjutkan prosedur penelitian.

Persetujuan penelitian diajukan ke Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta sebelum melakukan penelitian. Penjelasan mengenai tujuan dan manfaat penelitian diberikan kepada semua sampel penelitian sebelum dilakukan prosedur. Setelah sampel mengerti dan setuju mengikuti penelitian, dilakukan penandatanganan lembar persetujuan dan isian data pasien.

Analisis data dengan program SPSS *Statistic* 22.0. Data penelitian ini berupa kategorik dengan skala nominal. Analisis deskriptif disajikan dalam distribusi frekuensi dan presentase data dasar pasien seperti umur, riwayat OAT, status gizi, kebiasaan merokok, dan lainnya. Analisis hubungan dilakukan untuk melihat hubungan polimorfisme gen IFN- γ +874T/A dan IL-10 -1082G/A dengan penilaian kesembuhan kasus MDR-TB menggunakan uji *chi square*. Hasil penelitian dinyatakan ada hubungan jika $P \leq 0,05$. Untuk mengetahui risiko kesembuhan pada pasien kasus MDR-TB berdasarkan polimorfisme gen menggunakan nilai *odds ratio* (OR).

HASIL

Karakteristik pasien pada penelitian ini yaitu jenis kelamin, umur, indeks massa tubuh (IMT), status merokok, dan riwayat pengobatan sebelumnya diukur pada masing-masing kelompok dan dibandingkan antara yang sembuh dan gagal/meninggal. Didapatkan pasien MDR-TB sembuh sebanyak 84 sedangkan yang gagal/meninggal sebanyak 21.

Data kategorik dengan skala nominal ditampilkan dengan menggunakan presentase yaitu jenis kelamin, status merokok, dan riwayat pengobatan sebelumnya pada masing-masing kelompok dilakukan uji beda dengan uji *chi square*. Sedangkan data numerik berat badan dan IMT yang berdistribusi normal dianalisis menggunakan *independent t-test*. Data numerik umur dan IMT yang berdistribusi tidak normal dianalisis dengan uji *Mann-Whitney*. Hasil pengobatan sembuh dan gagal/meninggal didapatkan variabel umur ($P=0,172$), jenis kelamin ($P=0,432$), IMT ($P=0,058$), status merokok ($P=0,761$) dan riwayat pengobatan sebelumnya ($P=0,417$).

Rerata umur pasien MDR-TB yang sembuh yaitu $40,43 \pm 12,10$ tahun sedangkan yang gagal/meninggal adalah $38,71 \pm 10,71$ tahun. Pasien sembuh lebih banyak pada laki-laki sebanyak 48 orang (57,1%) sedangkan gagal/meninggal lebih banyak pada perempuan yaitu 11 orang (52,4%). Rerata IMT pasien MDR-TB sembuh yaitu $17,20 \pm 2,96$ sedangkan pasien gagal/meninggal yaitu $15,85 \pm 2,68$. Pasien yang sembuh dan gagal/meninggal lebih banyak pada perokok, yaitu sebanyak 53 pasien sembuh (63,1%) dan 14 pasien gagal/meninggal (66,7%). Pasien MDR-TB yang sembuh mayoritas dengan riwayat pengobatan OAT kategori 2 yaitu ada 52 orang (61,9%), begitu juga yang gagal/meninggal mayoritas dengan riwayat pengobatan OAT kategori 2 yaitu ada 15 orang (71,4%).

Berdasarkan hasil penelitian semua variabel dengan nilai $P > 0,05$ yang berarti karakteristik dasar subyek penelitian tidak berpengaruh pada hasil kesembuhan MDR-TB. Karakteristik dasar pasien MDR-TB pada penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 2. Hubungan antara Polimorfisme Gen IFN- γ +874T/A dan Gen IL-10 -1082G/A dengan Kesembuhan Kasus MDR-TB

Variabel	Hasil		OR (IK 95%)	P
	Sembuh (n=84)	Gagal/Meninggal (n=21)		
Gen IFN-γ +874T/A				
T/T	16 (19,0%)	2 (9,5%)	2,235 (0,472-10,589)	0,571 ^b
T/A	29 (34,5%)	9 (42,9%)	0,703 (0,265-1,863)	0,477 ^a
A/A	39 (46,4%)	10 (47,6%)	0,953 (0,366-2,484)	0,922 ^a
Gen IL-10 -1082G/A				
G/G	5 (6,0%)	0 (0,0%)	-	0,580 ^b
G/A	67 (79,8%)	18 (85,7%)	0,657 (0,173-2,491)	0,785 ^b
A/A	12 (14,3%)	3 (14,3%)	1,000 (0,255-3,922)	1,000 ^b

Ket: ^aUji *chi square*

^bUji *fisher exact* (memiliki nilai yang diharapkan <5)

Tabel 1 Karakteristik Dasar Pasien MDR-TB

Variabel	Hasil		P
	Sembuh (n=84)	Gagal/Meninggal (n=21)	
Umur	40,43 \pm 12,10	38,71 \pm 10,71	0,172 ^b
Jenis Kelamin			
Perempuan	36 (42,9%)	11 (52,4%)	0,432 ^c
Laki-laki	48 (57,1%)	10 (47,6%)	
IMT	17,20 \pm 2,96	15,85 \pm 2,68	0,058 ^a
Merokok			
Ya	53 (63,1%)	14 (66,7%)	0,761 ^c
Tidak	31 (36,9%)	7 (33,3%)	
Riwayat pengobatan OAT			
Kategori I	32 (38,1%)	6 (28,6%)	0,417
Kategori II	52 (61,9%)	15 (71,4%)	

Ket: ^a*Independent t-test*

^bUji *Mann-Whitney*

^cUji *chi square* atau uji *fisher exact*

Hubungan antara polimorfisme gen IFN- γ +874T/A dengan kesembuhan kasus MDR-TB dilakukan uji *chi-square* karena data dengan skala nominal, jika tidak memenuhi syarat (memiliki nilai yang diharapkan <5) dilakukan uji *fisher exact* yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Berdasarkan Tabel 2 diketahui bahwa gen IFN- γ +874 T/T memiliki nilai OR=2,235 (0,472-10,589) dengan $P=0,571$ (>0,05) yang berarti bahwa Gen IFN- γ +874 T/T tidak berhubungan dengan kesembuhan kasus MDR-TB. Gen IFN- γ +874 T/A memiliki nilai OR=0,703 (0,265-1,863) dengan $P=0,477$ (>0,05) yang berarti bahwa Gen IFN- γ +874 T/A tidak berhubungan dengan kesembuhan kasus MDR-TB. Gen IFN- γ +874 A/A memiliki nilai OR=0,953 (0,366-2484) dengan $P=0,922$ (>0,05) yang berarti bahwa Gen IFN- γ +874 A/A tidak berhubungan dengan penilaian kesembuhan kasus MDR-TB.

Hubungan antara polimorfisme gen IL-10 -1082G/A dengan kesembuhan kasus MDR-TB dianalisis dengan uji *chi-square* karena data dengan skala nominal, jika tidak memenuhi syarat (memiliki nilai yang diharapkan <5) maka dilakukan uji *fisher exact* yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Berdasarkan Tabel 2 pula diketahui bahwa Gen IL-10 -1082 G/G tidak memiliki nilai OR dengn

dan $P=0,580$ (>0,05) yang berarti bahwa IL-10 -1082G/G tidak berhubungan dengan kesembuhan kasus MDR-TB. Gen IL-10 -1082 G/A memiliki nilai OR=0,657 (0,173-2,491) dengan $P=0,785$ (>0,05) yang berarti bahwa IL-10 -1082G/A tidak berhubungan dengan kesembuhan kasus MDR-TB. Gen IL-10 -1082 A/A memiliki nilai OR=1,000 (0,255-3,922) dengan $P=1,000$ (>0,05) yang berarti bahwa IL-10 -1082A/A tidak berhubungan dengan kesembuhan kasus MDR-TB.

PEMBAHASAN

Multidrug resistant tuberculosis adalah keadaan M.Tb resisten terhadap isoniazid (INH) dan rifampisin dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain. *Multidrug resistant tuberculosis* pada dasarnya adalah suatu fenomena buatan manusia akibat pengobatan yang tidak adekuat dan penularan dari pasien MDR-TB.^{1,16} Faktor yang mempengaruhi tingginya prevalens MDR-TB dikelompokkan menjadi 3 yaitu faktor lingkungan, pejamu, dan patogen.

Polimorfisme adalah suatu variasi dalam urutan DNA yang terjadi pada populasi dengan frekuensi 1% atau lebih. Polimorfisme terjadi sebagai hasil dari mutasi. Mutasi terjadi karena kerusakan DNA, kesalahan replikasi, dan perubahan unsur genetik. Jenis lain mutasi DNA didefinisikan sebagai *copy number variation*.^{8,9} Polimorfisme terjadi melalui bentuk *single nucleotide polymorphism* (SNP), *variable number of tandem repeats* (VNTRs), mikrosatelit. *Single nucleotide polymorphism* adalah perubahan basa pada urutan DNA. Mekanisme mutasi hasil perubahan antara purin-purin (A-G), pirimidin-pirimidin (C-T), dan transversi purin-pirimidin (A-C) (A-T) atau pirimidin-purin (G-C) (G-T). *Single nucleotide polymorphism* memiliki banyak keuntungan dibanding

jenis polimorfisme lainnya dalam diseksi kompleks genetik sifat dan penyakit. *Single nucleotide polymorphism* ditemukan di seluruh genom seperti di ekson, intron, daerah intergenik, promotor, atau *enhancer* dan lain-lain. Pengulangan polimorfisme sering menghasilkan banyak alel dan varian didalam populasi dan bersifat sangat polimorfik.^{9,17}

Penelitian yang dilakukan pada 105 pasien MDR-TB ini menghubungkan jenis kelamin, umur, riwayat pengobatan OAT, status gizi, dan kebiasaan merokok dengan kesembuhan MDR-TB belum pernah dilakukan sehingga sulit dijadikan perbandingan dengan penelitian lain. Rerata umur pasien MDR-TB yang sembuh adalah 40,43±12,10 tahun sedangkan pasien gagal/meninggal sebanyak 38,71±10,71 tahun.

Penelitian Ershova dkk (2015) di Rusia melaporkan median usia pasien MDR-TB adalah 30-46 tahun. Teori menyatakan adanya pengaruh usia terhadap kejadian infeksi karena pada usia tua terjadi penurunan fungsi sel T dan makrofag dalam mengeliminasi kuman. Pasien MDR-TB sembuh lebih banyak pada laki-laki yaitu 48 orang (57,1%) sedangkan pasien yang gagal/meninggal lebih banyak pada perempuan yaitu 11 orang (52,4%). Penelitian Ershova dkk (2015) di Rusia melaporkan dari 44 pasien MDR-TB lebih banyak adalah laki-laki 34 orang (77,3%) dan perempuan 10 orang (22,7%). Rerata IMT pasien MDR-TB sembuh yaitu 17,20±2,96 sedangkan pasien gagal/meninggal yaitu 15,85±2,68.¹⁸

Penelitian Karyadi dkk (2000) di Indonesia melaporkan rerata IMT pasien TB laki-laki yaitu 18,5±3,2 dan perempuan 17,8±3,1. *World Health Organization* tahun 2013 menyatakan nilai IMT <18,5 kg/m² dan kurang adekuatnya pemberian OAT meningkatkan risiko kematian dan TB relaps. Kekurangan nutrisi dapat terjadi pada beberapa penyakit seperti TB. Individu dengan TB mengalami penurunan berat badan disebabkan oleh beberapa faktor seperti kurangnya asupan makanan karena hilangnya nafsu makan, mual, nyeri abdomen, muntah, dan diare.¹⁹

Pasien MDR-TB sembuh dan gagal/meninggal lebih banyak pada perokok, dimana pasien sembuh sebanyak 53 pasien (63,1%) dan pasien gagal/meninggal sebanyak 14 orang (66,7%). Penelitian Baghdai dkk (2009) di Iran pada 48 pasien MDR-TB dan 234 pasien TB melaporkan tidak ada perbedaan riwayat merokok pada pasien MDR-TB, TB, dan kontrol.²⁰ Penelitian Thomas dkk (2005) melaporkan pengamatan pada 503 pasien pasca pengobatan selama 18 bulan di India, didapatkan 62 pasien mengalami kekambuhan.²¹ Hal ini karena merokok meningkatkan risiko 3 kali berisiko untuk kekambuhan. Asap rokok secara teori menurunkan fungsi pembersihan mukosiliar, menekan sel T, dan menurunkan produksi sitokin proinflamasi dalam mengaktivasi makrofag terhadap M.Tb.²²

Pasien MDR-TB sembuh dan gagal/meninggal lebih banyak memiliki riwayat pengobatan OAT kategori II, dimana pasien sembuh sebanyak 52 orang (61,9%) dan pasien gagal/meninggal sebanyak 15 orang (71,4%). Penelitian Sharma dan Mohan (2006) melaporkan riwayat pengobatan OAT sebelumnya merupakan faktor risiko MDR-TB. Teori menyatakan riwayat pengobatan OAT ulang yang tidak adekuat menyebabkan fenomena *fall and rise* M.Tb.²⁴

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan polimorfisme gen IFN- γ +874T/A pada kesembuhan MDR-TB yaitu dengan nilai $P>0,05$. Belum adanya penelitian sebelumnya mengenai hubungan polimorfisme gen IFN- γ +874 T/A pada kesembuhan MDR-TB membuat peneliti tidak dapat membandingkan dengan penelitian lain.

Single nucleotide polymorphism IFN- γ +874 T/A (rs2430561) berlokasi di 5' end CA repeat pada intron pertama gen IFN- γ manusia. Interferon- γ +874 alel T dihubungkan dengan 12 -CA-repeat mikrosatelit dan alel A berdekatan dengan non-12 CA repeat. Rangkaian khusus alel T berikatan dengan faktor transkripsi *nuclear factor- κ B* (NF- κ B). *Nuclear factor- κ B* menginduksi ekspresi IFN- γ sehingga terdapat hubungan alel T dengan peningkatan ekspresi IFN- γ sedangkan alel A menyebabkan penurunan ekspresi IFN- γ .^{12,13,25} *Single nucleotide polymorphism* terletak

di intron pertama gen IFN- γ +874 T/A yang mempengaruhi sekresi sitokin pada infeksi TB.²⁶

Secara teori mekanisme perubahan ekspresi gen yang dihubungkan dengan polimorfisme masih belum jelas diketahui. Bukti yang didapat menyatakan perubahan rangkaian pada regio *non-coding* gen sitokin dapat mempengaruhi produksi peptida karena keterikatan dengan penanda lain yang secara langsung mempengaruhi ekspresi gen.²⁵ Studi pada gen tikus menjelaskan bahwa produksi IFN- γ secara adekuat diperlukan untuk perkembangan sistem imun melawan M.Tb. Peran IFN- γ dalam pembentukan granuloma sama dengan pentingnya molekul ini dalam menghambat pertumbuhan M.Tb. Gangguan fungsi IFN- γ atau gen reseptor IFN- γ pada manusia atau hewan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi TB.^{27,28}

Defisiensi reseptor IFN- γ pada manusia dihubungkan dengan peningkatan berat infeksi, kurangnya formasi granuloma, lesi multibasiler, dan progresitas infeksi.^{29,30} *Interferon gamma* dimanfaatkan sebagai penanda imunologi penting dalam penyembuhan TB.²⁹

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara polimorfisme gen IL-10 -1082G/A pada kesembuhan MDR-TB yaitu dengan nilai $P > 0,05$. Belum adanya penelitian sebelumnya mengenai hubungan polimorfisme gen IFN- γ +874 T/A pada kesembuhan MDR TB membuat peneliti tidak dapat membandingkan dengan penelitian lain.

Gen IL-10 berlokasi di kromosom 1 (1q31-1q32) dengan 5 ekson. Promoter gen IL-10 bersifat sangat polimorfik. Tiga jenis polimorfisme gen IL-10 yaitu IL-10 -1082G/A, -592A/C, dan -819C/T berperan pada terjadinya kerentanan TB.³¹

Penelitian Asgharzadeh dkk (2016) melaporkan gen IL-10 -1082 alel A menyebabkan peningkatan resistensi terhadap TB. Polimorfisme gen IL-10 -1082 alel G meningkatkan 2,1 kali risiko TB. Polimorfisme gen IL-10 -1082G/A dapat mempengaruhi keseimbangan Th1/Th2 sehingga meningkatkan risiko TB. Penelitian meta analisis melaporkan bahwa polimorfisme gen IL-10 -1082G/A meningkatkan risiko TB pada penduduk Eropa dan

Amerika, tetapi tidak terbukti pada penduduk Asia dan Afrika.¹³ Prevalens polimorfisme gen IL-10 -1082G/A lebih besar pada pasien TB sedangkan IL-10 -819 C/T dan -592 C/A lebih besar pada pasien asma.³²

Interleukin 10 dalam sel myeloid menginduksi TLR dalam menanggapi sejumlah produk patogen. Induksi IL-10 dalam sel myeloid memiliki kekuatan relatif dari aktivasi *extracellular signal related kinase 1* dan 2 (ERK $\frac{1}{2}$). Makrofag mengaktifkan ERK lebih tinggi dibanding myeloid sel dendritik. Induksi IL-10 pada sel myeloid dalam merespons TLR membutuhkan molekul adaptor sinyal MyD88, *Toll-reseptor IL-1* (TIR), dan sejumlah jalur tidak langsung yang dimediasi oleh faktor autokrin/parakrin. *Myeloid differentiation 88* sangat penting dalam pengendalian infeksi Mtb. *Interleukin 10* menghambat proses fagositosis dan penghancuran bakteri dengan menghambat produksi *reactive oxygen* dan *nitrogen intermediates* yang berperan penting untuk membunuh patogen intraselular.^{7,32}

Studi pada penderita TB melaporkan adanya peningkatan IL-10 di paru dan serum pasien TB aktif. Kesimpulan beberapa studi yang telah dilakukan bahwa IL-10 dan TGF- β meningkat pada cairan BAL. Studi pada satu kelompok yang sama melaporkan peningkatan IL-10 pada sputum pasien TB diikuti peningkatan antigen M.Tb CFP32, sehingga disimpulkan adanya hubungan antara IL-10 dan kegagalan dalam mengontrol infeksi TB.^{7,32}

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa variabel karatersitik dasar subyek penelitian tidak berbeda signifikan antara pasien MDR-TB yang sembuh dan yang gagal/meninggal. Dengan demikian karatersitik dasar subyek penelitian dalam penelitian ini tidak berpengaruh pada kesembuhan pasien MDR-TB.

Hasil penelitian menunjukan bahwa tidak ada hubungan status polimorfisme gen IFN- γ +874T/A dan IL-10 -1082G/A pada kesembuhan pasien MDR-TB ($P > 0,05$) hal ini dimungkinkan karena ada faktor lain yang dapat mempengaruhi keberhasilan pengobatan MDR-TB, seperti dukungan keluarga, PMO, yang dapat mempengaruhi kepatuhan minum obat pasien MDR-TB.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan polimorfisme gen IFN- γ +874T/A dan IL-10 -1082G/A pada kesembuhan pasien MDR-TB.

DAFTAR PUSAKA

1. Palomini JC, Martin A. Drug resistance mechanisms in mycobacterium tuberculosis. *Antibiotics (Basel)*. 2014;3:317-40.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pedoman tatalaksana infeksi TB laten. Jakarta: PDPI; 2016.
3. Gunther G. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review of current concepts and future challenges. *Clin Med*. 2014;14:279-85.
4. Dheda K, Schwander SK, Zhu B, van Zyl-Smit R, Zhang Y. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. *Respirology*. 2010;15:433-50.
5. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:679-91.
6. Guo S, Zhao J. Immunotherapy for tuberculosis: what's the better choice? *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17:2684-90.
7. Redford PS, Murray PJ, O'Garra A. The role of IL-10 in immune regulation during *M. tuberculosis* infection. *Mucosal Immunol*. 2011;4:261-7.
8. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics. *BMC Medical Genomics*. 2015;8:1-8.
9. Schork NJ, Fallin D, Lanchbury JS. Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. *Clin Genet*. 2000;58:250-64.
10. Fol M, Druszczynska M, Wlodarczyk M, Ograczyk E, Rudnicka W. Immune response gene polymorphism in tuberculosis. *Acta Biochim Pol*. 2015;62:633-40.
11. Amirzargar AA, Rezaei N, Jabbari H, Danesh AA, Khosravi F, et al. Cytokines genes polymorphisms in Iranian patients with pulmonary tuberculosis. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17:84-9.
12. Lee WS, Chuang TY, Huang HH, Lee KF, Chen TT, et al. Interferon gamma polymorphisms associated with susceptibility to tuberculosis in a Han Taiwanese population. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015;48:376-80.
13. Asgharzadeh M, Ghorghanlu S, Rashedi J, Mahdavi Poor B, Khaki-Khatibi F, et al. Association of promoter polymorphism of interleukin-10 and interferon-gamma with tuberculosis in Azeri population of Iran. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15:167-73.
14. Oral HB, Budak F, Uzaslan EK, Baştürk B, Bekar A et al. Interleukin-10 (IL-10) gene polymorphism as a potential host susceptibility factor in tuberculosis. *Cytokine*. 2006;35:143-7.
15. Sawitri NE, Reviono, Suradi, Prasetyo AA. Polimorfisme gen IL-10-1082 G/A sebagai faktor kerentanan pejamu pada pasien tuberkulosis multidrug resistant. *J Respir Indo*. 2016;36:1-10.
16. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman manajemen terpadu pengendalian tuberkulosis resistan obat. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013. p.27-44.
17. Vignal A, Milan D, Eggen A, Eggen A. A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. *Genet Sel Evol*. 2002;34:275-305.
18. Wang S, Carruthers B, Turner J. The influence of increasing age on susceptibility of the elderly to tuberculosis. *Open Longevity Science*. 2012;6:73-82.
19. World Health Organization. Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2013. p.15-27.
20. Baghai P, Tabarsi P, Ehsan C, Novin A, Alipanah N, et al. Risk factors associated with multidrug-resistant. *Tannafos*. 2009;8:17-21.
21. Thomas A, Goppi PG, Santa T, Chandrasekaran V, Subramani R, et al. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in

- a DOTS programe in South India. *Inter J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:556-61.
22. Herr C, Beisswenger C, Hess C, Kandler K, Suttorp N, et al. Suppression of pulmonary innate host defence in smokers. *Thorax.* 2008;64:144-9.
 23. Sharma SK, Mohan A. Multidrug resistant tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120:354-76.
 24. Gandhi NR, Nunn P, Dheeda K, Schaaf HS, Zignol M, et al. Multidrug-resistant and extensively drug resistant tuberculosis: threat to global control of tuberculosis. *Lancet.* 2010;375:1830-43.
 25. Manderuelo DL, Arnalich F, Serantes R, González A, Codoceo R, et al. Interferon- γ and interleukin-10 gene polymorphism in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:970-5.
 26. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent mycobacterium tuberculosis infection. *Clinical and Developmental Immunology.* 2011;1:1-17.
 27. Raja A. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120:213-32.
 28. Moura EP, Toledo VP, Oliveira MH, Spíndola-de-Miranda S, Andrade HM. Pulmonary tuberculosis: evaluation of interferon- γ levels as an immunological healing marker based on the response to the bacillus calmette-guerin. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004;99:283-7.
 29. Cavalcanti YVN, Brelaz MCA, Ferraz JC, et al. Role of TNF- α , IFN- γ , and IL-10 in the development pulmonary tuberculosis. *Pulmonary Medicine.* 2012:1-7.
 30. Ke Z, Yuan L, Ma J, Zhang X, Guo Y, et al. IL-10 polymorphisms and tuberculosis susceptibility: an update meta analysis. *Yonsei Medical Journal.* 2015;56:1274-87.
 31. Chelluri EP, Chelluri LK, Pawar S, Debnath T, Reddy. IL-10 polymorphisms in inflammatory and infectious respiratory diseases with seropositive H. Pylori. *Biology.* 2013;3:1-10.
 32. Abdalla AE, Lambert N, Duan X, Xie J. Interleukin-10 family and tuberculosis: an old story renewed. *Int J Biol Sci.* 2016;12:710-7.

Proporsi Ketergantungan Nikotin Pada Siswa SMA Menggunakan Fagerstrom Test for Nicotine Dependence

Alma Thahir Pulungan¹, Elisna Syahrudin¹, Feni Fitriani¹, Aria Kekalih²

¹Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Umum Persahabatan, Jakarta

²Departemen Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Umum Persahabatan, Jakarta

Abstrak

Latar Belakang: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan proporsi ketergantungan nikotin di siswa SMA menggunakan Fagerstrom test for nicotine dependence dengan latar belakang lingkungan perkotaan dan pedesaan.

Metode: Jumlah sampel adalah 757 siswa SMA dari enam SMA yang berbeda terdiri dari kelas 1, 2 dan 3 dipilih berdasarkan stratified cluster random sampling, siswa diminta untuk mengisi pertanyaan tentang status merokok dan mengisi Fagerstrom test for nicotine dependence jika responden adalah perokok.

Hasil: Jumlah 167 siswa dengan status merokok diperoleh ketergantungan nikotin sebanyak 28 orang (16,8%) dengan 8 orang (11,1%) di perkotaan dan 20 orang (21,1%) di daerah pedesaan. Faktor yang bermakna secara statistik terhadap ketergantungan nikotin adalah jenis kelamin, pencetus, jenis hisapan, usia pertama kali merokok dan jumlah rokok yang dihisap per hari. Kadar CO ekshalasi menunjukkan hubungan yang bermakna terhadap ketergantungan nikotin.

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin, pencetus, jenis hisapan, usia pertama kali merokok, jumlah rokok yang dihisap per hari terhadap ketergantungan nikotin dan kadar CO ekshalasi terhadap ketergantungan nikotin. (*J Respir Indo.* 2017; 37(4): 307-15)

Kata kunci: ketergantungan nikotin, fagerstorm test for nicotine dependence, CO ekshalasi

Proportion of Nicotine Dependence Among High School Students Using Fagerstrom Test for Nicotine Dependence and Correlated Factors

Abstract

Background: The study aims to determine the difference in the proportion of nicotine dependence among high school students using Fagerstrom Test for Nicotine Dependence set in urban and rural environment.

Method: Sample size is 757 high school students from six different high school consists of class 1, 2 and 3 were selected based on stratified cluster random sampling was asked to fill out the question of smoking status and filling fagerstorm test for nicotine dependence if the respondent is smokers.

Result: Amount of 167 students with smoking status and nicotine dependence measured results obtained by 28 (16.8%) persons with nicotine dependence with 8 (11.1%) people in urban areas and 20 (21.1%) people in the rural area. Factors were statistically significant to nicotine dependence is gender, the originator, type of inhale, age first smoked and number of cigarettes smoked per day. CO levels of relationship with the level of nicotine dependence shows a strong and positive patterned.

Conclusion: There is a significant relationship between gender, the originator, type of inhale, age first smoked, number of cigarettes smoked per day to nicotine dependence and level of CO exhalation to nicotine dependence. (*J Respir Indo.* 2017; 37(4): 307-15)

Keywords: nicotine dependence, fagerstorm test, CO exhalation.

Korespondensi: Alma Thahir Pulungan
Email: almapulungan@gmail.com

PENDAHULUAN

Jumlah perokok makin meningkat di negara berkembang dan sedang berkembang. Menurut laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2008 jumlah perokok di Indonesia menempati urutan ketiga di dunia setelah Cina dan India. Perokok di Indonesia tahun 2008 berjumlah sekitar 60 juta penduduk dan mengkonsumsi sebanyak 240 miliar batang pertahun atau sekitar 658 juta batang perhari.^{1,2}

Prevalensi merokok di Indonesia menurut Riset Kesehatan Dasar 2007 pada perokok usia ≥ 15 tahun adalah 2,2% (23,7% perokok reguler and 5,5% perokok rekreasional), 46,8% laki-laki dan 3% perempuan. Tingginya angka merokok ini membuat WHO menyarankan negara anggotanya untuk membuat *Framework Convention on Tobacco Control* (FCTC), namun sayangnya, sampai akhir 2010 pemerintah Republik Indonesia belum juga meratifikasi dengan salah satu alasan minimnya bukti dari penelitian domestik mengenai efek rokok di Indonesia.^{3,4}

METODE

Penelitian ini menggunakan disain potong lintang. Populasi penelitian adalah siswa SMA Kotamadya dan Kabupaten Bogor. Sampel penelitian ini adalah siswa kelas 1, 2 dan 3 SMA Kotamadya dan Kabupaten Bogor Jawa Barat yang terpilih dengan cara *stratified cluster random sampling* sehingga terpilih tiga SMA Kotamadya dan tiga SMA Kabupaten. Jumlah sampel minimal perkelas adalah 720 orang dengan cakupan kelas 1, 2 dan 3 di 6 sekolah.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah siswa kelas 1, 2 dan 3 SMA Kotamadya dan Kabupaten Bogor Jawa Barat yang terpilih serta bersedia menandatangani formulir persetujuan setelah penjelasan atau *informed consent* yang ada. Sedangkan kriteria eksklusi adalah siswa yang tidak hadir pada saat pengisian kuesioner.

HASIL

Siswa SMA secara keseluruhan berjumlah 757 orang, 167 (22,1%) adalah perokok, 40 (5,3%) adalah bekas perokok dan 550 (72,7%) bukan perokok. Jumlah perokok di perkotaan sebanyak 72 orang (19%) sedangkan jumlah perokok di pedesaan sebanyak 95 orang (25,1%) dari seluruh populasi.

Proporsi tingkat ketergantungan nikotin di pedesaan didapatkan nilai sangat ringan sebanyak 16 orang (16,8%), ketergantungan ringan sebanyak 34 orang (35,8%), ketergantungan sedang sebanyak 15 orang (15,8%), ketergantungan berat sebanyak 22 orang (23,2%) dan ketergantungan sangat berat sebanyak 8 orang (8,4%).

Sebanyak 167 siswa SMA dengan status perokok diukur ketergantungan nikotinnya dan diperoleh hasil sebanyak 28 (16,8%) orang dengan ketergantungan nikotin dengan 8 (11,1%) orang di daerah perkotaan dan 20 (21,1%) orang di daerah pedesaan.

Tabel 1. Proporsi Ketergantungan Nikotin Pada Perokok Aktif Berdasarkan Lingkungan Sekolah

Ketergantungan Nikotin	Lingkungan sekolah					
	Perkotaan		Pedesaan		Total	
	n	%	n	%	n	%
Ya	8	11,1	20	21,1	28	16,8
Tidak	64	88,9	75	78,9	139	83,2
Total	72	100	95	100	167	100

Sebanyak 28 siswa yang mengalami ketergantungan nikotin, seluruhnya berjenis kelamin laki-laki (18,7%) dengan nilai $P=0,037$ yang berarti ada perbedaan proporsi ketergantungan nikotin antara siswa laki-laki dan perempuan. Nilai OR tidak bisa diperoleh karena terdapat satu sel dengan nilai 0. Untuk variabel pencetus merokok, sebanyak 12 orang (29,3%) menyatakan yang berperan sebagai pencetus merokok adalah keluarga dan 16 orang (12,8%) adalah non-keluarga dengan nilai $P=0,028$. Nilai OR diperoleh 2,82 yang berarti siswa yang pencetus merokoknya berasal dari keluarga mempunyai peluang 2,82 kali untuk mengalami ketergantungan nikotin dibandingkan siswa yang pencetus merokoknya berasal dari non-keluarga.

Tabel 2. Distribusi Responden Perokok Aktif Menurut Lingkungan Tempat Tinggal, Jenis Kelamin, Pencetus Merokok, Cara Menghisap, dan Jenis Rokok

Variabel	Ketergantungan nikotin						OR (IK 95%)	P
	Ya		Tidak		Total			
	n	%	n	%	N	%		
Lingkungan sekolah								
Pedesaan	8	11,1	64	88,9	72	100	0,469	0,135**
Perkotaan	10	21,1	75	78,9	95	100		
Jenis kelamin								
Laki-laki	28	18,7	122	81,3	150	100	-	0,0037*
Perempuan	0	0	17	100	17	100		
Pencetus merokok								
Keluarga	12	29,3	29	70,7	41	100	2,82 (1,20-6,62)	0,028*
Non keluarga	16	12,8	109	80,2	125	100		
Cara menghisap								
Hisapan dalam	23	28,8	57	71,3	80	100	8,17 (2,68-24,91)	0,0001*
Hisapan dangkal	4	4,7	81	95,3	85	100		
Jenis rokok								
Rokok kretek	17	21,5	62	78,5	79	100	2,35 (0,98-5,62)	0,083**
Rokok putih	9	10,5	77	89,5	86	100		

Ket: * dan ** adalah uji *chi-square*

Untuk variabel cara menghisap rokok, sebanyak 23 orang (28,8%) melakukan hisapan dalam dan 4 orang (4,7%) melakukan hisapan dangkal dengan nilai $P=0,0001$. Nilai OR diperoleh 8,17 yang berarti siswa dengan hisapan dalam mempunyai peluang 8,17 kali untuk mengalami ketergantungan nikotin dibandingkan dengan siswa dengan hisapan dangkal.

Tabel 3. Distribusi Responden Menurut Umur, Umur Pertama Kali Merokok, dan Jumlah Batang Rokok Perhari

Variabel	Ketergantungan nikotin		P
	Ya	Tidak	
	Median (min-max)	Median (min-max)	
Umur	16 (15-18)	16 (15-19)	0,214**
Umur pertama merokok	13 (9-17)	14 (9-17)	0,002*
Jumlah batang per hari	15 (10-30)	7 (1-25)	0,0001*
Lama merokok	3 (1-6)	2 (1-7)	0,0001*
Indeks Brinkman	54,00 (12-120)	12,00 (1-120)	0,0001*

Ket: * dan ** adalah uji *Mann-Whitney*

Median umur siswa pertama kali merokok yang mengalami ketergantungan nikotin adalah 13 (9-17) tahun dengan nilai $P=0,002$ yang berarti ada perbedaan yang signifikan median umur pertama kali merokok antara siswa yang ketergantungan nikotin dengan siswa yang tidak ketergantungan nikotin. Median jumlah batang rokok yang dihisap siswa perhari yang mengalami ketergantungan nikotin adalah 15 (10-30) batang dengan nilai $P=0,0001$ yang berarti ada perbedaan yang signifikan median jumlah batang rokok perhari antara siswa yang ketergantungan nikotin dengan siswa yang tidak

ketergantungan nikotin. Median lama merokok siswa yang mengalami ketergantungan nikotin adalah 3 (1-6) tahun dengan nilai $P=0,0001$ yang berarti ada perbedaan yang signifikan lama merokok antara siswa yang ketergantungan nikotin dengan siswa yang tidak ketergantungan nikotin. Indeks Brinkman pada penelitian ini didapatkan hasil ringan (0-200) pada semua siswa perokok, maka untuk menilai kemaknaannya diubah menjadi numerik. Median indeks Brinkman siswa yang mengalami ketergantungan nikotin adalah 54,00 (12-120) dengan nilai $P=0,0001$ yang berarti ada perbedaan signifikan indeks Brinkman antara siswa yang ketergantungan nikotin dengan siswa yang tidak ketergantungan nikotin.

Tabel 4. Analisis Multivariat

Variabel	B	P	AOR (IK 95%)
Cara menghisap	1,528	0,011	4,609 (1,411-15,055)
Jumlah batang rokok per hari	0,204	0,0001	1,226 (1,112-1,353)

Dilakukan analisis multivariat pada variabel-variabel yang bermakna untuk menentukan faktor yang paling berpengaruh terhadap ketergantungan nikotin, didapatkan data bahwa faktor yang paling berpengaruh adalah cara menghisap rokok dan jumlah batang rokok yang dihisap per hari. *Odds ratio* dari variabel cara menghisap rokok adalah 4,6 yang berarti siswa yang menghisap rokok dengan cara hisapan dalam akan mengalami ketergantungan nikotin 4,6 kali lebih tinggi dibandingkan siswa yang menghisap rokok dengan cara hisapan dangkal. Variabel jumlah batang

rokok per hari diperoleh OR sebesar 1,2 yang berarti siswa dengan jumlah batang rokok yang dihisap per hari lebih banyak akan mengalami ketergantungan nikotin 1,2 kali lebih tinggi dibandingkan siswa dengan jumlah batang rokok yang dihisap per hari lebih sedikit. Hasil analisis juga menunjukkan bahwa cara menghisap rokok merupakan variabel yang memiliki pengaruh paling besar terhadap kejadian ketergantungan nikotin.

Hasil penelitian ini juga menunjukkan terdapat hubungan kadar CO dengan tingkat ketergantungan nikotin menunjukkan hubungan yang cukup kuat dan berpola positif, artinya semakin tinggi kadar CO maka akan semakin tingkat kadar ketergantungan nikotin. Hasil uji statistik didapatkan ada hubungan yang signifikan antara kadar CO dengan tingkat ketergantungan nikotin, diperoleh nilai $r=0,451$ dan nilai $P=0,0001$.

Tabel 5. Distribusi Rata-rata CO Menurut Tingkat Ketergantungan Nikotin

Ketergantungan Nikotin	N	Median	Min-Max	P
Sangat ringan	29	15	6-32	0,0001
Ringan	60	15,5	6-37	
Sedang	29	16	6-62	
Berat	41	28	7-66	
Sangat Berat	8	39	11-66	

Tabel 6. Sebaran Data Kuisisioner HORN

Variabel	Lingkungan sekolah					
	Perkotaan		Pedesaan		Total	
	n	%	n	%	n	%
Stimulasi						
Ya	25	49,02	26	50,98	51	100,00
Tidak	47	40,52	69	59,48	116	100,00
Kesenangan						
Ya	35	43,75	45	56,25	80	100,00
Tidak	37	42,53	50	57,47	87	100,00
Craving						
Ya	11	34,38	21	65,63	32	100,00
Tidak	61	45,19	74	54,81	135	100,00
Pegangan						
Ya	16	30,77	36	69,23	52	100,00
Tidak	56	48,70	59	51,30	115	100,00
Kebiasaan						
Ya	12	31,58	26	68,42	38	100,00
Tidak	60	46,51	69	53,49	129	100,00
Stres						
Ya	32	43,24	42	56,76	74	100,00
Tidak	40	43,01	53	56,99	93	100,00
Sosial						
Ya	19	42,22	26	57,78	45	100,00
Tidak	53	43,44	69	56,56	122	100,00

Hasil lain dari penelitian ini adalah data deskriptif kuesioner Horn yang didapatkan bahwa dominasi penyebab utama perilaku merokok adalah karena kesenangan 48,6% (perkotaan) dan 47,9%

(pedesaan), penyebab terbanyak kedua adalah stress 44,4% (perkotaan) dan 44,3% (pedesaan), dan penyebab terbanyak ketiga adalah stimulasi 34,7% (perkotaan) dan 30,5% (pedesaan).

PEMBAHASAN

Inflamasi saluran napas pasien PPOK merupakan modifikasi respons inflamasi terhadap iritasi kronik.^{7,8,23} Saluran napas dan paru selalu terpajan oksidan baik eksogen maupun endogen sehingga sangat rentan terhadap stres oksidatif. Contoh oksidan eksogen adalah asap rokok dan polusi udara sedangkan oksidan endogen berasal dari Penelitian ini dilakukan terhadap siswa SMA Kabupaten dan Kotamadya Bogor yang secara geografis terbagi menjadi Kabupaten Bogor dengan dominasi mata pencaharian oleh sektor pertanian dan perkebunan mewakili lingkungan pedesaan dan Kotamadya Bogor dengan dominasi industri dan pusat kota mewakili lingkungan perkotaan sesuai dengan definisi operasional yang telah ditetapkan. Jumlah sampel dengan riwayat merokok adalah 207 dari 757 (27,3%) dan 550 (72,7%) diantaranya adalah bukan perokok. Klasifikasi sampel dengan riwayat merokok adalah 167 perokok aktif (80,6%) dan 40 orang (19,4%) adalah bekas perokok.⁷

Hasil ini lebih tinggi dibanding penelitian *Global Youth Tobacco Survey* (GYTS) menunjukkan bahwa prevalensi remaja perokok di Jakarta tahun 2001 adalah 20,4% (laki-laki 36,7%; perempuan 4,4%), dan tahun 2004 sebesar 16,6% (laki-laki 28,4%; perempuan 3,0%) dan survei di tahun 2006 yang digunakan sebagai angka nasional adalah sebesar 12,6% (laki-laki 24,5%; perempuan 2,3%).⁷

Jumlah perokok di perkotaan sebanyak 72 orang (19%) sedangkan jumlah perokok di pedesaan sebanyak 95 orang (25,1%) dari seluruh populasi. Perokok di pedesaan telah lama disebutkan lebih tinggi dari perokok di perkotaan, hal ini dibuktikan oleh survei RISKESDA tahun 2007 yang menyatakan prevalensi merokok lebih tinggi di pedesaan (36,6%) dibandingkan dengan perkotaan (31,2%).⁸ Ming Shan dkk melaporkan angka perokok di pedesaan Amerika Serikat adalah 29,6% sedangkan perokok di perkotaan

adalah 24,2%. Faktor yang diduga berpengaruh terhadap perbedaan ini adalah berdasarkan sosio ekonomi yang rendah, budaya merokok yang lebih erat di masyarakat pedesaan, dan keterbatasan akses pengetahuan akan bahaya merokok.⁹

Perbedaan ketergantungan nikotin berdasarkan lingkungan sekolah dengan menggunakan *cutoff point* ≥ 6 pada FTND, sebanyak 167 siswa SMA dengan status perokok diukur ketergantungan nikotinnya dan diperoleh hasil sebanyak 28 (16,8%) orang dengan ketergantungan nikotin dengan 8 (11,1%) orang di daerah perkotaan dan 20 (21,1%) orang di daerah pedesaan. Beberapa penelitian melaporkan hal serupa, penelitian Wu dkk juga menunjukkan ketergantungan nikotin pada perokok di pedesaan Cina 28,1% sedangkan 21,2% di perkotaan.¹⁰ Pernyataan Lutfiyya dkk bahkan menyebutkan bahwa perokok di desa adalah salah satu faktor resiko terjadinya ketergantungan nikotin dibandingkan dengan perokok di perkotaan (OR=0,33; IK 95%=0,31-0,35).¹¹

Jenis kelamin sebagai salah satu faktor yang berpengaruh terhadap ketergantungan nikotin telah lama diidentifikasi. Picco dkk menyatakan melalui penelitiannya di Singapura bahwa laki-laki perokok memiliki resiko 4,6 kali lebih tinggi untuk terjadi ketergantungan nikotin dibanding perokok perempuan.¹² Hal ini mungkin terjadi karena berbagai survei membuktikan jumlah perokok laki-laki memang lebih tinggi dibanding perempuan dan khusus di Indonesia karakteristik perokok perempuan pernah diteliti oleh Barraclough yang menyatakan bahwa walaupun terjadi kecenderungan peningkatan perokok perempuan namun nilai kultur yang menyudutkan perokok perempuan sebagai sebuah kecacatan moral membuat perokok perempuan lebih mampu menahan keinginan merokok dibanding perokok laki-laki.¹³

Untuk variabel pencetus merokok, sebanyak 12 orang (29,3%) menyatakan yang berperan sebagai pencetus merokok adalah keluarga dan 16 orang (12,8%) adalah non-keluarga dengan nilai $P=0,028$ yang berarti ada perbedaan proporsi ketergantungan nikotin antara siswa yang pencetus

merokoknya berasal dari keluarga dengan siswa yang pencetus merokoknya berasal dari non-keluarga. Nilai OR diperoleh 2,82 yang berarti siswa yang pencetus merokoknya berasal dari keluarga mempunyai peluang 2,82 kali untuk mengalami ketergantungan nikotin dibandingkan siswa yang pencetus merokoknya berasal dari non-keluarga. Selya dkk juga memperoleh hasil cukup mirip dengan hasil penelitian ini yaitu bahwa perokok dengan orang tua yang merokok adalah faktor resiko terjadinya ketergantungan nikotin terutama apabila yang merokok adalah orang tua laki-laki.¹⁴

Untuk variabel cara menghisap rokok, sebanyak 23 orang (28,8%) melakukan hisapan dalam dan 4 orang (4,7%) melakukan hisapan dangkal dengan nilai $P=0,0001$ yang berarti ada perbedaan proporsi ketergantungan nikotin antara siswa yang melakukan hisapan dalam dengan siswa yang melakukan hisapan dangkal. Nilai OR diperoleh 8,17 yang berarti siswa dengan hisapan dalam mempunyai peluang 8,17 kali untuk mengalami ketergantungan nikotin dibandingkan dengan siswa dengan hisapan dangkal. Tidak terdapat data dari penelitian sebelumnya mengenai hubungan antara cara menghisap dengan ketergantungan nikotin, namun bila dihubungkan dengan penyakit, Ramroth dkk membuktikan bahwa perokok dengan hisapan dangkal memiliki resiko lebih rendah untuk terjadinya kanker laring dibanding perokok dengan hisapan dalam (OR=0,22; IK 95%=0,09-0,05).¹⁵

Caraballo dkk menyatakan dalam penelitiannya bahwa konsentrasi nikotin dalam darah tergantung dari jenis hisapan perokok, 5-30 ng/mL setelah merokok satu batang, semakin dalam hisapan akan semakin tinggi konsentrasi nikotin dalam darah. Hal ini turut menjelaskan bahwa semakin tinggi konsentrasi nikotin dalam darah maka reseptor nikotin asetilkolin (nAChRs) subtype $\alpha_4\beta_2$ akan bertambah melalui mekanisme *upregulation* yang akan mempermudah terjadinya ketergantungan nikotin.¹⁶

Penjelasan berikut mengenai variabel independen yang berhubungan secara statistik dengan ketergantungan nikotin pada siswa SMA adalah umur pertama kali merokok dan jumlah batang

rokok perhari. Median umur siswa pertama kali merokok yang mengalami ketergantungan nikotin adalah 13 (9-17) tahun dengan nilai $P=0,002$ yang berarti ada perbedaan yang signifikan median umur pertama kali merokok antara siswa yang ketergantungan nikotin dengan siswa yang tidak ketergantungan nikotin. Umur pertama kali merokok sebagai salah satu faktor yang berpengaruh pada ketergantungan nikotin pertama kali diidentifikasi oleh Breslau dkk yang meneliti 1200 perokok di Detroit Amerik Serikat dengan kesimpulan bahwa perokok yang mulai merokok dibawah umur 14-16 tahun memiliki resiko 1,6 kali lebih tinggi untuk mengalami ketergantungan nikotin dibanding yang mulai merokok setelahnya.¹⁷ Hal ini terjadi karena semakin muda inisiasi merokok seseorang maka ia akan memiliki waktu merokok yang lebih lama dan kecenderungan peningkatan jumlah rokok per hari yang lebih singkat dibanding dengan perokok yang mulai merokok setelahnya.

Hal yang sama juga dijelaskan pada variabel lama merokok, median lama merokok siswa yang mengalami ketergantungan nikotin adalah 3 (1-6) tahun dengan nilai $P=0,0001$ yang berarti ada perbedaan yang signifikan lama merokok antara siswa yang ketergantungan nikotin dengan siswa yang tidak ketergantungan nikotin. Artana dkk menyatakan bahwa sebagian besar perokok di Desa Adat Penglipuran telah merokok dalam jangka waktu yang cukup lama, dengan 66,7% telah merokok selama lebih dari 15 tahun. Peningkatan waktu ini juga disertai peningkatan ketergantungan nikotin yang dialami secara signifikan. penduduk yang baru merokok reguler selama kurang dari lima tahun hanya memiliki rerata skor FTND ringan. Hubungan antara kedua variabel juga terbukti signifikan ($r=0,492$; $P=0,035$). Lamanya seseorang merokok ini akan makin meningkatkan ketergantungan terhadap nikotin.¹⁸

Median jumlah batang rokok yang dihisap siswa perhari yang mengalami ketergantungan nikotin adalah 15 (10-30) batang dengan nilai $P=0,0001$ yang berarti ada perbedaan yang signifikan median jumlah batang rokok perhari antara siswa

yang ketergantungan nikotin dengan siswa yang tidak ketergantungan nikotin. Penelitian Kim dkk menyatakan bahwa dari jumlah sampel 842 perokok 329 (39,1%) diantaranya mengalami ketergantungan nikotin, semakin tinggi nilai FTND berbanding lurus dengan jumlah batang rokok yang dihisap tiap hari.¹⁹

Pertanyaan pertama dari FTND sendiri mengenai jumlah batang rokok per hari yang berkorelasi positif dengan kadar kotinin dalam saliva sesuai dengan kepustakaan bahwa kadar nikotin dalam tubuh tergantung dari lama pajanan nikotin itu sendiri. Tujuan dari pertanyaan jumlah batang rokok per hari sebagai salah satu variabel independen adalah mencari *cut off point* yang bermakna secara statistik, dalam hal ini dapat disimpulkan bahwa perokok yang menghisap 15 batang rokok atau lebih per hari memiliki kecenderungan terjadinya ketergantungan nikotin.

Indeks Brinkman pada seluruh siswa perokok pada penelitian ini didapatkan nilai ringan, maka untuk menilai kemaknaannya diubah menjadi numerik. Median indeks Brinkman siswa yang mengalami ketergantungan nikotin adalah 54,00 (12-120) dengan nilai $P=0,000$ yang berarti ada perbedaan signifikan indeks Brinkman antara siswa yang ketergantungan nikotin dengan siswa yang tidak ketergantungan nikotin. Indeks Brinkman telah lama dihubungkan dengan ketergantungan nikotin, Nagano dkk menyatakan bahwa meningkatnya konsentrasi kotinin dalam plasma berhubungan dengan beratnya indeks Brinkman dan semakin berat indeks Brinkman semakin tinggi tingkat ketergantungan nikotin.²⁰

Analisis multivariat menunjukkan variabel yang paling berpengaruh adalah cara menghisap rokok. Siswa yang menghisap rokok dengan cara hisapan dalam akan mengalami ketergantungan nikotin 4,6 kali lebih tinggi dibandingkan siswa yang menghisap rokok dengan cara hisapan dangkal. Hal ini sudah dijelaskan dalam penejelasan sebelumnya bahwa kotinin serum meningkat seiring dengan dalamnya hisapan yang dilakukan perokok. Secara klinis juga dijelaskan bahwa perokok dengan hisapan dalam memiliki risiko lebih tinggi untuk mendapat kanker laring maupun kanker paru.

Hasil penelitian ini juga menunjukkan terdapat hubungan kadar CO dengan tingkat ketergantungan nikotin menunjukkan hubungan yang cukup kuat dan berpola positif, artinya semakin tinggi kadar CO maka akan semakin tinggi tingkat ketergantungan nikotin. Hasil uji statistik didapatkan ada hubungan yang signifikan antara kadar CO dengan tingkat ketergantungan nikotin, diperoleh nilai $r=0,451$ dan nilai $P=0,0001$. Didapatkan median nilai CO dengan ketergantungan nikotin adalah 28 ppm. Hasil bermakna juga didapatkan dari penelitian Guan dkk yang meneliti 107 perokok dengan 67 orang diantara mengalami ketergantungan nikotin. Median nilai CO dengan ketergantungan nikotin didapatkan 15,78 ppm dan dinyatakan CO ekshalasi berkorelasi positif dengan skor FTND (Pearson $\rho=0,398$, $P=0,01$).²¹

Nilai median yang berbeda dapat dijelaskan dengan beberapa sebab seperti nilai CO yang dipengaruhi oleh waktu pajanan terakhir karena seperti pemeriksaan kotinin kadar CO ekshalasi hanya dapat digunakan untuk pajanan jangka pendek. Penyebab lain adalah kadar CO yang dihisap selain dari rokok seperti asap kendaraan bermotor, pembakaran sampah, polusi pabrik dan sebagainya. Faktor-faktor perancu diatas yang membuat penelitian ini tidak dapat menentukan *cut off point* kadar CO ekshalasi terhadap ketergantungan nikotin namun dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi nilai CO ekshalasi akan semakin tinggi tingkat ketergantungan nikotin.

Penelitian ini juga mengumpulkan data kuesioner Horn sebagai hasil penelitian tambahan. Dominasi penyebab utama perilaku merokok adalah karena kesenangan 48,6% (perkotaan) dan 47,9% (pedesaan), penyebab terbanyak kedua adalah stress 44,4% (perkotaan) dan 44,3% (pedesaan), dan penyebab terbanyak ketiga adalah stimulasi 34,7% (perkotaan) dan 30,5% (pedesaan). Chabrol dkk yang meneliti penyebab perilaku merokok pada 342 siswa SMA perokok menggunakan kuisisioner HORN, didapatkan dominasi utama penyebab perilaku merokok adalah stress dan kesenangan. Hasil yang hampir serupa ini menyimpulkan bahwa pada masa remaja terdapat tekanan-tekanan tertentu baik dari

sekolah, pergaulan maupun keluarga dan rokok dianggap menjadi salah satu cara mengurangi tekanan-tekanan tersebut.²²

KESIMPULAN

Perokok di lingkungan sekolah perkotaan lebih rendah dibanding jumlah perokok di lingkungan sekolah pedesaan. Siswa SMA perokok mengalami ketergantungan nikotin di lingkungan sekolah pedesaan lebih tinggi dibandingkan lingkungan sekolah perkotaan. Faktor yang berpengaruh dan bermakna secara statistik terhadap ketergantungan nikotin adalah jenis kelamin laki-laki, faktor pencetus, cara menghisap, umur pertama merokok, lama merokok dan Indeks Brinkman. Analisis multivariat menunjukkan variabel yang paling berpengaruh adalah cara menghisap rokok. Hubungan kadar CO dengan tingkat ketergantungan nikotin menunjukkan korelasi positif, artinya semakin tinggi kadar CO maka akan semakin tinggi tingkat ketergantungan nikotin. Dominasi penyebab utama perilaku merokok adalah karena kesenangan, stress dan stimulasi.

Disarankan agar dapat mengedukasi dan bahaya merokok lebih dini pada siswa SMA terutama di SMA lingkungan pedesaan sebagai upaya menurunkan persentase merokok dan ketergantungan nikotin pada remaja. Adanya penerapan kebijakan pemerintah tentang pembatasan usia pembelian rokok yaitu di atas usia 18 tahun, sehubungan dengan didapatkannya data umur pertama merokok berhubungan erat dengan ketergantungan nikotin di masa mendatang serta pemeriksaan CO dapat rutin dilakukan untuk menilai ketergantungan nikotin.

DAFTAR PUSAKA

1. World health organization. WHO report on global tobacco epidemic. The MPOWER package, 2008. Available from: <http://www.who.int/tobacco/mpower/2008/en/index.html>. Diakses 10 Desember 2012.
2. Tobacco control support centre-Ikatan Ahli Kesehatan Masyarakat Indonesia. Industri rokok di Indonesia. Fact Sheet. 2010. Available from: <http://tcsc-indonesia.org/wp->

- content/uploads/2010. Diakses 12 Desember 2012.
3. Dorotheo U. Cigarette tax and price: affordability and impacts on consumption and revenue. South East Asia Initiative on Tobacco Tax. August 2011. Available from: <http://seatca.org/dmdocuments/SITT/Indonesia/Affordability>. Diakses 14 Desember 2012.
 4. National Report of Basic Health Survey 2007; National Institute of Health Research and Development, Ministry of Health, Republic of Indonesia: Jakarta, Indonesia. 2008;17-176.
 5. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addictions*. 1991;86:1119-27.
 6. Rios MP et al. Fagerstrom Test for Nicotine Dependence vs Heavy Smoking Index in a General Population Survey. *BMC Public Health*. 2009;9:493.
 7. Aditama YT. 2006. Indonesia-Jakarta and Bekasi GYTS Survey Report. Available from: http://www.searo.who.int/LinkFiles/GYTS_Indonesia_repeatsurvey.pdf. Diakses 4 Desember 2012.
 8. *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2007 (National Report of Basic Health Survey 2007)*; National Institute of Health Research and Development, Ministry of Health, Republic of Indonesia: Jakarta, Indonesia. 2007;17-176.
 9. Shan M, Jump Z, Lancet E. Urban rural disparities in tobacco use. National Conference on Health Statistics August 8th 2012
 10. Wu J, Yang T, Rockett I, Xing R, Karalic S, Li Y, et al. Nicotine dependence among rural-urban migrants in China. *BMC Public Health*. 2011;11:1-6.
 11. Lutfiyya MN, Shah KK, Johnson M, Bales RW, Cha I, McGrath C, et al. Adolescent daily cigarette smoking: is rural residency a risk factor?. *Rural and Remote Health*. 2008;8:1-12.
 12. Picco L, Subramaniam M, Abdin E, Vaingankar JA, Chong SA. Smoking and nicotine dependence in singapore: findings from a cross-sectional epidemiological study. *Ann Acad Med Singapore*.2012;41:325-34.
 13. Barraclough S. Women and tobacco in Indonesia. *Tobacco Control* 1999;8:327–32.
 14. Selya SA, Dierker LC, Rose JS, Hedeker D, Mermelstein RJ. Risk factors for adolescent smoking: parental smoking and the mediating role of nicotine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2012;124:311-8.
 15. Ramroth H, Dietz A, Becher H. Intensity and inhalation of smoking in the aetiology of laryngeal cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8:976-84.
 16. Caraballo RS, Giovino GA, Pechacek FT, Mowery PD, Richter PA, Strauss WJ, et al. Racial and ethnic difference in serum cotinine levels of cigarettes smokers. *JAMA*.1998;280:135-9.
 17. Breslau N, Fenn N, Peterson E. Early smoking initiation and nicotine dependence in a cohorts of young adults. *Drug and Alcohol Dependence*.1993;3:129-37.
 18. Artana IB, Ngurah Rai IB. Tingkatn ketergantungan nikotin dan faktor-faktor yang berhubungan pada perokokdi desa Penglipuran. Tesis. Denpasar. Divisi Paru Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNUD. 2009.p.1-9.
 19. Kim DK, Hersh CP, Washko GR, Hokanson JE, Lynch DA, Newell JD, et al. Epidemiology, radiology, and genetics of nicotine dependence in COPD. *Respiratory Research*. 2011;12:1-11.
 20. Nagano T, Shimizu M, Kiyotani K, Kamataki T, Takano R, Murayama N, et al. Biomonitoring of urinary cotinine concentrations associated with plasma levels of nicotine metabolites after daily cigarette smoking in a male japanese population. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7:2953-64.
 21. Guan NC, Ann AYH. Exhaled carbon monoxide among Malaysian male smoker with nicotine dependence. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2012;43:212-8.

22. Chabrol H, Faury R, Mullet E, Callahan S, Weigelt A, Labrousse F. Study of nicotine dependence among 342 adolescents smoker. *Arch Pediatr*. 2000;7:1064-71.

Pengaruh Pemberian *Nigella sativa* Semen Ekstrak Terhadap Kadar Prokalsitonin, TNF- α , dan Lama Perbaikan Klinis Penderita Pneumonia

Lusiana Susilo Utami, Reviono, Suradi, Harsini, Jatu Aphridasari

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

Abstrak

Latar Belakang: Pneumonia merupakan penyakit infeksi dengan angka kesakitan dan kematian tertinggi di dunia. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian *Nigella sativa* semen ekstrak terhadap kadar prokalsitonin, TNF- α , dan perbaikan klinis pneumonia.

Metode: Penelitian ini merupakan uji klinis desain quasi experimental dengan pendekatan pre dan post test pada kelompok perlakuan dan kelompok pembanding. Sampel penelitian diambil secara consecutive sampling antara bulan April sampai Mei 2016 sejumlah 30 pasien dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok perlakuan diberi tambahan terapi kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak, kelompok pembanding diberi terapi standar. Kadar prokalsitonin dan TNF- α diperiksa saat penderita mulai dirawat dan saat tercapai perbaikan klinis.

Hasil: Penurunan kadar prokalsitonin pada kelompok perlakuan (8,969 \pm 13,591 ng/dl) dan kelompok pembanding (1,907 \pm 6,293 ng/dl) secara statistik bermakna ($P=0,014$; IK 95% $=0,222-1,770$). Penurunan kadar TNF- α tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok pembanding ($P=0,395$). Capaian perbaikan klinis pada kelompok perlakuan 4,60 \pm 8,28 hari dan kelompok pembanding 5,53 \pm 1,45 hari, secara statistik ada perbedaan antara kedua kelompok ($P=0,040$).

Kesimpulan: Pemberian kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak bermanfaat menurunkan kadar prokalsitonin dan mempercepat capaian klinis stabil penderita pneumonia. (*J Respir Indo.* 2017; 37(4): 316-24)

Kata kunci: pneumonia, *Nigella sativa*, prokalsitonin, TNF- α .

Effect Of *Nigella sativa* Cement Extract on Procalcitonin, TNF- α Level and Time to Clinical Stable in Pneumonia Patients

Abstract

Background: Pneumonia is an infectious disease with highest morbidity and mortality in the world. The research objectives is to determine the effect of *Nigella sativa* cement extract in procalcitonin, TNF- α levels, and clinical improvement in pneumonia patients.

Methods: This study is a clinical trial quasi experimental design with pre and post test approach in the treatment group and the comparison group. Samples were taken by consecutive sampling between April and May 2016 a total of 30 patients were divided into 2 groups: the treatment group and the comparison group. The treatment group was given additional therapy capsules *Nigella sativa* cement extract, the comparison group was given the standard therapy. Procalcitonin levels and TNF- α is checked when the patient was admitted and when clinical improvement is achieved.

Results: Decreased levels of procalcitonin in the treatment group (8.969 \pm 13.591 ng/dl) and a comparison group (1.907 \pm 6.293 ng/dl) was statistically significant ($p= 0.014$; 95 % CI= 0.222-1.770). Decreased levels of TNF- α was not significantly different between treatment groups (58.759(1.840-166.50) pg/dl) and a comparison group (57.485 (35.410-81.650) pg/dl), with $p= 0.395$. The achievement of clinical improvement in the treatment group 4.60 \pm 8.28 days and the comparison group 5.53 \pm 1.45 today, statistically no difference between the two groups.

Conclusion: Capsule *Nigella sativa* cement extract provides benefit for declining levels of procalcitonin and accelerate achievement of clinically stable in pneumonia patients. (*J Respir Indo.* 2017; 37(4): 316-24)

Keywords: Pneumonia, *Nigella sativa*, procalcitonin, TNF- α .

Korespondensi: Lusiana Susilo Utami

Email: fiandvie@gmail.com

PENDAHULUAN

Pneumonia merupakan penyakit pernapasan akut pada parenkim paru. Pneumonia terjadi lima kali lipat lebih sering di negara berkembang daripada negara maju dengan angka kejadian berkisar empat sampai lima juta kasus per tahun dan 25% dari keseluruhan pneumonia memerlukan rawat inap.¹ Pneumonia termasuk sepuluh besar penyakit yang dirawat inap di Indonesia. *Crude fatality rate* pneumonia sebesar 7,6% paling tinggi diantara penyakit lainnya. Pneumonia menempati urutan ketiga penyebab kematian penduduk diseluruh dunia (5,9%) dan urutan keempat di Asia tenggara.²

Pneumonia terjadi akibat masuknya mikroorganisme (bakteri, virus, jamur, parasit) ke parenkim paru. Invasi mikroorganisme akan membangkitkan respons inflamasi yang ditandai dengan produksi berbagai macam mediator inflamasi. *Tumor necrosis factor α* (TNF- α) adalah mediator proinflamasi yang penting pada infeksi bakteri. Peningkatan kadar TNF- α pada infeksi berat menyebabkan komplikasi sistemik antara lain kerusakan jaringan, *disseminated intravascular coagulation* (DIC), syok, dan kematian.³ Penelitian Bacci *et al* tahun 2015 menunjukkan kadar TNF- α pasien pneumonia berhubungan dengan prognosis buruk, peningkatan angka kematian dini, kebutuhan ventilasi mekanik, serta kejadian komplikasi.⁴ Peningkatan kadar TNF- α akan menginduksi sel parenkim paru untuk mensekresi prokalsitonin.⁵

Prokalsitonin pada kondisi infeksi disekresi oleh sel parenkim paru. Mekanisme ini terjadi akibat rangsangan langsung oleh toksin yang diproduksi oleh bakteri dan secara tidak langsung akibat peningkatan TNF- α . Pengukuran kadar prokalsitonin pada pneumonia dipakai sebagai biomarker untuk menegakkan diagnosis infeksi, menentukan etiologi, derajat berat, prognosis, serta bermanfaat dalam penatalaksanaan antibiotik.^{5,6}

The expert of national academy of science of the USA tahun 2006 merekomendasikan pendekatan baru penatalaksanaan penyakit infeksi dengan modulasi sistem imun. Pemberian imunomodulator baik berasal dari bahan sintesis atau alamiah

bertujuan memodifikasi respon imun sehingga menurunkan inflamasi yang berlebihan apabila digunakan bersama dengan anti bakteri dan antivirus konvensional.⁷ *Nigella sativa* adalah imunomodulator tertua di dunia. Komponen aktif utama dalam *Nigella sativa* adalah *thymoquinone*. Penelitian menunjukkan *thymoquinone* mempunyai efek antioksidan, antiinflamasi, dan antimikroba. Penelitian Halawany tahun 2009 menunjukkan efek sinergis *Nigella sativa* dengan beberapa antibiotik.⁸ Al kharfi *et al.*, tahun 2015 menyatakan bahwa *thymoquinone* menurunkan kadar TNF- α , IL-2, IL-6, dan IL-10 serta aktifitas NF κ B pada sepsis sehingga menurunkan kejadian kegagalan multi organ.⁹ Tanaman ini telah terdaftar pada *United States Food Drugs Administration* (US-FDA) dalam kategori *generally recognized as safe* (GRAS).¹⁰

Uji klinik *Nigella sativa* telah banyak dilakukan baik di luar negeri dan di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan manfaat *Nigella sativa* semen ekstrak sebagai antiinfeksi, antiinflamasi, serta capaian perbaikan klinis penderita pneumonia.

METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis dengan desain *quasi experimental* dengan pendekatan *pre* dan *post test* pada kelompok perlakuan dan pembandingan. Penelitian dilakukan di RSUD dr. Moewardi Surakarta pada bulan April sampai Mei 2016. Populasi target penelitian adalah pasien pneumonia. Populasi terjangkau adalah pasien pneumonia yang menjalani perawatan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan April sampai Mei 2016 secara *incidental* sampling.

Kriteria inklusi adalah usia ≥ 18 tahun dengan diagnosis pneumonia komunitas atau *health care associated pneumonia* (HCAP), dirawat inap di RS dr Moewardi dan bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah Pneumonia nosokomial, tuberkulosis paru aktif, titer antibody HIV positif dan hamil. Kriteria diskontinu adalah muncul efek samping terhadap kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak selama penelitian berlangsung, antibiotik empirik yang diterima pasien dinyatakan

resisten menurut hasil kultur sputum, penderita meninggal selama *follow up*, mengundurkan diri.

Variabel bebas adalah pemberian kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak 3x550 mg. Kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak yang dipakai pada penelitian ini adalah Zolit[®] produksi dari PT Borobudur Herbal Industri. Variabel tergantung adalah kadar prokalsitonin, kadar TNF- α , dan lama perbaikan klinis. Kadar prokalsitonin dan TNF- α di periksa di RS dr. Moewardi Surakarta. Reagen prokalsitonin menggunakan VIDAS B.R.A.H.M.S PCT metode *enzyme linked fluorescent assay* (ELFA) satuan ng/dl. Kadar TNF- α diperiksa dengan metode ELISA reagen yang digunakan ABCAM TNF- α HUMAN ELISA satuan pg/ml.

Subjek yang datang ke RS dr Moewardi dan terdiagnosis pneumonia diberikan informasi serta menandatangani *informed consent*. Subjek dicatat identitas, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan darah rutin, kimia darah, elektrolit darah, analisis gas darah, dan rontgen toraks. Kemudian dihitung skor PSI berdasarkan PORT. Subjek diperiksa kadar prokalsitonin dan TNF- α . Media yang diteliti adalah darah vena kurang lebih 5 ml. Pengambilan darah dilakukan saat pasien masuk UGD dan setelah tercapai kondisi klinis stabil menurut ATS 2007. Persetujuan penelitian diajukan ke Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta sebelum dilakukan penelitian.

Analisis data dilakukan dengan memakai SPSS 19 for Windows. Penelitian ini menggunakan sampel berpasangan dengan uji *paired t-test*. Bila tidak memenuhi syarat parametrik dilakukan dengan uji *Wilcoxon*. Sampel tidak berpasangan menggunakan uji *independent test* jika distribusi normal dan uji *Mann-Whitney* jika distribusi tidak normal dengan batas kemaknaan $P \leq 0,05$ adalah bermakna.

HASIL

Penderita pneumonia yang datang selama kurun waktu tersebut sebanyak 34 orang. Penderita yang menyetujui ikut penelitian sebanyak 30 orang.

Sampel sebanyak 30 pasien terbagi menjadi 15 orang di kelompok perlakuan dan 15 orang di kelompok pembanding. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi antibiotik, terapi suportif dan kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak 3x 550 mg dan 15 pasien kelompok pembanding mendapatkan terapi antibiotik dan terapi suportif. Kadar prokalsitonin dan TNF- α serum diukur sebelum dan sesudah perlakuan. Penderita di *follow up* setiap hari sampai tercapai klinis stabil menurut ATS 2007.

Jumlah sampel pada penelitian ini terdiri dari 15 (50%) orang laki laki dan 15 (50%) orang perempuan. Dua belas orang (40%) tidak bekerja, ibu rumah tangga 5 orang (16,67%), petani 3 orang (10%), penjahit dan pedagang masing masing 2 orang (6,67%), sisanya bekerja sebagai satpam, guru, wiraswasta, buruh pabrik, karyawan bengkel, wiraswasta dan pelajar. Tingkat pendidikan subjek penelitian adalah SD 12 orang (40%), SMP dan tidak sekolah masing masing 6 orang (20%), SMA 4 orang (13%), diploma 1 orang (3,33%) dan sarjana 1 orang (3,33%). Berdasarkan statistik tidak ada perbedaan antara kedua kelompok dalam hal jenis kelamin ($P=0,273$), pekerjaan ($P=0,221$) dan pendidikan ($P=0,273$). Umur termuda subjek penelitian 19 tahun sedangkan umur tertua 83 tahun. Distribusi umur pada kelompok perlakuan $62,27 \pm 17,462$ tahun, kelompok pembanding $51,60 \pm 18,368$ tahun, secara statistik tidak ada perbedaan antara kedua kelompok ($P=0,69$) (Tabel 1).

Distribusi status gizi pada kelompok perlakuan dan kelompok pembanding terdapat 4 orang (13,33%) *underweight* dan 11 orang (36,67%) *normoweight*, secara statistik tidak ada perbedaan ($P=0,659$). Diagnosis pneumonia komunitas pada kelompok perlakuan sebanyak 10 orang (33,33%) sedangkan pada kelompok pembanding sebanyak 8 orang (24,24%). *Health care associated pneumonia* pada kelompok perlakuan sebanyak 5 orang (16,67%) sedangkan pada kelompok pembanding sebanyak 7 orang (23,33%). Tidak ada perbedaan bermakna secara statistik ($P=0,456$). Distribusi derajat berat pneumonia (skor PSI) antara kedua kelompok berbeda bermakna ($P=0,028$). Penyakit penyerta pada subjek penelitian ini antara lain kanker paru, penyakit paru

obstruktif kronik, bronkiektasis terinfeksi, bekas tuberkulosis, penyakit jantung kongestif, penyakit ginjal kronik, gangguan liver, diabetes mellitus, stroke, dan tanpa komorbid. Empat pasien memiliki komorbid antara lain fraktur, gangguan penglihatan dan gangguan psikiatri yang dimasukkan dalam kelompok lain lain. Data komorbid pada kedua kelompok homogen ($P=0,055$) (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok perlakuan	Kelompok pembandingan	P
Umur			
Mean	62,27 \pm 17,462	51,60 \pm 18,368	0,69
Median	62 (18-83)	56 (22-80)	
Jenis Kelamin			
Laki laki	6 (20%)	9 (30%)	0,273
Perempuan	9 (20%)	6 (20%)	
Pekerjaan			
Tidak bekerja	8 (61,54%)	4 (13,33%)	0,221
Ibu rumah tangga	2 (6,67%)	3 (10%)	
Penjahit	2 (6,67%)	0 (0%)	
Karyawan	0 (0%)	2 (6,67%)	
Satpam	0 (0%)	1 (3,33%)	
Guru	0 (0%)	1 (3,33%)	
Pedagang	0 (0%)	2 (6,67%)	
Petani	1 (3,33%)	2 (6,67%)	
Pelajar	1 (3,33%)	0 (0%)	
Wiraswasta	1 (3,33%)	0 (0%)	
Pendidikan			
Tidak sekolah	5 (16,67%)	1 (3,33%)	0,247
SD	5 (16,67%)	7 (23,33%)	
SMP	2 (6,67%)	4 (13,33%)	
SMA	1 (3,33%)	3 (10%)	
Diploma	1 (3,33%)	0 (0%)	
Sarjana	1 (3,33%)	0 (0%)	
Status gizi			
<i>Underweight</i>	4 (13,33%)	4 (13,33%)	0,659
<i>Normoweight</i>	11 (36,67%)	11 (36,67%)	
Diagnosis			
CAP	10 (33,33%)	8 (24,24%)	0,456
HCAP	5 (16,67%)	7 (23,33%)	
Derajat berat pneumonia (skor PSI)			
Kelas risiko 2	1 (3,33%)	2 (6,67%)	0,094
Kelas risiko 3	0 (0%)	4 (13,33%)	
Kelas risiko 4	8 (61,54%)	7 (23,33%)	
Kelas risiko 5	6 (20%)	2 (6,67%)	
Penyakit penyerta			
Ca paru	3 (10%)	0 (0%)	0,055
PPOK	2 (6,67%)	2 (6,67%)	
BE terinfeksi	2 (6,67%)	0 (0%)	
Bekas TB	1 (3,33%)	1 (3,33%)	
CHF	1 (3,33%)	5 (16,67%)	
CKD	0 (0%)	1 (3,33%)	
Gangguan liver	1 (3,33%)	0 (0%)	
DM	1 (3,33%)	0 (0%)	
Stroke	1 (3,33%)	2 (6,67%)	
Lain lain	0 (0%)	4 (13,33%)	
Tanpa komorbid	3 (10%)	0 (0%)	

Ket: $P<0,05$ =adanya perbedaan bermakna secara statistik
 $P\geq 0,05$ =tidak adanya perbedaan bermakna secara statistik

Kadar prokalsitonin *pre* dilakukan *post* pada kelompok perlakuan adalah 10,426 \pm 15,595 ng/dl dan kelompok pembandingan adalah 1,454 \pm 2,172 ng/dl. Beda rerata pada kelompok perlakuan sebelum dan

sesudah perlakuan adalah 8,972 \pm 13,590 ng/dl. Hasil uji *t-test* menunjukkan terdapat perbedaan kadar prokalsitonin *pre* dan *post* kelompok perlakuan ($P=0,023$; IK 95%=1,446-14,497). Kadar prokalsitonin *pre* kelompok pembandingan 2,067 \pm 6,455 ng/dl dan *post* 0,159 \pm 0,220 ng/dl. Perbedaan rerata 1,907 \pm 6,293 ng/dl secara statistik tidak terdapat perbedaan kadar prokalsitonin *pre* dan *post* pada kelompok pembandingan ($P=0,260$; IK 95%=($-1,578$)-5,372) (Tabel 2).

Rerata penurunan kadar prokalsitonin pada kelompok perlakuan adalah 8,969 \pm 13,591 ng/dl, sedangkan pada kelompok pembandingan adalah 1,907 \pm 6,293 ng/dl, hasil uji menunjukkan ada perbedaan penurunan prokalsitonin antara kelompok perlakuan dan kelompok pembandingan ($P=0,014$; IK 95%=0,222-1,770). Kadar prokalsitonin *post* pada kelompok perlakuan adalah 1,455 \pm 2,171 ng/dl dan pada kelompok pembandingan adalah 0,159 \pm 0,220 ng/dl. Uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok ($P=0,037$; IK 95%=0,089-2,502) (Tabel 2).

Kadar TNF- α ditampilkan dalam nilai median (minimum-maksimum). Kadar TNF- α *pre* kelompok perlakuan adalah 62,285 (54,470-170,591) pg/dl dan kadar TNF- α *post* adalah 5,131 (0,935-5,131) pg/dl, terdapat perbedaan bermakna kadar TNF- α *pre* dan *post* pada kelompok perlakuan. Kadar TNF- α *pre* pembandingan adalah 62,285 (55,673-120,740) pg/dl, *post* 5,364 (0,00-81,250) pg/dl. Hasil analisa statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar TNF- α *pre* dan *post* pada pembandingan ($P=0,001$) (Tabel 3).

Tabel 3. Kadar TNF- α Pada Kelompok Perlakuan (N=15) dan Kelompok Pembandingan (N=15) Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Kelompok	Median (Min-maks)	P
Perlakuan		
<i>Pre</i>	62,285 (54,470-170,591)	0,01
<i>Post</i>	5,131 (0,935-58,036)	
Pembandingan		
<i>Pre</i>	62,285 (55,673-120,740)	0,001
<i>Post</i>	5,364 (0,00-81,25)	
Penurunan kadar		
Perlakuan	58,759 (1,840-166,50)	0,395
Pembandingan	57,485 (35,410-81,650)	

Ket: *pre*=sebelum perlakuan *post*= setelah perlakuan
 $P>0,05$ =tidak bermakna $P\leq 0,05$ =bermakna
 $P<0,01$ =sangat bermakna

Tabel 2. Kadar Prokalsitonin Pada Kelompok Perlakuan dan Pembanding Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Kelompok	Rerata \pm SD	Beda Rerata	IK 95%	P
Perlakuan				
Pre	10.426 \pm 15.594			
Post	1.454 \pm 2.171	8.972 \pm 13.590	1.446-14.497	0.023
Pembanding				
Pre	2.067 \pm 6.455	1.907 \pm 6.293	-1.578-5.372	0.260
post	0.159 \pm 0.220			
Penurunan kadar				
Perlakuan	1.455 \pm 2.171	1.296 \pm 0.563	0.089-2.502	0.014
Pembanding	0.159 \pm 0.220			

Ket: P>0,05=tidak bermakna

P \leq 0,05=bermakna

P<0,01=sangat bermakna

Penurunan median kadar TNF- α antara kelompok perlakuan 58,759 (1,840-166,50) pg/dl dan pembanding 57,485 (35,410-81,650) pg/dl tidak berbeda bermakna (P=0,395). Media kadar TNF- α post pada kelompok perlakuan adalah 5,131 (0,935-58,036) pg/dl dan pembanding adalah 4,732 (0,0001-81,250) pg/dl sehingga tidak ada perbedaan kadar TNF- α post antara kedua kelompok (P=0,494).

Lama perbaikan klinis pada kelompok perlakuan adalah 4,60 \pm 8,28 hari dan pada kelompok pembanding adalah 5,53 \pm 1,45 hari (Tabel 4). Hasil uji menunjukkan terdapat perbedaan bermakna secara statistik capaian perbaikan klinis antara kelompok perlakuan dan kelompok pembanding (P=0,040; IK 95%=(-1.820)-(-0.047)).

Tabel 4. Analisis Lama Perbaikan Klinis Pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Pembanding

Kelompok	N	Rerata \pm SD	IK 95%	P
Perlakuan	15	4,60 \pm 8,28	-1,820 - (-0,047)	0,040
Pembanding	15	5,53 \pm 1,45		

Ket: P>0,05=tidak bermakna

P \leq 0,05=bermakna

P<0,01=sangat bermakna

PEMBAHASAN

Pneumonia adalah inflamasi pada parenkim paru yang disebabkan oleh masuknya mikroorganisme (bakteri, jamur, virus, atau parasit). Komponen mikroba yang masuk ke paru akan dihadapi oleh komponen sistem imun bawaan dan adaptif. Proses inflamasi berperan menentukan hasil akhir pneumonia. Respons inflamasi yang berlebihan dan lama mengakibatkan outcome yang buruk.³

Prokalsitonin adalah biomarker yang spesifik pada kondisi infeksi bakteri. Kadar prokalsitonin pada infeksi bakteri meningkat hingga ribuan kali, sebaliknya pada infeksi virus dan infeksi lokal (misalnya abses, empiema) atau sedikit meningkat. Prokalsitonin relatif lebih stabil dalam plasma, waktu paruh prokalsitonin lebih lama dibandingkan marker

inflamasi yang lain. Pada pneumonia pengukuran kadar prokalsitonin bermanfaat untuk mendiagnosis infeksi, menentukan etiologi, derajat berat, prognosis, serta bermanfaat dalam penatalaksanaan antibiotik.^{5,6}

Tumor necrosing factor- α (TNF- α) adalah protein yang disintesis dalam bentuk prekursor (inaktif) kemudian dirubah kedalam bentuk aktif soluble TNF- α dengan perantaraan TNF- α converting enzyme (TACE). Peningkatan kadar TNF- α mengakibatkan banyak komplikasi sistemik pada infeksi bakteri antara lain kerusakan jaringan, DIC, syok dan kematian. Penurunan kondisi inflamasi ditandai dengan penurunan kadar TNF- α . Penelitian Bacci dkk tahun 2015 menunjukkan kadar TNF- α pasien pneumonia berhubungan dengan prognosis buruk, angka kematian dini, kebutuhan ventilasi mekanik, serta kejadian komplikasi gagal ginjal akut lebih tinggi.⁴

Nigella sativa adalah tanaman dari famili *ranunculaceae* yang dikenal luas diseluruh dunia sebagai tanaman obat. Tanaman ini telah dikenal sebagai tanaman obat tertua di dunia. Penelitian *in vitro* maupun *in vivo* telah banyak membuktikan manfaat luas *Nigella sativa* serta mekanisme kerjanya. *United States Food Drugs Administration* (US-FDA) menyatakan tanaman ini aman untuk digunakan pada manusia.¹⁰ Berbagai uji klinik *Nigella sativa* telah banyak dilakukan. *Thymoquinone* adalah komponen aktif yang terdapat dalam biji *Nigella sativa*. Penelitian menunjukkan *thymoquinone* memiliki efek antioksidan kuat, antiinflamasi, serta mempunyai potensi antibakteri. Penelitian menunjukkan efek sinergisme *Nigella sativa* dengan beberapa antibiotik.⁸ Penelitian Al-Kharfi dkk tahun 2015 telah menunjukkan efek pemberian *thymoquinone* pada sepsis yaitu menurunkan kadar TNF- α , Il-2, IL-6 dan IL-10 serta aktifitas NF κ B sehingga menurunkan kejadian kegagalan multi organ.⁹ Efek antioksidan, antiinflamasi,

dan antibakterial *Nigella sativa* telah banyak dibuktikan baik preklinis maupun klinis.¹¹

Pembahasan selanjutnya akan menilai pengaruh pemberian *Nigella sativa* semen ekstrak terhadap penurunan kadar prokalsitonin, penurunan kadar TNF- α , dan capaian perbaikan klinis pneumonia.

Penelitian ini melibatkan 30 subjek penelitian yang terdiri dari 15 orang laki laki (50%) dan 15 orang perempuan (50%). Data penelitian Dewantara tahun 2015 di RSUD Moewardi Surakarta mendapatkan distribusi jenis kelamin laki laki dan perempuan adalah sama (50%vs50%).¹² Distribusi umur subjek pada penelitian ini homogen antara kelompok perlakuan ($62,27\pm 17,462$ tahun) dan kelompok pembanding ($51,60\pm 18,368$ tahun). Subjek termuda berumur 18 tahun dan tertua 83 tahun. Sebanyak 18 orang (60%) pada penelitian ini terdiagnosis pneumonia komunitas sedangkan 12 orang (40%) terdiagnosis *health care associated pneumonia* (HCAP). Frekuensi kejadian pneumonia komunitas menurut Rothberg tahun 2014 di Amerika serikat pada penelitian kohort antara tahun 2007 sampai tahun 2011 adalah pneumonia komunitas 65,6% dan 34,4% HCAP. Penelitian tersebut menyatakan bahwa HCAP berkaitan dengan usia lanjut, prognosis yang lebih buruk, komorbid yang lebih banyak, serta kebutuhan perawatan ICU lebih tinggi dibandingkan pneumonia komunitas.¹³

Status gizi subjek pada penelitian ini tergolong *underweight* 8 orang dan *normoweight* 22 orang. Penelitian oleh Phung dan Wang tahun 2013 di Australia menyatakan ada hubungan antara status gizi dengan risiko kejadian pneumonia. Orang dengan IMT *normoweight* mempunyai risiko kejadian pneumonia lebih rendah dibandingkan orang dengan *underweight* (HR=3,5; IK 95%=1,6–7,6; $P=0,001$).¹⁴

Berdasarkan berat penyakit pada saat masuk rumah sakit subjek penelitian ini termasuk golongan skor *pneumonia severity indeks* kelas risiko 2 sebanyak 3 orang, kelas risiko 3 sebanyak 4 orang, kelas risiko 4 sebanyak 15 orang dan kelas risiko 5 sebanyak 8 orang. Kelas risiko berhubungan dengan angka kematian penderita pneumonia. Semakin tinggi

kelas risiko maka angka kematian juga semakin meningkat.¹⁴

Data komorbid pada penelitian ini menunjukkan bahwa 27 orang mempunyai komorbid sedangkan 3 orang tidak mempunyai komorbid. Penyakit jantung kongestif adalah komorbid terbanyak yaitu 6 orang (20%) sedangkan komorbid lainnya adalah PPOK, kanker paru, stroke, bronkiektasis terinfeksi, tuberkulosis paru, gangguan liver, diabetes mellitus. Penelitian metaanalisis oleh Torres dkk tahun 2013 menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskuler merupakan komorbid terbanyak yang ditemukan pada pasien pneumonia (10-47,2%), penyakit paru kronis (9,7-69%), dan penyakit serebrovaskuler (3,2-33%). Pasien usia lebih dari 65% lebih sering memiliki komorbid dibandingkan pasien usia kurang dari 65%.¹⁵

Kadar prokalsitonin pada kelompok perlakuan sebelum diberikan kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak adalah $10,426\pm 15,594$ pg/dl dan sesudah perlakuan $2,067\pm 6,455$ pg/dl. Analisa statistik menunjukkan pemberian *Nigella sativa* semen ekstrak menurunkan kadar prokalsitonin secara bermakna pada pasien pneumonia ($P=0,023$; IK 95%=1,446-14,497). Pada kelompok pembanding juga terjadi penurunan kadar prokalsitonin dari $2,067\pm 6,455$ pg/dl menjadi $0,159\pm 0,220$ pg/dl. Hasil analisa statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ($P=0,260$; IK 95%=($-1,578$)-5,372).

Penurunan kadar prokalsitonin pada kelompok perlakuan adalah $8,989\pm 13,591$ ng/dl dan kelompok kontrol $1,907\pm 6,293$ ng/dl, terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada kedua kelompok ($P=0,014$; IK 95%=0,222-1,770). Hal ini menunjukkan bahwa kelompok yang diberikan kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak penurunan kadar prokalsitonin lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak.

Prokalsitonin adalah biomarker yang spesifik pada infeksi bakteri. Kadar prokalsitonin dapat digunakan sebagai diagnosis, pedoman pemberian antibiotik, maupun untuk menilai respon terapi pasien pneumonia. Penurunan kadar prokalsitonin merupakan penanda yang baik terhadap perbaikan

klinis pneumonia dan dapat dipakai untuk pedoman penghentian antibiotik. Prokalsitonin meningkat dalam 6-12 jam setelah terjadinya infeksi. Kadar prokalsitonin akan turun saat infeksi mulai terkontrol. Penurunan kadar prokalsitonin lebih dari 30% dari kadar awal setelah 24 jam pemberian antibiotik menunjukkan bahwa terapi yang diberikan sesuai.¹⁶

Penelitian mengenai manfaat *Nigella sativa* sebagai antimikroba telah banyak dilakukan. Penelitian oleh Halawany tahun 2009 menunjukkan bahwa dua komponen aktif yang terdapat pada *Nigella sativa* yaitu *thymoquinone* dan *thymohydroquinone* mempunyai efek antibakteri terhadap bakteri gram positif maupun gram negatif. Bakteri yang diuji pada penelitian ini antara lain *Escherichia coli*, *Salmonella thyphymurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, dan *Salmonella enteridis*. Pemberian *thymoquinone* dan *thymohydroquinone* bersamaan dengan antibiotik menunjukkan efek sinergis.⁸ Penelitian Ali tahun 2012 menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Nigella sativa* pada tikus bersamaan dengan antibiotik akan meningkatkan absorpsi sehingga bioavailabilitas antibiotik akan meningkat dan memberikan efek sinergis yang positif.¹⁷

Penelitian oleh Al-Kharfy tahun 2015 pada hewan coba model sepsis menunjukkan bahwa pemberian *thymoquinone* menurunkan respon inflamasi, serta biomarker sepsis.⁹ Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *Nigella sativa* semen ekstrak menurunkan kadar prokalsitonin. Penurunan kadar prokalsitonin pada penderita pneumonia secara statistik lebih tinggi dibandingkan kelompok yang tidak mendapat terapi *Nigella sativa* semen ekstrak.

Tumor necrosis factor- α adalah sitokin yang disekresi oleh makrofag akibat rangsangan lipopolisakarida. Pada kondisi fisiologis TNF- α berfungsi pada sistem imun bawaan dan hematopoesis serta organogenesis. *Tumor necrosis factor- α* juga terlibat dalam mekanisme proliferasi tingkat seluler, survival, dan apoptosis. Rangsangan lipopolisakarida menginduksi produksi TNF- α yang tinggi sebagai gambaran terjadi reaksi proinflamasi yang tinggi.¹⁸

Penelitian mengenai peran *Nigella sativa* sebagai pengendali inflamasi telah banyak dilakukan. Penelitian oleh Dirjomulyono tahun 2008 pemberian *Nigella sativa* bersamaan *Phyllanthus niruri* pada penderita tonsilofaringitis akut selama 7 hari menunjukkan perbaikan inflamasi yang ditandai dengan hilangnya tanda radang akut.¹⁹ Penelitian oleh Al-Kharfy tahun 2015 pada tikus yang diinduksi sepsis dan diberikan *Thymoquinone* menunjukkan penurunan kadar TNF- α dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁹ Asam linoleat yang terkandung dalam jinten hitam mempunyai efek antialergi, dengan kemampuannya antara lain menurunkan TNF yang merupakan sitokin proinflamasi.⁹ Pada penelitian ini subjek yang diberikan *Nigella sativa* semen ekstrak akan terjadi penurunan kadar TNF- α akan tetapi penurunannya tidak bermakna secara statistik. Inflamasi dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain kondisi komorbid, pemberian kortikosteroid serta status imun penderita sehingga hal tersebut dapat menjadi perancu hasil penelitian ini.

Penelitian oleh Takada tahun 2014 menunjukkan lama perbaikan klinis penderita pneumonia rata rata 2-3 hari.²⁰ Lama perbaikan klinis pada penelitian ini antara 3-9 hari dengan rata rata 5,07 hari. Hasil uji statistik menunjukkan ada perbedaan lama perbaikan klinis penderita pneumonia antara kelompok perlakuan dan kelompok pembanding ($P=0,040$), sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak dapat mempercepat perbaikan klinis penderita pneumonia.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan terapi tambahan *Nigella sativa* semen ekstrak menurunkan kadar prokalsitonin serum penderita pneumonia dan penurunannya secara statistik signifikan dibandingkan kelompok pembanding. Kadar TNF- α serum penderita pneumonia menurun dengan pemberian terapi tambahan *Nigella sativa* semen ekstrak akan tetapi tidak berbeda bermakna secara statistik dibandingkan kelompok pembanding. Terapi tambahan *Nigella sativa* semen ekstrak mempercepat perbaikan klinis

penderita pneumonia dibandingkan kelompok yang mendapat terapi standar.

DAFTAR PUSAKA

1. Akter S, Shamsuzzaman SM, Jahan F. Community acquired bacterial pneumonia: aetiology, laboratory detection, and antibiotic susceptibility. *Malaysian J Pathol.* 2014;36:97-103.
2. Perhimpunan dokter paru Indonesia. Pneumonia komunitas: Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: PDPI; 2014. p.1-52.
3. Meijvis SCA, Garde EMV, Rijkers GT, Bos WJW. Treatment with anti-inflammatory drugs in community acquired pneumonia. *Journal of Internal Medicine.* 2012;272:25-35.
4. Bacci MR, Leme RCP, Zing NPC, Murad N, Adami F, Hinnig PF, et al. IL-6 and TNF- α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2015;48:427-32.
5. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:346-50.
6. Albrich W, Schuetz W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present, and future. *BMC med.* 2011;9:107-16.
7. Parnham MJ. Immunomodulatory approaches to the treatment of infections. *Croatian Journal of Infection.* 2011;31:15–27.
8. Halawani E. Antibacterial activity of thymoquinone and thymohydroquinone of *Nigella sativa* and their interaction with some antibiotics. *Advances in Biological Research.* 2009;3:148-52.
9. Al kharfi KM, Ahmad A, Raish M, Vanhoutte PM. Thymoquinone modulates nitric oxide production and improves organ dysfunction of sepsis. *Life Sciences.* 2015;143:131–8.
10. Singh A, Ahmad I, Akhter S, Ahmad MZ, Khan ZI, Ahmad FJ. Thymoquinone: major molecular targets, prominent pharmacological actions and drug delivery concerns. *Current Bioactive Compound.* 2012;8:1-12.
11. Alenzi FQ, Altamimi MA, Tarakji B, Tamimi W, Bagader O, Al-shangiti A et al. Antioxidant properties of *Nigella sativa*. *Mol Genet Med.* 2013;7:3-8.
12. Dewantara A, Reviono, Suradi. Pengaruh pemberian zink selama 5 hari terhadap kadar endothelin-1, tumor necrosis faktor- α dan perbaikan klinis penderita pneumonia. [Thesis] Surakarta: Universitas Sebelas Maret. 2015.
13. Rothberg MB, Haessler S, Lagu T, Lindenauer PK, Pekow PS, priya A. Outcomes of patients with healthcare-associated pneumonia: worse disease or sicker patients? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2014;35:3-13.
14. Phung DT, Wang Z, Rutherford S, Huang C, Chu C. Body mass index and risk of pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Obes rev.* 2013;14:839-57.
15. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* 2013;68:1057-65.
16. Chaudhary A, Sumant GI, Jayaprada R, Kalawat U, Ramana BV. Procalcitonin in sepsis and bacterial infections. *J Clin Sci Res.* 2013;2:216-24.
17. Ali B, Amin S, Ahmad J, Ali A, Ali M, Showkat R. Bioavailability enhancement studies of amoxicillin with *Nigella*. *Indian J Med Res.* 2012;35:555-9.
18. Mukhopadhyay S, Hoidal J, Mukherjee TK. Role of TNF- α in pulmonary pathophysiology. *Respiratory Research.* 2006;7:125-34.
19. Dirjomulyono M, Kristiyono I, Tjandrawinata RR, Noviarny D. Symptomatic treatment of acute tonsillo-pharyngitis patients with a combination of *Nigella sativa* and *Phyllanthus niruri* extract. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2008;46:295-306.

20. Takada K, Matsumoto S, Kojima E, Iwata S, Ninomiya K, Tanaka K, et al. Predictors and impact of time to clinical stability in community-acquired pneumococcal pneumonia. *Respiratory Med.* 2014;108:806-12.

Gagal Napas Pada Preeklampsia Berat Disertai Kardiomiopati Peripartum

Desilia Atikawati¹, Diyan Ekawati², Pusparini Kusumajati², Prasenoahadi², Menaldi Rasmin²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

²Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ RSUP Persahabatan, Jakarta

Abstrak

Perubahan fisiologi saat kehamilan memberikan risiko yang lebih tinggi terjadinya edema paru dan gagal napas akut. Gagal napas terjadi pada 0.2% kehamilan, terutama pada periode postpartum. Gagal napas dapat disebabkan oleh kondisi spesifik yang berhubungan dengan kehamilan, seperti preeklampsia atau kardiomiopati peripartum. Seorang wanita berusia 34 tahun, hamil 36 minggu, datang dengan keluhan sesak napas. Sesak napas dirasakan sejak 1 jam sebelum masuk rumah sakit. Pasien juga mengeluhkan cairan keluar dari jalan lahir sejak 2 jam sebelum masuk rumah sakit. Gerak janin dirasakan aktif. Batuk dirasakan bersamaan dengan sesak napas. Pada pemeriksaan fisik didapatkan hipertensi (160/110 mmHg) dan ronki basah di kedua lapang paru. Hasil analisis gas darah menunjukkan hipoksemia berat. Pasien dilakukan intubasi serta sectio caesarea (SC). Pada foto toraks didapatkan gambaran kardiomegali. Hasil ekokardiografi menunjukkan ejeksi fraksi 25%, global hipokinetik, regurgitasi mitral dan trikuspid ringan, dengan kesimpulan kardiomiopati peripartum. Kasus ini mengilustrasikan terjadinya gagal napas pada kasus preeklampsia berat dan kardiomiopati peripartum. Kelainan tersebut menyebabkan edema paru akut yang akan mengganggu proses ventilasi/perfusi. Ventilasi mekanis dapat memastikan kecukupan penghantaran oksigen. Ventilasi non-invasif (NIV) adalah jenis ventilasi mekanis jangka pendek yang baik untuk digunakan, serta mencegah terjadinya komplikasi dari intubasi endotrakea dan sedasi. (*J Respir Indo*. 2017; 37(4): 325-36)

Kata kunci: gagal napas, edema paru, preeklampsia berat, kardiomiopati peripartum

Failure of Breathing in Heavy Preeclampsia With Peripartum Cardiomyopathy

Abstract

Physiological alterations during pregnancy generate higher risk of pulmonary edema and acute respiratory failure. Respiratory failure occurs in 0.2% pregnancy, particularly in postpartum period. Respiratory failure can be developed by specific conditions related to pregnancy, such as preeclampsia and peripartum cardiomyopathy. We present the case of 34-year-old female, with 36 weeks of pregnancy, that came with shortness of breath since an hour before admitted. Patient also had vaginal discharge in the last two hours before admitted. Fetal movement was active. Shortness of breath was accompanied with cough. Physical examination revealed hypertension (160/110 mmHg) and rales on both lungs. Blood gas analysis showed severe hypoxemia. Patient were intubated and underwent C-section afterwards. Chest x-ray showed heart enlargement. Echocardiography result showed fraction ejection 25%, global hypokinetic, mild mitral and tricuspid regurgitation, with conclusion of peripartum cardiomyopathy. This case illustrates respiratory failure in severe preeclampsia and peripartum cardiomyopathy. This condition leads to acute pulmonary edema that impairs ventilation/perfusion process. Mechanical ventilation can assure adequate oxygen delivery. Non-invasive ventilation (NIV) is well suited to short-term ventilatory support, and avoids the potential complications of endotracheal intubation and the associated sedation. (*J Respir Indo*. 2017; 37(4): 325-36)

Keyword: respiratory failure, pulmonary edema, severe preeclampsia, peripartum cardiomyopathy

Korespondensi: Desilia Atikawati
Email: desiliaatikawati@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyebab tersering masuknya pasien hamil ke unit perawatan intensif (*intensive care unit*: ICU) adalah komplikasi *sectio caesarea* (SC), preeklampsia atau eklampsia, dan perdarahan postpartum.¹ Preeklampsia adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal, kelahiran prematur, kematian perinatal, dan restriksi pertumbuhan intrauterin. Insidensi preeklampsia mencapai 3-7% pada nulipara dan 1-3% pada multipara.² Perubahan fisiologi saat kehamilan memberikan risiko yang lebih tinggi terjadinya edema paru dan gagal napas akut.³

Edema paru adalah akumulasi cairan abnormal pada ruang interstitial dan alveoli paru. Akumulasi ini akan mengganggu pertukaran gas akibat penurunan difusi oksigen dan karbon dioksida pada alveoli. Pada kehamilan, terjadinya edema paru relatif jarang, namun dapat terjadi pada periode antepartum, intrapartum, dan postpartum. Edema paru terutama dikhawatirkan terjadi pada ibu yang sebelumnya telah mengalami penurunan fungsi paru akibat perubahan fisiologi akibat kehamilan, peningkatan kebutuhan metabolisme, dan janin tidak mampu menoleransi lingkungan maternal yang hipoksia. Selain itu, beberapa kondisi dan komplikasi, seperti penyakit jantung sebelumnya, preeklampsia, sepsis, gestasi multipel, dan penggunaan tokolitik dapat menyebabkan terjadinya edema paru.⁴

Gagal napas terjadi pada 0.2% kehamilan, terutama pada periode postpartum. Gagal napas dapat disebabkan oleh kondisi spesifik yang berhubungan dengan kehamilan, seperti preeklampsia, emboli cairan amnion, atau kardiomiopati peripartum (*peripartum cardiomyopathy*: PPCM).⁵

ILUSTRASI KASUS

Seorang wanita hamil berusia 34 tahun datang ke Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Persahabatan dengan keluhan sesak napas. Sesak napas dirasakan sejak 1 jam sebelum masuk rumah sakit. Pasien juga mengeluhkan cairan keluar dari jalan lahir sejak 2 jam sebelum masuk rumah sakit,

namun darah serta lendir disangkal. Gerak janin dirasakan aktif. Batuk dirasakan bersamaan dengan sesak napas, disertai dahak warna putih. Adanya batuk darah, demam, nyeri ulu hati, nyeri kepala, riwayat kejang, atau nyeri dada disangkal. Pasien merasa hamil 8 bulan, dengan hari pertama haid terakhir (HPHT) tanggal 5 November 2016 (kehamilan berkisar 34 minggu) dan saat ini hamil kembar. Selama kehamilan, pasien mengikuti perawatan antenatal di Puskesmas Jatinegara sebanyak 4 kali, namun riwayat tekanan darah tinggi disangkal. Pasien sebelumnya sudah pernah melahirkan 3 kali, semua lahir hidup, aterm, dan secara spontan.

Pada pemeriksaan fisis saat masuk rumah sakit didapatkan pasien sadar penuh dengan kesan sakit sedang, laju pernapasan 40x/menit, laju nadi 130x/menit, suhu 36.5°C, saturasi oksigen perifer 93% dengan udara ruangan dan tekanan darah 160/110 mmHg. Pemeriksaan kepala dan leher dalam batas normal. Pada pemeriksaan toraks pergerakan dada simetris, perkusi sonor di kedua hemitoraks, auskultasi suara napas vesikuler simetris di kedua hemitoraks, namun didapatkan ronki basah di kedua lapang paru terutama di bagian basal. Jantung dalam batas normal. Abdomen tampak cembung. Pada kedua ekstremitas bawah didapatkan edema. Hasil laboratorium terangkum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan laboratorium darah

Hasil Laboratorium	Jumlah
Darah Perifer Lengkap	
Hemoglobin	8.2 g/dL
Hematokrit	27.2%
Leukosit	11,810/uL
Neutrofil	60,8%
Trombosit	412,000/uL
Kimia Darah dan Elektrolit	
SGOT/SGPT	13/<6 U/L
Albumin	2.80 g/dL
Ureum / kreatinin	9.0/1.0 mg/dL
GDS	75 mg/dL
Natrium (Na)	136 mEq/L
Kalium (K)	3.7 mEq/L
Klorida (Cl)	112 mEq/L
Analisis Gas Darah	
pH	7.396
pCO ₂	23.3
pO ₂	60.9
BE	-10.6
HCO ₃	14.4
Saturasi O ₂	91.5 %

Berdasarkan hasil pemeriksanan fisis dan laboratorium, pasien didiagnosis sebagai 1)

G4P3A0H3 hamil 36 minggu, janin gemeli hidup, letak lintang dan 2) preeklampsia berat. Masalah yang dihadapi yaitu edema paru, inpartu, hypoalbuminemia, anemia, dan leukositosis reaktif dd/et causa sepsis. Berdasarkan diagnosis tersebut, pasien diberikan:

1. Terapi O₂ nasal kanula 4 liter per menit (lpm)
2. Furosemide 2 ampul intravena (IV) bolus
3. Nifedipin 4x10 mg per oral (PO) dengan target tekanan arteri rata-rata (*mean arterial pressure*: MAP) turun 20
4. MgSO₄ 40% 6 gram IV bolus, dilanjutkan 1 gram/jam IV
5. Rencana dilakukan SC *cito* disertai metode operasi wanita (MOW).

Setelah dilakukan operasi, pasien masuk ke ICU. Pasien terintubasi dan terpasang ventilator dengan mode *volume control – synchronized intermittent mandatory ventilation* (VC-SIMV), volume tidal 400 cc, waktu inspirasi (*time inspiration*: Ti) 1.2, *pressure support* (PS) 10, fraksi O₂ (FiO₂) 40%, *positive end expiratory pressure* (PEEP) 5, frekuensi napas (*respiratory rate*: RR) 8. Pasien kemudian dilakukan foto toraks (Gambar 1) dan ekokardiografi. Foto toraks menunjukkan edema paru telah mengalami perbaikan dan adanya kardiomegali.



Gambar 1. Foto Toraks Setelah Pasien Masuk ICU.

Hasil ekokardiografi post operasi menunjukkan ejeksi fraksi 23%, hipokinetik global, regurgitasi mitral (*mitral regurgitation*: MR) ringan, regurgitasi trikuspid (*tricuspid regurgitation*: TR) ringan, dan disimpulkan sebagai PPCM.

Berdasarkan hasil di atas, diagnosis pasien ditambahkan PPCM dan mendapatkan terapi tambahan di ICU sebagai berikut:

1. Ventilasi mekanis invasif dengan rencana penyapihan
2. Pemberian cairan IV Ringer Lactat 500 cc/24 jam
3. Furosemide bolus stop, diganti dengan pompa suntik 2.5 mg/jam IV
4. Tranfusi *packed red cell* (PRC) hingga Hb > 10 g/dL
5. Ceftriaxone 1x2 gram IV
6. Asam traneksamat 3x500 mg IV
7. Vitamin K 2x10 mg IV
8. Ranitidine 2x50 mg IV
9. Tramadol 2x100 mg IV
10. Captopril 3x12,5 mg PO
11. Aldactone 1x12,5 mg PO

PEMBAHASAN

Perubahan Fisiologi Respirasi Pada Kehamilan

Perubahan fisiologi saat kehamilan terjadi akibat efek perubahan hormon, efek mekanis dari pembesaran uterus, dan peningkatan kebutuhan metabolik dari unit fetoplasenta.³ Perubahan hormon pada kehamilan mempengaruhi traktus respirasi dan menyebabkan hiperemia serta edema saluran napas. Posisi diafragma naik hingga 4 cm, tetapi potensi hilangnya volume paru diatasi dengan melebarnya diameter anteroposterior dan transversal toraks.⁵ Dengan bertambah lamanya kehamilan, diameter dinding toraks bagian bawah meningkat 5-7 cm.³ Kapasitas residu fungsional (KRF) menurun 10-25%, kapasitas vital relatif tetap, dan kapasitas paru total hanya menurun sedikit. Pengukuran aliran udara (volume ekspirasi paksa dalam 1 detik (VEP1)) dan komplians paru tidak berubah selama kehamilan, namun komplians dinding toraks dan respirasi total menurun pada trimester ketiga.⁵ Secara umum perubahan volume dan kapasitas paru pada kehamilan adalah sebagai berikut:³

- a. Kapasitas total paru menurun 4-6%.
- b. Kapasitas residu fungsional menurun 15-25%.
- c. Volume residu relatif konstan.
- d. Kapasitas penutupan tidak berubah.
- e. Ventilasi menit meningkat 20-45%.
- f. Volume tidal meningkat 30-50%.

Ventilasi menit meningkat secara progresif selama kehamilan, mulai dari trimester pertama dan mencapai 20-40% di atas nilai dasar, disertai dengan peningkatan konsumsi oksigen.¹ Konsumsi oksigen meningkat, mulai dari trimester pertama hingga mencapai 20-33% di atas nilai dasar pada trimester ketiga. Kombinasi dari penurunan KRF dan peningkatan konsumsi oksigen menyebabkan pasien hamil lebih cepat mengalami hipoksia sebagai respons terjadinya hipoventilasi atau apnea. Peningkatan *respiratory drive* disebabkan oleh meningkatnya kadar progesteron, sehingga akan terjadi kenaikan volume tidal pada perubahan kecil jumlah respirasi. Alkalosis respirasi terjadi dengan kompensasi ekskresi bikarbonat oleh ginjal (penurunan HCO₃), tekanan parsial oksigen arteri (PaCO₂) turun ke 28-32 mmHg dan bikarbonat plasma turun hingga 18-21 mEq/L. Perbedaan tekanan oksigen alveolus ke arteri (P_AO₂-P_aO₂) cenderung tidak berubah selama kehamilan, walaupun hipoksemia ringan dapat terjadi pada posisi supine akibat penurunan KRF.⁵

Alkalosis memperburuk oksigenasi janin akibat menurunnya aliran darah ke uterus. Hal ini dapat terjadi saat hiperventilasi terkait proses melahirkan, atau akibat alkalosis metabolik yang disebabkan depleksi cairan dan muntah.⁵ Janin bersifat sangat sensitif terhadap perubahan pengantaran oksigen, sehingga perubahan patologis dari fisiologi maternal secara cepat mampu menurunkan pengantaran oksigen. Pengantaran oksigen ke janin tergantung dari curah jantung (*cardiac output*: CO) ibu, sedangkan kapasitas pengangkutan oksigen berkurang akibat menurunnya hemoglobin. Oleh karena itu, anemia pada kehamilan terkadang perlu dikoreksi jika pengantaran oksigen terganggu.¹

Etiologi Obstetri dari Gagal Napas Akut

Berdasarkan survei epidemiologi, Wanderer dkk mengungkapkan bahwa gagal napas akut merupakan disfungsi organ yang paling sering terjadi (24.6%) pada pasien obstetri saat masuk ke ICU.

Penyebab tersering gagal napas akut pada kehamilan terdapat pada Tabel 2.³

Tabel 2. Penyebab gagal napas akut pada kehamilan

Penyebab obstetri	Penyebab non-obstetri
Gangguan hipertensi	Tromboemboli vena
Emboli cairan amnion	Penyakit kardiovaskular
Sindrom hiperstimulasi ovarium	Hipertensi arteri pulmonalis
Perlemakan hati akut pada kehamilan	Asma bronkiale
PPCM	Infeksi saluran napas
Pneumonitis kimiawi	Kelainan neuromuskular
Edema paru yang diinduksi tokolitik	Sepsis
Aborsi sepsis, korioamnionitis, endometritis	

Preeklampsia

Kelainan hipertensi pada kehamilan dibagi menjadi 4 kategori: 1) preeklampsia-eklampsia, 2) hipertensi kronis (oleh penyebab apa pun), 3) hipertensi kronis disertai preeklampsia, dan 4) hipertensi gestasional. Preeklampsia adalah sindrom yang mencakup terjadinya onset baru hipertensi pada paruh kedua kehamilan. Walaupun sering disertai onset baru proteinuria, preeklampsia dapat dihubungkan dengan berbagai gejala, seperti gangguan penglihatan, nyeri kepala, nyeri epigastrium, dan terjadinya edema yang progresif. Kriteria diagnostik preeklampsia terdapat pada tabel 5. Faktor risiko terjadinya preeklampsia antara lain: 1) primipara, 2) kehamilan dengan preeklampsia sebelumnya, 3) hipertensi kronis atau penyakit ginjal kronis atau keduanya, 4) riwayat trombofilia, 5) kehamilan multifetus, 6) fertilisasi in vitro, 7) riwayat keluarga dengan preeklampsia, 8) diabetes mellitus tipe I atau tipe II, 9) obesitas, 10) usia maternal lebih dari 40 tahun.⁶ Kriteria diagnostik preeklampsia beserta penjelasannya sebagai berikut:

1. Tekanan darah
 - a. Tekanan darah sistolik lebih dari sama dengan 140 mmHg atau diastolik lebih dari sama dengan 90 mmHg pada dua kali penghitungan dengan jarak minimal 4 jam, pada usia gestasi di atas 20 minggu, pada wanita yang sebelumnya memiliki tekanan darah normal.
 - b. Tekanan darah sistolik lebih dari sama dengan 160 mmHg atau diastolik lebih dari sama dengan 110 mmHg, hipertensi dapat

dikonfirmasi dalam waktu singkat (dalam hitungan menit) untuk memfasilitasi terapi antihipertensi.

2. Proteinuria
 - a. Lebih dari sama dengan 300 mg per 24 jam tampung urine, atau
 - b. Rasio protein/kreatinin lebih dari sama dengan 0,3 (masing-masing dengan satuan mg/L)
 - c. Nilai *dipstick* 1+ (hanya digunakan jika metode kuantitatif tidak tersedia)

Jika tidak ada proteinuria, onset baru hipertensi disertai onset baru seperti salah satu kriteria di bawah ini:

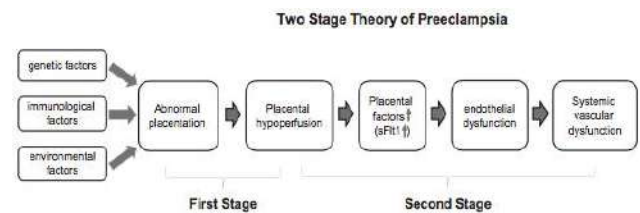
1. Trombositopenia, yaitu nilai trombosit kurang dari 100,000/microliter
2. Insufisiensi renal, yaitu nilai kreatinin serum lebih dari 1.1 mg/dL atau peningkatan dua kali nilai kreatinin serum tanpa adanya penyakit ginjal lain
3. Gangguan fungsi ginjal, yaitu peningkatan konsentrasi transaminase hepar hingga dua kali nilai normal
4. Edema paru
5. Gejala cerebri atau visual

Teori disfungsi endotel maternal generalisata yang disebabkan "faktor plasenta" telah lama digunakan sebagai penyebab disfungsi vaskular sistemik pada preeklampsia, dan dengan pengeluaran plasenta maka kondisi akan mengalami resolusi. "Two-stage theory" merupakan teori yang saat ini dipakai sebagai mekanisme preeklampsia (Gambar 2).⁷

Pada awal plasentasi, sel trofoblas menginvasi dinding arteri spiralis uterus maternal dan mengubah arteri tersebut menjadi pembuluh darah dengan diameter yang lebih besar dan memiliki resistensi yang lebih rendah terhadap aliran darah. Pada preeklampsia, transformasi tersebut terganggu (plasentasi abnormal) dan menyebabkan plasenta yang hipoperfusi melepaskan "faktor plasenta" ke sirkulasi maternal yang menyebabkan disfungsi endotel generalisata, sehingga terjadi disfungsi vaskular sistemik. Penyebab plasentasi

abnormal tersebut masih belum diketahui secara jelas, namun faktor genetik, imunologi, dan lingkungan diperkirakan terlibat dalam proses tersebut.⁷

Preeklampsia dulu diperkirakan akan mengalami resolusi setelah proses kelahiran, namun penelitian-penelitian terbaru menunjukkan bahwa wanita dengan riwayat preeklampsia memiliki risiko terjadinya penyakit kardiovaskular di masa depan. Disfungsi vaskular sistemik yang terjadi saat preeklampsia menetap setelah melahirkan dan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Penurunan fungsi jantung wanita dengan preeklampsia berhubungan dengan nilai sFlt1, dan penelitian pada model tikus menunjukkan bahwa sFlt1 eksogen mampu menginduksi disfungsi jantung pada PPCM.⁷



Gambar 2. "Two-stage theory" dari preeklampsia

Invasi sitotrofoblas abnormal ke arteri spiralis uterus maternal (plasentasi abnormal) ditetapkan sebagai langkah awal (*stage 1*). Plasenta yang mengalami hipoperfusi melepaskan faktor antiangiogenik (*soluble fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt1)) ke sirkulasi maternal dan menginduksi disfungsi endotel generalisata serta disfungsi vaskular sistemik (*stage 2*).⁷

Kardiomiopati Peripartum

Kardiomiopati peripartum (*peripartum cardiomyopathy*: PPCM) merupakan jenis kardiomiopati yang mengancam nyawa, terjadi pada periode peripartum dari wanita yang sebelumnya sehat.⁸ PPCM adalah kardiomiopati idiopatik yang memiliki manifestasi berupa gagal jantung akibat disfungsi sistolik ventrikel kiri pada akhir kehamilan atau beberapa bulan setelah kelahiran, tanpa penyebab gagal jantung lainnya. Diagnosis PPCM merupakan diagnosis eksklusi. Ventrikel kiri tidak

selalu mengalami dilatasi, tetapi fraksi ejeksi menurun hingga di bawah 45%.⁹ Suatu penelitian yang melibatkan 240,000 kelahiran dalam waktu 10 tahun menunjukkan insidensi PPCM adalah 1 dari 4,075 kelahiran (suatu kondisi yang jarang terjadi). Beberapa faktor risiko terjadinya PPCM antara lain adalah hipertensi, obesitas, diabetes, merokok, preeklampsia, usia maternal yang telah lanjut, serta malnutrisi.⁸

Tabel 3. Perbandingan kehamilan normal, preeklampsia berat, dan PPCM⁸

Kehamilan normal	Preeklampsia berat	PPCM
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Fatigue</i> • Sesak napas • Penambahan berat badan • Edema perifer 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Fatigue</i> • Gawat napas akibat kebocoran kapiler (ronki pada auskultasi) • Penambahan berat badan • Edema perifer • Hipertensi (>160/110 mmHg) • Proteinuria (>5 g/dL) • Nyeri kepala • Penglihatan kabur • Kejang • Nyeri hepatik akibat hemATOMA subskapular • Sindrom HELLP • Gangguan koagulasi • Penurunan klirens kreatinin • Peningkatan asam urat • Tekanan pengisian jantung rendah hingga normal • Tahanan vaskular sistemik (<i>systemic vascular resistance</i>: SVR) yang tinggi • CO rendah, normal, atau tinggi • Hipertrofi dan disfungsi ventrikel kiri 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Fatigue</i> • <i>Paroxysmal nocturnal dyspnea</i> • Penambahan berat badan • Edema perifer • Batuk • Distensi vena leher • Nyeri dada • Edema paru • Nyeri abdomen akibat dilatasi vena • Tromboemboli • Murmur baru • Palpitasi • Fraksi ejeksi <45% • <i>End diastolic dimension</i> > 2.7 cm/m²BSA • <i>Fractional shortening</i> < 30%

Gejala PPCM identik dengan gagal jantung kongestif, seperti *fatigue*, *paroxysmal nocturnal dyspnea*, edema paru, edema tungkai, dan distensi vena leher. Gejala *fatigue*, sesak, dan edema sering ditemukan pada usia kehamilan besar, sehingga sulit untuk mengidentifikasi pasien dengan PPCM. Selain itu, parturient dengan preeklampsia dapat mengalami gejala gawat napas akibat kebocoran kapiler.⁸ PPCM dapat memiliki manifestasi yang

berat dengan gagal jantung akut serta gagal napas dan membutuhkan perawatan ICU, hingga manifestasi ringan yang terjadi selama beberapa minggu.⁹

Sebelumnya, banyak penelitian tentang PPCM yang mengeksklusi wanita dengan preeklampsia atau eklampsia untuk menghindari kesalahan pengklasifikasian edema paru terkait preeklampsia sebagai PPCM. Edema paru terkait preeklampsia merupakan suatu kelainan yang terjadi pada tekanan darah tinggi dan peningkatan *afterload* jantung, namun berbeda dengan PPCM, proses ini terjadi walaupun fraksi ejeksi normal. Pasien dengan PPCM memiliki prevalensi preeklampsia lebih dari 4 kali lebih tinggi dari populasi umum.¹⁰

Hubungan epidemiologi yang erat antara preeklampsia dan PPCM menunjukkan bahwa preeklampsia dapat merupakan bagian dari mekanisme yang menyebabkan gangguan fungsi jantung. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa wanita dengan preeklampsia memiliki disfungsi diastolik serta sistolik walaupun fraksi ejeksi masih terjaga dengan baik.¹⁰

Kelainan PPCM bukan hanya sebagai manifestasi dari preeklampsia berat. Fraksi ejeksi ventrikel kiri (*left ventricular ejection fraction*: LVEF) pada wanita dengan preeklampsia, walaupun mengalami komplikasi edema paru akut, biasanya tidak berubah atau hanya menurun sedikit. Pada PPCM, LVEF sangat menurun. Hasil suatu meta-analisis menunjukkan adanya peningkatan prevalensi preeklampsia pada wanita dengan PPCM, namun hingga 80% wanita dengan PPCM tidak memiliki riwayat preeklampsia, dan lebih dari 90% wanita dengan preeklampsia tidak mengalami komplikasi PPCM.¹⁰

Terapi PPCM yang efektif mampu memperbaiki fungsi jantung serta menurunkan morbiditas dan mortalitas. Pada suatu penelitian yang melibatkan 92 pasien dengan PPCM, fraksi ejeksi mengalami perbaikan 15-20% dalam 1 tahun. Walaupun begitu, 72% pasien tidak mencapai perbaikan fungsi jantung sepenuhnya hingga 5 tahun.⁸

Edema Paru dan Gagal Napas Pada Kehamilan

Edema paru merupakan penyebab signifikan morbiditas dan mortalitas pada wanita yang hamil dan baru melahirkan, ditandai dengan onset akut sesak napas, disertai agitasi, dan sering menjadi manifestasi klinis dari berbagai proses patofisiologi. Insidensi edema paru akut pada kehamilan adalah 0.08-0.5%. *The Scottish Confidential Audit of Severe Maternal Morbidity* melaporkan bahwa edema paru akut merupakan penyebab morbiditas maternal tersering keempat, penyebab perawatan ICU, dan dapat terjadi pada periode antenatal, intrapartum, dan postpartum. Faktor risiko dan predisposisi tertera pada Tabel 4.⁹

Tabel 4. Faktor risiko terjadinya edema paru akut pada kehamilan

Kategori	Faktor risiko spesifik
1. Kondisi sebelum kehamilan	a. Penyakit kardiovaskular (hipertensi, penyakit jantung iskemi, penyakit jantung kongenital, gangguan katup jantung, aritmia, kardiomiopati) b. Obesitas c. Usia maternal lanjut d. Kelainan endokrin (feokromositoma dan hipertiroid)
2. Penyakit spesifik saat kehamilan	a. Preeklampsia b. Kardiomiopati c. Sepsis d. Persalinan prematur e. Emboli cairan amnion f. Emboli paru
3. Agen farmakologi	a. Agen tokolitik β -adrenergik b. Kortikosteroid c. Magnesium sulfat d. Obat-obatan terlarang termasuk kokain
4. Terapi cairan IV iatrogenik	a. Keseimbangan cairan positif > 2000 mL
5. Kondisi janin	a. Gestasi multipel

Edema paru akut dapat disebabkan gangguan dari determinan fungsi kardiovaskular dan aliran cairan ke interstitial paru. Tekanan hidrostatik, tekanan osmotik koloid, dan permeabilitas kapiler menentukan jumlah cairan di interstitial paru. Tekanan hidrostatik ditentukan oleh fungsi jantung, dengan komponen *preload*, frekuensi jantung, irama jantung, kontraktilitas, *lusitropy*, dan *afterload*. Tekanan hidrostatik juga ditentukan oleh tonus arteri dan vena lewat aktivitas sistem saraf dan substansi vasoaktif yang bersirkulasi. Fungsi sirkulasi paru dan sistemik adalah paralel, dengan CO senilai dengan *venous return*. Mekanisme Frank-Starling menyebabkan isi sekuncup (*stroke volume*: SV) dari kedua ventrikel sama, sehingga edema paru tidak

terjadi. Sistem yang seimbang ini didapatkan dengan CO yang tercapai pada tekanan *end-diastolic* ventrikel kiri yang paling rendah dan mencukupi kebutuhan metabolisme jaringan yang sesuai dengan *venous return*.⁹

Faktor yang meningkatkan tekanan hidrostatik, menurunkan tekanan osmotik koloid, dan meningkatkan permeabilitas kapiler akan menyebabkan wanita hamil mengalami edema paru akut. Tidak hanya mekanisme akumulasi dan retensi cairan yang menyebabkan edema paru akut, tetapi redistribusi cairan dari sirkulasi sistemik akibat venokonstriksi atau vasokonstriksi dari seseorang yang euvolemik. Kelainan hipertensi pada kehamilan terjadi pada 15% wanita hamil. Edema paru akut adalah penyebab kematian utama pada preeklampsia. Edema paru terjadi pada 3% wanita preeklampsia dan 70% kasus terjadi setelah melahirkan. Kelainan hipertensi yang mempresipitasi edema paru akut dapat terjadi lewat aktivasi saraf simpatis, menyebabkan venokonstriksi dan vasokonstriksi, sehingga terjadi peningkatan *afterload* dan redistribusi cairan dari perifer ke pembuluh darah paru.⁹

Pada edema paru akut, terjadinya hipoksemia serta gagal napas adalah akibat ventilasi/perfusi (V/Q) *mismatch*. Paru yang edema mengalami proses *shunt*. *Shunt* adalah suatu kondisi di mana darah dari bagian kanan jantung masuk ke bagian kiri jantung tanpa mengalami pertukaran gas. Secara normal, sebagian kecil dari CO mengalami *shunt* (2-3%). Hal ini terjadi ketika aliran vena bronkialis masuk ke vena pulmonalis. *Shunt* merupakan derajat ekstrem dari V/Q *mismatch* di mana tidak terjadi ventilasi. Kegagalan untuk meningkatkan PaO₂ dengan terapi oksigen disebabkan oleh gagalnya oksigen meningkatkan PAO₂ pada area paru yang tidak mengalami ventilasi.¹¹

Hiperkapnia jarang terjadi bila *shunt* belum mencapai 50%. Tidak terjadinya hiperkapnia disebabkan stimulasi pusat respirasi oleh kemoreseptor ketika PCO₂ terdeteksi tinggi di darah arteri dari area *shunt*. PaO₂/FiO₂ dapat mengestimasi

secara kasar fraksi *shunt*. Jika PaO_2/FiO_2 di bawah 200, maka fraksi *shunt* di atas 20%. Karakteristik dari proses *shunt* adalah: 1) $P(A-a)O_2$ meningkat, 2) Respons yang tidak adekuat terhadap terapi oksigen, 3) PCO_2 normal.¹¹ Gagal napas ditandai dengan ketidakcukupan oksigenasi darah dan pengeluaran karbon dioksida. Kecukupan yang dimaksud adalah kebutuhan jaringan dalam mengambil oksigen serta eliminasi karbon dioksida. Edema paru akut pada kehamilan dapat menyebabkan terjadinya gagal napas hipoksemia (tipe 1), yang ditandai dengan PaO_2 kurang dari 55 mmHg pada FiO_2 lebih dari sama dengan 0,60, dan terjadi secara akut (dalam menit hingga jam).¹²

Ventilasi Mekanis Pada Kehamilan

Indikasi intubasi pada pasien hamil tidak berbeda dengan pasien tidak hamil.¹ Intubasi endotrakea pada pasien hamil memiliki berbagai risiko. Kegagalan intubasi terjadi 8 kali lebih sering pada populasi obstetri dibandingkan populasi lainnya. Penurunan KRF dan peningkatan konsumsi oksigen pada kehamilan menyebabkan desaturasi oksigen yang sangat cepat saat apnea atau hipoventilasi. Edema mukosa saluran napas atas dapat mengganggu visualisasi dan meningkatkan risiko perdarahan. Preoksigenasi sangat penting, namun ventilasi yang berlebihan dan alkalosis respirasi harus dihindari. Risiko terjadinya aspirasi harus selalu dipertimbangkan.⁵

Prinsip pemberian ventilasi mekanis pada pasien hamil adalah memastikan cukupnya pengantaran oksigen. Target yang ingin dicapai adalah PaO_2 lebih dari 90 mmHg. PEEP perlu diberikan untuk mempertahankan FiO_2 kurang dari 60% dan pasien diposisikan dekubitus lateral kiri untuk meminimalkan efek PEEP terhadap *venous return*. Memastikan kecukupan *preload* dengan cairan IV mampu meminimalkan efek hemodinamik dari PEEP dan ventilasi mekanis. Pasien hamil dengan gangguan ventilasi tanpa kelainan paru difus memiliki target PCO_2 27-30 mmHg (nilai eukapnia pada kehamilan).¹

Ventilasi non-invasif (*noninvasive ventilation*: NIV) merupakan jenis ventilasi mekanis jangka pendek yang baik untuk digunakan, serta mencegah terjadinya komplikasi dari intubasi endotrakea dan sedasi.⁵ Dasar utama peningkatan penggunaan NIV adalah keinginan untuk mencegah komplikasi ventilasi invasif. Walaupun ventilasi invasif sangat efektif dalam membantu ventilasi alveoli, intubasi endotrakea berhubungan dengan berbagai risiko komplikasi, seperti cedera saluran napas atas, stenosis trakea, trakeomalasia, sinusitis, dan pneumonia terkait ventilator.¹³

Modalitas NIV berperan dalam komplikasi respirasi di bidang obstetri yang secara cepat mengalami perbaikan.⁵ Modalitas NIV telah berhasil digunakan untuk tatalaksana gagal napas akut pada kehamilan akibat edema paru, asma bronkiale, influenza, pneumonia, *sickle-cell anemia*, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), dan sebab lainnya. Umumnya digunakan tekanan inspirasi 12-15 cmH₂O dan tekanan ekspirasi 5-8 cmH₂O. Implementasinya di bawah pemantauan ketat akan memperpendek waktu rawat inap dan ICU.³ NIV perlu dipertimbangkan sebagai teknik awal sebelum intubasi endotrakea. NIV mampu meningkatkan konsentrasi oksigen inspirasi, memindahkan cairan dari alveoli ke sirkulasi paru dan kemudian sistemik, menurunkan usaha bernapas (*work of breathing*: WOB), serta menurunkan kebutuhan intubasi endotrakea.⁹

Kekhawatiran utama dalam penggunaan NIV adalah risiko aspirasi.⁵ Penurunan tonus sfingter gastroesofagus bawah, peningkatan tekanan di dalam gaster, dan penurunan pengosongan gaster akan menyebabkan parturient memiliki risiko tinggi aspirasi gaster. Ventilasi tekanan positif lewat masker wajah dapat menyebabkan distensi gaster dan muntah.³ Oleh karena itu, NIV hanya digunakan pada pasien dengan kesadaran penuh, mampu mempertahankan jalan napasnya, serta diperkirakan kebutuhan terhadap ventilasi mekanis yang singkat. Pasien yang menggunakan NIV juga perlu dilakukan pemantauan secara ketat untuk melihat efektivitas NIV.⁵

KESIMPULAN

Pasien yang menggunakan NIV perlu dilakukan pemantauan ketat. Tanda-tanda kegagalan NIV perlu diperhatikan, seperti menurunnya kesadaran, nilai gas darah yang tidak kunjung membaik, hipoksemia yang signifikan ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg), hiperkapnia dan asidosis respirasi ($\text{pH} < 7,25$), hemodinamik atau saluran napas yang tidak stabil, serta sekresi paru berlebih, terutama jika pasien tidak mampu melakukan batuk yang efektif.

Jika kondisi di atas terjadi, maka perlu dilakukan intubasi untuk ventilasi invasif. Algoritme spesifik mengenai pengaturan ventilator, tujuan pencapaian oksigenasi, dan proses penyapihan pada populasi obstetri masih kurang. Inisiasi ventilasi invasif pada pasien obstetri dengan ARDS dapat mengikuti algoritme ARDS. Strategi ventilasi mekanis yang menyesuaikan dengan perubahan kardiorespirasi serta metabolisme kehamilan perlu dipertimbangkan ketika melakukan ventilasi pada pasien hamil atau baru saja melahirkan, serta strategi proteksi paru dengan volume tidal dan tekanan puncak yang rendah.

DAFTAR PUSAKA

1. Farrer J, Sullivan JT. [Internet] Available from: <http://obgyn.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1580§ionid=96349517>. Diakses pada 20 Juli 2017.
2. Lapinsky SE. Acute respiratory failure in pregnancy. *Obstetric medicine*. 2015;8:126-32.
3. Bathia PK, Biyani G, Mohammed S, Sethi P, Bihani P. Acute respiratory failure and mechanical ventilation in pregnant patient: a narrative review of literature. *Journal of anaesthesiology clinical pharmacology*. 2016; 32:431-9.
4. Hogarth DK. Pregnancy in the ICU. In Hogarth DK, editor. *Critical care medicine: just the facts*. USA: McGraw-Hill; 2007. p.355-8.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013 Nov;122:1122-31.
6. Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting system vascular dysfunction. *Hypertension research*. 2017;40:305-10.
7. Cunningham C, Rivera J, Spence D. Severe preeclampsia, pulmonary edema, and peripartum cardiomyopathy in a primigravida patient. *AANA journal*. 201;79:250-4.
8. Kleiner DH, Silwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nature reviews cardiology*. 2014;11:364-8.
9. Natalie Bello ISHRZA. The relationship between preeclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systemic review and meta-analysis. *Journal of American College of Cardiology*. 2013;62:1715-23.
10. Sarkar M, Niranjana N, Banyal P. Mechanism of hypoxemia. *Lung india*. 2017;34:47-60.
11. Grippi AM. Respiratory failure: an overview. In Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 4th ed. USA: McGraw Hill; 2008. p.2509-11.
12. Hilbert G, Vargas F, Gruson D. Non-invasive ventilation in patients with acute respiratory failure and COPD or ARDS. In Lucangelo U, Pelosi P, Zin WA, Aliverti A. *Respiratory system and artificial ventilation*. Milan: Springer; 2008. p.247-9.
13. Bassani MA, Oliveira ABF, Oliviera AF. Noninvasive ventilation in a pregnant patient with respiratory failure from all-trans-retinoic-acid (ATRA) syndrome. *Respiratory care*. 2009;54:969-71.
14. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular health and risk management*. 2011;7:467-74.

Indeks Penulis

A

Alma Thahir Pulungan	307
Amira P Tarigan	283
Ana Rima Setijadi	288
Andika Pradana	283
Aria Kekalih	307

D

Desilia Atikawati	325
Diyana Ekawati	325

E

Elisna Syahrudin	307
Erna Mutiara	278, 283

F

Fajrinur Syarani	278
Farih Raharjo	288
Feni Fitriani	307

H

Harsini	299, 316
---------	----------

I

Isnu Pradjoko	293
Ita Haryatie	288, 299

J

Jatu Aphridasari	316
Jatu Aviani	288

L

Lusiana Susilo Utami	316
----------------------	-----

M

Menaldi Rasmin	325
----------------	-----

N

Nikson Eduard Faot	293
Nisfi Angriani	265

P

Pandiaman Pandia	283
Prasenhadi	325
Puspa Rosfadilla	278
Pusparini Kusumajati	325
Reviono	299, 316

S

Satria Maulana EH	288
Suradi	265, 316

T

Tari Mediyanti	283
----------------	-----

W

Widirahardjo	278
--------------	-----

Y

Yusup Subagio Sutanto	265, 288
-----------------------	----------

Indeks Subjek

%		M	
%VEP ₁	265-275	MDR-TB	299-305
A		N	
<i>Adenosine deaminase</i>	278-282	<i>Nigella sativa</i>	316-324
Akurasi	278-282	O	
C		Omega-3 PUFA	265
CO ekshalasi	307, 313	P	
E		Pneumonia	316-324
Edema paru	325, 329-335	Polimorfisme gen IFN- γ +874T/A	299, 301-305
Efusi pleura	278-282	Polimorfisme gen IL-10 -1082G/A	299, 304
F		PPOK	283-287
<i>Fagerstorm test for nicotine dependence</i>	307	PPOK stabil	265-275
Formula Nury®	283-284	Preeklampsia berat	325, 329-335
G		Prokalsitonin	316-324
Gagal napas	325,329-336	R	
I		Rasio neutrofil-limfosit	293-298
IL-8 serum	265-277	Respons obyektif	293-298
K		S	
Kanker paru	288-291, 293-298	Skor CAT	265-271, 274-275
Kardiomiopati peripartum	325, 329-335	T	
Kesalahan diagnosis	288-291	TNF- α	316-324
Ketergantungan nikotin	307-314	Tuberkulosis	278-282
L		Tuberkulosis paru	288
Latihan ketahanan ekstremitas bawah	283-287	V	
		VO ₂ max	283-287

UCAPAN TERIMA KASIH KEPADA REVIEWER TAHUN 2017

Penanggung jawab, pimpinan, dan segenap redaksi Jurnal Respirologi Indonesia menyampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya serta ucapan terima kasih yang tulus kepada mitra bestari:

1. Prof. dr. Faisal Yunus, PhD, FCCP, FISR

(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta)

2. Prof. Dr. dr. Suradi, Sp.P(K), MARS

(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret, Surakarta)

3. Prof. Dr. dr. Ida Bagus Ngurah Rai, Sp.P(K)

(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar)

4. Dr. dr. Daniel Maranatha, Sp.P(K)

(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya)

5. Dr. dr. Reviono, Sp.P(K)

(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret, Surakarta)

6. dr. Elisna Syahrudin, Ph.D, Sp.P(K)

(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta)

7. dr. Agus Dwi Susanto, Sp.P(K), FISR, FAPSR

(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta)

8. Dr. dr. Amira Permatasari Tarigan, M.Ked (Paru), Sp.P (K)

(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan)

9. dr. H. Teguh Rahayu Sartono, Sp.P(K)

(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang)

10. Dr. dr. Erlina Burhan, MSc, Sp.P(K)

(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta)

Atas kerja sama yang terjalin selama ini dalam membantu kelancaran penerbitan Jurnal Respirologi Indonesia. Semoga kerja sama ini dapat berjalan lebih baik untuk masa yang akan datang.

Redaksi