

JURNAL
RESPIROLOGI
INDONESIA

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



Pengaruh Pemberian Polifitofarmaka Terhadap Perbaikan Derajat Kontrol Asma Melalui Penurunan Eosinofil dan Interleukin-13 Pasien Asma Stabil yang Tidak Terkontrol

Perbedaan Kadar TGF- β Pada Pasien Pasca TB Paru Dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di RSUP H. Adam Malik Medan

Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Risiko Terjadinya Hemoptisis Pada Tuberkulosis Paru: Kajian Kasus Kontrol

Proporsi Mutasi Gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru

Gambaran dan Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat pada Pasien Diabetes Melitus dan Non-Diabetes Melitus di RSUD Arifin Achmad

Pengaruh *Exercise* Berjalan Berbasis Pedometer Terhadap Kekuatan Otot *Quadriceps*, Kualitas Hidup, *Benefit* dan *Cost* Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil

Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luaran Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. Djamil Padang

Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19)

JURNAL

RESPIROLOGI

INDONESIA

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

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
Ginanjar Arum Desianti
Irandi Putra Pratomo
Fanny Fachrucha

Sekretariat

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

Alamat Redaksi

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

Diterbitkan Oleh

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

Jurnal Respirologi Indonesia

Akreditasi A
Sesuai SK Direktur Jenderal Penguanan 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

Jurnal Respirologi Indonesia adalah publikasi triwulan yang menerbitkan karya asli yang relevan dengan bidang kesehatan pernapasan.

Petunjuk pengiriman makalah

1. Makalah yang dikirim hendaklah makalah yang belum pernah diterbitkan dalam jurnal lain. Makalah yang pernah dipresentasikan secara lisan, dapat dikirimkan dengan memberikan catatan kaki pada halaman pertama mengenai waktu dan tempat makalah tersebut dipresentasikan.
2. Jurnal Respirologi Indonesia menerbitkan hasil penelitian, laporan kasus, tinjauan pustaka, perkembangan ilmu pengetahuan dan tulisan ilmiah lainnya.
3. Semua makalah yang dikirimkan pada redaksi, akan diseleksi dan disunting (edit) oleh tim redaksi. Apabila makalah memerlukan perbaikan isi, maka akan dikembalikan kepada penulis untuk diperbaiki.
4. Semua makalah, gambar/foto yang masuk ke redaksi akan menjadi hak milik redaksi dan tidak akan dikembalikan kepada penulis. Makalah yang dikirimkan harus disertai surat pengantar, dengan nama penulis dan gelar akademik tertinggi, instansi tempat penulis bekerja, nama dan alamat korespondensi, nomor telepon, nomor faksimili dan alamat email. Surat pengantar ditandatangani penulis.
5. Makalah asli dikirimkan serta 1 buah fotokopi seluruh makalah termasuk gambar/foto dan *Compact Disc* (CD). Tulis nama program yang digunakan dan nama file pada label *Compact Disc* (CD).

Penulisan makalah

1. Makalah termasuk tabel, gambar dan daftar pustaka diketik 1,5 spasi pada kertas kwarto (ukuran 21,5x28 cm), dengan jarak tepi kiri dan kanan masing-masing 2,5 cm. Halaman pertama diawali dengan judul, kemudian nama penulis dan lembaga/instansi kerja penulis, dilanjutkan dengan isi makalah. Setiap halaman diberi nomor secara berurutan dimulai dari halaman pertama sampai dengan halaman terakhir.
2. Judul singkat dan jelas dengan jumlah maksimal 20 kata.
3. Abstrak untuk artikel penelitian dan laporan kasus dibuat singkat dan jelas sehingga pembaca dapat memahami hal yang akan disampaikan tanpa harus membaca seluruh makalah. Abstrak dituliskan dalam bahasa Indonesia dan Inggris maksimal 250 kata dan dalam bentuk paragraf. Setiap paragraf mengandung makna, pesan atau satu kesatuan ekspresi pikiran, dibangun atas sejumlah kalimat. Untuk artikel penelitian, abstrak harus mengandung tujuan penelitian, metode, hasil dan kesimpulan. Abstrak disusun dengan urutan *Background / Latar belakang, Methods / Metode, Results / Hasil dan Conclusion / Kesimpulan*.
4. Kata kunci berupa kata-kata yang dapat membantu untuk indeks, umumnya 3-5 kata yang bersifat spesifik. Kata kunci dituliskan di bawah abstrak.
5. Makalah ditulis sesuai subjudul yang dibuat. Artikel penelitian disusun dengan urutan pendahuluan, metode, hasil, pembahasan, kesimpulan dan daftar pustaka. Untuk tinjauan pustaka, secara garis besar disusun sesuai urutan pendahuluan, isi, penutup / kesimpulan dan daftar pustaka; dengan kerangka isi disesuaikan bergantung apa yang akan diutarakan. Untuk laporan kasus, susunannya berupa pendahuluan, latar belakang, kasus, diskusi, kesimpulan dan daftar pustaka.
6. Penulisan makalah hendaknya menggunakan bahasa Indonesia yang benar mengikuti Pedoman Umum Ejaan Bahasa Indonesia yang disempurnakan. Sedapat mungkin pakailah istilah Indonesia menurut Pedoman Umum Pembentukan Istilah. Singkatan yang digunakan dalam makalah adalah singkatan yang sudah baku.
7. Tabel diberi nomor yang sesuai urutan dan diberi judul yang singkat. Penjelasan tabel dan singkatan yang tidak lazim yang ada dalam tabel dituliskan pada catatan kaki. Apabila tabel berupa kutipan dari tabel tulisan lain yang telah dipublikasikan, maka harus dituliskan dikutip dari (nama penulis dan daftar pustaka/nomor

- daftar pustaka), serta ijin tertulis dari penerbit yang bersangkutan. Jumlah tabel dan gambar yang dilampirkan maksimal 6 buah.
8. Gambar sebaiknya dibuat secara profesional, difoto dengan cetakan yang tajam dan jelas di atas kertas kilap, hitam putih/berwarna. Apabila gambar berupa gambar/grafik/ilustrasi yang pernah dipublikasi, maka harus dituliskan dikutip dari (nama penulis dan daftar pustaka/ nomor daftar pustaka), disertai ijin tertulis dari penerbit yang bersangkutan. Setiap gambar diberi keterangan di belakangnya, mengenai nomor gambar sesuai tercantum di makalah, nama/judul gambar, nama penulis. Jumlah tabel dan gambar yang dilampirkan maksimal 6 buah.
 9. Rujukan sebaiknya tidak melebihi 40 buah. Rujukan sebaiknya berasal dari terbitan dalam waktu 10 tahun terakhir. Rujukan dari Jurnal Respirologi Indonesia (JRI) sebaiknya diikutsertakan sesuai topik yang dituliskan.
 10. Rujukan ditulis sesuai aturan Vancouver, diberi nomor urut sesuai urutan pemunculan dalam makalah. Penulisan nomor rujukan dalam makalah dituliskan rinci sesuai rujukan dalam makalah dituliskan rinci sesuai rujukan dalam makalah dituliskan sebagai *superscript*, setelah tanda baca (titik, koma, dsb). Cantumkan semua nama penulis, kecuali bila lebih dari 6 orang, maka dituliskan sebagai berikut, 6 penulis pertama diikuti oleh dkk (et al). Hindari penggunaan rujukan yang berupa abstrak atau komunikasi pribadi. Apabila menggunakan rujukan yang sedang dalam proses publikasi tetapi belum terbit, maka dapat digunakan perkataan "dalam proses terbit" (in press). Pada prinsipnya cara penulisan daftar pustaka adalah sesuai Vancouver yang dapat diunduh dari <http://www.scriptiesaver.nl/Vancouver%20stijl.pdf>

Contoh cara menuliskan rujukan

Buku

Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, et al. Koneman's

color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 5th eds. Philadelphia: A Wolters Kluwer Company; 2006. p.1065-92.

Buku dengan editor

Hopewell PC. Tuberculosis and other mycobacterial disease. In: Murray JF, Mason RJ, Broaddus VC, Nadel JA, editors. Textbook of respiratory medicine. 4 th edition. New York: WB Saunders Company; 2005.p.979-1043.

Jurnal

Edginton ME, Rakgokong L, Verver S, Madhi SA, Koornhof HJ, Wong ML, et al. Tuberculosis culture testing at a tertiary care hospital: options for improved management and use for treatment decisions. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12:786-91.

Tesis

Rassuna V. Pengamatan hasil akhir pengobatan tuberkulosis paru BTA negatif kasus baru di RS Persahabatan. Tesis Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI. Jakarta; 2008.

Organisasi sebagai sumber

World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2009: epidemiology strategy financing. Geneva: WHO Press; 2009. p.11-32.

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Tuberkulosis Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Indah Offset Citra Grafika; 2006.p.1-8.

Materi Elektronik

The Highland Council. The Learning Environment. [Online].2010 [Cited 2011 November 28]. Available from:http://www.highlandschoolsvirtualib.org_uk/_ltt/_inclusive_enjoyable/environment.htm

Sack K. With Medicaid cuts, doctors and patients drop out. The New York Times [Online]. 2010 Mar 16 [cited 2010 Mar 16]; Health:A1. Available from: http://www.nytimes.com/2010/03/16/health_policy/16medicaid.html?ref=health

Instruction for Authors

"JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA" is a three monthly journal publication that publishes original articles relevant to respiratory health.

Paper submission

1. The submitted paper must never be published in other journal. Paper that has been presented orally, could be submitted by putting foot-notes on the first-page regarding time and place it was presented.
2. Jurnal Respirologi Indonesia publishes research reports, case reports, literature reviews, information on science development and other scientific papers.
3. All papers submitted to the editors will be selected and edited by the editors. If revision of the contents is needed, the paper will be returned to the authors.
4. All papers, picture/photos submitted to the editors will belong to the editors and will not be returned to the authors. The submitted paper should be accompanied by a cover letter, stating names of authors and the highest academic degree obtained, institutions of the authors, name and address for correspondence, phone and facsimile number and e-mail address. The cover letter should be signed by the author.
5. Original paper and one copy of all paper including pictures/photos and Compact Disc (CD) should be submitted. Write name of the computer programs used and names of the files on the Compact Disc (CD) label.

Paper preparation

1. Paper including tables, pictures and references should be typed with 1.5 space on Q4 paper (21.5 x 28 cm) with distances from the left and right ends of 2.5 cm. The first page should be started with a title, followed by list of authors and

their institutions and then the text. Each page should be numbered consecutively starting from the first page up to the last page.

2. The title should be brief and clear, with no more than 20 words.
3. Abstract of research article and case report should be made short and clear, but it should be precise with enough information for the reader to understand the main points in the paper without having to read the whole article. Abstract should be written in Indonesian and English with no more than 250 words, and it is written in paragraph form. Each paragraph contains meaning, message or unified expression, built on sentences. For research articles, the abstract should include objective, methods, main findings and main conclusions. Abstract should be written follow by Background, Methods, Results and Conclusion.
4. Keyword that will assist indexer in cross-indexing the articles, generally consists of 3-5 specific words. Keywords are written on the same page below the abstract.
5. Paper should be organized under suitable headings. Research article should follow Introduction, Methods, Results, Discussion and followed by acknowledgement and references. The literature review, in general, should be organized as introduction, text, closing and references; with content of the text should be relevant to the topic. Case report should be organized as follows: introduction, background, the case, discussion, conclusion and references.
6. Paper should be written using the correct Bahasa based on general guidelines spelling of enhanced Bahasa. Used the term of Bahasa as much as possible according to the general guidelines for the established of the term. The abbreviations used in the paper is an acronym which is standard
7. Tables should be numbered consecutively and provided with a brief title. Explanation and

- unfamiliar abbreviations on the table should be written as footnotes. If table is copied from other published paper; it should be explained as “copied from” (names of authors and number in the references), and had written permission from the publisher. The number of table and picture should not exceed 6 pieces.
8. Graphics should be made professionally, photographed with sharp and clear printing on the glossy paper, black and white. If the pictures/ graph/illustration have been previously published, it should be written “copied from” (names of authors and references/ number in the list of references), accompanied with written permission from the publisher. Graphics should be explained in the back regarding number of the pictures in accordance with the text, name/title of the picture, names of authors. The number of table and picture should not exceed 6 pieces.
9. References.
The number of references should not exceed 40. References should be taken from publications within the last 10 years. References of the Journal Respirology Indonesia should be included on-topic written.
10. References should follow the Vancouver style, numbered consecutively in the order of their appearance in the text. References numbers in the text are written in details as references, written as superscript, after punctuation marks (period, comma, etc.). In references, list all names of authors, except if more than six persons, write as follows: name of the first six, followed by et al. Avoid using references as abstract or personal communication. If using references that is still in the process of publication, add “in press”. Principally, references should be followed the International Committee of Medical Journal Editors, that is Vancouver style, that was revised in 1997, and could be written in British medical Journal vol. 314, 5th January 1997.

The examples of references :

Book

Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, et al. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 5th eds. Philadelphia: A Wolters Kluwer Company; 2006. p.1065-92.

Book with editor

Hopewell PC. Tuberculosis and other mycobacterial disease. In: Murray JF, Mason RJ, Broaddus VC, Nadel JA, editors. Textbook of respiratory medicine. 4 th edition. New York: WB Saunders Company; 2005.p.979-1043.

Journal

Edginton ME, Rakgokong L, Verver S, Madhi SA, Koornhof HJ, Wong ML, et al. Tuberculosis culture testing at a tertiary care hospital: options for improved management and use for treatment decisions. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12:786-91.

Thesis

Rassuna V. Pengamatan hasil akhir pengobatan tuberkulosis paru BTA negatif kasus baru di RS Persahabatan. Thesis Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI. Jakarta; 2008.

Organization resources

World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2009 : epidemiology strategy financing. Geneva : WHO Press; 2009.p.11-32.

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Tuberkulosis Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta : Indah Offset Citra Grafika; 2006.p.1-8.

Electronic resources

The Highland Council. The Learning Environment. [Online].2010 [Cited 2011 November 28]. Available from:http://www.highlandschoolsvirtualib.org.uk/lte/inclusive_enjoyable/environment.htm.

Sack K. With Medicaid cuts, doctors and patients drop out. The New York Times [Online]. 2010 Mar 16 [cited 2010 Mar 16]; Health:A1. Available from: <http://www.nytimes.com/2010/03/16/health/policy/16medicaid.html?ref=health>.

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 penyantuman 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 Respirology

VOLUME 40, NOMOR 3, Juli 2020

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

Pengaruh Pemberian Polifitofarmaka Terhadap Perbaikan Derajat Kontrol Asma Melalui Penurunan Eosinofil dan Interleukin-13 Pasien Asma Stabil yang Tidak Terkontrol	130
<i>Aditya Sri Listyoko, Iin Noor Chozin, Susanthy Djajalaksana</i>	
Perbedaan Kadar TGF-β Pada Pasien Pasca TB Paru Dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di RSUP H. Adam Malik Medan	139
<i>Shilvanna Litania, Amira P. Tarigan, Fajrinur Syarani</i>	
Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Risiko Terjadinya Hemoptisis Pada Tuberkulosis Paru: Kajian Kasus Kontrol	144
<i>Widhy Yudistira Nalapraya, Jaka Pradipta, Muhammad Ikhsan Mokoagow, Erlina Burhan</i>	
Proporsi Mutasi Gen <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru	150
<i>Hendra Taufik, Noni Novisari Soeroso, Setia Putra Tarigan, Erna Mutiara</i>	
Gambaran dan Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat pada Pasien Diabetes Melitus dan Non-Diabetes Melitus di RSUD Arifin Achmad	156
<i>Dani Rosdiana, Dewi Anggraini, Indra Yovi, Marlina Tasril</i>	
Pengaruh <i>Exercise</i> Berjalan Berbasis Pedometer Terhadap Kekuatan Otot <i>Quadriceps</i> , Kualitas Hidup, Benefit dan Cost Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil	163
<i>Jatu Aviani, Suradi, Ana Rima Setijadi</i>	
Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luaran Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. Djamil Padang	173
<i>Ibnu Arief Dafitri, Oea Khairsyaf, Irvan Medison, Yessy S. Sabri</i>	

Tinjauan Pustaka

Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap <i>Coronavirus Disease 2019</i> (Covid-19)	182
<i>Widya Wasityastuti, Andika Dhamarjati, Siswanto</i>	

Pengaruh Pemberian Polifitofarmaka Terhadap Perbaikan Derajat Kontrol Asma Melalui Penurunan Eosinofil dan Interleukin-13 Pasien Asma Stabil yang Tidak Terkontrol

Aditya Sri Listyoko, Iin Noor Chozin, Susanthy Djajalaksana

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,
RS Dr. Saiful Anwar, Malang

Abstrak

Latar belakang: Asma merupakan penyakit heterogen yang ditandai dengan inflamasi kronis pada jalan napas. Penilaian derajat kontrol asma merupakan indikator keberhasilan manajemen pada asma. Tujuan penelitian ini adalah membuktikan pengaruh pemberian kombinasi polifitofarmaka ekstrak Kleinhovia hospita 100 mg, Curcuma xanthorrhiza 75 mg, Nigella sativa 100 mg dan Ophiocephalus striatus 100 mg terhadap penilaian derajat kontrol asma yang dinilai dengan skor Asthma Control Test (ACT), kadar eosinofil darah dan serum interleukin (IL) 13 pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh.

Metode: Penelitian quasi eksperimental dengan metode pre dan post test pada 15 pasien asma stabil tidak terkontrol penuh di Poli Paru Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, Malang berdasarkan kriteria GINA 2018. Penilaian skor ACT, eosinofil darah, dan serum IL-13 dilakukan sebelum dan sesudah pemberian polifitofarmaka 3 x 2 tablet per hari selama 12 minggu. Skor ACT dinilai dengan melakukan wawancara langsung kepada subjek, eosinofil darah dinilai dengan pemeriksaan darah lengkap, dan kadar serum IL-13 dinilai dengan metode qPCR.

Hasil: Terdapat peningkatan bermakna nilai ACT ($18,07 \pm 2,57$ menjadi $22,06 \pm 1,83$; $P=0,001$), pada kelompok dengan baseline eosinofil ≥ 300 pg/mL ($n=9$), didapatkan penurunan yang bermakna pada kadar eosinofil darah ($653,15 \pm 276,77/\mu\text{L}$ menjadi $460,66 \pm 202,04/\mu\text{L}$; $P=0,038$), dan penurunan kadar serum IL-13 tetapi tidak bermakna secara statistik ($17,69 \pm 9,901$ pg/ml menjadi $16,17 \pm 12,438$ pg/ml; $P=0,609$).

Kesimpulan: Pemberian terapi tambahan dengan ekstrak polifitofarmaka selama 12 minggu memperbaiki derajat kontrol asma, menurunkan hitung jenis eosinofil darah dan kadar IL-13 pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 130-8*)

Kata kunci: polifitofarmaka, asthma control test, eosinofil, IL-13

Effect of Giving Polyphytopharma on Improvement in The Degree of Asthma Control through Reduction of Eosinophils and Interleukin-13 Uncontrolled Asthma Patients

Abstract

Backgrounds: Bronchial asthma is a heterogeneous disease characterized with chronic airway inflammation. The level of asthma control is an indicator of asthma management outcomes. It is influenced by a complex immunological mechanism, included the role of IL-13 as a key biomarker of inflammation. We investigate the effect of Poly-Phytopharma (Kleinhovia hospita 100 mg, Curcuma xanthorrhiza 75 mg, Nigella sativa 100 mg and Ophiocephalus striatus 100 mg) on the level of asthma control tests (ACT) score, blood eosinophils, and serum IL-13 on not fully controlled asthma stable patients.

Methods: This study used quasi-experimental pre and post test methods, in 15 stable asthma patients who were not fully controlled at the pulmonary outpatient clinic of Dr. Saiful Anwar General Hospital, Malang. Assessment of ACT score, blood eosinophils, and serum IL-13 are carried out before and after supplementation of Poly-Phytopharma three times a day, two capsules respectively for 12 weeks. The ACT was scored by the investigator by direct questioning of patients, the blood eosinophil was measured with blood analysis, and the IL-13 in serum was detected with qPCR method.

Results: There is significant increase of ACT score ($18,07 \pm 2,57$ to $22,06 \pm 1,83$; $P=0,001$). In subject with baseline eosinophils ≥ 300 pg/mL ($n=9$), there were significant reduction in blood eosinophils ($653,15 \pm 276,77/\mu\text{L}$ to $460,66 \pm 202,04/\mu\text{L}$; $P=0,038$), and a decrease of serum IL-13 ($17,69 \pm 9,901$ pg/ml to $16,17 \pm 12,438$ pg/ml; $P=0,609$).

Conclusions: The administration of poly-phytopharma for 12 weeks improves ACT level, decreases blood eosinophils, and decrease serum IL-13 on not fully controlled asthma stable patients. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 130-8*)

Keywords: poly-phytopharma; asthma control test; eosinophil; IL-13

Korespondensi: Aditya Sri Listyoko
Email: adityasrilistyoko1985@gmail.com

PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit inflamasi kronis saluran napas yang heterogen yang memberikan gejala respirasi berupa sesak napas, mengi, batuk dan rasa tertekan di daerah dada yang bervariasi dalam hal waktu dan intensitasnya. Gejala tersebut terkait dengan hambatan aliran udara ekspirasi yang disebabkan bronkokonstriksi, penebalan dinding saluran napas dan peningkatan produksi mukus.¹ Asma memberikan beban kesakitan yang sangat tinggi.²

Saat ini diperkirakan lebih dari 300 juta orang menderita asma.¹ Prevalensi tersebut diperkirakan meningkat pada tahun 2025. Meskipun dengan terapi yang efektif, morbiditas dan mortalitas asma masih sangat tinggi.³ Di Indonesia, asma termasuk ke dalam 10 penyakit yang menjadi penyebab tertinggi kesakitan dan kematian. Hasil dari survei Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, rerata insidens asma tertinggi mencapai 4,5%.^{3,4}

Tujuan terapi asma adalah untuk mencapai dan mempertahankan derajat kontrol asma yang baik.¹ Kegagalan mencapai asma terkontrol meningkatkan morbiditas, mempengaruhi kualitas hidup pasien dan meningkatkan beban penggunaan layanan kesehatan secara bermakna.⁵ Survei *Asthma Insights and Reality in Europe* (AIRE) menunjukkan bahwa banyak pasien masih jauh dari keadaan terkontrol. Sebanyak 46% pasien dilaporkan masih mengalami gejala asma siang hari dan 30% masih mengalami gangguan tidur yang disebabkan asma paling tidak satu kali dalam seminggu. Pengamatan setahun terakhir pada penelitian tersebut, 25% pasien melakukan kunjungan darurat yang tidak terjadwal sebelumnya, sebanyak 10% melakukan kunjungan 1 kali atau lebih ke IGD dan 7% menjalani rawat inap disebabkan oleh eksaserbasi asma. Hanya 5,3% dari populasi yang diteliti berhasil mencapai tujuan terapi yang ditetapkan oleh pedoman *The Global Initiative for Asthma* (GINA).⁶ Data kunjungan Poli Paru di RS Dr. Saiful Anwar, Malang pada tahun 2016 memperlihatkan bahwa 79% pasien asma dalam kondisi tidak terkontrol penuh.

Berbagai penelitian terkait penggunaan herbal pada asma telah dilaporkan; salah satunya adalah ekstrak *Nigella sativa*. Efek profilaksis *Nigella sativa* pada asma telah dilaporkan baik pada penelitian pada hewan coba model asma maupun pada manusia. Pemberian *Nigella sativa* pada hewan coba model asma menunjukkan penurunan dari hiperresponsivitas saluran napas, leukosit total, makrofag hitung jenis eosinofil, kadar interleukin (IL) 4, IL-5 dan IL-13 pada cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL).⁷ Pemberian *Nigella sativa* pada pasien asma memperbaiki uji fungsi paru dan skor *Asthma Control Test* (ACT), menurunkan kadar *Fractional Exhaled Nitric Oxide* (FeNO), Immunoglobulin E (IgE), meningkatkan interferon (IFN) γ^{8,9} dan menurunkan kadar eosinofil dalam darah.⁹

Alat penilaian derajat kontrol asma terstandar telah dikembangkan untuk menilai derajat kontrol asma. Alat tersebut harus mudah dan dapat dilengkapi oleh pasien dalam memberikan penilaian objektif terhadap tata laksana asma.¹⁰ Kuisioner ACT merupakan suatu alat penilaian asma multidimensi, terstandar, tervalidasi dan paling banyak digunakan untuk menilai kontrol asma pada pasien berusia >12 tahun.¹¹ Kuisioner ini merupakan alat penilaian yang dapat diandalkan, valid, dan responsif terhadap perubahan kontrol asma dari waktu ke waktu.¹² Selain itu, ACT dapat memberikan nilai akurasi diagnostik yang baik untuk asma terkontrol dan asma terkontrol sebagian.¹³

Selama bertahun-tahun, klinisi telah mendefinisikan berbagai fenotip asma berdasarkan usia dan awitan gejala, derajat keparahan penyakit, berbagai kondisi seperti alergi dan eosinofilia dengan hasil jangka panjang yang berbeda serta respons terapi terhadap kortikosteroid.¹⁴ Biomarker merupakan indikator terukur yang dapat mengevaluasi proses biologis baik normal maupun patologis, serta respons farmakologi dan intervensi terapeutik.¹⁴ Meskipun upaya penelitian berkelanjutan selama tahun-tahun terakhir berfokus terhadap identifikasi biomarker yang dapat diaplikasikan secara klinis dalam tata laksana asma, hanya sedikit biomarker yang menunjukkan

penanda *T-helper* (Th) 2 tinggi (contohnya IgE, eosinofil darah dan atau sputum, FeNO dan periostin) dan penggunaannya dalam diagnostik, terapi dan prognosis asma masih kontroversial.¹⁵

Interleukin-13 merupakan sitokin pleiotropik Th-2 yang memiliki peran sentral dalam pathogenesis asma.¹⁶ Sinyal IL-13 memunculkan berbagai mekanisme patogenik termasuk aktivasi, penyebaran, dan kelangsungan hidup eosinofil.¹⁷ Biomarker tersebut juga bermanfaat dalam mengidentifikasi pasien yang paling mendapatkan manfaat dari antagonis spesifik IL-13, seperti yang diperlihatkan pada uji klinis akhir-akhir ini terkait dengan penggunaan terapi antibodi anti-IL-13 (lebrikizumab) pada pasien dengan asma yang tidak terkontrol yang telah menggunakan kortikosteroid inhalasi.¹⁶ Biomarker tersebut sangat penting dalam suatu penelitian tetapi masih jarang digunakan dalam menilai dan mengevaluasi tata laksana asma.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek kombinasi polifitofarmaka ekstrak *Kleinhowia hospita* 100 mg, *Curcuma xanthorrhiza* 75 mg, *Nigella sativa* 100 mg dan *Ophiocordylus striatus* 100 mg terhadap IL-13 sebagai biomarker inflamasi dan menilai derajat kontrol asma pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *quasi experimental* dengan metode *pre* dan *post test* pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh. Subjek merupakan pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh berusia 18-60 tahun dan telah mendapatkan terapi standar sesuai GINA 2018 untuk asmanyaa.

Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan penyakit paru lainnya, keganasan, perokok aktif, wanita hamil dan menyusui, sedang menggunakan polifitofarmaka/fitofarmaka lainnya, memiliki riwayat alegi terhadap bahan polifitofarmaka yang diujikan, menggunakan obat yang mungkin dapat berinteraksi dengan kandungan polifitofarmaka yang diujikan seperti antikoagulan/antiplatelet, imunosupresan, serta obat-obat penghambat sistem saraf. Sampel

yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi ditetapkan secara berurutan.

Penelitian ini diadakan di instalasi rawat jalan Poli Paru dan Laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Saiful Anwar, Malang, pada November 2018 - April 2019. Setiap prosedur pada penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik RS Dr. Saiful Anwar, Malang. Subjek yang mengikuti penelitian ini telah dijelaskan mengenai prosedur penelitian dan telah menandatangani *informed consent*.

Produk terapi yang diujikan disediakan sesuai standar manufaktur produk farmasi oleh PT. Royal Medicalink Pharmalab dan telah memiliki lisensi sebagai produk polifitofarmaka di Indonesia. Subjek menerima 2 kapsul polifitofarmaka 3 kali sehari selama 12 minggu. Setiap 4 minggu, pasien kembali kontrol dan dilakukan evaluasi kepatuhan minum obat. Setelah 12 minggu, dilakukan penilaian terkait kontrol asma dan pemeriksaan post pemberian fitofarmaka. Selama periode terapi, pasien dapat menghubungi peneliti melalui telepon atau datang ke Poli Paru jika didapatkan efek samping terhadap pemberian fitofarmaka atau keluhan terkait penyakit pasien.

Penilaian skor ACT dilakukan pada saat awal penelitian dan setelah pemberian terapi selama 12 minggu untuk menilai derajat kontrol asma melalui skor ACT. Peneliti melakukan penilaian skor ACT melalui pertanyaan dan wawancara langsung kepada pasien. Kuisisioner ACT terdiri dari 5 pertanyaan dengan 5 jawaban. Nilai terendah adalah 5, dan nilai tertinggi 25, yang dinamakan asma terkontrol penuh/terkontrol baik. Berdasarkan panduan GINA 2008¹⁸ yang memiliki definisi sama dan kriteria kontrol asma berdasarkan panduan GINA 2015, skor ACT ≥ 23 dan skor ACT ≤ 19 secara berurutan mengindikasikan asma terkontrol baik dan asma tidak terkontrol.¹⁹⁻²¹ Titik ambang dengan skor ≤ 19 dikaitkan dengan risiko keluaran asma yang lebih buruk seperti eksaserbasi.²²

Sampel darah vena diambil sebanyak 2x, pada awal penelitian dan setelah 12 minggu pemberian polifitofarmaka untuk mengukur kadar eosinofil darah dan serum IL-13. Sebanyak 3 mm darah digunakan untuk pemeriksaan eosinofil

melalui hitung jenis sel darah putih melalui *flow cytometry* otomatis, dan 2 mm darah dipergunakan untuk pemeriksaan serum IL-13. Pemeriksaan IL-13 (*Human Interleukin-13 MBS772090 MyBioSource®*) menggunakan metode qPCR. Prosedur tersebut menilai secara kuantitatif konsentrasi *Human Interleukin-13* pada serum berdasarkan prinsip *antibody sandwich technology enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) di Laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Saiful Anwar, Malang.

Total sampel penelitian ini adalah 16 subjek. Data dicatat dalam rekam medis kemudian dilakukan interpretasi dan analisis data. Uji *Shapiro-Wilk* menilai distribusi dan normalitas data. *Paired t-test* menilai efek pemberian polifitofarmaka n terhadap skor ACT, kadar eosinofil darah, dan kadar serum IL-13 pada data yang terdistribusi normal. Data yang tidak terdistribusi normal dianalisis menggunakan *Wilcoxon test*. Penilaian untuk variabel yang diujikan menggunakan Microsoft Office Excel 2010 dan analisis statistik menggunakan SPSS seri 25.0.

HASIL

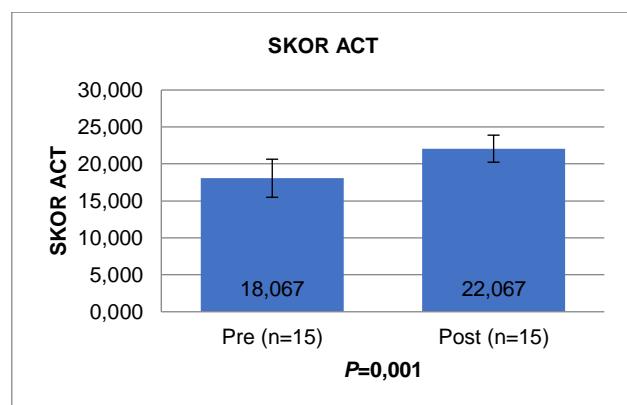
Sebanyak 16 pasien asma stabil tidak terkontrol penuh diikutsertakan dalam penelitian. Satu pasien dikeluarkan dari penelitian karena tidak meminum polifitofarmaka secara rutin. Sehingga sebanyak 15 subjek yang memenuhi kriteria untuk dilakukan analisis pada akhir penelitian. Karakteristik sosio-demografik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1. Semua subjek penelitian menggunakan terapi kombinasi *long-acting β2-agonists* (LABA) dan *inhaled corticosteroid* (ICS) sebagai terapi pengontrol asma.

Hasil penilaian utama penelitian ini adalah derajat kontrol asma yang dinilai dari skor ACT. Pemberian polifitofarmaka yang diujikan selama 12 minggu terbukti memperbaiki skor ACT dari $18,07 \pm 2,57$ menjadi $22,06 \pm 1,83$ ($n=15$) bermakna secara statistik ($P=0,001$) seperti Gambar 1. Subjek dengan skor ACT <20 mengalami penurunan dibandingkan *baseline* (60% menjadi 6,7%) setelah menerima suplementasi polifitofarmaka.

Tabel.1 Karakteristik Klinis dan Sosiodemografis

Karakteristik	N	%
Usia (tahun)		
18-40	5	33,3
>40	10	66,7
Jenis kelamin		
Laki-laki	1	6,7
Perempuan	14	93,3
Onset Asma		
>18 tahun	10	66,7
<18 tahun	3	33,3
Tingkat Pendidikan		
SD	1	6,7
SMP	1	6,7
SMA	7	46,7
Diploma	1	6,7
S1	4	26,7
S2	1	6,7
Pekerjaan		
Dosen	1	6,7
Pedagang	2	13,3
IRT	6	40
Guru	1	6,7
Petani	1	6,7
Mahasiswa	2	13,3
PNS	1	6,7
Penjahit	1	6,7
Riwayat Atopi Keluarga		
Ya	10	66,7
Tidak	5	33,3
Riwayat Atopi (selain asma)		
Ya	14	93,3
Penggunaan SABA		
Tidak	1	6,7
Ya	10	66,7
Tidak	5	33,3
Riwayat Merokok		
Perokok pasif	8	53,3
Mantan perokok	1	6,7
Tidak merokok	6	40
Komorbid		
Ya	2	13,3
Tidak	13	86,7
BMI		
Underweight	1	6,7
Normal	11	73,3
Overweight	3	20

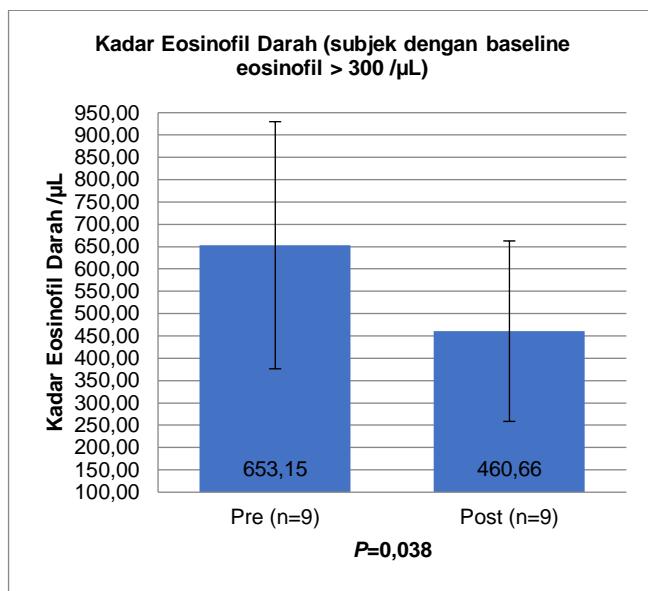
Ket: SD=sekolah dasar; SMP=sekolah menengah pertama; SMA=sekolah menengah atas; S1=sarjana; S2=magister; IRT=ibu rumah tangga; PNS=pegawai negeri sipil; SABA=short-acting β2-agonists; BMI=body mass index.



Gambar 1. Perbedaan rerata ACT sebelum dan setelah pemberian polifitofarmaka

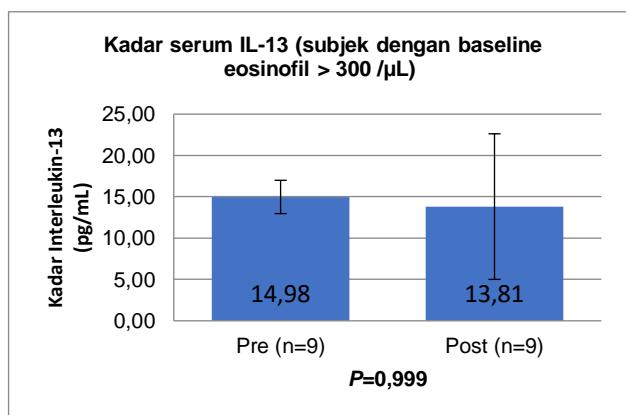
Pada penelitian ini dilakukan analisis pada subjek dengan nilai awal eosinofil darah $>300/\mu\text{L}$ ($n=9$). Rerata kadar eosinofil darah pada kelompok tersebut sebelum pemberian polifitofarmaka adalah $653,15 \pm 276,77/\mu\text{L}$ dan mengalami penurunan menjadi $460,66 \pm 202,04/\mu\text{L}$ setelah pemberian polifitofarmaka ($P=0,038$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian polifitofarmaka selama 12 minggu

secara bermakna dapat menurunkan kadar eosinofil darah pada kelompok subjek dengan nilai awal eosinofil $>300 \text{ } \mu\text{L}$, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Perbedaan rerata kadar eosinofil darah sebelum dan setelah pemberian polifitofarmaka

IL-13 memiliki peran sentral dalam patogenesis asma selain IL-4 dan IL-5. Pada penelitian ini, dilakukan analisis kadar serum IL-13 pada kelompok subjek dengan nilai awal eosinofil $\geq 300 \text{ } \mu\text{L}$ ($n=9$). Rerata kadar serum IL-13 sebelum pemberian polifitofarmaka adalah $14,98 \pm 2,013 \text{ pg/ml}$, menurun menjadi $13,81 \pm 8,804 \text{ pg/ml}$ setelah 12 minggu pemberian polifitofarmaka ($P=0,999$). Penelitian ini menemukan bahwa pemberian polifitofarmaka yang diujikan selama 12 minggu menurunkan rerata kadar serum IL-13 tetapi tidak bermakna secara statistik seperti yang diperlihatkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Perbedaan rerata kadar serum IL-13 sebelum dan setelah pemberian polifitofarmaka

PEMBAHASAN

ACT merupakan pertanyaan yang harus dilengkapi dan berbasis pengalaman pasien terkait gejala asmanyang dalam 4 minggu terakhir. Pertanyaan tersebut meliputi 5 hal yaitu gejala asma (gejala malam dan siang hari), penggunaan obat pelega, pengaruh asma terhadap aktivitas harian, dan persepsi pasien terkait kontrol asmanyang dalam 4 minggu terakhir.²³ Pada penelitian ini ditemukan pemberian polifitofarmaka yang diujikan memperbaiki skor ACT. Jumlah subjek yang pada awalnya memiliki skor ACT kurang dari 20 menurun dari 60% menjadi 6,7% setelah pemberian polifitofarmaka. Penelitian ini sejalan dengan penelitian lain sebelumnya terkait pemberian Nigella sativa, yang merupakan salah satu kandungan fitofarmaka yang diujikan dalam penelitian ini. Pemberian *Nigella sativa* dalam bentuk serbuk dan ekstrak (air/minyak) pada 3 *randomized double-blinded placebo-controlled clinical trials* dan 2 *randomized single-blinded placebo-controlled clinical trials* memperlihatkan perbaikan baik secara klinis maupun nilai ACT serta uji fungsi paru pada subjek asma dewasa.^{8,9,24-26}

Nigella sativa yang terkandung dalam polifitofarmaka menghambat jalur cyclooxygenase dan 5-lipoxygenase dari metabolisme asam arakhidonat, menyebabkan penurunan sintesis thromboxane dan leukotriene.²⁴ Leukotriene receptor antagonists (LTRA) telah dipergunakan sebagai salah satu terapi pada asma disamping karena memiliki efek antiinflamasi, LTRA juga memiliki efek bronkdilator minimal dan penurunan bronkokonstriksi yang disebabkan allergen, sulfurioksida, dan latihan.²

Pemberian *Curcuma xanthorrhiza* dengan bahan aktif curcumin pada subjek asma juga menunjukkan perbaikan bermakna dari nilai ACT pada kelompok terapi dibandingkan placebo.²⁷⁻²⁹ Curcumin memiliki efek antiinflamasi yang ditunjukkan baik secara *in-vivo* maupun *in-vitro* dengan menghambat produksi iNOS, scavenging free radicals, menghambat aktivasi NF- κ B, aktivasi protein 1 (AP1) dan menekan produksi sitokin pro-

inflamasi, menurunkan aktivitas MMP-9, TIMP-1 dan ekspresi eotaxin.^{29,30}

Asma eosinofilik saat ini dikenal sebagai subfenotipe asma yang penting berdasarkan gambaran infiltrasi sel inflamasi pada saluran napas. Telah kita ketahui bahwa peningkatan sejumlah eosinofil merupakan gambaran khas untuk asma. Asma eosinofilik dapat dikaitkan dengan peningkatan derajat keparahan pada asma, atopi, asma onset lambat, dan ketahanan terhadap pemberian kortikosteroid. Hitung jenis induksi sputum merupakan baku emas untuk menilai inflamasi eosinofilik pada asma, meskipun beberapa biomarker non-invasif, termasuk FeNO dan periostin, berkembang menjadi biomarker pengganti yang potensial.³¹

Pada penelitian ini, polifitofarmaka yang diujikan memberikan perbaikan yang bermakna dengan menurunkan hitung jenis eosinofil darah pada kelompok subjek dengan nilai awal eosinofil >300/ μ L (n=9). Sebagian besar pada subkelompok tersebut adalah subjek dengan onset asma dewasa/lambat (89%). Diperkirakan perbaikan derajat kontrol asma setelah pemberian polifitofarmaka disebabkan perbaikan dari kadar eosinofil darah. Penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian Koshak *et al* yang menemukan pemberian ekstrak *Nigella sativa* secara bermakna menurunkan hitung jenis eosinofil darah dibandingkan kelompok plasebo pada subjek dengan asma stabil tidak terontrol.⁹

Diperkirakan perbaikan kadar eosinofil darah pada penelitian ini terkait dengan hambatan pada *innate lymphoid cells* (ILCs). ILCs memiliki peran penting sebagai pengatur inflamasi eosinofilik pada asma dengan onset lambat/dewasa. Asma kondisi tersebut dapat timbul tanpa aktivasi limfosit Th-2 yang dipicu oleh proses alergi, yang menunjukkan bahwa mekanisme dasar pada inflamasi eosinofilik bukan disebabkan oleh suatu proses alergi.³² Ditemukan bukti terbaru bahwa ILCs memiliki peran sentral dalam mengendalikan inflamasi eosinofilik pada asma,³³ yaitu ditemukan sejumlah besar ILCs pada saluran napas dan darah penderita asma.³²

Penelitian ini memperlihatkan pemberian polifitofarmaka yang diujikan menurunkan rerata kadar IL-13 tetapi tidak bermakna secara statistik. Salah satu kandungan polifitofarmaka yang diujikan adalah *Nigella sativa* yang memiliki bahan aktif, *alpha-hederin*.³⁴ Bahan aktif tersebut juga memiliki efek antiinflamasi dan bronkodilator. Pemberian pre-perlakuan *alpha-hederin* pada hewan coba model asma memperlihatkan perbaikan *tracheal response*, hitung jenis eosinofil dan peningkatan hitung jenis neutrofil, limfosit dan monosit.³⁴ *Alpha-hederin* memiliki efek preventif pada hewan coba seperti *thymoquinone*. Bahan aktif tersebut dapat mempengaruhi ekspresi miRNA-126, yang mengganggu jalur sekresi IL-13 sehingga menyebabkan penurunan respons inflamasi.³⁵

Meskipun dalam penelitian ini penurunan kadar IL-13 tidak bermakna secara statistik, hal tersebut dapat menjadi bukti bahwa pemberian polifitofarmaka yang diujikan dapat menurunkan kadar IL-13 dan diperkirakan melalui efek antiinflamasinya. Diperlukan penelitian lebih lanjut terkait bahan aktif lainnya dalam polifitofarmaka yang diujikan seperti *Kleinhowia hospita*, *Curcuma xanthorrhiza*, dan *Opioccephalus striatus* terkait dengan mekanisme antiinflamasi khususnya pada pasien asma. Penelitian pada hewan coba menunjukkan efek preventif *Nigella sativa* pada *tracheal response* serta inflamasi paru pada hewan coba yang diberikan sulfur mustard, suatu penginduksi inflamasi. Penelitian tersebut menunjukkan kadar serum IL-4 pada kelompok terapi memberikan perbaikan yang bermakna. Efek inhibisi *Nigella sativa* terhadap IL-4 menunjukkan bukti efek hambatannya pada sel Th-2.³⁶

Disamping terkait efek antiinflamasi bahan aktif *Nigella sativa*, salah satu bahan aktif lainnya dari komponen polifitofarmaka yang diujikan yaitu *curcumin*, juga memiliki efek antiinflamasi yang potent terkait dengan jalur sinyal *PPAR γ -dependent NF- κ B*.³⁷ Pada pemberian intranasal *curcumin* pada hewan coba, *curcumin* dapat menekan IgE, EPO, IL-4 and IL-5 pada cairan BAL.³⁸ *Curcumin* mencegah akumulasi sel inflamasi pada saluran napas, perubahan struktural dan remodeling saluran

napas serta kemungkinan dapat menjadi terapi tambahan pada asma yang menjanjikan di kemudian hari.³⁸

Penelitian ini memiliki keterbatasan. Peneliti hanya menggunakan eosinofil sebagai variabel pendamping lain selain IL-13, sehingga sulit menjelaskan hubungan yang lebih mendalam terkait inflamasi pada asma. Dibutuhkan penelitian lain yang menilai proses inflamasi terkait asma seperti eosinofil sputum, IgE, FeNO IL-4, IL-5, IL-10, IFN- γ , mRNA terkait asma, serum periostin, serta parameter fibrosis seperti TGF- β . Penelitian lebih lanjut juga diperlukan terkait kandungan polifitofarmaka yang diujikan seperti *Kleinhovia hospita*, *Curcuma xanthorrhiza*, dan *Ophiocephalus striatus* yang masih terbatas penelitiannya baik pada hewan coba maupun subjek asma.

Penulis menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih kepada PT. Royal Medicalink Pharmalab dan RS Dr. Saiful Anwar Malang yang telah membantu dalam pendanaan penelitian. Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan terhadap PT. Royal Medicalink Pharmalab memproduksi obat-obatan untuk penelitian, dan perusahaan tidak memberikan masukan baik pada desain penelitian atau interpretasi hasil penelitian.

KESIMPULAN

Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian polifitofarmaka kombinasi berupa ekstrak *Nigella sativa*, *Kleinhovia hospita*, *Curcuma xanthorrhiza*, and *Ophiocephalus striatus* selama 12 minggu pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh dapat memperbaiki derajat kontrol asma melalui penilaian ACT dan menurunkan kadar eosinofil darah dan serum IL-13.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. Available from: www.ginaasthma.org.
2. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*. 2017;3:1-11.

3. Amin M, Djajalaksana S, Wiyono WH, Yunus F, Suradi, et al. *Asma Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia*. 2018; pp 4-9
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. pp 85
5. Schatz M, Mosen D, Apter AJ, Zeiger RS, Vollmer WM, et al. Relationships among quality of life, severity, and control measures in asthma: an evaluation using factor analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1049-55.
6. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000;16:802-7.
7. Balaha MF, Tanaka H, Yamashita H, Rahman MNA, Inagaki N. Oral *Nigella sativa* oil ameliorates ovalbumin-induced bronchial asthma in mice. *Int Immunopharmacol*. 2012;14:224-31.
8. Salem AM, Bamosa AO, Qutub HO, Gupta RK, Badar A, et al. Effect of *Nigella sativa* supplementation on lung function and inflammatory mediators in partly controlled asthma: a randomized controlled trial. *Ann Saudi Med*. 2017;37:64-71.
9. Koshak A, Wei L, Koshak E, Wali S, Alamoudi O, et al. *Nigella sativa* supplementation improves asthma control and biomarkers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res*. 2017;31:403-9.
10. Alzahrani YA, Becker EA. Asthma control assessment tools. *Respir Care*. 2016;61:106-16.
11. Revicki D, Weiss KB. Clinical assessment of asthma symptom control: review of current assessment instruments. *J Asthma*. 2006;43:481-7.
12. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:549-56.

13. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, et al. The asthma control test and asthma control questionnaire for assessing asthma control: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:695-703.
14. Chung KF. Personalised medicine in asthma: time for action: Number 1 in the series "personalised medicine in respiratory diseases" Edited by Renaud Louis and Nicolas Roche. *Eur Respir Rev.* 2017;26:170064.
15. Equiluz-Gracia I, Tay TR, Hew M, Escribese MM, Barber D, et al. Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2018;73:2290-305.
16. Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13:415-20.
17. Doran E, Cai F, Holweg CTJ, Wong K, Brumm J, Arron JR. Interleukin-13 in asthma and other eosinophilic disorders. *Front Med.* 2017;4:139.
18. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008;31:143-78.
19. Vooren-van Bergen S, Vaessen-Verberne AA, Landstra AM, Brackel HJ, van den Berg NJ, et al. Monitoring childhood asthma: web-based diaries and the asthma control test. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1599-605.
20. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JRC, et al. The Asthma Control Test™ (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J.* 2009;18:41-9.
21. Schatz M, Mosen DM, Kosinski M, Vollmer WM, Magid DJ,. Validity of the asthma control test™ completed at home. *American Journal of Managed Care.* 2007 Dec 1;13(12):661-7.
22. Ko FW, Hui DSC, Leung TF, Chu HY, Wong GW, et al. Evaluation of the asthma control test: a reliable determinant of disease stability and a predictor of future exacerbations. *Respirology.* 2012;17:370-8.
23. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:59-65.
24. Kalus U, Pruss A, Bystron J, Jurecka M, Smekalova A, et al. Effect of *Nigella sativa* (black seed) on subjective feeling in patients with allergic diseases. *Phytother Res.* 2003;17:1209-14.
25. Boskabady MH, Javan H, Sajady M, Rakhshandeh H. The possible prophylactic effect of *Nigella sativa* seed extract in asthmatic patients. *Fundam Clinical Pharmacol.* 2007;21:559-66.
26. Kardani AK, Fitri LE, Barlianto W, Olivianto E, Kusuma HMSC. The effect of house dust mite immunotherapy, probiotic and *Nigella sativa* in the number of Th17 cell and asthma control test score. *IOSR J Dent Med Sci.* 2013;6:37-47.
27. Abidi A, Gupta S, Agarwal M, Bhalla HL, Saluja M. Evaluation of efficacy of curcumin as an add-on therapy in patients of bronchial asthma. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:HC19-24.
28. Jusufovic E, Kosnik M, Jusufovic A, Becarevic M, Al-Ahmad M, et al. Curcumin as an add-on therapy of moderate partially controlled asthma. *Eur Respir J.* 2017;50:PA469544.
29. Edin J, Mitja K, Nermina A, Jasmina N, Al-Ahmad M, et al. Curcumin improves step 4 asthma treatment: placebo-controlled, single blind study. *Pulm Resp Med Int J.* 2019;2:5-9.
30. Chauhan PS, Dash D, Singh R. Intranasal curcumin inhibits pulmonary fibrosis by modulating matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in ovalbumin-induced chronic asthma. *Inflammation.* 2017;40:248-58.
31. Walford HH, Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy.* 2014;7:53-65.
32. Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, Kita H. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:671-8.
33. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunology.* 2015;16:45-56.

34. Saadat S, Mohammadi M, Fallahi M, Keyhanmanesh R, Aslani MR. The protective effect of α-hederin, the active constituent of *Nigella sativa*, on tracheal responsiveness and lung inflammation in ovalbumin-sensitized guinea pigs. *J Physiol Sci.* 2015;65:285-92.
35. Fallahi M, Keyhanmanesh R, Khamaneh AM, Saadatlou MAE, Saadat S, Ebrahimi H. Effect of Alpha-Hederin, the active constituent of *Nigella sativa*, on miRNA-126, IL-13 mRNA levels and inflammation of lungs in ovalbumin-sensitized male rats. *Avicenna J Phytomed.* 2016;6:77.
36. Boskabady MH, Vahedi N, Amery S, Khakzad MR. The effect of *Nigella sativa* alone, and in combination with dexamethasone, on tracheal muscle responsiveness and lung inflammation in sulfur mustard exposed guinea pigs. *J Ethnopharmacol.* 2011;137:1028-34.
37. Zhu T, Chen Z, Chen G, Wang D, Tang S, et al. Curcumin attenuates asthmatic airway inflammation and mucus hypersecretion involving a PPAR γ -Dependent NF- κ B signaling pathway in vivo and in vitro. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:4927430.
38. Chauhan PS, Subhashini, Dash D, Singh R. Intranasal curcumin attenuates airway remodeling in murine model of chronic asthma. *Int Immunopharmacol.* 2014;21:63-75.

Perbedaan Kadar TGF-β Pada Pasien Pasca-TB Paru Dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di RSUP H. Adam Malik Medan

Shilvanna Litania, Amira P. Tarigan, Fajrinur Syarani

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

Abstrak

Latar belakang: Tuberkulosis (TB) paru dan penyakit terkait merokok seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah masalah kesehatan utama di seluruh dunia, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Obstruksi saluran napas kronik sebagai dampak TB dapat timbul saat masa pengobatan atau setelah menyelesaikan pengobatan. Transforming growth factor beta (TGF-β) adalah sitokin yang berkontribusi pada fibro genesis dalam pengobatan pasca-TB. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan TGF-β pada pasien pasca-TB dengan dan tanpa riwayat merokok.

Metode: Penelitian ini adalah studi analitik dengan desain potong lintang, mulai dari Oktober 2016 hingga Februari 2017 di RSUP H. Adam Malik Medan. Semua subjek telah sembuh dari TB paru, dikonfirmasi oleh pemeriksaan klinis, radiologi dan bakteriologi. Riwayat merokok subjek dinilai menggunakan Indeks Brinkman. Pengukuran TGF-β dilakukan dari sampel darah vena yang diproses menggunakan Enzyme Link Immunosorbent Assay (ELISA) dengan kit TGF-β.

Hasil: Penelitian ini mencakup pasien pasca-TB paru, dengan 26 subjek perokok dan 25 bukan perokok, terdiri dari 31 subjek laki-laki dan 20 subjek perempuan. Rerata TGF-β dari semua sampel adalah $6690,5 \pm 4913,4$ mg/ml. Rerata kadar TGF-β pada perokok adalah $6621,5 \pm 4856,7$ mg/ml, sedangkan rerata pada non-perokok adalah $6762,2 \pm 5071$ mg/ml. Analisis statistik dengan uji Mann-Whitney mengungkapkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna dari tingkat TGF-β antara pasien perokok dan non-perokok pasca-TB paru ($P=0,618$).

Kesimpulan: Tidak ada perbedaan yang bermakna dari tingkat TGF-β antara pasien pasca-TB paru dengan dan tanpa riwayat merokok. (J Respir Indo. 2020; 40(3): 139-43)

Kata kunci: TGF-β, TB paru, perokok

The Comparison of TGF-β Levels in Post-Pulmonary Tuberculosis Patients With and Without Smoking History in H. Adam Malik General Hospital Medan

Abstract

Backgrounds: Pulmonary tuberculosis (TB) and smoking related disease such as chronic obstructive of lung disease (COPD) are major health problem around the world, particularly in developing countries such as Indonesia. Chronic airway obstruction as impact of TB may results during or after completion of TB treatment. Transforming growth factor beta (TGF-β) is a cytokine which contributes to fibro genesis in post-TB treatment. The aim of this study was to compare the TGF-β in post-TB patients with and without smoking history.

Methods: This was an analytic study with cross sectional design, conducted from October 2016 to February 2017 in RSUP H. Adam Malik Medan. All subjects had recovered from TB, confirmed by clinical, radiological and bacteriological examination. Smoking history of the subjects was assessed using Brinkman Index. The TGF-β measurement was performed using venous blood sample processed through Enzyme Link Immunosorbent Assay (ELISA) by means of TGF-β kit.

Results: This study included post-pulmonary TB patients, of which 26 subjects were smokers and 25 were non-smokers, consisted of 31 males and 20 females. The mean TGF-β level of all samples was 6690.5 ± 4913.4 mg/ml. The mean TGF-β level in smokers was 6621.5 ± 4856.7 mg/ml, while in non-smokers 6762.2 ± 5071 mg/ml. Statistical analysis using Mann-Whitney test revealed that there were no significant differences of TGF-β level in smokers and non-smokers among post-pulmonary TB patients ($P=0.618$).

Conclusions: There were no significant differences of TGF-β level in smokers and non-smokers among post-pulmonary TB patients. (J Respir Indo. 2020; 40(3): 139-43)

Keywords: TGF-β, pulmonary TB, smoker

Korespondensi: Shilvanna Litania
Email: drshilvanna@gmail.com

PENDAHULUAN

Kondisi pasca-tuberkulosis (TB) sering menimbulkan masalah di masyarakat, terutama di negara-negara dengan prevalensi TB paru yang tinggi. Pada pasien yang telah menyelesaikan pengobatan TB, banyak dari mereka masih memiliki gejala pernapasan seperti sesak napas saat beraktivitas yang terkonfirmasi oleh fibrosis dan klasifikasi pada foto toraks serta obstruksi saluran napas irreversibel (VEP₁) pada fungsi paru menggunakan pemeriksaan spirometri.^{1,2} Gambaran gejala klinis dan penurunan fungsi paru ini mirip dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) yang sebagian besar terkait dengan merokok.¹

Transforming Growth Factor- β adalah sitokin yang berperan dalam inflamasi, kerusakan dan perbaikan sel. Sitokin ini meningkat pada banyak penyakit paru seperti *idiopathic pulmonary fibrosis* (IPF), asma, PPOK, TB, bronkiolitis obliterans, pneumonia, sindrom pernapasan akut dan lain-lain, terutama untuk tipe TGF- β 1.³ TGF- β 1 sebagian besar diproduksi oleh makrofag dan ketika diaktifasi akan berkontribusi terhadap fibrosis parenkim serta *airway remodeling*.⁴

Asap rokok memicu sel epitel di saluran napas untuk mengaktifkan limfosit T, terutama CD8, yang secara langsung merusak dinding alveoli serta menghilangkan berbagai jenis mediator inflamasi, terutama TGF- β . TGF- β 1 dikenal sebagai tipe TGF- β yang memiliki peran penting dalam fibrogenesis, menginduksi kematian sel epitel alveolar dan menghancurkan membran basal, sehingga terjadi kegagalan re-epitelisasi.^{5,6} Hasilnya adalah pengendapan matriks ekstraseluler dan destruksi struktur alveolus.⁷

Pengobatan TB sendiri berkontribusi membentuk lesi fibrotik pada parenkim paru. Selama pengobatan, aktivasi TGF- β pada fase aktif mengakibatkan perbaikan jaringan dan pembentukan fibrosis.⁸ Konsentrasi TGF- β 1 berkorelasi secara bermakna dengan peningkatan jumlah kolagen 1, terutama pada fase akut TB. Proses ini kemudian berlanjut hingga setelah pengobatan untuk memperbaiki jaringan yang terinfeksi oleh

Mycobacterium tuberculosis,^{8,9} namun berimbang pada efek samping berupa pembentukan fibrosis yang dapat mengganggu fungsi paru dan memberikan manifestasi negatif untuk pasca-TB seperti sesak napas saat beraktivitas. Tujuan dari penelitian ini adalah membandingkan kadar TGF- β antara pasien pasca-TB paru dengan dan tanpa riwayat merokok.

METODE

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik, Medan selama 3 bulan yaitu pada Maret-Juni 2017. Subjek penelitian ini adalah semua pasien berusia >17 tahun yang menerima Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dan telah dinyatakan sembuh. Sebanyak 51 subjek memenuhi syarat untuk penelitian ini.

Prosedur yang dilakukan yaitu subjek penelitian dihubungi melalui telepon seluler untuk menginformasikan isi penelitian. Subjek yang bersedia untuk berpartisipasi akan diminta datang ke rumah sakit untuk dapat menandatangani surat *informed consent* dan diwawancara tentang riwayat TB dan merokok. Tingkat keparahan merokok dinilai berdasarkan Indeks Brinkman (IB), dibagi menjadi 3 kategori yaitu ringan, sedang dan berat. Pemeriksaan TGF- β dilakukan dari sampel darah vena, diproses dengan *Enzyme Link Immunosorbent Assay* (ELISA) dengan menggunakan kit TGF- β .

Semua data yang telah dikumpulkan kemudian dianalisis. Jika distribusi data normal menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*, maka dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk menentukan perbedaan yang bermakna dari kadar TGF- β antara pasien pasca-TB paru dengan dan tanpa riwayat merokok. Nilai $P<0,05$ dianggap bermakna. Analisis statistik menggunakan SPSS versi 23.

HASIL

Sebanyak 51 subjek berpartisipasi dalam penelitian ini terdiri dari 31 subjek (60,8%) laki-laki dan 20 subjek (39,2%) perempuan. Rerata usia adalah 40,75 dengan standar deviasi 14,3 dan sebagian besar (31,4%) subjek berusia 18-30 tahun.

Tabel 2. Kadar TGF- β Subjek Penelitian

Variabel	Min - Maks	Rerata	SD	Nilai Tengah	P
TGF- β (pg/ml)	692–19100	6690,45	4913,46	5190,00	
Riwayat Merokok (+)	692–16700	6621,50	4856,77	5370,00	0,618
Riwayat Merokok (-)	1590 - 19100	6762,16	5070,95	4780,00	

Subjek yang memiliki riwayat merokok dikategorikan menurut Indeks Brinkman. Terdapat 26 subjek perokok (51,0%), terdiri dari IB ringan dan sedang masing-masing 10 subjek (38,4%), sedangkan IB berat sebanyak 6 subjek (23,2%). Subjek yang tidak memiliki riwayat merokok adalah sebanyak 25 subjek (49%) (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian

Variabel	N	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	31	60,8
Perempuan	20	39,2
Usia		
18-30 tahun	16	31,4
31-40 tahun	9	17,6
41-50 tahun	10	19,6
51- 60 tahun	15	29,4
>60 tahun	1	2,0
Rerata usia (tahun)	40,75±14,3	
Indeks Brinkman		
Tidak merokok	25	49,0
IB Ringan	10	19,6
IB Sedang	10	19,6
IB Berat	6	11,8

Rerata kadar TGF- β pada seluruh sampel adalah $6690,4 \pm 4913,4$ pg/ml, terlepas dari riwayat merokok, sedangkan nilainya 5190 pg/ml. Rerata kadar TGF- β pada subjek dengan riwayat merokok adalah $6621,5 \pm 4856,7$ pg/ml dengan nilai tengah 5370 pg/ml, sedangkan rerata kadar TGF- β pada subjek tanpa riwayat merokok adalah $6762,1 \pm 5070,9$ pg/ml dengan nilai tengah 4780 pg/ml.

Berdasarkan uji Mann-Whitney, tidak diperoleh perbedaan yang bermakna secara statistik untuk kadar TGF- β antara subjek dengan riwayat merokok dan tanpa riwayat merokok. Namun, subjek dengan riwayat merokok memiliki kadar TGF- β yang lebih tinggi dibandingkan dengan subjek tanpa riwayat merokok (Tabel 2).

PEMBAHASAN

Sebuah penelitian kasus kontrol yang dilakukan di Thailand menunjukkan bahwa perokok yang memiliki durasi merokok >10 tahun memiliki risiko TB paru 2,96 kali lebih tinggi dibandingkan dengan bukan perokok. Perokok dengan >10 batang

rokok per hari memiliki risiko 3,98 kali lebih tinggi terkena TB paru dibandingkan dengan bukan perokok. Orang yang merokok >3 hari/minggu memiliki risiko TB paru 2,68 kali lebih tinggi dibandingkan bukan perokok.¹⁰

Dalam penelitian ini, tidak ada perbedaan kadar TGF- β antara subjek yang tidak memiliki riwayat merokok dan yang memiliki riwayat merokok ($P=0,618$). Hal serupa juga ditemukan pada studi di Cina yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan kadar TGF- β plasma yang bermakna antara perokok dan bukan perokok pada pasien TB paru.¹¹ Penelitian lain menyatakan bahwa kadar TGF- β tidak hanya meningkat pada pasien dengan TB paru aktif, tetapi juga meningkat pada orang yang memiliki kontak dengan pasien TB paru dan pasien yang telah sembuh dari TB paru.¹²

Pada uji Kruskal-Wallis, tidak terdapat perbedaan kadar TGF- β pada subjek yang tidak memiliki riwayat merokok dengan Indeks Brinkman. Sebuah penelitian juga menyatakan bahwa tidak terdapat korelasi antara kadar TGF- β dengan karakteristik demografis seperti usia, BMI dan riwayat merokok (bungkus per tahun).¹³ Hal serupa juga didapatkan dari suatu penelitian yang menunjukkan bahwa kadar TGF- β tidak berbeda antara perokok kronik dan bukan perokok, tetapi pada penelitian tersebut mereka menggunakan kadar TGF- β dari sputum.¹⁴

Pada penelitian dengan menggunakan sampel berupa biopsi dengan immunohistokimia, didapatkan bahwa TGF- β paling banyak ditemukan di sel epitel bronkus.¹⁵ Sebuah penelitian menggunakan Bronchoalveolar lavage (BAL) sebagai sampel penelitiannya, yang mengandung sel-sel mediator-mediator di saluran napas bronkus.¹⁶

Kelemahan penelitian ini adalah metode mendapatkan sampel TGF- β yakni diambil dari plasma darah. Plasma darah mungkin tidak mewakili proses lokal TB di parenkim paru atau saluran napas.

Selain hal tersebut, penelitian ini tidak menggeneralisasi waktu pengambilan sampel pada tiap peserta. Dapat terjadi bias menurut perkembangan penyakit yang bervariasi di antara peserta.

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menganalisis faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar TGF- β pada pasien pasca-TB paru, seperti luas lesi dan pengumpulan sampel spesifik untuk mengukur kadar TGF- β dalam epitel bronkus, seperti BAL atau biopsi.

KESIMPULAN

Tidak ada perbedaan yang bermakna dari kadar TGF- β pada pasien pasca-TB paru dengan dan tanpa riwayat merokok.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ramos LMM, Sulmonett N, Ferreira CS, Henriques JF, de Miranda SS. Functional profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital. *J Bras Pneumol.* 2006;32:43–7.
2. Tarigan AP, Pandia P, Eyanoer P, Tina D, Pratama R, et al. Obstructive lung disease as a complication in post pulmonary TB. IOP Conf Ser: Earth Environ Sci. 2018;125:1-4.
3. Laurent GJ, McAnulty RJ, Hill M, Chambers R. Escape from the matrix: multiple mechanisms for fibroblast activation in pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:311–5.
4. Tatler AL, Jenkins G. TGF- β Activation and Lung Fibrosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2012;9:130–6.
5. Uhal BD, Joshi I, Hughes WF, Ramos C, Pardo A, et al. Alveolar epithelial cell death adjacent to underlying myofibroblasts in advanced fibrotic human lung. *Am J Physiol Cell Mol Physiol.* 1998;275:L1192–9.
6. Pardo A, Selman M. Molecular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Front Biosci.* 2002;7:d1743–61.
7. Checa M, Hagood JS, Velazquez-Cruz R, Ruiz V, García-De-Alba C, et al. Cigarette smoke enhances the expression of profibrotic molecules in alveolar epithelial cells. *PLoS One.* 2016;11:e0150383.
8. DiFazio RM, Mattila JT, Klein EC, Cirrincione LR, Howard M, et al. Active transforming growth factor- β is associated with phenotypic changes in granulomas after drug treatment in pulmonary tuberculosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2016;9:6.
9. Mattila JT, Ojo OO, Kepka-Lenhart D, Marino S, Kim JH, et al. Microenvironments in tuberculous granulomas are delineated by distinct populations of macrophage subsets and expression of nitric oxide synthase and arginase isoforms. *J Immunol.* 2013;191:773–84.
10. Ariyothai N, Podhipak A, Akarasewi P, Tornee S, Smithikarn S, et al. Cigarette smoking and its relation to pulmonary tuberculosis in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2004;35:219–27.
11. Mak JCW, Leung HCM, Sham ASK, Mok TYW, Poon YN, et al. Genetic polymorphisms and plasma levels of transforming growth factor- β 1 in Chinese patients with tuberculosis in Hong Kong. *Cytokine.* 2007;40:177–82.
12. Olobo JO, Geletu M, Demissie A, Eguale T, Hiwot K, et al. Circulating TNF-alpha, TGF-beta, and IL-10 in Tuberculosis patients and healthy contacts. *Scand J Immunol.* 2001;53(1):85–91.
13. Godinas L, Corhay J-L, Henket M, Guiot J, Louis R, et al. Increased production of TGF- β 1 from sputum cells of COPD: relationship with airway obstruction. *Cytokine.* 2017;99:1–8.
14. Zuiker RGJA, Kamerling IMC, Morelli N, Calderon C, Boot JD, et al. Reproducibility of biomarkers in induced sputum and in serum from chronic smokers. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;33:81–6.
15. Magnan A, Frachon I, Rain B, Peuchmaur M, Monti G, et al. Transforming growth factor beta in normal human lung: preferential location in bronchial epithelial cells. *Thorax.* 1994;49:789–92.

16. Tzortzaki EG, Tsoumakidou M, Makris D, Siafakas NM. Laboratory markers for COPD in "susceptible" smokers. *Clin Chim Acta.* 2006;364:124–38.

Diabetes Melitus Tipe 2 dan Risiko Terjadinya Hemoptisis Pada Tuberkulosis Paru: Kajian Kasus Kontrol

Widhy Yudistira Nalaoraya¹, Jaka Pradipta², Muhammad Ikhsan Mokoagow³, Erlina Burhan⁴

¹Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, Bandung

²Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta

³Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati, Jakarta

⁴Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

Abstrak

Latar belakang: Diabetes melitus (DM) merupakan faktor risiko morbiditas dan mortalitas tuberkulosis (TB). Peningkatan kasus DM tipe 2 di seluruh dunia meningkatkan risiko terjadinya TB. Frekuensi DM pada pasien TB dilaporkan sekitar 10-15% dan prevalensi penyakit infeksi ini 2-5 kali lebih tinggi pada pasien DM dibandingkan dengan kontrol yang non-DM. Hemoptisis merupakan salah satu gejala respirasi yang dapat mengancam jiwa. Tuberkulosis dan bronkiktasis merupakan etiologi tersering penyebab hemoptisis, sedangkan TB dengan DM merupakan penyebab hemoptisis berulang.

Metode: Desain penelitian ini adalah case control dengan menggunakan data rekam medis pasien DM terinfeksi TB yang mengalami hemoptisis dan tidak hemoptisis yang berobat di RSUP Fatmawati selama tahun 2017. Pengambilan sampel menggunakan metode total pasien sampling.

Hasil: Berdasarkan data yang diperoleh, terdapat 12 pasien hemoptisis dengan DM dan 31 pasien tanpa DM. Sebanyak 58% pasien dengan DM merupakan pasien TB paru kasus baru dan 42% memiliki riwayat pengobatan serta telah dinyatakan sembuh. Hubungan hemoptisis pasien TB dengan DM dibandingkan hemoptisis tanpa DM mendapatkan risiko relatif sebesar 1,535 (95% CI=0,677-2,618)

Kesimpulan: Proporsi hemoptisis pada pasien TB dengan DM adalah sebesar 10,3%. Penyakit DM menjadi faktor risiko terjadinya hemoptisis sebesar 1,535 dibandingkan pasien TB tanpa DM namun secara statistik tidak bermakna. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 144-9*)

Kata kunci: diabetes melitus, tuberkulosis, hemoptisis

Type 2 Diabetes Mellitus and Hemoptysis Risk Factor In Pulmonary Tuberculosis: A Case Control Study

Abstract

Background: Diabetes mellitus (DM) is a risk factor for tuberculosis (TB) morbidity and mortality. Increasing cases of type 2 DM in the world increases the risk of developing TB. The frequency of DM in TB patients was reported to be around 10-15% and the prevalence of this infectious disease was 2-5 times higher in diabetic patients compared to non-diabetics. Hemoptysis is a respiratory symptom which can be life threatening. Tuberculosis and bronchiectasis are the two most common etiology of hemoptysis, while TB with DM are the cause of recurrent hemoptysis.

Methods: This was case control study which used the medical records data of diabetic patients infected with TB who experienced hemoptysis and no hemoptysis, treated at Fatmawati General Hospital during 2017. Sampling method was total sampling.

Results: There were 12 hemoptysis patients with DM comorbidity and 31 patients without DM comorbidity. As many as 58% of patients with DM had new cases of pulmonary TB and 42% had history of treatment completion. The correlation between hemoptysis of TB patients with DM compared to without DM obtained a relative risk of 1.535 (95% CI=0.677-2.618)

Conclusion: The proportion of hemoptysis in TB patients with DM comorbidity was 10.3%. Diabetes Mellitus was a risk factor for hemoptysis 1.535 times higher compared to TB patients without DM but statistically not significant. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 144-9*)

Keywords: diabetes mellitus, tuberculosis, hemoptysis

Korespondensi: Widhy Yudistira Nalaoraya

Email: widhyudsitira@gmail.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) dan diabetes melitus (DM) menjadi permasalahan kesehatan global dunia saat ini. Tahun 2015 terdapat 10,4 juta kasus TB di seluruh dunia dan 1,4 juta meninggal akibat penyakit ini.¹ *World Health Organization* (WHO) telah mencanangkan strategi dan target global untuk mengontrol perkembangan TB setelah tahun 2015 yaitu menurunkan insidensi TB sebesar 90% dan menurunkan mortalitas sebanyak 95% pada tahun 2035.² Meski demikian insidensi TB hanya menurun 2% per tahun walaupun implementasi strategi *directly observed treatment, short course* (DOTS) telah dijalankan dalam dua dekade terakhir. Cara untuk mempercepat penurunan insidensi TB masih menjadi tantangan global saat ini. Beberapa faktor risiko dan komorbiditas meningkatkan risiko TB dan berkontribusi dalam epidemiologi penyakit ini di masa mendatang. Pencegahan primer melalui penanganan faktor risiko TB seperti DM harus dilakukan untuk mengontrol berkembangnya TB.³

Diabetes Mellitus merupakan faktor risiko morbiditas dan mortalitas TB. Peningkatan kasus DM tipe 2 di seluruh dunia meningkatkan risiko terjadinya TB.⁴ Individu dengan DM memiliki risiko tiga kali lipat menderita TB.^{5,6} Hal ini menjadi tantangan dalam pengendalian TB secara global.⁴ Saat ini lebih banyak ditemukan kasus dengan komorbid TB-DM dibandingkan koinfeksi TB-HIV.^{5,6} Prevalensi DM meningkat di seluruh dunia seiring dengan meningkatnya populasi, urbanisasi, perubahan pola makan, dan menurunnya aktivitas fisik yang meningkatkan obesitas. *World Health Organization* mengidentifikasi DM sebagai faktor risiko *re-emerging* dan faktor risiko penting yang sering terabaikan dalam perkembangan kasus TB.⁴

Prevalensi DM pada pasien dewasa sudah meningkat 20% dalam kurun waktu kurang dari 30 tahun. Kasus DM diprediksi mencapai 642 juta di seluruh dunia pada tahun 2040 dan sebagian besar (80%) pasien berada di negara berpendapatan rendah sampai menengah yang juga merupakan negara endemis TB seperti India, Tiongkok dan Indonesia.⁷ Pan dkk melakukan penelitian

mengenai dampak pencegahan diabetes terhadap morbiditas dan mortalitas infeksi TB di 13 negara endemis TB termasuk Indonesia. Penelitian ini menyatakan bahwa peningkatan prevalensi DM selama dua dekade terakhir dapat meningkatkan insidensi TB secara global. Pencegahan terhadap meningkatnya prevalensi DM dapat menurunkan kejadian TB dan mencegah terjadinya 6 juta kasus TB baru serta 1,1 juta kematian akibat TB.³

Kemungkinan penyebab meningkatnya insidensi TB paru pada pengidap diabetes dapat berupa kerusakan pada fungsi sel-sel imun dan mekanisme pertahanan pejamu. Meningkatnya risiko TB pada pasien DM diperkirakan disebabkan oleh kerusakan pada makrofag alveolar atau limfosit T. Frekuensi DM pada pasien TB dilaporkan sekitar 10-15% dan prevalensi penyakit infeksi ini 2-5 kali lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan dengan kontrol yang non-diabetes.^{8,9} Hemoptisis merupakan salah satu gejala respirasi yang dapat mengancam jiwa. Tuberkulosis dan bronkiektasis merupakan etiologi tersering penyebab hemoptisis, sedangkan TB dengan DM merupakan penyebab hemoptisis berulang.¹⁰

METODE

Desain penelitian ini adalah *case control* dengan menggunakan data rekam medis pasien DM terinfeksi TB yang mengalami hemoptisis dan tidak hemoptisis yang berobat di RSUP Fatmawati selama tahun 2017. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien DM dengan infeksi TB yang berobat di RSUP Fatmawati tahun 2017, pasien TB dengan hemoptisis tanpa DM yang berobat di RSUP Fatmawati tahun 2017 serta pasien TB dengan hemoptisis dan komorbid DM yang berobat di RSUP Fatmawati tahun 2017. Kriteria eksklusi penelitian ini antara lain data rekam medis tidak lengkap dan pasien hemoptisis yang bukan disebabkan TB Paru. Pengambilan sampel menggunakan *total sampling* terhadap pasien TB paru yang berobat di RSUP Fatmawati selama tahun 2017.

HASIL

Penelitian ini menggunakan data rekam medis pasien TB paru yang berobat di RSUP Fatmawati selama tahun 2017 dan diperoleh sebanyak 320 kasus seperti yang dijelaskan di Gambar 1. Terdapat 99 pasien hemoptisis dan sejumlah 56 kasus dieksklusi karena hemoptisis bukan disebabkan oleh TB paru. Terdapat 12 pasien hemoptisis dengan TB paru dan DM dari 116 pasien TB dengan DM. Terdapat 31 pasien hemoptisis dengan TB paru tanpa komorbid DM dari 204 pasien TB tanpa komorbid DM.

Tabel 1. Karakteristik pasien TB hemoptisis

Variabel	Pasien TB Hemoptisis		
	Dengan Komorbid DM	Tanpa Komorbid DM	
Jenis kelamin			
Laki-laki	5 (42%)	23 (74%)	
Perempuan	7 (58%)	8 (26%)	
Gula darah sewaktu (mg/dl)	286±55,2	100±32,3	
Hemoglobin (g/dl)	11,3±2,4	11,5±1,5	
Volume batuk darah (ml)	99±35,4	212±75,2	
Jenis Hemoptisis			
Tidak masif	11 (92%)	23 (74%)	
Masif	1 (8%)	8 (26%)	
Jenis tuberkulosis			
Kasus baru	7 (58%)	15 (48%)	
Dalam pengobatan	-	4 (13%)	
Bekas TB	5 (42%)	11 (36%)	
Kasus putus obat	-	1 (3%)	
Gambaran radiologis			
Kavitas	4 (32%)	3 (8%)	
Fibroinfiltrat	7 (54%)	23 (64%)	
Fibrosis	1 (7%)	2 (6%)	
Cincin ektasis	1 (7%)	1 (3%)	
Bullae	-	3 (8%)	
Luluh paru	-	3 (8%)	
Normal	-	1 (3%)	

Tabel 1 memperlihatkan karakteristik pasien TB hemoptisis dengan komorbid DM dan tanpa komorbid DM. Berdasarkan data yang diperoleh, terdapat 12 pasien hemoptisis dengan komorbid DM dan 31 pasien tanpa komorbid DM. Pada pasien dengan komorbid DM sebagian besar berjenis kelamin perempuan yaitu 58% sedangkan yang tanpa komorbid DM lebih banyak pada laki-laki yaitu 74%. Rerata kadar gula darah pada pasien dengan komorbid DM adalah 286 mg/dl dan pada pasien tanpa komorbid DM adalah 100 mg/dl. Rerata jumlah hemoglobin pasien tidak banyak berbeda yakni sebesar 11,3 g/dl pada pasien dengan komorbid DM dan 11,5 g/dl pada pasien tanpa komorbid DM. Rerata volume batuk darah lebih banyak didapatkan pada pasien tanpa

komorbid DM yaitu sebanyak 212 ml sedangkan pada komorbid DM sebanyak 99 ml.

Dari jenis hemoptisis pasien, hemoptisis masif lebih banyak didapatkan pada pasien tanpa komorbid DM yaitu sebanyak 26% sedangkan dengan komorbid DM hanya 8% kasus. Sebanyak 58% pasien dengan komorbid DM belum terdiagnosis TB paru sebelumnya dan 42% sudah memiliki riwayat pengobatan dan telah dikatakan sembuh. Dari kelompok pasien TB tanpa komorbid DM terdapat 48% belum terdiagnosis TB sebelumnya, 13% dalam pengobatan TB, 36% memiliki riwayat pengobatan dan telah dinyatakan sembuh serta sebanyak 3% merupakan kasus putus obat.

Berdasarkan gambaran radiologi paling banyak diperoleh gambaran fibroinfiltrat, yaitu sebanyak 54% pada pasien dengan komorbid DM dan 64% pada pasien tanpa komorbid DM. Persentase gambaran kavitas lebih banyak didapatkan pada pasien dengan komorbid DM yaitu sebanyak 32% dibandingkan dengan tanpa komorbid DM yaitu sebanyak 8%.

Tabel 2. Proporsi hemoptisis pada TB dengan komorbid DM dan tanpa komorbid DM

	Hemoptisis	Tidak hemoptisis	%
TB dengan komorbid DM	12	104	10,3
TB tanpa komorbid DM	31	173	15,2

Tabel 2 menunjukkan jumlah pasien dengan hemoptisis pada TB dengan komorbid DM yakni sebanyak 12 pasien, sedangkan yang tanpa hemoptisis sebanyak 104 pasien. Proporsi hemoptisis pada pasien TB dengan komorbid DM adalah 10,3%. Selain itu, jumlah pasien dengan hemoptisis pada TB tanpa DM yakni sebanyak 31 pasien, sedangkan yang tanpa hemoptisis sebanyak 173 pasien. Proporsi hemoptisis pada pasien TB tanpa DM adalah 15,2%.

Tabel 3. Hubungan DM pada pasien TB dengan hemoptisis

	Hemoptisis	Tidak hemoptisis	RR
TB tanpa komorbid DM	31	173	1,535
TB dengan komorbid DM	12	104	(0,677-2,618)

Proporsi hemoptisis pada TB dengan komorbid DM adalah 10,3% dibandingkan proporsi hemoptisis pada TB tanpa komorbid DM yakni sebesar 15,2%. Hasil penelitian menunjukkan perbedaan proporsi hemoptisis lebih banyak dialami oleh pasien TB tanpa komorbid DM. Dari hubungan hemoptisis pasien TB dengan komorbid DM dibandingkan hemoptisis tanpa komorbid DM diperoleh risiko relatif sebesar 1,535 yang berarti DM sebagai faktor risiko terjadinya hemoptisis sebesar 1,535 kali dibandingkan pasien tanpa komorbid DM (Tabel 3).

PEMBAHASAN

Penelitian mengenai DM sebagai risiko terjadinya hemoptisis ini dilakukan menggunakan data rekam medis pasien DM yang terinfeksi TB yang berobat di RSUP Fatmawati pada tahun 2017 dan diperoleh sebanyak 320 kasus. Terdapat 12 kasus hemoptisis akibat TB paru dari 116 kasus TB dengan komorbid DM. Ada 31 kasus hemoptisis akibat TB paru dari 204 kasus TB tanpa komorbid DM.

Pada Tabel 1 didapatkan pasien dengan DM sebagian besar berjenis kelamin perempuan yaitu 58% sedangkan pada pasien tanpa komorbid DM lebih banyak laki-laki yaitu 74%. Hal ini berbeda dengan beberapa penelitian lainnya yang menyatakan bahwa kasus TB paru pada pasien DM tipe 2 lebih banyak terjadi pada pasien yang berjenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan.^{11,12,13}

Menurut beberapa penelitian, terlepas dari ada atau tidaknya DM, laki-laki memang lebih rentan terkena infeksi *M. tuberculosis* karena berkaitan dengan kebiasaan merokok yang lebih banyak ditemukan pada laki-laki. Hal ini menyebabkan gangguan pada sistem imunitas saluran pernapasan sehingga menjadi lebih rentan untuk terinfeksi.¹⁴

Rerata kadar gula darah pada pasien dengan komorbid DM adalah 286 mg/dl sedangkan pada pasien tanpa komorbid DM adalah 100 mg/dl. Hiperglikemia kronik berhubungan dengan disfungsi

sistem imunitas pasien TB dengan komorbid DM. Hiperglikemia mengurangi perfusi aliran darah paru dan sistem imunitas.¹⁵ Indikator kontrol gula darah yang baik adalah HbA1c. Terdapat penelitian yang menjelaskan hubungan antara TB dengan kadar HbA1c >9% (75 mmol/mol).¹² Meski demikian, pada penelitian ini tidak dilakukan pengambilan data HbA1c karena keterbatasan data rekam medis.

Rerata volume batuk darah lebih banyak didapatkan pada pasien tanpa komorbid DM yaitu sebanyak 212 ml sedangkan pada DM sebanyak 99 ml. Rerata jumlah hemoglobin pasien tidak banyak berbeda, yakni sebesar 11,3 g/dl pada pasien dengan komorbid DM dan 11,5 g/dl pada pasien tanpa komorbid DM. Hemoptisis masif lebih banyak didapatkan pada pasien tanpa komorbid DM (26%) dibandingkan dengan komorbid DM (8%). Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Brik dkk yang menemukan bahwa kelompok pasien dengan hemoglobin yang rendah dan jenis hemoptisis yang masif lebih banyak didapatkan pada kelompok pasien TB dengan komorbid DM, meskipun data ini tidak bermakna secara statistik.¹⁶ Volume batuk darah kemungkinan dipengaruhi oleh jenis kerusakan yang terjadi pada struktur anatomi yang dapat dibuktikan dengan foto toraks.

Sebanyak 58% pasien dengan komorbid DM belum terdiagnosis TB paru sebelumnya dan 42% memiliki riwayat pengobatan dan telah dinyatakan semuh. Sebanyak 48% pasien TB tanpa komorbid DM belum terdiagnosis TB sebelumnya, 13% dalam pengobatan TB, 36% memiliki riwayat pengobatan dan telah dinyatakan semuh serta sebanyak 3% merupakan kasus putus obat. Dari kedua kelompok didapatkan jumlah kasus hemoptisis terbanyak adalah pada kasus baru TB lalu diikuti dengan kasus bekas TB. Keadaan yang dapat terjadi pada pasien bekas TB adalah kasus TB kambuh, kerusakan paru pasca infeksi yang dapat menyebabkan bronkiektasis dan infeksi aspergilosis.¹⁷

Dibutuhkan pemeriksaan radiologi dan mikrobiologi lanjutan untuk memastikan etiologi batuk darah pada bekas TB. Pada penelitian ini

tidak dilakukan pengumpulan data mengenai hasil pemeriksaan mikrobiologi serta pemeriksaan jamur akibat keterbatasan dalam pencatatan rekam medis.

Dari gambaran radiologi paling banyak didapatkan gambaran fibroinfiltrat, yaitu sebanyak 54% pada pasien dengan komorbid DM dan 64% pada pasien tanpa komorbid DM. Persentase gambaran kavitas lebih banyak didapatkan pada pasien dengan komorbid DM (32%) dibandingkan tanpa komorbid DM (8%). Penelitian Brik dkk menjelaskan gambaran kavitas paru didapatkan paling banyak pada kelompok pasien dengan hemoptisis masif (37,5%). Gambaran aspergiloma dan bronkiektasis pasca TB ditemukan masing-masing sebesar 25%.¹⁶ Penelitian Restrepo dkk menunjukkan pasien TB dengan komorbid DM memiliki gambaran kavitas yang lebih banyak yakni sebesar 60,4% sedangkan tanpa komorbid DM sebanyak 47,9%.¹⁸

Proporsi hemoptisis pada pasien TB dengan komorbid DM adalah sebesar 10,3% dan pada pasien TB tanpa komorbid DM sebesar 15,2%. Data penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Restrepo dkk yang menunjukkan bahwa proporsi hemoptisis lebih tinggi pada pasien TB dengan komorbid DM (23,6%) dibandingkan tanpa komorbid DM (19,1%).¹⁸

Rendahnya proporsi ini dapat disebabkan oleh keterbatasan waktu penelitian yang hanya dilakukan pada tahun 2017 saja dan keterbatasan dalam pencatatan serta penyimpanan data rekam medis. Angka proporsi kemungkinan akan lebih besar jika dilakukan pada cakupan waktu yang lebih lama.

Ditemukan bahwa DM adalah faktor risiko terjadinya hemoptisis sebesar 1,535 kali dibandingkan pasien tanpa komorbid DM. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya menjelaskan *odds ratio* DM sebagai faktor risiko terjadinya hemoptisis sebesar 1,4.¹⁸ Kelemahan penelitian ini adalah tidak dilakukan *matching* data yaitu foto toraks dan pemeriksaan bakteriologi dari TB. Kelemahan lainnya adalah jumlah subjek yang sangat terbatas.

KESIMPULAN

Proporsi hemoptisis pada pasien TB dengan koorbid DM adalah 10,3%. Penyakit DM menjadi faktor risiko terjadinya hemoptisis sebesar 1,535 kali dibandingkan pasien TB tanpa DM namun secara statistik tidak bermakna. Terdapat kelemahan pada penelitian ini, diantaranya tidak dilakukan *matching* pada pasien yang ikut penelitian, kurangnya data mengenai kontrol gula darah dan keterbatasan waktu penelitian yang hanya dilakukan pada tahun 2017 saja.

DAFTAR PUSTAKA

- WHO, ed. Global Tuberculosis Report. Geneva, Switzerland, 2016.
- WHO. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control [Online].2015 [Cited 2018 April 17]. Avalaible at : http://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf?u_a=1.
- Pan SC, Ku CC, Kao D, Ezzati M, Fang CT, Lin HH. Effect of diabetes on tuberculosis control in 13 countries with high tuberculosis: a modeling study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3:323-30.
- Ottmani S, Murray M, Jeon C, Baker M, Kapur A, Lönnroth K, et al. Consultation meeting on tuberculosis and diabetes mellitus: meeting summary and recommendations. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14:1513-7.
- Restrepo B. Diabetes and tuberculosis. Microbiol Spectr. 2016;4:1-19.
- Jeon C, Murray M. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. Plos Med. 2008;5:1091-101.
- IDF. IDF Diabetes Atlas 7th edition. 2015.
- Wijaya I. Tuberkulosis paru pada penderita diabetes melitus. CDK. 2015;42:412-7.
- Cahyadi A. Tuberkulosis paru pada pasien diabetes mellitus. J Indon Med Assoc. 2011;61:173-8.
- Hwang H-G, Lee H-S, Choi J-S, Seo K-H, Kim Y-H, Na J-O. Risk factor influencing rebleeding

- after bronchial artery embolization on the management of hemoptysis associated with pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis.* 2013;74:111-9.
11. Berkowitz N, Okorie A, Goliath R, Levitt N, Wilkinson RJ, Oni T. The prevalence and determinants of active tuberculosis among diabetes patients in Cape Town, South Africa, a high HIV/TB burden setting. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:16-25.
12. Kumpatla S, Sekar A, Achanta S. Characteristics of patients with diabetes screened for tuberculosis in a tertiary care hospital in South India. *Public Health Action.* 2013;3:23-8.
13. Lee MC, Lee CH, Shu C. The impact of diabetes mellitus and its control on the development of tuberculosis: a nationwide longitudinal study in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016.
14. Wang J, Shen H. Review of cigarette smoking and tuberculosis in China: intervention is needed for smoking cessation among tuberculosis patients. *BMC Public Health.* 2009;9:292.
15. Jorgensen ME, Faurholt-Jepsen DI. Is there an effect of glucose lowering treatment on incidence and prognosis of tuberculosis? A systematic review. *Curr Diab Rep.* 2014;14:505.
16. Brik A, Sale AM, Shoukry A, Shouman W. Surgery for hemoptysis in various pulmonary tuberculous lesions: a prospective study. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2011;13:276-9.
17. Knott-Craig CJ, Oostuizen G, Rossouw G, Joubert JR, Barnard PM. Management and prognosis of massive hemoptysis: recent experience with 120 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105:394-7.
18. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Crespo JG, Whitney E, Perez A, Smith B, et al. Type 2 diabetes and tuberculosis in a dynamic bi-national border population. *Epidemiol Infect.* 2007;135:483-91.

Proporsi Mutasi Gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru

Hendra Taufik¹, Noni Novisari Soeroso¹, Setia Putra Tarigan¹, 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: Dalam beberapa tahun terakhir, Deoxyribonucleic Acid (DNA) tumor yang bersirkulasi (*circulating tumour DNA/ctDNA*) telah muncul sebagai penanda berbasis darah yang spesifik dan sensitif untuk mendeteksi mutasi EGFR. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui keakuratan diagnostik ctDNA dalam mendeteksi mutasi gen EGFR pada kanker paru jenis adenokarsinoma.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang. Subjeknya adalah pasien kanker paru jenis adenokarsinoma dari pemeriksaan histopatologi atau sitologi dan diperiksa mutasi EGFR dari bahan biopsi jaringan dan ctDNA plasma sejak April 2018 s/d Februari 2019 di beberapa rumah sakit di Kota Medan.

Hasil: Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 100 data yang terdiri dari laki-laki 71 orang (71,0%) dan perempuan 29 orang (29,0%). Pada penelitian ini juga didapatkan sebanyak 20 buah mutasi yang terdiri dari 19 kasus mutasi tunggal biopsi jaringan, 12 kasus (60,0%) delesi ekson 19 (del ekson 19), 6 kasus (30,0%) mutasi ekson 21 L858R, 1 kasus (5,0%) mutasi ekson 21 L861Q dan 1 kasus (5,0%) mutasi ganda del ekson 19 dan 21 L861Q. Dari pemeriksaan cairan biopsi ctDNA plasma ditemukan 15 kasus mutasi EGFR, 12 kasus (80,0%) del ekson 19 dan 3 kasus (20,0%) mutasi ekson 21 L858R. Keakuratan diagnostik ctDNA sebesar 83,0% dengan sensitivitas 45,0%, spesitivitas 92,5%, Positive Predictive Value (PPV) 69,0% dan Negative Predictive Value (NPV) 87,0%.

Kesimpulan: Proporsi mutasi EGFR terbanyak berdasarkan jenis kelamin adalah perempuan dari biopsi jaringan atau ctDNA, frekuensi tersering mutasi EGFR dari biopsi jaringan dan ctDNA pada mutasi tunggal dan ekson 19. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 150-5*)

Kata kunci: ctDNA, mutasi EGFR, liquid biopsy, kanker paru, adenokarsinoma paru.

Proportion of Mutation of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Genes from Tissue Biopsy and Liquid Biopsy ctDNA in Lung Adenocarcinoma

Abstract

Backgrounds: In recent years, circulating tumor DNA (ctDNA) has emerged as a specific and sensitive blood-based biomarker to detect EGFR mutations. This study aims to determine the diagnostic accuracy of ctDNA in detecting EGFR gene mutations in adenocarcinoma lung cancer.

Methods: This study was a cross-sectional study with the subjects were adenocarcinoma lung cancer patients from histopathology or cytology examination and examined EGFR mutations from plasma tissue biopsy and ctDNA specimens from April 2018 to February 2019 in several hospitals in the Medan City.

Results: There were 100 data have been collected, with male were 71 subjects and female were 29 subjects. Found 20 mutations, single mutations of tissue biopsy were 19 cases, del exon 19 were 12 cases, mutation in exon 21 (L858R) were 6 cases, mutation exon 21 (L861Q) was 1 case, del exon 19 and 21 (L861Q double mutations) was 1 case. From plasma ctDNA examination EGFR mutations were found 15 cases, del exon 19 were 12 cases and del exon 21 (L858R) were 3 cases.

Conclusions: The highest proportion of EGFR mutations by sex were women from tissue biopsy or ctDNA, the most often frequency of EGFR mutations from tissue biopsy and ctDNA in single mutations and exons19. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 150-5*)

Keywords: ctDNA; EGFR Mutation, liquid biopsy, lung cancer, lung adenocarcinoma

Korespondensi: Hendra Taufik

Email: hendra.ritonga4@gmail.com

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyebab utama keganasan di dunia, mencapai hingga 13% dari semua jenis kanker. Sebanyak 154.050 kematian akibat kanker pada pasien laki-laki di Amerika Serikat diakibatkan kanker paru dan diperkirakan sekitar 234.030 kasus baru pada tahun 2018.¹ Kejadian kanker paru di Indonesia diperkirakan sebanyak 1362 kasus/100.000 penduduk dan berada pada peringkat ke 8 di Asia Tenggara sedangkan di Asia peringkat ke 23. Angka kejadian kanker terbanyak pada laki-laki di Indonesia adalah kanker paru yaitu sebesar 19,4/100.000 penduduk dengan rerata kematian 10,9/100.000 penduduk sedangkan kanker hati menduduki peringkat kedua sebesar 12,4/100.000 penduduk dengan rerata kematian 7,6/100.000 penduduk. Angka kejadian kanker terbanyak pada perempuan di Indonesia adalah kanker payudara sebesar 42,1/100.000 penduduk dengan rerata kematian 17/100.000 penduduk kemudian diikuti dengan kanker leher rahim sebesar 23,4/100.000 penduduk dengan rerata kematian 13,9/100.000 penduduk.²

Diagnosis kanker paru dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan patologi seperti biopsi jaringan yang masih dianggap sebagai baku emas hingga saat ini. Diagnosis kanker menggunakan biopsi jaringan juga memiliki banyak keterbatasan misalnya deteksi kanker paru pada stage dini ataupun dengan lesi residual masih belum memberikan hasil yang memuaskan dan evaluasi efisiensi pengobatan serta prognosis kanker juga masih terbatas.³

Penggunaan ctDNA sebagai serum penanda hidup yang spesifik dan sensitif untuk mendeteksi mutasi EGFR telah digunakan beberapa tahun terakhir. Metode ctDNA merupakan salah satu metode sampel alternatif untuk analisis mutasi gen EGFR pada pasien yang tidak memenuhi syarat pemeriksaan mutasi EGFR melalui biopsi jaringan.

METODE

Penelitian ini merupakan uji potong lintang (*cross sectional*). Subjek penelitian ini adalah pasien

kanker paru jenis adenokarsinoma dari hasil pemeriksaan histopatologi dan atau sitologi serta rutin diperiksa mutasi gen EGFR dari sampel pemeriksaan melalui *liquid biopsy* ctDNA plasma.

Metode pengambilan sampel dengan cara *purposive sampling* yaitu semua subjek yang didapat dan memenuhi kriteria pemilihan yang ditetapkan oleh peneliti dimasukkan dalam penelitian sampai besar subjek yang diperlukan terpenuhi. Kriteria inklusi subjek penelitian ini adalah pasien kanker paru jenis adenokarsinoma yang belum pernah menggunakan obat penghambat tirosin kinase. Data penelitian diambil secara prospektif mulai April 2018 hingga Februari 2019 kemudian data dianalisis menggunakan uji diagnostik statistik tabel 2x2.

Metode ekstraksi DNA pada penelitian dapat dilakukan dari jaringan atau ctDNA. Ekstraksi DNA dari jaringan dengan cara DNA genom diisolasi dari tumor menggunakan *OIAamp kit* mikro DNA (Qiagen, Hilden, Jerman) sesuai protokol pabrik. Untaian DNA dari setiap sampel dielusi dalam 50 µL *buffer AE* yang sudah termasuk dalam *kit*. Metode ekstraksi DNA dari ctDNA dilakukan dengan menggunakan reagen *OIAamp Circulating Nucleic Acid Kit* (Qiagen, Cat. 55114) dan alat *OiaVac 24 Plus* sebanyak 4 plasma yang digunakan setiap penggerjaan.

Amplifikasi dengan *therascreen EGFR* Plasma RGQ Kit dari Qiagen menggunakan prinsip *real time PCR ARMS* dan Scorpion *therascreen EGFR* Plasma RGQ PCR Kit terdiri dari 1 assay kontrol dan 3 uji mutasi (T790M, delesi dan L858R). Kadar positif kontrol (PC), negatif kontrol (NTC) dan sampel plasma yang digunakan masing-masing dalam setiap pemeriksaan adalah 5 µL. Alat yang digunakan adalah *Rotor-Gene QMDx* dengan *software Rotor-Gene Q* versi 2.3.

HASIL

Jumlah subjek pada penelitian ini adalah sebanyak 100 subjek penelitian sejak April 2018 hingga Februari 2019. Usia termuda subjek penelitian ini adalah 32 tahun sedangkan tertua 80

tahun. Rata-rata usia subjek penelitian ini adalah 59,15 tahun dengan standar deviasi 8,95 tahun. Distribusi penyebaran suku pada penelitian ini adalah Toba 29 orang (29,0%), Karo 18 orang (18,0%), Mandailing 13 orang (13,0%), Jawa 21 orang (21,0%), Cina 3 orang (3,0%) dan Minang 1 orang (1,0%). Sebanyak 38 orang (38,0%) pekerjaan subjek penelitian ini adalah wiraswasta, petani 24 orang (24,0%), PNS/ pegawai swasta 15 orang (15,0%), Ibu Rumah Tangga (IRT) 16 orang (16,0%), buruh 3 orang (3,0%), guru 2 orang (2,0%), pegawai showroom 1 orang (1,0%) dan tukang becak 1 orang (1,0%).

Tabel 1. Distribusi umur, jenis kelamin, suku, pekerjaan indeks brinkman dan status merokok subjek penelitian

Karakteristik	N	%
Umur (rerata±SD)	59,15±8,95	
<40 tahun	3	3,0
40-60 tahun	48	48,0
>60 tahun	49	49,0
Jenis Kelamin		
Laki-laki	71	71,0
Perempuan	29	29,0
Suku		
Toba	29	29,0
Karo	18	18,0
Mandailing	13	13,0
Aceh	14	14,0
Jawa	22	22,0
Cina	3	3,0
Minang	1	1,0
Pekerjaan		
Wiraswasta	38	38,0
Petani	24	24,0
PNS/pegawai swasta	15	15,0
IRT	16	16,0
Buruh	3	3,0
Guru	2	2,0
Pegawai showroom	1	1,0
Tukang becak	1	1,0
Indeks Brinkman		
Berat	62	62,0
Sedang	10	10,0
Ringan	0	0,0
Status Merokok		
Merokok/Bekas	72	72,0
Tidak Merokok	28	28,0
Faktor Risiko		
Perokok	72	72,0
Perokok pasif	15	15,0
Kayu Bakar	7	7,0
Pestisida	3	3,0
Kapur Tulis	1	1,0
Dupa/Obat Nyamuk Bakar	2	2,0

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 72 orang (72,0%) adalah perokok dengan Indeks Brinkman (IB) berat 62 orang (62,0%), IB sedang 10 orang (10,0%), perokok pasif 15 orang (15,0%) sedangkan bukan perokok 28 orang (28,0%). Penelitian ini juga menilai faktor pajanan terhadap subjek penelitian dan didapatkan hasil sebanyak 7 orang (7,0%) terdapat pajanan dengan asap kayu bakar, pestisida 3 orang (3,0%), kapur tulis 1 orang (1,0%) dan asap dupa serta obat nyamuk 2 orang (2,0%). Distribusi umur, jenis kelamin, suku, IB, status merokok dan pekerjaan subjek penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Pada penelitian ini didapatkan dari 100 subjek penelitian, sebanyak 20 orang (20,0%) memiliki hasil mutasi positif dari biopsi jaringan sedangkan 80 orang (80,0%) negatif. Mutasi yang tersering didapat dari biopsi jaringan tersebut adalah 12 orang (12,0%) delesi ekson 19, 6 orang (6,0%) mutasi ekson 21 L858R, 1 orang (1,0%) mutasi ekson 21 L861Q, 1 orang (1,0%) mutasi campuran delesi ekson 19 dan mutasi ekson 21 L861Q serta tidak ada subjek penelitian yang mengalami mutasi di ekson 18 dan 20.

Tabel 2. Distribusi mutasi dari biopsi jaringan dan *liquid biopsy* ctDNA *liquid biopsy* ctDNA

Jenis mutasi	Hasil mutasi	
	Positif	Negatif
Biopsi jaringan	20 (20,0%)	80 (80,0%)
Delesi ekson 19	12 (12,0%)	
Mutasi ekson 21 L858R	6 (6,0%)	
Mutasi ekson 21 L861Q	1 (1,0%)	
Mutasi campuran (delesi ekson 19 dan mutasi ekson 21 L861Q)	1 (1,0%)	
Mutasi ekson 18 dan 20	0 (0,0%)	
<i>Liquid biopsy</i> ctDNA	15 (15,0%)	85 (85,0%)
Delesi ekson 19	12 (12,0%)	
Mutasi ekson 21 L858R	3 (3,0%)	
Mutasi ekson 18 dan 20	0 (0,0%)	

Dari pemeriksaan *liquid biopsy* ctDNA terhadap 100 subjek penelitian ini didapatkan hasil sebanyak 15 orang (15,0%) positif sedangkan 85 orang (85,0%) negatif. Distribusi mutasi yang didapat dari pemeriksaan *liquid biopsy* ctDNA yang didapat dari penelitian ini adalah sebanyak 12 orang (12,0%) mutasi delesi ekson 19, 3 orang (3,0%) mutasi ekson 21 L858R dan tidak ada subjek penelitian yang mengalami mutasi pada ekson 18

dan 20. Distribusi penyebaran mutasi dari biopsi jaringan dan *liquid biopsy* ctDNA pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 2.

Pada penelitian ini juga dinilai distribusi mutasi dari biopsi jaringan dan *liquid biopsy* ctDNA terhadap jenis kelamin subjek penelitian. Sebanyak 20 orang (20,0%) yang memiliki hasil mutasi positif dari biopsi jaringan didapatkan laki-laki 8 orang (40,0%) dan perempuan 12 orang (60,05). Dari 15 orang (15,0%) yang memiliki hasil mutasi positif dari *liquid biopsy* ctDNA didapatkan laki-laki 8 orang (8,0%) dan perempuan 7 orang (7,0%). Pada penelitian ini terhadap pasien yang memiliki hasil mutasi negatif dari biopsi jaringan dan *liquid biopsy* ctDNA juga dilakukan perhitungan statistik berdasarkan distribusi jenis kelamin. Sebanyak 80 orang (80,0) subjek penelitian yang memiliki hasil mutasi negatif dari biopsi jaringan didapatkan laki-laki 63 orang (63%) dan perempuan 17 orang (17%). Sebanyak 85 orang (85,0) subjek penelitian yang memiliki hasil mutasi negatif dari *liquid biopsy* didapatkan laki-laki 63 orang (63,0%) dan perempuan 22 orang (22%). Distribusi mutasi berdasarkan jenis kelamin pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Distribusi mutasi berdasarkan jenis kelamin

Jenis mutasi	Jenis kelamin		Total
	Laki-laki	Perempuan	
Biopsi jaringan			
Positif	8 (8,0%)	12 (12,0%)	20 (20,0%)
Negatif	63 (63,0%)	17 (17,0%)	80 (80,0%)
<i>Liquid biopsy</i> ctDNA			
Positif	8 (8,0%)	7 (7,0%)	15 (15,0%)
Negatif	63 (63,0%)	22 (22,0%)	85 (85,0%)

Penelitian ini juga menilai sensitivitas dan spesitifitas mutasi melalui ctDNA dan jaringan. Pada penelitian ini didapatkan hasil penggunaan ctDNA untuk mendeteksi mutasi EGFR memiliki tingkat sensitivitas 45,0% dan spesitifitas 92,5% yang berarti dari seluruh pasien dengan mutasi EGFR positif maka alat ctDNA hanya mampu mendeteksi sebesar 45% kasus sedangkan 55% kasus akan dideteksi sebagai mutasi EGFR negatif. Nilai prediksi positif ctDNA adalah 60,0% yang berarti dari seluruh pasien yang terdeteksi mutasi EGFR positif dari ctDNA hanya 60% kasus yang benar-benar mutasi EGFR positif pada saat sampel

jaringan diperiksa sehingga penggunaan ctDNA masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk digunakan sebagai standar pemeriksaan mutasi EGFR. Nilai akurasi diagnostik plasma ctDNA pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Tabel akurasi diagnostik plasma ctDNA

Mutasi ctDNA	Hasil		Total
	Positif	Negatif	
Positif	9	6	15
Negatif	11	74	85
Total	20	80	100
Sensitivitas=45,0%	PPV=60,0%		
Spesifisitas=92,5%	NPV=87,0%		

PEMBAHASAN

Subjek penelitian ini terdiri dari 71 orang (71,0%) laki-laki dan 29 orang (29,0%) perempuan. Penelitian ini sesuai dengan data kanker paru di Indonesia berdasarkan penelitian Syahruddin dari 1874 sampel penelitian didapatkan laki-laki 61,0%, perempuan 39% tetapi frekuensi mutasi EGFR lebih tinggi pada perempuan (52,9%) daripada laki-laki (39,1%). Penelitian kanker paru dari beberapa negara juga didapatkan prevalens kanker paru pada jenis kelamin laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan dan sesuai dengan data insidens kanker paru di *United Stated of America* (USA) tahun 2018.^{4,5}

Proporsi hasil mutasi biopsi jaringan yang didapat pada penelitian ini adalah 20,0%. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Syahruddin dkk dengan menggunakan sampel sitologi didapatkan frekuensi mutasi EGFR keseluruhan adalah 44,5% (95%: Koefisien Interval: 42,09-46,71). Sebanyak 57,1% dan 29,0% pasien dengan mutasi EGFR positif memiliki mutasi yang sensitif terhadap Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) insersi ekson 19, delesi ekson L858R dan mutasi yang tidak umum yaitu G719X, T790M dan insersi ekson 20. Sebanyak 29,0% pasien mengalami mutasi campuran EGFR yang umum dan tidak umum yaitu G719X, T790M dan L861Q. Penelitian yang dilakukan oleh Elhidsi dkk menyatakan bahwa mutasi EGFR positif pada pasien adenokarsinoma paru usia muda sebanyak 46 orang (70,8%) dan tidak ada mutasi (*wild type*) sebanyak 19 orang (29,2%). Mutasi EGFR positif pada

adenokarsinoma paru pada usia tua sebanyak 78 orang (51,6%) dan *wild type* sebanyak 77 orang (48,4%) dan terbanyak adalah pada delesi ekson 19.⁶

Wang dkk mendapatkan hasil proporsi mutasi ctDNA hanya 17 orang (12,6%) dari 134 pasien dengan metode ARMS.⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk memiliki metode yang sama dan hasil hampir identik dengan penelitian ini. Douillard dkk menggunakan metode yang sama mendapatkan hasil 105 pasien (16,1%) dari 652 sampel penelitian memiliki mutasi dari ctDNA.⁸ Huang dkk dengan metode Denaturing High Performance Liquid Chromatography (DHPLC) terhadap 822 sampel didapatkan sebanyak 270 pasien (32,1%) terdeteksi mutasi dari ctDNA.⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Oktaviyanti dan Sari dkk di Indonesia didapatkan hasil mutasi EGFR sebesar 34,0%.^{10,11}

Proporsi mutasi EGFR dari ctDNA pada penelitian ini didapatkan 15 pasien (15,0%) menggunakan metode teknologi *Real Time Polymerase Chain Reaction* (PCR) Scorpion-Amplified Refractory Mutation System (ARMS) dengan reagen *therascreen*. Hasil penelitian ini mirip dengan penelitian yang dilakukan oleh Reck dkk dengan menggunakan beberapa alat deteksi ctDNA pada 291 orang Jepang didapatkan hasil mutasi sebanyak 37 pasien (13,0%) sedangkan pada etnis Eropa didapatkan 82 mutasi dari ctDNA 903 pasien (8,4%) lebih rendah lebih rendah daripada yang didapatkan pada penelitian ini. Perbedaan hasil yang didapat tersebut dapat disebabkan karena perbedaan angka mutasi EGFR etnis Eropa berbeda dengan Asia yaitu 14,1% dan 38,4%.^{12,13}

Penelitian Ariola dkk di Spanyol mendapatkan hasil sensitivitas 45,5%, spesitivitas 96,7%, PPV 71,4% dan NPV 90,7%. Hasil positif palsu didefinisikan sebagai mutasi EGFR positif dalam plasma dan negatif dalam sampel tumor pada 4 orang pasien (2,8%). Ariola dkk menyimpulkan ctDNA dapat digunakan ketika jaringan tumor tidak tersedia tetapi memiliki keterbatasan pengujian mutasi EGFR dalam

pengaturan dunia klinisi sehingga perlu penambahan informasi mengenai hasil sumbang yang diamati. Stadarisasi dan laboran yang terlatih untuk melakukan karakterisasi molekuler pasien Kanker Paru pada Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) sangat diperlukan selain berbagai macam teknik pengujian yang tersedia dan perbedaan tingkat sensitivitas teknik pengujian.¹⁴

Hasil sensitivitas (45,0%), spesitivitas (92,5%), PPV (60,0%) dan NPV (87%) dari penelitian kami hampir sama dengan hasil uang didapat pada penelitian Ariolla dkk. perbedaan alat deteksi ctDNA yang digunakan dapat mempengaruhi sensitivitas dan spesitivitas yang dihasilkan mulai dari pra analitik seperti metode ekstraksi DNA dan analitik *realtime PCR*, NGS digital PCR. Perbedaan ini disebabkan karena setiap metode dan alat memiliki pendekatan berbeda dalam mendeteksi mutasi EGFR pada ctDNA dan terdapat beberapa metode yang hanya dapat mendeteksi mutasi yang telah diketahui serta tidak dapat mendeteksi mutasi yang langka.^{15,16}

KESIMPULAN

Nilai akurasi, sensitivitas, spesifisitas, PPV, dan NPV pemeriksaan ctDNA secara berturut-turut adalah 83,0%, 45,0%, 92,5%, 60,0%, dan 87,0%. Biopsi jaringan merupakan pilihan utama pada pasien kanker paru untuk mendeteksi mutasi EGFR. Penggunaan plasma ctDNA sebagai standar pemeriksaan mutasi EGFR masih memerlukan penelitian lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30
2. Kemenkes RI. Pedoman nasional pelayanan kanker 2014. Kemenkes RI [internet]. 2014 [diakses tanggal 12 Oktober 2017] Tersedia di:http://kanker.kemkes.go.id/guidelines_read.php?id=1&cancer=4;
3. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, et al. Intratumor heterogeneity

- and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012;366:883-92.
4. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9–29.
 5. Syahruddin E, Wulandari L, Muktiati NS, Rima A, Soeroso N, et al. Uncommon EGFR mutations in cytological specimens of 1,874 newly diagnosed Indonesian lung cancer patient. *Lung cancer.* 2018;9:25-34.
 6. Diaz LA Jr, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol.* 2014;32:579-86.
 7. Wang S, Han X, Hu X, Wang X, Zhao L, et al. Clinical significance of pretreatment plasma biomarkers in advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Chim Acta.* 2014;430:63-70.
 8. Huang Z, Wang Z, Bai H, Wu M, An T, et al. The detection of EGFR mutation status in plasma is reproducible and can dynamically predict the efficacy of EGFR-TKI. *Thorac Cancer.* 2012;3:334-40.
 9. Kustiyah OI. Mutasi EGFR pada pemeriksaan sitologi adenokarsinoma paru. *Berkala Kedokteran.* 2015;11:213-9.
 10. Sari L, Purwanto. Mutasi EGFR pada non-small cell lung cancer di Rumah Sakit Kanker “Dharmais”. *Indonesian Journal of Cancer.* 2016;10:131–6.
 11. Diaz LA Jr, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol.* 2014;32:579-86.
 12. Reck M, Hagiwara K, Han B, Tjulandin S, Grohe C, et al. ctDNA determination of EGFR mutation status in European and Japanese patients with advanced NSCLC: The ASSESS study. *J Thorac Oncol.* 2016;11:1682-9.
 13. Zhang Z, Stiegler AL, Boggon TJ, Kobayashi S, Halmos B. EGFR-mutated lung cancer: a paradigm of molecular oncology. *Oncotarget.* 2010;1:497-514.
 14. Arriola E, Larion AP, Gomes RG, Tain PD, Constenla M, et al. Comparison of plasma ctDNA and tissue/cytology based techniques for the detection of EGFR mutation status in advanced NSCLC: Spanish data subset from ASSESS. *Clin Transl Oncol.* 2018;20:1261-7.
 15. Taddei GL, Botti G, Adamo V, Murer B. Recommendations for mutational analysis of EGFR in lung carcinoma. *Pathologica.* 2010;102:119–26.
 16. Elhidsi M, Andarini SL, Hudoyo A. Profil mutasi epidermal growth factor receptor pasien adenokarsinoma paru usia muda. *J Respir Indo.* 2016;36:244-8.

Gambaran dan Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat pada Pasien Diabetes Melitus dan Non-Diabetes Melitus di RSUD Arifin Achmad

Dani Rosdiana¹, Dewi Anggraini², Indra Yovi³, Marlina Tasril¹

¹KJF/KSM Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Riau, RSUD Arifin Achmad, Pekanbaru

²KJF Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru

³KJF/KSM Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau, RSUD Arifin Achmad, Pekanbaru

Abstrak

Latar Belakang: Diabetes melitus (DM) dapat meningkatkan risiko reaktivasi tuberkulosis dan kejadian tuberkulosis resisten obat (TBRO). Prevalensi DM yang tinggi di provinsi Riau mengancam situasi TBRO. Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Arifin Achmad sudah menjadi rumah sakit rujukan untuk kasus TBRO sejak tahun 2014 sehingga pengobatan TBRO terutama pada pasien DM memerlukan evaluasi luaran dan efek samping yang muncul selama pengobatan. Evaluasi tersebut perlu dibandingkan dengan pasien TBRO non-DM. Tujuan dari penelitian ini untuk mengevaluasi dan menganalisis karakteristik pasien, konversi pemeriksaan basil tahan asam (BTA) atau kultur, efek samping obat dan hasil pengobatan.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru pada April-Oktober 2018. Sampel penelitian ini adalah semua pasien TBRO dari tahun 2014 hingga 2017. Penelitian ini dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok DM dan non-DM, kemudian dilakukan analisis perbedaan terhadap kedua kelompok tersebut.

Hasil: Jumlah sampel pada penelitian ini sebanyak 113 pasien TBRO yang menjalani pengobatan TBRO dan 61% pasien berjenis kelamin laki-laki. Data awal didapatkan 26,5% pasien TBRO memiliki komorbid DM dan efek samping mual muntah merupakan yang terbanyak dialami oleh semua subjek penelitian. Pada kelompok TBRO DM didapatkan kadar gula darah terkontrol 33,3%, efek samping berat mencapai 16,7%, konversi pada bulan kedua 40% serta pasien selesai pengobatan atau sembuh mencapai 30%.

Kesimpulan: Sebanyak 26,5% pasien TBRO mengalami komorbid DM. Tidak ditemukan perbedaan persentase efek samping obat yang muncul, konversi BTA pada bulan kedua dan hasil pengobatan antara kelompok TBRO DM dengan TBRO non-DM. (*J Respir Indo.* 2020; 40(3): 156-62)

Kata kunci: TBRO, diabetes melitus, efek samping obat, konversi, luaran

Profile and Evaluation of Multi Drugs Resistant Tuberculosis in Diabetes and Non-Diabetes Mellitus Patient at RSUD Arifin Achmad

Abstract

Backgrounds: Diabetes mellitus (DM) increases the risk of reactivation of tuberculosis included multi-resistant drug tuberculosis (MDR-TB). This situation is threatening Riau province due to the high prevalence of DM. Since 2014 Arifin Achmad Hospital as a referral hospital of MDR-TB management. It's treatment especially in DM patients, requires an evaluation of both outcome and side effects. This evaluation needs to be compared with non-DM MDR TB patients. The aim of this study was to evaluate and analyse patient's characteristic, conversion of smear or culture, drugs side effect and treatment outcome.

Methods: This is a cross sectional retrospective study in RSUD Arifin Achmad Pekanbaru on April-October 2018. Sample of this study were all patients from 2014 – 2017. This study was divided into 2 groups, namely the DM and non-DM groups, then analysed the differences between the two groups.

Results: There were 113 MDR TB patients had its treatment, which 61% of the patients were male. Baseline data show 26.5% of MDR TB patients have comorbid DM. The most common side effects were nausea and vomiting (100%) in all subjects. In the MDR TB DM group, we found included: well controlled plasma glucose level was 33.3%, severe side effects was 16.7%, conversion in the second month 40% and cured or complete treatment was 30%.

Conclusions: As many as 26,5% of MDR TB patients had DM comorbidity. There were no differences in the percentage of drugs side effects, smear conversion in the second month and treatment outcome between MDR TB DM and MDR TB non-DM group. (*J Respir Indo.* 2020; 40(3): 156-62)

Key words: MDR-TB, diabetes mellitus, drugs side effects, conversion, outcome

Korespondensi: Dani Rosdiana

Email: dr.danirosdiana123@gmail.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih menjadi persoalan kesehatan global. *World Health Organization* (WHO) menyatakan penyakit ini sebagai *global health emergency*, karena terdapat 10,4 juta kasus TB atau dengan kata lain terdapat 142 kasus per 100.000 penduduk pada tahun 1992.¹ Berdasarkan data epidemiologi, Asia Timur dan Asia Selatan-Tenggara menyumbang 46% kasus TB, India 27% kasus, Cina dan Indonesia 10% kasus TB. Sejarah pengobatan TB mengalami perkembangan pesat jenis maupun paduan obat.

Pada abad 19 banyak pasien TB meninggal tetapi sejak ditemukan antibiotik Streptomisin tahun 1944, dilanjutkan *para-aminosalicylic acid* (PAS) dan Isoniazid membuat hasil terapi TB menjadi lebih bagus. Penemuan Rifampisin menjadi kunci pengobatan karena dapat mengurangi lama pengobatan hingga 6 bulan. Resistensi yang muncul terhadap rifampisin menimbulkan masalah baru karena durasi pengobatan lebih lama sehingga efek toksisitas pengobatan juga meningkat.^{2,3}

Penggunaan antibiotik yang tidak bijak dapat menyebabkan terjadi resistansi terhadap antibiotik. Kasus TBRO diperkirakan terdapat 580.000 kasus dengan 250.000 kematian secara global hingga tahun 2016. Data WHO tahun 2018 melaporkan Indonesia berada di peringkat ke-7 kasus TBRO.¹ Tingkat keparahan TBRO mencapai puncak dalam 15 tahun terakhir sehingga dinyatakan sebagai pandemi global dan semakin diperburuk dengan kasus *Human Immunodeficiency Virus-Acquired Immunodeficiency Syndrome* (HIV-AIDS) terutama di negara-negara Afrika Selatan dan Sub Sahara.⁴

Infeksi DM dapat meningkatkan risiko tiga kali lipat terhadap infeksi TB. Pasien DM akan mudah terinfeksi akibat mudah reaktivasi dari fase laten menuju aktif dibandingkan non-DM.⁵ Provinsi Riau dengan prevalens DM peringkat ke tiga di Indonesia menghadapi beban ganda terhadap infeksi TB terutama TBRO. Kasus TBRO yang ditemukan di Provinsi Riau lebih dari 100 kasus positif dan beberapa kasus sedang menjalani pengobatan

hingga akhir tahun 2017. Kasus TBRO menimbulkan masalah secara pengobatan, keberhasilan pengobatan dan pembiayaan yang mahal meskipun kuantitas TBRO tidak sebanyak kasus Tuberkulosis Sensitif Obat (TBSO).

Penelitian yang dilakukan oleh Rifat dkk di Bangladesh⁶ menyatakan bahwa DM dapat menjadi faktor risiko terjadi TBRO selain merokok dan riwayat pengobatan TB. Koinfeksi TBRO-DM dapat menyebabkan hasil pengobatan menurun yang disebabkan karena waktu konversi lebih lama serta efek samping berat yang dialami selama pengobatan. Efek samping pengobatan TBRO sangat bervariasi akibat penggunaan antibiotik lebih dari 4 macam dan dalam jangka waktu lama. Rosdiana melaporkan sebuah laporan kasus seorang pasien koinfeksi TBRO-DM mengalami beberapa kali episode efek sumping yang berat selama 2 tahun pengobatan TBRO hingga memerlukan perawatan intensif.⁷

Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Arifin Achmad sebagai rumah sakit pelayanan TBRO layanannya sejak tahun 2014. Paduan terapi *multi-drugs* menimbulkan efek samping bervariasi mulai ringan hingga berat dan hingga saat ini belum ada evaluasi lebih lanjut terhadap efek sumping yang muncul, pola konversi kuman serta keberhasilan terapi (*outcome*) terutama pada kelompok pasien DM di Riau.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif potong lintang (*cross sectional*) di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru, Riau bulan April hingga Oktober 2018. Penelitian ini bertujuan mengetahui karakteristik pasien, efek sumping obat TBRO, konversi BTA atau biakan dan luaran pasien TBRO pada kelompok DM dan non-DM. Sampel penelitian ini adalah semua pasien positif TBRO dari hasil Tes Cepat Molekuler (TCM) dan konfirmasi biakan *drug sensitivity test* (DST) periode 2014 – 2017. Pasien dieksklusi jika rekam medis tidak lengkap.

Data awal diambil dari *E-Tb manager* kemudian dilakukan ekstraksi data secara lengkap dengan menggunakan data dari rekam medis. Semua data ditampilkan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi kemudian diklasifikasikan seperti kadar gula darah/haemoglobin A1c (HbA1c) DM terkontrol atau tidak terkontrol, konversi apusana atau biakan M.Tb. Dinyatakan berhasil konversi apabila terjadi konversi paling lambat pada akhir bulan kedua. Efek samping yang dialami oleh pasien diklasifikasi dalam dua katagori yaitu efek samping ringan-sedang dan berat serta luaran pasien diklasifikasikan sebagai sembuh, lengkap, *default*, tidak dievaluasi, gagal dan meninggal. Analisis data luaran pasien lebih lanjut akan dikategorikan menjadi tiga kelompok yaitu berhasil (sembuh atau lengkap), tidak berhasil (dropout, gagal, meninggal) dan sedang dalam pengobatan.

HASIL

Dari data *E-Tb manager*, didapatkan 140 pasien diagnosis TBRO dan 113 pasien dengan data rekam medis yang dapat dianalisis. Pada penelitian ini didapatkan rerata usia pasien koinfeksi TBRO-DM adalah 41-56 tahun (usia dewasa muda) yang tidak banyak berbeda dengan TBRO tanpa DM yaitu 27-52 tahun. Berdasarkan jenis kelamin presentase yang tidak memiliki DM lebih tinggi yaitu laki-laki (69,9%) dibandingkan perempuan (79,5%). Total komorbid DM pada pasien TBRO sebesar 26,5% dengan komposisi pasien laki-laki koinfeksi TBRO DM lebih banyak daripada perempuan. Distribusi usia dan jenis kelamin pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien TBRO DM dan TBRO Non-DM

Karakteristik	Koinfeksi TBRO-DM		TBRO Non-DM	
	N	%	N	%
Usia (Rerata±SD)	49,13±7,36		39,64±12,5	
<50 tahun	13	16,5	66	83,5
>50 tahun	17	50,0	17	50,0
Jenis kelamin				
Laki-laki	21	31,4	48	69,6
Perempuan	9	20,5	35	79,5

Pemeriksaan kadar gula darah puasa, 2 jam setelah makan dan kadar HbA1C dilakukan untuk mengontrol kadar glikemik pasien DM. Berdasarkan

kriteria Perkeni - *American Diabetes Association* (ADA) hanya 10 pasien (33,3%) yang memiliki kadar gula darahnya terkontrol. Paduan pengobatan TBRO memberi banyak efek samping mulai ringan hingga berat.

Pada penelitian ini didapatkan semua pasien TBRO kelompok DM maupun non-DM memiliki keluhan mual, tidak bisa makan hingga harus dirawat. Keluhan ringan lain yang banyak dialami adalah atralgia pada masing-masing kelompok (53% dan 46,9%). Efek samping berat yang dialami pasien berupa gangguan pendengaran baik *Sensory Neural Hearing Loss* (SNHL) maupun *Conductive Hearing Loss* (CHL) yaitu 36,6% pada kelompok DM dan 18% kelompok non-DM. Gangguan elektrolit-hipokalemi juga sering terjadi pada pasien koinfeksi TBRO-DM (23,3%) dan kelompok non-DM (13,25%) selain gangguan pendengaran. Kedua efek samping berat tersebut merupakan efek samping dari obat injeksi kanamisin ataupun kapreomisin. Data efek samping pasien koinfeksi TBRO-DM dan non-DM dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Efek samping TBRO pada pasien DM dan Non-DM

Efek Samping TBRO	DM		Non-DM	
	N	%	N	%
Mual	30	100	83	100
Reaksi Alergi	0	0	3	3,6
Anoreksia	2	6,6	2	2,4
Cephalgia	1	3,3	0	0
Diare	0	0	1	1,2
Athralgia	16	53,3	39	46,9
SNHL	8	26,6	7	8,4
CHL	3	10	8	9,6
Depresi	0	0	0	0
Hipokalemia	7	23,3	11	13,2

Ket: SNHL=Sensory Neural Hearing Loss,
CHL=Conductive hearing Loss.

Selama periode pengobatan, 1 pasien dapat mengalami >1 keluhan/efek samping.

Luaran atau hasil akhir pasien koinfeksi TBRO-DM tidak jauh berbeda dengan non-DM. Pasien dengan hasil akhir luaran sembuh (*cured*) dan lengkap memiliki nilai persentase hampir sama yaitu 30% sedangkan yang sedang atau masih menjalani pengobatan pada kelompok DM adalah 23,3% dan non-DM sebesar 39,8%. Pasien DM tidak ada yang mengalami gagal pengobatan TBRO sedangkan non-DM terdapat 1 pasien gagal pengobatan (*pre-Extensively Drugs Resistance/pre-XDR*). Pada kelompok DM didapatkan hasil angka

default atau *loss-to-follow up* sangat tinggi yaitu 26,7% sedangkan non-DM 21,7%. Hasil data tersebut diambil dengan menggunakan batas waktu status luaran pasien pada akhir bulan Desember 2017. Luaran atau hasil akhir pengobatan pasien koinfeksi TBRO-DM dan non-DM dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Luaran atau hasil akhir pengobatan koinfeksi TBRO-DM dan non-DM

Luaran/hasil akhir pengobatan	Koinfeksi TBRO-DM		TBRO non-DM	
	N	%	N	%
Sembuh (<i>cured</i>)	6	20,0	18	21,7
Lengkap	3	10,0	8	9,6
Dalam pengobatan	7	23,3	33	39,8
Gagal	0	0,0	1	1,2
Meninggal	3	10,0	5	6,0
<i>Default</i>	11	36,7	18	21,7
Jumlah	30	100,0	83	100,0

Ket: data diatas diambil dengan memakai batas waktu status luaran pasien pada akhir bulan Desember 2017

Hasil efek samping pengobatan yang sudah didapat pada penelitian ini kemudian dilakukan uji statistik analisis bivariat dan didapatkan tidak ditemukan perbedaan bermakna secara statistik pada pasien koinfeksi TBRO-DM dan non-DM. Hasil konversi apusan dan biakan dahak Basil Tahan Asam (BTA) pada akhir bulan kedua juga tidak ditemukan perbedaan bermakna secara statistik ($P=0,51$) dengan persentase yang tidak berhasil konversi di akhir bulan kedua lebih dari 50% pada kedua kelompok tersebut. Hasil analisis bivariat efek samping, konversi BTA dan luaran pengobatan dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Perbedaan konversi BTA, efek samping dan luaran pengobatan pada pasien koinfeksi TBRO-DM dan non-DM

Perbedaan	Koinfeksi TBRO-DM		TBRO Non-DM		<i>P</i>
	N	%	N	%	
Efek Samping					
Ringan-sedang	25	83,3	72	86,7	
Berat	5	16,7	11	13,3	0,761
Konversi BTA					
Berhasil	12	40,0	39	46,9	
Tidak berhasil	18	60,0	44	53,1	0,510
Luaran					
Berhasil	5	16,7	23	27,7	
Tidak berhasil	25	83,3	60	72,3	0,230

PEMBAHASAN

Prevalens koinfeksi TB-DM menimbulkan tantangan baru dalam tatalaksana klinis dan sistem kesehatan secara umum. Prevalens koinfeksi TBRO-DM di RSUD Arifin Achmad sebesar 26,5%

cukup menggambarkan koinfeksi TBRO-DM di Provinsi Riau. Presentase tersebut masih lebih rendah dibandingkan yang diperoleh Bashar dkk di New York (36%)⁸ dan Suradi dkk di Surakarta (33,3%).⁹ Penelitian yang serupa juga dilakukan oleh Burhan dkk di RS Persahabatan dan didapatkan hasil sebesar 18,8% yang artinya penelitian ini memiliki persentase prevalens yang lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian Burhan dkk.¹⁰ Pasien dengan DM berisiko terkena infeksi TB sebesar 2-5 kali dibandingkan pasien tanpa DM. Disfungsi sistem imun seluler seperti penurunan komplemen dan sitokin, sel Poli Morfo Nuklear (PMN), makrofag dan limfosit sering terjadi pada pasien DM sehingga penyakit DM harus ditatalaksana dengan baik.¹¹

Resistansi M.Tb yang terjadi berbeda dengan kuman non-TB. Pada kuman non-TB, resistensi terjadi melalui plasmid dan transposon sehingga terjadi dengan cepat. Resistensi M.Tb terjadi karena mutasi kromosom spontan resistan terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dalam jumlah sangat sedikit yaitu 1 diantara $10^6\text{-}10^8$ M.Tb tanpa mutasi sensitif terhadap OAT.¹² Pasien koinfeksi TB-DM memiliki jumlah bakteri lebih tinggi sehingga mutasi dan terjadi TBRO menjadi lebih tinggi dan menyebabkan waktu lebih lama dalam terapi TB. Penyebab yang lain akibat kadar rifampisin yang rendah (53%) pada pasien DM.¹³

Sebanyak 30 pasien DM dengan TBRO yang memiliki kadar gula darah terkontrol sebanyak 10 pasien (33,3%). Perhimpunan *American Diabetes Association* (ADA) menjelaskan bahwa seseorang dikatakan DM terkontrol jika HbA1c <7% atau kadar gula darah puasa 100-130 mg/dl.¹⁴ Penelitian Wijayanto dkk menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara kadar HbA1C >8% dengan TB paru. Wijayanto dkk mendapatkan hasil kadar HbA1C terbanyak adalah >8% (39,1%).¹⁵ Kontrol gula darah pada pasien koinfeksi TB-DM lebih sulit karena pilihan obat DM menjadi lebih rumit akibat interaksi antara OAT dengan *Obat Antidiabetes Oral* (OAD) seperti metformin yang dapat menimbulkan rasa mual dan sulfoniluria yang menurunkan efikasi OAT.¹¹ Penggabungan pemberian insulin dan Obat

Hipoflikemik Oral (OHO) dikatakan lebih dapat mengontrol kadar gula darah dibandingkan hanya OHO saja.¹⁵

Kelemahan pemberian insulin biasanya yang paling sering terjadi adalah karena tidak tersedia di semua layanan kesehatan terutama di layanan kesehatan primer selain itu pasien DM sering mengalami gastropati dan enteropati sehingga penyerapan obat dan absorpsi obat berkurang.¹¹ Penelitian lain menyatakan kontrol kadar gula darah pada penyakit TB memiliki peran dalam perkembangan TB. Peningkatan risiko TB paru BTA positif pada kadar HbA1C $\geq 7\%$ paling sering terjadi.¹⁵

Paduan pengobatan TBRO minimal terdiri dari 4 golongan antimikroba yang salah satunya merupakan obat injeksi dengan berbagai macam efek samping. Efek samping ini akan meningkatkan ketidakpatuhan pasien meminum obat mengakibatkan *drop out*. Efek samping paduan TBRO digolongkan menjadi efek samping ringan-sedang dan berat. Efek samping paling sering yang ditemukan adalah mual dan muntah. Seluruh sampel penelitian ini (113 orang) mengeluh memiliki riwayat mual dan muntah. Sebanyak 14,2% pasien DM maupun non-DM mengalami efek samping berat seperti gangguan elektrolit hipokalemia berat, gangguan pendengaran dan gangguan ginjal. Pasien TBRO yang mengalami efek samping berat harus dilakukan penyesuaian dosis obat hingga mengganti jenis obat.¹⁶ Pada pasien kelompok DM terdapat 5 pasien (16,7%) mengalami efek samping berat hingga dirawat di RS. Penelitian El Din dkk terhadap 107 pasien TB-MDR di Mesir tahun 2009-2012 menemukan efek samping OAT ototoksik sebanyak 17,8% dan keluhan gastrointestinal 53%.¹⁷

Edukasi awal efek samping sebelum memulai pengobatan sangat penting dipahami oleh pasien dan keluarga sehingga dapat meminimalkan angka *drop out*. Injeksi kanamisin berpotensi menyebabkan ototoksik, kapreomisin berpotensi gangguan elektrolit terutama hipokalemia yang sangat mengganggu pasien sementara, kedua obat tersebut merupakan komponen utama dari paduan

terapi TBRO (kelas A). Kedua efek samping tersebut diklasifikasikan sebagai efek samping berat bersifat *irreversible*.¹⁶

Penelitian Holland dkk tentang penggunaan 6 jenis obat tuberkulosis berbeda pada pasien TBRO mendapatkan hasil bahwa pirazinamid memiliki angka toksitas paling tinggi.¹⁸ Hampir semua pasien mengalami keluhan gastrointestinal mual dan muntah. Keluhan gastrointestinal tersebut hampir sama dengan yang dilaporkan peneliti lain di Surakarta dan Jakarta. Keluhan tersebut selain disebabkan karena efek samping OAT juga diperberat komplikasi DM di lambung yaitu gastropati dan efek samping metformin jika pasien mendapat obat tersebut sebagai antidiabetes oral.

Evaluasi luaran pengobatan pasien TBRO DM didapatkan hasil pasien yang sembuh dan pengobatan lengkap mencapai 30% sementara masih ada pasien yang sedang dalam masa pengobatan baik dengan paduan *long treatment* maupun *short treatment regimen*. Pada penelitian ini juga didapatkan angka *drop out* atau *loss of follow up* mencapai 36,7%, lebih tinggi dibanding kelompok non-DM (21,7%). Belum diketahui pasti penyebab angka *drop out* yang lebih tinggi pada kelompok TBRO-DM, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk megetahui penyebab *drop out* tersebut. Pengkajian mengenai fenomena *loss-to-follow up* menjadi perhatian mengingat putus obat akan meningkatkan risiko pre-XDR dikemudian hari. Liang dkk pada sebuah penelitian di Cina menyatakan bahwa pasien yang memiliki riwayat pengobatan berulang berpotensi menjadi TBRO 5,48 kali lebih sering dan pasien dengan riwayat pengobatan lebih dari 180 hari.¹⁹

Angka konversi sputum (baik apusan maupun biakan) pada kelompok DM dan non-DM digolongkan tidak berhasil. Kriteria dinyatakan berhasil jika pada akhir bulan ke-2 apusan BTA negatif. Pada pasien TBRO-DM, konversi apusan BTA maupun biakan yang berhasil hanya 40%. Angka tersebut jauh lebih rendah dibandingkan dengan data dari penelitian di RS Persahabatan sebagian besar kelompok TBRO DM mengalami konversi di bulan pertama.¹⁰

Terimakasih dan penghargaan kami sampaikan kepada pimpinan FK UR, manajemen RSUD Arifin Achmad, Klinisi KSM Penyakit Dalam dan Pulmonologi Respirasi, Mikrobiologi Klinik, Komite Farmasi Klinik dan semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

KESIMPULAN

Persentase komorbid DM pada pasien TBRO 26,5%. Efek samping yang paling sering dialami oleh pasien TBRO adalah gangguan gastrointestinal pada kedua kelompok. Efek samping berat berupa ototoksik dan gangguan elektrolit lebih sering dialami oleh pasien TBRO-DM walaupun secara statistik tidak bermakna perbedaannya. Konversi apusan atau biakan pada akhir bulan ke-2 mencapai 40% dan angka kesembuhan pada TBRO-DM masing-masing kelompok mencapai 30%. Tidak ada perbedaan bermakna secara statistik pada efek samping, konversi sputum dan luaran pasien pasien DM dan non-DM.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2016. World Health Organization [internet]. 2016 Tersedia di <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js23098en/>
2. Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis a historical perspective. Annals ATS. 2015;12:1749–59.
3. Saleri N, Dembele SM, Villani P, Cristina A, Cusato M, Bonkoungou V, et al. Systemic exposure to rifampicin in patients with tuberculosis and advanced HIV disease during highly active antiretroviral therapy in Burkina Faso. J Antimicrob Chemother. 012;67:469–72.
4. Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine. N Eng J Med. 2012;367:931–6.
5. Pal R, Ansari MA, Hameed S, Fatima Z. Diabetes mellitus as hub for tuberculosis infection: a snapshot. Int J Chronic Dis. 2016;2016:1-7.
6. Rifat M, Milton AH, Hall J, Oldmeadow C, Islam A, Husain A, et al. Development of multidrug resistant tuberculosis in Bangladesh: a case control study on risk factors. Plos One. 2014;9:2–8.
7. Rosdiana D. Tuberkulosis paru resisten obat dengan komorbiditas diabetes mellitus. J Kesehat Melayu. 2017;1:45-51.
8. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increase incidence of Multidrug Resistance Tuberculosis in diabetic patient on the bellevue chest service, 1987 to 1997. Chest. 2001;120:1514-9.
9. Suradi PW, Surjanto E. Hubungan antara Diabetes Mellitus dengan Multidrug Resistant pada penderita Tuberkulosis Di Surakarta. J Respir Indo. 2004;25:24-8.
10. Akaputra R, Burhan E, Nawas A. Karakteristik dan evaluasi perjalanan penyakit multidrug resistant tuberkulosis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus. J Respir Indo. 2013;33:92-102.
11. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis. 2007;45:428-35
12. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13:1320–30.
13. Rumende CM. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis. Acta Med Indones - Indones J Intern Med. 2018;50: 1-2.
14. American Diabetes Association. Criteria for type 2 diabetes diagnosis. Diabetes Care Journal. 2015;38:S8–16
15. Wijayanto A, Burhan E, Nawas A, Rochsismandoko. Faktor terjadinya tuberkulosis paru pada pasien diabetes mellitus tipe 2. J Respir Indo. 2015;35:1-11.
16. Kementerian Kesehatan RI. Petunjuk teknis pengobatan pasien TB resistan obat dengan paduan standar jangka pendek di Fasyankes

- TB resistan obat. Kementerian Kesehatan RI, 2017.
17. El Din MAT, El Maraghy AA, Hay A. Adverse reactions among patients being treated for multi-drug resistant tuberculosis at Abbassia Chest Hospital. Egypt J of Chest Dis Tuberc. 2015;64:939-52.
18. Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, Stout JE. Strategies for treating latent multiple-drug resistant tuberculosis: a decision analysis. Plos ONE. 2012;7:1-2.
19. Liang L, Wu Q, Gao L, Hao Y, Liu C, Xie Y, et al. Factors contributing to the high prevalence of multidrug-resistant tuberculosis: a study from China. Thorax. 2012;67:632-8.

Pengaruh Latihan Berjalan Berbasis Pedometer Terhadap Kekuatan Otot Quadriceps, Kualitas Hidup, Benefit dan Cost Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil

Jatu Aviani, Suradi, Ana Rima Setijadi

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

Abstrak

Latar belakang: Disfungsi otot quadriceps pada penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) disebabkan inflamasi sistemik atau lokal, hipoksia, hiperkapnia, penggunaan kortikosteroid, kekurangan nutrisi, ketidakseimbangan hormon anabolik/katabolik, stres oksidatif, kerentanan genetik, dan penurunan aktivitas harian. Penurunan kekuatan otot quadriceps menurunkan kapasitas latihan, aktivitas fisis, peningkatan sesak napas, dan penurunan kualitas hidup. Latihan olahraga berjalan kaki meningkatkan kekuatan otot quadriceps dan mengatasi deconditioning. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh latihan berjalan berbasis pedometer terhadap kekuatan otot quadriceps, kualitas hidup, benefit, dan cost pasien PPOK stabil.

Metode: Penelitian klinis dilakukan dengan desain kuasi-eksperiment pretest-posttest control group pada pasien PPOK stabil di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada September-November 2018. Pengambilan sampel dilakukan secara consecutive sampling. Subjek penelitian dibagi menjadi kelompok perlakuan dengan latihan berjalan berbasis pedometer selama enam minggu dan kelompok kontrol dengan rehabilitasi standar. Kekuatan otot quadriceps, skor SGRQ, LCDAL, dan cost dinilai pada awal dan setelah latihan jalan kaki pada kedua kelompok.

Hasil: terdapat 27 pasien PPOK stabil yang diikutkan dalam penelitian ini. Kelompok perlakuan menunjukkan peningkatan kekuatan otot quadriceps ($2,58 \pm 0,49$), penurunan skor SGRQ ($-23,39 \pm 6,60$), penurunan skor LCDAL ($-5,69 \pm 2,18$), dan terdapat cost effectiveness dibanding kelompok kontrol ($P < 0,005$).

Kesimpulan: Latihan berjalan berbasis pedometer selama 6 minggu dapat meningkatkan kekuatan otot quadriceps, kualitas hidup, benefit, dan cost effectiveness pasien PPOK stabil. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 163-72*)

Kata kunci: jalan kaki, PPOK stabil, kekuatan otot quadriceps, SGRQ, LCADL.

The Role of Pedometer Based Walking Latihan to Quadriceps Muscle, Quality of Life, Benefit and Cost in Stable COPD Patient

Abstract

Backgrounds: Quadriceps muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is caused by systemic or local inflammation, hypoxia, hypercapnia, corticosteroid use, nutritional depletion, anabolic/catabolic hormone imbalances, oxidative stress, genetic susceptibility, and decreased daily activity. Decreased quadriceps muscle strength reduces exercise capacity, physical activity, increases shortness of breath, and decreases quality of life. Exercise training of walking increases the quadriceps muscle strength and overcomes deconditioning. The purpose of this study was to analyze effect of pedometer-based exercise on quadriceps muscle strength, quality of life, benefits, and cost on patients with stable COPD.

Methods: A clinical study with quasi-experimental pre-post test control group design using consecutive sampling was performed in patients with stable COPD at Dr. Moewardi Hospital from September to November 2018. Subjects were divided into intervention group which were given pedometer based walking exercise for six weeks and control group with standard rehabilitation. Quadriceps muscle strength, SGRQ score, LCADL score, and cost effectiveness were measured before and after exercise.

Results: Twenty-seven of stable COPD patients were included in this study. The intervention groups showed increased quadriceps muscle strength ($2,58 \pm 0,49$), decreased SGRQ scores ($23,39 \pm 6,60$), decreased LCDAL scores ($-5,69 \pm 2,18$), and cost effectiveness compared to control group ($P < 0,005$).

Conclusions: Pedometer based walking exercise within six weeks increased quadriceps muscle strength, quality of life, benefit, and cost effectiveness in stable COPD patients. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 163-72*)

Keywords: walking, stable COPD, quadriceps muscle strength, SGRQ, LCDAL.

Korespondensi: Jatu Aviani
Email: jatudanaviani@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi masalah kesehatan di Indonesia dan diperkirakan tahun 2030 akan menjadi penyebab kematian ketiga di seluruh dunia. Definisi PPOK adalah penyakit yang dapat dicegah dan diobati, ditandai oleh hambatan aliran udara persisten yang bersifat progresif serta berhubungan dengan peningkatan respons inflamasi saluran napas dan paru terhadap partikel atau gas berbahaya. Hambatan aliran udara disebabkan oleh penyakit saluran napas ukuran kecil dan kerusakan parenkim.^{1,2}

Disfungsi otot skeletal pada pasien PPOK meliputi kelemahan otot, penurunan ketahanan, atau kelelahan otot yang menjadi keterbatasan utama pasien PPOK melakukan latihan. Faktor penyebab disfungsi otot adalah inflamasi sistemik atau lokal, hipoksia, hiperkapnia, penggunaan kortikosteroid, kekurangan nutrisi, ketidakseimbangan hormon anabolik/katabolik, stres oksidatif, kerentanan genetik dan penurunan aktivitas harian. Penelitian menyatakan disfungsi otot skeletal terlokalisasi di ekstremitas bawah yaitu otot *quadriceps*. Sesak napas dan gaya hidup sedenter pada pasien PPOK menyebabkan *deconditioning* pada otot *quadriceps*. Disfungsi otot *quadriceps* akan membatasi aktivitas karena metabolisme anaerobik awal menyebabkan produksi asam laktat sehingga menyebabkan ketidaknyamanan pada kaki. Penurunan kekuatan dan ketahanan otot *quadriceps* dapat menyebabkan penurunan kapasitas latihan, aktivitas fisis, intoleransi latihan, peningkatan sesak napas, dan penurunan kualitas hidup.^{3,4}

Kelainan paru dan otot skeletal menghambat ventilasi paru dan meningkatkan kebutuhan ventilasi selama latihan sehingga menimbulkan gejala terkait dengan latihan seperti sesak dan lemas. Gejala sesak dan lemas membuat latihan menjadi pengalaman tidak menyenangkan, sehingga pasien menghindari latihan, menyebabkan perubahan keadaan perasaan, depresi, dan mempercepat proses ke gaya hidup inaktif. *Deconditioning*

aktivitas fisis menjadi salah satu faktor kontribusi bermakna terhadap terjadinya gangguan struktur dan fungsi otot skeletal sehingga menyebabkan pasien terperangkap dalam lingkaran setan penurunan tingkat aktivitas fisis. Inaktivitas fisis pasien PPOK berhubungan dengan peningkatan angka mortalitas dan morbiditas.^{5,6}

Latihan olahraga dalam program rehabilitasi paru bermanfaat untuk meningkatkan kekuatan otot *quadriceps*, mengurangi frekuensi eksaserbasi, mengatasi dampak akibat *deconditioning* dan psikologis, memperbaiki kualitas hidup terkait kesehatan dan toleransi latihan. Modifikasi program rehabilitasi dengan biaya murah, bermanfaat jangka panjang, praktis, dan dapat dilaksanakan secara mandiri sangat penting untuk segera dikembangkan untuk memperbaiki kekuatan otot *quadriceps*. Alat ukur kekuatan otot *quadriceps* adalah dinamometer untuk menilai kekuatan otot secara dinamis.^{6,7}

Berjalan kaki menjadi alternatif rehabilitasi paru yang menjanjikan dengan strategi menggunakan peralatan minimal dan murah serta dapat menjangkau populasi pasien PPOK. Pedometer adalah alat sensor gerak untuk memantau aktivitas saat seseorang berjalan. Penelitian uji terkontrol acak (*randomized controlled trial/RCT*) oleh Mendoza dkk tahun 2014 menunjukkan pedometer efektif meningkatkan aktivitas fisis dan kualitas hidup pasien PPOK, serta sebagai terapi tambahan latihan pasien derajat berat. Program berjalan berbasis pedometer disarankan sebagai alternatif bagi pasien PPOK yang tidak dapat menjangkau rehabilitasi paru serta sebagai tambahan untuk meningkatkan dan mempertahankan perubahan perilaku setelah rehabilitasi paru.^{8,9}

Peneliti tertarik mengetahui manfaat latihan berjalan berbasis pedometer pada pasien PPOK. Peneliti membandingkan latihan berjalan berbasis pedometer secara mandiri dan tanpa latihan olahraga. Tujuan penelitian adalah mengetahui dan menganalisis perbedaan pengaruh latihan berjalan berbasis pedometer dan tanpa latihan pada kekuatan otot *quadriceps*, kualitas hidup, aktivitas harian (*benefit*), dan pengaruh pada *cost* pasien

PPOK stabil. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk memberikan alternatif program rehabilitasi paru yang murah dan mudah, dapat dilaksanakan secara mandiri di rumah, serta menjangkau pasien yang kesulitan mengakses rehabilitasi paru.

METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis dengan RCT menggunakan pendekatan desain *pretest* dan *posttest* pada kelompok perlakuan dan kontrol. Populasi target penelitian ini adalah pasien PPOK stabil. Populasi terjangkau adalah pasien PPOK stabil di poliklinik paru RSUD dr. Moewardi pada bulan Agustus 2018 sampai memenuhi jumlah sampel. Teknik pemilihan sampel dilakukan secara *purposive sampling*. Subjek penelitian dipilih berdasarkan ciri-ciri yang telah ditentukan (memenuhi kriteria inklusi). Penentuan sampel yang masuk ke masing-masing kelompok perlakuan adalah dengan *incidental sampling* atau *consecutive sampling*.

Subjek terdiri dari 27 pasien PPOK stabil yang terbagi menjadi 14 pasien pada kelompok kontrol (mendapatkan rehabilitasi standar/*pursed lip breathing*) dan 13 pasien pada kelompok perlakuan (mendapat latihan berjalan berbasis pedometer). Subjek penelitian dimasukkan ke masing-masing kelompok secara berurutan.

Kriteria inklusi pada kelompok kontrol adalah pasien PPOK stabil rawat jalan berjenis kelamin laki-laki maupun perempuan yang dibuktikan dengan rasio VEP₁/KVP pasca-bronkodilator <0,70, berusia 40-75 tahun, bersedia mengikuti penelitian secara tertulis dan bukan pegawai negeri sipil aktif. Kelompok perlakuan adalah pasien PPOK stabil rawat jalan berjenis kelamin laki-laki dan perempuan yang dibuktikan dengan rasio VEP₁/KVP pasca bronkodilator <0,70, berusia 40-75 tahun, bersedia mengikuti penelitian secara tertulis, mampu melakukan latihan berjalan selama 6 minggu sesuai dengan petunjuk dan bukan pegawai negeri sipil aktif. Kriteria eksklusi yaitu pasien dengan riwayat eksaserbasi dalam 1 bulan terakhir sebelum

penelitian, mempunyai penyakit neuromuskular yang secara bermakna menyebabkan hambatan berjalan, menderita gangguan kognitif, gagal jantung, dalam keadaan eksaserbasi (yaitu perburukan gejala yang memerlukan rawat inap), memiliki penyakit keganasan dan memiliki pekerjaan pegawai negeri sipil aktif. Kriteria diskontinu adalah pasien tidak terlacak lagi saat *follow-up*, mengundurkan diri, kepatuhan yang buruk dan motivasi yang rendah.

Pasien PPOK stabil yang datang ke poli paru RSUD Dr. Moewardi Suarakarta dilakukan pemeriksaan faal paru dengan spirometri dilanjutkan dengan uji bronkodilator, pengukuran kekuatan otot quadriceps, pengisian kuesioner St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), pengisian kuesioner London Chest of Daily Activity Living (LCDAL) serta pengisian kuesioner cost dan pendapatan. Pengisian kuesioner SGRQ dan LCDAL dilakukan oleh pasien dan didampingi oleh dokter apabila pasien mengalami kesulitan dalam pengisian kuesioner. Pasien diberi penjelasan bagaimana menggunakan pedometer dan diminta berjalan kaki selama 30 menit setiap hari selama 6 minggu serta mengisi *activity log book*. Pemeriksaan tingkat aktivitas harian *baseline* yang diambil adalah langkah rata-rata dalam satu minggu.

Tata cara pemakaian pedometer adalah pedometer diselipkan di ikat pinggang, lalu digunakan sepanjang 24 jam selama 7 hari, jumlah langkah harian dibaca pada pedometer dan ditulis pada *log book*. Subjek diberikan tugas untuk meningkatkan jumlah langkah harian setiap kali janji temu minimal 10% dari langkah harian rata-rata minggu sebelumnya. Instruksi target untuk meningkatkan langkah harian >6500 langkah/hari. Jika subjek telah mencapai langkah target berikutnya maka subjek diwajibkan untuk mempertahankan jumlah langkah harian.

Analisis data dilakukan menggunakan SPSS versi 21 for windows. Definisi pengaruh latihan berjalan pada penelitian ini dimaksudkan sebagai perbedaan nilai kualitas hidup, kekuatan otot quadriceps, dan produktivitas harian sebelum dan sesudah latihan latihan berjalan berbasis pedometer dan kelompok kontrol. Perbandingan

antara variabel bebas dan tergantung menggunakan uji beda. Uji beda adalah hasil uji untuk melihat perbedaan dua sampel. Penelitian ini menggunakan sampel berpasangan dan diuji dengan uji t berpasangan.

Efek pemberian latihan berjalan berbasis pedometer dan tanpa perlakuan terhadap kekuatan otot *quadriceps*, kualitas hidup, aktivitas harian, dan cost dianalisis statistik menggunakan uji teknik uji beda *pre-post* perlakuan (uji t berpasangan). Perbedaan nilai kekuatan otot *quadriceps*, kualitas hidup, aktivitas harian, dan cost sebelum dan sesudah latihan latihan berjalan berbasis pedometer dibandingkan tanpa latihan menggunakan uji t tidak berpasangan. Uji kemaknaan $P < 0,05$ adalah bermakna dan $P > 0,05$ tidak bermakna.

HASIL

Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi penelitian berjumlah 28 orang dibagi menjadi dua kelompok secara berurutan yaitu kelompok kontrol dan kelompok pedometer. Kelompok kontrol yaitu kelompok tanpa perlakuan dengan jumlah sampel 14 orang dan kelompok pedometer yaitu kelompok yang mendapatkan program latihan berjalan berbasis pedometer dengan jumlah sampel sebanyak 14 orang dengan 1 orang tidak dapat menyelesaikan penelitian karena mengundurkan diri selama periode penelitian.

Karakteristik subjek penelitian menggambarkan pasien antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol yang dilakukan uji beda untuk melihat homogenitas. Pada data berskala kategorik nominal dilakukan uji *chi-square* sedangkan data berskala kategorik ordinal dilakukan uji *Mann-Whitney*. Data berskala numerik berdistribusi normal menggunakan uji t tidak berpasangan dan keduanya disajikan dalam rerata \pm SD.¹⁰ Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Perbandingan perubahan kekuatan otot *quadriceps* pre-post mendapatkan nilai rerata kekuatan otot *quadriceps* pre $6,15\pm0,63$ dan post $8,73\pm0,67$ pada kelompok perlakuan. Uji t

berpasangan memperoleh nilai $P=0,001$ yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan kekuatan otot *quadriceps* yang bermakna pada *pretest* dan *posttest*.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok		<i>P</i>
	Perlakuan (n=13)	Kontrol (n=14)	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	9 (69,2%)	13 (92,9%)	
Perempuan	4 (30,8%)	1 (7,1%)	0,165 ¹
Usia	64,00 \pm 6,30	63,29 \pm 8,34	0,524 ²
Pendidikan			
Tidak Sekolah	1 (7,7%)	0 (0,0%)	
SD	5 (38,5%)	7 (50,0%)	
SMP	3 (23,1%)	1 (7,1%)	0,877 ²
SMA	2 (15,4%)	5 (35,7%)	
PT	2 (15,4%)	1 (7,1%)	
Pekerjaan			
Tidak Bekerja	5 (38,5%)	7 (50,0%)	
Bekerja	8 (61,5%)	7 (50,0%)	0,547 ¹
Indeks Brinkman IMT	344,62 \pm 350,82	406,00 \pm 289,28	0,421 ²
Gizi Kurang	4 (30,8%)	2 (14,3%)	
Gizi Normal	8 (61,5%)	8 (57,1%)	
Gizi Berlebih	1 (7,7%)	4 (28,6%)	
Komorbid			
HHD	0 (0,0%)	1 (7,1%)	
Hipertensi	3 (23,1%)	2 (14,3%)	
IHD	2 (15,4%)	0 (0,0%)	0,303 ¹
Tidak Ada	8 (61,5%)	11 (78,6%)	
%VEP ₁	58,36 \pm 18,29	52,94 \pm 18,77	0,455 ³
Klasifikasi %VEP ₁			
GOLD 1	2 (15,4%)	2 (7,1%)	
GOLD 2	7 (53,8%)	8 (57,1%)	
GOLD 3	3 (23,1%)	3 (21,4%)	0,573 ²
GOLD 4	1 (7,7%)	2 (14,3%)	
Terapi			
SABA	13 (100,0%)	14 (100,0%)	N/S ¹
LABA	12 (92,3%)	14 (100,0%)	0,481 ¹
Antikolinergik	2 (15,4%)	5 (35,7%)	0,385 ¹
Kortikosteroid inhalasi	10 (76,9%)	9 (64,3%)	0,678 ¹
Kortikosteroid sistemik	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/S ¹
Xantin	1 (7,7%)	2 (14,3%)	1,000 ¹

Ket: ¹Uji t tidak berpasangan; SD=sekolah dasar; SMP=sekolah menengah pertama; SMA=sekolah menengah atas; PT=perguruan tinggi; IMT=indeks massa tubuh; HHD=hypertensive heart disease; IHD=ischaemic heart disease; VEP₁=volume ekspirasi paksa detik pertama; GOLD=Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; SABA=short acting β agonist; LABA=long acting β agonist

Nilai rerata besar perubahan kekuatan otot *quadriceps* (selisih post-pre) adalah $2,58\pm0,49$ atau terdapat peningkatan kekuatan otot *quadriceps* sebesar 42,0%. Nilai rerata kekuatan otot *quadriceps* kelompok kontrol pada *pretest* adalah $5,93\pm0,70$ dan *posttest* $6,18\pm0,97$, dengan uji beda antara kekuatan otot *quadriceps* pre dan post didapatkan nilai $P=0,089$, yang menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna kekuatan otot *quadriceps* pre dan post pada kelompok kontrol.

Nilai rerata besar perubahan kekuatan otot quadriceps (selisih post-pre) pada kelompok kontrol adalah $0,25 \pm 0,51$ atau terdapat peningkatan kekuatan otot quadriceps sebesar 4,2%.

Tabel 2. Deskripsi dan perbandingan kekuatan otot quadriceps antara pre-post dan antara kelompok perlakuan dan kontrol

Kelompok	Rerata kekuatan otot quadriceps		P	Selisih
	Pretest	Posttest		
Perlakuan	$6,15 \pm 0,63$	$8,73 \pm 0,67$	$<0,001^1$	$2,58 \pm 0,49$
Kontrol	$5,93 \pm 0,70$	$6,18 \pm 0,97$	$0,089^1$	$0,25 \pm 0,51$
P	$0,389^2$	$<0,001^2$		$<0,001^2$

Ket: ¹Uji t tidak berpasangan

²Uji t berpasangan

Berdasarkan uji Shapiro-Wilk distribusi data antara kekuatan otot quadriceps pre-post serta selisih pada kelompok perlakuan dan kontrol memenuhi syarat normalitas sehingga digunakan uji t tidak berpasangan. Kekuatan otot quadriceps pretest pada kelompok perlakuan adalah $6,15 \pm 0,63$ sedangkan pada kelompok kontrol adalah $5,93 \pm 0,70$. Setelah dilakukan uji t tidak berpasangan didapatkan nilai $P=0,389$ sehingga kekuatan otot quadriceps pretest antar kelompok dinyatakan homogen.

Dari uji beda menggunakan uji t tidak berpasangan antara rerata kekuatan otot quadriceps posttest pada kelompok perlakuan ($8,73 \pm 0,67$) dan kelompok kontrol ($6,18 \pm 0,97$) didapatkan nilai $P<0,001$. Uji beda antara rerata selisih perubahan kekuatan otot quadriceps kelompok perlakuan ($2,58 \pm 0,49$) dan kelompok kontrol ($0,25 \pm 0,51$) didapatkan nilai $P<0,001$. Deskripsi dan perbandingan kekuatan otot quadriceps pretest dan posttest pada kelompok perlakuan dan kontrol dijelaskan lebih rinci pada Tabel 2.

Rerata skor SGRQ pada kelompok perlakuan pretest adalah $69,57 \pm 6,21$ dan posttest $46,18 \pm 5,26$. Uji Wilcoxon dilakukan pada skor SGRQ pre dan post kemudian didapatkan nilai $P=0,001$ yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan skor SGRQ yang bermakna pada kelompok perlakuan pre dan post. Nilai rerata besar perubahan skor SGRQ pada kelompok perlakuan adalah $-23,39 \pm 6,60$ atau terdapat peningkatan kualitas hidup sebesar 33,6%. Nilai rerata skor SGRQ pada kelompok kontrol pretest adalah $67,22 \pm 4,19$ sedangkan posttest

$65,49 \pm 4,48$. Setelah dilakukan uji Wilcoxon antara skor SGRQ pre dan post didapatkan nilai $P=0,018$ yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan skor SGRQ yang bermakna antara pre dan post pada kelompok kontrol.

Nilai rerata besar perubahan skor SGRQ (selisih post-pre) pada kelompok kontrol adalah $1,73 \pm 2,24$ atau terdapat peningkatan kualitas hidup sebesar 2,6%. Skor SGRQ pretest pada kelompok perlakuan adalah $69,57 \pm 6,21$ sedangkan pada kelompok kontrol $67,22 \pm 4,19$. Selanjutnya dilakukan uji Mann-Whitney dan diperoleh nilai $P=0,064$ sehingga skor SGRQ pretest antara kedua kelompok dinyatakan homogen.

Uji Mann-Whitney antara rerata skor SGRQ posttest pada kelompok perlakuan ($46,18 \pm 5,26$) dan kelompok kontrol ($65,49 \pm 4,48$) menghasilkan nilai $P<0,001$. Uji Mann-Whitney antara rerata selisih perubahan skor SGRQ pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol memperoleh nilai $P<0,001$. Deskripsi dan perbandingan skor SGRQ antara pretest dan posttest pada kelompok perlakuan dan kontrol dapat dilihat pada Tabel 3.

Skor benefit dinilai dengan menggunakan kuesioner LCDAL. Nilai rerata benefit pretest pada kelompok perlakuan adalah $30,38 \pm 8,76$ dan posttest $24,69 \pm 8,23$. Selanjutnya dilakukan uji beda antara benefit pre dan post menggunakan uji t berpasangan dan didapatkan nilai $P<0,001$ yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan skor benefit yang bermakna pada kelompok perlakuan pre dan post.

Tabel 3. Deskripsi dan perbandingan skor SGRQ antara pretest dan posttest serta antara kelompok perlakuan dan kontrol

Kelompok	Rerata skor SGRQ		P	Selisih
	Pretest	Posttest		
Perlakuan	$69,57 \pm 6,21$	$46,18 \pm 5,26$	$0,001^2$	$-23,39 \pm 6,60$
Kontrol	$67,22 \pm 4,19$	$65,49 \pm 4,48$	$0,018^2$	$-1,73 \pm 2,24$
P	$0,064^1$	$<0,001^1$		$<0,001^1$

Ket: ¹Uji Mann-Whitney

²Uji Wilcoxon

Nilai rerata perubahan benefit (selisih post-pre) pada kelompok perlakuan adalah $-5,69 \pm 2,18$ atau terdapat peningkatan produktivitas pasien sebesar 18,7%. Nilai rerata benefit pretest kelompok kontrol adalah $32,43 \pm 7,45$ sedangkan posttest $30,86 \pm 6,61$, kemudian dilakukan uji beda menggunakan uji Wilcoxon dan diperoleh nilai

$P=0,017$, yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna skor *benefit pretest* dan *posttest* pada kelompok kontrol.

Nilai rerata perubahan *benefit* pada kelompok kontrol adalah $-1,57 \pm 1,91$ atau terdapat peningkatan produktivitas pasien sebesar 4,8%. *Benefit pretest* pada kelompok perlakuan adalah sebesar $30,38 \pm 8,76$ dan kelompok kontrol $32,43 \pm 7,45$. Dari angka ini dilakukan uji *Mann-Whitney* dan dihasilkan nilai $P=0,713$ sehingga *benefit pretest* antara kedua kelompok dinyatakan homogen.

Pengaruh latihan berjalan berbasis pedometer pada *benefit* pasien PPOK stabil dilakukan dengan menggunakan uji *Mann-Whitney* antara rerata *benefit* post kelompok perlakuan ($24,69 \pm 8,23$) dan kelompok kontrol ($30,86 \pm 6,61$) didapatkan nilai $P<0,034$. Dilakukan uji beda menggunakan uji *Mann-Whitney* antara rerata selisih perubahan *benefit* kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol dan didapatkan nilai $P<0,001$. Tabel 4 menjelaskan deskripsi dan perbandingan *benefit* antara *pretest* dan *posttest* pada kelompok perlakuan dan kontrol.

Tabel 4. Deskripsi dan perbandingan *benefit* antara *pretest* dan *posttest* antara kelompok perlakuan dan kontrol

Kelompok	Rerata skor LCDAL		<i>P</i>	Selisih
	<i>Pretest</i>	<i>Posttest</i>		
Perlakuan	$30,38 \pm 8,76$	$24,69 \pm 8,23$	$<0,001^3$	$-5,69 \pm 2,18$
Kontrol	$32,43 \pm 7,45$	$30,86 \pm 6,61$	$0,017^2$	$-1,57 \pm 1,91$
<i>P</i>	$0,713^1$	$0,034^1$	$<0,001^1$	$0,713^1$

Ket: ¹Uji *Mann-Whitney*; ²Uji *Wilcoxon*; ³Uji t tidak berpasangan

Distribusi data *cost* pada kelompok perlakuan dan kontrol tidak memenuhi syarat normalitas maka uji beda kelompok tidak berpasangan yang digunakan adalah uji *Mann-Whitney*. Kelompok yaitu kelompok perlakuan memiliki *cost* lebih besar dengan biaya Rp. $1.397.387,4 \pm 153419,7$ dibandingkan kelompok kontrol dengan biaya Rp. $828.236,9 \pm 180956,7$. Dilakukan uji *Mann-Whitney* untuk hal ini dan diperoleh nilai $P=0,002$ sehingga dinyatakan terdapat perbedaan biaya perawatan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Deskripsi dan perbandingan biaya antara kelompok perlakuan dan kontrol seperti pada Tabel 5.

Berdasarkan Uji *Shapiro Wilk*, distribusi data antara skor pendapatan pre-post pada kelompok

perlakuan dan kontrol memenuhi syarat normalitas sehingga digunakan uji t berpasangan. Pada kelompok perlakuan didapatkan nilai rerata pendapatan pre $1,50 \pm 0,175$ dan post $1,55 \pm 0,160$, uji t berpasangan dan diperoleh nilai $P=0,053$ yang menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan perubahan pendapatan yang bermakna pada kelompok perlakuan pre dan post. Nilai rerata besar perubahan pendapatan adalah $0,05 \pm 0,066$ atau terdapat peningkatan pendapatan sebesar 3,3%.

Tabel 5. Deskripsi dan perbandingan *cost* antara kelompok perlakuan dan kontrol

Variabel	Kelompok		<i>P</i>
	Perlakuan (n=13)	Kontrol (n=14)	
Cost	$1397387,4 \pm 153419,7$	$828236,9 \pm 180956,7$	0,002

Ket: Uji *Mann Whitney*

Pada kelompok kontrol didapatkan nilai rerata pendapatan pre $1,59 \pm 0,264$ dan post $1,51 \pm 0,349$, kemudian dilakukan uji uji t berpasangan didapatkan nilai $P=0,039$, yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan perubahan pendapatan yang bermakna pre dan post pada kelompok kontrol. Nilai rerata besar perubahan pendapatan adalah $-0,08 \pm 0,109$ atau terdapat penurunan pendapatan pasien sebesar 5,0%. Deskripsi dan perbandingan pendapatan antara *pretest* dan *posttest* pada kelompok perlakuan dan kontrol dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Deskripsi dan perbandingan pendapatan pre dan post antara kelompok perlakuan dan kontrol

Kelompok	Rerata pendapatan per bulan (juta)		<i>P</i>	Selisih
	<i>Pretest</i>	<i>Posttest</i>		
Perlakuan	$1,50 \pm 0,175$	$1,55 \pm 0,160$	$0,053^2$	$0,05 \pm 0,066$
Kontrol	$1,59 \pm 0,264$	$1,51 \pm 0,349$	$0,039^2$	$-0,08 \pm 0,109$
<i>P</i>	$0,384^1$	$0,757^1$	$0,006^1$	$0,384^1$

Ket: ¹Uji t tidak berpasangan

²Uji t berpasangan

PEMBAHASAN

Penelitian melibatkan 28 orang pasien PPOK dengan 1 orang mengundurkan diri selama periode penelitian, sehingga subjek yang mengikuti penelitian hingga selesai dan dapat dianalisis adalah sebanyak 27 orang terdiri dari 14 orang dalam kelompok kontrol dan 13 orang dalam kelompok pedometer. Jenis kelamin pasien PPOK stabil dalam penelitian ini mayoritas laki-laki yaitu pada kelompok perlakuan berjumlah 9 orang (69,2%) dan kelompok

kontrol 13 orang (92,9%). Hasil ini sesuai dengan penelitian rehabilitasi paru terdahulu yang dilakukan Bertici dan Aphridasari. Bertici dkk dalam penelitiannya melibatkan subjek laki-laki 25 orang (83,3%) dan 5 orang (16,7%) perempuan.¹¹ Aphridasari dalam penelitiannya melibatkan subjek sebanyak 29 orang (87,9%) laki-laki dan 4 orang (12,1 %) perempuan.¹²

Rerata usia pasien PPOK stabil kelompok perlakuan adalah $64,00 \pm 6,30$ tahun dan kelompok kontrol $63,29 \pm 8,34$. Tingkat pendidikan pasien PPOK stabil dalam penelitian ini mayoritas SD yaitu pada kelompok perlakuan sebanyak 5 orang (38,5%) dan kelompok kontrol 7 orang (50,0%). Pekerjaan pasien PPOK stabil dalam penelitian ini beragam yakni petani, wiraswasta, dan pensiunan PNS. Jumlah subjek yang bekerja pada kelompok perlakuan ada 8 orang (61,5%) dan kelompok kontrol 7 orang (50,0%). Indeks massa tubuh pasien PPOK stabil dalam penelitian ini mayoritas gizi normal yakni 8 orang untuk masing-masing kelompok perlakuan (61,5%) dan kelompok kontrol (57,1%). Ada 8 orang (61,5%) pasien PPOK stabil yang memiliki komorbid pada kelompok perlakuan sedangkan kelompok kontrol ada 11 orang (78,6%).

Penilaian menggunakan *combined COPD assessment* berdasarkan GOLD 2018 dengan hasil group GOLD pasien PPOK stabil dalam penelitian ini mayoritas adalah grup D. Pada kelompok perlakuan ada 6 orang (46,2%) grup D dan kelompok kontrol ada 9 orang (64,3%). Klasifikasi derajat berat hambatan aliran udara berdasarkan %VEP₁ menurut GOLD dibagi menjadi empat yaitu GOLD 1 ($\geq 80\%$), GOLD 2 (50-79%), GOLD 3 (30-49%), dan GOLD 4 (<30%). Klasifikasi GOLD pasien PPOK stabil dalam penelitian ini mayoritas berada dalam GOLD 2, yakni pada kelompok perlakuan sebanyak 7 orang (53,8%) dan kelompok kontrol 8 orang (57,1%).

Terapi yang digunakan pada pasien PPOK stabil adalah SABA, LAMA, ICS, LABA, dan xantin. Berdasarkan uji statistik diketahui bahwa seluruh karakteristik subjek penelitian tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna sehingga karakteristik pasien pasien PPOK stabil antara kelompok

perlakuan dan kelompok kontrol adalah homogen. Hasil analisis data juga menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara variabel sebelum perlakuan pada kelompok kontrol dan perlakuan sehingga kondisi awal kedua kelompok sampel adalah homogen.

Otot *quadriceps* merupakan komponen utama untuk berjalan. Disfungsi otot *quadriceps* pada PPOK yang meliputi kelemahan otot, penurunan ketahanan, atau kelelahan otot adalah keterbatasan utama pasien PPOK untuk melakukan latihan. Disfungsi otot *quadriceps* adalah hasil akhir dari perubahan struktur otot, atrofi, pergeseran distribusi tipe serat, pengurangan kapasitas oksidatif, disfungsi mitokondria, dan pengurangan kapiler. Penelitian ini menggunakan program latihan berjalan berbasis pedometer selama 30 menit setiap hari selama 6 minggu untuk meningkatkan kekuatan otot *quadriceps*.

Hasil yang diperoleh menunjukkan nilai rerata kekuatan otot *quadriceps* kelompok perlakuan pada *pretest* adalah $6,15 \pm 0,63$ dan *posttest* adalah $8,73 \pm 0,67$, selanjutnya dengan uji t berpasangan didapatkan nilai $P=0,001$ yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan kekuatan otot *quadriceps* yang bermakna pada *pretest* dan *posttest*. Nilai rerata besar perubahan kekuatan otot *quadriceps* adalah $2,58 \pm 0,49$ atau terdapat peningkatan kekuatan otot *quadriceps* sebesar 42,0%.

Nilai rerata kekuatan otot *quadriceps* kelompok kontrol pada *pretest* adalah $5,93 \pm 0,70$ dan *posttest* $6,18 \pm 0,97$. Dengan nilai $P=0,089$ dapat dinyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan kekuatan otot *quadriceps* yang bermakna pre dan post pada kelompok kontrol. Nilai rerata perubahan kekuatan otot *quadriceps* adalah $0,25 \pm 0,51$ atau terdapat peningkatan kekuatan otot *quadriceps* sebesar 4,2%.

Minimum important difference untuk perubahan kekuatan otot *quadriceps* setelah rehabilitasi paru berdasarkan Holland tahun 2014 adalah 7,5 Nm (newton/menit).¹³ Penelitian ini menggunakan alat pengukur kekuatan otot *quadriceps* jenis *leg dynamometer* dengan satuan kilogram. Perbedaan bermakna pada kekuatan otot

quadriceps pasien PPOK stabil antara kelompok perlakukan dan kelompok kontrol menunjukkan bahwa pasien yang diberikan perlakuan mengalami peningkatan kekuatan otot *quadriceps* 42,0%. Angka ini lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol yang hanya 4,2% ($P<0,001$). Hasil penelitian Aphridasari pada pasien PPOK dengan perlakuan stimulasi elektrik pada otot *quadriceps* menunjukkan peningkatan sebesar 40,34%.¹²

Penelitian ini menunjukkan terdapat peningkatan yang bermakna kekuatan otot *quadriceps* pada kelompok perlakukan dibanding kelompok kontrol sehingga membuktikan bahwa program rehabilitasi paru berupa jalan kaki dengan bantuan pedometer efektif dalam meningkatkan kekuatan otot *quadriceps*. Peningkatan kekuatan otot *quadriceps* menyebabkan peningkatan aktivitas fisis pada pasien dengan cara memperbaiki metabolisme anaerob sehingga latihan berjalan berbasis pedometer dapat menjadi alternatif untuk memperbaiki *deconditioning* otot *quadriceps*.^{4,13}

Sesak napas, penurunan kapasitas latihan, penurunan fungsi paru, dan *deconditioning* otot *quadriceps* akan menurunkan aktivitas harian pasien PPOK sehingga dapat menurunkan kualitas hidup terkait kesehatan. Tingkat kualitas hidup pasien PPOK diukur menggunakan kuesioner kualitas hidup SGRQ. Kuesioner SGRQ mengandung 3 komponen yaitu gejala (*symptom*), aktivitas (*activity*), dan dampak (*impact*). Kuesioner SGRQ berisi 50 pertanyaan, yang terbagi menjadi domain gejala (pertanyaan 1-8), domain aktivitas (pertanyaan 11-17 dan 36-44), serta domain dampak (pertanyaan 9-10, 18-35 dan 45-50). Perhitungan skor responden merupakan total pengolahan dari 50 pernyataan. Latihan berjalan berbasis pedometer selama 6 minggu merupakan pilihan untuk memperbaiki kualitas hidup karena akan memperbaiki *deconditioning*, mengurangi sesak napas, dan memperbaiki kemampuan aktivitas harian.¹⁴⁻¹⁵

Uji Wilcoxon yang dilakukan untuk skor SGRQ pre dan post mendapatkan nilai $P=0,001$ yang menyatakan bahwa skor SGRQ pada kelompok perlakuan pre dan post berbeda bermakna (terdapat peningkatan kualitas hidup

sebesar 33,6%). Skor SGRQ menurut Jones dkk menunjukkan kualitas hidup normal bila berjumlah 10% dan kondisi abnormal bila hasil di atas 10%. Perubahan >4% setelah intervensi menunjukkan perubahan bermakna dalam kualitas hidup pasien.¹⁶ Penelitian ini menunjukkan perubahan bermakna pada kelompok perlakuan dengan peningkatan kualitas hidup sebesar 33,6% dibandingkan kelompok kontrol yang hanya 2,6%. Hasil ini sesuai dengan penelitian Rous dkk tahun 2008 yang menyatakan terdapat kenaikan nilai kualitas hidup setelah rehabilitasi paru pada pasien PPOK sebesar 62,11%.¹⁷

Penelitian ini juga menunjukkan terdapat penurunan skor SGRQ pada kelompok perlakukan setelah program latihan berjalan berbasis pedometer. Penurunan skor SGRQ ini menunjukkan perbaikan kualitas hidup sehingga membuktikan bahwa program latihan ini bermanfaat meningkatkan kualitas hidup seiring dengan perbaikan disfungsi otot *quadriceps*. Peningkatan kekuatan otot *quadriceps* dapat mengatasi dampak *deconditioning* sehingga pasien dapat lebih aktif. Kondisi ini selanjutnya akan memperbaiki kemampuan aktivitas harian pasien.¹⁶⁻¹⁸

Benefit merupakan manfaat rehabilitasi terhadap kemampuan aktivitas harian pasien dalam kehidupan sehari-hari yang diukur dengan kuesioner LCDAL. Program latihan berjalan berbasis pedometer berperan dalam meningkatkan *benefit* pada pasien PPOK karena memperbaiki kemampuan aktivitas harian.^{18,19} Nilai $P<0,001$ menyatakan bahwa terdapat perbedaan bermakna skor *benefit* pada *pretest* dan *posttest* kelompok perlakuan dengan peningkatan kemampuan aktivitas pasien sebesar 18,7%. Pada kelompok kontrol, uji Wilcoxon mendapatkan nilai $P=0,017$ yang menyatakan terdapat perbedaan bermakna skor *benefit* *pretest* dengan peningkatan kemampuan aktivitas pasien sebesar 4,8%.

Kuesioner LCDAL digunakan untuk menganalisis keterbatasan aktivitas harian akibat sesak napas. Skor LCDAL yang semakin tinggi menunjukkan semakin terbatasnya aktivitas harian pasien PPOK. Latihan berjalan selama 30 menit

setiap hari pada penelitian ini dapat memperbaiki nilai LCDAL sehingga pasien tidak terjebak dalam kondisi sedenter atau tidak aktif. Aktivitas fisis yang teratur dapat memperbaiki aliran darah otot, enzim oksidatif dan mitokondria yang berkontribusi pada kekuatan otot *quadriceps* dan kapasitas latihan pada pasien PPOK.²⁰⁻²²

Penghitungan *cost* pada penelitian rehabilitasi paru pada pasien belum banyak dilakukan. Hasil penghitungan pendapatan per bulan pada program perlakuan latihan berjalan berbasis pedometer berpengaruh bermakna pada pendapatan pasien PPOK stabil. Pasien yang diberikan perlakuan mengalami peningkatan pendapatan (3,3%) lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol yang pendapatannya justru menurun (5,0%). Kenaikan pendapatan ini disebabkan oleh meningkatnya kemampuan aktivitas kerja pada pasien yang mengalami peningkatan kekuatan otot *quadriceps*. *Cost* yang lebih besar pada kelompok perlakuan disertai dengan peningkatan pendapatan yang lebih besar dibandingkan kelompok kontrol menunjukkan bahwa rehabilitasi paru yang dilakukan di rumah dapat menjadi pilihan rehabilitasi pada pasien PPOK.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa *cost* yang dikeluarkan oleh kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan kelompok kontrol namun kondisi tersebut disertai dengan peningkatan kekuatan otot *quadriceps*, perbaikan kualitas hidup dan diikuti dengan *benefit* bagi pasien. Pendapatan bulanan kelompok perlakuan juga mengalami peningkatan walaupun biaya yang dikeluarkan untuk rehabilitasi paru juga lebih besar dibanding kelompok kontrol sehingga mungkin perlu dipikirkan alternatif *home based pulmonary rehabilitation* dengan *cost* yang lebih rendah.

KESIMPULAN

Latihan berjalan berbasis pedometer selama 6 minggu dapat meningkatkan kekuatan otot *quadriceps*, meningkatkan kualitas hidup, memberikan *benefit* dan efektivitas *cost* pada pasien PPOK stabil.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Capetown: Global initiative for chronic obstructive lung disease Inc; 2016. p.2-7.
2. Troosters T, Molen T, Polkey M, Rabinovich R, Vogiatzis I, Weisman I, et al. Improving physical activity in COPD: towards a new paradigm. *Respir Research*. 2013;14:1-8.
3. Bolton CE, Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R. British thoracic society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*. 2013;68:1-30.
4. Carlin BW. Pulmonary rehabilitation and chronic lung disease: opportunities for respiratory therapist. *Respir Care*. 2009;54:1091-8.
5. Alison JA, McKeough ZJ. Pulmonary rehabilitation for COPD: are programs with minimal latihan equipment effective? *J Thoracic Dis*. 2014;6:1606-14.
6. Choi B, Pak A, Choi J, Choi E. Daily step goal of 10.000 steps: a literature review. *Clin Invest Med*. 2007;30:146-51.
7. Mendoza L, Horta P, Espinoza J, Aguilera M, Balmacela N, Castro A, e tal. Pedometers to enhance physical activity in COPD: a randomized controlled trial. *Eur Respir J*. 2014;10:1-8.
8. Wright JL, Chung A. Pathology of chronic obstructive pulmonary disease:diagnostic features and differential diagnosis. In: Grippi MA, Ellias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, editors. Fisman pulmonary disease and disorder. 5th ed. New York: McGraw Hill; 2015. p.600-44.
9. Stockley RA, Mannino D, Barnes PJ. Burden and pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceeding of ATS*. 2009;6:524-6.
10. Dahlan M. Uji hipotesis komparatif variable numerik dan kelompok. In: Dahlan M, editor.

- Statistik untuk kedokteran dan kesehatan: deskriptif, bivariat, dan multivariate. 4 ed. Jakarta: Salemba Medika; 2009. p.59-83.
11. Bertici N, Mladinescu O, Oancea C, Tudorache V. The usefulness of pedometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2013;8:1-4.
 12. Aphridasari J. Pengaruh latihan training dan neuromuscular electrostimulation (NMES) terhadap derajat obstruksi dan kekuatan otot quadriceps pasien penyakit paru obstruktif kronik. [Thesis]. Departement of Pulmonology and Respiratory Medicine Medical Faculty: Sebelas Maret University. Surakarta; 2007.
 13. Holland AE. Time to adapt latihan training regimens in pulmonary rehabilitation a review of the literature. *Int J COPD*. 2014;9:1275-88.
 14. Nyberg A, Carvalho J, Bui KL, Saey D, Maltais F. Adaptations in limb muscle function following pulmonary rehabilitation in patients with COPD – a review. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2016;22(6): 342-50.
 15. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for pulmonary rehabilitation programs. United States of America; 2011. p.1-195.
 16. Jones PW, Brusselle G, Negro RWD, Ferrer M, Kardos P, Levy ML, et al. Healthrelated quality of life in patients by copd severity within primary care in Europe. *Respir Res*. 2010;3:57-67.
 17. Rous MR, Betoret RD, Aldas JS. Pulmonary rehabilitation and respiratory physiotherapy: time to push ahead. *Arch Broncopneumol*. 2008;44:35-40.
 18. Nascimento ESP, Sampaio LCM, Souza FSP, Dias FD, Gomes ELFD, Greiffo FR, et al. Home-based pulmonary rehabilitation improves clinical features and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J COPD*. 2015;10:645-53.
 19. Farias CC, Resqueti V, Fernando A, Dias L, Borghi-Silva A, Arena R, et al. Costs and benefits of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2014; 18:165-73.
 20. Gea J, Pascual S, Casadevall C, Levi MO, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorax Dis*. 2015;7:418-38.
 21. Nascimento E, Sampaio LMM, Souza F, Dias FD, Gomes E, Greiffo FG, et al. Home based rehabilitation improves clinical feature and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J COPD*. 2015;10:645-53.
 22. Widayastuti K, Makhabah DN, Setijadi AR, Sutanto YS, Suradi, Ambrosino N. Benefits and costs of home pedometer assisted physical activity in patients with COPD. A preliminary randomized controlled trial. *Pulmonol*. 2018;16:1-8.

Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luaran Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. Djamil Padang

Ibnu Arief Dafitri, Oea Khairsyaf, Irvan Medison, Yessy S. Sabri

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas,
RSUP dr. M. Djamil Padang

Abstrak

Latar belakang: Sepsis merupakan suatu komplikasi umum yang terjadi akibat infeksi serta dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien. Beberapa metode digunakan untuk mengevaluasi prognosis sepsis seperti skor quick Sequential Organ Failure Assesment (qSOFA), Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) dan prokalsitonin. Penelitian ini bertujuan mengetahui korelasi qSOFA dan NLR terhadap kadar prokalsitonin untuk memprediksi luaran pasien sepsis pneumonia di bangsal paru RSUP dr. M. Djamil Padang

Metode: Desain penelitian ini adalah potong lintang yang dilakukan pada pasien sepsis pneumonia dia bangsal paru RSUP dr. M. Djamil Padang pada September 2019 - Februari 2020. Skor qSOFA dinilai berdasarkan pemeriksaan fisis, sedangkan NLR dan prokalsitonin diukur dari pemeriksaan darah.

Hasil: Terdapat hubungan yang bermakna antara skor qSOFA dan kadar prokalsitonin ($r=0,409; P=0,006$). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara NLR dan kadar prokalsitonin ($r=0,232; P=0,134$). Terdapat hubungan yang bermakna antara skor qSOFA dan luaran pasien ($P=0,036$), tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar prokalsitonin dan luaran pasien ($P=0,249$) dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara NLR dan luaran pasien ($P=0,157$).

Kesimpulan: Skor qSOFA merupakan metode yang lebih dipertimbangkan dalam evaluasi luaran pasien sepsis pneumonia. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 173-81*)

Kata kunci: qSOFA, NLR, prokalsitonin, sepsis pneumonia, luaran.

Correlation of qSOFA and NLR to Procalcitonin Levels for Predicting Outcome of Pneumonia Sepsis Patients at RSUP dr. M. Djamil Padang

Abstract

Backgrounds: Sepsis is a common complication that occurs due to infection and can increase morbidity and mortality in patients. Several methods are applied to evaluate the prognosis of sepsis, such as quick Sequential Organ Failure Assesment (qSOFA) score, Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) and procalcitonin. This study aimed to determine correlation of qSOFA and NLR on procalcitonin levels to predict the outcome of pneumonia sepsis patients in the pulmonary ward of RSUP dr. M. Djamil Padang.

Methods: This was a cross sectional study of pneumonia sepsis patients in the pulmonary ward of the RSUP dr. M. Djamil Padang during September 2019 - February 2020. The qSOFA score was assessed based on physical examination, while both NLR and procalcitonin were measured from blood tests.

Results: There was a significant relationship between qSOFA score and procalcitonin levels ($r=0.409; P=0.006$). There were no significant correlation between NLR and procalcitonin levels ($r=0.232; P=0.134$). There was a significant correlation between qSOFA score and patient outcome ($P=0.036$), there was no significant relationships between procalcitonin levels and patient outcomes ($P=0.249$), and there were no significant correlation between NLR and patient outcomes ($P=0.157$).

Conclusions: qSOFA score was more considered method to evaluate the outcome of pneumonia sepsis patients. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 173-81*)

Keywords: qSOFA, NLR, procalcitonin, pneumonia sepsis, outcome.

Korespondensi: Ibnu Arief Dafitri

Email: ibnu.rief@gmail.com

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan komplikasi umum yang terjadi akibat infeksi dan dapat meningkatkan morbiditas serta mortalitas pada pasien. Angka kejadian sepsis terus mengalami peningkatan. Penelitian meta-analisis dari tahun 2003 hingga 2015 memperkirakan di seluruh dunia terdapat 31,5 juta kasus sepsis per tahun yang memerlukan perawatan rumah sakit, 19,4 juta diantaranya merupakan kasus sepsis berat dan berpotensi menyebabkan kematian pada 5,3 juta jiwa per tahun. Insiden sepsis di negara maju 437 per 100.000 jiwa per tahun dengan tingkat kematian di rumah sakit pada pasien sepsis dan sepsis berat di masing-masing adalah 17% dan 26%.¹

Community-acquired pneumonia (CAP) merupakan penyebab sepsis terbanyak dari beberapa penelitian. Sekira 40-50% pasien sepsis menunjukkan penyebab sepsis berasal dari infeksi saluran napas.² Data dari 4 rumah sakit di Indonesia yaitu RS Dr. Soetomo, RS Universitas Airlangga, RS Dr. Sulianti Saroso dan RS Dr. M. Djamil tahun 2013-2016 melaporkan jumlah kasus sepsis sebanyak 14.076 kasus dengan mortalitas sebesar 58,3%.³

Faktor penting dalam penatalaksanaan sepsis adalah identifikasi dini sehingga dapat diberikan terapi yang sesuai dan meningkatkan luaran yang lebih baik pada pasien sepsis serta syok septik.⁴ Diagnosis dini pada sepsis dapat terkendala karena tidak semua gejala sepsis selalu tampak (sulit diinterpretasikan) terutama pada pasien kritis. Penegakan diagnosis sepsis menjadi semakin sulit dengan keberadaan inflamasi sebagai akibat proses perjalanan penyakit lain.⁵

Berbagai penanda hayati (*biomarker*) telah dikembangkan untuk mendiagnosa sepsis. Penanda hayati untuk inflamasi sistemik seperti *C-Reactive Protein* (CRP), Laju Endap Darah (LED), hitung leukosit memberikan hasil yang tidak cukup sensitif dan spesifik pada infeksi bakteri. Penelitian Jekarl dkk melaporkan

sensitivitas dan spesifitas CRP (66,5% dan 50,8%), LED (56,2% dan 55,3%) dan hitung leukosit (41% dan 77,8%) pada pasien suspek infeksi.⁶ Kultur darah merupakan baku emas dalam diagnosis etiologis sepsis. Konfirmasi infeksi dengan kultur darah dilaporkan memiliki spesifitas yang tinggi (99%) namun memiliki sensitivitas yang lebih rendah (72%), serta memerlukan waktu yang lama (12-72 jam) sebelum pemeriksaan laboratorium hingga memperoleh hasil diagnosis (6-7 jam).⁷

Kadar prokalsitonin (PCT) dalam darah yang tinggi memberikan prediksi positif terhadap sepsis dan syok septik karena bakteri merupakan stimulus yang kuat terhadap produksi PCT.⁸ PCT banyak digunakan sebagai penanda hayati pada sepsis dan syok septik serta menunjukkan akurasi yang lebih baik. PCT dengan sensitivitas 98,47% dan spesifitas 98,47% dapat membedakan sepsis yang disebabkan bakteri dengan penyakit non infeksi.⁹ Kadar PCT sangat berhubungan dengan tingkat keparahan infeksi dalam memprediksi prognosis pasien.¹⁰ Penelitian Wang dkk tahun 2018 menyatakan bahwa PCT merupakan penanda yang paling akurat dalam penilaian prognostis pada sepsis pneumonia dengan sensitivitas 84,7% dan spesifitas 94,1%.¹¹

Walaupun dianggap sebagai penanda sepsis yang lebih baik, namun PCT memerlukan biaya relatif tinggi dan tidak selalu tersedia di berbagai rumah sakit. Sebaliknya, pemeriksaan darah lengkap cukup murah, cepat dan umum dilakukan. Selama proses sepsis, apoptosis sel B dan sel T menyebabkan penurunan jumlah limfosit dalam darah (limfopenia) yang dikaitkan dengan peningkatan mortalitas dan prediktor infeksi nosokomial. *Neutrofil Lymphocyte Ratio* (NLR) yang merupakan diferensiasi pemeriksaan darah rutin dapat dijadikan penanda pada pasien infeksi yang mengalami disregulasi respons imun. Penelitian Russell dkk menunjukkan peningkatan NLR yang progresif pada kelompok pasien sepsis yang mengalami peningkatan severitas

infeksi dengan tingkat akurasi 70% dalam memprediksi mortalitas.¹²

Bersamaan dengan diterapkannya Sepsis-3, diperkenalkan pula metode skor *quick Sequential Organ Failure Assesment* (qSOFA) untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi pasien sepsis di ruang rawat non intensif (ICU).¹³ Identifikasi skor qSOFA dapat dilakukan di samping tempat tidur tanpa sumber daya tambahan, sehingga dapat menjadi alat klinis dalam mengidentifikasi disfungsi organ pada pasien sepsis.¹⁴

Penelitian Song dkk menjelaskan bahwa berdasarkan data yang dipublikasikan setelah penerapan Sepsis-3 diperoleh validitas prediktif mortalitas di rumah sakit dari skor qSOFA secara statistik lebih besar dibandingkan dengan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) atau *Systemic Inflammation Response Syndrome* (SIRS) dalam menemukan pasien sepsis di luar ruang ICU. Sebanyak 82,8% pasien dengan skor qSOFA positif ($qSOFA \geq 2$) menunjukkan disfungsi organ akut dan meningkatkan risiko kematian. Skor qSOFA positif memberikan sensitivitas 51%, spesifitas 83% dan akurasi 74% dalam memprediksi mortalitas di rumah sakit.¹⁵

Hasil konsensus Sepsis-3 telah merekomendasikan skor qSOFA dalam penggunaan praktik klinis untuk mendiagnosis maupun prognosis sepsis, namun beberapa penelitian menunjukkan performa skor qSOFA yang rendah dalam mengevaluasi prognosis pasien sepsis. Penelitian Ronson dkk menyebutkan sensitivitas qSOFA 52%, spesifitas 81% dan akurasi 68% dalam memprediksi mortalitas di rumah sakit.¹⁶ Penelitian Tokioka dkk juga menyebutkan akurasi qSOFA 69% dalam memprediksi mortalitas di rumah sakit.¹⁷

Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang beragam dalam penerapan qSOFA dan NLR pada pasien sepsis, sehingga perlu dilakukan evaluasi kemampuan qSOFA dan NLR dalam menilai prognosis pasien sepsis dan

menentukan korelasinya terhadap PCT yang digunakan dalam diagnosis maupun prognosis pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

METODE

Desain penelitian ini adalah observasional dengan rancangan potong lintang terhadap pasien sepsis pneumonia yang dirawat di bangsal paru RSUP dr. M. Djamil Padang pada September 2019 hingga Februari 2020. Pemilihan subjek dilakukan dengan teknik konsektif. Kriteria inklusi yaitu usia ≥ 18 tahun, bersedia ikut dan menandatangani formulir persetujuan (*informed consent*) serta telah mendapat pemeriksaan klinis dan pemeriksaan laboratorium penunjang. Kriteria eksklusi yaitu sepsis yang disebabkan oleh infeksi selain pneumonia, pasien meninggal atau ditransfer ke ruang/rumah sakit lain sebelum memperoleh hasil pemeriksaan klinis dan laboratorium.

Data diolah menggunakan program IBM SPSS versi 22.0. Uji *chi-square* dilakukan untuk menilai perbedaan secara statistik dari dua variabel kategorik dengan nilai $P < 0,05$ dianggap bermakna. Uji korelasi *Spearman Rank* dilakukan untuk menguji hubungan dari dua variabel numerik.

HASIL

Dari hasil penelitian pada 43 subjek diketahui bahwa sebagian besar pasien sepsis pneumonia berjenis kelamin laki-laki (67,4%) dan memiliki rerata usia $59,21 \pm 13,89$ tahun. Penyakit komorbid terbanyak yang diderita adalah tuberkulosis (TB) (44,2%). Sebagian besar subjek (55,8%) memiliki skor $qSOFA=3$ lebih banyak ditemukan pada pasien sepsis pneumonia. Ditetapkan nilai titik potong NLR berdasarkan nilai titik tengah NLR yaitu 12,57. Sebagian besar subjek (51,2%) berada pada kategori $NLR \geq 12,57$. Berdasarkan kadar PCT, pasien sepsis pneumonia dikategorikan dalam kelompok *moderate* dan *high* masing-masing 15 subjek (34,9%), sedangkan kelompok *severe* sebanyak 13 subjek (30,2%) (Tabel 1).

Analisis diagnostik terhadap luaran pasien sepsis pneumonia menggunakan analisis Area

Under Receiver Operating Curve (AUROC) dan diperoleh akurasi qSOFA 0,689 dengan sensitivitas 60% dan spesifisitas 77,8%. Selain itu, diperoleh sensitivitas dan spesifisitas qSOFA lebih baik dibandingkan dengan NLR ataupun PCT (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik dasar pasien sepsis pneumonia

Karakteristik Dasar	N	%
Umur	59,21±13,89 ^a	
Jenis Kelamin		
Laki-laki	29	67,4
Perempuan	14	32,6
Komorbid		
CKD	1	2,3
Asma	1	2,3
Ca bronkogenik	4	9,3
CHF	1	9,3
Diabetes melitus	2	4,7
Parapneumonia efusi	1	2,3
Pneumotoraks	3	7,0
PPOK	9	20,9
TB paru	19	44,2
Kadar PCT	33,82±109,93 ^a	
Risiko Sepsis		
Low (<0,5 ng/dl)	0	0,0
Moderate (≥0,5ng/ml - <2ng/dl)	15	34,9
High (≥2 - <10 ng/dl)	15	34,9
Severe (≥10 ng/dl)	13	30,2
Skor qSOFA	2,56±0,50 ^a	
2	19	44,2
3	24	55,8
Rasio Netrofil/Limfosit (NLR)	16,32±4,49 ^a	
<12,57	21	48,8
≥12,57	22	51,2
Lama rawat	9,21±5,22 ^a	
Luaran		
Perbaikan	25	58,1
Meninggal	18	41,9

Ket: ^a=Rerata±SD; TB=tuberkulosis; CKD=chronic kidney disease; CHF=congestive heart failure; PPOK=pernyakit paru obstruktif kronik; PCT=prokalsitonin; qSOFA=quick Sequential Organ Failure Assesment

Tabel 3. Perbandingan parameter sepsis terhadap lama rawat dan luaran

Parameter	Lama Rawat (rerata±SD)	Luaran		Total	P
		Hidup	Meninggal		
qSOFA					
2	10,26±4,93	15 (78,9%)	4 (21,1%)	19 (44,2%)	
3	8,38±5,40	10 (41,7%)	14 (58,3%)	24 (55,8%)	0,032
NLR					
<12,57	10,48±5,41	15 (71,4%)	6 (28,6%)	21 (48,8%)	
≥12,57	8,00±4,85	10 (45,5%)	12 (54,5%)	22 (51,2%)	0,157
PCT					
≤2	10,53±5,58	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15 (34,9%)	
>2	8,50±4,98	14 (50,0%)	14 (50,0%)	28 (65,1%)	0,249

Ket: PCT=prokalsitonin; qSOFA=quick sequential organ failure assesment; NLR=neutrophil lymphocyte ratio

Tabel 4. Korelasi skor qSOFA dan NLR dengan prokalsitonin

Parameter	Prokalsitonin			Total	P
	Moderate	High	Severe		
qSOFA					
2	9 (60,0%)	9 (60,0%)	1 (7,7%)	19 (44,2%)	
3	6 (40,0%)	6 (40,0%)	12 (92,3%)	24 (55,8%)	0,007
NLR					
<12,57	10 (66,7%)	7 (46,7%)	4 (30,8%)	21 (48,8%)	
≥12,57	5 (33,3%)	8 (53,3%)	9 (69,2%)	22 (51,2%)	0,162

Ket: qSOFA=quick sequential organ failure assesment; NLR=neutrophil lymphocyte ratio

Tabel 2. Sensivitas dan spesifisitas penilaian sepsis serta nilai titik potong NLR

Penilaian Sepsis	Nilai Titik Potong	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	ROC (%)
qSOFA	-	60	77,8	68,9
NLR	12,57	60	66,7	65,1
PCT	-	44	77,8	60,9

Ket: ROC=receiver operating curve; PCT=prokalsitonin; qSOFA=quick sequential organ failure assesment; NLR=neutrophil lymphocyte ratio

Analisis lebih lanjut menggunakan uji *chi-square* menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara qSOFA terhadap luaran pasien ($P=0,032$), namun tidak terdapat hubungan yang bermakna pada NLR ($P=0,157$) dan prokalsitonin ($P=0,249$) terhadap luaran pasien seperti yang ditunjukkan pada Tabel 3. Hasil penelitian ini juga menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara skor qSOFA dengan kadar prokalsitonin ($P=0,007$) namun tidak berhubungan yang bermakna antara NLR dengan kadar prokalsitonin ($P=0,162$). Hasil uji korelasi *Spearman Rank* untuk menilai korelasi qSOFA terhadap PCT dan korelasi NLR terhadap PCT menunjukkan terdapat korelasi positif yang moderat dan bermakna secara statistik antara qSOFA dengan prokalsitonin ($r=0,409$; $P=0,006$) serta terdapat korelasi positif yang lemah dan tidak bermakna secara statistik antara NLR dengan prokalsitonin ($r=0,232$; $P=0,134$) seperti yang ditampilkan pada Tabel 4.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan rerata usia pasien sepsis pneumonia adalah 59 tahun dan sebagian besar adalah laki-laki (67,4%). Penelitian Raith dkk melaporkan hasil serupa dengan rerata umur pasien sepsis $62,9 \pm 17,4$ tahun.¹⁸ Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menyebutkan peningkatan insiden sepsis lebih banyak ditemukan pada pria dan kelompok lanjut usia.¹⁹

Komorbid terbanyak pada penelitian ini adalah TB paru (44,2%). Mishra dkk menyatakan bahwa TB paru dapat memperburuk kondisi paru dan mempercepat imunosupresi terutama pada pasien *immunocompromised* sehingga lebih mudah terkena infeksi sekunder bakteri lain. Infeksi TB paru bersama pneumonia pada pasien *immunocompromised* akan meningkatkan risiko kejadian sepsis yang dikaitkan dengan hiponatremia. Hiponatremia menyebabkan gangguan pada sekresi hormon anti-diuretik dan meningkatkan risiko kematian pada pasien sepsis.²⁰

Penelitian ini menemukan bahwa seluruh pasien sepsis menunjukkan disfungsi organ (qSOFA ≥ 2) dengan 55,8% pasien sepsis diantaranya memiliki qSOFA=3. Hasil yang serupa ditemukan pada penelitian Raith dkk yang menunjukkan skor qSOFA ≥ 2 ditemukan pada 54,4% pasien sepsis.¹⁸ Song dkk menyatakan bahwa qSOFA ≥ 2 berasosiasi terhadap terjadinya disfungsi organ akut dan memberikan hasil yang lebih baik untuk menentukan disfungsi organ pada pasien sepsis yang dirawat di ruang non-ICU dibandingkan kriteria SIRS.¹⁵

Penelitian ini menunjukkan sebanyak 51,2% pasien sepsis memiliki NLR tinggi (NLR $\geq 12,57$). Penelitian Russell dkk menjelaskan asosiasi antara nilai NLR yang tinggi dan keberadaan bakteremia pada pasien sepsis. Nilai NLR yang tinggi banyak ditemukan pada pasien meninggal dimana NLR >7 berasosiasi dengan risiko kematian.¹²

Seluruh pasien sepsis pada penelitian ini mengalami peningkatan kadar PCT. Sankar dkk menyatakan peningkatan kadar PCT menunjukkan tingkat keparahan sepsis dan disfungsi organ.²¹

Kadar PCT umumnya meningkat beberapa kali lipat dan akan bertahan selama proses inflamasi sistemik berlangsung. Peningkatan kadar PCT terlihat lebih jelas pada infeksi bakteri dibandingkan infeksi virus.²² Gupta dkk menjelaskan jenis bakteri penyebab infeksi memengaruhi kadar PCT pasien sepsis. Peningkatan kadar PCT umumnya dipengaruhi oleh jenis bakteri Gram negatif seperti *K. pneumoniae* dibandingkan bakteri Gram positif seperti *S. Aureus* dan MRSA.⁹

Sensitivitas qSOFA terhadap luaran diperoleh sebesar 60% dengan spesifisitas 77,8% dan akurasi 70%. Hasil ini sejalan dengan penelitian Maitra dkk yang memperoleh sensitivitas 48%, spesifisitas 83%, dan akurasi 71% pada qSOFA ≥ 2 .²³ Penelitian Machado dkk juga melaporkan sensitivitas qSOFA ≥ 2 sebesar 53,9%, spesifisitas 83,6% dan akurasi 75%. Hal ini menunjukkan sensitivitas qSOFA yang rendah dalam memprediksi mortalitas pasien.²⁴ Perbedaan nilai sensitivitas dan spesifisitas dapat disebabkan oleh variasi jumlah subjek penelitian, desain penelitian dan keterlibatan beberapa tempat dalam melakukan penelitian.

Sensitivitas dan spesifisitas NLR terhadap luaran pasien diperoleh masing-masing 60% dan 66,7% dengan akurasi 65,1% serta nilai titik potong NLR=12,57. Hasil serupa juga dijumpai pada penelitian Ljungstrom dkk yang memperoleh sensitivitas 64,7%, spesifisitas 60,8% dan akurasi 62,2% dengan nilai titik potong NLR=10. Pada nilai titik potong 3, NLR menunjukkan sensitivitas 95,1%, spesifisitas 11,7% dan akurasi 41,5%. Penelitian tersebut menjelaskan bahwa nilai NLR yang rendah dapat digunakan untuk menyingkirkan bakteri sebagai penyebab etiologis pada pasien kritis.²⁵ Faktor yang memengaruhi keragaman hasil NLR dalam menilai sepsis yaitu perbedaan nilai titik potong yang ditetapkan pada penelitian.

Sedangkan sensitivitas PCT terhadap luaran pasien diperoleh sebesar 44%, spesifisitas 77,8% dan akurasi 60,9% dengan nilai titik potong 2 ng/mL. Hasil serupa ditemukan pada penelitian Ljungstrom dkk dengan sensitivitas 32,1%, spesifisitas 89,5% dan akurasi 69,1% serta nilai titik potong PCT=2 ng/mL.²⁵ Selain itu, penelitian Zhou dkk juga

memperoleh sensitivitas PCT 90,2%, spesifitas 78,3% dan akurasi 87% dengan nilai titik potong 3,95 ng/mL.²⁶ Faktor yang memengaruhi perbedaan hasil PCT dalam menilai luaran pasien sepsis yakni rentang waktu pemeriksaan PCT yang beragam. Sankar dkk menemukan bahwa kadar PCT mulai meningkat dalam waktu 4 jam dan mencapai puncaknya dalam waktu 8–24 jam.²¹ Faktor lain yaitu perbedaan dalam jumlah sampel penelitian, desain penelitian dan penetapan nilai titik potong PCT.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata lama rawat pada kelompok qSOFA=2 adalah 10 hari dan kelompok qSOFA=3 adalah 8 hari. Skor qSOFA bermakna secara statistik untuk menilai mortalitas pasien ($P=0,032$), dimana kelompok pasien qSOFA=3 lebih banyak yang meninggal. Penelitian Ronson dkk menunjukkan rerata lama rawat pada kelompok qSOFA ≥ 2 yaitu 9 hari dan lebih banyak pasien yang meninggal.¹⁶ Hal serupa ditunjukkan pada penelitian Raith dkk yang menyebutkan peningkatan qSOFA secara signifikan meningkatkan risiko kematian ($P<0,001$).¹⁸ Penelitian lain oleh Jiang dkk melaporkan qSOFA ≥ 2 memiliki korelasi yang kuat dengan mortalitas pasien pneumonia, namun sensitivitas qSOFA rendah dalam mengidentifikasi kematian lebih dini pada pasien sepsis. Skor qSOFA umumnya digunakan oleh klinisi untuk menilai keberadaan disfungsi organ agar dapat memulai atau meningkatkan terapi yang memadai pada pasien dibandingkan untuk memprediksi mortalitas.²⁷

Berdasarkan parameter NLR pada penelitian ini, lama rawat pada pasien dengan NLR yang tinggi lebih singkat (8 hari) dibandingkan pasien dengan NLR yang rendah (10 hari). Meskipun NLR yang tinggi banyak ditemukan pada kelompok pasien sepsis yang meninggal, namun nilai NLR tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap luaran pasien ($P=0,157$). Penelitian Liu dkk melaporkan rerata lama rawat pasien sepsis selama 10 hari dan mortalitas pasien lebih tinggi pada nilai NLR $>23,8$. Terdapat hubungan nilai NLR yang bermakna terhadap mortalitas pasien ($P=0,0001^*$), sehingga peningkatan NLR menjadi indikator yang kuat dalam memprediksi severitas atau prognosis sepsis,

termasuk menilai respon inflamasi pasien. Neutrofil dan limfosit merupakan komponen utama sistem imun dalam melawan infeksi. Peningkatan jumlah neutrofil akibat infeksi dan penurunan jumlah limfosit akibat apoptosis selama periode sepsis akan menyebabkan kondisi inflamasi yang berkelanjutan dan menurunkan angka kesembuhan pasien.²⁸

Pada penelitian ini, rerata lama rawat pasien dengan PCT ≤ 2 ng/mL adalah 11 hari dan PCT >2 ng/mL adalah 9 hari. Sebagian besar pasien dengan PCT ≤ 2 ng/mL mengalami perbaikan, namun PCT tidak berhubungan bermakna terhadap peningkatan mortalitas ($P=0,249$). Penelitian Bishop dkk menunjukkan kadar PCT memiliki hubungan yang bermakna terhadap lama rawat ($P=0,0238$) dengan rerata lama rawat 13 hari pada pasien dengan PCT $\geq 1,5 \mu\text{g}/\text{dL}$ dan 17 hari pada pasien dengan PCT $<1,5 \mu\text{g}/\text{dL}$. Penelitian tersebut menyebutkan kadar PCT tidak menunjukkan hubungan yang bermakna terhadap luaran pasien ($P=0,5$).²⁹ Hal ini berbeda dengan pernyataan Meisner dkk yang menyebutkan peningkatan kadar PCT berkaitan dengan peningkatan risiko kematian.⁸ Shankar dkk juga menyebutkan perbedaan waktu dalam pengambilan serum PCT dapat memengaruhi hasil PCT. Kadar PCT pada hari pertama setelah admisi sering kali gagal dalam memprediksi prognosis, namun kadar PCT akan meningkat seiring dengan meningkatnya severitas sepsis dan disfungsi organ.²¹

Skor qSOFA yang tinggi berkaitan dengan peningkatan kadar PCT ($P=0,007$). Skor qSOFA memiliki korelasi yang positif, moderat dan bermakna secara statistik terhadap PCT ($r=0,409$; $P=0,006$). Hal ini serupa dengan penelitian Bathia dkk yang melaporkan pasien sepsis dengan skor qSOFA ≥ 2 secara langsung meningkatkan kadar prokalsitonin dan berasosiasi kuat terhadap peningkatan risiko kematian. Pasien dengan peningkatan kadar PCT >6 ng/mL akan memperburuk prognosis penyakit.³⁰ Penelitian Jonathan dkk di RS Hasan Sadikin Bandung menyatakan bahwa terdapat korelasi yang kuat dan bermakna antara skor SOFA dan kadar PCT ($r=0,557$, $P=0,0001^*$) pada pasien sepsis yang

dirawat di ruang ICU.³¹ Hasil berbeda dari penelitian Yunus dkk yang melaporkan korelasi yang lemah antara PCT dan skor SOFA. Pengukuran kadar PCT tunggal dalam 2 hari pertama rawat tidak memberikan prognostik yang bermakna. Kinetik PCT memberikan hasil prognostik lebih baik pada hari ketiga dibandingkan dengan perubahan kondisi klinis yang dievaluasi dengan kriteria SOFA.³²

Penelitian ini menunjukkan peningkatan nilai NLR tidak selalu berhubungan dengan peningkatan kadar PCT ($P=0,162$). Meskipun demikian terdapat korelasi yang positif, lemah dan tidak bermakna secara statistik antara NLR dengan PCT ($r=0,232$; $P=0,134$). Hasil serupa pada penelitian Jonathan dkk yang menyatakan terdapat korelasi yang lemah dan tidak bermakna antara NLR dan kadar PCT ($r=0,112$; $P=0,477$) pada pasien sepsis di ICU.³¹ Namun, penelitian Nurdani dkk di Surabaya menyatakan adanya korelasi yang kuat dan bermakna antara NLR dan kadar PCT ($r=0,68$; $P<0,01$) pada pasien sepsis.³³ Perbedaan hasil penelitian dapat disebabkan adanya perbedaan waktu pengukuran neutrofil, limfosit dan prokalsitonin. Neutrofil akan meningkat dalam sirkulasi dan jaringan yang terinfeksi beberapa jam (7-10 jam) setelah endotoksin dilepaskan oleh mikroba dan bertahan beberapa hari dalam sirkulasi. Kadar prokalsitonin meningkat dalam waktu 2 jam setelah stimulasi bakteri yang mencapai puncaknya dalam waktu 12-48 jam dan mengalami penurunan setelahnya.³⁴

Penelitian ini tidak mempertimbangkan terapi pengobatan yang telah diberikan pada pasien sepsis sebagai kriteria eksklusi untuk menilai NLR. Penelitian Karakonstantis dkk mengungkapkan terdapat jebakan dalam penggunaan NLR sebagai indikator sepsis. Pemberian obat-obatan seperti kortikosteroid dapat memengaruhi jumlah neutrofil dan limfosit.³⁵

Penelitian ini memiliki keterbatasan dalam jumlah subjek penelitian yang relatif sedikit, dilakukan di satu tempat penelitian serta tidak dilakukan randomisasi yang dapat menyebabkan terjadi bias. Sehingga terdapat kemungkinan faktor

lain yang memengaruhi skor qSOFA, nilai NLR dan PCT tidak dianalisis.

KESIMPULAN

Skor qSOFA merupakan parameter yang lebih baik dalam menilai luaran pasien sepsis pneumonia dibandingkan NLR atau PCT. Hasil penelitian menunjukkan skor qSOFA memiliki hubungan yang bermakna secara statistik terhadap kadar prokalsitonin. Penelitian ini juga menunjukkan nilai NLR tidak memiliki hubungan yang bermakna secara statistik terhadap kadar prokalsitonin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assesment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:259-72.
2. Ceccato A, Torres A. Sepsis and community-acquired pneumonia. *Annals Res Hosp.* 2018;2:1-8.
3. Purba AKR, Mariana N, Aliska G, Wijaya SH, Wulandari RR, Hadi U, et al. The burden and costs of sepsis and reimbursement of its treatment in a developing country: an observational study on focal infections in Indonesia. *Int J Infect Dis.* 2020;96:211-8.
4. Vincent JL, Mira JP, Antonelli M. Sepsis: older and newer concepts. *Lancet Respir Med.* 2016;4:237-40.
5. Vincent JL. The Clinical challenge of sepsis identification and monitoring. *PloS Med.* 2016;13:e1002022.
6. Jekarl DW, Lee SO, Kim MS, Kim YG, Woo SH, Lee WJ. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on sepsis-3. *J Clin Lab Anal.* 2019;33:e22996.
7. Ljungstrom L, Enroth H, Claesson BEB, Ovemyr I, Karlsson J, Fröberg B, et al. Clinical evaluation of commercial nucleic acid amplification tests in patients with suspected sepsis. *BMC Infectious Disease.* 2015;15:199.

8. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med* 2014;34:263-73.
9. Gupta S, Jaswani P, Sharma RK, Agrawa S, Prasad N, Sahu C, et al. Procalcitonin as a diagnostic biomarker of sepsis: a tertiary care center experience. *J Infect Public Health*. 2019;12:323-9.
10. Szederjesi J, Almasy E, Lazar A, Hutanu A, Badea I, Georgescu A. An evaluation of serum procalcitonin and c-reactive protein levels as diagnostic and prognostic biomarkers of severe sepsis. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2015;1:147-53.
11. Wang Y, Wang D, Fu J, Liu Y. Predictive value of SOFA, qSOFA score and traditional evaluation index on sepsis prognosis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2017;29:700-4.
12. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, Bulteel NS, Schuetz P, de Jager CPC, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2019;78:339-48.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
14. Rudd KE, Seymour CW, Aluisio AR, Augustin ME, Bagenda DS, Beane A, et al. Association of the quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment (qSOFA) score with excess hospital mortality in adults with suspected infection in low and middle country. *JAMA*. 2018;319:2202-11.
15. Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee JH. Performance of the quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22:28.
16. Lo RSL, Leung LY, Brabrand M, Yeung CY, Chan SY, Lam CCY, et al. qSOFA is a poor predictor of short-term mortality in all patients: a systematic review of 410,000 patients. *J Clin Med*. 2019;8:61.
17. Tokioka F, Okamoto H, Yamazaki A, Itou A, Ishida T. The prognostic performance of qSOFA for community-acquired pneumonia. *J Intensive Care*. 2018;6:46.
18. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA*. 2017;317:290-300.
19. Kemker JA, Martin GS. The changing epidemiology and definitions of sepsis. *Clin Chest Med*. 2016;37:165-79.
20. Mishra R, Patel HK, Singasani R, Vakde T. Tuberculosis septic shock, an elusive pathophysiology and hurdles in management: a case report and review of literature report. *World J Crit Care Med*. 2019;8:72-81.
21. Sankar V, Webster NR. Clinical application of sepsis biomarkers. *J Anesth*. 2012;27:269-83.
22. Nargis W, Ibrahim M, Ahamed BU. Procalcitonin versus c-reactive protein usefulness: as biomarker of sepsis in ICU patient. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014;4:195-9.
23. Maitra S, Som A, Bhattacharjee S. Accuracy of quick sequential organ failure assessment (qSOFA) score and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria for predicting mortality in hospitalized patients with suspected infection: a meta-analysis of observational studies. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:1123-9.
24. Machado FR, Cavalcanti AB, Monteiro MB, Sousa JL, Bossa A, Bafi AT, et al. Predictive accuracy of the quick sepsis-related organ failure assessment score in Brazil: a prospective multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:789-98.
25. Ljungstrom L, Pernestig A, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, c-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PloS One*. 2017;12:e0181704.
26. Zhou H, Guo S, Lan T, Ma S, Zhang F, Zhao Z. Risk stratification and prediction value of

- procalcitonin and clinical severity score for community-aquired pneumonia in ED. Am J Emerg Med. 2018;36:2155-60.
27. Jiang J, Yang J, Jin Y, Cao J, Lu Y. Role of qSOFA in predicting mortality of pneumonia. Medicine (Baltimore). 2018;97:e12634.
 28. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic significant of neutrophil to lymphocyte ratio in patient with sepsis. Mediators of Inflamm. 2016;2016:8191254:1-8.
 29. Bishop BM, Bon JJ, Triensi TL, Pasquale TR, Martin BR, File TM Jr. Effect of introducing procalcitonin on antimicrobial therapy duration in patients with sepsis and/or pneumonia in the intensive care unit. Ann Pharmacother. 2014;48:577-83.
 30. Bhatia MS, Attri R, Kant KR, Sharda SC. Correlation of quick SOFA score and procalcitonin with mortality in the emergency department. JAMMR. 2020;32:64–9.
 31. Jonathan, Pradian E, Zulifariansyah A, et al. Correlation between neutrophil-lymphocyte count ratio and procalcitonin in sepsis and septic shock. Majalah Kedokteran Bandung. 2019;51:165-71.
 32. Yunus I, Fasih H, Wang Y. The use of procalcitonin in determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. PloS One. 2018;13:e0206527.
 33. Nurdani A, Hadi U, Arfijanto MV, Rusli M, Bramantono, Miftahussurur, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and procalcitonin levels in sepsis patients. The New Armenian Medical Journal. 2019;13:48–54.
 34. Arif SK, Rukka ABS, Wahyuni S. Comparison of neutrophils-lymphocytes ratio and procalcitonin parameters in sepsis patient treated in intensive care unit Dr. Wahidin Hospital, Makassar, Indonesia. J. Med. Sci. 2017;17:17-21.
 35. Karakonstantis S, Kamelaki D, Tzagkarakis E, Lidakis C. Pitfalls in studies of eusinopenia and neutrophil-to-lymphocyte count ratio. Infect Dis (Lond) 2018;50:163-74.

Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)

Widya Wasityastuti¹, Andika Dhamarjati², Siswanto^{1,3}

¹Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan,
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

²Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan,
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

³Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada,
Sleman

Abstrak

Penyakit yang disebabkan oleh coronavirus yang baru ditemukan, dikenal sebagai Coronavirus Disease 2019 (Covid-19), telah dinyatakan sebagai pandemi oleh organisasi kesehatan dunia (WHO). Penyakit baru ini disebabkan oleh severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Wabah dimulai pada akhir Desember 2019 dan tidak membutuhkan waktu lama sampai menyebar ke lebih dari 200 negara di dunia dengan lebih dari 4 juta kasus yang dikonfirmasi hingga saat ini. Jumlah itu terus meningkat seiring berjalannya hari, diikuti dengan meningkatnya jumlah kematian. Di antara semua pasien yang terinfeksi, kelompok usia lanjut adalah salah satu populasi yang rentan. Berbagai penelitian melaporkan bahwa risiko infeksi meningkat dua kali lipat pada kelompok usia lanjut. Karakteristik yang rentan terhadap infeksi ini dapat disebabkan oleh sistem kekebalan yang lemah sehingga populasi ini tidak memiliki kemampuan untuk melawan infeksi. Penurunan fungsi sistem kekebalan pada lansia dikenal sebagai imunosenesens. Tujuan dari ulasan naratif ini adalah untuk memahami efek imunosenesens dalam immunopatogenesis dan kerentanan pada lanjut usia yang terpajang infeksi COVID-19. (*J Respir Indo.* 2020; **40**(3): 182-91)

Kata kunci: covid-19, imunosenesens, sistem imun, lanjut usia.

Immunosenescence and The Susceptibility of The Elderly to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)

Abstract

A new disease caused by a newly-found coronavirus, known as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), has been declared as a pandemic by World Health Organization (WHO). This new disease is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The outbreak started in late December of 2019 and it did not take a long time until it spread to more than 200 countries in the world with over 4 million confirmed cases to date. The number keeps skyrocketing as day passes, followed by the increasing number of fatalities. Among all of the infected patients, elderly is one of the vulnerable populations. Studies reported that the risk of infection is doubled in older people. This infection-susceptible characteristic may be due to the weak immune system, therefore they lack the capabilities to fight the infection. The deterioration of immune system in elderly is known as immunosenescence. The aim of this literature review is to understand the effect of immunosenescence in the immunopathogenesis and susceptibility of elderly who are exposed to COVID-19 infection. (*J Respir Indo.* 2020; **40**(3): 182-91)

Keywords: covid-19, immunosenescence, immune system, elderly.

Korespondensi: Widya Wasityastuti
Email: wasityastuti@ugm.ac.id

PENDAHULUAN

Sejak akhir bulan Desember 2019 lalu, mulai merebak suatu wabah penyakit baru di Wuhan, China, yang saat ini disebut sebagai *coronavirus disease 2019* (COVID-19). Etiologi dari penyakit baru ini adalah *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), dari kelompok betacoronavirus.¹ Penyakit ini menyebar dengan cepat sehingga pada bulan Maret 2020, organisasi kesehatan dunia (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemik global.² Proses deteksi COVID-19 dapat berasal dari spesimen yang didapatkan dari apusan nasal atau nasofaring, sputum, dan hasil aspirasi saluran napas bawah termasuk *bronchoalveolar lavage* (BAL).³

Dilansir dari laman WHO per tanggal 15 Mei 2020, COVID-19 sudah merambah hingga 216 negara di dunia dengan total kasus lebih dari 4,3 juta dan berujung kematian pada lebih dari 297 ribu kasus.² Semua kelompok usia mempunyai potensi untuk terinfeksi virus SARS-CoV-2, tetapi ada kelompok yang lebih rentan, misalnya kelompok usia lanjut (usia di atas 60 tahun).⁴ Hal tersebut disebabkan karena terdapatnya penurunan dan penuaan fungsi sistem imun yang disebut sebagai imunosenesens. Imunosenesens bersama dengan komorbid yang ada pada kelompok lanjut usia (hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular, penyakit paru kronik, dan kanker) juga meningkatkan angka fatalitas kasus secara signifikan pada populasi ini.⁵

Data dari WHO menunjukkan bahwa 95% kematian terjadi pada populasi usia di atas 60 tahun dan 8 dari 10 kematian yang terjadi tersebut mempunyai paling tidak satu komorbidit.⁶ Hal ini menjadi lebih penting untuk dibahas karena tingginya populasi lanjut usia. Jumlah populasi lanjut usia di Indonesia saat ini mencapai 21 juta individu dan angka ini terbesar di Asia Tenggara.⁷

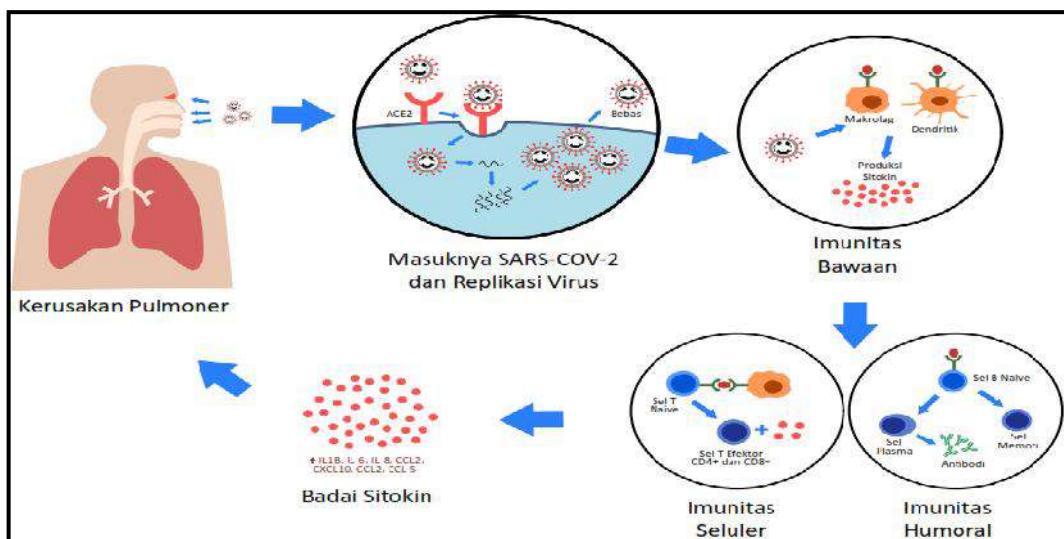
Ulasan naratif ini akan membahas mengenai perubahan respons imunitas tubuh terhadap imunopatogenesis dan kerentanan kelompok lanjut usia pada infeksi COVID-19. Pemahaman tenaga

medis yang baik akan terdapatnya perubahan respons imun pada kelompok lanjut usia ini akan meningkatkan kemampuan pencegahan, perawatan dan rehabilitasi bagi kelompok usia lanjut.

IMUNOPATOGENESIS COVID-19

Tubuh manusia memiliki sistem imun yang mengatur mekanisme perlindungan terhadap penyakit dengan mengidentifikasi dan membunuh patogen yang masuk ke dalam tubuh. Mekanisme ini diperankan oleh jaringan limfoid, sel imun yang merupakan sel efektor khusus, dan substansi kimia (seperti sitokin dan kemokin). Komponen-komponen tersebut akan berkerja sama dalam menjaga kekebalan tubuh. Sistem imun ini terbagi menjadi dua yaitu sistem imun bawaan (*innate immunity*) dan sistem imun adaptif (*adaptive immunity*). Dua sistem ini saling berinteraksi untuk menyediakan perlindungan dengan aktivasi dan proliferasi sel-sel efektor.

Sama seperti penyakit pada umumnya, komponen imun dalam tubuh kita memegang peranan yang sangat penting dalam perjalanan COVID-19 ini. Akan tetapi, bagaimana mekanisme SARS-CoV-2 menginduksi sistem imun masih belum dapat dijelaskan secara pasti. Penelitian-penelitian mengenai imunopatogenesis SARS-CoV-2 selalu dihubungkan dengan infeksi coronavirus sebelumnya yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV. Selain karena SARS-CoV-2 ini memiliki 50-80% kemiripan sekvens genom dengan coronavirus lain,^{8,9} masuknya virus baru ini juga diketahui melibatkan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) sebagai reseptör,¹⁰ sama seperti virus sebelumnya. Leukopenia, limfopenia¹¹ dan peningkatan sitokin proinflamasi,⁴ seperti IL-1 β , IL-6, IL-12, IFNy, IP10, dan MCP1 merupakan konsekuensi imunologis dari infeksi SARS-CoV-2 ini. Peningkatan sitokin tersebut mengakibatkan kemotaksis dan akumulasi sel-sel imun (monosit, makrofag, dan sel T) di dalam paru sehingga pada akhirnya menyebabkan kerusakan pulmoner dan terjadi gangguan pernapasan¹².



Gambar 1. Imunopatogenesis COVID-19^{12, 17}.

Akumulasi sel imun di dalam paru tersebut juga dapat menyebabkan badai sitokin akibat produksi berlebih IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A, dan TNF- α , baik pada penderita SARS maupun COVID-19.¹³ Badai sitokin yang berkelanjutan akan meningkatkan risiko hiperpermeabilitas vaskuler, kegagalan multiorgan, dan kematian.¹⁴ Oleh karena itu, salah satu target terapi yang dikembangkan untuk kasus COVID-19 adalah dengan antisitokin atau dengan imunomodulator.

Sistem Imun Bawaan

Sel utama yang berperan dalam sistem imun bawaan (non-adaptif) adalah sel mononuklear (monosit dan makrofag) serta polimorfonuklear atau granulosit (neutrofil). Sel-sel ini berfungsi untuk menangkap, mengenali, serta mempresentasikan antigen tersebut pada sel T pada sistem imun adaptif. Selanjutnya, sel-sel ini disebut sebagai *antigen presenting cell* (APC). Contoh APC yang lain adalah sel dendritik yang berasal dari sel punca hematopoietik jalur mielositik yang dapat dijumpai pada banyak jaringan. Sel dendritik ini adalah APC yang paling efektif dalam mengaktifkan dan mengawali respons imun seluler.¹⁵

Sebagai reseptor dari SARS-CoV-2, ACE2 banyak diekspresikan pada sel alveolar tipe 2 paru.¹⁶ Setelah memasuki sel, pada umumnya peptida antigen dari virus yang memasuki tubuh

akan dikenali oleh APC. Di dalam alveolar paru sendiri dikenal sel makrofag khusus yang disebut sebagai makrofag alveolar (*dust cell*). Pengenalan terhadap antigen pada makrofag dilakukan melalui *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Untuk coronavirus ini, molekul RNA akan dikenali oleh TLR3 (untuk dsRNA) dan TLR7 (untuk ssRNA). Setelah dikenali, bersamaan dengan translokasi nuklear, terjadi kaskade pengaktifan NFkB dan IRF3.¹⁵ Apabila melibatkan sel dendritik, presentasi antigen ini bergantung pada Kompleks Histokompatibilitas Mayor (KHM) I (paling dominan) dan KHM II. Sel ini kemudian mengawali respons imunitas seluler dan humoral dengan mengaktifkan sel T *naïve* sehingga respons sel T dimulai. Melalui KHM I, APC mengaktifkan sel T CD8 $^{+}$ (sitotoksik) dan melalui KHM II akan mengaktifkan sel T CD4 $^{+}$.¹⁷

Di dalam nukleus makrofag, kaskade pengaktifan NFkB dan IRF3 menginduksi terekspresinya interferon (IFN) tipe I dan sitokin proinflamasi lainnya (IL-1 β , IL-6, IL-12, IFNy, IP10, dan MCP1). Sistem imun bawaan dikatakan efektif melawan infeksi virus melalui terdapatnya respons IFN tipe 1 ini. Interferon ini adalah salah satu sitokin terpenting dari APC yang akan mengaktifkan sistem imun non-spesifik, mengontrol replikasi virus, dan menginduksi respons sistem imun adaptif.¹⁸ Infeksi SARS-CoV diketahui mengganggu persinyalan IFN tipe 1 sehingga produksinya berkurang.¹⁹ Pada saat makrofag akan menginduksi produksi IFN tipe 1,

SARS-CoV menganggu sinyal pengenalan RNA secara langsung maupun tidak langsung melalui ubikuitinasi, degradasi molekul adaptor sensor RNA MAVS dan TRAF3/6, serta menghambat translokasi IRF3 nuklear. Pada infeksi SARS-CoV-2, berkurangnya IFN tipe 1 ini dapat menyebabkan peningkatan propagasi virus serta menurunnya ekspresi KHM I yang dibutuhkan untuk stimulasi, proliferasi, dan diferensiasi sel T sitotoksik.^{12, 20} Oleh karena itu, produksi IFN-1 ini penting untuk kontrol terhadap virus dan bersifat sebagai imunomodulator selama proses infeksi terjadi.

Sistem Imun Adaptif

Secara umum, COVID-19 ini memiliki tiga tahapan perjalanan, terdiri dari tahap I adalah saat virus berada dalam masa inkubasi dan pasien tidak menunjukkan gejala, tahap II adalah pasien akan merasakan gejala dan mulai terdeteksi terdapatnya virus, dan tahap III adalah saat pasien akan merasakan gejala yang berat dan terdeteksi *viral load* yang tinggi.²¹ Pada tahap I dan II dibutuhkan responss imun adaptif untuk mengeliminasi virus dan mencegah progresi ke tahap III.²² Limfosit merupakan sel yang berperan utama dalam sistem imun adaptif/spesifik ini.

Sistem imun adaptif ini terdiri dari responss imun humorai dan seluler. Pada respons imun humorai terhadap SARS-CoV-2, sel T CD4⁺ akan berinteraksi dengan sel B. Kemudian sel B berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma dan menghasilkan antibodi (IgM dan IgG). Baik IgM dan IgG akan mulai muncul pada minggu kedua setelah pajanan virus, diikuti dengan antibodi yang mempunyai kemampuan untuk menetralisasi infeksi virus (antibodi penetrasi).²³ Produksi IgM mulai menurun pada minggu keempat dan akan hilang tiga minggu setelahnya.²⁴ Sebagai tanda infeksi tahap akut, produksi IgM yang berkelanjutan hingga lebih dari satu bulan ini menandakan terjadinya pemanjangan replikasi SARS-CoV pada pasien yang terinfeksi.²⁵

Berbeda dengan IgM, IgG dapat menetap hingga jangka waktu yang lebih lama, seperti IgG dari SARS-CoV yang masih dapat dideteksi hingga

minggu ke-24. Bahkan, ada penelitian yang menunjukkan bahwa IgG dan antibodi penetrasi dapat bertahan hingga dua tahun pasca infeksi. Hal ini menandakan bahwa IgG kemungkinan mempunyai sifat protektif terhadap infeksi berulang.²⁶ Tingginya titer antibodi penetrasi pada individu yang sudah pulih dari COVID-19 menjadi dasar terdapatnya terapi plasma konvalesen yang terbukti efektif pada SARS dan MERS terdahulu. Pada COVID-19 ini, penelitian pendahuluan terapi plasma konvalesen sudah dilakukan pada 10 pasien dan disimpulkan bahwa terapi plasma konvalesen ini dapat memperbaiki keluaran klinis melalui penetrasi viremia.²⁷

Antibodi penetrasi dapat menetralisasi infeksi virus dengan cara mengganggu perlekatan virus pada permukaan sel, menghambat fusi virus dengan membran endosom, dan menyebabkan agregasi dari partikel virus. Setelah infeksi virus berakhir, juga diproduksi antibodi non-penetrasi yang sama-sama berikatan secara langsung dengan partikel virus, tetapi tidak mempunyai kemampuan menetralisasi proses infeksi.²⁸

Pada respons imun seluler, dalam tahap akut, terjadi penurunan yang bermakna pada sel T CD4⁺ dan T CD8⁺.²⁹ Hal ini sangat mendukung untuk kondisi klinis terjadinya limfopenia. Akan tetapi pada studi yang sama, ditemukan terdapatnya hiperaktivasi dari limfosit T ini yang dibuktikan dengan terdapatnya peningkatan CCR6+ pada sel T CD4⁺ dan granula sitotoksik dari sel T CD8⁺ yang berupa perforin dan/atau granulisin. Belum ada studi spesifik terkait sel T memori pada virus ini. Pada SARS-CoV sebelumnya, sel T memori dapat bertahan selama empat tahun.³⁰

Pada penelitian lain dikatakan bahwa respons Th1 memiliki peran yang dominan dalam respons imun seluler sebagai kontrol terhadap infeksi.¹⁸ Perannya sejalan dengan sel T sitotoksik yang berfungsi untuk mematikan sel yang terinfeksi virus. Pada kasus COVID-19, terlihat bahwa jumlah sel T CD8⁺ (sitotoksik) mengalami peningkatan secara signifikan, yang menunjukkan bahwa sel limfosit meningkatkan aktivitas sitotoksiknya untuk melawan virus.³¹

IMUNOSENESSENS PADA INFEKSI SARS-CoV-2

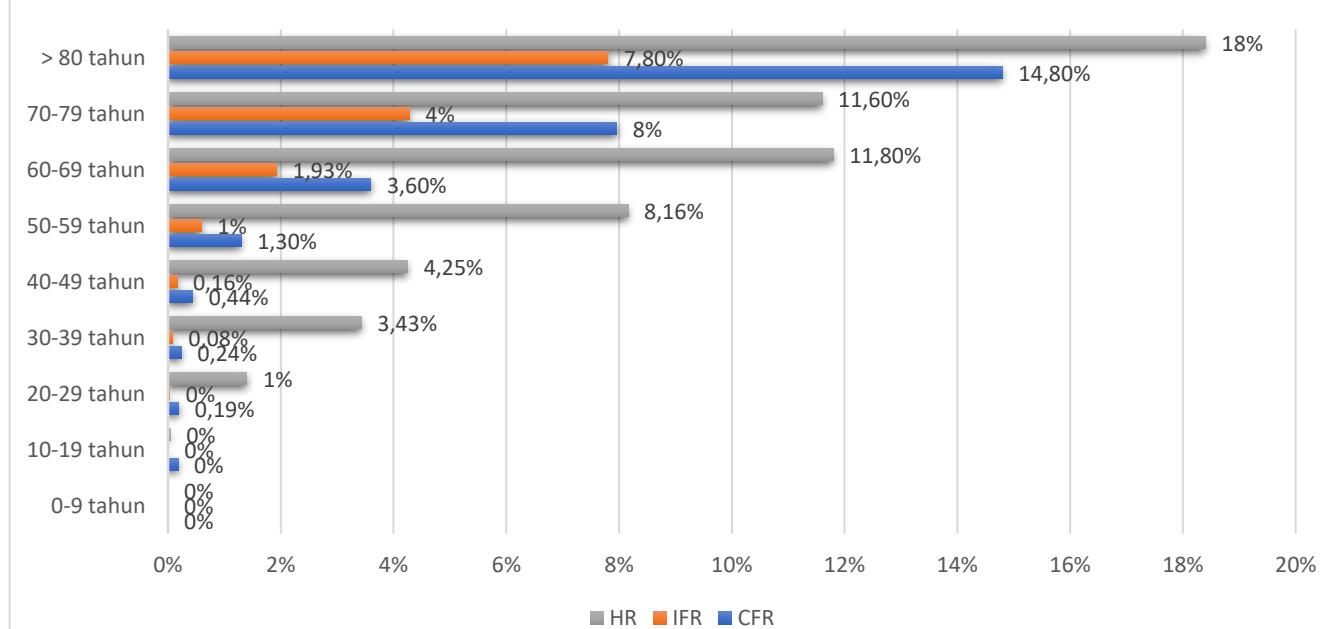
Infeksi pada saluran napas tetap menjadi salah satu penyebab utama tingginya angka morbiditas dan mortalitas di kalangan lanjut usia, termasuk pada kasus COVID-19 ini. Penyebab dari kejadian ini, selain karena terdapatnya imunosenesens, juga dapat terjadi karena terdapatnya komorbid yang sudah dimiliki oleh orang lanjut usia sebelum terjadinya infeksi COVID-19 seperti hipertensi, diabetes, kanker, dan penyakit kardiovaskular lain.⁴ Sebaran *case fatality rate* (CFR), *infection fatality rate* (IFR), dan *hospitalization rate* (HR) di semua kelompok usia dapat dilihat pada Gambar 2.

Gambar tersebut menunjukkan terdapatnya kecenderungan peningkatan persentase CFR, IFR, dan HR seiring dengan bertambahnya usia.³² Tingkat fatalitas CFR dihitung dari jumlah kematian dibagi dengan jumlah kasus terkonfirmasi COVID-19 yang diperiksa dengan pemeriksaan asam nukleat SARS-CoV-2 sedangkan IFR dihitung dari jumlah kematian dibagi dengan jumlah sebenarnya orang yang terinfeksi SARS-CoV-2. Karena banyaknya jumlah kasus asimptomatis dan kasus dengan

gejala ringan serta karena pemeriksaan asam nukleat ini terbatas dan hanya dilakukan pada individu yang memiliki indikasi dan risiko yang tinggi, maka nilai IFR akan jauh lebih rendah dari CFR³².

Imunosenesens adalah terjadinya perubahan fungsi imun akibat terdapatnya efek penuaan. Proses ini akan memengaruhi semua tipe sel serta jaras respons imun, baik itu respons imun bawaan maupun adaptif.³³ Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, respons imun adaptif dibagi menjadi respons imun humorai dan seluler. Terdapatnya imunosenesens pada lansia menyebabkan kerentanan terhadap infeksi saluran pernapasan. Hal ini dapat terjadi karena berkurangnya barrier mukosa, bersihan mukosilier, respons imun serta terdapatnya inflamasi saluran pernapasan terhadap mikroorganisme pathogen.³⁴ Bersihan mukosilier berkurang karena terdapatnya penurunan jumlah dan aktivitas silia di saluran pernapasan atas. Berkurangnya IgA pada mukosa hidung dan paru-paru juga dapat menyebabkan berkurangnya kemampuan sistem pernapasan dalam menetralkasi infeksi virus.¹⁵

Diagram CFR, IFR dan HR di China



Ket: CFR=Case Fatality Rate; IFR=Infection Fatality Rate; HR=Hospitalization Rate.

Gambar 2. Diagram CFR, IFR dan HR dari 1 Januari hingga 11 Februari di China³²

Sel-sel sistem imun berasal dari sel punca hematopoietik di dalam sumsum tulang yang kemudian berdiferensiasi melalui dua jalur: sel-sel progenitor mieloid (yang akan menghasilkan neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, makrofag, sel *natural killer* (NK), sel mast, sel dendritik, eritrosit, dan platelet) dan sel-sel progenitor limfoid (yang akan menghasilkan sel B dan sel T). Sepanjang hidup manusia, sel punca hematopoietik ini akan terus mempunyai kemampuan *self-renewing* atau repopulasi dirinya sendiri, berproliferasi, dan berdiferensiasi menjadi sel-sel darah yang matur.³⁵ Akan tetapi, semakin bertambahnya usia, sel punca hematopoietik ini akan mengalami penuaan. Terdapatnya peningkatan kerusakan DNA, spesies oksigen reaktif, dan perubahan epigenetik berkontribusi dalam penuaan sel punca hematopoietik ini.³⁶

Hal yang unik adalah proses penuaan ini menyebabkan bias dalam proses diferensiasi sel punca hematopoietik. Sel-sel progenitor mieloid akan meningkat tetapi sel-sel progenitor limfoid akan menurun. Hal yang pertama dapat mengakibatkan gangguan mieloproliferatif sedangkan hal yang kedua menyebabkan gangguan perkembangan sel B dan sel T yang akan mengganggu sistem imunitas adaptif.³³ Padahal, imunitas adaptif ini sangat penting dalam perlawanannya terhadap patogen, terutama virus. Bias tersebut juga disebabkan karena penuaan menyebabkan peningkatan ekspresi gen spesifik mieloid dan sebaliknya, penurunan ekspresi gen spesifik limfoid.³⁷ Diketahui juga baru-baru ini bahwa diagnosis gangguan mieloproliferatif tidak hanya meningkatkan kerentanan terhadap COVID-19, tetapi juga memperburuk klinis dan meningkatkan risiko kematian.³⁸

Makrofag alveolar sebagai APC utama pada paru-paru mengalami penurunan fungsi seiring dengan bertambahnya usia, terutama fungsinya untuk fagositosis dan menghambat kerusakan paru akibat infeksi virus.³⁹ Sel dendritik sebagai APC yang lain dan jembatan antara sistem imun bawaan dengan adaptif juga terganggu fungsinya akibat proses penuaan ini. Fungsi yang terganggu antara

lain adalah fungsi respons pengenalan antigen, migrasi, dan apoptosis.⁴⁰

Gangguan tersebut salah satunya disebabkan oleh penurunan fungsi TLR karena protein kostimulasi untuk TLR pada sel dendritik berkurang. Akibatnya, produksi sitokin yang diinduksi TLR seperti IL-6, IL-12, IL-15, INF- α , dan TNF- α juga akan berkurang. Mekanisme yang sama juga terjadi pada monosit.³³ Berkurangnya produksi sitokin-sitokin tersebut mengakibatkan turunnya kemampuan untuk menstimulasi sel T CD8+. Berkurangnya stimulasi sel T CD8+ juga berkaitan dengan rendahnya maturasi sel dendritik.⁴¹

Fenotip risiko imun rendah pada lansia juga terlihat pada imunitas adaptif. Fenotip tersebut salah satunya ditandai dengan rasio CD4+/CD8+<1 dan rendahnya proliferasi sel T.⁴² Pada sistem imun seluler, penuaan pada awalnya akan menyebabkan penurunan jumlah sel T *naïve* dan memori.⁴³ Hal ini disebabkan karena terdapatnya involusi dari kelenjar timus yang terletak di *mediastinum superior*. Epitelium kelenjar timus mulai berkurang sejak usia pubertas dan digantikan oleh jaringan lemak. Pertumbuhan jaringan lemak ini akan mengganggu thymopoiesis. Selain itu juga terdapat penurunan sitokin dan faktor pertumbuhan pada *thymocyte*.³³

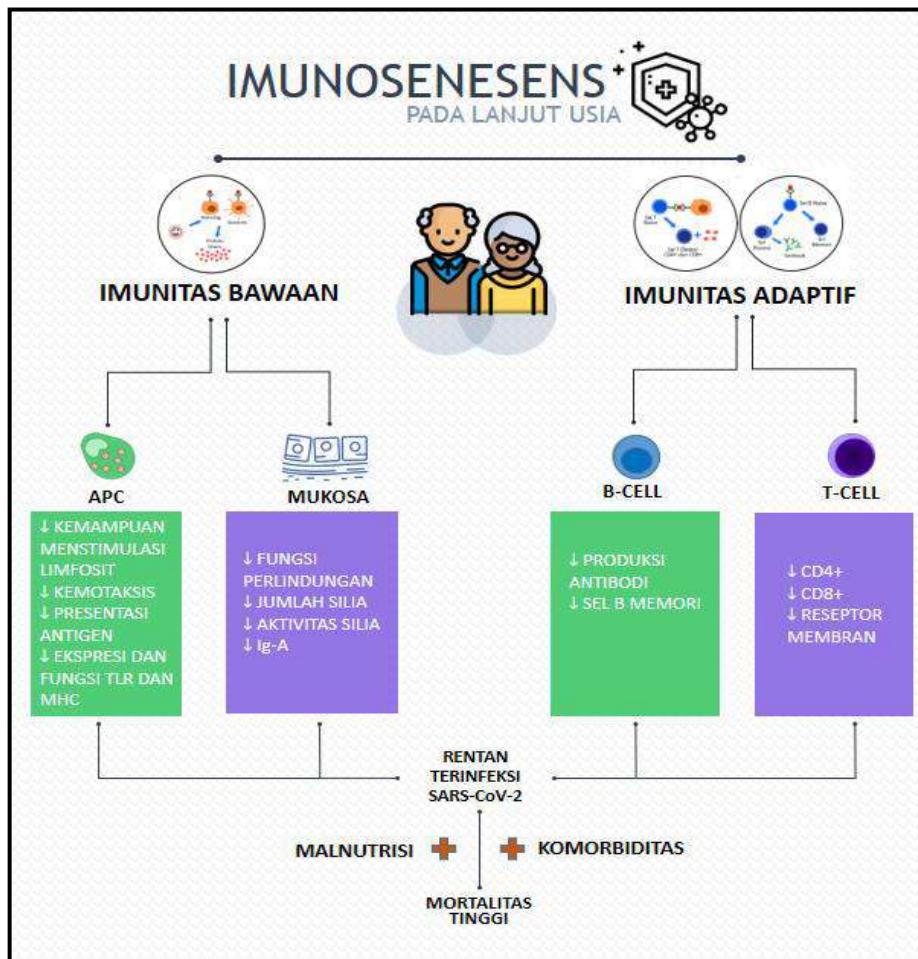
Sel T *naïve* adalah sel T yang belum terpajang oleh antigen asing. Ketika terpapar dengan antigen, sel T *naïve* akan menjadi aktif dan berdiferensiasi menjadi sel T memori. Karena jumlah sel T *naïve* berkurang, kemudian terjadi pengurangan keragaman sel T CD8+ sebagai respons terhadap virus.⁴¹ Padahal, sel T sitotoksik ini merupakan pertahanan jaringan normal yang dapat mengenali dan merusak sel yang telah terinfeksi oleh virus serta menekan aktivitas leukosit lain.

Penuaan juga akan menyebabkan berkurangnya produksi antibodi (IgM dan IgG) dan afinitas antibodi terhadap antigen sebagai respons terhadap virus.⁴⁴ Ketika antibodi dihasilkan pun, durasi respons antibodi juga lebih singkat dibandingkan pada usia muda. Hal ini disebabkan karena berkurangnya jumlah sel plasma di dalam sumsum tulang pada populasi lansia.⁴⁵ Produksi antibodi yang spesifik terhadap antigen virus juga

berkurang karena terdapatnya pengurangan ekspresi *activation-induced cytidine deaminase* (AID) yang menyebabkan defek pada maturasi sel B, terutama pada proses *class-switch recombination* (CSR) dan hipermutasi somatik.⁴⁶ Penurunan AID tersebut disebabkan karena terdapatnya penurunan IL-7 pada sel-sel stroma di sumsum tulang dan berkurangnya kadar *B-cell activating factor* (BAFF) dan *a proliferation-inducing ligand* (APRIL) yang penting untuk keberlangsungan sel B.⁴⁷

Disfungsi sistem imun seperti pada kasus imunosenesens tersebut dapat menyebabkan kerentanan dan keparahan manifestasi klinis COVID-19 pada populasi usia lanjut. Hal tersebut disebabkan oleh infeksi yang tidak terkontrol karena lemahnya sistem imun sehingga terjadi kegagalan multiorgan, terutama di organ atau sistem yang memiliki banyak ACE2 seperti sistem respirasi, kardiovaskuler, hepatis, dan renal.¹⁰

Kerusakan paru (deskuamasi sel alveolar, pembentukan membran hialin dan edema pulmoner) pada kasus ini, selain karena efek dari virus itu sendiri, juga disebabkan oleh infiltrasi sel-sel inflamasi secara terus-menerus yang dapat menyebabkan kerusakan paru melalui produksi berlebih protease dan spesies oksigen reaktif. Efek dari kerusakan ini adalah berkurangnya efisiensi pertukaran udara di paru dan menyebabkan kesulitan bernapas serta rendahnya kadar oksigen dalam darah.¹³ Akibat penurunan ACE2, infeksi virus ini juga dapat menyebabkan disfungsi sistem Renin-Angiotensin (RAS) sehingga akan memengaruhi tekanan darah, keseimbangan cairan dan elektrolit, serta meningkatkan inflamasi dan permeabilitas vaskuler¹². Oleh karena itu, pasien lanjut usia dengan komorbid seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, hipertensi, dan penyakit paru kronik tentu akan mengalami manifestasi klinis yang lebih buruk.⁴⁸



Gambar 3. Efek Imunosenesens terhadap Fungsi Imun

Selain imunosenesens dan terdapatnya komorbid, malnutrisi merupakan kasus yang sangat sering terjadi pada lanjut usia dan juga penyebab rendahnya sistem imun. Istilah yang dipakai untuk menggambarkan hal ini adalah *aging nutr immunity*.⁴⁹ Rendahnya asupan makanan merupakan salah satu faktor risiko utama dari terdapatnya malnutrisi. Rendahnya asupan makanan ini dapat terjadi akibat perubahan fisiologis yang terjadi pada lansia. Perubahan yang terjadi melibatkan berbagai neurotransmitter dan hormon yang mempengaruhi pusat pengaturan *hunger-satiety* di dalam sistem saraf pusat. Peningkatan massa lemak dalam tubuh dan menurunnya indeks basal metabolismik pada tubuh lansia dapat menyebabkan penurunan rasa lapar dan masukan makanan. Penurunan sensoris baik itu olfaktori atau gustatori juga akan menurunkan keinginan lansia untuk makan.⁵⁰ Rendahnya nutrisi, terutama protein, akan menyebabkan berkurangnya regulasi aktivasi dan proliferasi limfosit T serta rendahnya produksi antibodi dan sitokin. Begitu juga rendahnya komponen nutrisi lain seperti lipid, vitamin, asam folat, besi dan zink juga akan mempengaruhi fungsi sistem imun.⁴⁹

KESIMPULAN

Pada populasi usia lanjut dapat terjadi imunosenesens baik pada sel punca hematopoietik maupun pada sistem imun bawaan dan adaptif. Penurunan dan penuaan sistem imun disertai komorbid akan meningkatkan kerentanan dan tingkat fatalitas COVID-19 pada usia lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579:265-9.
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report. [cited at May 16, 2020]. Available at URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- Handayani D, Hadi DR, Isbaniah F, Burhan E, Agustin H. Corona Virus Disease. *J Respir Indo*. 2020;40:119-29.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:P497–506.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *J Am Med Assoc*. 2020;323:1775-6.
- Kluge HHP. Statement – Older people are at highest risk from COVID-19, but all must act to prevent community spread. World Health Organization. [cited at May 17, 2020]. Available from URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/statements/statement-older-people-are-at-highest-risk-from-covid-19,-but-all-must-act-to-prevent-community-spread>
- Setiati S, Laksmi PW, Aryana IGPS, Sunarti S, Widajanti N, et al. Frailty state among Indonesian elderly: prevalence, associated factors, and frailty state transition. *BMC Geriatr*. 2019;19:1-10.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565–74.
- Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270–3.
- Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers? *J Am Med Assoc*. 2020;323:1769-70.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, Macary PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity,

- inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:363-74.
13. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130:2620-9.
14. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020;8:e46-7.
15. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
16. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33.
17. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10:102-8.
18. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38:1-9.
19. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe.* 2016;19:181-93.
20. Teijaro JR. Type I interferons in viral control and immune regulation. *Curr Opin Virol.* 2016;16:31-40.
21. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061-9.
22. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27:1451-4.
23. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv.* [Preprint]. 2020 [cited August 2020] Available from:<https://doi.org/10.1101/2020.03.30.200473> 65.
24. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect.* 2020;81:147-78.
25. Li G, Chen X, Xu A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med.* 2003;349:508-9.
26. Mo H, Zeng G, Ren X, Li H, Ke C, et al. Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. *Respirology.* 2006;11:49-53.
27. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S.* 2020;117:9490-6.
28. VanBlargan LA, Goo L, Pierson TC. Deconstructing the antiviral neutralizing antibody response: implications for vaccine development and immunity. *Microbiol Mol Biol R.* 2016;80:989-1010.
29. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-2.
30. Fan Y-Y, Huang Z-T, Li L, Wu M-H, Yu T, Koup RA, et al. Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Arch Virol.* 2009;154:1093-9.
31. Ganji A, Farahani I, Khansarinejad B, Ghazavi A, Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood Cell Mol Dis.* 2020;83:102437.
32. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:669-77.
33. Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S. 2016. Hazzard's

- Geriatric Medicine and Gerontology 6th. McGraww Hill: Toronto.
34. Murray MA, Chotirmall SH. The impact of immunosenescence on pulmonary disease. *Mediat Inflamm.* 2015;2015:1–10.
35. Pang WW, Schrier SL, Weissman IL. Age-associated changes in human hematopoietic stem cells. *Semin Hematol.* 2017;54:39–42.
36. Latchney SE, Calvi LM. The aging hematopoietic stem cell niche: Phenotypic and functional changes and mechanisms that contribute to hematopoietic aging. *Semin Hematol.* 2017;54:25–32.
37. Nilsson AR, Nilsson AR, Soneji S, Adolfsson S, Bryder D, Pronk C. Human and murine hematopoietic stem cell aging is associated with functional impairments and intrinsic megakaryocytic/erythroid bias. *Exp Hematol.* 2016;44:S96.
38. Mesa R, Alvarez-Larran A, Harrison C, Kiladjian J-J, Rambaldi A, Tefferi A, et al. COVID-19 and Myeloproliferative Neoplasms: Frequently Asked Questions. American Society of Hematology. [cited May 15, 2020]. Available from URL: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-myeloproliferative-neoplasms>
39. Wong CK, Smith CA, Sakamoto K, Kaminski N, Koff JL, et al. Aging impairs alveolar macrophage phagocytosis and increases influenza-induced mortality in mice. *J Immunol.* 2017;199:1060–8.
40. Gupta S. Role of dendritic cells in innate and adaptive immune responses in human aging. *Exp Gerontol.* 2014;54:47–52.
41. Zanca ER, Crespo MI, Acland RP, Roselli E, Núñez NG, et al. Aging impairs the ability of conventional dendritic cells to cross-prime CD8 T cells upon stimulation with a TLR7 ligand. *PloS One.* 2015;10:e0140672.
42. McBride JA, Striker R. Imbalance in the game of T cells: What can the CD4/CD8 T-cell ratio tell us about HIV and health? *PLoS Pathog.* 2017;13:1–7.
43. Lanzer KG, Johnson LL, Woodland DL, Blackman MA. Impact of ageing on the responsiveness and repertoire of influenza virus-specific CD4 T cells. *Immun Ageing.* 2014;11:9;1–10.
44. Gitlin AD, Nussenzweig MC. Immunology: Fifty years of B lymphocytes. *Nature.* 2015;517:139–41.
45. Pritz T, Lair J, Ban M, Keller M, Weinberger B, Krismer M, et al. Plasma cell numbers decrease in bone marrow of old patients. *Eur J Immunol.* 2014;45:738–46.
46. Fuentes E, Fuentes M, Alarcón M, Palomo I. Immune system dysfunction in the elderly. *An Acad Bras Ciênc.* 2017;89:285–99.
47. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing.* 2019;16(25):1–16.
48. Shahid Z, Kalayanamitra R, Mcclafferty B, Kepko D, Ramgobin D, et al. COVID -19 and older adults: what we know. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68:926–9.
49. Alam I, Almajwal AM, Alam W, Alam I, Ullah N, Abulmeaty M, et al. The immune-nutrition interplay in aging – facts and controversies. *Nutr Health Aging.* 2019;5:73–95.
50. Di Francesco V, Pellizzari L, Corrà L, Fontana G. The anorexia of aging: impact on health and quality of life. *Geriatric Care.* 2018;4:21–8.

Indeks Penulis

A

- Aditya Sri Listyoko 130
Amira P. Tarigan 139
Ana Rima Setijadi 163
Andika Dhamarjati 182

D

- Dani Rosdiana 156
Dewi Anggraini 156

E

- Erlina Burhan 144
Erna Mutiara 150

F

- Fajrinur Syarani 139

H

- Hendra Taufik 150

I

- Ibnu Arief Dafitri 173
Iin Noor Chozin 130
Indra Yovi 156
Irvan Medison 173

J

- Jaka Pradipta 144
Jatu Aviani 163

M

- Marlina Tasril 156
Muhammad Ikhsan Mokoagow 144
N
Noni Novisari Soeroso 150

O

- Oea Khairsyaf 173

S

- Setia Putra Tarigan 150
Shilvanna Litania 139
Siswanto 182
Suradi 163
Susanty Djajalaksana 130

W

- Widhy Yudistira Nalapraya 144
Widya Wasityastuti 182

Y

- Yessy S. Sabri 173

Indeks Subjek

A

Adenokarsinoma paru

150, 153-155

Asthma control test

130-131,
136-137

C

Covid-19

182-191

ctDNA

150-155

Diabetes melitus

144-145,
148, 156,
161

E

Efek samping obat

156, 157

Eosinofil

130-136

H

Hemoptisis

144-148

I

IL-13

130-136, 138

Imunosenesens

182-183,
186, 188-189

J

Jalan kaki

163-165, 170

K

Kanker paru

150-151,
153-154

Kekuatan otot *quadriceps*

163-172

Konversi

156-161

L

Lanjut usia

182-183,
186, 188-189

LCADL

163

Liquid biopsy

150-153

Luaran

173-179,
156-161

M

Mutasi EGFR

150-151,
153-155

N

NLR

173-179

P

Perokok

139, 141

Polifitofarmaka

130,132-136

PPOK stabil

163, 165,
168-171

Prokalsitonin

173-174,
176, 178-179

Q

qSOFA

173-181

S

Sepsis pneumonia

173-177, 179

SGRQ

163, 165,
167,170

Sistem imun

182-185,
187-189

T

TB paru

139-142

TBRO

156-161

TGF- β

139-142

Tuberkulosis

144-146, 148



9 772620 316267