

JURNAL

# RESPIROLOGI

INDONESIA

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



Profil Klinis dan Evaluasi Pengobatan Pasien *Rifampicin-Resistant* dan *Multidrug-Resistant Tuberculosis* di RSUD Dr. Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan

Pengaruh Ubiquinone Terhadap Kadar Malondialdehyde Plasma, VEP<sub>1</sub>% dan Skor CAT Pasien PPOK

Pengaruh Mutasi Gen *pncA Mycobacterium Tuberculosis* Terhadap Serum *Transaminase* dan Serum Asam Urat pada Pasien Tuberkulosis Resisten Obat

Pengaruh Pemberian Ekstrak Ikan Gabus Terhadap Kadar Leptin, Adiponektin dan Skor COPD *Assessment Test* pada Pasien PPOK Stabil yang Mengalami *Muscle Wasting*

Pengaruh Ekstrak Kulit Manggis Terhadap Perbaikan Klinis, Kadar Interleukin-6 dan Malondialdehyde Plasma Pasien PPOK Eksaserbasi Akut

Perbedaan Gejala Respirasi dan Gangguan Fungsi Paru Pada Daerah Terpajan dan Tidak Terpajan Debu Pabrik Semen Padang

*Neutrophyl Lymphocyte Ratio* pada Pasien Tuberkulosis Paru dan Tuberkulosis Resisten Obat

Ventilasi Mekanis pada Pasien Pasca Bedah Non Paru

# JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

---

## **SUSUNAN REDAKSI**

### **Penasehat**

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

### **Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi**

Feni Fitriani

### **Wakil Pemimpin Redaksi**

Winariani

### **Anggota Redaksi**

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

### **Sekretariat**

Ade Lies Oktorita

Irandi Putra Pratomo

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

### **Alamat Redaksi**

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

Email : [editor@jurnalrespirologi.org](mailto:editor@jurnalrespirologi.org)

Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

### **Diterbitkan Oleh**

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

### **Jurnal Respirologi Indonesia**

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

## Petunjuk bagi Penulis

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 ditulis.
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](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](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 tuberculosis 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. Tuberculosis 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/ltt/inclusive\\_enjoyable/environment.htm](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>.

# Surat Pernyataan Persetujuan Publikasi Artikel

Saya/kami yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : .....

Institusi : .....

Alamat : .....

No Telp /HP : .....

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

.....

.....

.....

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

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

....., .....

(Penulis)

# JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

VOLUME 38, NOMOR 3, Juli 2018

---

## DAFTAR ISI

---

### Artikel Penelitian

- Profil Klinis dan Evaluasi Pengobatan Pasien *Rifampicin-Resistant* dan *Multidrug-Resistant Tuberculosis* di RSUD Dr. Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan  
**Randy Adiwinata, Josephine Rasidi, Maurits Marpaung** 135
- Pengaruh Ubiquinone Terhadap Kadar Malondialdehyde Plasma, VEP<sub>1</sub>% dan Skor CAT Pasien PPOK Stabil  
**Ardorisye Fornia, Suradi, Aphridasari** 143
- Pengaruh Mutasi Gen *pncA Mycobacterium Tuberculosis* Terhadap Serum *Transaminase* dan Serum Asam Urat pada Pasien Tuberkulosis Resisten Obat  
**Yeni Vera, Bintang Y.M. Sinaga, Dedi Ardinata, Yahwardiah Siregar** 150
- Pengaruh Pemberian Ekstrak Ikan Gabus Terhadap Kadar Leptin, Adiponektin dan Skor *COPD Assessment Test* pada Pasien PPOK Stabil yang Mengalami *Muscle Wasting*  
**Komang Sri Rahayu Widiasari, Susanthi Djajalaksana, Harun Al Rasyid** 158
- Pengaruh Ekstrak Kulit Manggis Terhadap Perbaikan Klinis, Kadar Interleukin-6 dan Malondialdehyde Plasma Pasien PPOK Eksaserbasi Akut  
**Khilyatul Baroroh, Suradi, Ana Rima** 164
- Perbedaan Gejala Respirasi dan Gangguan Fungsi Paru Pada Daerah Terpajan dan Tidak Terpajan Debu Pabrik Semen Padang  
**Dian Citra, Irvan Medison, Sabrina Ermayanti, Yessy S Sabri** 173
- Neutrophyl Lymphocyte Ratio* pada Pasien Tuberkulosis Paru dan Tuberkulosis Resisten Obat  
**Delores Elisabeth Sormin, Parluhutan Siagian, Bintang YM Sinaga, Putri Chairani Eyanoeer** 177
- ### Laporan Kasus
- Ventilasi Mekanis pada Pasien Pasca Bedah Non Paru  
**Ika Yunita Sari, Sri Wening Pamungkasningsih, Menaldi Rasmin** 181



# Profil Klinis dan Evaluasi Pengobatan Pasien Rifampicin-Resistant dan Multidrug-Resistant Tuberculosis di RSUD Dr. Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan

Randy Adiwinata<sup>1</sup>, Josephine Rasidi<sup>1</sup>, Maurits Marpaung<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SMF Dokter Umum, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Kanujoso Djatiwibowo, Balikpapan, Kalimantan Timur

<sup>2</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Rumah Sakit Umum Daerah dr. Kanujoso Djatiwibowo, Balikpapan, Kalimantan Timur

## Abstrak

**Latar belakang:** Rifampicin-resistant tuberculosis (TB RR) dan multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB/TB MDR) sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan di dunia dan di Indonesia serta menjadi tantangan dalam rangka eradikasi total TB. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil klinis dan evaluasi pengobatan TB RR dan TB MDR di RS Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan (RSKD).

**Metode:** Penelitian ini dilakukan secara cross-sectional retrospektif dengan menggunakan data e-TB manager dan rekam medis pasien TB RR dan TB MDR di RSKD dari Januari 2013 hingga Oktober 2016.

**Hasil:** Terdapat dua puluh delapan pasien TB RR dan TB-MDR, sebagian besar berjenis kelamin perempuan (53,6%) dengan kelompok usia 35-44 tahun (28,6%), pekerjaan sebagai ibu rumah tangga (25%), pendidikan terakhir SMA (42,9%), memiliki status nutrisi kurang (28,6%) dan merupakan kasus kambuh (50%). Diabetes melitus (DM) dan anemia ditemukan pada masing-masing 42,9% dan 44,4% pasien TB RR dan TB MDR. Pola resistensi terbanyak adalah TB resistan rifampisin (57,1%), diikuti resistensi ganda rifampisin dan isoniazid (17,9%). Efek samping pengobatan tersering adalah gangguan pencernaan (44,4%). Angka keberhasilan pengobatan TB MDR di RSKD sebesar 20%, diikuti angka mortalitas 20%, putus obat 50%, kasus gagal 10% dan terdapat 8 pasien masih menjalani pengobatan.

**Kesimpulan:** Sebagian besar pasien TB RR dan TB MDR merupakan kasus kambuh. Konseling, edukasi penyakit serta dukungan pada pasien yang menjalani pengobatan TB MDR diperlukan untuk meningkatkan angka keberhasilan dan menurunkan kasus putus obat.

(*J Respir Indo*. 2018; 38: 135-142)

**Kata kunci:** Multidrug-resistant tuberculosis, Rifampicin-resistant, Profil klinis, PMDT, MTPRO

## Clinical Profile and Treatment Evaluation of Rifampicin-Resistant and Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients at Dr. Kanujoso Djatiwibowo Public Hospital, Balikpapan

### Abstract

**Background:** Rifampicin-resistant (RR-TB) and multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) remains a major health problem worldwide and in Indonesia also become a challenge in total eradication of tuberculosis. Dr. Kanujoso Djatiwibowo Public Hospital (RSKD) Balikpapan is one of the two referral hospitals in East Kalimantan for evaluation and initiation of MDR-TB treatment. The objective of this study is to evaluate clinical profile and treatment of RR-TB and MDR-TB patients at RSKD.

**Methods:** A retrospective cross-sectional study was conducted using data from eTB manager database and medical record of RR-TB and MDR-TB at RSKD from January 2013 to October 2016.

**Results:** Twenty eight RR-TB and MDR-TB patients, most of them were female (53.6%), belong to 35-44 age group (28.6%), housewife (25%), graduated from senior high school (42.9%), malnutrition (28.6%), and relapse cases (50%). Diabetes mellitus and anemia were found in 42.9% and 44.4% of the patients, respectively. The most resistant pattern is rifampicin-resistant TB (57.1%) followed by rifampicin and isoniazid resistant. The most common side effect of TB treatment was gastrointestinal complaints (44.4%). The success rate of MDR-TB treatment at RSKD was 20%, followed by 20% mortality, 50% of lost to follow up, 10% of treatment failure, and there are 8 patients still ongoing therapy.

**Conclusion:** Most of the RR-TB and MDR-TB cases were relapse cases. Counseling, education, and support for the patients undergoing MDR-TB treatment are strongly needed to increase success rate and decreasing number of lost to follow up. (*J Respir Indo*. 2018; 38: 135-142)

**Keywords:** Multidrug-resistant tuberculosis, Rifampicin-resistant, Clinical profile, PMDT, MTPRO

---

**Korespondensi:** Maurits Marpaung

**Email:** pulmo2001m@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan dunia sampai saat ini. Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2015 diperkirakan terdapat lebih dari 10 juta kasus baru TB. Pasien terinfeksi HIV menyumbang 11% dari total kasus baru tersebut.<sup>1</sup> Indonesia saat ini berada pada peringkat kedua terbanyak di dunia dari total kasus TB yaitu dengan perkiraan mencapai 1 juta kasus baru pada tahun 2015. Hal ini menunjukkan peningkatan dua kali lipat dibandingkan perkiraan insidens TB yang dilaporkan pada tahun 2013.<sup>1,2</sup> Berdasarkan laporan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2014, *case notification rate* (CNR) di Indonesia sebesar 135 per 100.000 penduduk sedangkan di Kalimantan Timur sebesar 130 per 100.000 penduduk.<sup>3</sup>

Beban masalah epidemi TB diperberat dengan tingginya kasus *multidrug-resistant TB* (MDR-TB/ TB MDR) secara global. *World Health Organization* memperkirakan sebanyak 480.000 kasus TB MDR baru dan tambahan 100.000 kasus TB resisten rifampisin (TB RR) pada tahun 2015. Sekitar hanya 20% dari jumlah kasus tersebut diperkirakan telah mendapatkan pengobatan TB MDR.<sup>1</sup> Menurut laporan WHO tahun 2016 ditemukan sebanyak 2.135 kasus TB MDR dan 28 kasus *extensively drug resistant TB* (TB XDR) di Indonesia yang telah terkonfirmasi dengan pemeriksaan laboratorium. Sebanyak 1519 kasus di antaranya telah menjalani pengobatan TB MDR.<sup>1</sup> Tuberkulosis MDR menjadi tantangan besar dalam rangka eradikasi total TB. Hal ini disebabkan tingkat keberhasilan pengobatan TB MDR yang baru mencapai 52% secara global dengan angka kematian hingga 250.000 orang pada tahun 2015.<sup>1</sup> Pengobatan TB RR dan TB MDR saat ini diberikan selama minimal 18 bulan setelah konversi biakan yaitu dengan *programmatic management of drug resistant TB* (PMDT). Pengobatan dalam jangka waktu lama tersebut menimbulkan peningkatan biaya kesehatan, terjadinya efek samping obat serta sangat bergantung dengan kepatuhan minum obat.<sup>4</sup>

Inisiasi PMDT pada pasien TB RR dan TB MDR di Kalimantan Timur hanya dilakukan di dua

rumah sakit umum yang salah satunya adalah Rumah Sakit Umum Daerah dr. Kanujoso Djatiwibowo (RSKD). Rumah sakit ini menjadi rumah sakit rujukan untuk evaluasi dan inisiasi PMDT para pasien yang berasal dari Kalimantan Timur bagian Selatan. Penelitian ini bertujuan meneliti jumlah kasus TB MDR yang telah terkonfirmasi serta profil klinis, pola resistensi dan evaluasi PMDT di RSKD.

## METODE

Penelitian ini bersifat deskriptif dengan desain *cross-sectional* retrospektif. Subjek penelitian adalah seluruh pasien di RSKD yang terdiagnosis TB MDR atau TB RR dibuktikan oleh hasil biakan biakan resistensi dan atau tes cepat mikrobiologi (*GeneXpert*) sejak Januari 2013 hingga Oktober 2016. Data pasien dikumpulkan dari data sekunder berupa rekam medis pasien TB MDR dan TB RR di RSKD dan data elektronik e-TB *manager*. Pencatatan yang dilakukan mencakup identitas pasien, data dasar klinis pasien, jenis kasus TB, rujukan, pola resistensi, paduan pengobatan serta status akhir pasien TB RR dan TB MDR.

## HASIL

Sebanyak 28 pasien tercatat dengan kategori TB MDR atau TB RR berdasarkan hasil biakan kepekaan dan atau pemeriksaan *GeneXpert* sejak Januari 2013 hingga Oktober 2016. Terdapat 4 kasus yang terdiagnosis pada tahun 2013, 6 kasus pada tahun 2014, 12 kasus pada tahun 2015 dan 6 kasus pada tahun 2016. Sebagian besar pasien TB MDR atau TB RR berjenis kelamin perempuan (53,6%) dengan pendidikan terakhir SMA (42,9%) dan sebesar 25% merupakan ibu rumah tangga. Rerata usia pasien adalah 39,93 tahun dengan kelompok usia terbanyak adalah usia 35-44 tahun (28,6%). Sebanyak 42,9% dari pasien TB MDR atau TB RR memiliki penyakit komorbid berupa diabetes melitus (DM). Penilaian status gizi dilakukan berdasarkan perhitungan indeks massa tubuh (IMT) dan didapatkan 28,6% pasien memiliki status gizi kurang. Sebesar 10,7% pasien menderita hipoalbuminemia (kadar albumin serum <3,5 gr/dl). Karakteristik dasar pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik dasar pasien TB MDR dan TB RR

	N	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	13	46,4
Perempuan	15	53,6
Kelompok usia (tahun)		
15-24	5	17,9
25-34	5	17,9
35-44	8	28,6
45-54	5	17,9
55-64	3	10,7
≥ 65	2	7,1
Pendidikan terakhir		
SD	2	7,1
SMP	6	21,4
SMA	12	42,9
S1	1	3,6
Tidak ada data	7	25
Pekerjaan		
Pelajar	1	3,6
Karyawan	3	10,7
Ibu rumah tangga	7	25
Buruh	1	3,6
Pegawai negara sipil	1	3,6
Supir	1	3,6
Petani	1	3,6
Tidak bekerja	6	21,4
Tidak ada data	7	25
Penyakit komorbid (n=21)		
Diabetes melitus	9	42,9
Hipertensi	1	4,8
Stroke	1	4,8
Anemia <sup>a</sup>	8	44,4
Status gizi (kg/m <sup>2</sup> )		
Kurang (IMT <18.5)	8	28,6
Normal (IMT 18.5-22.9)	7	25
Lebih (IMT 23-24.9)	1	3,6
Tidak ada data	12	42,9
Kadar albumin		
Hipoalbuminemia	3	10,7
Normal	13	46,4
Tidak ada data	12	42,9

<sup>a</sup>Data valid untuk 18 pasien

TB MDR : tuberkulosis *multi drug resistant*

TB RR: tuberkulosis resisten rifampicin

Tabel 2 menunjukkan daerah tempat tinggal pasien TB RR dan TB MDR. Kasus paling banyak untuk daerah Balikpapan ditemukan pada Kecamatan Balikpapan Barat (25%) dan paling sedikit pada Kecamatan Balikpapan Timur (7,1%). Terdapat 3 pasien (10,7%) berasal dari daerah di luar Balikpapan yang merupakan rujukan dari kecamatan Penajam, Biduk-Biduk dan Samboja. Sebanyak 20 pasien (71,4%) merupakan rujukan dari puskesmas daerah setempat, 7 pasien (25%) rujukan rumah sakit umum dan 1 pasien merupakan rujukan rumah sakit swasta. Pasien TB RR dan TB MDR diklasifikasikan berdasarkan riwayat pengobatan TB sebelumnya. Sebanyak 14 pasien (50%) merupakan kasus kambuh yang terdiri dari 1 pasien pernah menjalani pengobatan TB sebanyak 3 kali, 3 pasien telah menjalani pengobatan TB 2 kali

dan 10 pasien pernah menjalani pengobatan TB 1 kali. Terdapat 10 kasus gagal pengobatan TB sebelumnya yaitu 2 pasien pernah menjalani pengobatan TB sebanyak 2 kali dan delapan pasien telah menjalani pengobatan TB 1 kali. Terdapat 1 pasien dengan kasus *lost to follow up* yaitu pernah menjalani pengobatan TB kategori selama lebih dari 2 bulan kemudian putus berobat.

Resistensi terhadap rifampisin saja (TB RR) merupakan pola resistensi terbanyak yang ditemukan yaitu sebesar 17 kasus (60,7%), 13 kasus di antaranya dibuktikan hanya melalui pemeriksaan *GeneXpert* sedangkan 4 kasus lainnya terbukti melalui pemeriksaan *GeneXpert* dan biakan resistensi. Resistensi ganda yaitu kekebalan terhadap isoniazid dan rifampisin (TB MDR) yang ditemukan pada 5 pasien (17,9%) dalam penelitian ini. Resistensi terhadap fluorokuinolon (ofloksasin) ditemukan pada 2 pasien (7,1%) sedangkan resistensi terhadap aminoglikosida (kanamisin) pada 1 pasien (3,6%). Pola resistensi OAT ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 2 Domisili, asal rujukan dan jenis kasus penderita TB MDR dan TB RR<sup>a</sup>

Wilayah	N	%
Wilayah Tempat Tinggal (kecamatan)		
Balikpapan Tengah	6	21,4
Balikpapan Barat	7	25
Balikpapan Selatan	5	17,9
Balikpapan Utara	5	17,9
Balikpapan Timur	2	7,1
Penajam	1	3,6
Biduk-Biduk	1	3,6
Samboja	1	3,6
Asal rujukan		
Puskesmas	20	71,4
Rumah sakit umum	7	25
Rumah sakit swasta	1	3,6
Jenis Kasus		
Kasus gagal	10	35,7
Kasus kambuh	14	50
Kasus baru	3	10,7
Lost to follow up	1	3,6

TB MDR : tuberkulosis *multi drug resistant*

TB RR: tuberkulosis resisten rifampicin

Tabel 3. Pola resistensi OAT

Pola resistensi	N	%	Metode pemeriksaan yang dilakukan
R	13	46,4	<i>GeneXpert</i>
	4	14,3	<i>GeneXpert</i> dan biakan resistensi
RH	5	17,9	<i>GeneXpert</i> dan biakan resistensi
RHZ	1	3,6	<i>GeneXpert</i> dan biakan resistensi
RHZE	2	7,1	<i>GeneXpert</i> dan biakan resistensi
RHEOfx	1	3,6	<i>GeneXpert</i> dan biakan resistensi
RHESOfx	1	3,6	<i>GeneXpert</i> dan biakan resistensi
RHEKm	1	3,6	<i>GeneXpert</i> dan biakan resistensi

\*H=isoniazid, R=rifampisin, Z=pirazinamid, E=etambutol, S=streptomisin, Ofx=ofloksasin, Km=kanamisin

OAT= obat anti tuberkulosis

Pada 28 pasien TB RR atau TB MDR hanya 18 orang (64,3%) yang menjalani PMDT, 6 orang (21,4%) menolak PMDT dan sebanyak 4 orang (14,3%) tidak diberikan pengobatan PMDT karena alasan medis atau telah meninggal sebelum PMDT dimulai. Pada 18 pasien yang menjalani pengobatan tahap awal, sebanyak 16 orang (88,9%) mendapatkan paduan pengobatan berupa sikloserin, levofloksasin, etambutol, etionamid, pirazinamid dan kanamisin. Sebagian besar pasien (66,7%) dalam tahap lanjutan menjalani pengobatan dengan menggunakan paduan sikloserin, levofloksasin, etambutol, etionamid, pirazinamid (Tabel 4).

Tabel 4. Pengobatan TB RR dan TB MDR (n=28)

Pengobatan	N	%
Mendapatkan pengobatan	18	64,3
Tahap awal (n=18)		
5 oral dan 1 obat injeksi (Cs,Lfx,Z,Eto,(E), Km)	16	88,9
6 oral (Cs,Lfx,Z,Eto,(E),PAS)	2	11,1
Tahap lanjutan (n=9)*		
4 obat oral (Cs,Lfx,Z,Eto)	2	22,2
5 obat oral (Cs,Lfx,Z,Eto,(E))	6	66,7
6 obat oral (Cs,Lfx,Z,Eto, (E), PAS)	1	11,1
Menolak pengobatan	6	21,4
Tidak diobati	4	14,3

\*Cs: sikloserin, Lfx: levofloxacin, Z: pirazinamid, Eto: etionamid, (E): etambutol, Km: kanamisin, PAS: para amino salisilat  
 TB MDR : tuberculosis *multi drug resistant*  
 TB RR: tuberculosis resisten rifampicin

Tabel 5. Efek samping OAT (n=18)

Keluhan	N	%
Nyeri sendi	2	11,1
Gangguan pendengaran	2	11,1
Hiperurisemia	4	22,2
Gangguan penglihatan	3	16,7
Gangguan pencernaan	8	44,4
Gangguan jiwa	1	5,6

OAT: obat anti tuberculosis

Tabel 6. Status akhir pasien TB MDR dan TB RR

	N	%
Sedang menjalani terapi/ongoing	8	28,6
Meninggal		
Selama pengobatan	2	7,1
Tidak pernah mendapat pengobatan	7	25
Putus Obat	5	17,9
Sembuh	2	7,1
Gagal	1	3,6
Hidup		
Menolak pengobatan	1	3,6
Tidak diobati	1	3,6
Tidak ada data	1	3,6

TB MDR : tuberculosis *multi drug resistant*  
 TB RR: tuberculosis resisten rifampicin

Gangguan pencernaan berupa mual dan muntah merupakan efek samping obat anti tuberculosis (OAT) terbanyak yang dilaporkan oleh 8 pasien (44,4%) muncul pada bulan pertama pengobatan (87,5%) dan bulan kedua (12,5%). Hiperurisemia dilaporkan oleh 4 pasien (22,2%) pada bulan ketiga pengobatan (50%), kelima (25%) dan kesepuluh (25%). Sebanyak 3 pasien (16,7%) melaporkan gangguan penglihatan berupa penglihatan kabur, masing-masing pada bulan kedua, ketiga dan kelima pengobatan. Keluhan nyeri sendi dilaporkan oleh 2 pasien (11,1%) pada bulan pertama dan ke-11 PMDT. Sebanyak 2 pasien (11,1%) mengeluhkan gangguan pendengaran pada pengobatan di bulan ketiga dan keenam. Terdapat 1 pasien mengalami gangguan jiwa berupa psikosis pada bulan kedelapan pengobatan sehingga pasien putus berobat (Tabel 5).

Hingga akhir Oktober 2016, terdapat 8 pasien (28,6%) yang masih menjalani PMDT yaitu sebanyak 2 pasien (25%) saat ini masih menjalani fase awal dan terdapat 6 pasien (75%) yang masih menjalani tahap lanjutan. Sebanyak 9 pasien (32,1%) meninggal yaitu 2 pasien meninggal saat menjalani pengobatan masing-masing pada 2 minggu dan 5 bulan setelah inisiasi PMDT dan dilaporkan 7 pasien meninggal tanpa pernah mendapat pengobatan. Terdapat 3 pasien putus obat akibat keluhan mual muntah berat sejak memulai pengobatan OAT masing-masing pada bulan pertama sebanyak 2 orang dan 1 orang pada bulan kedua. Terdapat 1 pasien yang menghentikan pengobatan akibat gangguan penglihatan yang muncul pada bulan kedua. Kasus putus obat juga ditemukan pada seorang pasien yang mengalami psikotik pada bulan kedelapan pengobatan (Tabel 6).

Terdapat 1 pasien TB MDR dan satu pasien TB RR yang dinyatakan sembuh yang dibuktikan dengan pemeriksaan biakan negatif setelah menjalani pengobatan selama 20 bulan. Pada semua pasien yang telah menjalani PMDT hingga tuntas atau minimal 3 bulan, ditemukan median konversi dahak terjadi pada bulan ketiga pengobatan (interquartile range 3,5 bulan). Terdapat 1 pasien yang dinyatakan kasus gagal setelah 8 bulan dengan biakan tetap positif setelah menjalani pengobatan fase awal dan direncanakan evaluasi ulang untuk kemungkinan TB XDR.

## PEMBAHASAN

Berdasarkan laporan Kementerian Kesehatan RI telah tersedia 28 rumah sakit rujukan TB MDR yang tersebar di 26 provinsi dan 10 rumah sakit sub rujukan hingga akhir tahun 2014.<sup>3</sup> Rumah sakit Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan merupakan salah satu rumah sakit rujukan TB MDR dengan fasilitas tes cepat molekuler (*GeneXpert*) yang tersedia sejak Mei 2016. Penelitian ini menemukan sebanyak 17 kasus TB RR dan 11 kasus TB MDR yang dibuktikan melalui pemeriksaan *GeneXpert* saja dan atau biakan biakan resistensi dari tahun 2013 hingga Oktober 2016. Kasus TB RR dan TB MDR tersebar di wilayah kerja RSKD yaitu 6 kecamatan di Kota Balikpapan, Kecamatan Samboja di Kabupaten Kutai Kartanegara, Kecamatan Penajam di Kabupaten Penajam Paser Utara dan ditemukan 1 kasus dari Berau yang berasal di luar wilayah kerja RSKD.

Terjadi peningkatan temuan kasus TB resisten dari tahun 2013 hingga tahun 2015. Hal ini sesuai dengan laporan Departemen Kesehatan RI yang menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kasus TB MDR dan TB RR secara nasional dari tahun 2009-2014.<sup>3</sup> Peningkatan jumlah kasus TB MDR dapat disebabkan dari segi pasien yaitu rendahnya kepatuhan minum obat karena efek samping OAT sedangkan dari segi fasilitas adalah belum meratanya fasilitas pengobatan TB, RS rujukan TB MDR dan kurangnya penerapan program *directly observed treatment short-course* (DOTS).<sup>3</sup>

Pada penelitian ini lebih dari setengah pasien TB RR dan TB MDR berjenis kelamin perempuan. Temuan ini sejalan dengan laporan dari Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Adam Malik Medan tetapi berbeda dengan laporan Munir dkk di RSUP Persahabatan Jakarta.<sup>6,7</sup> Beberapa penulis menyatakan bahwa tingginya kasus TB MDR pada laki-laki diasosiasikan dengan perilaku berisiko seperti penggunaan alkohol, narkoba suntik dan riwayat kriminal yang lebih tinggi.<sup>8</sup> Hal ini dapat menjadi faktor pembeda pada populasi pasien penelitian kami. Saat ini asosiasi antara jenis kelamin sebagai faktor risiko TB MDR belum dapat dibuktikan.<sup>8</sup>

Sebagian besar pasien berusia 35-44 tahun yang sesuai dengan laporan sebelumnya.<sup>6</sup> Banyaknya kasus TB MDR pada kelompok usia produktif

(15-49 tahun) menimbulkan beban ekonomi karena pasien akan kehilangan waktu kerja 3-4 bulan sehingga menurunkan pendapatan keluarga.<sup>9</sup> Secara umum lebih dari 40% pasien pada penelitian ini berpendidikan SMA (42,9%) diikuti dengan SMP dan SD. Tingkat pendidikan yang rendah diketahui sebagai salah satu faktor risiko independen TB MDR. Hal ini berkaitan dengan kurangnya kepatuhan minum obat, perilaku hidup tidak sehat serta kurangnya pengetahuan mengenai penyakit yang diderita dan pengobatannya.<sup>9,10</sup> Sebanyak 25% pasien merupakan ibu rumah tangga dan 25% pasien tidak bekerja. Penelitian di RSUP Adam Malik menemukan sebanyak 42,87% merupakan ibu rumah tangga, petani sebesar 28,57% dan wiraswasta 14,3%. Penyakit TB dapat menimbulkan stigma dan dapat menyebabkan seseorang menjadi tidak produktif. Besaran pasien yang tidak bekerja dan kaitannya dengan penyakit TB tidak dapat ditentukan pada penelitian ini.<sup>9</sup>

Penelitian ini menemukan sebanyak 42,9% pasien TB RR dan TB MDR merupakan pasien diabetes melitus. Angka ini lebih tinggi dibandingkan temuan Akaputra dkk di RSUP persahabatan sebesar 18,8%.<sup>11</sup> Pasien DM dilaporkan mempunyai risiko 8,6 kali menderita TB MDR.<sup>12</sup> Penyakit DM berkaitan dengan penurunan respons imun sehingga menyebabkan peningkatan kerentanan pasien DM terhadap infeksi dengan kuman resisten.<sup>13</sup> Sebanyak 44,4% dari pasien TB RR dan TB MDR menderita anemia sebelum memulai PMDT. Hal ini diasosiasikan dengan anemia penyakit kronik karena TB. Peningkatan mediator inflamasi secara kronik dapat menyebabkan supresi eritropoiesis.<sup>14</sup>

Saat ini sistem jaminan kesehatan nasional di Indonesia berupa Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) kesehatan yaitu setiap kasus kesehatan diatasi secara berjenjang. Pasien akan ditangani terlebih dahulu pada fasilitas kesehatan tingkat pertama seperti puskesmas. Hal ini tergambar pada studi kami bahwa sebagian besar pasien merupakan rujukan puskesmas. Riwayat pengobatan TB sebelumnya seperti kasus TB gagal kategori 1, TB kasus kambuh serta putus berobat adalah kelompok berisiko tinggi terkena TB MDR.<sup>5,15</sup> Kelompok pasien tersebut perlu

menjalani pemeriksaan biakan resistensi atau tes cepat mikrobiologi apabila fasilitas tersedia. Hal ini bertujuan agar pasien dapat memulai PMDT apabila terbukti resisten OAT kategori 1. Tuberculosis RR dan TB MDR pada penelitian ini sebagian besar memiliki riwayat kasus TB kambuh. Penelitian ini menemukan angka resisten primer sebesar 10,7%. Angka penemuan ini lebih kecil dibandingkan hasil penelitian oleh Munir dkk di RSUP Persahabatan yaitu sebesar 22,8%.<sup>7</sup>

Penelitian ini menemukan sebagian besar pasien merupakan TB RR dan 46 % di antaranya belum atau masih menunggu hasil biakan resistensi. Pemeriksaan *GeneXpert* merupakan tes molekuler otomatis berbasis *polymerase chain reaction* (PCR) yang digunakan untuk mendeteksi kuman TB dan uji kepekaan terhadap rifampisin. *World health organization* dan juga Kementerian Kesehatan RI telah merekomendasikan penggunaan *GeneXpert* sebagai salah satu modalitas tes cepat molekuler TB. Hasil pemeriksaan *GeneXpert* dapat diketahui dalam 2 jam.<sup>16</sup> Sebagian besar kuman *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) resisten terhadap rifampisin ditemukan juga resisten terhadap isoniazid sehingga pengobatan TB MDR dapat dimulai segera. Evaluasi dilakukan dengan pemeriksaan biakan resistensi M.Tb untuk OAT kategori 1 dan 2.<sup>16</sup> Gabungan angka TB RR dan MDR nasional menurut laporan WHO 2015 adalah sebesar 2.135 kasus dengan proporsi kasus baru sebesar 2,8% dan kasus yang pernah menjalani pengobatan TB sebelumnya 16%.<sup>1</sup>

Tatalaksana TB MDR dan TB RR di Indonesia mengacu pada "Petunjuk teknis manajemen terpadu pengendalian tuberkulosis resisten obat tahun 2015" yang diberikan dalam dua tahap yaitu tahap awal dan lanjutan selama minimal 18 bulan setelah terjadi konversi biakan. Paduan standar adalah Km, Eto, Lfx, Cs, Z, (E). Tahap awal melibatkan paduan suntik paling sedikit 6 bulan atau 4 bulan setelah terjadi konversi biakan sedangkan tahap lanjutan merupakan pemberian OAT tanpa suntikan. Paduan dapat disesuaikan dengan pola resistensi kuman.<sup>16</sup> Pada penelitian ini kami tidak menemukan

kasus TB XDR atau TB MDR dengan *human immunodeficiency virus* (HIV). Sebanyak 21,4 % dari pasien menolak untuk menjalani PMDT. Penolakan sering disebabkan kurangnya konseling atau dukungan untuk menjalani pengobatan.<sup>17</sup> Terdapat 4 pasien tidak mendapatkan pengobatan disebabkan pertimbangan klinis yaitu dua di antaranya karena kondisi klinis akut akibat penyakit lain dan dua pasien lain meninggal sebelum PMDT dimulai.

Pengobatan TB MDR memerlukan pemantauan efek samping OAT. Efek samping secara umum muncul pada 2-4 bulan pertama di tahap awal pengobatan dan harus segera diatasi.<sup>18,19</sup> Efek samping OAT terbanyak yang dilaporkan dalam penelitian ini adalah gangguan pencernaan (44,4%) yang serupa dengan temuan di RSUP persahabatan (20,8%) dan RS Moewardi (79,8%). Gangguan pencernaan dapat berupa mual, muntah, nafsu makan menurun dan umumnya muncul pada awal inisiasi OAT.<sup>7,20</sup> Efek samping ini dapat disebabkan oleh etionamid, pirazinamid dan etambutol.<sup>21</sup> Terapi kanamisin (golongan aminoglikosida) dapat menyebabkan gangguan pendengaran irreversibel. Pada penelitian di RS dr. Moewardi ditemukan penurunan pendengaran mulai terjadi pada bulan pertama dan kedua pengobatan dan semakin sering dengan bertambahnya usia pasien.<sup>20,22</sup> Pada penelitian kami terdapat 2 pasien yang mengalami gangguan pendengaran dalam 6 bulan pertama pengobatan yang serupa dengan laporan penelitian di India.<sup>23</sup>

Gangguan jiwa berupa depresi ringan, cemas dan psikosis dapat disebabkan oleh penggunaan sikloserin jangka panjang. Pada penelitian ini ditemukan 1 pasien mengalami psikosis saat pengobatan bulan ke 8 sedangkan penelitian di India menemukan waktu dan tingkat keparahan yang bervariasi untuk munculnya efek samping ini. Pengobatan sikloserin sebaiknya dihentikan apabila gangguan jiwa tidak dapat diatasi dengan konseling dan farmakoterapi.<sup>23</sup> Pada penelitian ini ditemukan sebesar 33,3% pasien mengeluhkan nyeri sendi dan hiperurisemia terutama pada 6 bulan pertama. Temuan ini tidak berbeda jauh dengan laporan penelitian efek samping pengobatan TB MDR (31,3%) serupa di India.<sup>23</sup> Efek samping ini dapat disebabkan

oleh penggunaan pirazinamid yang bersifat sebagai agen retensi asam urat.<sup>24</sup> Penggunaan etambutol dapat mengakibatkan gangguan penglihatan berupa penurunan visus maupun buta warna namun efek samping ini jarang terjadi bila dosis tidak melebihi 15 mg/kg.<sup>25</sup>

*Success rate* hingga November 2016 PMDT di RSKD adalah sebesar 20% dengan angka mortalitas 20%, putus obat 50% dan kasus gagal 10%. Menurut WHO *Global Tuberculosis Report 2016*, secara global *success rate* mencapai 52%, kematian 17%, kasus gagal 9% dan *lost to follow up* atau tidak ada evaluasi sebesar 22%.<sup>1</sup> Keberhasilan PMDT mencapai 51% di Indonesia.<sup>26</sup> Keberhasilan PMDT sangat bergantung pada kepatuhan pasien untuk menjalani pengobatan. Tola dkk menuliskan bahwa faktor sosioekonomi dan perilaku seperti kondisi finansial pasien yang terbatas, stigma dari lingkungan sekitar, tidak ada dukungan sosial baik dari keluarga maupun pekerja kesehatan dan kurangnya pengetahuan akan TB. Pekerja kesehatan turut berperan penting dalam PMDT yaitu dengan memberikan komunikasi, konseling perihal TB MDR, pengobatan TB, efek samping OAT dan dukungan.<sup>27</sup>

## KESIMPULAN

Pasien TB MDR dan TB RR yang dibuktikan melalui pemeriksaan tes cepat mikrobiologi (*Gene-Xpert*) dan atau biakan resistensi dari Januari 2013 hingga Oktober 2016 sebanyak 23 orang. Sebagian besar pasien berjenis kelamin perempuan, dengan kelompok usia 35-44 tahun, memiliki status nutrisi kurang dan merupakan kasus kambuh. Angka keberhasilan PMDT di RSKD sebesar 20%, angka mortalitas 20%, putus obat 50%, kasus gagal 10% dan terdapat 8 pasien yang saat ini masih menjalani PMDT. Fasilitas kesehatan perlu meningkatkan angka penemuan suspek TB resisten obat agar dapat dilakukan pemeriksaan tes cepat mikrobiologi. Konseling dan dukungan pada pasien TB MDR sebelum dan selama menjalani PMDT diperlukan untuk meningkatkan kepatuhan dan keberhasilan pengobatan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report. [Online]. 2016 [Cited 2016 November 1]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1>.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report. [Online]. 2014 [Cited 2016 November 1]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf).
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Infodatin tuberkulosis. [Online]. 2015 [Cited 2016 November 2]. Available from: [http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin\\_tb.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin_tb.pdf).
4. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. [Online]. 2016 [Cited 2016 November 1]. Available from: <http://www.who.int/tb/MDRTBguidelines2016.pdf>.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. [Online]. 2014 [Cited 2016 November 1]. Available from: [http://www.tbindonesia.or.id/opendir/Buku/bpn\\_p-tb\\_2014.pdf](http://www.tbindonesia.or.id/opendir/Buku/bpn_p-tb_2014.pdf).
6. Sinaga BYM. Karakteristik pasien multi drug resistant tuberculosis yang mengikuti programmatic management of drug resistant tuberculosis di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan. *J Respir Indo*. 2013;33:221-8.
7. Munir SM, Nawas A, Soetoyo DK. Pengamatan pasien tuberkulosis paru dengan multidrug resistant (TB MDR) di poliklinik paru RSUP Persahabatan. *J Respir Indo*. 2008;30:92-104.
8. Elmi OS, Hasan H, Abdullah S, Mat Jeab MZ, Bin Alwi Z, Naing NN. Multidrug-resistant tuberculosis and risk factors associated with its development: a retrospective study. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9:1076-85.
9. Nurjana MA. Faktor risiko terjadinya tuberkulosis paru usia produktif (15-49 tahun) di Indonesia. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 2015;25:163-70.
10. Chung-Delgado K, Guillen-Bravo S, Revilla-Montag A, Bernabe-Ortiz A. Mortality among MDR-

- TB Cases: Comparison with Drug-Susceptible Tuberculosis and Associated Factors. *PLoS One*. 2015;10:e0119332.
11. Akaputra R, Burhan E, Nawas A. Karakteristik dan evaluasi perjalanan penyakit multidrug resistant tuberculosis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus. *J Respir Indo*. 2008;33:92-102.
  12. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest*. 2001;120:1514-9.
  13. Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB, Crespo G, Smith B, Rahbar MH, et al. Type 2 diabetes and multi-drug resistant tuberculosis. *Scand J Infect Dis*. 2008;40:888-93.
  14. Lee SW, Kang YA, Yoon YS, Um SW, Lee SM, Yoo CG, et al. The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2006;21:1028-32.
  15. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006;61:158-63.
  16. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Petunjuk teknis manajemen terpadu pengendalian tuberculosis resistan obat. Jakarta: Kemenkes RI; 2015.
  17. World Health Organization. Ethical issues in tuberculosis prevention, care, and control [Online]. 2014 [Cited 2016 November 5]. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/ethics\\_in\\_tb\\_factsheet\\_28jan11rev.pdf](http://www.who.int/tb/publications/ethics_in_tb_factsheet_28jan11rev.pdf).
  18. Van der Walt M, Lancaster J, Odendaal R, Davis JG, Shean K, Farley J. Serious treatment related adverse drug reactions amongst anti-retroviral naive MDR-TB patients. *PLoS One*. 2013;8:e58817.
  19. Tag El Din MA, El Maraghy AA, Abdel Hay AHR. Adverse reactions among patients being treated for multi-drug resistant tuberculosis at Abbassia Chest Hospital. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2015;64:939-52.
  20. Kusnanto P, Eko V, Pakiding H, Nurwidiastih D. Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB): tinjauan epidemiologi dan faktor risiko efek samping obat anti tuberkulosis. *Majalah Kedokteran Bandung*. 2014;46:189-96.
  21. Chhabra N, Aseri ML, Dixit R, Gaur S. Pharmacotherapy for multidrug resistant tuberculosis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3:98-104.
  22. Reviono W, Harsini AJ, Sutanto Y. Streptomisin dan insidens penurunan pendengaran pada pasien Multidrug Resistant Tuberculosis di Rumah Sakit Dr Moewardi. *J Respir Indo*. 2013;33:167-72.
  23. Bhardwaj P, Deshkar AM, Verma R. Side effects encountered in treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A 3-year experience at first dots plus site of Chhattisgarh. *Int J Sci Stud*. 2015;3:104-7.
  24. Pham AQ, Doan A, Andersen M. Pyrazinamide-induced hyperuricemia. *Pharmacy and Therapeutics*. 2014;39:695-715.
  25. Arbex MA, Varella Mde C, Siqueira HR, Mello FA. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010;36:626-40.
  26. World Health Organization. Global tuberculosis report. [Online]. 2016 [Cited 2016 November 1]. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2016\\_annex2.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_annex2.pdf?ua=1).
  27. Tola HH, Tol A, Shojaeizadeh D, Garmaroudi G. Tuberculosis Treatment Non-Adherence and Lost to Follow Up among TB Patients with or without HIV in Developing Countries: A Systematic Review. *Iranian J Public Health*. 2015;44:1-11.



# Pengaruh Ubiquinone Terhadap Kadar Malondialdehyde Plasma, VEP<sub>1</sub>% dan Skor CAT Pasien PPOK Stabil

Ardorisye Fornia<sup>1,2</sup>, Suradi<sup>1,2</sup>, Aphridasari<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, RSUD dr. Moewardi Surakarta

<sup>2</sup>Program Pasca Sarjana Minat Kedokteran Keluarga Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, RSUD dr. Moewardi Surakarta

## Abstrak

**Latar Belakang:** Sebagai bukti klinis menunjukkan peningkatan stres oksidatif pada pasien PPOK yang berkontribusi terhadap hambatan aliran udara ekspirasi sehingga tubuh memerlukan antioksidan eksogen untuk menghambat stres oksidatif. Penelitian ini dilakukan untuk menilai apakah terdapat pengaruh ubiquinone terhadap kadar malondialdehyde (MDA) plasma, persen volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP<sub>1</sub>%) dan skor COPD assessment test (CAT) pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) stabil.

**Metode:** Penelitian ini adalah uji klinis eksperimental dengan pretest and post-test design yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh kadar MDA plasma, VEP<sub>1</sub>% dan skor CAT pasien PPOK stabil. Subjek terdiri dari 30 pasien PPOK stabil yang datang ke poli klinik paru RSUD. Dr. Moewardi Surakarta bulan Juni-Agustus 2016. Sampel diambil secara consecutive sampling. Subjek dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok perlakuan (n=15) mendapatkan terapi tambahan ubiquinone 1x150mg/hari dan kelompok kontrol (n=15) mendapat terapi standar. Kadar MDA plasma, VEP<sub>1</sub>% dan skor CAT diukur saat kontrol di poli paru.

**Hasil:** Pemberian ubiquinone secara bermakna dapat menurunkan skor CAT lebih baik pada kelompok perlakuan (p=0,005) dibanding kelompok kontrol. Tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik (p=0,744) terhadap penurunan MDA plasma kelompok perlakuan (1,37±0,11) dibanding kontrol (1,39±0,16). Tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik (p=0,276) terhadap peningkatan VEP<sub>1</sub>% kelompok perlakuan (43,28±20,59,73) dan kontrol (36,01±14,73).

**Kesimpulan:** Pemberian ubiquinone menurunkan skor CAT pada pasien PPOK stabil. Terdapat penurunan kadar MDA plasma tetapi tidak ada peningkatan VEP<sub>1</sub>%. (*J Respir Indo. 2018; 38: 143-9*)

**Kata kunci:** Ubiquinone, PPOK stabil, MDA plasma, VEP<sub>1</sub>%, skor CAT.

## Effect on Ubiquinone MDA Level of Plasma, FEV<sub>1</sub>% and CAT Score Stable COPD Patients

### Abstract

**Background:** Oxidation stress showed clinical evidence of increased in patients with COPD and contribute functionally to expiratory air flow resistance, so the body requires exogenous antioxidants to inhibit oxidative stress. This study was conducted to assess whether there is influence on levels of MDA plasma ubiquinone, FEV<sub>1</sub>% and patients with stable COPD CAT score.

**Methods:** This study is a clinical trial experimental with pretest and post-test design which aims to determine the effect of plasma MDA, FEV<sub>1</sub>% and patients with stable COPD CAT score. Subjects consist of 30 patients with stable COPD who came to Pulmonary outpatient clinic of Moewardi hospital Surakarta during June to August 2016. The sample was taken by consecutive sampling. Subjects were divided into two group, the treatment group (n=15) received additional therapy ubiquinone 1x150mg/day and the control group (n=15) received standard therapy. MDA plasma levels, FEV<sub>1</sub>% and CAT scores were measured at the time of control pulmonary outpatient clinic.

**Results:** Giving ubiquinone can significantly lower CAT score better in the treatment group compared to the control group. There were no statistically significant difference (p=0.744) in plasma MDA treatment group (1.37 ± 0.11) compared to controls (1.39 ± 0.16). There were no statistically significant difference between (p=0.276) the decline in FEV<sub>1</sub>% treatment group (43.28 ± 20.59) and the control group (36.01 ± 14.73).

**Conclusion :** The use of Ubiquinone in decreasing CAT score for stable COPD patients. There was lowering effect in MDA plasma but there was no exalation value in FEV<sub>1</sub>%. (*J Respir Indo. 2018; 38: 143-9*)

**Keywords:** Ubiquinone, stable COPD, plasma MDA, FEV<sub>1</sub>%, CAT scor.

---

**Korespondensi:** Ardorisye Fornia

**Email:** dr.popyfornia@gmail.com

## PENDAHULUAN

Patogenesis penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) melibatkan 4 mekanisme dasar yaitu stres oksidatif, inflamasi, ketidakseimbangan protease-anti-protease dan apoptosis.<sup>1,2</sup> Inflamasi PPOK melibatkan sistem imun alamiah dan adaptif, sel-sel struktural saluran napas dan sel-sel inflamasi serta dihasilkannya berbagai macam mediator inflamasi sehingga menimbulkan respons berupa perubahan struktur saluran napas, obstruksi saluran napas dan gejala.<sup>3</sup> Peningkatan stres oksidatif menyebabkan peningkatan produksi aldehyd reaktif hasil *lipoperoxidation* (LPO) membran lipid. *Malondialdehyde* (MDA) merupakan salah satu hasil LPO membran lipid dan dapat digunakan sebagai petanda stres oksidatif PPOK.<sup>2,4</sup> Pengukuran kadar MDA banyak digunakan karena memiliki metode pemeriksaan paling praktis dibandingkan pengukuran kadar aldehyd reaktif petanda stres oksidatif lainnya, memiliki nilai kepercayaan tinggi, dapat digunakan sebagai petanda prognosis dan dapat digunakan sebagai petanda penilaian keberhasilan terapi pada pasien PPOK.<sup>4</sup> Peningkatan kadar MDA pasien PPOK berkorelasi negatif terhadap fungsi paru dan nilai VEP<sub>1</sub>% prediksi.<sup>5</sup>

Pedoman pengobatan standar internasional pasien PPOK stabil dan eksarsesebasi telah disusun oleh *Global initiative for chronic obstructive lung disease* (GOLD). Pedoman terapi tersebut telah melalui uji klinis dan pembuktian yang lama. Pemberian terapi standar tidak menghentikan progresivitas penyakit sehingga kerusakan saluran napas dan paru yang bersifat ireversibel tetap berlangsung walaupun lebih lambat dibandingkan pasien yang tidak menerima terapi standar. Pemberian terapi tambahan ditujukan untuk lebih memperlambat kerusakan, menghentikan kerusakan atau menggantikan kerusakan yang telah terjadi. Dasar pemberian terapi tambahan tetap mengacu pada patogenesis PPOK yaitu inflamasi, stres oksidatif, ketidakseimbangan protease-antiprotease dan apoptosis.<sup>3,6</sup> Terapi PPOK umumnya ditujukan untuk mempercepat perbaikan kerusakan saluran napas, mempercepat pemulihan fungsi paru dan meningkatkan kualitas hidup.<sup>7</sup>

## METODE

Penelitian ini dilakukan di poliklinik RSUD Dr. Moewardi Surakarta bulan Juni–Agustus 2016. Metode yang dilakukan adalah uji klinis eksperimental dengan *pretest and post-test design*. Sampel diambil secara *consecutive sampling*. Sampel terdiri dari 30 pasien PPOK stabil terdiri dari kelompok perlakuan (n=15) mendapatkan terapi standar dan tambahan ubiquinone 150 mg/hari dan kelompok kontrol (n=15) hanya mendapat terapi standar. Kriteria inklusi adalah pasien PPOK stabil, umur 40-74 tahun, bersedia mengisi kuesioner dengan lengkap dan benar serta bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah pasien PPOK stabil yang memiliki gangguan bilier, keganasan, pneumonia, gangguan fungsi hati, mendapatkan terapi antioksidan lain dan alergi terhadap ubiquinone. Kriteria diskontinyu bila pasien mengundurkan diri atau meninggal dunia serta pasien mengalami efek samping berat ubiquinone antara lain gejala gastroenteritis (mual, muntah, dan diare) dan sakit kepala selama penelitian berlangsung.

Pasien PPOK stabil yang datang ke poliklinik paru RSUD. Dr. Moewardi Surakarta dicatat identitasnya, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan fungsi bilier. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi diberikan penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian. Pasien yang setuju diminta menandatangani *informed consent*. Darah vena pasien diambil ± 5 ml untuk diperiksa kadar MDA plasma, pemeriksaan spirometri untuk menilai persen volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP<sub>1</sub>%) dan skor COPD assessment test (CAT). Kelompok perlakuan mendapatkan terapi standar dan ubiquinone 1x150 mg/hari selama 30 hari dan kelompok kontrol hanya mendapatkan terapi standar. Pasien pada kelompok perlakuan dan kontrol dimotivasi untuk datang pada kunjungan berikutnya. Analisis data yang berdistribusi normal dilakukan dengan uji beda *t test* dan *independent sample t test* sedangkan data berdistribusi tidak normal dilakukan dengan uji *Wilcoxon* atau *Mann-whitney test*.

**HASIL**

Penelitian ini melibatkan 30 subjek pasien PPOK stabil dan dibagi menjadi dua kelompok penelitian terdiri dari 15 subjek kelompok perlakuan dan 15 subjek kelompok kontrol. Tabel 1 menunjukkan karakteristik dasar subjek penelitian. Subjek penelitian semua berjenis kelamin laki-laki (n=30). Rerata umur kelompok perlakuan adalah 66,40±6,29 sedangkan rerata umur kelompok kontrol adalah 66,20±5,69 dengan nilai p=0,83. Indeks masa tubuh (IMT) pada kelompok perlakuan terbanyak adalah IMT kurang sebanyak 7 subjek (46,7%) dan kelompok kontrol dengan IMT normal sebanyak 8 subjek (53,3%). Pada kedua kelompok penelitian sebagian besar subjek berpendidikan akhir sekolah dasar (SD). Pendidikan akhir subjek kelompok perlakuan adalah 8 subjek (53,3%) SD, 3 subjek (20,0%) SMP, 4 subjek (26,7%) SMA. Pada kelompok kontrol terdapat 6 subjek (60,0%) SD, 3 subjek (20,0%) SMP, SMA dan sarjana. Sebagian besar subjek adalah petani terdiri dari 6 orang (40,0%) pada kelompok kontrol ataupun perlakuan. Frekuensi pekerjaan lainnya (kelompok perlakuan dan kontrol) adalah industri 5 orang (33,4%) dan 4 orang (26,7%), guru 2 orang (13,3%) di kelompok kontrol, pensiunan 2 orang (13,3%) dan jasa 2 orang (13,3%) dan 1 orang (6,7%). Semua subjek penelitian adalah perokok dan paling banyak memiliki indeks Brinkman berat.

Tipe eksaserbasi sebagian besar subjek penelitian pada kelompok perlakuan dan kontrol yang mengalami riwayat eksaserbasi ≥2 kali dalam 1 tahun sebelumnya sebanyak 10 orang (66,7%). Frekuensi riwayat eksaserbasi >1 kali dalam 1 tahun yang menyebabkan pasien dirawat inap sebesar 5 orang (33,3%). Penyakit komorbid pada penelitian ini adalah hipertensi, *cor pulmonale chronicum* (CPC), *old myocard infark* (OMI). Subjek kelompok perlakuan dan kontrol mempunyai komorbid yaitu hipertensi sebanyak 6 subjek (40,0%) dan 5 subjek (33,3%), CPC sebanyak 3 (20,0%) subjek dan 4 (26,7%), OMI sebanyak 2 (13,3%) subjek dan 3 subjek (20,0%) dan memiliki 4 subjek (26,7%) dan 3 subjek (20,0%) yang tidak memiliki faktor komorbid.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian.

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Kontrol (n = 15)	Perlakuan (n = 15)	
Umur mean ± SD <sup>a</sup>	66,20 ± 5,69	66,40 ± 6,29	0,838
Pendidikan <sup>b</sup>			
SD	6 (60,0%)	8 (53,3%)	0,710
SMP	3 (20,0%)	3 (20,0%)	
SMA/SMK	3 (20,0%)	4 (26,7%)	
S-1	3 (20,0%)	0 (0,0%)	
Pekerjaan <sup>b</sup>			
Petani	6 (40,0%)	6 (40,0%)	0,255
Industri	4 (26,7%)	5 (33,4%)	
Guru	2 (13,3%)	0 (0,0%)	
Pensiunan	2 (13,3%)	2 (13,3%)	
Jasa	1 (6,7%)	2 (13,3%)	
Derajat Merokok <sup>c</sup>			
Ringan (0-200)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	0,427
Sedang(200-600)	3 (20,0%)	5 (33,3%)	
Berat (>600)	12 (80,0%)	9 (60,0%)	
IMT <sup>a</sup>			
Kurang < 18,5	4 (26,7%)	7 (46,7%)	0,874
Normal 18,5 - 22,9	8 (53,3%)	3 (20%)	
Lebih > 22,9	3 (20%)	5 (33,3%)	
Derajat Eksaserbasi <sup>c</sup>			
1 kali	5 (33,3%)	5 (33,3%)	1,000
2 kali atau lebih	10 (66,7%)	10 (66,7%)	
Faktor Komorbid			
Tidak ada	3 (20%)	4 (26,7%)	0,902
Hipertensi	5 (33,3%)	6 (40,0%)	
CPC	4 (26,7%)	3 (20,0%)	
Hipertensi, OMI	3 (20,0%)	2 (13,3%)	

<sup>a</sup> uji t untuk sampel independen. <sup>b</sup> uji Mann Whitney. <sup>c</sup> Fisher's Exact Test. <sup>d</sup> Fisher's Exact Test

IMT= indeks masa tubuh  
CPC= *cor pulmonale chronicum*  
OMI= *old myocard infark*

Tabel 2 menunjukkan deskripsi hasil uji beda kadar MDA plasma dan VEP<sub>1</sub>% pra perlakuan antara kelompok perlakuan dan kontrol. Rerata kadar MDA plasma pra perlakuan pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Kadar MDA plasma pra perlakuan pada kelompok perlakuan adalah 1,48±0,27 dan kontrol adalah 1,35±0,20. Secara statistik keduanya tidak berbeda bermakna dengan nilai p=0,157 (p>0,05). Rerata VEP<sub>1</sub>% pra perlakuan kelompok perlakuan (43,59±18,28) lebih tinggi dibandingkan rerata kadar VEP<sub>1</sub>% kelompok kontrol (35,77±14,09). Analisis uji beda rerata VEP<sub>1</sub>% pra perlakuan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dengan *pair samples t test* didapatkan nilai p= 0,200 (p>0,05). Tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik terhadap rerata VEP<sub>1</sub>% pra perlakuan antara kedua kelompok tersebut. Deskripsi hasil uji beda kadar MDA plasma antara pra dan pasca perlakuan pada kelompok perlakuan serta uji beda VEP<sub>1</sub>% antara pra dan pasca perlakuan pada kelompok seperti terlihat pada Tabel 3.

Tabel 2. Deskripsi uji beda kadar MDA plasma dan VEP<sub>1</sub>% pra perlakuan antara kelompok perlakuan dan kontrol

Variabel	Mean ±SD		Nilai p
	Kelompok perlakuan	Kelompok kontrol	
Kadar MDA pra perlakuan	1,48±0,27	1,35±0,20	0,157
VEP <sub>1</sub> % pra perlakuan	43,59±18,28	35,7±14,09	0,200

MDA= *malondialdehyde*

VEP<sub>1</sub>%= volume ekspirasi paksa detik pertama

Tabel 3. Deskripsi hasil uji beda kadar MDA plasma dan VEP<sub>1</sub>% antara pra dan pasca perlakuan pada kelompok perlakuan dan kontrol

Variabel	Kelompok perlakuan			Kelompok Kontrol		
	Pra perlakuan	Pasca perlakuan	Nilai p	Pra perlakuan	Pasca perlakuan	Nilai p
Kadar MDA plasma	1,48±0,27	1,37±0,11	0,079	1,35±0,20	1,39±0,16	0,607
VEP <sub>1</sub> %	43,59±18,28	43,28±20,59	0,899	35,77±14,09	36,01±14,73	0,913

MDA= *malondialdehyde*

VEP<sub>1</sub>%= volume ekspirasi paksa detik pertama

Rerata VEP<sub>1</sub>% pada kelompok perlakuan sebelum dilakukan perlakuan lebih tinggi (43,59±18,28) di bandingkan VEP<sub>1</sub>% sesudah perlakuan (43,28±18,28). Hasil uji t berpasangan didapatkan nilai p=0,899 (p>0,05) yang berarti VEP<sub>1</sub>% pra dan pasca perlakuan pada kelompok perlakuan secara statistik tidak berbeda bermakna. Rerata kadar MDA plasma kelompok perlakuan pra perlakuan adalah 1,48±0,27 dan pasca perlakuan adalah 1,37±0,11. Rerata kadar MDA kelompok perlakuan pasca perlakuan lebih rendah dibandingkan rerata kadar pra perlakuan dengan nilai p=0,079 yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara kadar MDA plasma pra dan pasca perlakuan pada kedua kelompok tersebut.

Rerata VEP<sub>1</sub>% pada kelompok kontrol pra perlakuan adalah 35,77±14,09 dan pasca perlakuan adalah 36,01±14,73 dengan nilai p=0,913 (p>0,05). Nilai VEP<sub>1</sub>% untuk kelompok kontrol pra perlakuan lebih tinggi dibandingkan pasca perlakuan dan secara statistik tidak berbeda bermakna. Rerata kadar MDA plasma kelompok kontrol pra perlakuan adalah 1,35±0,20 sedangkan pasca perlakuan adalah 1,39±0,16. Uji beda yang dilakukan dengan *paired samples t test* didapatkan nilai p=0,607 (p≤ 0,05).

Perubahan yang terjadi selama penelitian dapat diketahui dengan menghitung selisih nilai pasca dengan nilai pra perlakuan pada kelompok

perlakuan dan kelompok kontrol. Data selisih rerata kadar MDA plasma dan VEP<sub>1</sub>% berdistribusi normal. Uji beda selisih rerata kadar MDA plasma dan VEP<sub>1</sub>% antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dilakukan dengan uji *inpaired samples t test*. Tabel 4 menunjukkan deskripsi perbandingan selisih rerata (pasca-pra perlakuan) kadar MDA plasma dan selisih rerata (pasca-pra perlakuan) VEP<sub>1</sub>% antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Pada Tabel 4 diketahui terjadi penurunan rerata MDA plasma dan VEP<sub>1</sub>% pada kelompok perlakuan. Penurunan rerata kadar MDA plasma lebih besar pada kelompok perlakuan (0,10±0,21) dibandingkan kelompok kontrol (-0,03±0,25) dengan uji beda keduanya secara statistik menunjukkan hasil yang tidak berbeda bermakna (p=0,116). Penurunan rerata VEP<sub>1</sub>% kelompok perlakuan adalah 0,32±9,50 dan kelompok kontrol adalah -0,24±8,29 dengan nilai p=0,866. Uji beda keduanya menunjukkan hasil yang tidak berbeda bermakna secara statistik.

Tabel 5 menunjukkan hasil uji beda skor CAT antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Data skor CAT kelompok perlakuan sebelum perlakuan dan kelompok kontrol berdistribusi normal sehingga uji beda dilakukan dengan uji *inpaired samples t test*. Rerata skor CAT kelompok perlakuan adalah 19,33±4,39. Rerata skor CAT kelompok kontrol adalah 21,80±2,96. Uji *inpaired samples t test* didapatkan nilai p=0,082 (p>0,05) yang berarti keduanya tidak berbeda bermakna secara statistik.

Tabel 4. Diskripsi hasil uji beda selisih rerata (pasca-pra perlakuan) kadar MDA plasma antara kelompok perlakuan dan kontrol serta selisih rerata (pasca-pra perlakuan) VEP<sub>1</sub>% antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Variabel	Mean±SD		Nilai p
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Kontrol	
Selisih kadar MDA plasma	0,10±0,21	-0,03±0,25	0,116
Selisih VEP <sub>1</sub> %	0,32±9,50	-0,24±8,29	0,866

MDA= *malondialdehyde*

VEP<sub>1</sub>%= volume ekspirasi paksa detik pertama

Tabel 5. Diskripsi hasil uji beda lama rawat inap antara kelompok vitamin C dan kelompok kontrol.

Jenis Kelamin	Skor CAT		Nilai p	Mean±SD (pre-post)
	Pre	Post		
Perlakuan	19,33 ± 4,39	9,40 ± 3,56	0,005	0,10 ± 0,21
Kontrol	21,80 ± 2,96	17,60 ± 4,10	0,001	-0,03 ± 0,25
P	0,082	0,001		0,006 <sup>a</sup>

CAT= *COPD assessment test*

## PEMBAHASAN

Patogenesis PPOK melibatkan 4 mekanisme dasar yaitu stres oksidatif, inflamasi, ketidakseimbangan protease-antiprotease dan apoptosis. Mekanisme dasar tersebut menyebabkan kerusakan saluran napas dan paru yang bersifat ireversibel.<sup>1,2</sup> Stres oksidatif meningkatkan penerahan mediator inflamasi di saluran napas sehingga menyebabkan ketidakseimbangan sistem oksidan-antioksidan. Amplifikasi inflamasi dan stres oksidatif di saluran napas pasien PPOK saat eksaserbasi mencetuskan mekanisme kompleks yang mengakibatkan perburukan gejala respirasi. Pemberian antioksidan merupakan target terapi yang rasional.<sup>3,6,8</sup> Ubiquinone merupakan antioksidan *scavenger* yang secara langsung menginaktivasi metabolit O<sub>2</sub>. Ubiquinone mampu menghentikan progresivitas dari radikal bebas dengan memecah rantai reaksi tersebut, menghambat peroksidase lipid dan protein serta membersihkan radikal bebas sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian ubiquinone pada pasien PPOK stabil untuk mengetahui efektivitas antioksidan tersebut.<sup>9,10</sup>

*Malondialdehyde* merupakan salah satu hasil LPO membran lipid dan dapat digunakan sebagai petanda stres oksidatif PPOK.<sup>2,4</sup> Peningkatan kadar MDA pada pasien PPOK juga berkorelasi negatif terhadap fungsi paru dan nilai VEP<sub>1</sub>% prediksi.<sup>5</sup> Weston dkk melakukan penelitian efek oral CoQ10 100 mg selama 28 hari dalam konsentrasi plasma CoQ10 pada 18 atlet. Delapan orang mendapatkan CoQ10 dan 10 orang sebagai kelompok plasebo. Peningkatan konsentrasi CoQ10 didapatkan pada kelompok yang diberikan CoQ10 dibandingkan kelompok plasebo.<sup>11</sup> Malm dkk melakukan penelitian pemberian Q10 selama 22 hari. Kelompok Q10 mendapatkan hasil bermakna pada peningkatan performa latihan *cycling test* dalam sesi latihan.<sup>12</sup>

Cooke dkk melakukan penelitian dengan memberikan coenzyme Q10 100mg selama dua minggu dan didapatkan hasil bermakna yang berkorelasi dengan peningkatan kadar coenzyme Q10 di otot serta penggunaan oksigen maksimal.<sup>13</sup> Sunnetcioglu dkk melakukan penelitian dengan mengevaluasi kerusakan oksidatif dan mekanisme antioksidan pada

PPOK terhadap 111 pasien yang terdiri dari 26 pasien PPOK, 28 pasien kanker paru, dan 29 pasien *obstructive sleep apneu syndrome* (OSAS) dengan 28 kontrol orang sehat. Pada subjek dilakukan pemeriksaan MDA plasma, *8-oxo-7,8-dihydro-2-deoxyguanosine* dan kadar coenzyme Q10. Penelitian tersebut mendapatkan hasil peningkatan kadar plasma MDA dan coenzyme Q10 yang bermakna daripada kontrol.<sup>14</sup>

Kondisi komorbid dapat menjadi faktor perancu terhadap MDA plasma karena penyakit komorbid juga dapat menginduksi terjadinya inflamasi. Mekanisme yang mendasari hubungan antara PPOK dengan komorbid belum dapat dipahami sepenuhnya.<sup>3</sup> Ubiquinone ditemukan hampir pada tiap membran sel tubuh dan berfungsi dalam produksi energi. Ubiquinone merupakan nutrisi esensial terpenting selain asam askorbat. Pada manusia ubiquinone ditemukan dalam konsentrasi relatif tinggi pada sel yang memerlukan kebutuhan energi tinggi seperti jantung, hati, otot dan pankreas.<sup>9,10</sup>

Pada penelitian kali ini tidak dilakukan pengukuran kadar coenzyme Q10 sebelum penelitian, tidak dilakukan pemisahan terhadap faktor komorbid dan tidak dilakukan penghitungan diet yang mengandung ubiquinone dalam makanan subjek penelitian. Hal ini diduga menjadi penyebab penurunan kadar MDA plasma dan VEP<sub>1</sub>% tidak berbeda bermakna secara statistik. Penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih besar dan dosis pemberian lebih besar diharapkan dapat dilakukan. *Malondialdehyde* adalah senyawa aldehyd reaktif produk akhir peroksidasi lipid membran sel. Peningkatan beban stres oksidatif selama eksaserbasi akut PPOK terjadi akibat peningkatan produksi ROS (endogen dan eksogen) yang menyebabkan perubahan permeabilitas membran sel, hilangnya selektivitas pertukaran ion dan pelepasan isi organel. Reaksi peroksidasi lipid membran sel menghasilkan produk akhir berupa aldehyd reaktif, salah satunya adalah MDA.<sup>15,16</sup>

Penelitian pengaruh penambahan ubiquinone terhadap kadar MDA plasma dan VEP<sub>1</sub>% pada subjek PPOK stabil belum pernah dilakukan sebelumnya. Pada penelitian ini, secara statistik tidak terjadi penurunan yang bermakna terhadap kadar MDA plasma dan

VEP<sub>1</sub>% setelah pemberian ubiquinone 150 mg selama rawat jalan pasien PPOK stabil dibandingkan kelompok kontrol. Peneliti menduga bahwa hal ini dipengaruhi oleh penyakit komorbid, kadar ubiquinone plasma, diet dan lama pemberian. Resensi yang dilakukan oleh Singh dkk menyatakan bahwa MDA adalah petanda penting peroksidasi lipid yang dihasilkan oleh kerusakan komponen sel akibat stres oksidatif. Stres oksidatif berhubungan dengan berbagai jenis pola penyakit seperti hipertensi, diabetes melitus, arterosklerosis, gagal jantung dan kanker. Kadar MDA diketahui meningkat pada berbagai penyakit yang secara patogenesis disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif. Sehingga pengukuran kadar MDA cocok digunakan untuk menentukan terjadinya stres oksidatif pada berbagai penyakit yang berhubungan dengan stress oksidatif.<sup>17</sup>

Kadar MDA plasma berbeda antara pasien PPOK stabil, PPOK eksaserbasi akut dan kontrol yang sehat. Hal ini dipengaruhi oleh kadar ubiquinone plasmanya. Penelitian pengaruh penambahan ubiquinone terhadap kadar MDA plasma, VEP<sub>1</sub>% dan skor CAT belum pernah peneliti temukan sebelumnya. Gejala klinis pada penelitian ini diukur dengan menilai skor CAT. Pada penelitian ini penurunan skor CAT lebih besar terjadi pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan penurunan rerata kadar MDA plasma dan skor CAT pasca penambahan ubiquinone 150 mg/hari selama 30 hari pada pasien PPOK stabil namun tidak didapatkan peningkatan VEP<sub>1</sub>%. Rerata penurunan kadar MDA plasma kelompok perlakuan lebih kecil dibandingkan kelompok kontrol walaupun tidak berbeda bermakna secara statistik. Pada nilai VEP<sub>1</sub>% kelompok perlakuan tidak terdapat peningkatan dibandingkan kelompok kontrol dan tidak berbeda bermakna sedangkan penurunan skor CAT lebih besar pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol dan secara statistik berbeda bermakna.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Senior RM, Atkinson. Chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology, pathophysiology, and pathogenesis. In: Fishman AP, Elia JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. *fishman's pulmonary disease and disorder*. 4th edition. New York: McGraw Hill Medical; 2008.p.708-27.
2. Cavalcante AG, Brain PF. The role of oxidative stress in copd: current concepts and perspectives. *J Bras Pneumol*. 2009;35:1227-37.
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease update 2015. [Online]. 2015 [Cited 2016 Januari 5]. Available from:[http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2015.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf).
4. Roca M, Verduri A, Corbetta L, Clini B, Fabbri LM, Beghe B. Review article mechanism of acute exacerbations of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2013;4:510-21.
5. Antuz B, Harnasi G, Drozdovszky O, Barta I. Monitoring oxidative stress during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations using malondialdehyde. *Respirology*. 2013;19:74-9.
6. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Reviews*. 2013;12:543-59.
7. Desai U, Gothi D, Joshi JM. COPD exacerbation: clinical management options. *India journal of clinical medicine*. 2012;3:1-15.
8. Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Thorac Soc*. 2007;4:512-21.
9. Pragati K, Kapoor Ak. Coenzyme Q10- a novel molecule. *Indian Academy of Clinical Medicine Journal*. 2013;14:37-45.
10. Nantes IL, Rodrigues T, Cesar H, Yokomizo, Juliana C, Araujo C. Antioxidant action of mobile electron carriers of the respiratory chain. [Online]. 2016 [Cited 2016 Januari 30]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/bioenergetics/>

antioxidant-action-of-mobile-electron-carriers-of-the-respiratory-chain.

11. Weston SB, Zhou S, Weatherby RP, Rubson SJ. Does exogenous coenzyme Q10 affect aerobic capacity in endurance athletes. *Int J Sport Nutr.* 1997;7:197-206.
12. Malm C, Svensson M, Ekblom B, Sjodin B. Effects of ubiquinone-10 supplementation and high intensity training on physical performance in human. *Acta Physiological Scandinavia.* 1997;161:379-84.
13. Cooke M, Losia M, Buford T, Shelmadine B, Hudson G, Kerksick C, Rasmussen C, Greenwood M, Leutholtz B, Willoughby D, Kreider R. Effects of acute and 14-day coenzyme Q10 supplementation on exercise performance in both trained and untrained individuals. *J Int Soc Sports Nut.* 2008;4:5-8.
14. Sunnetcioglu A, Alp HH, Srtogullarindan B, Balaharoglu R, Gunbatar H. Valuation of oxidative damage and antioxidant mechanism in COPD, lung cancer, and obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Care Journal.* 2015;61:205-11.
15. Rahman I. Antioxidant therapies in COPD. *International Journal of COPD.* 2006;1:15-29.
16. Waseem S, Hussain M, Ahmad Z, Islam N. A study of pulmonary functions and lipid peroxidation biomarker in COPD correlation between malondialdehyde and lung functions. *Biomedical Research.* 2012;23:66-71.
17. Singh Z, Karthigesu IP, Singh P, Kaur R. Use of malondialdehyde as a biomarker for assessing oxidative stress in different disease pathologies: a review. *Iranian J Publ Health.* 2014;43:7-16.

# Pengaruh Mutasi Gen *pncA* *Mycobacterium Tuberculosis* Terhadap Serum *Transaminase* dan Serum Asam Urat pada Pasien *Tuberculosis Resisten Obat*

Yeni Vera<sup>1</sup>, Bintang Y. M. Sinaga<sup>2</sup>, Dedi Ardinata,<sup>3</sup> Yahwardiah Siregar<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan

<sup>2</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, RSUP H. Adam Malik, Medan

<sup>3</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan

<sup>4</sup>Departemen Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan

## Abstrak

**Latar Belakang:** Efek samping Pyrazinamide (PZA) yang umum diketahui adalah hepatotoksitas dan pemblokiran sekresi asam urat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh mutasi gen *pncA* *Mycobacterium tuberculosis* terhadap serum transaminase dan serum asam urat pada pasien TB RO yang mendapatkan terapi PZA.

**Metode:** Penelitian quasi eksperimental di poli TB RO RSUP H. Adam Malik Medan terhadap 25 pasien TB RO. Mutasi gen dinilai dengan metode PCR-RFLP dan data hasil pemeriksaan serum transaminase dan serum asam urat diambil dari rekam medik periode Februari sampai Juni 2015.

**Hasil:** Mutasi gen *pncA* didapatkan pada 36% sampel. Terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai serum SGOT baseline dan 4 minggu ( $P=0,007$ ), baseline dan 8 minggu ( $P=0,023$ ), serta nilai serum asam urat baseline dan 4 minggu ( $P=0,011$ ). Tidak terdapat perbedaan perbedaan yang bermakna pada pengukuran serum SGPT. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara mutasi gen *pncA* dengan peningkatan serum transaminase (SGOT, SGPT) dan asam urat.

**Kesimpulan:** Terdapat peningkatan kadar serum transaminase dan asam urat pada pasien TB RO yang memiliki mutasi pada gen *pncA*. Mutasi gen *pncA* secara statistik bermakna terhadap peningkatan serum SGOT baseline dengan minggu ke-4 dan ke-8. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara mutasi gen *pncA* dengan kadar serum SGPT. Terdapat hubungan yang bermakna antara mutasi gen *pncA* dengan kadar serum asam urat baseline dan 4 minggu. Secara keseluruhan gen *pncA* (mutasi dan tidak mutasi) tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan peningkatan kadar serum transaminase dan serum asam urat. (*J Respir Indo. 2018; 38: 150-7*)

**Kata kunci:** Mutasi gen *pncA*, TB RO, PZA, serum transaminase, serum asam urat

## The Effect of *pncA* Gene mMutation of *Mycobacterium Tuberculosis* to Transaminase and Uric Acid Serum in MDR TB Patient

### Abstract

**Background:** The common side effects of PZA treatment is the occurrence of hepatotoxicity and blocking the secretion of uric acid. This study aims to determine the effect of the *pncA* gene mutation of *Mycobacterium tuberculosis* to serum transaminase and serum uric acid in patients with MDR TB who had receive therapy with PZA.

**Methods:** Quasi-experimental test was conducted at MDR TB polyclinic in H. Adam Malik Medan Hospital of 25 patients with MDR TB. Mutations of genes was assessed by PCR-RFLP method and data of serum transaminase and serum uric acid retrieved from the medical records, between February until June 2015

**Result:** Thirtysix percent *pncA* gene mutation founded. Significance statistic test between mutation of *pncA* gene and SGOT serum in baseline Vs 4 weeks ( $P=0,007$ ), baseline Vs 8 weeks ( $P=0,023$ ) and uric acid serum baseline Vs 4 weeks ( $P=0,011$ ). No statistically difference in SGPT serum. No correlation between *pncA* gene (mutation and no mutation) with transaminase serum and uric acid serum.

**Conclusion:** Transaminase serum and uric acid elevated in MDR TB patient with mutation in *pncA* gene. Mutation in *pncA* gene have a correlation with elevated SGOT serum compared between baseline, 4 and 8 weeks. No correlation between *pncA* gene mutation and SGPT. Mutation in *pncA* gene have a correlation with uric acid serum elevated in 4 weeks. No correlation between *pncA* gene (mutation and no mutation) with transaminase serum and uric acid serum elevated. (*J Respir Indo. 2018; 38: 150-7*)

**Keywords:** *pncA* gene mutation, MDR TB PZA, serum transaminase, serum uric acid

---

Korespondensi: Yeni Vera

Email: sinira\_82@yahoo.com



## PENDAHULUAN

Resistensi *M. tuberculosis* terhadap obat diayakini karena munculnya mutasi pada gen-gen yang mengkode protein penunjang aktivitas bakteri serta menonaktifkan obat tersebut.<sup>1-3</sup> Selain mutasi gen mekanisme resistensi pada bakteri dapat disebabkan oleh penghambatan aktivitas obat secara enzimatik, perubahan protein yang merupakan target obat, perubahan jalur metabolik, *effluks* obat dan lain-lain.<sup>4,5</sup> Pyrazinamide (PZA) merupakan analog struktur nikotinamida, obat ini bekerja sebagai bakterostatik atau bakteriosidal yang membunuh *M. tuberculosis* dan bekerja efektif membunuh basil tuberkel semidorman secara invitro pada pH asam (pH 5,0-5,5).<sup>4</sup> Dalam keadaan asam *M. tuberculosis* menghasilkan enzim *Pyrazinamidase (Pzase)* yang dikode oleh gen *pncA* dan berfungsi mengubah PZA menjadi bentuk aktif yaitu asam pirazinoat (POA/PA) sehingga PZA dianggap sebagai *prodrug*. Mutasi gen *pncA* merupakan mekanisme utama resistensi PZA.<sup>6-8</sup> Risiko resistensi PZA meningkat pada pasien yang pernah mendapatkan PZA sebelumnya.

Resistensi terhadap PZA dapat terjadi tetapi pemberian PZA pada pasien *multidrug resistant tuberculosis* (tuberculosis resisten obat/TB RO) tetap dilakukan. Terapi TB RO dengan menggunakan beberapa jenis obat dapat menyebabkan beberapa permasalahan terkait toleransi terhadap obat-obatan tersebut. Efek samping yang sering ditemukan pada pemberian PZA adalah terjadinya hepatotoksitas dan pemblokiran sekresi asam urat.<sup>5</sup> Penanda dini hepatotoksitas adalah peningkatan enzim *transaminase* didalam serum yang terdiri dari *aspartate amino transaminase/glutamate oxaloacetate transaminase* (AST/SGOT) yang disekresikan secara paralel dengan *alanin amino transferase/glutamate pyruvate transaminase* (ALT/SGPT) yang merupakan penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan hepar. Insidens hepatotoksitas yang tinggi pada pasien TB berkaitan dengan dosis dan lamanya penggunaan PZA.<sup>11</sup> Selain hepatotoksik metabolit POA akan mengalami oksidasi oleh *xanthine oksidase* dan dapat menyebabkan hiperurisemia

pada pasien TB. Insidens hiperurisemia pada pasien TB yang mendapatkan PZA bervariasi (43%-100%). Meskipun tanpa gejala kasus hiperurisemia yang berat dapat menyebabkan gagal ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh mutasi gen *pncA* terhadap serum *transaminase* dan serum asam urat pada pasien TB RO yang mendapatkan obat Pyrazinamide.<sup>12,13,14</sup>

## METODE

Penelitian ini adalah studi *quasi eksperimental* dengan desain satu kelompok berpasangan (*paired*) yang terdiri dari 25 subjek TB RO yang memulai pengobatan bulan Februari sampai Juni 2015 di poliklinik TB RO Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Haji Adam Malik Medan. Terhadap subjek penelitian dilakukan dua kali pengukuran *pre test* dan *post test* (*pre test-post test design without control*) serum *transaminase* dan serum asam urat. Sampel dipilih dengan teknik *consecutive sampling*. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien TB RO yang mempunyai hasil *Xpert MTB/RIF* positif, memiliki hasil pemeriksaan serum *transaminase* dan serum asam urat dalam batas normal sebelum di berikan obat PZA, dan mengkonsumsi PZA minimal 8 minggu. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah tidak bersedia ikut penelitian.

Untuk evaluasi gen *pncA* sampel yang digunakan adalah sputum TB RO. Sputum kemudian dihomogenisasi dan didekontaminasi dengan menggunakan natrium hidroksida 4% (NaOH 4%). Ekstraksi DNA menggunakan TIANamp *Genomic DNA Kit* (TIANGEN, Hilden, Germany) dengan prosedur yang sesuai. Gen *pncA* di amplifikasi dari *M. tuberculosis* dengan menggunakan pasangan primer *pncA-R* sebagai reverse dan *pncA-F* sebagai forward. Ukuran produk PCR yang diharapkan adalah 672-bp. Proses PCR dilakukan dengan menggunakan PCR *Applied Biosystem*. Semua pereaksi (DNA template, PCR Mix, ddH<sub>2</sub>O) yang telah dicampur dan dimasukkan kedalam microtube PCR dan di bawah kondisi berikut (denaturasi awal pada 95°C/5 menit, 30 siklus

pada suhu 95°C/30 detik; 60°C/40 detik; 72°C/60 detik dan elongasi akhir pada 72°C/10 menit). Hasil amplifikasi disiapkan untuk dideteksi dengan teknik elektroforesis menggunakan gel elektroforesis agarosa 1,5%.

Uji mutasi gen *pncA* dilakukan dengan metode *restriction fragment length polymorphism* (RFLP) menggunakan enzim restriksi *BstEII* dan diinkubasi selama 1 jam pada suhu 60°C. Hasil PCR dideteksi oleh elektroforesis gel agarosa 3% yang diwarnai dengan etidium bromida. *Mycobacterium tuberculosis* galur H37RV merupakan *wild type* yang digunakan sebagai kontrol. Produk RFLP terpanjang yang diperoleh adalah jika terdapat mutasi berbentuk band di regio 526 bp dan 146 bp, sedangkan *wild type* terbentuk band berukuran 423 bp, 146 bp, dan 103 bp DNA Produk PCR terdeteksi oleh elektroforesis gel agarosa 3% yang diwarnai dengan etidium bromida. Pemeriksaan serum transaminase dilakukan dengan menggunakan alat spektrofotometer ABBOTT dengan hasil yang dinyatakan dalam satuan U/L. Asam urat diukur dengan metode enzimatik dan dinyatakan dalam satuan mg/dl. Data diolah dengan menggunakan SPSS 10. Dilakukan uji non parametrik dengan T-Test.

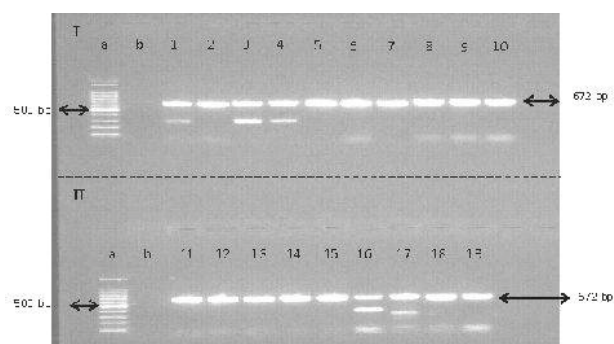
## HASIL

Distribusi frekuensi berdasarkan karakteristik, demografi, riwayat penyakit dan kriteria suspek dapat dilihat pada tabel 1. Jumlah pasien TB RO pada bulan Februari hingga April yang menjadi subjek dalam penelitian ini adalah 25 orang yang terdiri dari 20 orang (80%) laki-laki dan 5 orang (20%) perempuan, dengan usia terbanyak pada rentang 21-40 th. Sebagian besar subjek tidak memiliki komorbid (56%) dengan kriteria kasus terbanyak adalah kasus kambuh (40%). Pemeriksaan gen *pncA* dengan metode PCR menunjukkan bahwa seluruh sampel memiliki gen *pncA* pada 672 bp seperti terlihat pada Gambar 1. Uji mutasi gen *pncA* menunjukkan 9 sampel mengalami mutasi (36%) dan 16 sampel tidak mengalami mutasi (64%) seperti terlihat pada Gambar 2.

Tabel 1. Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan karakteristik pasien TB RO

Karakteristik	n=25	%
Jenis Kelamin		
Laki - laki	20	80
Perempuan	5	20
Usia		
21- 40	14	56
41- 60	10	40
> 60	1	4
Riwayat Penyakit		
Diabetes	6	24
Hipertensi	5	20
Tidak ada penyakit kormobid	14	56
Kriteria suspek TB RO		
Gagal berobat kategori I	2	8
Gagal berobat Kategori II	7	28
Lalai pengobatan	3	12
Kambuh	10	40
BTA (+) setelah sisipan	3	12
Konsumsi alkohol		
Bukan peminum	14	56
Peminum alkohol	11	44
Narkoba		
Tidak menggunakan narkoba	20	80
Pengguna narkoba	5	20

TB RO: tuberculosis resisten obat



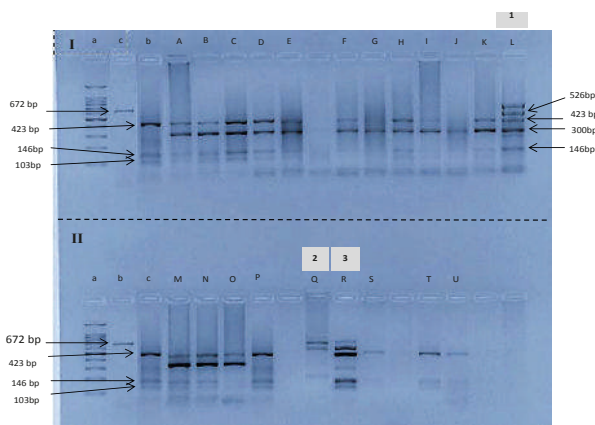
Gambar 1. Elektroforesis produk PCR 672bp fragmen gen *pncA* *M. tuberculosis* (primer *pncA-F* dan *pncA-R*) dalam agarose 1,5 %, 300bp fragmen gen *pncA* *M. avium*

Keterangan Gambar I dan II:

- Lane a : 100bp DNA Ladder/Marker
- Lane b : hasil PCR *M. tuberculosis* Strain H37RV (kontrol negatif)
- Lane 1-19 : hasil PCR gen *pncA* *M. tuberculosis*
- Lane 1, 3, 4, 16, 17 : hasil PCR gen *pncA* *M. tuberculosis* dan *M. avium*

Tabel 2 berisi hasil pengukuran nilai serum SGOT, SGPT dan Asam urat pada pasien TB RO yang memiliki mutasi pada gen *pncA* pada *baseline*, pemberian PZA 4 minggu dan 8 minggu. Terlihat pada tabel peningkatan mean kadar serum SGOT, SGPT dan asam urat. Nilai mean serum SGOT *baseline* 17,3±5,6, 4 minggu 24,7±8,1 dan 8 minggu 33,8±16,4. Nilai mean serum SGOT *baseline* 18,9±12,7, 4 minggu 21,3±13,1 dan 8 minggu 20,9±11,9. Nilai mean serum

asam urat *baseline*  $7,4 \pm 2,36$ , 4 minggu  $11 \pm 3,04$  dan 8 minggu  $10,8 \pm 4,05$ . Hasil uji statistik menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara mutasi gen *pncA* dengan peningkatan serum *transaminase* (SGOT, SGPT) dan asam urat. Pada uji T-test terhadap nilai mean pengukuran pada *baseline*, 4 minggu dan 8 minggu didapatkan perbedaan yang bermakna antara nilai serum SGOT *baseline* dan 4 minggu, nilai serum SGOT 4 minggu dan 8 minggu serta nilai serum asam urat *baseline* dan 4 minggu. Tidak terdapat perbedaan perbedaan yang bermakna pada pengukuran serum SGPT.



Gambar 3. Elektroforesis produk PCR-RFLP dengan *pncA* dalam agarose 3%. Ukuran band 103bp, 146bp, 423bp menunjukkan tidak mutasi (*wild type*) dan band 526bp dan 146bp menunjukkan adanya mutasi. Dan pada 300bp terdapat *M. avium*.

Keterangan Gambar I:

- Lane a : 100bp DNA Ladder/Marker
- Lane b : hasil PCR *M. tuberculosis* Strain H37RV (kontrol positif tanpa restriksi enzim *BstEII*) : 672bp
- Lane c : hasil PCR-RFLP *M. tuberculosis* Strain H37RV (kontrol positif restriksi enzim *BstEII* / *wild type*) : 103bp, 146bp dan 423bp
- Lane A-E, G-K : hasil PCR-RFLP gen *pncA* *M. tuberculosis* (*wild type* , *M. avium*)
- Lane M (1) : hasil PCR RFLP gen *pncA* *M. tuberculosis* (mutasi: 146bp, 526bp, *wild type* 423bp dan *M. avium* : 300bp)

Keterangan Gambar II:

- Lane a : 100bp DNA Ladder/Marker
- Lane b : hasil PCR *M. tuberculosis* Strain H37RV (kontrol positif tanpa restriksi enzim *BstEII*) : 672bp
- Lane c : hasil PCR-RFLP *M. tuberculosis* Strain H37RV (kontrol positif restriksi enzim *BstEII* / *wild type*) : 103bp, 146bp dan 423bp
- Lane M-P, S-U : hasil PCR-RFLP gen *pncA* *M. tuberculosis* (*wild type* , *M. avium*)
- Lane Q (2) : hasil PCR RFLP gen *pncA* *M. tuberculosis* (mutasi: 146bp, 526bp, *wild type* 423bp)
- Lane R (3) : hasil PCR RFLP gen *pncA* *M. tuberculosis* (mutasi: 146bp, 526bp, *wild type* 103bp dan *M. avium* : 300bp)

Tabel 2. Kadar serum trasaminase dan asam urat pada TB RO dengan mutasi gen *pncA*

Kadar serum	Mean ± SD		
	Baseline	4 minggu	8 minggu
SGOT	17,3±5,6	24,7 ± 8,1	33,8 ± 16,4
SGPT	18,9 ± 12,7	21,3 ± 13,1	20,9 ± 11,9
Asam urat	7,4 ± 2,36	11 ± 3,04	10,8 ± 4,05

Tabel 3. Hubungan serum Trasaminase dan serum Asam Urat terhadap waktu pemberian PZA pada pasien TB RO dengan mutasi gen *pncA*

Kadar serum	P value		
	Baseline dan 4 minggu	Baseline dan 8 minggu	4 minggu dan 8 minggu
SGOT	0,007	0,023	0,149
SGPT	0,058	0,583	0,940
Asam urat	0,011	0,086	0,906

Uji T-Test

PEMBAHASAN

Pada tahun 2013 WHO melaporkan rasio kejadian TB pada laki-laki 0,9-1,5 kali lebih banyak dibanding perempuan tergantung jenis lesi dan kepositifan hasil pulasan sputum basil tahan asam (BTA). Penelitian kami mendapatkan 80% sampel adalah laki-laki. Beberapa penelitian telah dilakukan sebelumnya di RS. Hasan Sadikin Bandung mendapatkan laki-laki sebanyak 56,8%, RSUD Arifin Riau 72,5% dan RSUP H. Adam Malik Medan 69,42% dan 71,43%.<sup>18-21</sup> Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Jen Suo dkk di Taiwan dalam Nofizar dkk yang menunjukkan bahwa perempuan lebih banyak menderita TB RO dibandingkan dengan laki-laki (64% Vs 36%). Penelitian di Bangladesh menunjukkan jenis kelamin mempunyai hubungan yang tidak bermakna dengan kasus TB RO dan jenis kelamin bukan merupakan faktor risiko terhadap kasus pasien TB RO.<sup>12,13</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan mutasi gen *pncA* ditemukan pada 36% sampel. Berbagai penelitian membuktikan hubungan mutasi gen *pncA* pada *M. tuberculosis* dengan resistensi PZA yang dilakukan dengan metode *sequencing*. Perubahan asam amino yang didapat berupa *delesi*, *subsitusi* dan *insersi*, tetapi dalam penelitian ini tidak dilakukan *sequencing* sehingga urutan perubahan asam amino akibat mutasi tidak dapat diketahui.<sup>5,10,15</sup> Penelitian lain mendapatkan mutasi gen *pncA* pada *M. tuberculosis*

ditemukan sebesar 53-87,5%, dan secara molekuler terbukti berhubungan dengan resistensi PZA pada pasien TB. Jumlah sampel, jenis sampel dan waktu yang dibutuhkan dalam pengumpulan sampel mempengaruhi hasil persentase mutasi gen *pncA*.<sup>10,17,26</sup>

Stoffel dkk menggunakan sampel TB RO yang telah dikumpulkan selama 14 tahun di Belgia dengan jumlah sampel 138 sampel berupa isolat DNA dari *M. tuberculosis* yang telah dibiakkan dalam media kultur. Penelitian tersebut memiliki data keberagaman demografi yang sangat lengkap. Penelitian tersebut dilakukan dengan metode *sequencing* sehingga didapat cluster berdasarkan genotipe serta jenis family dari Strain *M. tuberculosis* yang mengalami mutasi. Penelitian ini membuktikan terdapatnya mutasi spontan gen *pncA* pada isolat *M. tuberculosis* pasien TB RO. Hasil penelitian tersebut menunjukkan 43% sampel resisten terhadap PZA, dengan mutasi terbanyak pada gen *pncA* 98,3%.<sup>17</sup>

Dalam penelitian ini tidak dilakukan metode kultur terhadap sampel yang dikumpulkan sehingga mempengaruhi jumlah konsentrasi DNA yang dipakai. Penggunaan sampel dari isolat yang telah dibiakkan terlebih dahulu memberikan hasil yang jauh lebih bagus dan konsentrasinya juga tinggi, sedangkan sampel yang berasal dari hasil isolasi langsung dari sputum hasil konsentrasi DNA diperoleh sangat sedikit.<sup>16</sup> Target mutasi gen yang ingin dilihat tidak ditentukan dalam penelitian ini karena target mutasi gen bukan merupakan hal yang *essensial* dalam menentukan mutasi gen *pncA*. Mutasi gen *pncA* hanya merusak aktivitas enzimatis dari *M. tuberculosis* sehingga penelitian-penelitian mengenai mutasi gen *pncA* hanya melihat perubahan asam amino dari *M. tuberculosis*. Perubahan asam amino yang ditemukan dapat berupa susunan asam amino yang tidak lengkap atau pemotongan (SNP) pada residu asam amino gen tersebut.<sup>16,17</sup>

Penelitian ini juga mendapati beberapa sampel mengalami infeksi *M. avium* (*non tuberculous Mycobacterium*/NTM). Scorpio dkk seperti dikutip dalam Muthuraj dkk mendapatkan *M. avium* sebagai jenis NTM yang sering ditemukan pada pasien TB RO. Mandell membuktikan bahwa NTM dapat ditemukan

pada sampel pasien TB RO. Proses dan metode isolasi DNA *M. tuberculosis* sangat berpengaruh dan ikut berkontribusi terhadap hasil penelitian. *Non tuberculous Mycobacterium* (NTM) memiliki urutan asam amino yang sangat menyerupai *M. tuberculosis*, sehingga berpengaruh pada hasil proses isolasi DNA *M. tuberculosis*. Kemungkinan ditemukannya NTM didalam infeksi *M. tuberculosis* sulit dihindari karena transmisi NTM pada manusia bisa melalui konsumsi makanan, penggunaan air, dan kontak dengan binatang peliharaan.<sup>15</sup>

Dari hasil analisis pada penelitian ini didapatkan bahwa pemberian PZA memiliki hubungan yang bermakna dengan peningkatan serum SGOT pada pasien TB RO yang mengalami mutasi gen *pncA* jika dinilai dari *baseline* dan setelah mendapatkan obat PZA 4 minggu dan 8 minggu. Peningkatan serum SGOT tidak bermakna jika dibandingkan pada pasien yang mendapatkan PZA 4 minggu dan setelah 8 minggu. Terdapat peningkatan serum SGPT setelah pasien mendapatkan PZA selama 4 minggu dan 8 minggu yang secara statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara peningkatan serum SGPT dengan mutasi gen *pncA*. Mekanisme PZA dalam menyebabkan toksisitas serta meningkatnya serum *transaminase* masih belum diketahui secara pasti, namun diduga berasal dari metabolit toksik yang menyebabkan jejas hepatoseluler. Berdasarkan uji yang dilakukan pada mencit diketahui bahwa PZA menghambat CYP450.<sup>9</sup>

Penelitian lain mendapatkan pemberian PZA selama 6 hingga 12 minggu dapat meningkatkan serum *transaminase* dan berhubungan secara bermakna dengan kejadian hepatotoksik pada pasien TB. Hepatotoksitas diketahui dapat terjadi pada seseorang jika adanya peningkatan serum *transaminase* 3 kali lebih tinggi dari dari serum normalnya.<sup>11,23,26</sup> Penelitian di Cina membuktikan terdapat gangguan fungsi hati berat berkaitan dengan dosis pemberian PZA.<sup>9,23</sup> Penelitian yang dilakukan di India mendapatkan data PZA dapat menyebabkan peningkatan serum *transaminase* sebanyak 16%.<sup>24</sup> Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksitas menurut Totsman adalah ras, usia, penggunaan alkohol, komorbid seperti

HIV, penyakit hepar, dan status asetilator obat. Mekanisme hepatotoksitas tidak diketahui secara pasti, dan dianggap sebagai reaksi idiosinkratik atau merupakan reaksi efek samping obat yang tidak berhubungan dengan sifat farmakologi obat.<sup>11</sup> Dalam penelitian ini semua kemungkinan faktor peranan yang mempengaruhi peningkatan serum *transaminase* telah diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dengan demikian peningkatan serum *transaminase* pada pasien TB RO diyakini hanya disebabkan oleh pemberian obat PZA.

Serum asam urat meningkat setelah pemberian PZA 4 minggu dan 8 minggu pada pasien TB RO yang mengalami mutasi gen *pncA*. Hubungan yang bermakna secara statistik didapatkan ketika dibandingkan antara kadar serum asam urat *baseline* dengan kadar asam urat setelah 4 minggu. Hubungan yang tidak bermakna terdapat antara kadar asam urat *baseline* dan 8 minggu serta 4 minggu dan 8 minggu. Pyrazinamide dan etambutol memiliki kaitan dengan peningkatan serum asam urat. Meskipun sering asimtomatik *hiperuricemia* berat dapat menyebabkan gagal ginjal.<sup>27,28</sup> Pyrazinamide dapat menghambat pengeluaran asam urat dengan cara menghambat sekresi tubular ginjal. Pemberian PZA dapat mengakibatkan hiperurisemia, arthralgia, atau gejala gout pada pasien yang diterapi dengan PZA dalam waktu yang lama.<sup>25,28,29</sup> *Hiperuricemia* akibat pemberian PZA adalah peningkatan konsentrasi serum asam urat lebih besar dari nilai rata-rata tingkat tertingginya (6,5 mg/dL) yang diamati setelah 8 minggu terapi dengan PZA. Penelitian di India mendapatkan 73,7% pasien TB paru yang mendapatkan monoterapi PZA mengalami *hiperuricemia*. Penelitian lain terhadap pasien TB RO di Pakistan menunjukkan 6,25% mengalami kejadian *hiperuricemia*.<sup>26</sup>

Hasil analisis statistik pada kedua kelompok gen *pncA* yaitu yang mengalami mutasi dan yang tidak mengalami mutasi memperlihatkan tidak ada hubungan yang bermakna antara gen *pncA* (mutasi dan tidak mutasi) dengan serum *transaminase* dan serum asam urat pada pasien TB RO jika dibandingkan berdasarkan waktu pemberian obat PZA *baseline* dengan setelah pemberian PZA (4 minggu dan 8 minggu). Hal ini membuktikan bahwa gen *pncA* tidak berpengaruh

terhadap peningkatan serum *transaminase* dan serum asam urat. Pemantauan terhadap peningkatan serum *transaminase* dan serum asam tetap diperlukan untuk mengurangi dampak efek samping penggunaan PZA pada pasien TB RO.

## KESIMPULAN

Mutasi gen *pncA* pada penelitian ini sebanyak 36%. Mutasi gen *pncA* secara statistik bermakna terhadap peningkatan serum SGOT bila dibandingkan antara *baseline* dengan kadar serum setelah pemberian PZA 4 dan 8 minggu. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara mutasi gen *pncA* dengan kadar serum SGPT. Terdapat hubungan yang bermakna antara mutasi gen *pncA* dengan kadar serum asam urat *baseline* dan 4 minggu. Secara keseluruhan gen *pncA* (mutasi dan tidak mutasi) tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan peningkatan kadar serum transaminase dan serum asam urat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Miquel Q, Andres HG, Robert HG, Cesar L. Structure-activity relationship in mutated pyrazinamidases from *Mycobacterium tuberculosis*. Bio-information. 2011;6:335-9.
2. Mitchison D, Davies G. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16:724–32.
3. Ibrahim A, Matteo Z, Dennis F, Mario R, Lucicia D, Susan M, et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership. Lancet Infect Dis. 2013;13:70030-6.
4. Mukh S, Sofiati P, Devita T. Deteksi mutasi gen *pncA* sebagai penyebab resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap pyrazinamid dengan teknik PCR-SSCP dan autografi. Prosiding PPI - PDIPTN 2010 Pustek Akselerator dan Proses Bahan - BATAN Yogyakarta. 2010.p.20-7.
5. Muthuraj M, Sridharan J, Nisha A, Manupriya S, Sambamurthy SP, Usharani M, et al. Moleculer epidemiological study of pyrazinamide-resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from South India. Int J Sci. 2010;11:2670-80.

6. Shih TY, Pai CY, Yang P, Chang WL, Wang NC, Oliver YPH. A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1685-90.
7. Zimic M, Patricia F, Gilman RH. Pyrazinoic acid efflux rate in *Mycobacterium tuberculosis* is a better proxy of pyrazinamide resistance. *Tuberculosis.* 2012;92:84–91.
8. Momekov G, Dilyan F, Yulian V, Georgi S, Plamen P. Pyrazinamide-pharmaceutical, biochemical and pharmacological properties and reappraisal of its role in the chemotherapy of tuberculosis. *Pharmacia.* 2014;61.
9. Fernandes JPS, Pavan FR, Leite CQF, Felli VMA. Synthesis and evaluation of pyrazinoic acid prodrug in *Mycobacterium tuberculosis*. *Saudi Pharm J.* 2013;12:005.
10. Ando H, Mitarai S, Kondo Y, Suetake T, Sekiguchi JI, Kato S, et al. Pyrazinamide resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan. *Clin Microbiol Infect.* 2009;16:1164-8.
11. Tostmann A, Van den Boogaard J, Semvua H. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity is uncommon in Tanzanian hospitalized pulmonary TB patients. *Trop Med Int Health.* 2010;15:268–72.
12. Nofizar D, Nawas A, Burhan E. Identifikasi faktor risiko tuberkulosis *multidrug resistant* (TB-MDR). *MKI.* 2012;60:537-45.
13. Rifat M, Milton AH, Hall J. Development of multidrug resistant tuberculosis in Bangladesh: A case-control study on risk factors. *Plos One.* 2014;9.
14. Rusdi NK. Gambaran efek samping kombinasi obat dan kesesuaian dosis pada pasien *multi drug resistance tuberculosis* (TB MDR) di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan tahun 2010. *Farmasi sains.* 2011;1
15. Allahyar Torkaman MR, Sheikholislami FM, Farnia P, Shahhosseiny MH, Mozafari M, Masjedi MR, et al. Study of *pncA* gene using, PCR-RFLP and Allele-specific PCR methods in Distinguish of *Mycobacterium bovis* from *Mycobacterium tuberculosis*. *J Res Med Sci.* 2011;29:1-8.
16. Simons SO, van Ingen J, van der Laan T, Mulder A, Dekhuijzen PN, Boeree MJ, et al. Validation of *pncA* gene sequencing in combination with the mycobacterial growth indicator tube method to test susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *J Clin Microbiol.* 2012;50(2):428-34.
17. Stoffels K, Mathys V, Fauville-Dufaux M, Wintjens R, Bifani P. Systematic analysis of pyrazinamide-resistant spontaneous mutants and clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5186-93.
18. Sirait N, Parwati I, Dewi NS, Suraya N. Validitas metode polymerase chain reaction GeneXpert MTB/RIF pada bahan pemeriksaan sputum untuk mendiagnosis multidrug resistant tuberculosis. *MKB.* 2013;45:234-9.
19. Annisa F, Fauzi AZ, Fridayenti. Perbedaan kadar SGPT pada pasien tuberkulosis paru sebelum dan sesudah fase intensif di poliklinik paru RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. *JOM FK.* 2015;2:11-9.
20. Susanty E, Amir Z, Siagian P, Yunita R, Eyanoe P C. Uji Diagnostik GeneXpert MTB/RIF di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan. *Jurnal Biosains.* 2015;1:19-30.
21. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva: World Health Organization; 2013.p.6-67.
22. World Health Organization. Rapid implementation of the Xpert MTB/ RIF diagnostic test: technical and operational “How-to” practical consideration. Geneva: World Health Organization; 2014.p.11-8.
23. Kwok CC, Chi CL, Wing Y, Tat YL, Cheuk MT. Hepatotoxicity of Pyrazinamide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1391-6.
24. Ambreen K, Sharma R, Singh KP, Kumar S. Anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Adv Biotechnol Res.* 2014;15:423-37.
25. Kusnanto RP, Eko V, Pakiding H, Nurwidiastih D. Multidrug resistant tuberculosis (TB RO): Tinjauan epidemiologi dan faktor risiko efek samping obat anti tuberkulosis. *MKB.* 2014;4:46-52.
26. Singla R, Sharma K S, Mohan A. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res.* 2009;2010:81-6.
27. Mpagama SG, Ndusilo N, Stoup S, Kumburu H, Peloquin CA, Gratz J, et al. Plasma drug activity

- in patients on treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 58:782–8.
28. Sahota T, Pasqua OD. Feasibility of a fixed-dose regimen of pyrazinamide and its impact on systemic drug exposure and liver safety in patients with tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5442-9.
29. Swaroop TVSS, Gowda S. Hepatotoxicity mechanisms and its biomarkers. *Int J Pharm Chem Sci.* 2012;1:2277-5005.

# Pengaruh Pemberian Ekstrak Ikan Gabus Terhadap Kadar Leptin, Adiponektin dan Skor *COPD Assessment Test* pada Pasien PPOK Stabil yang Mengalami *Muscle Wasting*

Komang Sri Rahayu Widiyasari, Susanthy Djajalaksana, Harun Al Rasyid

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

## Abstrak

**Latar Belakang:** *Muscle wasting* merupakan salah satu manifestasi ekstra paru yang terjadi pada 20-40% pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). *Muscle wasting* terjadi akibat ketidakseimbangan sintesis dan degradasi protein yang diduga sebagai konsekuensi inflamasi kronik. Salah satu faktor yang mempengaruhi *muscle wasting* adalah faktor nutrisi. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan bahwa terapi nutrisi dapat memperbaiki kondisi inflamasi (kadar leptin, adiponektin) selanjutnya memperbaiki *muscle wasting* dan meningkatkan kualitas hidup pasien PPOK.

**Metode:** Uji klinis dengan desain pre and post auto control quasi experimental pada pasien PPOK stabil dengan komorbid *muscle wasting*. Penelitian dilaksanakan di Poliklinik Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dan Laboratorium Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya pada Januari-Desember 2015. Penegakan diagnosis PPOK berdasarkan kriteria GOLD 2015. Penegakan diagnosis *muscle wasting* dengan pemeriksaan bioelectrical impedance (BIA). Pengukuran kadar leptin dan adiponektin dengan metode ELISA. Kualitas hidup dinilai dengan skor CAT. Pada 32 pasien PPOK dengan *muscle wasting* diberikan suplemen ikan gabus 3x1000mg/hari selama 12 minggu kemudian dilakukan pemeriksaan BIA, leptin dan adiponektin pada awal dan akhir minggu ke 12.

**Hasil:** Terdapat peningkatan indeks massa tubuh (IMT) yang bermakna ( $p=0,046$ ), peningkatan Free fat Mass Index (FFMI) yang tidak bermakna ( $p=0,506$ ), penurunan kadar leptin ( $p=0,000$ ) dan peningkatan kadar adiponektin yang bermakna ( $p=0,048$ ) setelah pemberian ekstrak ikan gabus serta perbaikan kualitas hidup (skor CAT) ( $p=0,000$ ) setelah pemberian ekstrak ikan gabus selama 12 minggu.

**Kesimpulan:** Pemberian ekstrak ikan gabus selama 12 minggu dapat memperbaiki IMT, menurunkan kadar leptin, meningkatkan kadar adiponektin sehingga terjadi perbaikan kualitas hidup pasien PPOK stabil dengan *muscle wasting*. (*J Respir Indo.* 2018; 38: 158-63)

**Kata kunci:** PPOK, *muscle wasting*, ekstrak ikan gabus, leptin, adiponektin, CAT

## The Effect of Grapefruit Extract on Leptin, Adiponectin and COPD Assessment Test Scores on Stable COPD Patients Experiencing Muscle Wasting

### Abstract

**Background:** *Muscle wasting* is one of extrapulmonary manifestations that occur in 20-40% of patients with COPD as a result of an imbalance of protein synthesis and degradation, where it is thought to be a consequence of chronic inflammation. One of the factor that affect *muscle wasting* is nutritional factor. The purpose of this study is to prove that nutrition therapy can improve inflammation (measured by levels of leptin, adiponectin) further improve *muscle wasting* and improve the quality of life of patients COPD with *muscle wasting*.

**Method:** The clinical study design is pre and post auto control quasi experimental in stable COPD patients with comorbid *muscle wasting*. The experiment was conducted in Pulmonary Outpatient Clinic Dr. Saiful Anwar Hospital and Physiology Laboratory of Medical Faculty Brawijaya University. Chronic obstructive pulmonary disease was diagnosed based on 2014 GOLD criteria. *Muscle wasting* was diagnosed through examination of the BIA. Levels of leptin and adiponectin was measured using ELISA method, and quality of life was assessed using CAT score. We measured BIA, Leptin, Adiponectin and CAT in 32 COPD patients with *muscle wasting*, before and after 12 weeks supplementation of *Opiocephalus striatus* extract 3x1000mg/day.

**Results:** There were significant increased of IMT ( $p = 0.046$ ), no significant increase of FFMI ( $p = 0.506$ ), a significant decrease in leptin levels ( $p = 0.000$ ) and a significant increase in adiponectin levels ( $p = 0.048$ ) and improvement of quality of life (score CAT) ( $p = 0.000$ ) after administration of *opiocephalus striatus* extract for 12 weeks.

**Conclusion:** Supplementation of *Opiocephalus striatus* extract for 12 weeks can improve IMT, decrease levels of leptin and increase level of adiponectin resulting in improvement of quality of life in stable COPD patients with *muscle wasting*. (*J Respir Indo.* 2018; 38: 158-63)

**Keywords:** COPD, *muscle wasting*, *opiocephalus striatus* extract, leptin, adiponectin, CAT.

---

**Korespondensi:** Komang Sri Rahayu Widiyasari

**Email:** widia.hayu@gmail.com



## PENDAHULUAN

Salah satu masalah utama pada pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah terjadi penurunan bermakna pada struktur dan fungsi otot skeletal pasien yang berhubungan dengan mortalitas penyakit. Manifestasi sistemik ini memiliki pengaruh besar terhadap toleransi latihan dan kualitas hidup pasien yang berhubungan dengan meningkatnya mortalitas pada pasien PPOK. Leptin merupakan hormon yang disekresikan dari adiposit muncul sebagai sitokin pleiotropik yang terlibat dalam aktivasi dan perekrutan sel-sel inflamasi. Kadar leptin berkorelasi positif dengan penanda inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP) dan *tumour necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ . Hal ini menunjukkan bahwa leptin terlibat dalam respon inflamasi pada PPOK.<sup>1,2</sup>

Adiponektin disintesis dan disekresikan oleh jaringan adiposa. Adiponektin penting dalam homeostasis energi, regulasi glukosa dan metabolisme lipid. Temuan penelitian mengindikasikan bahwa adiponektin mengeluarkan properti antiinflamasi dengan menghambat mediator proinflamasi (TNF- $\alpha$ , Interleukin (IL)-6, molekul adhesi endotel ICAM-1 dan *nuclear factor- $\kappa$ B*) serta mempromosikan mediator antiinflamasi (IL-10 dan IL-1 reseptor antagonis).<sup>3</sup>

Tingginya prevalens *muscle wasting* pada pasien PPOK memerlukan tindakan preventif dan kuratif. Terapi nutrisi pada PPOK diharapkan dapat memberi perbaikan pada fungsi tubuh salah satunya terjadi peningkatan kekuatan otot. Ekstrak ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*) mengandung protein dan albumin cukup tinggi yang sangat dibutuhkan tubuh. Penelitian kami bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus terhadap kadar leptin, adiponektin dan kualitas hidup pasien dengan mengukur skor *COPD assessment test* (CAT) pada pasien PPOK stabil yang mengalami *muscle wasting*.<sup>4</sup>

## METODE

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari-Desember 2015 dan merupakan penelitian pre-post quasi eksperimental pada pasien PPOK stabil untuk mengetahui efek pemberian ekstrak ikan gabus pada pasien yang memiliki komorbid *muscle wasting* yang

dihubungkan dengan kadar Leptin, adiponektin dan skor CAT. Populasi sampel adalah pasien PPOK stabil yang mengalami *muscle wasting* yang berobat di poliklinik Paru RS dr. Saiful Anwar Malang dengan jumlah sampel 32 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Setiap prosedur disetujui oleh komite etik terlebih dahulu dan pasien secara sukarela berpartisipasi dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria inklusi adalah pasien laki-laki 40 sampai 65 tahun yang memenuhi kriteria *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) 2015 dengan komorbid *muscle wasting* yang menjalani terapi pemeliharaan dengan obat standar PPOK. Kriteria eksklusi adalah pasien yang memiliki komorbid lain seperti diabetes, gagal ginjal kronik, gagal jantung kronik, keganasan, kelainan hati, penyakit kronik sistemik lain, stroke dan disfungsi tiroid. Pasien yang sedang menjalani terapi nutrisi lain atau mendapatkan terapi steroid sistemik dan pasien yang mengalami eksaserbasi dalam 3 bulan terakhir tidak diikuti dalam penelitian ini. Subjek yang mengalami eksaserbasi selama penelitian atau tidak datang kembali dinyatakan *drop out*.

Komorbid *muscle wasting* ditentukan berdasarkan nilai indeks *Fat Free Mass Index* (FFMI) < 16 kg/m<sup>2</sup> yang diukur menggunakan alat *bioelectrical impedance* (BIA) Omron Karada Scan HBF-375.8. Pemberian ekstrak ikan gabus diminum 3x2 kapsul selama 12 minggu. Sebelum dan sesudah pemberian kapsul ekstrak ikan gabus dilakukan pengukuran terhadap komposisi tubuh, skor CAT dan kadar leptin serta adiponektin. Kadar leptin dan adiponektin diukur menggunakan metode *eiasy leptin test kit* (ELISA) dan *LEGEND MAX human adiponectin precoated ELISA kit* (ELISA).

## HASIL

Subjek penelitian berusia 46 sampai 65 tahun dengan nilai rerata usia 62,7 $\pm$ 4 tahun, tingkat pendidikan bervariasi antara sekolah dasar hingga sarjana. Proporsi tingkat pendidikan terbanyak adalah SMU sebesar 20 orang (62,5%). Pekerjaan terbanyak adalah pensiunan sebesar 17 orang (53,12%). Semua pasien penelitian berstatus menikah, tinggal bersama pasangan dan atau keluarganya (Tabel 1).

Seluruh subjek adalah bekas perokok dengan Indeks Brinkman terbanyak pada kelompok kategori berat sebanyak 30 orang (93,75%) dan nilai *packyears* untuk rata-rata rokok yang dikonsumsi terbanyak pada kategori berat sebanyak 28 orang (87,5%). Pada penelitian ini, jumlah subjek berdasarkan pemeriksaan spirometri paling banyak menderita PPOK GOLD II (43,75%) dan terbanyak mengalami eksaserbasi maksimal 1 kali dalam setahun sebanyak 68,75%.

Berdasarkan pemeriksaan skala sesak napas menurut mMRC, didapatkan kelompok terbanyak dengan nilai  $\geq 2$  sebanyak 78,125% dan nilai CAT terbanyak didapatkan  $\geq 10$  yaitu 84,375%. Pada penelitian ini, subjek penelitian paling banyak pada populasi PPOK grup D sebesar 56,25% (Tabel 2).

Nilai kualitas hidup pada subjek penelitian ini diukur menggunakan skor CAT. Sebelum pemberian ekstrak didapatkan skor CAT terendah adalah 3 dan skor tertinggi adalah 33. Nilai rerata skor CAT pada subjek penelitian ini adalah  $18,34 \pm 8,03$ .

Tabel 1. Karakteristik sosiodemografi subjek Penelitian

Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)
Usia		
40-45 tahun	1	3,125
46-50 tahun	0	0
51-55 tahun	0	0
56-60 tahun	2	6,250
61-65 tahun	29	90,625
Tingkat pendidikan		
SD	6	18,750
SMP	2	6,250
SMA	21	65,625
D3	1	3,125
S1	2	6,250
Pekerjaan		
Tidak bekerja	1	3,125
Wiraswasta	7	21,875
Pegawai swasta	2	6,250
Pensiunan	17	53,125
Petani	3	9,375
Sopir	1	3,125
Pembayaran		
Umum	1	3,125
BPJS	31	96,875
Penghasilan		
< Rp 500.000	1	3,125
Rp 500.000 – 1.000.000	7	21,875
Rp 1.000.000– 2.000.000	20	62,500
> Rp 2.000.000	4	12,500

Tidak didapatkan hubungan yang bermakna rerata kadar FFMI sebelum pemberian ekstrak sebesar  $11,862 \pm 2,044$  dan setelah pemberian ekstrak sebesar  $12,378 \pm 2,357$  walaupun terjadi peningkatan nilai FFMI ( $p=0,057$ ). Perubahan nilai rerata Indeks Massa Tubuh (IMT) sebelum pemberian ekstrak yaitu  $20 \pm 3,570$  kg/m<sup>2</sup> menjadi  $21 \pm 3,497$  setelah pemberian ekstrak ikan gabus. Jika dianalisis menggunakan uji t ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik setelah pemberian ekstrak ikan gabus ( $p=0,046$ ) seperti terlihat pada Tabel 3.

Tabel 2. Karakteristik klinis subjek penelitian

Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)
Indeks Brinkman		
Ringan (1-50)	1	3,125
Sedang (51-100)	1	3,125
Berat (>100)	30	93,750
<i>Pack-years</i>		
Ringan (< 10)	4	12,500
Berat (> 10)	28	87,500
Indeks Massa Tubuh (kg/m <sup>2</sup> )		
< 18,5	13	40,625
18,5-24,9	16	50
25-29,9	3	9,375
Stadium PPOK		
GOLD I	2	6,250
GOLD II	14	43,750
GOLD III	12	37,500
GOLD IV	4	12,500
CAT		
< 10	5	15,625
$\geq 10$	27	84,375
mMRC		
0-1	7	21,875
$\geq 2$	25	78,125
Eksaserbasi per tahun		
0-1	22	68,750
$\geq 2$	10	31,250
Populasi PPOK		
A	3	9,375
B	9	28,125
C	2	6,250
D	18	56,250
Komorbid selain <i>muscle wasting</i>		
Ada	2	6,250
Tidak ada	30	93,750

GOLD: *Global initiative for chronic obstructive lung disease*

CAT: *COPD assessment test*

PPOK: *Penyakit paru obstruktif kronik*

Tabel 3. Uji t berpasangan perlakuan

Parameter	Mean $\pm$ SD	Nilai p
FFMI sebelum suplementasi	$11,862 \pm 2,044$	0.057
FFMI setelah suplementasi	$12,378 \pm 2,357$	
IMT sebelum suplementasi	$20 \pm 3,570$	0.046
IMT setelah suplementasi	$21 \pm 3,497$	

FFMI= fat free mass index

IMT= indeks masa tubuh

Tabel 4. Perbandingan rerata kadar leptin dan adiponektin subjek penelitian sebelum dan setelah suplementasi ekstrak ikan gabus

	Rerata (simpang baku)		Nilai p
	Sebelum suplementasi	Setelah suplementasi	
Leptin	14,241 (14,484)	8,173 (6,890)	0,048
Adiponektin	9,297 (2,712)	11,800 (2,323)	0,000

Tabel 5. Hasil uji t berpasangan nilai CAT

Pasangan parameter	Mean±SD	Nilai p
CAT sebelum suplementasi	18,344±8,031	0,0005
CAT setelah suplementasi	10,813±7,664	

CAT= *COPD Assessment Test*

Nilai rerata kadar leptin dan adiponektin pada awal penelitian ini adalah 14±14,484 ng/mL dan 9±2,712 ng/mL. Pemberian suplementasi ekstrak ikan gabus selama 12 minggu didapatkan nilai rerata kadar leptin dan adiponektin yaitu 8±6,890 ng/mL dan 11 ± 2,323 ng/mL seperti yang terlihat pada Tabel 4. Jika dibandingkan dengan sebelum suplementasi ekstrak ikan gabus terdapat penurunan signifikan dari kadar leptin (p=0,000) serta peningkatan signifikan dari kadar adiponektin (p=0,048) setelah suplementasi.

Nilai kualitas hidup pasien pada subjek penelitian ini diukur menggunakan skor CAT. Rerata nilai skor CAT sebelum suplementasi adalah 18 ± 8,031. Nilai rerata skor CAT setelah suplementasi adalah 10 ± 7,664. Berdasarkan Tabel 5 hasil uji berpasangan didapatkan penurunan nilai rerata skor CAT yang bermakna (p=0,000) setelah suplementasi ekstrak ikan gabus.

## PEMBAHASAN

Usia subjek penelitian ini memiliki rerata 62,71 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian pada pasien PPOK dengan *muscle wasting* di Turki didapatkan rata-rata usia 62,1 tahun dan 62,1± 8,7 tahun pada penelitian di Inggris.<sup>5,6</sup> Pada penelitian ini, sebagian besar subjek memiliki rata-rata indeks massa tubuh (IMT) normal, meskipun ada kecenderungan bahwa semakin tinggi derajat PPOK, IMT pasien semakin rendah. Pasien PPOK stabil memiliki kecenderungan terjadi penurunan IMT. Penurunan berat badan dapat terjadi 10-15% pasien derajat PPOK ringan sampai sedang.<sup>7,8</sup>

Pada awal penelitian ini didapatkan nilai CAT ≥ 10 sebesar 84,375%. Kondisi ini berhubungan dengan status fungsional yang jelek dan tingkat kualitas hidup yang kurang baik akibat kondisi penurunan jumlah dan fungsi otot skeletal subjek dengan *muscle wasting*.<sup>9</sup> Pada penelitian ini juga didapatkan 9,3% subjek mempunyai komorbid lain selain *muscle wasting* yaitu hipertensi. Hal ini menunjukkan bahwa penting untuk mencari komorbid pada pasien PPOK. Lowie dkk menunjukkan 97,7% pasien PPOK memiliki satu atau lebih komorbid dan setengah dari pasien memiliki minimal 4 komorbidi.<sup>9,10</sup>

Pada penelitian ini terjadi perubahan nilai rerata IMT dari 20 ± 3,570 kg/m<sup>2</sup> sebelum pemberian ekstrak menjadi 21 ± 3,497 setelah pemberian ekstrak ikan gabus (p=0,046). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Munfatahatin yang memperlihatkan peningkatan berat badan yang bermakna sesudah pemberian ekstrak ikan gabus tiga kali sehari 0,47 gram selama 14 hari pada pasien PPOK rawat jalan.<sup>11</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Raizada dkk di New Delhi mendapatkan hasil terjadi peningkatan rata-rata IMT setelah pemberian suplemen nutrisi oral (*Nourish*) selama 3 minggu dan 6 minggu.<sup>12</sup> Demikian juga penelitian oleh Sugawara dkk di Jepang, melaporkan peningkatan rata-rata IMT setelah pemberian terapi nutrisi selama 12 minggu.<sup>11,12,13</sup>

Perubahan IMT secara langsung ditimbulkan oleh efek perubahan berat badan yang terjadi setelah terapi nutrisi. Pada penelitian ini terjadi peningkatan rerata berat badan yaitu 51,94 kg menjadi 52,84 kg, Kemungkinan peningkatan IMT ini disebabkan oleh penurunan kadar leptin yang kemudian meningkatkan nafsu makan dan menurunkan *energy expenditure* sehingga terjadi peningkatan asupan makanan yang diikuti dengan peningkatan IMT. Massa lemak tubuh yang bertambah juga dapat menyebabkan peningkatan IMT.

Leptin merupakan sitokin pleiotropik yang terlibat dalam aktivasi dan perekrutan sel-sel inflamasi. Pada kondisi PPOK ekaserbasi konsentrasi leptin meningkat. Kadar leptin yang terdeteksi memiliki korelasi positif dengan penanda inflamasi seperti CRP dan TNF-α.

Hal ini menunjukkan bahwa leptin terlibat dalam respons inflamasi pada PPOK.<sup>1,2</sup>

Adiponektin memiliki efek antiinflamasi yang kemungkinan dimediasi oleh berbagai jalur potensial termasuk kemampuannya menekan sintesis TNF dan menginduksi produksi sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan IL-1 reseptor antagonis. Makrofag merupakan kunci proinflamasi yang terlibat dalam patogenesis PPOK dan adiponektin memainkan peranan penting dalam menghambat aktivasi makrofag. Stres oksidatif, TNF dan asap rokok akan menghambat ekspresi adiponektin di adiposit. Summer dkk membuat hipotesis peranan protektif adiponektin di paru melalui hambatan fungsi makrofag alveolar dan regulasi homeostasis vaskuler.<sup>14</sup> Nigro dkk menemukan pemberian adiponektin dengan dosis dan waktu tertentu akan menurunkan efek sitotoksik dari TNF- $\alpha$  dan/atau IL-1 $\beta$ , memperbaiki viabilitas sel dan menurunkan apoptosis.<sup>15</sup> Adiponektin juga menghambat trans-aktivasi NF- $\kappa$ B dan menginduksi anti inflamasi IL-10 melalui ERK1/2 dan AKT melalui mediasi AdipoR1.<sup>3,16</sup>

Ekstrak ikan gabus mengandung nutrisi yang kompleks secara alami yaitu protein, albumin, vitamin, mineral, asam lemak serta 15 macam asam amino termasuk 5 asam amino esensial. Jika dibandingkan dengan kadar sebelum pemberian ekstrak ikan gabus terdapat penurunan yang bermakna dari kadar leptin ( $p$  setelah pemberian ekstrak ikan gabus ( $p=0,000$ )). Kadar rerata adiponektin pada akhir penelitian ini adalah  $11 \pm 2,323$  ng/mL. Jika dibandingkan dengan kadar serum sebelum suplementasi ekstrak ikan gabus terdapat peningkatan bermakna dari kadar adiponektin setelah suplementasi ekstrak ikan gabus ( $p=0,048$ ). Penurunan kadar leptin dan peningkatan kadar adiponektin ini kemungkinan disebabkan oleh efek anti inflamasi dari ekstrak ikan gabus sehingga terjadi penurunan sitokin pro inflamasi sistemik CRP, TNF- $\alpha$  dan IL-6) yang berkorelasi positif dengan penurunan leptin di sirkulasi serta peningkatan kadar sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan IL-1 reseptor antagonis. Mekanisme mengenai pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus terhadap kadar leptin dan adiponektin masih belum diketahui dengan pasti.

Skor CAT dan volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP<sub>1</sub>) merupakan metode yang bermanfaat untuk menilai respons terapi dan keparahan penyakit pasien PPOK. Terdapat korelasi antara skor CAT dengan VEP<sub>1</sub>. Skor CAT memiliki hubungan dengan keterbatasan aliran udara dan klasifikasi GOLD pasien PPOK stabil. Status kesehatan yang dinilai dengan CAT memburuk sesuai dengan keparahan keterbatasan aliran udara.<sup>17,18</sup> Pada penelitian ini pemberian ekstrak ikan gabus sebagai terapi nutrisi memberikan perubahan yang bermakna terhadap skor CAT dari  $18 \pm 8,031$  menjadi  $10 \pm 7,664$  ( $p=0,000$ ). Perubahan ini bisa disebabkan oleh perbaikan nilai VEP<sub>1</sub> pasien.

## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan yaitu pemberian nutrisi berupa ekstrak ikan gabus selama 12 minggu dapat meningkatkan FFMI namun tidak bermakna meningkatkan IMT menurunkan kadar leptin meningkatkan kadar adiponektin dan menurunkan skor CAT secara bermakna sehingga terjadi perbaikan kualitas hidup pasien PPOK stabil dengan *muscle wasting*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bruno A, Alessi M, Soresi S, Bonanno A, Riccobono L, Montalbono AM. Increased leptin/leptin receptor pathway affects systemic and airway inflammation in COPD former smokers. *J Inflamm Res*. 2011;4:51-9.
2. Cingözler O, Özge C, Tamer L, Yıldırım H, Taşdelen B, Özgür ES. The relation of weight loss with hyperinflation, serum adiponektin, ghrelin and leptin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Eurasian J Pulmonol*. 2014;16:21-6.
3. Bianco A, Mazzarella G, Turchiarelli V, Nigro E, Corbi G, Scudiero O. Review: Adiponektin: An attractive marker for metabolic disorders in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Nutrients*. 2013;5:4115-25.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic

- J Respir Indo Vol. 37 No. 4 Oktober 2017 293 obstructive pulmonary disease. National Heart, Lung and Blood Institute.2015.p.9-16.
5. Yilmaz D, Capan N, Canbakan S, Besler HT. Dietary intake of patients with moderate to severe COPD in relation to fat free mass index: a cross sectional study. *Nutr J.* 2015;14:35. Doi : 10.1186/s12937-015-0020-5
  6. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, Edwards SM, Morris RH, Dunseath G. Insulin resistance and inflammation – a further systemic complication of COPD. *COPD Jun.* 2007;4:121-6.
  7. Agustí AGN, Saucedo J, Miralles C, Gomez C, Togores B, Sala E. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:485-9.
  8. Toraldo DM, De Nuccio F, Scoditti E. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may diet play a therapeutic role?. *J Allerg Ther.* 2002;p. S2.
  9. Sevenoaks M, Stockley R.A. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory phenotype?. *Respir Res.* 2002;7:70.
  10. Vanfleteren L, Spruit MA, Franssen F, Groenen M, Wouters EFM. Objectified co-morbidities in patients with COPD: the CIROCO study. [Internet]. 2012. [Cited 2015 Juli 15]. Available from: [www.thoracic.org/about/newsroom/.../2012/vanfleteren%20final.pdf](http://www.thoracic.org/about/newsroom/.../2012/vanfleteren%20final.pdf).
  11. Munfatahatin N. Pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus terhadap kenaikan berat badan pasien rawat jalan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) di Rumah Sakit Paru Jember (Penelitian Eksperimental). [Internet]. 2010 [Cited 2014 Oktober 20]. Available from: <http://hdl.handle.net/123456789/15343>.
  12. Raizada N, Daga MK, Kumar N, Mathur S. Nutritional intervention in stable COPD patients and its effect on anthropometry, pulmonary function, and health-related quality of life (HRQL). *JACM.* 2014;15:100-5.
  13. Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, Kiyokawa N, Watanabe T, Fuji S. Effect of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patient with COPD. *Respir Med.* 2010;104:1883-9.
  14. Summer R, Little FF, Ouchi N, Takemura Y, Aprahamian T, Dwyer D. Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294:1035-42.
  15. Nigro E, Scudiero O, Samataro D, Mazzarella G, Sofia M, Bianco A. Adiponectin affects lung epithelial A549 cell viability counteracting TNF $\alpha$  and IL-1 $\beta$  toxicity through AdipoR1. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45:1145-53.
  16. Miller M, Cho JY, Pham A, Ramsdell J, Brioides DH. Adiponectin and functional adiponectin receptor 1 are expressed by airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol.* 2009; 182:684-91.
  17. Ghobadi H, Ahari S, Kameli A, Lari SM. The relationship between COPD assessment test (CAT) scores and severity of airflow obstruction in stable COPD patients. *Tannafos.* 2012;11:22-6.
  18. Manihuruk D, Pandia P, Tarigan A, Eyanoe PC. Nilai COPD Assesment Test dan Modified Medical Research Council Dyspneu Scale dengan derajat Obstruksi dan Eksaserbasi Penyakit Paru Obstruksi Kronik. *J Respir Indo.*2015;35:218-22.

# Pengaruh Ekstrak Kulit Manggis Terhadap Perbaikan Klinis, Kadar Interleukin-6 dan Malondialdehyde Plasma Pasien PPOK Eksaserbasi Akut

Khilyatul Baroroh, Suradi, Ana Rima

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi  
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, RSUD dr. Moewardi, Surakarta  
Pascasarjana Minat Kedokteran Keluarga Biomedik  
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, RSUD dr. Moewardi, Surakarta

## Abstrak

**Latar belakang:** Amplifikasi inflamasi saat eksaserbasi meningkatkan mediator inflamasi dan stres oksidatif di saluran napas, paru, dan sirkulasi sistemik yang ditandai dengan peningkatan kadar interleukin (IL)-6 dan Malondialdehyde (MDA) plasma, serta mengakibatkan perburukan gejala klinis. Xanthone dalam kulit manggis memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan, berpotensi sebagai obat tambahan pada penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) eksaserbasi.

**Metode:** Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh ekstrak kulit manggis terhadap perbaikan klinis, kadar IL-6 dan MDA plasma pasien PPOK eksaserbasi akut. Uji klinis eksperimental dengan pretest and posttest design ini dilakukan terhadap 34 pasien PPOK eksaserbasi di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RS Paru Dr. Ario Wirawan Salatiga bulan April-Mei 2016. Sampel diambil secara consecutive sampling, dibagi secara random double blind dalam kelompok perlakuan (n=17) mendapat tambahan ekstrak kulit manggis 2x1100mg/hari selama dirawat dan kelompok kontrol (n=17) mendapat plasebo. Perbaikan klinis diukur dalam skor COPD assessment test (CAT) dan lama rawat. Skor CAT, kadar IL-6 dan MDA plasma diukur saat masuk dan saat kriteria pemulangan terpenuhi. Lama rawat inap berdasarkan jumlah hari perawatan di RS.

**Hasil:** Terdapat perbedaan bermakna ( $p=0,011$ ) penurunan kadar IL-6 kelompok perlakuan ( $-2,17 \pm 3,46$ pg/ml) dibanding kontrol ( $+1,67 \pm 6,81$ pg/ml). Tidak terdapat perbedaan bermakna pada lama rawat ( $p=0,34$ ) kelompok perlakuan ( $4,12 \pm 1,54$  hari) dibanding kontrol ( $5,24 \pm 2,49$  hari), penurunan skor CAT ( $p=0,252$ ) kelompok perlakuan ( $-19,18 \pm 3,96$ ) dibanding kontrol ( $-18,24 \pm 2,75$ ), dan peningkatan kadar MDA ( $p=0,986$ ) kelompok perlakuan ( $+0,03 \pm 0,36$ μmol/L) dibanding kontrol ( $+0,35 \pm 1,58$ μmol/L).

**Kesimpulan:** Penambahan ekstrak kulit manggis 2x1100mg/hari selama rawat inap menurunkan signifikan kadar IL-6 plasma, namun tidak signifikan dalam menurunkan skor CAT, memendekkan lama rawat inap, dan meredam kenaikan MDA plasma. (*J Respir Indo. 2018; 38: 164-72*)

**Kata kunci:** Ekstrak kulit manggis, PPOK eksaserbasi akut, perbaikan klinis, IL-6 plasma, MDA plasma.

## Effects of Mangosteen Pericarp Extract to Clinical Improvements, The Plasma Level of IL-6 and Malondialdehyde in Acute Exacerbation of COPD Patients

### Abstract

**Background:** Amplification of inflammation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) increases inflammatory mediators and oxidative stress in the airways, pulmonary and systemic circulation that are characterized by increased plasma level of IL-6 and MDA, resulting in worsening of clinical symptoms. Xanthones in mangosteen pericarp have anti-inflammatory and antioxidant effects, potentially as an adjunctive therapy in acute exacerbations of COPD.

**Methods:** The aim of this study was to determine the effect of mangosteen pericarp extract to clinical improvements, plasma level of IL-6 and MDA of acute exacerbation COPD patients. A clinical trial of experimental with pretest and posttest was conducted on 34 acute exacerbation of COPD patients in Dr. Moewardi Hospital Surakarta and Dr. Ario Wirawan Lung Hospital Salatiga from April until May 2016. The sample was taken by consecutive sampling. Subjects were divided by randomized double blind technique into the treatment group (n=17) received mangosteen pericarp extract 2x1100mg/day and control group (n = 17) received placebo. Clinical improvements were measured in CAT score and length of stay. CAT score, plasma level of IL-6 and MDA were measured on admission and at discharge. Length of stay based on the number of days of care in hospitals.

**Results:** There was significant difference ( $p=0,011$ ) towards decreased of IL-6 plasma level between treatment group ( $-2,17 \pm 3,46$  pg/mL) and control group ( $+1,67 \pm 6,81$  pg/mL). There were no significant difference towards decreased of length of stay ( $p=0,34$ ) between treatment group ( $4,12 \pm 1,54$  days) and control group ( $5,24 \pm 2,49$  days), towards decreased of CAT score ( $p=0,252$ ) between treatment group ( $-19,18 \pm 3,96$ ) and control group ( $-18,24 \pm 2,75$ ), and towards decreased of MDA plasma level ( $p=0,986$ ) between treatment group ( $+0,03 \pm 0,36$ μmol/L) and control group ( $+0,35 \pm 1,58$ ).

**Conclusions:** The addition of mangosteen pericarp extract 2x1100mg/day during hospitalization was significantly lowered plasma levels of IL-6, but were not significant in lowering the CAT score, shortening the length of stay, and reducing the increase in plasma level of MDA. (*J Respir Indo. 2018; 38: 164-72*)

**Keywords:** mangosteen pericarp extract, acute exacerbation of COPD, clinical improvements, plasma level of IL-6, plasma level of MDA

**Korespondensi:** Khilyatul Baroroh

**Email:** khilyatul23@gmail.com

## PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) eksaserbasi adalah kondisi akut ditandai perburukan gejala respirasi dibandingkan biasanya sehingga memerlukan perubahan intervensi pengobatan.<sup>1</sup> Data kematian di rumah sakit karena PPOK eksaserbasi diperkirakan 4-30%.<sup>2</sup> Penyebab eksaserbasi paling sering adalah infeksi saluran napas karena virus atau bakteri.<sup>1</sup> Infeksi dan polutan menyebabkan amplifikasi inflamasi pada saluran napas, paru dan sirkulasi sistemik yang ditandai peningkatan bermakna sel-sel inflamasi (netrofil, makrofag) dan mediator inflamasi (interleukin (IL)-6, IL-8 dan tumor necrosis factor- $\alpha$ ).<sup>1-5</sup>

Pajanan berbagai partikel dan bahan organik menyebabkan kerusakan sel epitel dan makrofag melalui pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) sehingga terjadi peningkatan stres oksidatif. Stres oksidatif yang dipicu ROS menyebabkan peroksidasi lipid dengan hasil akhir aldehyd reaktif (F-2-isoprostane, malondialdehyde, 4-hydroxy-2-nonenal dan acrolein). *Malondialdehyde* (MDA) dapat digunakan sebagai penanda stres oksidatif dan penanda prognosis dan keberhasilan pengobatan PPOK khususnya saat eksaserbas<sup>6,7</sup>.

Peningkatan inflamasi dan stres oksidatif pada PPOK eksaserbasi mengakibatkan perburukan gejala klinis. Skor *COPD assessment test* (CAT) merupakan metode yang dapat digunakan untuk menilai derajat eksaserbasi serta lama perawatan. Skor CAT yang tinggi menggambarkan fungsi paru yang jelek dan perawatan yang lama. Skor CAT sederhana dan mempunyai validitas tinggi.<sup>7,8</sup>

*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) telah menyusun panduan terapi standar PPOK. Pemberian terapi standar tidak menghentikan progresivitas penyakit. Penelitian banyak dilakukan untuk mengetahui efektivitas pemberian terapi tambahan pada terapi standar PPOK dalam memperbaiki gejala klinis, meningkatkan toleransi latihan dan memperlambat penurunan fungsi paru sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dan menghambat progresivitas penyakit. Dasar pemberian terapi tambahan tetap mengacu pada patogenesis PPOK

yaitu stres oksidatif, inflamasi, ketidakseimbangan protease antiprotease dan apoptosis. Pemberian terapi tambahan bertujuan untuk lebih memperlambat kerusakan, menghentikan kerusakan atau untuk menggantikan kerusakan yang telah terjadi.<sup>9</sup>

*Mangosteen* atau *Garcinia mangostana* adalah pohon hijau dari daerah tropis yang dinamai ratu buah karena termasuk buah tropis terbaik. Sifat kimia dari permukaan bawah kulit manggis terdiri dari berbagai polifenol termasuk *xanthone*. Efek *xanthone mangosteen* telah banyak diteliti para ahli. Sejauh ini penelitian terbanyak *xanthone* adalah  $\alpha$ -*mangostin* dan  $\gamma$ -*mangostin* sebagai antioksidan, antiinflamasi dan antimikroba. Ekstrak kulit *mangosteen* memiliki aktifitas antioksidan signifikan dengan menangkap ROS secara langsung melalui donor atom hidrogen dan elektron menghasilkan bentuk yang stabil, dan mengurangi produksi ROS intraseluler dari *polymorphonuclear leucocytes* (PML). *Xanthone mangosteen* sebagai antiinflamasi mampu menghambat aktivasi *nuclear factor kappa beta* (NF- $\kappa$ B) dan melemahkan ekspresi gen sitokin proinflamasi.<sup>10-12</sup>

## METODE

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RS Paru Dr. Ario Wirawan Ngawen Salatiga pada bulan April-Mei 2016. Metode yang dilakukan adalah uji klinis eksperimental dengan *pretest and posttest design*. Sampel diambil secara *consecutive sampling*. Sampel terdiri dari 34 pasien PPOK eksaserbasi terdiri dari kelompok perlakuan (n=17) yaitu yang mendapatkan terapi tambahan ekstrak kulit manggis 2x1100 mg/hari dan kelompok kontrol (n=17) mendapat terapi tambahan plasebo selama perawatan. Penentuan sampel yang mendapat tambahan ekstrak kulit manggis atau plasebo dilakukan secara random dan *double blind*

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien PPOK eksaserbasi akut yang telah terdiagnosis secara klinis, umur lebih dari 40 tahun, bersedia mengisi kuesioner dengan lengkap dan benar, serta bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah pasien PPOK eksaserbasi yang memerlukan perawatan *intensive care unit* (ICU)

dan ventilator, gangguan fungsi ginjal, kanker, diabetes millitus, menerima terapi antioksidan tambahan lain selama penelitian berlangsung, mempunyai riwayat alergi ekstrak kulit manggis dan dalam kondisi hamil. Kriteria diskontinu terdiri dari pasien mengundurkan diri, meninggal dunia atau mengalami efek samping pemberian ekstrak kulit manggis.

Pasien PPOK eksaserbasi yang datang ke instalasi gawat darurat dicatat identitasnya, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, laboratorium dasar, dan foto toraks. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi diberikan penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian. Pasien yang setuju menandatangani lembar persetujuan. Pasien dinilai jumlah skor CAT, dilakukan pengambilan darah vena ±10 mL untuk diperiksa kadar IL-6 dan kadar MDA plasma dan dicatat jam masuk perawatan. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi standar eksaserbasi dan kapsul ekstrak kulit manggis 2x1100 mg/ hari selama perawatan dan kelompok kontrol mendapatkan terapi standar dan kapsul plasebo selama perawatan. Pasien yang mengalami perbaikan klinis, memenuhi kriteria pemulangan dan diperbolehkan pulang oleh dokter dinilai skor CAT ulang, diambil darah vena ulang sebanyak 10 mL untuk diperiksa kadar IL-6 plasma, MDA plasma, dan dihitung jumlah hari perawatannya. Analisis data berdistribusi normal dilakukan dengan uji beda *paired t test* dan *independent sample t test* sedangkan data berdistribusi tidak normal dilakukan dengan uji *Wilcoxon signed rank test* atau *Mann-whitney test*. Hubungan antar variabel dianalisis dengan uji korelasi *Spearman*.

## HASIL

Peneliti mendapatkan 42 pasien PPOK eksaserbasi akut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, namun hanya 37 pasien yang menyetujui dan menandatangani lembar persetujuan dan 3 diantaranya diskontinu karena 2 pasien pulang paksa dan 1 pasien mengundurkan diri. Penelitian eksperimental ini dilakukan terhadap 34 pasien PPOK eksaserbasi dan dibagi menjadi dua kelompok penelitian terdiri dari 17 subjek kelompok perlakuan dan 17 subjek kelompok kontrol.

Tabel 1 menunjukkan karakteristik dasar subjek penelitian. Karakteristik usia subjek penelitian ini rata-

rata 65,12 tahun pada kelompok perlakuan dan 67,18 tahun pada kelompok kontrol dengan nilai  $p=0,531$ . Karakteristik jenis kelamin laki-laki dan perempuan antara kedua kelompok sama yaitu 11 orang (64,7%) laki-laki dan 6 orang (35,3%) perempuan. Karakteristik pekerjaan antar kedua kelompok didapatkan nilai  $p=0,35$  dengan jenis pekerjaan pada kelompok perlakuan adalah petani 11 orang (64,7%), pedagang 2 orang (11,8%), ibu rumah tangga 2 orang (11,8%) dan lain-lain 2 orang (11,8%). Karakteristik pekerjaan pada kelompok kontrol yaitu petani sebanyak 15 orang (88,2%), pedagang 1 orang (5,9%) dan lain-lain 1 orang (5,9%).

Tabel 1. Deskripsi karakteristik subjek penelitian

Variabel	Kel. Perlakuan (n = 17)	Kel. Kontrol (n = 17)	Nilai p
Usia (tahun) <sup>1</sup> , mean ± SD	65,12 ± 8,94	67,18 ± 9,99	0,531
Jenis kelamin, f (%)			
Laki-laki	11 (64,7)	11 (64,7)	1,000
Perempuan	6 (35,3)	6 (35,3)	
Pekerjaan, f (%)			
Petani	11 (64,7)	15 (88,2)	0,350
Pedagang	2 (11,8)	1 (5,9)	
Ibu rumah tangga	2 (11,8)	0 (0,0)	
Lain-lain	2 (11,8)	1 (5,9)	
Pendidikan, f (%)			
Tidak sekolah	2 (11,8)	8 (47,1)	0,097
SD	13 (76,5)	9 (52,9)	
SMP	1 (5,9)	0 (0,0)	
SMA	1 (5,9)	0 (0,0)	
Status Gizi, f (%)			
IMT Kurang	4 (23,5)	7 (41,2)	0,135
IMT Normal	13 (76,5)	8 (47,1)	
IMT Lebih	0 (0,0)	2 (11,8)	
Status merokok, f (%)			
Tidak merokok	6 (35,3)	7 (41,2)	0,394
Merokok			
IB ringan	2 (11,8)	0 (0,0)	
IB sedang	4 (23,5)	7 (41,2)	
IB berat	5 (29,4)	3 (17,7)	
Komorbid			
Hipertensi, f (%)	6 (35,3)	9 (52,9)	0,300
CPC, f (%)	5 (29,4)	4 (23,5)	0,697
CHF, f (%)	1 (5,9)	2 (11,8)	0,545
Lain-lain, f (%)	1 (5,9)	1 (5,9)	1,000
Derajat eksaserbasi, f (%)			
1	10 (58,8)	8 (47,1)	0,492
2	7 (41,2)	9 (52,9)	
Frekuensi eksaserbasi <sup>2</sup> , mean ± SD	2,18 ± 0,81	1,65 ± 0,79	0,058
Skor CAT <sup>1</sup> , mean ± SD	28,00 ± 4,87	28,24 ± 3,38	0,871
Kadar IL-6 <sup>2</sup> , mean ± SD	3,96 ± 6,37	2,02 ± 2,70	0,458
Kadar MDA <sup>2</sup> , mean ± SD	1,36 ± 0,45	1,31 ± 0,56	0,581

Keterangan: <sup>1</sup> Uji beda dilakukan dengan *independent samples t test*; <sup>2</sup> Uji beda dilakukan dengan *Mann-whitney test*; Uji beda variabel lain dilakukan dengan *chi square test*.

IMT= indeks masa tubuh

CPC= *cort pulmonae chronicum*

CHF= *chronic heart failure*



Karakteristik pendidikan subjek penelitian pada kelompok perlakuan adalah tidak sekolah sebanyak 2 orang (11,8%), SD 13 orang (76,5%), SMP 1 orang (5,9%) dan SMA 1 orang (5,9%). Tingkat pendidikan kelompok kontrol didapatkan tidak sekolah 8 orang (47,1%), dan SD 9 orang (52,9%) dengan nilai  $p$  antar kedua kelompok 0,097. Karakteristik status gizi antar kedua kelompok didapatkan nilai  $p=0,135$ , dengan indeks masa tubuh (IMT) kurang pada kelompok perlakuan dan kontrol masing-masing 4 orang (23,5%) dan 7 orang (41,2%), IMT normal 13 orang 7(76,5%) dan 8 orang (47,1%) dan IMT lebih 2 orang (11,8%) pada kelompok kontrol.

Karakteristik status atau riwayat merokok pada kelompok perlakuan yang tidak merokok sebanyak 6 orang (35,3%), merokok dengan indeks brinkman (IB) ringan 2 orang (11,8%), IB sedang 4 orang (23,5%) dan IB berat 5 orang (29,4%). Subjek yang tidak merokok pada kelompok kontrol sebanyak 7 orang (41,2%), merokok dengan IB sedang 7 orang (41,2%), dan IB berat 3 orang (17,7%). Karakteristik ini antar kedua kelompok didapatkan nilai  $p=0,394$ . Karakteristik komorbid pada kelompok perlakuan dan kontrol masing-masing didapatkan hipertensi 6 orang (35,3%) dan 9 orang (52,9%), *cor pulmonale chronicum* (CPC) 5 orang (29,4%) dan 4 orang (23,5%), *chronic heart failure* (CHF) 1 orang (5,9%) dan 2 orang (11,8%) dan lain-lain masing-masing 1 orang (5,9%).

Karakteristik derajat eksaserbasi menurut kriteria Winnipeg pada kelompok perlakuan didapatkan derajat 1 sebanyak 10 orang (58,8%) dan derajat 2 sebanyak 7 orang (41,2%), sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan 8 orang dengan derajat 1 dan 9 orang dengan derajat 2 dengan nilai  $p=0,492$ . Karakteristik frekuensi eksaserbasi dalam setahun terakhir pada kelompok perlakuan dan kontrol rata-rata masing-masing adalah 2,18 dan 1,65 dengan nilai  $p=0,058$ .

Karakteristik awal rerata skor CAT, IL-6 dan MDA plasma pada kelompok perlakuan dan kontrol masing-masing adalah skor CAT 28,00 dan 28,24 dengan nilai  $p=0,871$ , IL-6 rata-rata 3,96 dan 2,02 dengan nilai  $p=0,458$ , dan MDA rata-rata 1,36 dan 1,31 dengan nilai  $p=0,581$ . Semua karakteristik subjek penelitian termasuk hasil pengukuran awal untuk skor CAT, kadar

IL-6 dan kadar MDA menunjukkan homogenitas antara kedua kelompok. Hal ini ditunjukkan dengan hasil uji statistik perbedaan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).

Tabel 2 menunjukkan rerata lama rawat inap pasien pada kelompok perlakuan dan kontrol. Rerata lama rawat inap kelompok perlakuan (4,12 hari) lebih cepat dibandingkan pasien pada kelompok kontrol (5,24 hari). Perbedaan tersebut secara statistik tidakbermakna ( $p =0,340$ ). Hasil penilaian skor CAT antara sebelum (*pretest*) dan sesudah (*posttest*) terapi pada masing-masing kelompok serta perbandingan skor CAT antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 3. Berdasarkan Tabel 3 diketahui bahwa pada masing-masing kelompok terjadi penurunan skor CAT yang bermakna ( $p < 0,001$ ). Pada pasien kelompok perlakuan, rata-rata skor CAT menurun dari 28,00 menjadi 8,82 sedangkan pada pasien kelompok kontrol rata-rata skor CAT menurun dari 28,24 menjadi 10,00. Rerata skor CAT pasien kelompok perlakuan sesudah terapi lebih rendah dibandingkan rerata skor CAT pasien kelompok kontrol, meskipun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ( $p = 0,278$ ). Perbandingan perubahan skor CAT antara kedua kelompok menunjukkan bahwa penurunan skor CAT pada pasien kelompok perlakuan (19,18) lebih banyak dibandingkan pada pasien kelompok kontrol (18,24). Perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ( $p = 0,252$ ).

Tabel 2. Lama rawat inap antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Variabel	Lama Rawat (hari), mean $\pm$ SD
Kel. Perlakuan	4,12 $\pm$ 1,54
Kel. Kontrol	5,24 $\pm$ 2,49
$p$	0,340

Keterangan: Uji beda dilakukan dengan *Mann-whitney test*.

Tabel 3. Hasil skor CAT antara sebelum dan sesudah terapi serta antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Variabel	Skor CAT (pretest), mean $\pm$ SD	Skor CAT (posttest), mean $\pm$ SD	$p$	Skor CAT (selisih), mean $\pm$ SD
Kel. Perlakuan	28,00 $\pm$ 4,87	8,82 $\pm$ 2,51	< 0,001*	(-)19,18 $\pm$ 3,96
Kel. Kontrol	28,24 $\pm$ 3,38	10,00 $\pm$ 3,61	< 0,001*	(-)18,24 $\pm$ 2,75

Keterangan: Uji beda antara pretest dengan posttest dilakukan dengan *paired samples t test* (kel. perlakuan) dan *Wilcoxon test* (kel. kontrol). Uji beda antara kedua kelompok dilakukan dengan *independent samples t test*; \*  $p < 0,05$ . (-): menurun

Kadar IL-6 antara sebelum dan sesudah terapi pada masing-masing kelompok serta perbandingan kadar IL-6 antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 4. Pada pasien kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar IL-6 yang signifikan ( $p = 0,003$ ) dari rerata sebesar 4,10 menjadi 1,94 namun kadar IL-6 pada pasien kelompok kontrol justru terjadi peningkatan dari rata-rata sebesar 2,11 menjadi 3,78, meskipun secara statistik peningkatan ini tidak bermakna ( $p=0,477$ ). Rerata kadar IL-6 pasien kelompok perlakuan sesudah terapi lebih rendah dibandingkan rerata kadar IL-6 pasien kelompok kontrol, meskipun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ( $p = 0,225$ ). Perbandingan perubahan kadar IL-6 antara kedua kelompok menunjukkan bahwa pada pasien kelompok perlakuan terjadi penurunan (2,17) sedangkan pada pasien kelompok kontrol terjadi peningkatan (1,67). Perbedaan perubahan kadar IL-6 tersebut secara statistik bermakna ( $p = 0,011$ ).

Tabel 4. Kadar IL-6 antara sebelum dan sesudah terapi serta antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Variabel	Kadar IL-6 (pretest), mean ± SD	Kadar IL-6 (posttest), mean ± SD	p	Kadar IL-6 (selisih), mean ± SD
Kel. Perlakuan	4,10 ± 6,28	1,94 ± 3,58	0,003	(-)2,17 ± 3,46
Kel. Kontrol	2,11 ± 2,63	3,78 ± 6,86	0,477	(+)1,67 ± 6,81
p	0,381	0,225		0,011*

Keterangan: Uji beda antara pretest dengan posttest dilakukan dengan *Wilcoxon test*. Uji beda antara kedua kelompok dilakukan dengan *Mann-whitney test*; \*  $p < 0,05$ . (-):menurun, (+):meningkat

Tabel 5. Kadar MDA antara sebelum dan sesudah terapi serta antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Variabel	Kadar MDA (pretest), mean ± SD	Kadar MDA (posttest), mean ± SD	p	Kadar MDA (selisih), mean ± SD
Kel. Perlakuan	1,36 ± 0,45	1,39 ± 0,53	0,586	0,03 ± 0,36
Kel. Kontrol	1,31 ± 0,56	1,66 ± 1,51	0,434	0,35 ± 1,58
p	0,581	0,973		0,986

Keterangan: Uji beda antara pretest dengan posttest dilakukan dengan *Wilcoxon test*. Uji beda antara kedua kelompok dilakukan dengan *Mann-whitney test*.

Tabel 6. Korelasi antara lama rawat, skor CAT, kadar IL-6, dan kadar MDA

	Lama Rawat	Skor CAT	Kadar IL-6	Kadar MDA
Lama Rawat	-	0,484 ( $p = 0,004^*$ )	0,303 ( $p = 0,081$ )	0,138 ( $p = 0,437$ )
Skor CAT	-	-	0,352 ( $p = 0,041^*$ )	0,101 ( $p = 0,572$ )
Kadar IL-6	-	-	-	0,378 ( $p = 0,028^*$ )
Kadar MDA	-	-	-	-

Keterangan: Angka-angka dalam Tabel adalah koefisien *Spearman's rank* korelasi antara variabel di baris dengan variabel di kolom; \*  $p < 0,05$ .

CAT: *COPD assessment test*

MDA: malondialdehyde

Kadar MDA antara sebelum dan sesudah terapi pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada Tabel 5. Peningkatan kadar MDA terjadi pada kedua kelompok. Rerata kadar MDA pada pasien kelompok perlakuan meningkat dari 1,36 menjadi 1,39. Peningkatan ini secara statistik tidak bermakna ( $p=0,586$ ). Pada pasien kelompok kontrol rata-rata kadar MDA meningkat dari 1,31 menjadi 1,66. Peningkatan ini secara statistik juga tidak bermakna ( $p=0,434$ ). Rerata kadar MDA pasien kelompok perlakuan sesudah terapi lebih rendah dibandingkan rata-rata kadar MDA pasien kelompok kontrol, meskipun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ( $p=0,973$ ). Perbandingan perubahan kadar MDA antara kedua kelompok menunjukkan bahwa peningkatan kadar MDA pada pasien kelompok perlakuan (0,03) lebih sedikit dibandingkan pada pasien kelompok kontrol (0,35). Perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ( $p = 0,986$ ).

## PEMBAHASAN

Kondisi PPOK eksaserbasi menyebabkan peningkatan jumlah dan aktivitas sel inflamasi, peningkatan produksi sitokin dan kemokin proinflamasi serta peningkatan kerusakan struktur saluran napas dan paru sehingga akan terjadi peningkatan gejala. Ekstrak kulit manggis sebagai antiinflamasi diharapkan mampu menurunkan inflamasi. Penurunan jumlah sitokin proinflamasi menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas, edema dan hipersekresi mukus yang akan mengurangi hambatan aliran udara selanjutnya menurunkan gejala PPOK eksaserbasi dan pemendekan lama rawat inap.<sup>7,13</sup>

Penelitian pengaruh penambahan ekstrak kulit manggis terhadap lama rawat inap pasien PPOK eksaserbasi belum pernah peneliti temukan sebelumnya. Rerata rawat inap pada penelitian ini lebih singkat dibandingkan rerata rawat inap pasien PPOK eksaserbasi yang dirawat di RSUD Moewardi Surakarta tahun 2011 ( $8,2 \pm 4,1$  hari).<sup>14</sup> Lama rawat inap pasien PPOK eksaserbasi akut pada kelompok perlakuan lebih pendek ( $4,12 \pm 1,54$  hari) dibandingkan kelompok kontrol ( $5,24 \pm 2,49$  hari), meskipun perbedaan tersebut secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p=0,34$ ).<sup>14</sup>

Gejala klinis pada penelitian ini diukur dengan menilai skor CAT. Pada penelitian ini penurunan skor CAT lebih besar terjadi pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini sejalan dengan lama rawat inap pasien pada kelompok perlakuan lebih pendek dibandingkan kelompok kontrol. Penurunan skor CAT yang bermakna ( $p < 0,001$ ) terjadi pada kedua kelompok. Rerata skor CAT Pada pasien kelompok perlakuan menurun dari 28,00 menjadi 8,82 sedangkan pada pasien kelompok kontrol menurun dari 28,24 menjadi 10,00. Rerata skor CAT pasien kelompok perlakuan sesudah terapi lebih rendah dibandingkan rerata skor CAT pasien kelompok kontrol, meskipun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ( $p=0,278$ ). Perbandingan perubahan skor CAT antara kedua kelompok menunjukkan bahwa penurunan skor CAT pada pasien kelompok perlakuan ( $-19,18$ ) lebih besar dibandingkan pada pasien kelompok kontrol ( $-18,24$ ), meskipun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ( $p = 0,252$ ).

Skor CAT digunakan untuk mengukur akibat gejala PPOK. Nilai skor CAT meningkat saat eksaserbasi dan menggambarkan beratnya eksaserbasi dalam hubungan dengan fungsi paru dan lama perawatan. Amplifikasi inflamasi dan stres oksidatif saat eksaserbasi mencetuskan mekanisme kompleks yang mengakibatkan perburukan gejala respirasi. Ekstrak kulit manggis memiliki efek antiinflamasi sehingga mencegah pengeluaran sitokin proinflamasi melalui hambatan NF $\kappa$ - $\beta$ . Penurunan jumlah sitokin proinflamasi menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas, edema dan hipersekresi mukus sehingga mengurangi hambatan aliran udara dan selanjutnya menurunkan

gejala PPOK eksaserbasi yang dinilai dengan penurunan skor CAT.

Rerata kadar IL-6 plasma kelompok perlakuan mengalami penurunan saat kriteria pemulangan terpenuhi dan secara statistik penurunannya bermakna. Hal ini berbeda dengan kelompok kontrol yang menunjukkan rerata kadar IL-6 plasma *posttest* mengalami peningkatan tetapi secara statistik tidak bermakna dibandingkan saat *pretest*. Perbandingan perubahan kadar IL-6 antara kedua kelompok menunjukkan bahwa pada pasien kelompok perlakuan terjadi penurunan ( $-2,17$ ) sedangkan pada pasien kelompok kontrol terjadi peningkatan ( $+1,67$ ). Perbedaan perubahan kadar IL-6 tersebut secara statistik signifikan ( $p = 0,011$ ), sehingga disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada pasien PPOK eksaserbasi.

Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi yang diproduksi saat fase akut. Kadar IL-6 diketahui meningkat saat eksaserbasi akut PPOK dibandingkan saat stabil akibat pengaruh peningkatan inflamasi selama eksaserbasi. Peningkatan kadar IL-6 ini berhubungan dengan perburukan gejala klinis, penurunan fungsi parudan peningkatan risiko mortalitas.<sup>15</sup> Penelitian mengenai pengaruh ekstrak kulit manggis terhadap kadar IL-6 plasma pada subjek PPOK eksaserbasi belum pernah peneliti temukan sebelumnya. Kondisi komorbid dapat menjadi faktor perancu terhadap kadar IL-6 plasma karena penyakit komorbid juga dapat menginduksi terjadinya inflamasi. Mekanisme yang mendasari hubungan antara PPOK dengan komorbid belum dapat dipahami sepenuhnya.<sup>16</sup> Kadar IL-6 *posttest* dibanding *pretest* pada kelompok kontrol mengalami peningkatan menunjukkan proses inflamasi yang masih berjalan akibat beban oksidatif yang meningkat.<sup>16</sup>

Rerata kadar MDA plasma dari hasil penelitian ini pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol terjadi peningkatan saat pulang rawat inap dibandingkan saat awal masuk meskipun peningkatan ini tidak bermakna. Kondisi tersebut sesuai dengan penelitian Indrayati yang mendapatkan peningkatan kadar MDA plasma pada PPOK eksaserbasi akut saat pulang rawat dibanding saat awal dirawat.<sup>17</sup> Hasil

penelitian ini sesudah terapi rerata kadar MDA pasien kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan rata-rata kadar MDA pasien kelompok kontrol. Perbandingan perubahan kadar MDA antara kedua kelompok menunjukkan bahwa peningkatan kadar MDA pada pasien kelompok perlakuan (+0,03) lebih sedikit dibandingkan pada pasien kelompok kontrol (+0,35). Perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ( $p=0,986$ ) sehingga disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis tidak berpengaruh terhadap kadar MDA pada pasien PPOK eksaserbasi.<sup>17</sup>

Kenaikan kadar MDA saat pulang rawat menunjukkan peningkatan beban oksidatif yang masih berjalan selama eksaserbasi PPOK. Peningkatan inflamasi akan meningkatkan jumlah ROS diikuti dengan penurunan kapasitas antioksidan sehingga menimbulkan stres oksidatif. *Malondialdehyde* adalah senyawa aldehyd reaktif produk akhir peroksidasi lipid membran sel. Peningkatan beban stres oksidatif selama PPOK eksaserbasi terjadi akibat peningkatan produksi ROS (endogen dan eksogen) yang menyebabkan perubahan permeabilitas membran sel, hilangnya selektivitas pertukaran ion dan pelepasan isi organel. Reaksi peroksidasi lipid membran sel menghasilkan produk akhir berupa aldehyd reaktif, salah satunya adalah MDA.<sup>18</sup>

Penelitian pengaruh penambahan ekstrak kulit manggis terhadap kadar MDA plasma pada pasien PPOK eksaserbasi akut belum peneliti temukan sebelumnya. Pemberian ekstrak kulit manggis pada penelitian ini menunjukkan pengaruh mampu meredakan atau memperkecil kenaikan MDA, meskipun secara statistik tidak bermakna dibandingkan kelompok kontrol. Pemberian ekstrak kulit manggis pada penelitian ini menunjukkan pengaruh bermakna pada penurunan kadar IL-6 yang menggambarkan terkendalinya inflamasi sehingga berpengaruh pada terkendalinya peningkatan jumlah ROS yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar MDA saat pulang rawat lebih kecil dibanding kontrol, meskipun secara statistik tidak bermakna.

Efek antiinflamasi ekstrak kulit manggis lebih terlihat pada penelitian ini dibanding efek antioksidan. Peneliti menduga bahwa hal ini dipengaruhi oleh status merokok, penyakit komorbid dan lama pemberian.

Status merokok dengan IB berat pada kelompok perlakuan lebih banyak dibanding kelompok kontrol meskipun perbedaannya tidak bermakna. Kebiasaan merokok memiliki hubungan linear dengan konsentrasi MDA.<sup>19</sup> Stres oksidatif berhubungan dengan berbagai jenis pola penyakit seperti hipertensi, diabetes mellitus, arterosklerosis, gagal jantung dan kanker. Kadar MDA diketahui meningkat pada berbagai penyakit yang secara patogenesis disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif.<sup>20</sup> Lama dan dosis pemberian ekstrak kulit manggis dari beberapa penelitian yang memberikan efek antioksidan bervariasi dan sebagian penelitian pada tikus menunjukkan penurunan MDA yang bermakna setelah pemberian 3-4 minggu. Penelitian ini menitikberatkan pada perbaikan klinis dan membatasi waktu perlakuan sampai dengan terjadinya perbaikan klinis selama dirawat, sehingga waktu yang dibutuhkan untuk menurunkan kadar MDA belum tercapai. Dosis relevan untuk menurunkan kadar MDA plasma belum ditemukan.

Korelasi antar keempat parameter eksperimen yaitu lama rawat, skor CAT, kadar IL-6 dan kadar MDA dapat dilihat pada Tabel 6. Korelasi ditemukan antara lama rawat dengan skor CAT ( $r_s = 0,484$ ;  $p = 0,004$ ), antara skor CAT dengan kadar IL-6 ( $r_s = 0,352$ ;  $p = 0,041$ ) dan antara kadar IL-6 dengan kadar MDA ( $r_s = 0,378$ ;  $p = 0,028$ ). Korelasi marginal juga didapatkan antara lama rawat dengan kadar IL-6 ( $r_s = 0,303$ ;  $p = 0,081$ ). Korelasi antar keempat parameter tersebut secara statistik bersifat lemah.

Kondisi PPOK eksaserbasi dapat disebabkan karena infeksi atau faktor lainnya seperti polusi udara, kelelahan atau timbulnya komplikasi.<sup>21</sup> Infeksi dan polutan menyebabkan amplifikasi inflamasi pada saluran napas, paru dan sirkulasi sistemik yang ditandai peningkatan bermakna sel-sel inflamasi (netrofil, makrofag) dan mediator inflamasi (IL-6, IL-8 dan tumor necrosis factor- $\alpha$ ). Kadar IL-6 berkorelasi negatif dengan fungsi paru, kondisi klinis pasien dan berkorelasi positif dengan mortalitas. Hasil penelitian ini sesuai dengan pernyataan tersebut yang mendapatkan korelasi antara IL-6 dengan skor CAT.<sup>3-5</sup>

Pajanan berbagai partikel dan bahan organik menyebabkan kerusakan sel epitel dan makrofag melalui pembentukan *reactive oxygen species* (ROS)

sehingga terjadi peningkatan stres oksidatif. Stres oksidatif yang dipicu ROS menyebabkan peroksidasi lipid dengan hasil akhir aldehid reaktif (F-2-isoprostane, malondialdehyde, 4-hydroxy-2-nonenal dan acrolein). Peningkatan inflamasi dan stres oksidatif pada PPOK eksaserbasi mengakibatkan perburukan gejala klinis. Skor CAT digunakan untuk menilai derajat eksaserbasi serta lama perawatan. Skor CAT yang tinggi menggambarkan fungsi paru yang jelek dan perawatan yang lama. Hasil penelitian ini sejalan dengan pernyataan tersebut yang mendapatkan korelasi antara kadar IL-6 dan kadar MDA serta antara skor CAT dan lama rawat.<sup>7,8</sup>

Analisis statistik pada penelitian ini mendapatkan hasil penambahan ekstrak kulit manggis secara bermakna menurunkan kadar IL-6 plasma yang merupakan sitokin proinflamasi. Penurunan bermakna kadar IL-6 menggambarkan terkendalinya inflamasi sehingga berpengaruh pada terkendalinya peningkatan jumlah ROS yang pada penelitian ini ditunjukkan mampu meredam atau memperkecil kenaikan MDA, meskipun secara statistik tidak bermakna. Penurunan jumlah sitokin proinflamasi menyebabkan penurunan edema dan sekresi mukus saluran napas sehingga mengurangi hambatan aliran udara dan selanjutnya menurunkan gejala PPOK eksaserbasi ditunjukkan dengan penurunan skor CAT dan pemendekan lama rawat inap meskipun secara statistik tidak bermakna.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan antara lain perlakuan dalam penelitian diberikan selama rawat inap yang relatif singkat sehingga waktu yang dibutuhkan untuk menurunkan kadar MDA belum tercapai. Dosis relevan untuk menurunkan kadar MDA plasma belum ditemukan. Penilaian skor CAT pasien PPOK eksaserbasi mengandung nilai subjektivitas meskipun berdasarkan kuisioner yang sudah diakui.

## KESIMPULAN

Penambahan ekstrak kulit manggis 2x1100 mg/hari selama rawat inap menurunkan secara bermakna kadar IL-6 plasma, namun tidak bermakna dalam menurunkan skor CAT, memendekkan lama rawat inap dan meredam kenaikan MDA plasma.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease update 2015. [Internet]. 2015 [Cited 2016 January 15]. Available from: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2015.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf).
2. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbation 1: epidemiology. *Thorax*. 2006;61:164-8.
3. Samy N, Matsoud A, Khayyal AE, Imam A. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *New York Science Journals*. 2010. [Internet]. [Cited 2015 September 25th]. Available from: <http://www.sciencepub.net/newyork>.
4. Ferrari R, Tanni SE, Caram LMO, Corrêa C, Corrêa CR, Godoy I. Three-year follow-up of interleukin-6 and c-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2013;14:1-7.
5. Kubera J, Hammerman K, Williams CMM, Hubeau C. Interleukin-6 neutralization alleviates acute exacerbation-like disease in a model of cigarette smoke-induced pulmonary inflammation. *J Inflamm*. 2013;10:33.
6. Cavalcante AG, Brain PF. The role of oxidative stress in COPD: current concepts and perspectives. *J Bras Pneumol*. 2009;35:1227-37.
7. Roca M, Verduri A, Corbetta L, Clini B, Fabbri LM, Beghe B. Mechanism of acute exacerbations of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:510-21.
8. Mackay A, Wedzicha J. Etiological factors in COPD exacerbations. *Annals of Respiratory medicine*. [Internet]. 2011 [Cited 2016 January 25]. Available from: [www.slim-respiratory.com](http://www.slim-respiratory.com).
9. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev*. 2013;12:543-59.
10. Pedraza J, Cardenas N, Orozco M, Perez JM. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food Chem Toxicol*. 2008;32:27-39.
11. Gutierrez F, Failla ML. Biological activities and bioavailability of mangosteen xanthones: a

- critical review of the current evidence. *Nutrients*. 2013;5:3163-83.
12. Ibrahim MY, Hashim NM, Mariod AA, Mohan S, Abdullah MA, Abdelwahab SI.  $\alpha$ - Mangostin from *Garcinia mangostana* Linn: an update review of its pharmacological properties. *Arabian J Chem*. 2014;1-13.
  13. Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;41:631-8.
  14. Suradi. Sutanto YS, Reviono, Harsini, Mahendra D. Hubungan antara penyakit paru obstruktif kronik eksaserbasi akut dengan hasil kultur sputum bakteri pada rumah sakit dr. moewardi surakarta. *J Respir Indo*. 2012;132:218-22.
  15. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8:1281-90.
  16. Moraes MR, Costa AC, Correx KS, Kipnis APJ, Rabahi MF. Interleukin-6 and interleukin-8 blood level's poor association with the severity and clinical profile of ex-smokers with copd. *IntJ Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;4:735-43.
  17. Indrayati D. Peran curcumin terhadap kadar malondealdehyde plasma, kadar interleukin 6 plasma, skor COPD assesment test dan lama rawat inap penyakit paru obstruktif kronik eksaserbasi akut. Tesis Universitas Sebelas Maret. Surakarta; 2014.
  18. Rahman I. Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in copd. *Eur Respir J*. 2006;28:219-42.
  19. Leonardi M. Hubungan kebiasaan merokok dengan timbulnya radikal bebas. Tesis Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Medan; 2013.
  20. Singh Z, Karthigesu IP, Singh P, Kaur R. Use of malondialdehyde as a biomarker for assessing oxidative stress in different disease pathologies: a review. *Iranian J Publ Health*. 2014;43:7-16.
  21. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK): Pedoman praktis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Indah Offset Grafika; 2016.p.1-88.

# Perbedaan Gejala Respirasi dan Gangguan Fungsi Paru pada Daerah Terpajan dan Tidak Terpajan Debu Pabrik Semen Padang

Dian Citra, Irvan Medison, Sabrina Ermayanti, Yessy S Sabri

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

## Abstrak

**Latar Belakang:** Pabrik semen menghasilkan produk buangan berupa debu yang memiliki efek negatif terhadap sistem respirasi. Tujuan dari penelitian ini adalah menilai perbedaan gejala respirasi dan gangguan fungsi paru di daerah terpajan dan tidak terpajan debu pabrik semen padang.

**Metode:** Penelitian cross-sectional terhadap 282 subjek di daerah terpajan dan tidak terpajan emisi pabrik PT. Semen Padang pada bulan Maret 2016-Juli 2017. Penilaian kadar debu dinilai pada setiap lokasi. Gejala respirasi dinilai dari wawancara dan kuisioner. Fungsi paru diukur dari pemeriksaan spirometri. Dilakukan analisis nilai variabel kedua kelompok.

**Hasil:** Tingkat kadar debu pada daerah terpajan hampir tiga kali lipat dibandingkan daerah tidak terpajan ( $150\mu\text{g}/\text{Nm}^3$  vs  $53,50\mu\text{g}/\text{Nm}^3$ ) meskipun demikian nilai ini masih dalam batas aman berdasarkan regulasi. Sebanyak 282 subjek di dua lokasi yang terdiri dari 67 perempuan dan 74 laki-laki untuk masing-masing lokasi. Tidak ada perbedaan bermakna pada gejala respirasi yaitu nyeri dada (0% vs 0,7%,  $P=1,00$ ), batuk berdahak (4,3% vs 2,1%,  $P=0,5$ ), batuk kronik (4,3% vs 2,1%,  $P=0,5$ ), sesak napas (5,7% vs 5% ,  $P=1,00$ ). Proporsi gangguan fungsi paru tidak berbeda pada kedua lokasi ( $P=0,053$ ) gangguan terbanyak adalah restriksi.

**Kesimpulan:** Kadar debu kedua daerah masih dalam batas nilai aman sesuai regulasi. Tidak terdapat perbedaan gejala respirasi dan gangguan fungsi paru di daerah terpajan dan tidak terpajan. Gangguan fungsi paru terbanyak pada kedua kelompok adalah restriksi. Gejala terbanyak adalah sesak napas. (*J Respir Indo. 2018; 38: 173-6*)

**Kata Kunci:** Kadar debu, gejala respirasi, fungsi paru.

## The Differences of Respiratory Symptoms and pulmonary impairment Between Exposure and Unexposed Areas by Dust from Semen Padang Factory

### Abstract

**Background:** The Cement factories have a waste product such as dust that had negative impact on respiratory system. The aims of this study is to investigate the differences of respiratory symptoms and pulmonary impairment between exposure and unexposed region by dust from semen padang factory.

**Methods:** Cross sectional study of 282 subjects from exposure and unexposure areas in Semen Padang Factory. This study was held in Maret 2016-Juli 2017. Dust levels were assessed at both areas. Respiratory symptoms were assessed by interviews and quistionnaires. Lung function was measured by spirometry examinations. The variables between both groups were analyzed.

**Results:** The daily dust level of exposure area close to three folds than unexposure area ( $150\mu\text{g}/\text{Nm}^3$  vs  $53,50\mu\text{g}/\text{Nm}^3$ ) yet still in save level that assigned by regulation. There were 282 subjects from both areas which consist of 67 men and 74 women for each area. There were no differences in respiratory symptoms included chest pain (0% vs 0,7%,  $P=1,00$ ), productive cough (4,3% vs 2,1%,  $P=0,5$ ), cronic cough (4,3% vs 2,1% , $P=0,5$ ) and brethlesnes (5,7% vs 5% , $P=1,00$ ). The proportion of pulmonary impairment not difference between to areas ( $P=0,053$ ).

**Concusions:** Both area had dust level below up level assigned by regulation. There were no differences in respiratory sytoms and pulmonary impairment at exposure area and unexposure area. Brethlesnes is most common symptom. (*J Respir Indo. 2018; 38: 173-6*)

**Keywords:** The dust level, respiratory symptoms,pulmonary impairment.

---

**Korespondensi:** Dian Citra

**Email:** dr.diancitra@gmail.com

## PENDAHULUAN

Industri semen menghasilkan gas buangan serta debu dalam jumlah banyak. Gas buangan dapat mempengaruhi saluran napas dan menimbulkan penyakit pada saluran napas. Faktor yang mempengaruhi adalah faktor fisis, kimia, lingkungan dan penjamu. Mekanisme penimbunan debu dalam paru adalah debu terinhalasi dalam bentuk partikel. Debu yang berukuran 1-3 mikron merupakan debu yang berbahaya.<sup>1-3</sup> Gejala respirasi yang terjadi akibat pajanan debu dapat bersifat akut maupun kronik. Gejala akut terjadi karena inhalasi gas buangan serta debu yang bersifat korosif. Timbulnya gejala respirasi dapat berupa batuk kronik, sesak napas, dan rasa berat didada.<sup>4</sup> Gangguan fungsi paru yang ditemukan dapat berupa gangguan obstruksi, restriksi dan campuran.<sup>5</sup>

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* pada dua populasi yaitu kelompok terpajan dan tidak terpajan emisi pabrik PT. Semen Padang pada bulan Maret 2016-Juli 2017. Kelompok terpajan adalah populasi yang tinggal pada radius kurang dari 10 km dari pabrik, kelompok yang tidak terpajan adalah populasi yang tinggal pada daerah Lubuk Minturun yang memiliki jarak lebih dari 10 km dari pabrik. Kadar debu harian diukur dengan alat *high volume air sampler* (HVAS) di enam kelurahan pada daerah terpajan dan satu kelurahan pada daerah yang tidak terpajan. Waktu pengukuran dilakukan siang hari pada cuaca cerah dengan arah angin dominan dari utara dan timur menuju selatan dan barat daya.

Subjek penelitian diambil secara acak. Kriteria penerimaan meliputi: tinggal pada lokasi penelitian selama  $\geq 2$  tahun, tidak memiliki riwayat penyakit tuberkulosis (TB) dan tidak memiliki pekerjaan yang berhubungan dengan debu. Data karakteristik yang dikumpulkan mencakup jenis kelamin, umur, indeks masa tubuh (IMT), status merokok dan derajat berat merokok. Gejala respirasi dinilai berdasarkan wawancara langsung menggunakan kuisioner. Fungsi paru dinilai dengan spirometer merk minato yang dikalibrasi minimal satu kali seminggu. Penilaian gangguan fungsi paru obstruksi apabila nilai volume ekspirasi paksa detik pertama dibanding kapasitas vital

paksa (VEP1/KVP)  $< 75\%$ , restriksi apabila kapasitas vital (KV)  $< 80\%$  nilai prediksi dan campuran apabila ditemukan kedua kelainan tersebut.

## HASIL

Nilai rata-rata kadar debu harian pada daerah terpajan adalah  $150 \mu\text{g}/\text{Nm}^3$  sedangkan kadar debu di daerah tidak terpajan  $53,50 \mu\text{g}/\text{Nm}^3$ . Berdasarkan lampiran Peraturan Pemerintah No.41 tahun 1999 nilai baku mutu debu harian yang dapat diterima adalah  $90-230 \mu\text{g}/\text{Nm}^3$ .<sup>6</sup> Subjek yang memenuhi kriteria penerimaan pada daerah terpajan dan tidak terpajan sebanyak 282 orang. Data demografik subjek penelitian tertera pada Tabel 1. Masing-masing kelompok terdapat 67 subjek laki-laki dan 74 perempuan. Mean umur pada kelompok terpajan  $44,1 \pm 11,9$  tahun dan kelompok tidak terpajan  $40,76 \pm 9,8$  tahun. Pada kedua kelompok jumlah responden terbanyak berada pada kelompok umur 40-49 tahun. Sebagian besar subjek memiliki IMT normal (*normoweight*). Sebagian besar subjek pada kedua kelompok tidak merokok, subjek yang merokok sebagian besar memiliki indeks *Brinkmann* (IB) ringan.

Tabel 1. Karakteristik pada masyarakat daerah terpajan dengan tidak terpajan

Variabel	Terpajan		Tidak Terpajan	
	N(141)	%	N(141)	%
Jenis kelamin				
Laki-laki	67	47,5	67	47,5
Perempuan	74	52,5	74	52,5
Umur rata-rata				
Mean $\pm$ SD	141	$44,1 \pm 11,9$	141	$40,76 \pm 9,8$
<20 tahun	1	0,7	0	0
20-29 tahun	15	10,6	19	13,5
30-39 tahun	28	19,9	36	25,5
40-49 tahun	57	40,4	49	34,8
50-59 tahun	24	17,0	37	26,2
60-69 tahun	14	9,9	0	0
>70 tahun	2	2	0	0
IMT				
Underweight	14	9,9	53	37,6
Normoweight	67	47,5	74	52,5
Overweight	24	17	4	2,8
Obesitas	36	25,5	10	7,1
Status Merokok				
Tidak Merokok	116	82,3	99	70,2
Merokok	23	16,3	36	25,5
Bekas Merokok	2	1,4	6	4,3
Derajat Merokok				
IB ringan	14	56	19	45,2
IB sedang	10	40	11	26,2
IB berat	1	1	12	28,8

IMT= indeks masa tubuh

IB= indeks Brinkmann



Analisis bivariat dilakukan dengan menggunakan uji Chi square. Pada Tabel 2 tidak terdapat perbedaan bermakna antara gejala respirasi pada daerah terpajan dan tidak terpajan. Gejala yang paling banyak didapatkan adalah sesak napas. Tabel 3 memuat data hasil pemeriksaan fungsi paru. Didapatkan nilai fungsi paru pada masing-masing daerah VEP<sub>1</sub>% prediksi (95,3 ± 23,9 vs 94,1 ± 10,7), KVP% prediksi (97,2 ± 20,3 vs 86,6 ± 13,9), VEP<sub>1</sub>/KVP (85,7 ± 12,9 vs 81,7 ± 14,4) dan KV% prediksi 86,6 ± 12,5 vs 85,5 ± 11,6. Tabel 4 memperlihatkan sebagian besar subjek memiliki fungsi paru normal pada kedua kelompok. Subjek yang mengalami gangguan fungsi paru memuat hasil penilaian fungsi paru sebagian besar adalah gangguan restriksi (12,1% vs 11,3%).

Tabel 2. Perbedaan gejala respirasi pada masyarakat terpajan dengan tidak terpajan.

Gejala Respirasi	Terpajan		Tidak Terpajan		Nilai p
	N	%	N	%	
Nyeri dada					1,00
Ya	0	0	1	0,7	
Tidak	141	100	140	99,3	
Batuk berdarah					0,5
Ya	6	4,3	3	2,1	
Tidak	135	95,7	138	97,9	
Batuk kronik					0,5
Ya	6	4,3	3	2,1	
Tidak	135	95,7	138	97,9	
Sesak napas					1,00
Ya	8	5,7	7	5	
Tidak	133	94,3	134	95	

Tabel 3. Fungsi paru pada daerah terpajan dan tidak terpajan.

Spirometri	Terpajan Mean±SD	Tidak Terpajan Mean±SD
VEP <sub>1</sub> % prediksi	95,3±23,9	94,1±10,7
KVP % prediksi	97,2±20,3	86,6±13,9
VEP <sub>1</sub> /KVP	85,7±12,9	81,7±14,4
KV % prediksi	86,6±12,5	85,5±11,6

VEP<sub>1</sub>= volume ekspirasi paksa detik pertama  
KVP= kapasitas vital paksa  
KV= kapasitas vital

Tabel 4. Fungsi paru pada masyarakat terpajan dan tidak terpajan.

Fungsi paru	Terpajan		Tidak terpajan		P Value
	n	%	n	%	
Normal	105	74,5	115	81,6	0,053
Gangguan					
Obstruksi	12	8,5	2	1,4	
Restriksi	17	12,1	16	11,3	
Campuran	7	5	8	5,7	

## PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian yang dilakukan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (FK UNAND) bekerjasama dengan PT. Semen Padang. Pemilihan subjek penelitian dilakukan berdasarkan jarak pabrik dengan tempet tinggal. Kadar debu daerah terpajan lebih tinggi dibanding daerah tidak terpajan, tetapi keduanya masih dalam batas normal sesuai dengan Peraturan Pemerintah No.41 tahun 1999. kedua daerah ini masih berada dalam batas normal (230 µg/Nm<sup>3</sup>). Tidak terdapat perbedaan gejala respirasi diantara dua kelompok. Gejala terbanyak adalah sesak napas. Hasil ini berbeda dengan penelitian Hossein dkk yang dilakukan terhadap 148 pekerja pabrik dan mendapatkan gejala batuk pada sebagian besar subjek penelitian (60,7%).<sup>7</sup> Nurul dkk melakukan penelitian terhadap 1000 pekerja logam dan didapatkan variasi dari gejala respirasi.<sup>8</sup> Teori yang ada menyatakan tidak ada gejala respirasi yang khas pada populasi yang terpajan dan tidak terpajan polutan. Semakin tinggi konsentrasi polutan diudara maka gejala respirasi semakin bertambah dan fungsi paru semakin rendah.<sup>9</sup>

Terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada kedua kelompok yaitu KVP% prediksi (97,2 ± 20,3 vs 86,6 ± 13,9 p= 0,001) serta VEP<sub>1</sub>/KVP (85,7 ± 12,9 vs 81,7 ± 14,4 p= 0,001). Oleru dkk pada pekerja pabrik semen ditemukan perbedaan tidak bermakna pada nilai VEP<sub>1</sub> dan KVP dengan lama pajanan debu dikelompokkan 6-36 bulan dan 37-72 bulan.<sup>9</sup> Sultan dkk melakukan penelitian terhadap pekerja semen didapatkan penurunan fungsi paru yang bermakna berhubungan dengan durasi pajanan lebih dari 10 tahun.<sup>10</sup> Shamsain, dkk melaporkan bahwa nilai rata-rata untuk VEP<sub>1</sub> dan KVP tidak bermakna secara bermakna antara lamanya pajanan industri dengan fungsi paru.<sup>11</sup> Kelemahan dari penelitian ini adalah dalam menilai kadar debu hanya menilai kadar debu harian saja. Syarat persiapan pemeriksaan spirometri hanya mengandalkan pengakuan dari subjek penelitian. Subjektifitas dari kuesioner yang digunakan tidak dapat dihindari.

## KESIMPULAN

Kadar debu kedua daerah masih dalam batas nilai aman sesuai regulasi. Tidak terdapat perbedaan gejala respirasi dan gangguan fungsi paru di daerah terpajan dan tidak terpajan. Gejala terbanyak adalah sesak napas.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kakooei H, Kakouei AA, Poornajaf A, Ferasaty F. Variability in total dust exposure in a cement factory. *Ind Health*. 2012;50:64-8.
2. Meo SA. Health hazard of cement dust. *Saudi Med J*. 2004;25:1153-9.
3. Balai Hiperkes dan Keselamatan Kerja Dinas Tenaga Kerja dan Transmigrasi Provinsi Sumatera Barat. Hasil pengukuran dan analisa laboratorium polutan udara di PT. Semen Padang triwulan IV tahun 2012. Padang;2012.
4. Mariammal T, Jaisheeba A, Sornaraj R. Work related respiratory symptoms and pulmonary function test observed among construction and sanitary workers of thoothukudi. *Int J Pharmtech Res*. 2012;4:1266-73.
5. Zaleke ZK, Moen BE, Bratveit M. Cement dust exposure and acute lung function: A cross shift study. *BMC Pulm Med*. 2010;10:2-8.
6. Republik Indonesia. 1999. Peraturan Pemerintah nomor 41 tahun 1999 tentang pengendalian pencemaran udara. Sekretariat Negara. Jakarta.
7. Hossein K, Abdolah G, Mostafa H, Davoud P, Golamreza P. Dust exposure and respiratory health effect in a cement production. *Acta Med Iran*. 2012;50:122-5.
8. Nurul AH, Shamsul B, Noor HI. Metal dust exposure and respiratory health of male steel workers in Terengganu, Malaysia. *Iranian J Publ Health*. 2014;43:154-66.
9. Oleru G. Pulmonary function and symptoms of Nigerian workers exposed to cement dust. *Environ Res*. 1984;33:379-89.
10. Sulthan A, Abdul M, Abeer A, Fawzi A, Muhammad A. Effect of duration of exposure to cement dust on respiratory function of non smoking cement mill workers. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10:390-8.
11. Shamsain MH, Thompson J, Ogston DA. Effect of cement dust on lung function in Libyans. *Ergonomics*. 1988;31:1299-303.

# Neutrophyl Lymphocyte Ratio pada Pasien Tuberkulosis Paru dan Tuberkulosis Resisten Obat

Delores Elisabeth Sormin<sup>1</sup>, Parluhutan Siagian<sup>1</sup>, Bintang YM Sinaga<sup>1</sup>, Putri Chairani Eyanoe<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, RSUP H Adam Malik Medan

<sup>2</sup>Unit Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Sumatera Utara

## Abstrak

**Latar belakang:** Keterlambatan diagnosis dan ketidakpatuhan dalam pengobatan tuberkulosis akan meningkatkan risiko terjadinya tuberkulosis resisten obat (TB RO). WHO menganjurkan penggunaan Xpert MTB/RIF sebagai alat diagnostik TB RO. Ketersediaan sarana Xpert MTB/RIF masih menjadi kendala sehingga dibutuhkan alat bantu diagnostik yang lain. Nilai neutrophyl lymphocyte ratio (NLR) diduga dapat digunakan untuk memperkirakan kemungkinan kasus TB RO. Penelitian ini bertujuan untuk menilai perbandingan nilai NLR pada pasien TB Paru dan TB RO.

**Metode:** Penelitian ini merupakan suatu penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan case series di RSUP H. Adam Malik Medan. Penelitian dilakukan sejak Januari 2015 sampai Desember 2015 dengan sampel sebanyak 100 orang penderita TB RO dan 100 orang penderita TB paru bakteriologis terkonfirmasi. Dilakukan pemeriksaan hitung jenis leukosit dari darah tepi untuk mendapatkan nilai NLR.

**Hasil:** Mean nilai NLR pasien TB adalah  $4,62 \pm 2,37$  sedangkan pada kelompok TB RO adalah  $3,28 \pm 1,44$ . Terdapat perbedaan NLR yang bermakna diantara dua kelompok yang dianalisis melalui uji Mann-Whitney ( $P=0,0005$ ). Nilai potong kadar NLR dengan analisis kurva ROC adalah 2.91 dengan tingkat sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif NLR, dan akurasi dalam membedakan TB dengan TB RO berturut-turut adalah 77%, 50%, 60,6%, 68,4% dan 63,5%.

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan nilai NLR yang bermakna pada penderita TB paru bakteriologis terkonfirmasi dan TB RO. Nilai NLR <2,91 lebih sugestif suatu TB RO. Hasil ini diharapkan dapat membantu sebagai alat uji tapis pada keadaan yang sulit mendapat diagnostik sesuai baku emas. (*J Respir Indo. 2018; 38: 177-80*)

**Kata Kunci:** NLR, TB, TB RO, skrining TB RO

## Neutrophyl Lymphocyte Ratio in Tuberculosis Patients and Multi Drug Resistant Tuberculosis Patients

### Abstract

**Background:** Delayed in diagnosis and treatment of tuberculosis will increase the risk of TB RO. WHO recommends Xpert MTB/RIF as diagnostic tools to identify TB RO. Availability of Xpert MTB/RIF is still limited, another diagnostic tool is needed. Neutrophyl lymphocyte ratio was presumed to be able to identify the probability of TB RO. The aim of this study is to evaluate the comparison of NLR in tuberculosis and TB RO patients.

**Methods:** This is an analytic descriptive study with case series approach in Adam Malik General Hospital Medan. This study held since January – December 2015 with number of sample as much as 100 bacteriological confirmed TB patients and 100 TB RO patients. We performed leukocyte differential count from peripheral blood examination to obtain NLR

**Result:** Mean NLR of TB patient  $4,62 \pm 2,37$  and TB RO  $3,28 \pm 1,44$ . There was significant difference of NLR between both groups using Mann-Whitney test ( $P=0,001$ ). The cut off value by ROC analysis was 2.91 with sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy was 77%, 50%, 60,6%, 68,4% and 63,5% respectively.

**Conclusion:** There was significant difference of NLR between bacteriological confirmed TB patients and TB RO patients. Value of NLR < 2,91 sugestif for TB RO. This result may helpful as a screening tool while the gold standard diagnostic is not available. (*J Respir Indo. 2018; 38: 177-80*)

**Keyword:** NLR, TB, TB RO, screening TB RO

---

**Korespondensi:** Delores Sormin

**Email:** delores.sormin@yahoo.co.id

## PENDAHULUAN

Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2015 menunjukkan Indonesia merupakan negara ke-2 dengan jumlah pasien tuberkulosis terbanyak di dunia setelah India. Keterlambatan dan ketidakpatuhan dalam pengobatan tuberkulosis (TB) paru mempunyai dampak yang besar diantaranya bertambah jumlah kasus TB dan meningkatkan risiko terjadinya tuberkulosis resisten obat (TB RO).<sup>1</sup> Secara global 5% dari kasus TB diperkirakan telah menjadi TB RO. Pada tahun 2013 tercatat 1800 kasus TB RO di Indonesia.<sup>2</sup> Pada tahun 2011 WHO merekomendasikan menggunakan Xpert MTB/RIF, tetapi ketersediaan alat pemeriksaan ini masih menjadi kendala.<sup>1</sup>

*Neutrophyl lymphocyte ratio* (NLR) dianggap memiliki kemampuan yang lebih kuat dalam memprediksi bakteremia dibanding neutrofil atau limfosit. Respons imun fisiologis dari leukosit yang bersirkulasi terhadap berbagai kondisi stress inflamasi ditandai dengan peningkatan hitung neutrofil dan penurunan hitung limfosit. Jumlah NLR serum jauh lebih rendah pada pasien TB paru dibanding pasien pneumonia komunitas karena bakteri. Hasil NLR <7 merupakan nilai optimal untuk membedakan pasien TB paru dan pasien pneumonia komunitas karena bakteri dengan sensitifitas 91,1%, spesifisitas 81,9% dan lebih baik bila dibandingkan dengan *C reaktif protein* (CRP), hitung leukosit, hitung neutrofil dan hitung limfosit.<sup>3</sup> Penelitian ini bertujuan untuk menilai perbandingan nilai NLR pada pasien TB paru bakteriologis terkonfirmasi dan TB RO di RSUP H. Adam Malik Medan.

## METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *case series* di RSUP H. Adam Malik Medan yang dilakukan sejak Januari 2015 sampai Desember 2015 dengan sampel sebanyak 100 orang penderita TB RO dan 100 orang penderita TB paru bakteriologis terkonfirmasi. Kriteria penerimaan dalam penelitian ini adalah pasien TB paru kasus baru yg berumur > 18 th dgn BTA sputum positif dan penderita TB RO yg ditegakkan dari gen x pert Mtb pos rif res, serta pasien tanpa penyakit penyerta. Kriteria penolakan adalah pasien TB ekstra paru, pasien yang

memiliki penyakit penyerta, pasien yang tidak dapat dievaluasi dalam interval waktu yang ditentukan dan pasien yang mendapat steroid dan antibiotik diluar regimen OAT TB dan OAT TB RO. Analisis statistik dengan menggunakan SPSS. Uji non parametik dilakukan terhadap dua kelompok sample dengan menggunakan uji *Mann Whitney* dan dilanjutkan dengan analisis kurva *receiver operating characteristic* (ROC) untuk menentukan nilai titik potong NLR.

## HASIL

Data demografik menunjukkan jenis kelamin terbanyak pada kedua kelompok adalah laki-laki (TB 71%, TB RO 72%). Mean usia responden penelitian adalah  $40,6 \pm 14,18$  tahun. Kelompok usia terbanyak pada kedua kelompok adalah 30-39 tahun. Pendidikan terbanyak pada kedua kelompok adalah jenjang pendidikan SMA dan pekerjaan terbanyak adalah wiraswasta. Sebagian besar responden memiliki Indeks Masa Tubuh (IMT) *underweight* (TB 67%, TB RO 59%). Pada kelompok TB paru 88% responden memiliki nilai NLR di bawah 7, sedangkan pada kelompok TB RO jumlah responden yang memiliki nilai NLR di bawah 7 sebanyak 98%. Data demografik tertera pada Tabel 1. Mean NLR pada kelompok TB paru adalah  $4,62 \pm 2,37$  sedangkan pada kelompok TB RO adalah  $3,28 \pm 1,44$ . Terdapat perbedaan NLR yang bermakna diantara dua kelompok yang dianalisis melalui uji *Mann-Whitney* ( $P=0,0005$ ) seperti tampak pada Tabel 2.

Selanjutnya dilakukan analisis statistik dengan menggunakan kurva ROC. Hasil analisis tampak pada Gambar 1. Melalui analisis kurva ROC diperoleh besarnya luas *area under curve* (AUC) untuk nilai NLR adalah sebesar 0,683, artinya kekuatan nilai NLR untuk dapat digunakan sebagai pembeda kasus TB paru biasa dengan kasus TB RO adalah sedang (*fair*). Nilai NLR dimaksudkan sebagai suatu alat uji tapis (*screening*) dalam membedakan TB paru dengan TB RO sehingga dilakukan analisis koordinat kurva ROC dengan mencari nilai yang memiliki sensitivitas yang terbaik dibandingkan spesifisitasnya. Nilai titik potong terbaik adalah 2,91, penderita TB dengan nilai NLR di bawah 2,91 sugestif sebagai seorang penderita TB RO (Tabel 3). hasil uji diagnosis NLR 2,91 sebagai titik potong adalah: sensitivitas 77%, spesifisitas 50%, nilai prediksi positif 60,6%, nilai prediksi negatif 68,4%, dan akurasi 63,5%.

Tabel 1. Karakteristik sampel

Karakteristik	TB Paru		TB RO		Seluruh Sampel	
	N	%	N	%	N	%
<b>Jenis kelamin</b>						
Perempuan	27	29	56	28		
Laki-laki	73	71	144	72		
<b>Usia</b>						
<20 tahun	4	0	4	2		
20-29 tahun	23	22	45	22,5		
30-39 tahun	28	27	55	27,5		
40-49 tahun	11	23	34	17		
50-59 tahun	24	22	46	23		
≥60 tahun	10	6	16	8		
<b>Pekerjaan</b>						
PNS	9	13	22	11		
BUMN	4	2	6	3		
Guru	3	2	5	2,5		
Wiraswasta	52	54	106	53		
Buruh	6	2	8	4		
Petani	17	22	39	19,5		
IRT	7	5	12	6		
Pelajar	2	0	2	1		
<b>Pendidikan</b>						
SD	27	22	49	24,5		
SMP	20	25	45	22,5		
SMA	40	36	76	38		
Diploma	1	2	3	1,5		
Sarjana	12	15	27	13,5		
<b>IMT</b>						
<i>Underweight</i>	51	67	118	59		
<i>Normoweight</i>	43	26	69	35		
<i>Overweight</i>	6	7	13	6		
<b>NLR</b>						
< 7	88	98	186	93		
≥ 7	12	2	14	7		
<b>Pulasan sputum BTA</b>						
<i>Scanty</i>	2	-	-	-		
1+	58	-	-	-		
2+	18	-	-	-		
3+	22	-	-	-		
<b>Foto toraks</b>						
Infiltrat	64	62	126	63		
Efusi	0	0	0	0		
Kavitas	5	5	10	5		
Kalsifikasi	10	10	20	10		
Fibrosis	19	19	38	19		
Inf iltrat dan efusi	2	4	6	3		

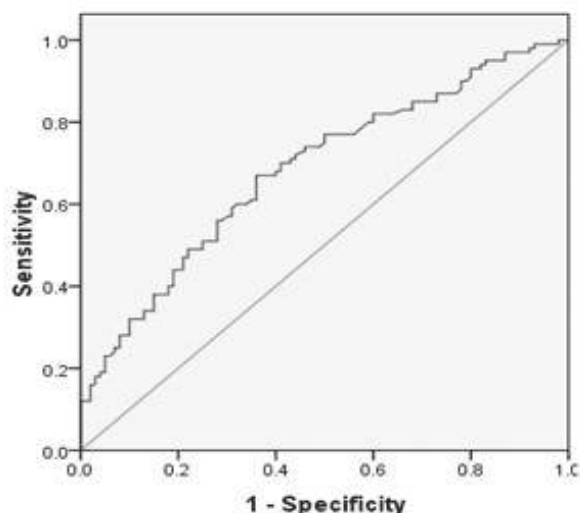
IMT= indeks masa tubuh  
 BTA= bakteri tahan asam  
 NLR= *Neutrophyl lymphocyte ratio*  
 TB RO= tuberkulosis resisten obat

Tabel 2 Distribusi *neutrophyl lymphocyte ratio*

Kelompok Sampel	NLR	P
TB paru	4,62±2,37	0,0005
TB RO	3,28±1,44	

NLR= *Neutrophyl lymphocyte ratio*  
 TB RO= tuberkulosis resisten obat

ROC Curve



Gambar 1. Kurva ROC nilai NLR

Tabel 3. Nilai NLR

NLR	TB Paru	TB RO
≥ 2,91	77	50
< 2,91	23	50
Jumlah	100	100

NLR= *Neutrophyl lymphocyte ratio*  
 TB RO= tuberkulosis resisten obat

## PEMBAHASAN

*Neutrophyl lymphocyte ratio* adalah hasil pembagian jumlah neutrofil absolut terhadap jumlah limfosit absolut. Karthik<sup>4</sup> mengemukakan konsep baru yang menyatakan bahwa neutrofil merupakan sel fagosit yang paling sering berpengaruh dan berkontribusi secara bermakna dalam mengendalikan infeksi TB dalam darah. Awalnya neutrofil dianggap tidak memiliki peranan dalam infeksi TB karena memiliki masa hidup yang singkat dan tidak merespon patogen intraseluler seperti TB. Penelitian beberapa tahun terakhir membuktikan peranan neutrofil sejak hari pertama infeksi TB hingga pembentukan granuloma. Respons neutrofil terhadap kehadiran kuman TB bersifat bifasik. Peningkatan pertama terjadi pada hari pertama infeksi, kemudian nilainya akan turun. Respons neutrofil akan meningkat kembali setelah 8-15 hari kemudian dan bertahan hingga akhir infeksi. Hasil ini memberikan pemahaman bahwa neutrofil memegang peranan penting di fase awal infeksi TB.<sup>4</sup>

Sistem imun adaptif terhadap *M.tuberculosis* terutama mengandalkan sel T CD4+. Peranan sel T CD 4 yang menghasilkan sitokin interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) terhadap kejadian resistensi primer TB telah berhasil diidentifikasi. Meski demikian, sel T CD8 juga memainkan peranan penting dalam pengendalian TB RO. Pada keadaan terjadi penurunan jumlah sel T CD8+, ternyata penderita memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap tuberkulosis. Sitokin penting lainnya yang turut terlibat adalah TNF- $\alpha$ . Pasien yang diterapi dengan antagonis TNF- $\alpha$  lebih rentan mengalami infeksi TB karena TNF- $\alpha$  penting dalam pertahanan seluler terhadap patogen intrasel. Penelitian lain menemukan pada pasien TB RO ternyata respons terhadap TNF- $\alpha$  jauh berkurang bila dibandingkan dengan kasus TB bukan MDR. Hal ini terjadi karena IL-10 yang beredar menghambat aktivitas TNF- $\alpha$ . Pada pasien TB RO sel T mengalami polarisasi lebih cenderung kearah Th-2.<sup>5</sup> *Multi drug resistant* TB berkaitan dengan kadar HNP1-3 plasma dari neutrofil yang lebih rendah.<sup>6</sup>

Penelitian Yongmei dkk<sup>7</sup> menyimpulkan bahwa nilai NLR sebelum pengobatan dapat digunakan untuk mengetahui peluang kegagalan pengobatan sehingga pasien memerlukan pengobatan ulangan. Pada penelitian tersebut pasien TB dengan nilai NLR  $\geq 2,53$  memiliki peluang lebih besar untuk menjalani pengobatan ulangan dibandingkan NLR  $< 2,53$  (OR 1,99; 95%CI 1,11 – 3,56). Berbagai penyakit yang menyebabkan inflamasi kronik lainnya seperti diabetes mellitus, kanker, hipertensi dan merokok dapat menyebabkan peningkatan NLR yang diduga sebagai respon seluler akibat disfungsi endotel.<sup>7</sup> Li dkk<sup>8</sup> menyatakan tidak terdapat hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan nilai normal NLR ( $P>0,05$ ). Terdapat hubungan bermakna antara usia dengan nilai NLR ( $P=0,01$ ), NLR meningkat secara proporsional seiring dengan pertambahan usia.<sup>9</sup> Penelitian ini masih memiliki beberapa kelemahan diantaranya waktu pengambilan spesimen darah dari tiap sampel yang diperiksa tidak seragam. Idealnya penghitungan NLR dilakukan segera setelah pasien

terdiagnosis, sebelum pasien mendapatkan regimen pengobatan sehingga peluang terjadinya bias nilai NLR akibat regimen pengobatan dapat dihindari.

## KESIMPULAN

Terdapat perbedaan nilai NLR yang bermakna pada penderita TB paru bakteriologis terkonfirmasi dan TB RO. Nilai NLR $<2,91$  lebih sugestif suatu TB RO. Hasil ini diharapkan dapat digunakan sebagai alat skrining pada keadaan yang sulit mendapat diagnostik sesuai baku emas.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Course on MDR-TB. France: The World Medical Association; 2013.p.1-220.
2. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana tuberkulosis. Jakarta: Kemenkes RI;2013.p.17-25.
3. Yoon N, Son CH. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia. *Ann Lab Med.* 2013;33:105–10.
4. Karthik K, Kesavan M, Tamilmahan P, Saravanan M, Dashprakash M. Neutrophils in tuberculosis: will code be unlocked ?. *Vet World.* 2013;6:118-21.
5. Kumar S. Update on pathogenesis and management of tuberculosis with drug resistance. *Asian Pac J Trop Dis.* 2015;5:673-86.
6. Zhu B, Dheda K, Schwander SK, Zyl-Smit RN, Zhang Y. The immunology of tuberculosis and TB RO: From bench to bedside. *Respirology.* 2011;15:433–50.
7. Yin Y, Kuai S, Liu J, Zhang Y, Shan Z, Gu L, et al. Pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio in peripheral blood was associated with pulmonary tuberculosis retreatment. *Arch Med Sci.* 2017;13:404-11
8. Li J, Chen Q, Luo X, Hong J, Pan K, Lin X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio positively correlates to age in healthy population. *J Clin Lab Anal.* 2015;29:437–43.

# Ventilasi Mekanis pada Pasien Pasca Bedah Non Paru

Ika Yunita Sari<sup>1</sup>, Sri Wening Pamungkasningsih<sup>2</sup>, Menaldi Rasmin<sup>2</sup>

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

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

## Abstrak

Seorang laki-laki usia 41 tahun dengan keluhan utama benjolan di perut kiri sejak 5 bulan sebelum masuk rumah sakit. Dua minggu sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluh nyeri saat buang air kecil dan urinnya berwarna kemerahan. Hasil Berdasarkan hasil pemeriksaan ditegakkan Diagnosis pasien ini adalah tumor ginjal kiri Pasien lalu menjalani tindakan nefrektomi dan splenektomi. Pasien mengalami komplikasi pasca bedah yaitu sepsis, anemia dan hipoalbuminemia. Sepsis pada pasien ini disebabkan oleh infeksi intra abdomen yaitu perforasi kolon. Komplikasi tersebut menyebabkan pasien mendapatkan perawatan di Intensive Care Unit (ICU) lebih lama dan menggunakan ventilator selama empat hari. (*J Respir Indo. 2018; 38: 181-6*)

**Kata kunci:** komplikasi pasca bedah, ventilator mekanis, pasca bedah non paru

## Mechanical Ventilation in Non Lung-Post Surgery Patients

### Abstract

A case of a 41-year-old man, with a lump in his left abdomen since 5 months before admission to the hospital. In the last 2 weeks the patient complained of reddish urine and pain during urination. The diagnosis of the patient is a left kidney tumor, has performed nephrectomy and splenectomy surgery. Postoperative complications include sepsis, anemia and hypoalbuminemia. Sepsis in these patients is caused by colonic perforation leading to intra-abdominal infection. These complications cause patients to get treatment in the ICU longer by using a ventilator for four days. (*J Respir Indo. 2018; 38: 181-6*)

**Keywords:** Post surgery complication, mechanical ventilation, non long-post surgery

---

**Korespondensi:** Ika Yunita Sari

**Email:** dr.ikayunitapulmo@gmail.com

## PENDAHULUAN

Ventilasi tekanan positif pertama kali dikemukakan oleh Vesalius - 400 tahun yang lalu namun konsep tersebut baru diterapkan pada tahun 1955. Pada tahun tersebut terjadi epidemi polio terjadi hampir di seluruh dunia sehingga dibutuhkan bantuan ventilasi yang dapat bertindak sebagai tangki ventilator bertekanan negatif yang dikenal dengan istilah *iron lung*. Seluruh pusat pendidikan kedokteran di Swedia tutup dan mahasiswanya bekerja selama 8 jam sehari sebagai *human ventilator* yang memompa paru pada pasien dengan gangguan ventilasi. Di Boston, Amerika Serikat, *Emerson Company* berhasil membuat suatu *prototype* alat inflasi paru bertekanan positif yang kemudian digunakan di *Massachusetts General Hospital* dan memberikan hasil yang memuaskan dalam waktu singkat. Sejak itu dimulailah era baru penggunaan ventilasi mekanis bertekanan positif serta ilmu kedokteran dan perawatan intensif.<sup>1,2</sup>

Indikasi pemakaian ventilator atau ventilasi mekanis adalah henti jantung, gagal napas, hipoksemia yang tidak teratasi dengan pemberian oksigen non invasif, sepsis berat, bantuan ventilasi pada pasien yang diintubasi atas indikasi mempertahankan jalan napas, mengurangi beban jantung pada syok kardiogenik serta pasien pasca bedah mayor yang memerlukan bantuan ventilasi untuk memperbaiki homeostasis, gangguan keseimbangan asam basa dan anemia.<sup>3</sup>

Kriteria objektif untuk penggunaan ventilasi mekanis adalah: laju napas >35% volume tidal namun <5ml/kgBB, PaO<sub>2</sub> <50mmHg dengan fraksi oksigen 60%, PCO<sub>2</sub> >50mmHg. Ventilasi mekanis memiliki beberapa komplikasi antara lain risiko yang berhubungan dengan intubasi endotrakea, termasuk kesulitan intubasi, sumbatan pipa endotrakea oleh sekret, kerusakan laring terutama pita suara dan trakea pada penggunaan jangka panjang. Umumnya setelah 14 hari dilakukan trakeostomi untuk mencegah komplikasi tersebut namun beberapa institusi saat ini melakukan trakeostomi perkutaneus lebih awal. Komplikasi lainnya adalah keringnya jalan napas, retensi sputum dan terganggunya refleks batuk akibat gas ventilasi yang

diberikan sehingga rentan terhadap timbulnya infeksi paru. Ventilasi mekanis juga dapat menimbulkan komplikasi sebagai akibat dari pemberian sedasi dan anestesi yang memiliki efek depresi jantung, gangguan pengosongan lambung, penurunan mobilitas dan memperlama proses pemulihan. Hemodinamik juga dapat terganggu terutama pada penggunaan *intermittent positive-pressure ventilation* (IPPV) dan *positive end expiratory pressure* (PEEP) yang dapat mengurangi aliran balik darah vena, curah jantung dan tekanan darah sehingga mengurangi aliran darah ke saluran pencernaan dan ginjal. Ventilator mekanis juga dapat mengakibatkan barotrauma dan volutrauma.<sup>1,2,4</sup>

Pada beberapa kasus, pasien yang menjalani tindakan bedah bedah nonparu jatuh pada penggunaan ventilator jangka lama. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor yaitu persiapan paru yang kurang baik, operasi yang memanipulasi daerah diafragma, penyakit paru kronik tanpa gejala serta penyulit pasca bedah lainnya (gangguan metabolik, stress oksidatif, sepsis).<sup>5</sup> Berikut ini akan dilaporkan seorang pasien tumor ginjal kiri post nefrektomi dan splenektomi dengan komplikasi sepsis akibat infeksi intra abdomen yang disebabkan oleh perforasi kolon, anemia dan hipoalbumin yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) dengan penggunaan ventilator selama 4 hari.

## KASUS

Tn S, laki-laki usia 41 tahun, datang dengan keluhan benjolan di perut kiri. Benjolan diperut kiri sejak 5 bulan sebelum masuk rumah sakit. Pasien juga mengeluh nyeri pada perut yang berkurang jika pasien meminum obat anti nyeri. Dua minggu sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluh kencing berwarna kemerahan dan nyeri saat buang air kecil. Penurunan berat badan 15 kg dalam 3 bulan. Pasien seorang perokok aktif, merokok 1 bungkus per hari selama 20 tahun. Pasien juga sering meminum alkohol (1 kali dalam seminggu).

Pemeriksaan tanda vital menunjukkan tekanan darah 90/50 mmHg, irama jantung 133 kali per menit dan saturasi oksigen 91%. Pada pemeriksaan fisis



didapatkan distres pernapasan yang ditunjukkan melalui frekuensi napas 33 kali per menit dan penggunaan otot bantu pernapasan. Pemeriksaan penunjang menunjukkan leukositosis (leukosit darah 46,04,48/ $\mu$ L), procalcitonin meningkat (56,65 ng/ml), anemia (Hb 7,2 g/dL), hipoalbuminemia (2,1 g/dL). Peningkatan *kadar blood urea nitrogen* (BUN) yaitu 60mg/dl), peningkatan fungsi hati (SGOT 92U/L, SGPT 61U/L), hiperbilirubinemia (Bilirubin total 4,3 U/L, bilirubin indirect 1,1 U/L, bilirubin direct 3,2 U/L). Status gizi pasien ini termasuk malnutrisi berat (IMT 14,7). Hasil pemeriksaan patologi anatomi menunjukkan karsinoma sel ginjal jenis sel jernih derajat 4.

Pasien dirawat di ruangan ICU dan diberikan ventilasi tekanan positif melalui pemasangan ventilator mekanis dengan mode SIMV,  $FiO_2$  40% serta PEEP 5  $cmH_2O$  dengan volume tidal 400 mL. Antibiotik yang diberikan adalah Meropenem 1 gram tiap 8 jam serta Metronidazole 500 mg tiap 8 jam. Pasien juga mendapatkan norepinefrin 0,1 mcg/KgBB/min, drip albumin 20% serta tranfusi *packed red cell* (PRC). Empat hari dirawat di ruang perawatan intensif pasien menunjukkan perbaikan klinis secara bertahap.

## PEMBAHASAN

Faktor risiko komplikasi paru pasca bedah yang berhubungan dengan pasien adalah kesehatan secara umum dan status nutrisi. Usia lebih dari 60 tahun merupakan risiko tinggi terjadinya pneumonia dan gagal napas. Kadar albumin yang rendah, risiko tinggi terjadinya gagal napas serta meningkatnya risiko mortalitas dan morbiditas post operatif. Penurunan berat badan >10% dalam 6 bulan sebelum operasi juga merupakan risiko tinggi terjadinya pneumonia dan gagal napas. Faktor risiko lainnya adalah status neurologis yang berhubungan dengan gangguan sensoris dan riwayat stroke sebelumnya. Mobilitas yang terbatas meningkatkan risiko atelektasis dan pneumonia aspirasi sehingga dapat menyebabkan gagal napas. Status cairan tubuh juga turut mempengaruhi. Hal ini berhubungan dengan gagal jantung kongestif, gagal ginjal akut dan tranfusi darah.

Kondisi-kondisi tersebut meningkatkan terjadinya edema paru dan efusi pleura yang dapat berakibat timbulnya atelektasis, pneumonia, gagal napas.<sup>5,6</sup> Status imunologis dan respirasi juga memegang peranan penting. Status imunologis yaitu penggunaan steroid yang lama merupakan risiko terjadinya pneumonia pasca bedah. Konsumsi alkohol > 30 cc hari dalam 2 minggu sebelum operasi dapat meningkatkan risiko sebesar 20% risiko untuk terjadinya pneumonia dan gagal napas. Konsumsi alkohol kronik dapat menyebabkan penurunan imunitas yang dimediasi oleh sel B sehingga meningkatkan risiko terjadinya pneumonia. Pasien diabetes mellitus (DM) tergantung insulin dapat meningkatkan risiko gagal napas. Status respirasi meliputi temuan abnormal pada pemeriksaan fisis paru (mengi, ronki, penurunan suara napas) meningkatkan risiko tinggi untuk terjadinya komplikasi pulmonal. Perokok (yang masih merokok atau yang sudah berhenti <2 bulan) memiliki risiko 4x lipat lebih tinggi sehingga pasien harus berhenti merokok >2 bulan sebelum operasi. Infeksi bakterial saluran napas bawah seperti bronkitis dan pneumonia harus diterapi terlebih dahulu sebelum tindakan bedah dilakukan. Pasien asma terkontrol dengan volume puncak >80% nilai prediksi, aman untuk menjalani pembedahan dengan risiko sedang. Obesitas akan menurunkan kapasitas total paru, kapasitas residual fungsional, kapasitas vital sehingga memerlukan usaha lebih untuk bernapas.<sup>5</sup>

Pada pasien ini didapatkan status malnutrisi berat (IMT 14,7), kadar albumin yang rendah, penurunan berat badan 15 kg dalam 3 bulan sebelum operasi, konsumsi alkohol dan perokok berat. Keadaan ini akan memperberat pemulihan kondisi pasien selama perawatan di ICU. Komplikasi paru pasca bedah yang berhubungan dengan prosedur yaitu terkait dengan operasi dan terkait dengan anestesi. Komplikasi terkait dengan operasi antara lain lokasi operasi merupakan faktor paling penting. *Upper abdomen* atau torakal mengakibatkan kapasitas vital pasca bedah akan menurun sehingga terjadi ketidak seimbangan ventilasi dan perfusi

( $V_A/Q$  mismatch) yang berujung pada keadaan hipoksemia. Fisiologi paru setelah operasi torakal atau *upper abdomen* dapat menyebabkan kapasitas vital menurun, disfungsi diafragma sekunder akibat inhibisi refleks, atelektasis dan pneumonia, gangguan pertukaran gas, gangguan batuk dan bersihan mukosilier serta mikroaspirasi.<sup>6</sup>

Komplikasi paru pasca bedah terkait anestesi yaitu posisi telentang. Posisi ini akan mengakibatkan perubahan volume paru, gangguan fungsi otot napas, perubahan mekanik paru terkait pertukaran gas serta gangguan mekanisme pembersihan mukosilier. Durasi anestesi >3-4 jam meningkatkan risiko komplikasi pulmonal. Anestesi umum memiliki risiko komplikasi yang lebih besar daripada anestesi epidural atau spinal. Obat anestesi menurunkan respons ventilasi terhadap hiperkarbia dan hipoksemia. Penghambat neuromuskuler dapat menekan batuk, patensi jalan napas, kompensasi terhadap resistensi saluran napas, proteksi saluran napas sehingga menyebabkan obstruksi saluran napas, mikroaspirasi, atelektasis, pneumonia dan bronkitis. Perawatan pasca bedah juga merupakan hal yang harus diperhatikan selain hal tersebut diatas. Hal tersebut bermanfaat dalam menurunkan risiko aspirasi tetapi menyebabkan batuk menjadi tidak efektif., Kontrol nyeri dengan narkotika merupakan kontrol baik sehingga napas dalam lebih baik.<sup>5,6,7</sup>

Pencegahan komplikasi paru pasca bedah dapat dilakukan dengan melakukan penilaian faktor risiko perioperatif yaitu faal paru dan analisis gas darah, kebiasaan merokok, obesitas, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), Asma dan *obstruktive sleep apnea* (OSA). Penurunan  $VEP_1$ , hipoksemia, hiperkapnia dapat meningkatkan risiko komplikasi paru tetapi tidak bermakna bila pasien sudah memiliki penyakit paru sebelumnya. Pedoman *The American Collage of Physicians* (ACP) menganjurkan pemeriksaan faal paru pada pasien yang akan menjalani reseksi paru, *coronary bypass* serta operasi *upper abdomen*. Spirometri berguna jika terdapat ketidakpastian gangguan fungsi paru. Spirometri tidak berguna untuk memprediksi komplikasi paru setelah operasi abdomen. Analisis gas darah tidak berguna untuk penilaian risiko maupun stratifikasi risiko.<sup>5,6,7</sup>

Merokok merupakan faktor risiko perioperatif yang bermakna. Berhenti merokok dalam 48 jam pertama sebelum pembedahan akan menurunkan batuk, patogen saluran napas bawah, memperbaiki kadar karboksihemoglobin, menghapus efek stimulan nikotin pada sistem kardiovaskular, memperbaiki respons silia. Berhenti merokok 2 minggu sebelum pembedahan akan menurunkan volume sputum), 6 minggu sebelum pembedahan akan memperbaiki fungsi paru) sedangkan >8 minggu sebelum pembedahan dapat mengurangi tingkat komplikasi paru. Peningkatan komplikasi paru dapat terjadi bila berhenti merokok hanya sementara atau jangka pendek karena pengeluaran dahak yang tidak efektif.<sup>5</sup>

Obesitas menyebabkan *prolong* atelektasis (>24 jam) karena kapasitas residual fungsional menurun serta peningkatan *alveolar-arterial oxygen gradient* ( $AaDO_2$ ) dan tekanan intraabdomen. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) menyebabkan kelelahan kronik otot pernapasan. Gangguan nutrisi, elektrolit dan endokrin menyebabkan kelemahan otot pernapasan serta  $V_A/Q$  mismatch. *Obstructive sleep apnea* (OSA) menyebabkan kolaps saluran napas atas dan henti napas saat tidur. Mengorok dan kemungkinan OSA merupakan faktor risiko untuk apnea dan desaturasi pasca bedah.<sup>5,6,7</sup>

Manajemen komplikasi dapat dilakukan sebelum dan sesudah pembedahan. Pada PPOK berat dapat terjadi bronkospasme maka diberikan inhalasi  $\beta_2$  agonis, antikolinergik dan steroid. Hipoksemia kronik dapat diatasi dengan pemberian oksigen jangka pendek sehingga menurunkan hipertensi pulmoner, menurunkan tanda dan gejala gagal jantung. Pasien PPOK disarankan untuk latihan otot napas Pada pasien asma tipe anestesi yang diberikan tidak mempengaruhi komplikasi pasca bedah. Kortikosteroid efektif untuk mengatasi bronkospasme mulai 24-48 jam sebelum operasi (40-60 mg per oral/iv). Penggunaan anestesi regional lebih baik dibandingkan dengan anestesi umum demi menghindari instrumentasi saluran napas. Penggunaan *laryngeal mask* lebih baik dibandingkan *endotracheal tube* (ETT).<sup>5</sup>

Atelektasis pasca bedah biasanya terjadi pada lobus bawah paru dan berhubungan dengan pemberian fraksi oksigen konsentrasi tinggi (FiO<sub>2</sub> 0,8). Sebagian besar akan sembuh dalam 24 jam dan terlalu kecil untuk terdeteksi dengan foto thorak. Pneumonitis aspirasi terjadi pada 40-60% pasien *ambulator* akibat regurgitasi dan aspirasi isi lambung saat induksi. Tatalaksana pneumonitis aspirasi antara lain adalah pemberian antagonis H<sub>2</sub>, intubasi dan ventilasi bila berat, antibiotik bila pemeriksaan mikroorganisme sputum memberikan hasil yang positif serta bronkoskopi sedini mungkin.<sup>5,6,8</sup>

Syok sepsis dan sepsis sering terjadi pada pasien pasca bedah. Hal ini akan menyebabkan pasien mendapatkan perawatan di ICU dengan pemakaian ventilator yang lebih lama. Salah satu penyebab sepsis adalah munculnya infeksi. Infeksi tersebut dapat berasal dari berbagai sumber infeksi, salah satunya yaitu *ventilator associated pneumonia* (VAP) dan infeksi intraabdomen terkait pembedahan. Pada pasien ini memakai ventilator jangka panjang disebabkan oleh infeksi intraabdomen karena perforasi kolon sehingga menimbulkan sepsis.<sup>5,6</sup>

Insidens VAP berkisar antara 17-20%. Enam puluh persen penyebab infeksi ini adalah gram negatif aerob dan 20% disebabkan oleh virus. Sumber infeksi bukan berasal dari ventilator tetapi dari *breathing circuit*. Tatalaksana yang diberikan adalah terapi agresif dengan antibiotik spektrum luas sampai hasil uji sensitivitas obat diperoleh. Trombosis vena dalam dan emboli paru muncul pada 45-75% pasien ortopedi yang menjalani operasi pada ekstremitas inferior. Gejala emboli paru adalah sesak napas, *syncope*, hipotensi, sianosis, nyeri pleura, batuk, batuk darah. Trombosis vena dalam dapat di konfirmasi dengan pemeriksaan *ultrasonography* (USG). Tindakan pencegahan trombotik vena dalam antara lain dengan mobilisasi dini, meninggikan posisi kaki dan penggunaan *stocking*. Terapi lain yang sedang berkembang trombolisis, embolektomi, antikoagulan (heparin, warfarin) selama 3-6 bulan dan *inferior vena cava filter*.<sup>5,6,7</sup>

Pertimbangan pasca bedah umum untuk mencegah komplikasi paru adalah penggunaan ventilator CPAP dan PEEP untuk membantu memper-

baiki oksigenasi dan pembuangan karbondioksida (CO<sub>2</sub>), menurunkan atelektasis, memperbaiki  $V_A/Q$  mismatch serta menurunkan barotrauma pada paru. Posisi duduk atau semi duduk dapat menurunkan hipoksemia dan memperbaiki ventilasi basal paru. Kontrol nyeri dapat mengurangi pembebanan dan memperbaiki kemampuan napas dalam. Analgesia epidural ideal pada pasien yang menjalani operasi toraks dan abdomen untuk mengurangi komplikasi paru pasca bedah.<sup>5,8</sup>

## KESIMPULAN

Ventilasi mekanis mempunyai peranan penting yaitu menggantikan fungsi paru dalam hal ventilasi. Prinsip kerja ventilasi mekanis adalah pemberian tekanan positif yang diberikan mesin ke dalam paru. Pemberian ventilasi mekanis pada pasien pasca bedah non paru dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu yang berhubungan dengan pasien adalah status nutrisi, status neurologis, status cairan, status imunologis dan status respirasi. Faktor yang berhubungan dengan prosedur yaitu yang terkait dengan lokasi operasi, teknik anestesi, serta terkait perawatan pasca bedah. Pentingnya penilaian faktor risiko sebelum pembedahan yaitu penilaian fungsi paru dan analisis gas darah, riwayat merokok, obesitas, PPOK, asma dan OSA. Komplikasi pasca bedah yang menyebabkan pasien menjalani *prolonged* ventilator adalah atelektasis, pneumonitis aspirasi, VAP dan sepsis. Pada kasus ini didapatkan komplikasi pasca bedah yaitu sepsis yang disebabkan oleh infeksi intra abdomen (perforasi kolon), anemia dan hipoalbumin. Hal ini memperberat kondisi pasien selama perawatan di ICU sehingga pasien memakai ventilator selama empat hari.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Marino PL. Principles of mechanical ventilation. In: Marino PL, editor. The ICU book. 3<sup>rd</sup> edition. New York: Lippincott Williams and Wilkins, Inc; 2007. p.457-511.
2. Pilbeam SP. History of resuscitation, intubation and early mechanical ventilation. In: Pilbeam SP editor. Mechanical ventilation; Physiological and

- clinical applications. 3<sup>rd</sup> edition. St.Louis Missouri: Mosby Inc; 2004.p.4-17.
3. Pierce Lynelle N.B. Mechanical ventilation and Intensive respiratory care. Philadelphia, the Curtis Center; 1996.p.147-173.
  4. Whiteley SM. Complications of artificial ventilation. In: Whiteley SM, editor. Intensive Care. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.p.107-10.
  5. Rudra A, Das S. Post operative pulmonary complications. Indian J. Anaesth. 2006;50:89-98.
  6. Rock P, Rich P B. Post operative pulmonary complications. Curr Opin Anaesthesiol. 2003; 16:123-32.
  7. Treschan TA, Malbouisson LM, Beiderlinden M. Intraoperative mechanical ventilation strategies to prevent post operative pulmonary complication in patients with pulmonary and extrapulmonary comorbidities. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2015;29:341-55.
  8. Severeignini P, Selmo G, Lanza C, Ciesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, et al. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. Anesthesiology. 2013;118:1307-21.

## Indeks Penulis

<b>A</b>		<b>K</b>	
Ana Rima	164	Khilyatul Baroroh	164
Aphridasari	143	Komang Sri Rahayu Wideasari	158
Ardorisye Forna	143		
<b>B</b>		<b>M</b>	
Bintang Y.M. Sinaga	150,177	Maurits Marpaung	135
		Menaldi Rasmin	181
<b>D</b>		<b>P</b>	
Dedi Ardinata	150	Parluhutan Siagian	177
Delores Elisabeth Sormin	177	Putri Chairani Eyoer	177
Dian Citra	173		
<b>H</b>		<b>R</b>	
Harun Al Rasyid	158	Randy Adiwinata	135
<b>I</b>		<b>S</b>	
Ika Yunita Sari	181	Sabrina Ermayanti	173
Irvan Medison	173	Sring Wening Pamungkasningsih	181
		Suradi	143, 164
<b>J</b>		Susanthy Djajalaksana	58
Josephine Rasidi	135		
		<b>Y</b>	
		Yahwardiah Siregar	150
		Yeni Vera	150
		Yessy S Sabri	173

## Indeks Subjek

<b>A</b>		<i>Muscle wasting</i>	158-163
Adiponektin	158-163	Mutase gen pncA	150-157
<b>C</b>		<b>N</b>	
CAT	158-171	NLR	177-180
<b>E</b>		<b>P</b>	
Ekstrak kulit manggis	164-172	Pasca bedah non paru	181-186
Ekstrak ikan gabus	158-163	Perbaikan klinis	164-172, 183
<b>F</b>		PMDT	135, 136, 138-142
Fungsi paru	144, 147, 165, 169, 170, 171, 173-176, 184, 184	PPOK eksaserbasi akut	148, 164-172
<b>G</b>		PPOK stabil	143-149
Gejala respirasi	147, 165, 173-176	PPOK	158-163
<b>I</b>		Profil klinis	135-142
IL-6 plasma	164, 166, 169, 171	PZA	150-157
<b>K</b>		<b>R</b>	
Kadar debu	173, 174, 175, 176	<i>Rifampicin-resistant</i>	135-142
Komplikasi pasca bedah	181, 184, 185	<b>S</b>	
<b>L</b>		Serum asam urat	150-157
Leptin	158-163	Serum transaminase	150-157
<b>M</b>		Skrining TB RO	177-180
MDA plasma	164-172	<b>T</b>	
MTPRO	135	TB RO	177-180
<i>Multidrug-resistant tuberculosis</i>	135, 142, 151, 156, 157	<b>U</b>	
		Ubiquinone	143-149
		<b>V</b>	
		Ventilator mekanis	181-186
		VEP <sub>1</sub>	143-149

