

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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



Status Respirasi Pasien Asma yang Mendapatkan Nebulisasi Menggunakan Jet Nebulizer
Dibandingkan dengan Nebulizer Menggunakan Oksigen

Pengaruh Ekstrak Ginseng Terhadap Kadar Interleukin 8 Plasma, Skor *COPD Assessment Test*,
dan Lama Rawat Inap Pasien PPOK Eksaserbasi

Perilaku Merokok dan Analisis Kadar Karbon Monoksida pada Siswa di Desa Sukatani, Kabupaten Purwakarta

Tiotropium pada Pasien Bekas TB Paru dengan Kelainan Obstruksi Terhadap Fungsi Paru dan Kualitas Hidup

Uji Immunogenitas Protein Rekombinan Fusi ESAT-6 CFP-10 *Mycobacterium Tuberculosis*
(Galur Indonesia): Ekspresi IFN- γ dan Jumlah Limfosit T CD8+ pada Kultur PBMC

Perubahan Kadar Interleukin 17 pada Pasien TB Paru BTA Positif Setelah 2 Bulan
Pengobatan Anti Tuberkulosis

Prevalensi Hipertensi Pulmoner pada Pasien Luluh Paru Karena Tuberkulosis dan
Hubungannya dengan Kapasitas Latihan

Riwayat Merokok dan Keberhasilan Pengobatan Fase Intensif Pasien Tuberkulosis Paru
di RSU Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

Peran Ultrasonografi dalam Diagnosis Pneumotoraks

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

Sekretariat

Ade Lies Oktorita

Irandi Putra Pratomo

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

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

Alamat Redaksi

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

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

Email : editor@jurnalrespirologi.org

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

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

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

Jurnal Respirologi Indonesia

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

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

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

Petunjuk bagi Penulis

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

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

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

PETUNJUK HALAMAN JUDUL

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

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

PETUNJUK HALAMAN KETERANGAN PENULIS

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

PETUNJUK HALAMAN ISI

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

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

PETUNJUK HALAMAN DAFTAR PUSTAKA

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

32. Contoh cara penulisan pustaka sesuai panduan Vancouver:

a. Artikel jurnal

Artikel standar

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

Penulis lebih dari enam orang

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

Suatu organisasi sebagai penulis

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

Tanpa nama penulis

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

Artikel tidak dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia

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

Volume dengan suplemen

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

Edisi dengan suplemen

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

Volume dengan bagian

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

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

Edisi dengan bagian

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

Edisi tanpa volume

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

Tanpa edisi atau volume

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

Nomor halaman dalam angka Romawi

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

b. Buku dan monograf lain

Penulis perseorangan

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

Editor, sebagai penulis

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

Organisasi sebagai penulis

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

Bab dalam buku

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

Prosiding konferensi

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

Makalah dalam konferensi

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

c. Laporan ilmiah atau laporan teknis

Diterbitkan oleh badan penyanggah dana/sponsor

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

Diterbitkan oleh unit pelaksana

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

Disertasi

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

Artikel dalam Koran

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

Materi audiovisual

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

d. Materi elektronik

Artikel jurnal dalam format elektronik

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

Monograf dalam format elektronik

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

Arsip komputer

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

PETUNJUK HALAMAN LAMPIRAN GAMBAR DAN TABEL

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

PETUNJUK HALAMAN METADATA NASKAH

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

dan kedokteran dasar dan klinis serta ilmu biostatistik. Contoh: pulmonologi; imunologi; ilmu bedah; bioinformatika, dan sebagainya. Setiap isian dipisah dengan tanda semikolon [;].

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

Instruction for Authors

GENERAL INSTRUCTIONS FOR MANUSCRIPT SUBMISSION

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

must be continuously line numbered starting from the Title Page.

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

INSTRUCTIONS FOR TITLE PAGE

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

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHOR(S) INFORMATION PAGE

15. Author(s) Information Page must follow Title Page and must include, in this order: author(s) full name and active email; author(s) institution name, complete mailing address including postal code, website address (if any) and telephone number and/or facsimile number. For more than one author, identify the above for each author. All above must be written both in English and Bahasa Indonesia.
16. Author(s) full name must consist of first name, middle name (if any) and surname and must not include academic and professional title(s). Online author repository identity (i.e. ORCID, SCOPUS and SINTA) may be included below each name.
17. Main author should be indicated by a symbol and must be able to be contacted using given email. Institution email is recommended for this matter.
18. Author must include the official English institution name and mailing address according to the guideline or standard of each of the institution.
19. Telephone and facsimile number format is +(country code)-(regional code if applicable)-(number); for example +62-21-4891708

MANUSCRIPT PAGE

20. Manuscript Page must follow Author(s) Information Page and must include the content of the manuscript. Manuscript must be at least three pages and must be no more than 15 pages.
21. Manuscript for ART type must consist of:
- Background/Introduction
 - Method
 - Results
 - Discussions
 - Conclusions

22. Manuscript for CAS type must consist of:

- Introduction
- Background
- Case
- Discussion
- Conclusions

23. Manuscript for REV type must consist of:

- Introduction
- Review
- Conclusions

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

REFERENCE PAGE

25. Reference Page must follow Manuscript Page. Reference and citation style must be written in English and stylized using Vancouver style. Please refer the Vancouver guideline for citation and journal abbreviation: <https://wilkes.libguides.com/c.php?g=191948&p=1266458>
26. Reference citation must be numbered by the order of citation and must be typed superscript throughout the manuscript.
27. Citation manager application (BibTeX, EndNote, Mendeley, Zotero, etc) is recommended to prepare the manuscript.
28. Manuscript must include at least one reference article from a previous JRI issue.
29. Example of Vancouver citing style:

a. Journal articles

Standard articles

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

More than six authors

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

Organization as author

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

No author

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

Articles written other in English and Bahasa Indonesia

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

Issue with supplement

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

Volume with supplement

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

Volume with part

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

Issue with part

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

Issue with no volume

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

No issue and volume

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

Page number written in Roman numerals

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

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

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

Editor/compiler as author

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

Organization as author

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

Chapter in an edited book

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

Conference proceedings

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

Conference paper

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

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

c. Scientific reports and writings

Reports

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

Edited publication with sponsor

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

Dissertation

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

Newspaper article

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

Audiovisual materials

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

d. Electronic materials

Online serial articles

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

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

Electronic monographs

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

Computer archives

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

GRAPHIC AND TABLE PAGE

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

MANUSCRIPT METADATA PAGE

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

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

Surat Pernyataan Persetujuan Publikasi Artikel

Saya/kami yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Institusi :

Alamat :

No Telp /HP :

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

.....

.....

.....

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

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

.....,

(Penulis)

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

VOLUME 38, NOMOR 4, Oktober 2018

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Status Respirasi Pasien Asma yang Mendapatkan Nebulisasi Menggunakan Jet Nebulizer
Dibandingkan dengan Nebulizer Menggunakan Oksigen 187
Agus Santosa, Endiyono
- Pengaruh Ekstrak Ginseng Terhadap Kadar Interleukin-8 Plasma, Skor *COPD Assessment Test*,
dan Lama Rawat Inap Pasien PPOK Eksaserbasi 192
Aslani Threestiana Sari, Suradi, Jatu Aphridasari
- Profil Perilaku Merokok dan Analisis Kadar Karbon Monoksida pada Siswa di Desa Sukatani,
Kabupaten Purwakarta 199
Cindra Paskaria, Fransisca, Jeanastasia Kurnia, Zaneth Gunawan, Decky Gunawan
- Pengaruh Tiotropium pada Pasien Bekas TB Paru dengan Kelainan Obstruksi terhadap
Fungsi Paru dan Kualitas Hidup 203
Romaito Nasution, Irvan Medison, Deddy Herman, Masrul Basyar
- Uji Immunogenitas Protein Rekombinan Fusi ESAT-6 CFP-10 *Mycobacterium Tuberculosis*
(Galur Indonesia): Ekspresi IFN- γ dan Jumlah Limfosit T CD8+ pada Kultur PBMC 210
**Anung Sri Handayani, Tri Wahyu Astuti, Teguh Rahayu Sartono,
Maimun Zulhaidah Arthamin, Fransisca Srioetami Tanoerahardjo**
- Perubahan Kadar Interleukin 17 pada Pasien TB Paru BTA Positif Setelah 2 Bulan
Pengobatan Anti Tuberkulosis 219
Andy Sulaiman Siregar, Soedarsono
- Prevalens Hipertensi Pulmoner pada Pasien Luluh Paru Karena Tuberkulosis dan
Hubungannya dengan Kapasitas Latihan 227
**Diana Septiyanti, Astari Pranindya Sari, Wahyu Aniwidyaningsih, Budhi Antariksa,
Bambang Budi Siswanto**
- Hubungan Riwayat Merokok dan Keberhasilan Pengobatan Fase Intensif Pasien Tuberkulosis Paru
di RSUD Dr Zainoel Abidin Banda Aceh 232
Risa Fitria, Feni Fitriani Taufik, Dewi Behtri Yanifitri
- ### Tinjauan Pustaka
- Peran Ultrasonografi Dalam Diagnosis Pneumotoraks 239
Mia Elhidsi, Budhi Antariksa, Dianiaty Kusumosutoyo

Status Respirasi Pasien Asma yang Mendapatkan Nebulisasi Menggunakan Jet Nebulizer Dibandingkan dengan Nebulizer Menggunakan Oksigen

Agus Santosa, Endiyono

Departemen Keperawatan Medikal Bedah, Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Abstrak

Latar Belakang: Di rumah sakit daerah masih banyak ditemukan terapi nebulizer menggunakan oksigen sebagai penghasil uap. Tujuan penelitian ini untuk menguji efektifitas nebulizer menggunakan jet nebulizer terhadap status respirasi pasien asma yang meliputi pola napas, frekuensi napas (RR), suara napas, saturasi oksigen (SpO_2), arus puncak ekspirasi (APE) dibanding nebulizer menggunakan oksigen.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain kombinasi pre-post test with control group dan post test only with control group di RSUD dr. R. Goeteng Taroenadibrata Purbalingga dari Juli 2016-Februari 2017 dengan jumlah sampel 60 responden yang diambil secara proportional stratified random sampling. Analisis data menggunakan uji t independen dan uji fisher exact.

Hasil: Tidak ada perbedaan pada variabel pola napas antara nebulizer menggunakan jet nebulizer dengan nebulizer menggunakan oksigen ($p > 0,05$). Nebulizer menggunakan jet nebulizer lebih baik dalam penurunan RR pasien asma dibanding nebulizer menggunakan oksigen ($p < 0,05$). Nebulizer menggunakan jet nebulizer lebih baik dalam perubahan suara napas dari rhonchi/wheezing menjadi vesikuler dibandingkan nebulizer menggunakan oksigen ($p < 0,01$). Tidak ada perbedaan peningkatan SpO_2 antara nebulizer menggunakan jet nebulizer dibandingkan dengan nebulizer menggunakan oksigen ($p > 0,05$). Nebulizer menggunakan jet nebulizer lebih baik terhadap APE pasien asma dari pada nebulizer menggunakan oksigen ($p < 0,01$).

Kesimpulan: Nebulizer menggunakan jet nebulizer, lebih memberi dampak positif terhadap status respirasi pasien asma dibanding dengan nebulizer menggunakan oksigen. (*J Respir Indo. 2018; 38: 187-91*)

Kata kunci: Nebulizer, status respirasi, asma

Respiration Status of Asthma Patients Who Get Nebulisation Using Jet Nebulizer Compared to Nebulizer Using Oxygen

Abstract

Background: Some of regional hospitals still provide oxygen gas for nebulizer to therapies in asthma patients. The study was aimed to observe the effectiveness of jet nebulizer vs oxygen as a driving gas for nebulizer on respiratory parameters of asthma patients which is breath pattern, respiration rate (RR), breath sound, oxygen saturation (SpO_2), peak expiratory flow rate (PEF).

Method: The research was an experimental with a combination design, pre-post test with control group and post test only with control group in RSUD dr. R. Goeteng Taroenadibrata Purbalingga consisted of 60 respondents selected by proportional stratified random sampling. Data analysis used was independent t-test and fisher's exact test.

Result: There was no difference in the respiratory pattern variables between jet nebulizer and oxygen as a driving gas nebulizers ($p > 0.05$). The jet nebulizer was better in reducing RR in asthma patients than the oxygen as a driving gas nebulizer ($p < 0.05$). Jet nebulizer was better in changing breath sound from rhonchi/wheezing to vesicular than oxygen as a driving gas nebulizer ($p < 0.01$). There was no difference in the increase of SpO_2 between jet nebulizer than oxygen as a driving gas nebulizer ($p > 0.05$). The jet nebulizer was better to PEF asthma patients than oxygen as a driving gas nebulizer ($p < 0.01$).

Conclusions: Jet nebulizer provided more positive effects than oxygen as a driving gas nebulizer on respiratory parameters of asthma patients. (*J Respir Indo. 2018; 38: 187-91*)

Keywords: Nebulizer, respiratory parameters, asthma

Korespondensi: Agus Santosa

Email: agussantosa@ump.ac.id

PENDAHULUAN

Penyakit asma merupakan salah satu masalah kesehatan seluruh dunia, yang mempengaruhi kurang lebih 300 juta jiwa. Angka kematian di dunia akibat asma sekarang diperkirakan 250.000 orang per tahun.¹ Kasus di dunia cukup besar, berdasarkan data *World Health Organization* memperkirakan 100-150 juta penduduk di dunia menderita asma.² Asma merupakan angka sepuluh penyebab kesakitan dan kematian di Indonesia, penelitian menemukan prevalensi asma pada tahun 2001 sebesar 11,5% dan tahun 2008 sebesar 12,2%.³

Penyakit asma menjadi salah satu penyakit utama yang menyebabkan pasien memerlukan perawatan, baik di rumah sakit (RS) maupun di rumah. Intervensi pada pasien asma bertujuan untuk perbaikan gejala dengan mengurangi sumbatan jalan napas, salah satunya adalah dengan melakukan nebulisasi. Nebulisasi merupakan salah satu cara pemberian obat pada pasien asma yang menggunakan sebuah alat yang disebut jet nebulizer. Mekanisme kerja jet nebulizer yaitu merubah obat cair menjadi partikel aerosol yang kemudian dihirup oleh penderita asma.⁴ Namun pada kenyataan di RS, terutama RS daerah masih menggunakan oksigen untuk nebulizer sebagai pengganti alat jet nebulizer. Berdasarkan survey di 4 RS di karisidenan Banyumas, yaitu RSUD Banyumas, RSUD Goetheng Taroenadibrata Purbalingga, RSUD Ajibarang dan RS Margono Soekarjo, dalam pemberian terapi nebulizer masih banyak menggunakan oksigen sebagai penghasil uap dengan tekanan oksigen sebesar 8-10 liter/menit.

Secara prinsip baik nebulizer menggunakan jet nebulizer maupun nebulizer menggunakan oksigen adalah sama. Obat asma seperti ventolin dan flexotid sebagai *bronkodilator* akan diubah menjadi uap dan dihirup oleh pasien asma dengan tujuan untuk mengurangi sesak napas dengan mekanisme *vasodilatasi bronkus*, namun dari kedua terapi tersebut sampai saat ini belum teruji manakah yang efektif terhadap status respirasi pasien.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain kombinasi *pre-post test with*

control group dan *post test only with control group*.⁵

Penelitian ini dilakukan di RSUD dr. R. Goeteng Taroenadibrata Purbalingga dari bulan Juli 2016 sampai bulan Febuari 2017 dengan jumlah sampel sebanyak 60 responden yang diambil secara *proportionale stratified random sampling*.⁶ Kriteria inklusi pada penelitian meliputi responden laki-laki maupun perempuan, usia >17 tahun, derajat ringan, sedang berat. Sedangkan kriteria eksklusi adalah asma pada anak, asma karena reaksi anafilaksis akibat alergi fatal, status asmatikus yang mengancam jiwa ditandai dengan penurunan kesadaran, gelisah, sianosis dan gagal napas.

Variabel penelitian yang diamati adalah pola napas, frekuensi napas (RR), suara napas, saturasi oksigen (SpO₂), dan arus puncak respirasi (APE). Data dianalisis menggunakan uji t independen untuk data dengan skala interval-rasio, sedangkan data dengan skala nominal menggunakan uji *fisher exact*.⁷

HASIL

Pada variabel pola napas, hasil penelitian menunjukkan sebelum dilakukan terapi nebulisasi baik kelompok yang menggunakan jet nebulizer maupun kelompok yang menggunakan oksigen, seluruhnya memiliki pola napas cepat dan dangkal (*Tachypne*), namun setelah dilakukan terapi nebulisasi, pola napas responden seluruhnya menjadi normal (*Eupnea*). Hasil analisis menunjukkan tidak ada perbedaan pada variabel pola napas antara nebulisasi menggunakan jet nebulizer dengan nebulisasi menggunakan oksigen pada pasien asma ($p>0,05$), hasil analisis terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Perbedaan perubahan pola napas

Kelompok / Variabel		Pola napas		p-value
		Cepat (tachypne)	Normal (eupnea)	
Jet nebulizer	Pre	30	0	1*
	Post	0	30	
Oksigen	Pre	30	0	
	Post	0	30	

Keterangan: konstant (uji Fisher exact)

Pada variabel RR, hasil penelitian menunjukkan baik nebulisasi menggunakan jet nebulizer maupun nebulizer menggunakan oksigen sama-sama dapat menurunkan RR, namun nebulisasi menggunakan jet nebulizer lebih efektif dalam menurunkan RR dari pada nebulizer menggunakan oksigen. Terbukti dari hasil analisis yang menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan penurunan RR pada pasien asma antara nebulizer menggunakan jet nebulizer dengan nebulizer menggunakan oksigen ($p < 0,05$), hasil analisis terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Perbedaan penurunan frekuensi napas

Kelompok / Variabel		Respirasi Rate			
		Mean±sd	Mean dif	t	p-value
Jet nebulizer	Pre	31±5,4 x/ mnt	1,8	-1,597	0,05*
	Post	22±2,3 x/ mnt			
Oksigen	Pre	30±5,4 x/ mnt			
	Post	23±1,2 x/ mnt			

Keterangan: signifikan (uji t independen)

Pada variabel pola napas, hasil penelitian menunjukkan sebelum dilakukan terapi nebulisasi seluruh responden memiliki suara napas *rhonchi/wheezing*. Setelah dilakukan terapi menggunakan jet nebulizer seluruh responden kelompok ini suara napasnya berubah menjadi *vesikuler* sedangkan pada kelompok nebulizer menggunakan oksigen masih terdapat 10 responden yang suara napasnya *rhonchi/wheezing*. Hasil analisis menunjukkan ada perbedaan yang signifikan pada variabel suara napas antara nebulizer menggunakan jet nebulizer dengan nebulizer menggunakan oksigen ($p < 0,01$), hasil analisis terlihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Perbedaan perubahan suara napas

Kelompok / Variabel		Suara Napas		p-value
		Rhonchi/wheezing	Vesikuler	
Jet nebulizer	Pre	30	0	0,001
	Post	0	30	
Oksigen	Pre	30	0	
	Post	10	20	

Keterangan: signifikan (Fisher' exact test)

Pada variabel SpO₂, hasil penelitian menunjukkan baik nebulizer menggunakan jet nebulizer maupun nebulizer menggunakan oksigen sama-sama dapat meningkatkan SpO₂ dalam darah pada pasien asma. Hasil analisis menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada peningkatan SpO₂ antara nebulizer menggunakan jet nebulizer dengan nebulizer menggunakan oksigen ($p > 0,05$), hasil analisis terlihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Perbedaan peningkatan SpO₂

Kelompok / Variabel		SpO ₂			
		Mean±sd	Mean dif	t	p-value
Jet nebulizer	Pre	93,8±2,3 %	0,4	-1,308	0,196*
	Post	97,4±1,2 %			
Oksigen	Pre	93,8±4,1 %			
	Post	97,8±1,5 %			

Keterangan: tidak signifikan (uji t independen)
SpO₂ = saturasi oksigen

Pada variabel APE yang diukur hanya setelah intervensi diberikan, hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan arus puncak ekspirasi antara kelompok yang dilakukan nebulisasi dengan menggunakan jet nebulizer dengan kelompok nebulizer dengan menggunakan oksigen ($p < 0,01$). Nebulizer menggunakan jet nebulizer lebih efektif terhadap perbaikan arus puncak ekspirasi pasien asma, hasil analisis terlihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Perbedaan APE

Kelompok / Variabel	APE			
	Mean±sd	Mean dif	t	p-value
Jet nebulizer	233±33,7 L/mnt	96,6	13,463	0,000*
Oksigen	136±20,3 L/mnt			

Keterangan: signifikan (uji t independen)
APE = arus puncak respirasi

PEMBAHASAN

Nebulisasi merupakan suatu sistem pemberian obat dalam bentuk aerosol melalui saluran napas dengan cara menghirup obat dengan bantuan alat tertentu.⁸ Pada penelitian ini, pemberian terapi nebulisasi

menggunakan bantuan tekanan dari tabung oksigen di rumah sakit untuk mengubah obat cair menjadi aerosol yang biasa diberikan oleh dokter untuk pasien asma. Hasil penelitian ini membuktikan nebulisasi dengan menggunakan alat jet nebulizer lebih baik dari pada nebulizer menggunakan oksigen terhadap status respirasi pasien asma. Hasil penelitian menunjukkan terapi nebulizer dengan menggunakan alat jet nebulizer dapat menurunkan RR secara signifikan, terjadi perubahan suara napas dari *rhonchi/wheezing* ke vesikuler dan adanya perbedaan yang signifikan terhadap nilai APE.

Pada pasien asma terjadi proses *hiper-sensitivitas* yang distimulasi oleh agen fisik seperti suhu dingin, debu, serbuk tanaman dan lainnya sehingga menyebabkan sel mast di sepanjang bronkhi melepaskan bahan seperti histamin dan leukotrien yang menyebabkan terjadinya *bronkokonstriksi*. Otot-otot polos *bronkus* mengalami kejang, jaringan yang melapisi saluran napas mengalami pembengkakan karena adanya peradangan dan terjadi pelepasan lendir ke dalam saluran napas sehingga memperkecil diameter saluran napas yang berakibat penderita harus sekuat tenaga supaya dapat bernapas.⁹

Secara teoritis mekanisme kerja jet nebulizer adalah mengubah obat cair menjadi aerosol, partikel aerosol yang dihasilkan berukuran antara 2-5 mikron (μ), sehingga dapat langsung dihirup penderita dan menempel pada trakeobronkial. Ukuran partikel yang dihasilkan sangat tepat menuju organ target yaitu bronkus, karena bila partikel yang dihasilkan $> 5 \mu$ maka partikel akan menempel pada orofaring, dan bila partikel $< 1 \mu$ maka akan keluar saluran napas bersama dengan proses ekspirasi sehingga efek terapeutik obat tidak maksimal.^{4,8,10} Teori yang menjelaskan bahwa oksigen digunakan sebagai alat nebulizer tidak ditemukan dalam referensi, sehingga tidak bisa menjelaskan berapa mikron partikel penguapan obat yang dihasilkan dari bantuan oksigen. Besar kemungkinan partikel penguapan obat yang dihasilkan dari tekanan oksigen ukurannya lebih dari 5μ sehingga obat hanya menempel pada *trakea* atau *oral* sehingga efek terapeutik obat tidak maksimal.

Aliran udara yang kuat dari tekanan oksigen

akan membuat banyak partikel obat keluar lewat lubang sungkup sehingga hanya sedikit obat yang masuk ke dalam saluran napas yang juga menyebabkan efek terapeutik obat tidak maksimal. Aliran udara yang kuat juga akan menyebabkan tabrakan antara O_2 dan CO_2 di paru-paru, sehingga menyebabkan banyak CO_2 yang masih terperangkap di dalam rongga paru. Penelitian menemukan pemakaian oksigen 100% atau oksigen aliran tinggi dapat menyebabkan *hiperkapnia* dan *asidosis respiratorik*, sehingga meningkatkan terjadinya kematian pada pasien asma yang dilakukan nebulizer *pre hospital*.¹¹ Penelitian terdahulu tentang aman tidaknya oksigen yang digunakan sebagai penghasil uap pada nebulisasi menyimpulkan bahwa nebulizer dengan oksigen sebagai penghasil uap akan meningkatkan PCO_2 dan RR pada pasien asma walaupun tidak signifikan serta menurunkan APE pasien asma, sedangkan pada pasien asma dengan retensi CO_2 akan menyebabkan *narcosis CO_2* .¹²

Terdapat 10 orang responden yang setelah dilakukan nebulizer menggunakan oksigen masih terdengar suara napas *rhonchi/wheezing*. Suara napas *rhonchi* menandakan masih adanya lendir di dalam saluran napas, sedangkan bunyi *wheezing* menandakan *bronkus* belum berdilatasi secara maksimal. Masih adanya lendir di saluran pernapasan kemungkinan diakibatkan karena efek obat yang tidak maksimal dalam mengencerkan lendir sehingga tidak bisa dikeluarkan oleh pasien, sedangkan bunyi *wheezing* dikarenakan obat yang tidak tepat sasaran yaitu hanya menempel pada *trakea* atau *oral*. Adanya lendir di saluran pernapasan ditambah ketidak maksimalan *bronkus* berdilatasi menyebabkan arus puncak ekspirasi pasien menjadi tidak maksimal. Hal ini terbukti pada hasil analisis yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada variabel APE, dimana nilai APE pasien yang dilakukan nebulizer dengan menggunakan jet nebulizer lebih tinggi. Penelitian terdahulu juga menemukan terapi nebulizer pada pasien asma dapat meningkatkan nilai APE.^{13,14}

Oksigen merupakan salah satu terapi yang sering digunakan dalam menangani pasien asma, tetapi perlu diakui bahwa oksigen memiliki resiko dan man-

faat. Oksigen dapat meningkatkan SpO_2 yang memadai dalam darah arteri, namun pemberian O_2 tekanan tinggi untuk pasien dengan asma kronis dapat menyebabkan *dekompensasi* gagal napas tipe II.¹⁵ Hasil analisis pada variabel SpO_2 menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan, baik nebulizer menggunakan jet nebulizer ataupun nebulizer menggunakan oksigen sama-sama dapat meningkatkan SpO_2 pada pasien asma. Hasil penelitian ini menegaskan bahwa, nebulizer menggunakan jet nebulizer juga dapat meningkatkan SpO_2 dalam arteri tanpa risiko terjadi komplikasi gagal napas tipe II.

KESIMPULAN

Terapi nebulisasi menggunakan jet nebulizer memberikan hasil lebih baik dalam perubahan suara napas, dapat meningkatkan SpO_2 dalam darah dan lebih memberi dampak signifikan terhadap frekuensi napas, perubahan pola napas dari *rhonchi/wheezing* menjadi *vesikuler* serta peningkatan APE.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ikawati Z. Farmakoterapi Penyakit Sistem Pernapasan. Yogyakarta: Pustaka Adipura; 2007.p.45-63.
2. World Health Organization. The Public Health Implication of Astma. Bulletin of The Public Health Review; 2011.
3. Fitriani F, Yunus F, Rasmin M. Prevalensi Asma pada Siswa Usia 13-14 Tahun dengan Menggunakan Kuesioner ISSAAC dan Uji Provokasi Bronkus di Jakarta Selatan. J Respir Indo. 2011;31:81-9.
4. Pradjnaparamita. Terapi Inhalasi. CKD. 2008; 35:389-392.
5. Notoatmodjo S. Metode Penelitian Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta; 2002.p.165-7.
6. Dahlan MS. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel. Jakarta: Salemba Medika; 2010.p. 138.
7. Dahlan MS. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan. Jakarta: Salemba Medika; 2011.p.135.
8. Muers MF, Ahmedzai S, Barry PW, Brewin A, Conway SP, Currie DC, et al. Nebulizer Therapy. Guidelines. British Thoracic Society Nebulizer Project Group. Thorax. 1997. 52(suppl 2):S4-24.
9. Corwin EJ. Buku Saku Patofisiologi. Jakarta: EGC; 2000
10. Roche N, Chrystyn H, Lavorini F, Agusti A, Virchow JC, Dekhuijzen R, et al. Effectiveness of Inhaler Devices in Adult Asthma and COPD. EMJ Respir. 2013;1:64-71.
11. Austin A, Michael. Effect of High Flow Oxygen on Mortality in Chronic obstructive Pulmonary Disease Patients in Prehospital Setting: Randomised Controlled Trial. BMJ. 2010;341:c5462.
12. Gunawardena KA, Patel B, Campbell IA, MacDonald JB, Smith AP. Oxygen as a Driving Gas for Nebulizerisers: Safe or Dangerous?. Br Med J (Clin Res Ed). 1984;288:272-4.
13. Ramlal SK, Visser FJ, Hop WC, Dekhuijzen PN, Heijdra YF. The Effect of Bronchodilators Administered Via Aerochamber or a Nebulizer on Inspiratory Lung Function Parameters. Respir Med. 2013;107:1393-9.
14. Khairisyaf O, Chan Y, Taufik. Perbandingan Efek Tarbutalin Subkutan dengan Nebulizerisasi pada Asma. Majalah Kedokteran Andalas. 2002; 26:26-32.
15. Lavery GG, Corris PA. Should we be Giving High Concentration Oxygen to all Patients Treated in an Ambulance?. JR Coll Physicians Edinb. 2012;42:36-42.

Pengaruh Ekstrak Ginseng Terhadap Kadar Interleukin-8 Plasma, Skor COPD Assessment Test, dan Lama Rawat Inap Pasien PPOK Eksaserbasi

Aslani Threestiana Sari, Suradi, Jatu Aphridasari

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Pasca Sarjana Minat Kedokteran Keluarga Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Abstrak

Latar belakang: Eksaserbasi PPOK adalah kondisi akut dengan perburukan gejala dan membutuhkan perubahan pengobatan lebih intensif. Inflamasi yang meningkat saat eksaserbasi ditandai dengan peningkatan kadar IL-8 plasma, perburukan gejala klinis, dan peningkatan risiko rawat inap. Ekstrak ginseng mempunyai efek anti inflamasi sehingga dapat digunakan sebagai obat tambahan pada PPOK eksaserbasi.

Metode: Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh ekstrak ginseng terhadap kadar IL-8 plasma, skor COPD assessment test (CAT), dan lama rawat inap pasien PPOK eksaserbasi. Uji klinis eksperimental dengan desain pre test dan post test dilakukan terhadap 34 pasien PPOK eksaserbasi di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RS Paru Dr. Ario Wirawan Salatiga bulan Agustus-September 2016. Sampel diambil secara consecutive sampling dibagi dalam dua kelompok, kelompok perlakuan ($n=17$) mendapat terapi standar dan ekstrak ginseng 2x100mg/hari selama dirawat dan kelompok kontrol hanya mendapat terapi standar ($n=17$). Perbaikan klinis diukur dalam skor CAT dan lama rawat. Kadar IL-8 plasma, skor CAT, dan lama rawat inap diukur saat masuk dan saat kriteria pemulangan terpenuhi. Lama rawat inap berdasarkan jumlah hari perawatan di rumah sakit.

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna ($p=0,000$) penurunan kadar IL-8 plasma kelompok perlakuan ($-12,38 \pm 10,35\text{pg/ml}$) dibanding kontrol ($-0,65 \pm 7,92\text{pg/ml}$). Penurunan skor CAT ($p=0,000$) kelompok perlakuan ($-16,53 \pm 1,28$) dibanding kontrol ($-12,59 \pm 2,87$), dan lama rawat inap ($p=0,004$) kelompok perlakuan ($4,29 \pm 1,45$), dibanding kontrol ($5,76 \pm 1,20$).

Kesimpulan: Penambahan ekstrak ginseng 2x100 mg/hari selama rawat inap menurunkan signifikan kadar IL-8 plasma, skor CAT, dan memendekkan lama rawat inap. (*J Respir Indo. 2018; 38: 192-8*)

Kata kunci: Ekstrak ginseng, PPOK eksaserbasi akut, kadar IL-8 plasma, skor COPD assessment test, lama rawat inap.

Effects of Ginseng Extract to The Plasma Level of Interleukin-8, COPD Assessment Test Scores, and Length of Hospitalization Acute Exacerbation of COPD Patients

Abstract

Background: COPD exacerbations is an acute condition with worsening symptoms and require more intensive treatment changes. Increased inflammatory exacerbatons marked increase in plasma levels of IL-8, exacerbation of clinical symptoms and risk of hospitalization. Ginseng extracts have anti inflammatory so it can be used as an additional drug in COPD exacerbations.

Method: This study aimed to analyze the effect of ginseng extract on plasma levels of IL-8, CAT scores, and length of hospitalization of patients with COPD exacerbations. Clinical trials of experimental with pre test and post test design was conducted on 34 patients with COPD exacerbation in Dr. Moewardi Hospital Surakarta and Dr. Ario Wirawan Lung Hospital Salatiga from August until September 2016. Samples were taken by consecutive sampling were divided into two groups. The treatment group ($n = 17$) received standard therapy and ginseng extracts 2x100mg/day and the control group received only standard therapy ($n = 17$). Clinical improvement measured in CAT score and length of stay. Plasma levels of IL-8, CAT scores, and longer hospitalization time measured at entry and discharge criteria are met. Length of stay based on the number of days of care in hospitals.

Results: There were significant difference ($p=0.000$) towards decreased of of IL-8 plasma level between treatment group ($-12.38 \pm 10.35\text{pg/ml}$) and control group ($0.65 \pm 7.92\text{pg/ml}$), towards decrease of CAT score ($p=0.000$) between treatment group (-16.53 ± 1.28) and control group (-12.59 ± 2.87), and length of stay ($p = 0.004$) between treatment group (4.29 ± 1.45) and control group (5.76 ± 1.20).

Conclusions: The addition of ginseng extract 2x100 mg/day during hospitalization was significantly lowered plasma levels of IL-8, CAT scores, and shortening the length of stay. (*J Respir Indo. 2018; 38: 192-8*)

Keywords: Ginseng extract, acute exacerbation of COPD, CAT scores, length of hospitalization.

Korespondensi: Aslani Threestiana Sari

Email: aslanithreestianasari@gmail.com

PENDAHULUAN

Epidemiologi penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) secara global pada populasi usia lebih dari 40 tahun diperkirakan sebesar 10-20% dengan jumlah kurang lebih 80 juta orang.^{1,2} Penyakit paru obstruktif kronik merupakan penyakit inflamasi kronik yang mempunyai karakteristik progresif dan ditandai hambatan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel. Eksaserbasi PPOK ditandai perburukan gejala yang bersifat akut dan membutuhkan perubahan pengobatan. Gejala eksaserbasi meliputi sesak bertambah, peningkatan produksi sputum, dan perubahan warna sputum. Penyebab eksaserbasi antara lain interaksi antara faktor host, infeksi bakteri, virus, dan perubahan lingkungan yang dapat meningkatkan inflamasi pada saluran napas bagian bawah. Inflamasi pada saluran napas besar dan kecil menyebabkan terjadinya hipersekresi mukus, penyempitan saluran napas, dan destruksi alveolus. Mekanisme bakteri dapat menyebabkan berbagai gejala pada PPOK melalui perangsangan hipersekresi mukus dengan menghambat *muco-ciliary clearance* dan merusak epitel saluran napas.³⁻⁸

Faktor infeksi dan polutan menyebabkan proses inflamasi pada saluran napas ditandai dengan peningkatan jumlah sel inflamasi dan mediator sitokin proinflamasi antara lain berupa Interleukin 8 (IL-8). Sitokin IL-8 merupakan kemotaktan terkuat yang memicu kemotaksis netrofil dari sirkulasi menuju ke saluran napas dan jumlahnya akan meningkat saat kondisi eksaserbasi. Infiltrasi netrofil pada tempat inflamasi merupakan penanda terjadinya proses inflamasi akut.⁹⁻¹³ Kadar IL-8 akan meningkat saat kondisi eksaserbasi pada sputum dan plasma.¹⁴ Skor CAT merupakan skor untuk mendeteksi dan mengukur gejala PPOK terhadap status kesehatan pasien. Saat kondisi eksaserbasi skor CAT nilainya akan meningkat yang menggambarkan derajat berat eksaserbasi dan terkait dengan fungsi paru dan lama perawatan.¹⁵

Pengobatan standar PPOK tidak menghentikan progresivitas penyakit, hal ini ditandai dengan angka kejadian PPOK semakin meningkat dari tahun ke tahun sehingga diperlukan terapi tambahan. Pemberian terapi tambahan bertujuan untuk meng-

hambat progresivitas penyakit, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi angka kematian. Ginseng merupakan obat herbal yang mempunyai peran sebagai antiinflamasi. Bahan aktif utama yang terkandung pada ginseng berupa ginsenoside berperan menghambat proses inflamasi pada makrofag dengan menekan ekspresi NF κ B melalui hambatan fosforilasi dan degradasi protein inhibitor kappa β (Ik β) yang merupakan protein penting untuk aktivasi NF- κ B. Nuclear factor kappa beta berfungsi sebagai faktor transkripsi dan mengatur pembentukan sitokin proinflamasi.¹⁶⁻¹⁸

METODE

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RS Paru Dr. Ario Wirawan Ngawen Salatigapada bulan Agustus-September 2016. Metode yang dilakukan adalah uji klinis eksperimental dengan desain *pre test* dan *post test*. Sampel diambil secara *consecutive sampling* sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. Sampel terdiri dari 34 pasien PPOK eksaserbasi terdiri dari kelompok perlakuan (n=17) yang mendapatkan terapi standar dan tambahan ekstrak ginseng 2x100 mg/hari dan kelompok kontrol (n=17) hanya mendapat terapi standar selama perawatan.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien PPOK eksaserbasi 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 ICU dan ventilator, pasien PPOK eksaserbasi dengan gangguan fungsi ginjal, pasien PPOK eksaserbasi yang menerima terapi herbal lain selama penelitian berlangsung, pasien PPOK eksaserbasi yang mempunyai riwayat alergi menerima ekstrak ginseng, dan pasien PPOK eksaserbasi. Kriteria diskontinyu terdiri dari pasien mengundurkan diri, meninggal dunia, atau mengalami efek samping pemberian ekstrak ginseng.

Pasien PPOK eksaserbasi yang terdiagnosis secara klinis dicatat identitasnya, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium dasar, dan foto toraks. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dijelaskan maksud dan tujuan penelitian. Pasien yang setuju

diminta menandatangani *informed consent*. Pasien dinilai jumlah skor CAT dan diambil darah vena ± 10 mL untuk diperiksa kadar IL-8 plasma, dan dicatat jam masuk perawatan. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi standar PPOK eksaserbasi dan kapsul ekstrak ginseng 2x100 mg/hari selama perawatan dan kelompok kontrol mendapatkan terapi standar selama perawatan. Pasien yang mengalami perbaikan klinis, memenuhi kriteria pemulangan dan diperbolehkan pulang oleh dokter dinilai skor CAT kembali, diambil darah vena kembali sebanyak 10 mL untuk diperiksa kadar IL-8 plasma, dan dihitung jumlah hari perawatannya.

Analisis data berdistribusi normal dilakukan dengan uji beda t berpasangan dan uji t independen sedangkan data berdistribusi tidak normal dilakukan dengan uji *wilcoxon signed rank* atau uji *mann-whitney*.

HASIL

Penelitian melibatkan 38 subjek pasien PPOK eksaserbasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok perlakuan (diberi terapi standar PPOK ditambah ekstrak ginseng) dan kelompok kontrol (terapi standar PPOK). Diantara subjek penelitian terdapat 2 subjek kelompok kontrol diskontinu karena masuk perawatan intensif dan 2 subjek kelompok perlakuan dieksklusi karena menolak perawatan rumah sakit lebih lanjut. Total subjek penelitian berjumlah 34 orang yang terbagi menjadi 17 orang kelompok perlakuan dan 17 orang kelompok kontrol.

Tabel 1 menunjukkan karakteristik dasar subjek penelitian. Karakteristik jenis kelamin pada penelitian ini sebagian besar laki-laki yaitu 12 orang (70,6%) pada kelompok perlakuan dan 13 orang (76,5%) pada kelompok kontrol. Rerata umur (tahun) subjek pada kelompok perlakuan ($70,00 \pm 6,47$), sedangkan pada kelompok kontrol ($66,53 \pm 9,10$) dengan nilai $p = 0,210$. Indeks massa tubuh (IMT) subjek penelitian sebagian besar memiliki nilai normal yaitu 14 (82,4%) baik pada kelompok perlakuan dan kontrol.

Tingkat pendidikan subjek penelitian pada kelompok perlakuan paling banyak adalah sekolah dasar (SD) sebesar 8 orang (47,1%) sedangkan kelompok kontrol paling banyak adalah sekolah

menengah pertama sebesar 8 orang (47,1%). Riwayat pekerjaan subjek penelitian terbanyak adalah petani yaitu sebesar 7 orang (41,2%) pada kelompok perlakuan dan 4 orang (23,5%) pada kelompok kontrol. Status merokok subjek penelitian paling banyak dengan Indeks Brinkman (IB) sedang baik pada kelompok perlakuan sebesar 8 orang (47,1%) dan kontrol sebesar 9 orang (52,9%). Derajat berat eksaserbasi akut berdasarkan kriteria Winnipeg pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol adalah derajat 1 sebesar 13 orang (76,5%). Frekuensi eksaserbasi terbanyak pada kelompok perlakuan didapatkan 1 kali dalam setahun sebesar 8 orang (47,1%) dan pada kelompok kontrol didapatkan 2 kali dalam setahun sebesar 8 orang (47,1%).

Rerata kadar IL-8 plasma (pre) subjek pada kelompok perlakuan ($20,49 \pm 14,34$), sedangkan pada kelompok kontrol ($16,28 \pm 13,16$) dengan nilai $p = 0,174$. Rerata skor CAT (pre) subjek pada kelompok perlakuan ($26,41 \pm 1,77$), sedangkan pada kelompok kontrol ($25,59 \pm 2,12$) dengan nilai $p = 0,228$. Semua variabel memiliki nilai $p > 0,05$ sehingga pada penelitian ini disimpulkan bahwa karakteristik dasar subjek penelitian antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol secara statistik tidak ada perbedaan yang signifikan (homogen).

Kadar IL-8 plasma antara sebelum (*pre test*) dan sesudah (*post test*) terapi pada masing-masing kelompok serta perbandingan kadar IL-8 plasma antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 2. Berdasarkan Tabel 2 diketahui terjadi penurunan kadar IL-8 plasma pada masing-masing kelompok. Pada kelompok perlakuan didapatkan penurunan kadar IL-8 plasma yang signifikan ($p=0,000$) dari nilai rata-rata sebesar 20,49 menjadi 8,12. Kadar IL-8 plasma kelompok kontrol didapatkan penurunan nilai rata-rata dari 16,28 menjadi 15,63 akan tetapi tidak signifikan secara statistik dengan nilai $p=0,943$. Perbandingan perubahan kadar IL-8 plasma antara kedua kelompok menunjukkan bahwa pasien kelompok perlakuan dan kontrol terjadi penurunan. Penurunan kelompok perlakuan (12,38) lebih besar dibandingkan kelompok kontrol (0,65). Perbedaan perubahan kadar IL-8 plasma tersebut secara statistik signifikan ($p=0,000$).

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok		p
	Perlakuan (n=17)	Kontrol (n=17)	
Jenis Kelamin, f(%) ^c			
Laki-laki	12 (70,6%)	13 (76,5%)	1.000
Perempuan	5 (29,4%)	4 (23,5%)	
Umur, mean± SD ^a	70.00 ±6,47	66.53± 9.10	0.210
Pendidikan , f(%) ^d			
Tidak Sekolah	1 (5,9%)	0 (0,0%)	0.615
SD	8 (47,1%)	7 (41,2%)	
SMP	5 (29,4%)	8 (47,1%)	
SMA	3 (17,6%)	2 (11,8%)	
Pekerjaan, f(%) ^c	4 (23,5%)	4 (23,5%)	0.708
IRT			
Pensiun	1 (5,9%)	3 (17,6%)	
Petani	7 (41,2%)	4 (23,5%)	
Wiraswasta	1 (5,9%)	2 (11,8%)	0.866
Lain-lain	4 (23,5%)	4 (23,5%)	
Status merokok, Indeks Brinkman f(%) ^d			
Tidak Merokok	5 (29,4%)	5 (29,4%)	0.866
Ringan	1 (5,9%)	0 (0,0%)	
Sedang	8 (47,1%)	9 (52,9%)	
Berat	3 (17,6%)	3 (17,6%)	
IMT, f(%) ^d			
Kurang	3 (17,6%)	2 (11,8%)	0.420
Normal	14 (82,4%)	14 (82,4%)	
Lebih	0 (0,0%)	1 (5,9%)	
Derajat Eksaserbasi, f(%) ^d			
Derajat 1	13 (76,5%)	13 (76,5%)	1.000
Derajat 2	4 (23,5%)	4 (23,5%)	
Frekuensi Eksaserbasi, f(%) ^d			
1 Kali	8 (47,1%)	5 (29,4%)	0.598
2 Kali	4 (23,5%)	8 (47,1%)	
3 Kali	3 (17,6%)	2 (11,8%)	
4 Kali	2 (11,8%)	2 (11,8%)	
Komorbidity, f(%) ^c			
Bisitopeni	1 (5,9%)	0 (0,0%)	0.080
CHF	2 (11,8%)	0 (0,0%)	
CPC	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
HHD	0 (0,0%)	1 (5,9%)	
Hipertensi	6 (35,3%)	1 (5,9%)	
Pneumoni	3 (17,6%)	10 (58,8%)	
Lain-lain	2 (11,8%)	1 (5,9%)	
Tidak Ada	3 (17,6%)	3 (17,6%)	
Skor CAT Pre, mean± SD ^a	26.41 ± 1.77	25.59 ±2.12	0.228
Kadar IL-8 Pre, mean± SD ^b	20.49 ± 14.34	16.28 ± 13.16	0.174

Keterangan: a; Data Numerik berdistribusi normal, uji t independen, b; Data numerik tidak berdistribusi normal, uji Mann Whitney, c; Data kategorik nominal; jumlah (presentase); Uji *Chi Square*; uji *fisher exact*, d; Data kategorik ordinal; jumlah (presentase); Uji *Mann Whitney*. IMT: indeks masa tubuh; CAT: *COPD assessment test*;

Tabel 2. Deskripsi dan perbandingan kadar IL-8 plasma antara sebelum dan sesudah terapi serta antara kelompok perlakuan dan kontrol

Kelompok	Pretest mean±SD	IL-8 (pg/ml)		Selisih IL-8 mean±SD
		Posttest mean±SD	P	
Perlakuan (Ekstrak ginseng)	20,49±14,34	8,12±6,02	0,000	-12,38±10,35 (penurunan)
Kontrol	16,28±13,16	15,63±14,27	0,943	-0,65±7,92 (penurunan)
P	0,1747	0,067		0,000

Keterangan: Uji beda kelompok perlakuan dan kontrol antara pre test dan post test dilakukan dengan uji wilcoxon, uji beda antara kedua kelompok dengan uji mann-whitney

IL-8: interleukin 8

Hasil penilaian skor CAT antara sebelum (pre test) dan sesudah (post test) terapi pada masing-masing kelompok serta perbandingan skor CAT antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 3. Berdasarkan Tabel 3 diketahui terjadi penurunan skor CAT yang signifikan ($p=0,000$) pada masing-masing kelompok. Pada kelompok perlakuan didapatkan rata-rata skor CAT menurun dari 26,41 menjadi 9,88. Skor CAT kelompok kontrol didapatkan rata-rata skor CAT dari 25,59 menjadi 13,00. Perbandingan perubahan skor CAT antara kedua kelompok menunjukkan bahwa penurunan skor CAT kelompok perlakuan sebesar 16,53 lebih banyak dibandingkan pada kelompok kontrol sebesar 12,59. Perbedaan perubahan skor CAT secara statistik signifikan ($p=0,000$).

Tabel 4 menunjukkan rerata lama rawat inap pasien kelompok perlakuan dan kontrol. Rerata lama rawat inap kelompok perlakuan (4,29 hari) lebih cepat dibandingkan pasien pada kelompok kontrol (5,76 hari). Perbedaan tersebut secara statistik signifikan ($p = 0,004$).

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

Kelompok	Skor CAT			
	Pretest mean $\pm$ SD	Posttest mean $\pm$ SD	p	Selisih skor CAT (mean $\pm$ SD)
Perlakuan (Ekstrak ginseng)	26,41 $\pm$ 1,77	9,88 $\pm$ 1,58	0,000	-16,53 $\pm$ 1,28
Kontrol	25,59 $\pm$ 2,12	13,00 $\pm$ 1,77	0,000	-12,59 $\pm$ 2,87
p	0,228	0,000		0,000

Keterangan: Uji beda kelompok perlakuan dan kontrol antara pre test dan post test dilakukan dengan uji t berpasangan, uji beda antara kedua kelompok dengan uji t independen.

CAT: *COPD assessment test*

Tabel 4. Deskripsi dan perbandingan lama rawat inap antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Kelompok	Lama rawat inap (hari) mean $\pm$ SD
Perlakuan	4,29 $\pm$ 1,45
Kontrol	5,76 $\pm$ 1,20
p	0,004

Keterangan: Uji beda tidak berpasangan antar kelompok perlakuan dan kontrol menggunakan uji *Mann Whitney*.

PEMBAHASAN

Penyakit paru obstruktif kronik eksaserbasi merupakan kondisi akut yang ditandai perburukan gejala sesak napas, batuk, dan produksi dahak diluar variasi normal sehingga membutuhkan pengobatan lebih intensif. Kondisi eksaserbasi menyebabkan peningkatan respons inflamasi dan kerusakan struktur di saluran napas. Ekstrak ginseng berperan sebagai antiinflamasi diharapkan dapat menurunkan proses inflamasi pada saluran napas pasien PPOK eksaserbasi sehingga mengurangi hambatan aliran udara dan penurunan lama rawat inap.

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa rerata besar perubahan kadar IL-8 plasma kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol dan secara statistik menunjukkan perbedaan yang signifikan, dengan demikian pemberian ekstrak ginseng berpengaruh signifikan terhadap penurunan kadar IL-8 plasma. Eksaserbasi PPOK akan terjadi peningkatan proses inflamasi ditandai dengan peningkatan jumlah sel inflamasi dan mediator inflamasi antara lain berupa IL-8. Kadar IL-8 akan meningkat saat kondisi eksaserbasi pada sputum dan plasma.^{5,14,15}

Ginseng mempunyai bahan aktif utama berupa ginsenoside mempunyai efek sebagai antiinflamasi melalui hambatan fosforilasi protein I κ B α yang menyebabkan hambatan aktivasi NF- κ B. Hambatan NF- κ B dapat mencegah pelepasan sitokin proinflamasi IL-8 dan TNF- α pada makrofag dan epitel saluran napas pada pasien PPOK stabil dalam waktu 52 minggu.¹⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Chai dkk¹⁹ ginseng terbukti berfungsi sebagai antiinflamasi dengan menghambat produksi TNF- α dalam waktu 30 menit pada pasien penyakit vaskular.¹⁹ Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa pemberian ekstrak ginseng pada pasien PPOK eksaserbasi berpengaruh signifikan terhadap penurunan sitokin kadar IL-8 plasma.

Hasil penelitian menunjukkan perubahan penurunan skor CAT kelompok perlakuan lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol dan berbeda signifikan secara statistik. Pemberian

ekstrak ginseng berpengaruh signifikan terhadap penurunan skor CAT. Penelitian sebelumnya mengenai pengaruh ekstrak ginseng terhadap skor CAT pasien PPOK eksaserbasi belum peneliti temukan. Skor CAT merupakan skor untuk mendeteksi dan mengukur gejala PPOK terhadap status kesehatan pasien secara klinis. Saat kondisi eksaserbasi skor CAT nilainya akan meningkat yang menggambarkan derajat berat eksaserbasi yang mempengaruhi fungsi paru dan perawatan.¹⁵ Ekstrak ginseng mempunyai efek sebagai antiinflamasi melalui hambatan terhadap ekspresi NF- κ B sehingga pengeluaran sitokin proinflamasi dapat dicegah.^{17,20} Penurunan sitokin proinflamasi akan menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas dan hipersekresi mukus sehingga akan mengurangi hambatan aliran udara dan penurunan gejala yang dapat dinilai dengan penurunan skor CAT.¹⁵ Hal ini dibuktikan dengan adanya perbedaan yang signifikan pengaruh pemberian ekstrak ginseng terhadap penurunan skor CAT. Pada kelompok yang diberikan terapi tambahan ekstrak ginseng mengalami penurunan skor CAT lebih banyak dibandingkan tanpa terapi tambahan.

Pengaruh ekstrak ginseng terhadap lama rawat inap dianalisis secara statistik dengan membandingkan lama waktu (hari) yang dibutuhkan sampai tercapai perbaikan klinis antara kelompok perlakuan dan kontrol. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan perbedaan lama rawat inap antara kelompok perlakuan dan kontrol, atau pemberian ekstrak ginseng berpengaruh pada lama rawat inap. Penelitian tentang hubungan ginseng dengan lama perawatan pasien PPOK eksaserbasi belum penulis temukan. Ginseng mempunyai efek sebagai antiinflamasi dengan menghambat NF- κ B sehingga terjadi penghambatan pembentukan sitokin proinflamasi. Penurunan sitokin proinflamasi akan menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas dan hipersekresi mukus sehingga akan mengurangi hambatan aliran udara dan mempercepat pemulihan gejala PPOK eksaserbasi.^{15,17,20} Dengan demikian pemberian ekstrak ginseng dapat mempercepat perbaikan klinis sehingga dapat memperpendek lama rawat inap.

Analisis statistik pada penelitian ini didapatkan kelompok kontrol terjadi penurunan skor CAT dan kadar IL-8 plasma, tetapi secara statistik penurunan kadar IL-8 plasma pada kelompok kontrol tidak signifikan. Perbedaan besarnya penurunan skor CAT dan kadar IL-8 plasma pada kelompok perlakuan dan kontrol secara statistik dinyatakan signifikan. Lama rawat inap pada kelompok perlakuan relatif lebih cepat dibandingkan pada kelompok kontrol dan secara statistik menunjukkan perbedaan yang signifikan. Pemberian ekstrak ginseng pada pasien PPOK eksaserbasi berpengaruh terhadap penurunan skor CAT dan kadar IL-8 plasma, serta pemendekan lama rawat inap.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan antara lain sebagian besar subjek penelitian mempunyai kondisi komorbid atau penyakit penyerta yang dapat mempengaruhi kadar IL-8 plasma. Penilaian skor CAT dipengaruhi subjektivitas pasien sehingga mempengaruhi hasil penelitian.

KESIMPULAN

Terapi tambahan ekstrak ginseng 2x100 mg/hari selama rawat inap berpengaruh signifikan menurunkan kadar IL-8 plasma, skor CAT dan memendekkan lama rawat inap pada pasien PPOK eksaserbasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bhandari R, Sharma R. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a descriptive study in the mid-western region of Nepal. *International Journal of COPD*. 2012;27:253-7.
2. Viet NN, Yunus F, Phuong AN, Bich VD, Damayanti T, Wiyono WH. The prevalence and patient characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers in Vietnam and Indonesia: an observational survey. *Respirology*. 2015;20:602-11.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. United State of America: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc;2016.

4. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease: The etiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58:73-80.
5. Bahadory K, Fitzgerald JM, Levy RD, Fera T, Switson J. Risk factors and outcomes associated with chronic obstructive pulmonary disease excacerbations requiring hospitalization. *Can Respir J*. 2009;16:643-9.
6. Goshal AG, Dhar R, Kundu S. Treatment of acute exacerbation of COPD. *Supplement To Japi*. 2012;60:38-43.
7. Shapiro SD, Reilly JJ, Rennard SI. Chronic bronchitis and emphysema. In: Mason RJ, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA, editors. *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*. 5th ed. Philadelphia: Elseiver Inc; 2010.p.919-55.
8. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Penyakit Paru Obstruktif Kronik. Diagnosis dan Penatalaksanaan*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2011.p.1-88.
9. Mukaida N. Pathophysiological roles of interleukin-8 /CXCL8 in pulmonary disease. *Am J Physiol cell Mol Physiol*. 2003;284:566-77.
10. Tanino M, Betsuyaku T, Takeyabu K. Increased levels of interleukin-8 in BAL fluid from smokers suceptible to pulmonary emphysema. *Thorax*. 2002;57:405-11.
11. Sethi S, Malla P, Jhonston SL. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease II. *Proc Am Thorac Sec*. 2009;6:532-4.
12. Senior RM, Atkinson JJ. Chronic obstructive pulmonary disease: Epidemiology, pathophysiology and pathogenesis. In: Fishman AP, Elias AP, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. *Fishman's pulmonary disease and disorders*. 4th ed. USA: McGraw-Hill company Inc; 2008.p.707-27.
13. Rovina N. The role of vascular endotehlial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumon*. 2008;21:68-76.
14. Barnes PJ, Stockley RA. COPD: Current therapeutic interventions and future approaches. *Eur Respir J*. 2006;25:1084-6.
15. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, Jones PW, Hurst JR. Usefulness of The Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to Evaluate Severity of COPD Excacerbations. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*. 2012; 185:1218-24.
16. Alexandre BM, Penque D. Chronic obstructive pulmonary disease and proteomics: a match for succes?. *J Aller Ther*. 2012;87:1-6.
17. Park J, Cho JY. Antiinflammatory effects of ginsenosides from panax ginseng and their structural analogs. *African Journal of Biotechnology*. 2009;8:3682-90.
18. Shergis JL. *Panax ginseng for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. 2013. Thesis. Requirement for the degree of doctor of philosophy. School of Health Sciences RMIT University. Melbourne.
19. Chai H, Wang Q, Huang L, Xie T, Fu Y. Ginsenoside Rb1 Inhibited Tumor Necrosis Factor- α Induced Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Expression in Human Endothelial Cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2008;32:2050-6.
20. Hofseth LJ, Wargovich MJ. Inflammation, cancer, and targets of ginseng. *American Society for Nutrition*. 2007;137:183-5S.

Profil Perilaku Merokok dan Analisis Kadar Karbon Monoksida pada Siswa di Desa Sukatani, Kabupaten Purwakarta

Cindra Paskaria¹, Fransisca¹, Jeanastasia Kurnia¹, Zaneth Gunawan¹, Decky Gunawan²

¹Departemen Kesehatan Masyarakat

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, Bandung

²Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, Bandung

Abstrak

Latar belakang: Kebiasaan merokok telah menjadi budaya di berbagai bangsa di belahan dunia. World Health Organization (WHO) memperkirakan bahwa penggunaan tembakau menyebabkan kematian sekitar enam juta orang di seluruh dunia setiap tahunnya. Sebesar 32,1% siswa di Indonesia pernah merokok. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis profil perilaku merokok dan kadar karbon monoksida/ carbon monoxide (CO) pada siswa.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan rancangan cross sectional. Pengumpulan data melalui survei wawancara dan pengukuran kadar CO pada bulan November 2017 dengan menggunakan smokerlyzer CO breath test pada 98 siswa di Desa Sukatani, Purwakarta.

Hasil: Proporsi siswa yang merokok sebesar 45,92%, analisis pengaruh keberadaan role model perokok di keluarga terhadap perilaku merokok pada siswa diperoleh nilai OR 5,724 ($p=0,001$). Analisis perbedaan kadar CO antara kelompok siswa perokok aktif, pasif dan tidak merokok diperoleh nilai $p \leq 0,001$. Analisis korelasi antara indeks Brinkman dengan kadar CO diperoleh nilai $r=0,812$ dengan nilai $p \leq 0,001$.

Kesimpulan: Siswa yang memiliki role model perokok di keluarganya 5,7 kali lebih berisiko untuk menjadi perokok. Perilaku merokok meningkatkan kadar CO dalam paru dan berkorelasi kuat dengan indeks Brinkman. (*J Respir Indo. 2018; 38: 199-202*)

Kata kunci: Indeks Brinkman, kadar CO, rokok

Students' Smoking Profile at Sukatani Village, Purwakarta

Background: Smoking habits had become a culture in various nations in the world. The World Health Organization (WHO) estimates that tobacco use is responsible for the deaths of about six million people worldwide each year. In Indonesia, 32,1% of students had ever used any smoked tobacco product. Purpose of this study is to analyze smoking profile and CO concentration on students.

Method: This study was an observational analytic with cross sectional design. Data collection through survey and CO measurements by smokerlyzer CO breath test on 98 students at Sukatani Village, Purwakarta.

Results: The proportion of students who smoking was 45,92%, the existence of smokers role model in the family influenced smoking behaviour in those students OR=5,724 ($p=0,001$). There was significant difference of CO concentration in each group (active smokers, passive smokers, and non-smokers) with p value $\leq 0,001$. There was significant correlation between CO concentration and Brinkman Index with r correlation=0,812 and p value $\leq 0,001$.

Conclusion: Students who have smokers role model in their family 5,7 times more likely to become smokers than who do not have. Smoking behavior increase the CO concentration in the lungs and correlates strongly with Brinkman index. (*J Respir Indo. 2018; 38: 199-202*)

Keywords: Brinkman index, CO concentration, smoking

Korespondensi: Cindra Paskaria

Email: cpaskaria@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kebiasaan merokok telah menjadi budaya di berbagai bangsa di belahan dunia. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa penggunaan tembakau menyebabkan sekitar 6 juta kematian di seluruh dunia setiap tahunnya. Perilaku merokok merupakan salah satu faktor penyebab peningkatan angka kejadian *non-communicable diseases* (NCD) saat ini sehingga WHO berupaya untuk menurunkan prevalensi perokok sebesar 30%.¹

Global Youth Tobacco Survey (GYTS) tahun 2014 di Indonesia menyatakan bahwa sebesar 32,1% siswa pernah merokok dan siswa laki-laki lebih banyak yang merokok daripada siswa perempuan. Sebanyak 43,2% siswa mulai mencoba rokok pada usia 12-13 tahun.²

Merokok menimbulkan beban kesehatan, sosial, ekonomi dan lingkungan bukan hanya bagi perokok tetapi juga bagi orang lain yang berada disekitar perokok. Pada berbagai penelitian telah disimpulkan bahwa merokok dapat meningkatkan risiko kanker paru, penyakit paru obstruksi kronik (PPOK), impotensi, kelainan jantung dan lain-lain.³ Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis profil perilaku merokok dan kadar monoksida/*carbon monoxide* (CO) pada siswa.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Penelitian dilakukan pada bulan November 2017 di 2 buah SLTP di Desa Sukatani Purwakarta. Peneliti melakukan pemeriksaan kadar CO dengan menggunakan *smokerlyzer CO breath test* terhadap 98 siswa yang menjadi sampel penelitian kemudian dilakukan wawancara kepada siswa tersebut untuk menanyakan kebiasaan merokok, Indeks Brinkman dan keberadaan *role model* perokok di keluarga. Analisis pengaruh keberadaan *role model* perokok di keluarga terhadap perilaku merokok siswa dilakukan menggunakan uji *chi square*. Analisis perbandingan rata-rata kadar CO antara kelompok siswa perokok aktif, pasif dan bukan perokok menggunakan uji

analisis varians/*analysis of variance* (ANOVA). Analisis korelasi indeks Brinkman dengan kadar CO pada siswa dilakukan dengan menggunakan uji korelasi.

HASIL

Proporsi siswa yang merokok pada hasil penelitian ini didapatkan sebanyak 53 siswa (45,92%). Analisis pengaruh keberadaan *role model* perokok di keluarga terhadap perilaku merokok pada siswa dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Analisis pengaruh keberadaan role model perokok di keluarga terhadap perilaku merokok pada siswa

Role Model Perokok di Keluarga	Perilaku Merokok pada Siswa		p value	Odds Ratio (95% CI)
	Merokok	Tidak Merokok		
Ada	47	26	0,001	5,724 (2,033-16,120)
Tidak Ada	6	19		

Keberadaan *role model* perokok di keluarga secara bermakna memengaruhi perilaku merokok pada siswa ($p < 0,01$). Siswa yang memiliki *role model* perokok di keluarga 5,7 kali lebih berisiko untuk menjadi perokok dibandingkan siswa yang tidak memiliki *role model* perokok di keluarga.

Analisis perbedaan kadar CO antar kelompok perokok aktif, pasif dan bukan perokok dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Analisis perbedaan kadar CO antara kelompok perokok aktif, pasif, dan bukan perokok

	Perokok Aktif	Perokok Pasif	Bukan Perokok
Perokok Aktif		$p = < 0.001$	$p = < 0.001$
Perokok Pasif			$p = 0,956$
Bukan Perokok			

Pada analisis di atas terdapat perbedaan kadar CO yang bermakna antara perokok aktif (12,21 ppm) dengan perokok pasif (5,04 ppm) dan bukan perokok (5,11 ppm). Kadar CO pada kelompok siswa yang bukan perokok tidak berbeda bermakna dengan kelompok siswa perokok pasif.

Analisis korelasi antara indeks Brinkman dengan kadar CO dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Korelasi Indeks Brinkman dengan Kadar CO

Variabel	Rata-rata	<i>p value</i>	Nilai <i>r</i>
Indeks Brinkman	5,07	<0.001	0,812
Kadar CO	8,93		

CO: karbondioksida

Pada analisis tersebut terdapat korelasi yang kuat antara indeks Brinkman dengan kadar CO. Korelasi yang positif menunjukkan bahwa semakin tinggi indeks Brinkman maka semakin tinggi kadar CO.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa keberadaan *role model* perokok di keluarga secara bermakna mempengaruhi perilaku merokok pada siswa. Pada penelitian ini juga dianalisis mengenai kadar CO pada kelompok perokok. Studi dengan metode survei *cross sectional* yang dilakukan Alves dkk⁴ mengenai peranan orang tua yang perokok terhadap kebiasaan merokok pada orang dewasa di 6 kota di Eropa menyimpulkan bahwa kelompok subjek orang dewasa cenderung merokok apabila memiliki ayah atau ibu yang perokok. Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa *role model* merupakan faktor yang paling penting dalam hubungan merokok orang tua dengan anak dibandingkan dengan informasi yang disampaikan oleh orang tua kepada anak-anak mereka tentang merokok.⁴

Studi lain yang dilakukan oleh Arora dkk⁵ mengenai perilaku merokok pada siswa sekolah di Panckula, India melaporkan bahwa perilaku merokok ditemukan 6 kali lebih tinggi jika siswa melihat saudaranya merokok, 3 kali jika melihat sahabatnya merokok dan 2 kali jika melihat ayahnya merokok. Studi lain oleh Kumar dkk⁶ di New Delhi menyatakan bahwa perilaku merokok orang tua dilaporkan sebagai faktor utama yang berpengaruh. Peningkatan risiko merokok terjadi sebanyak 4 kali pada subjek dewasa yang memiliki orang tua perokok.^{5,6}

Tembakau mengandung 2.500 komponen bahan kimia sedangkan dalam asap terdapat 4.800 macam komponen. Komponen bahan kimia yang berbahaya bagi kesehatan adalah tar, nikotin, gas CO dan nitrit oksida/*nitric oxide* (NO). Kandungan CO

dalam rokok sebesar 5-23 mg/batang rokok. Asap rokok tidak hanya berbahaya untuk para perokok saja tetapi juga berbahaya terhadap orang-orang yang berada di sekitar perokok (perokok pasif).⁷ Karbon monoksida adalah satu dari banyak agen toksik dalam fase gas asap rokok. Gas ini bersifat tidak berwarna, tidak berbau, tidak berasa, tidak iritatif dan terbentuk saat tembakau tidak terbakar secara sempurna. Karbon monoksida berada dalam asap *mainstream* yang dihirup langsung oleh perokok pada kadar 5-22 mg/rokok. Karbon monoksida juga terdapat dalam asap *sidestream* dan menyatu dengan udara atmosfer pada kadar 9-35 mg/rokok.⁸ Asap *sidestream* dari tembakau dan asap yang dikeluarkan oleh perokok aktif merupakan komponen terpenting dari *second hand-smoke* yang merupakan sumber pajanan CO bagi nonperokok.^{9,10}

Hasil kadar CO antara siswa yang merokok (12,21 ppm) dan tidak merokok (5,11 ppm) didapatkan berbeda bermakna. Hasil ini sesuai dengan studi yang dilakukan pada pekerja dan pengunjung RS Persahabatan yang menunjukkan bahwa kadar CO ekspirasi pada perokok lebih tinggi dibandingkan pada kelompok yang bukan perokok. Nilai median kadar CO pada kelompok perokok sebesar 22 ppm lebih tinggi dibandingkan rata-rata kadar CO pada kelompok yang bukan perokok sebesar 5,83 ppm.¹¹ Kadar CO ekspirasi pada perokok pada hasil studi ini secara relatif lebih rendah dibandingkan studi yang dilakukan di RS Persahabatan. Hal ini dapat disebabkan karena subjek penelitian yang berbeda. Subjek pada penelitian ini adalah siswa yang belum terlalu lama merokok sedangkan penelitian yang dilakukan di RS Persahabatan menggunakan subjek dengan usia yang lebih tua sehingga riwayat merokok lebih lama.

Hasil penelitian ini juga menunjukkan peningkatan indeks Brinkman yang berbanding lurus dengan peningkatan kadar CO ekspirasi. Penelitian Krzych-Falta¹² mengenai kadar CO pada kelompok perokok aktif dan pasif yang sehat didapatkan rerata kadar CO pada perokok aktif adalah 12,57 ppm dan lebih banyak ditemukan pada pria. Pada perokok pasif

rerata kadar CO adalah $3,55 \pm 1,26$ ppm dan lebih banyak ditemukan pada pria. Pada penelitian Kryzych Falta¹² dapat disimpulkan bahwa pada kelompok non perokok terdapat hubungan bermakna antara kadar CO dengan jenis kelamin, berat badan dan tinggi badan. Pada kelompok perokok terdapat hubungan antara kadar CO dengan jumlah konsumsi rokok per hari, jenis rokok dan merek rokok yang dikonsumsi.¹²

Pada studi yang dilakukan Liu dkk¹³ pada subjek perokok dengan lama merokok antara 1-30 tahun didapatkan peningkatan risiko PPOK. Risiko penyakit ini akan lebih banyak ditemukan pada perokok yang durasi dan frekuensinya lebih lama. Hal ini dapat disimpulkan bahwa semakin lama seseorang merokok maka risiko gangguan saluran pernafasan yang terjadi semakin besar.¹³ Penelitian Jawed¹⁴ mengenai pengaruh merokok pada perokok usia muda disimpulkan bahwa terdapat penurunan bermakna fungsi paru terjadi pada kelompok perokok yang mengonsumsi rokok antara 10-20 batang per hari. Hal ini menandakan jumlah rokok yang dikonsumsi juga merupakan faktor determinan dalam kebiasaan merokok.¹⁴

KESIMPULAN

Siswa yang memiliki *role model* perokok di keluarganya 5,7 kali lebih berisiko untuk menjadi perokok. Perilaku merokok meningkatkan kadar CO pada paru yang memiliki korelasi positif kuat dengan indeks Brinkman.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. WHO global report on trends in tobacco smoking. 2015.
2. World Health Organization Regional Office for South-East Asia. Global Youth Tobacco Survey (GYTS): Indonesia report, 2014. New Delhi: WHO-SEARO. 2015.
3. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Perilaku Merokok Masyarakat Indonesia. 2013.
4. Alves J, Perelman J, Soto-Rojas V, Richter M, Rimpelä A, Loureiro I, et al. The role of parental smoking on adolescent smoking and its social patterning: a cross-sectional survey in six European cities. *J Public Health*. 2017;39:339–46.
5. Arora V, Gupta N, Gupta P, Bansal M, Thakar S, Nagpal I. Cigarette smoking behavior and associated psychosocial determinants among school going adolescents in Panchkula, India. *Journal of Indian Association of Public Health Dentistry*. 2017;15:27-31.
6. Kumar R, Talwar R, Roy R, Raut D, Sigh S. Psychosocial detrmnants of tobacco use among school going adolescents in Delhi India. *J Addict*. 2014;170941:1-6.
7. Samsuri Tirtosastro, AS Murdiyati. Kandungan kimia tembakau dan rokok. *Buletin Tanaman Tembakau, Serat dan Minyak Industri*. 2010;2:33-43.
8. Czogala J, Goniewicz MŁ. Carbon monoxide levels in main- and sidestream smoke from cigarettes of selected brands and estimation of active and passive smokers exposure to this compound. *Ann Pol Chem Soc*. 2003;2:316–20.
9. Czogala J, Goniewicz MŁ. The complex analytical method for assessment of passive smokers' exposure to carbon monoxide. *J Anal Toxicol*. 2005;29:830–4.
10. Bernstein JA, Alexis N, Bacchus H, Bernstein IL, Fritz P, Horner E, et al. The health effects of nonindustrial indoor air pollution. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:585–91.
11. Rahmania I, Syahrudin E, Susanto AD. Kadar karbon monoksida udara ekspirasi pada perokok dan bukan perokok serta faktor-faktor yang mempengaruhi. *Jurnal Respirologi Indonesia*. 2014;34:180-90.
12. Krzych-Falta E, Modzelewska D, Samoliński B. Levels of exhaled carbon monoxide in healthy active and passive smokers. *Przegl Lek*. 2015;72:99-102.
13. Liu Y. Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged >45 years with a smoking history. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1409–16.
14. Jawed S, Ejaz S, Rehman R. Influence of smoking on lung functions in young adults. *J Pak Med Assoc*. 2012;62:772–5.

Pengaruh Tiotropium pada Pasien Bekas TB Paru dengan Kelainan Obstruksi terhadap Fungsi Paru dan Kualitas Hidup

Romaito Nasution, Irvan Medison, Deddy Herman, Masrul Basyar

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

Abstrak

Latar Belakang: Pasien bekas tuberkulosis (TB) paru dapat mengalami penurunan fungsi paru yang mempengaruhi kualitas hidupnya. Kelainan obstruksi merupakan kelainan terbanyak yang didapatkan setelah pengobatan selesai dan panduan terapi untuk bekas TB dengan kelainan obstruksi masih hanya menggunakan bronkodilator. Pemakaian bronkodilator dapat meningkatkan fungsi paru dan kualitas hidup pasien bekas TB dengan kelainan obstruksi. Tiotropium merupakan bronkodilator yang telah terbukti efektif pada pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), sementara penggunaannya pada pasien bekas TB belum banyak diteliti.

Metode: Desain penelitian ini adalah uji klinis dengan pre and post test design pada pasien bekas TB di Poliklinik Paru RSUP Dr.M.Djamil Padang dan RS Paru Lubuk Alung dari November 2016 hingga Juni 2017.

Hasil: Didapatkan 30 pasien bekas TB dengan usia rata-rata $62,77 \pm 10,99$ tahun, sebagian besar adalah laki-laki (63,33%), bukan perokok dan bekas perokok (masing-masing 50%), memiliki lama waktu selesai obat antituberkulosis (OAT) ≥ 6 bulan (53,3%), dan derajat obstruksi sedang (80%). Fungsi paru sebelum pemberian tiotropium umumnya obstruksi sedang (VEP_1 $68,85 \pm 15,77$). Kualitas hidup sebelum pemberian tiotropium rata-rata $18,27 \pm 10,81$. Setelah diterapi tiotropium tidak ada peningkatan fungsi paru pada pasien bekas TB, $P=0,920$, namun terdapat peningkatan kualitas hidup dengan rata-rata $2,94 \pm 1,93$, $P=0,009$. Pada penelitian ini tidak ditemukan kejadian merugikan.

Kesimpulan: Pemberian tiotropium selama 2 bulan pada pasien bekas TB tidak berpengaruh terhadap peningkatan fungsi paru namun berpengaruh terhadap peningkatan kualitas hidup. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan jumlah pasien yang lebih banyak dan waktu pemberian yang lebih lama. (*J Respir Indo.* 2018; 38: 203-9)

Kata kunci: Bekas TB, fungsi paru, kualitas hidup, tiotropium

Effect of Tiotropium on Post Pulmonary TB Patients With Obstructive Abnormalities to Lung Function and Quality of Life

Abstract

Background: Post pulmonary tuberculosis (TB) patients could experience pulmonary function declines which affected their quality of life. Obstructive abnormalities were found the most after complete TB treatment and the therapeutic guidelines focused in bronchodilators. The use of bronchodilators could improve lung function and quality of life in post TB patients with obstructive abnormalities. Tiotropium is a bronchodilator that has been shown to be effective in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients, while its use in post TB patients has not been widely studied.

Methods: This study design was a clinical trial with pre and post test design in post TB patients in Dr.M.Djamil Padang General Hospital and Lubuk Alung Pulmonary Hospital conducted from November 2016 to June 2017.

Results: Of 30 post TB patients, the mean age was 62.77 ± 10.99 years, most were male (63.33%), non-smokers and former smokers (50% each), had interval from complete anti TB drugs to study ≥ 6 months (53.3%), and moderate level of obstruction (80%). Pulmonary function prior to tiotropium was generally in moderate obstruction (FEV_1 $68,85 \pm 15,77$). The mean quality of life prior to tiotropium was 18.27 ± 10.81 . There was no improvement in pulmonary function of post TB patients after administration of tiotropium, $P=0.920$, however, there was an improvement in the quality of life, $P=0.009$. No adverse events were found in this study.

Conclusions: Administration of 2 months tiotropium in post TB patients had no effects on the improvements of lung function but improved the quality of life. More studies were needed using more patients and longer duration of administration. (*J Respir Indo.* 2018; 38: 203-9)

Keywords: Post TB, lung function, quality of life, tiotropium

Korespondensi: Romaito Nasution

Email: romaitonst@gmail.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi kronik dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang cenderung meningkat.¹⁻³ *World Health Organization* (WHO) melaporkan pada tahun 2014 terjadi sekitar 9,6 juta kasus baru di seluruh dunia dengan sebagian besar kasus terjadi di Asia (58%) dan Afrika (28%).^{1,4,5} Tuberkulosis dapat diobati dan sembuh dengan gejala sisa yang menyebabkan penurunan fungsi paru jangka panjang serta mempengaruhi kualitas hidup pasien.⁶⁻⁸ Pasien bekas TB banyak yang mengalami keluhan batuk kronik, batuk dengan banyak sputum, sesak napas serta mengi.⁹⁻¹¹ Gangguan obstruksi paling sering menjadi masalah pada pasien bekas TB.^{11,12} Nur A dkk¹³ di Jakarta meneliti tentang kekerapan hipereaktivitas bronkus pada pasien bekas TB, menemukan bahwa 40% pasien bekas TB mengalami kelainan obstruksi.¹³⁻¹⁵

Penggunaan tiotropium sebagai bronkodilator dan terapi obstruksi pada pasien bekas TB, diteliti oleh Yum HK, dkk di Korea dengan hasil terdapat peningkatan fungsi paru pada 59% pasien.^{16,17} Penilaian dan evaluasi kualitas hidup pasien dengan kelainan obstruksi merupakan hal yang penting untuk mempertahankan terapi dan meningkatkan kualitas hidup pasien sehari-hari.^{18,19} Kuisioner *St George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) merupakan instrumen yang paling sering digunakan untuk menilai kualitas hidup pasien dengan kelainan paru.²⁰ Beberapa penelitian telah meneliti penggunaan kuisioner SGRQ pada pasien bekas TB dengan kelainan obstruksi untuk menilai dan mengevaluasi kualitas hidup pasien tersebut.^{21,22}

METODE

Desain penelitian adalah uji klinis dengan desain *pre and post test*. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang dan RS Khusus Paru Lubuk Alung Padang Pariaman. Pengambilan sampel dilakukan dari bulan November 2016 sampai Juni 2017. Populasi penelitian adalah pasien yang telah menyelesaikan pengobatan TB paru dan telah dinyatakan sembuh serta mempunyai kelainan

obstruksi. Sampel diambil dengan cara *consecutive sampling*. Kriteria inklusi di antaranya umur lebih dari 17 tahun, telah menyelesaikan pengobatan TB paru dan dinyatakan sembuh, tanpa riwayat penyakit paru lainnya seperti asma dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) sebelum pengobatan TB, tanpa penyakit komorbid yang berat, dan terdapat kelainan obstruksi pada pemeriksaan spirometri. Kriteria eksklusi adalah obstruksi sangat berat dengan volume ekspirasi paksa detik pertama banding kapasitas vital paksa (VEP₁/KVP) <30%.

Kejadian merugikan dinilai sebagai kelainan yang timbul setelah pemberian tiotropium berupa mulut kering, konstipasi, retensi urin, infeksi saluran kemih, nyeri dada, infark miokard, aritmia, dan gagal jantung kongestif. Jika ditemukan kejadian tak terduga pada penelitian ini, maka penelitian tidak dilanjutkan pada pasien tersebut dan pasien diberikan terapi yang sesuai untuk mengatasi kelainan yang timbul. Normalitas data diuji dengan Uji Kolmogorov-Smirnov atau median±interkuartil, sementara data kategorik disajikan dalam bentuk persentase. Dilakukan analisis perbandingan fungsi paru dan kualitas hidup sebelum dan sesudah pemberian tiotropium menggunakan uji T, *fisher exact*, *chi square*, dan *kruskal wallis*, serta dikatakan bermakna bila $P < 0,05$.

HASIL

Hasil dari 30 sampel penelitian ditemukan lebih banyak laki – laki yakni sejumlah 19 orang (63,33%) sedangkan perempuan 11 orang (36,67%). Karakteristik, riwayat penyakit dan pemeriksaan fungsi paru dapat dilihat pada Tabel 1. Jarak waktu selesai minum obat antituberkulosis (OAT) hingga pemeriksaan fungsi paru pada awal penelitian hampir sama antara kelompok ≤6 bulan dan kelompok >6 bulan (46,67% dan 53,33%). Pemeriksaan spirometri berdasarkan derajat keparahan obstruksinya mendapatkan obstruksi ringan pada 6 pasien (20%) dan obstruksi sedang pada 24 pasien (80%) yang terlihat pada Tabel 1.

Tabel 2 memperlihatkan hasil perbandingan fungsi paru sebelum dan sesudah pemberian tiotropium selama dua bulan dengan nilai *P* untuk VEP_1 , KVP, dan VEP_1/KVP secara berurutan yaitu 0,111, 0,086 dan 0,920. Tabel 3 memperlihatkan hasil perbandingan kualitas hidup pasien bekas TB paru sebelum dan sesudah pemberian tiotropium selama dua bulan, dengan nilai *P* total, gejala, dan aktivitas, dan dampak yaitu 0,009, 0,006, 0,002 dan 0,467 secara berurutan. Dari penelitian ini tidak ditemukan laporan kejadian merugikan yang timbul selama pemberian tiotropium.

Tabel 1. Karakteristik dasar

Variabel	Nilai	%
Umur (tahun) (x±SD)	62,77±10,81	
40 – 49	3	10
50 – 59	9	30
60 – 69	10	33,33
70 – 79	7	23,33
>80	1	3,33
Jenis Kelamin		
Laki laki	19	63,33
Perempuan	11	36,67
Tinggi Badan(x±SD)	150,67± 8,05	
Berat Badan (x±SD)	44,80±8,90	
Indeks Massa Tubuh (x±SD)	19,60±2,85	
Status Merokok		
Bukan Perokok	15	50
Bekas Perokok	15	50
Lama waktu selesai OAT (x±SD)	10,60±10,18	
≤6 bulan	14	46,67
>6 bulan	16	53,33
Derajat Obstruksi		
Ringan (n (%))	6	20
Sedang (n (%))	24	80

OAT: obat anti tuberkulosis

Tabel 2. Perbandingan fungsi paru sebelum dan sesudah pemberian tiotropium

Fungsi Paru	Sebelum (x±SD)	Sesudah (x±SD)	Nilai <i>P</i>
VEP_1	68,85±15,77	73,88±16,73	0,111
KVP	86,38±12,20	96,19±28,85	0,086
VEP_1/KVP	59,18±7,38	59,01±11,33	0,920

VEP_1 : volume ekspirasi paksa detik pertama

KVP: kapasitas vital paksa

Tabel 3. Perbandingan kualitas hidup sebelum dan sesudah pemberian tiotropium

Kualitas Hidup	Sebelum (x±SD)	Sesudah (x±SD)	Nilai <i>P</i>
Total	18,27±10,81	15,33±8,88	0,009
Gejala	29,62±17,57	23,29±13,01	0,006
Aktivitas	29,67 ±17,83	23,86±15,44	0,002
Dampak	8,38±5,92	8,03±5,54	0,467

PEMBAHASAN

Sebanyak 30 subjek penelitian yang merupakan pasien bekas TB paru yang mengalami kelainan obstruksi sebagian besar berusia lebih dari 50 tahun (90%), terbanyak pada kelompok usia 60–69 tahun (33,33%), dengan rata–rata 62,77±10,81 tahun. Hal ini hampir sama dengan Chung KP dkk⁴, yang juga mendapatkan pasien pada umumnya berusia lebih dari 50 tahun (59,3±21,2).⁴ Jung JW dkk⁵ dari Korea menemukan pasien terbanyak berusia lebih dari 50 tahun dan usia rata–rata 59,9±10,9.⁵ Hal berbeda diperoleh Manji M dkk¹² dari Tanzania, pasien terbanyak berusia kurang dari 50 tahun (84%).¹² Oyong P dkk¹⁹ dari Padang, juga mendapatkan pasien terbanyak kurang dari 50 tahun (62,5%) dengan usiarata–rata 44,61±15,69.¹⁹ Pasien TB paru berada pada kelompok usia produktif yang lebih banyak melakukan aktivitas di luar rumah dan mempunyai mobilitas yang tinggi sehingga mudah terpajan sumber infeksi. Perbedaan pada penelitian ini kemungkinan disebabkan karena subjek yang diambil adalah pasien bekas TB paru yang mempunyai kelainan obstruktif serta durasi pemberian obat yang lama sehingga pasien bekas TB terjadi pada usia yang lebih tua.^{23,24}

Sebagian besar subjek adalah laki-laki sebesar 63,33% sedangkan perempuan 36,67%. Hal ini sama dengan Pasipanodya JG dkk⁶ dari Tarrant yang menemukan laki–laki (69%) pada sebagian besar subjek.⁶ Nur A dkk¹³ di Jakarta menemukan sebagian besar subjek laki-laki (66,7%).¹³ Nora A dkk¹⁴ di Padang juga menemukan sebagian besar subjek laki-laki (60,5%).¹⁴ Penelitian pasien bekas TB paru menunjukkan hasil bahwa laki-laki lebih banyak dari perempuan. Hasil ini sesuai dengan

pola distribusi epidemiologi penyakit TB berdasarkan laporan WHO yakni pada negara–negara dengan prevalens TB yang tinggi, laki–laki lebih banyak menderita TB paru dibanding perempuan.^{1,25}

Penelitian ini mendapatkan mayoritas sampel memiliki indeks masa tubuh (IMT) *normoweight* dengan rata–rata $19,60 \pm 2,85$. Hasil ini serupa dengan Pasipanodya JG dkk⁶ dari Tarrant yang mendapatkan IMT *normoweight* dengan rata – rata $23,75 \pm 4,98$.⁶ Kim SJ dkk¹⁰ di Seoul juga mendapatkan IMT *normoweight* dengan rata–rata $21,46 \pm 3,92$.¹⁰ Pasien TB paru biasanya memiliki IMT *underweight* karena infeksi TB paru sering terjadi pada pasien dengan gizi buruk sebagai salah satu faktor risikonya. Pada penelitian ini didapatkan sampel lebih banyak memiliki IMT *normoweight* sebab subjek penelitian ini adalah pasien bekas TB yang telah selesai OAT dan dinyatakan sembuh sehingga berat badan telah mengalami peningkatan.^{6,10}

Berdasarkan status merokok, hanya didapatkan bukan perokok (50%) dan bekas perokok (50%). Hal ini sama dengan penelitian oleh Manji M dkk¹² dari Tanzania dengan hasil didapatkan subjek bukan perokok (70,7%) dan bekas perokok (29,35).¹² Nur A dkk¹³ dari Jakarta juga menemukan subjek bukan perokok (40%) dan bekas perokok (60%) dalam penelitiannya.¹³ Hasil ini diperoleh mungkin karena pasien bekas TB paru umumnya akan menghentikan atau mengurangi kebiasaan merokok pada saat mereka terdiagnosis TB paru, sehingga efek inflamasi kronik paru dan saluran napas akibat infeksi TB menjadi lebih dominan serta menutupi inflamasi paru dan saluran napas akibat rokok.²⁶

Kelompok pasien dengan lama waktu selesai OAT > 6 bulan (53,33%) lebih banyak dibandingkan pengobatan ≤ 6 bulan (46,67%). Hasil yang sama juga diperoleh Chung KP dkk⁴ dari Taiwan dengan rata–rata $9,2 \pm 4,3$ bulan.⁴ Jung JW dkk⁵ dari Korea memperoleh rata–rata $29,0 \pm 13,7$ tahun.⁵ Nora A dkk¹⁴ di Padang mendapatkan mayoritas subjek (83,75%) berobat lebih dari 6 bulan.¹⁴ Terdapat pengaruh durasi waktu setelah penyelesaian pengobatan terhadap fungsi paru yakni semakin

lama jarak waktu penyelesaian pengobatan maka semakin baik fungsi paru. Kondisi ini diduga karena proses penyembuhan yang terus berlanjut meskipun pengobatan telah dihentikan.²⁷

Hasil fungsi paru 30 subjek penelitian didapatkan derajat obstruksi sedang (80%) dan obstruksi ringan (20%), hal ini sesuai dengan Nora A dkk¹⁴ dari Padang yang menemukan mayoritas subjek memiliki derajat obstruksi sedang (61,25%).¹⁴ Hasil berbeda ada pada penelitian Nur A dkk¹³ dari Jakarta yang menemukan lebih banyak subjek memiliki derajat obstruksi ringan (82,7%).¹³ Oyong P dkk¹⁹ dari Padang mendapatkan obstruksi ringan (40%), obstruksi sedang (40%), dan obstruksi berat (20%).¹⁹ Berat atau ringannya derajat kelainan fungsi paru pada pasien bekas TB paru dipengaruhi banyak faktor. Beberapa faktor yang diduga adalah luasnya kerusakan paru yang terjadi, hasil basil tahan asam (BTA) sputum yang positif, dan lamanya sakit; sementara faktor–faktor lain seperti usia, jenis kelamin, dan kebiasaan merokok masih diperdebatkan.^{4,6,27}

Penelitian ini memperlihatkan fungsi paru pasien bekas TB sebelum pemberian tiotropium dengan rata–rata VEP_1 $68,85 \pm 15,77\%$, rata–rata KVP $86,38 \pm 12,20\%$, dan rata–rata VEP_1/KVP $59,18 \pm 7,38\%$. Hasil berbeda diperoleh Jung JW dkk⁵ dari Korea dengan rata–rata fungsi paru pasien bekas TB lebih tinggi yakni VEP_1 $84,9 \pm 17,2\%$, KVP $88,4 \pm 13,5\%$, dan VEP_1/KVP $73,4 \pm 10,2\%$.⁵ Godoy MDP dkk²⁸ dari Brazil mendapat rata–rata fungsi paru normal pada pemeriksaan fungsi paru pasien MDR TB yakni VEP_1 $76,8 \pm 21,8\%$, KVP $87,2 \pm 22,8\%$, dan VEP_1/KVP $73,4 \pm 7,7\%$.²⁸ Hasil serupa diperoleh Kim SJ dkk¹⁰ dari Seoul pada pemeriksaan fungsi paru pasien bekas TB paru dengan luluh paru. Terjadi penurunan fungsi paru berupa VEP_1 $48,4 \pm 19,8\%$, KVP $62,9 \pm 17,5\%$, dan VEP_1/KVP $56,5 \pm 17,3\%$.¹⁰

Yum HK dkk¹⁶ dari Korea juga memiliki hasil penurunan fungsi paru VEP_1 $44,1 \pm 16,0\%$, KVP $52,2 \pm 15,8\%$, dan VEP_1/KVP $< 0,7$.¹⁶ Ko Y dkk²⁹ dari Korea yang membandingkan fungsi paru bekas TB sebelum dan sesudah pengobatan menyatakan bahwa

terjadi penurunan fungsi paru dengan nilai median VEP_1 72,8%, KVP 85,8%, dan VEP_1/KVP 66,0%.²⁹ Dari beberapa penelitian didapatkan bahwa fungsi paru pasien bekas TB akan mengalami penurunan, terutama jika disertai lulu paru. Hal ini terjadi karena kerusakan struktur paru yang dalam waktu lama dapat menyebabkan kelainan anatomi paru yang memicu terjadinya komplikasi kronik pada paru, salah satunya adalah penurunan fungsi paru.^{10,16,29}

Hasil penelitian ini juga mendapatkan kualitas hidup pasien dengan rata-rata total $18,27 \pm 10,81$, yang terbagi dalam rata-rata gejala $29,62 \pm 17,57$, rata-rata aktivitas $29,67 \pm 17,83$, dan rata-rata dampak $8,38 \pm 5,92$. Hal ini sama dengan penelitian oleh Oyong P dkk¹⁹ dari Padang yang mendapatkan kualitas hidup pasien dengan rata-rata total $21,80 \pm 15,69$, gejala $23,51 \pm 16,53$, aktivitas $28,70 \pm 17,50$, dan dampak $16,61 \pm 15,04$.¹⁹ Lee BY, dkk dari Korea memperoleh hasil rata-rata penilaian dampak $25,2 \pm 21,2$, gejala $45,0 \pm 22,3$, aktivitas $52,9 \pm 26,1$, dan total $37,1 \pm 20,7$.²⁰ Pasipanodya dkk²¹ dari Tarrant mendapatkan rata-rata dampak 16,8, gejala 28,9, aktivitas (32,8), sementara penilaian rata-rata total 23,7.²¹

Hasil penilaian dampak lebih rendah pada penelitian ini kemungkinan karena penilaian dampak hanya menilai hubungan psikososial terhadap gangguan pernapasan. Penelitian ini sesuai dengan teori bahwa pasien bekas TB paru akan memperlihatkan kualitas hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan populasi umum sehat tanpa riwayat TB paru, meskipun sudah dinyatakan sembuh secara mikrobiologis. Oleh karena itu diperlukan evaluasi jangka panjang terhadap pasien bekas TB paru yang sudah menyelesaikan pengobatannya, terutama untukantisipasi penurunan fungsi paru dan dampak terhadap kualitas hidupnya.^{20,21}

Tidak tampak pengaruh pemberian tiotropium selama 2 bulan terhadap fungsi paru pada penelitian ini yang ditandai dengan nilai P masing-masing parameter spirometri VEP_1 0,111, KVP 0,086 dan VEP_1/KVP 0,920. Hal ini tidak sesuai dengan hipotesis bahwa terdapat peningkatan fungsi paru pada pasien bekas TB setelah pemberian tiotropium selama 2

bulan. Hal ini mungkin disebabkan oleh jumlah pasien yang sedikit, waktu pemberian tiotropium yang pendek yakni hanya 2 bulan, dan banyaknya pasien berusia lanjut yang secara teori mengalami penurunan fungsi paru seiring bertambahnya usia.

Hasil tidak sama diperoleh Yum HK dkk¹⁶ dari Korea yang menyatakan bahwa terdapat pengaruh pemberian tiotropium selama 2 bulan pada 29 pasien bekas TB dengan lulu paru. Terdapat peningkatan minimal dari VEP_1 dan KVP setelah pemberian tiotropium. Kemungkinan terdapat efek menguntungkan dari pemakaian tiotropium yang mengurangi pembentukan sekret pada jalan napas sebagai efek antikolinergik pada kelenjar submukosa, serta mengurangi gejala batuk, dahak dan sesak napas. Relaksasi otot polos bronkus dan/atau pengurangan sekret jalan napas karena tiotropium mungkin dapat meningkatkan fungsi paru pasien bekas TB dengan lulu paru. Penelitian lain yang serupa belum pernah dilakukan. Penelitian Yum HK, dkk ini adalah yang pertama dilakukan pada pasien bekas TB, sehingga banyak terdapat keterbatasan.¹⁶

Barr RG dkk³⁰ dari Columbia yang meneliti pengaruh pemberian tiotropium pada pasien PPOK menemukan bahwa terdapat peningkatan fungsi paru yang bermakna dibandingkan plasebo.³⁰ Hal ini sesuai dengan banyak penelitian yang menemukan bahwa tiotropium yang bekerja sebagai bronkodilator antikolinergik dapat meningkatkan fungsi paru pada pasien PPOK, akan tetapi fungsinya pada pasien bekas TB belum banyak diteliti.^{16,30} Pada penelitian ini juga dinilai pengaruh pemberian tiotropium terhadap kualitas hidup pasien bekas TB. Berbeda dengan hasil dari perbandingan fungsi paru yang tidak mengalami peningkatan, dari kualitas hidup terdapat perubahan setelah pemberian tiotropium selama 2 bulan. Kualitas hidup pada penelitian ini dinilai dengan kuisioner SGRQ dengan nilai P dari penilaian total 0,009, gejala 0,006, aktivitas 0,002 dan dampak 0,467. Hasil ini kemungkinan karena ada penambahan salbutamol pada pemberian tiotropium dalam menekan pembentukan sekret jalan napas

sehingga dapat mengurangi gejala batuk, dahak dan sesak napas, yang akhirnya meningkatkan penilaian kualitas hidup pasien penelitian ini.¹⁶

Belum ada penelitian pembandingan yang menilai perubahan kualitas hidup pada pasien bekas TB yang diberikan terapi tiotropium yang pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian lain tentang pengaruh pemberian tiotropium terhadap kualitas hidup pada pasien PPOK dibandingkan dengan plasebo oleh Barr RG dkk³⁰ dari Columbia memberikan hasil bahwa tiotropium meningkatkan kualitas hidup pasien PPOK.³⁰ Hal ini kemungkinan karena tiotropium pada pasien PPOK dapat mengurangi angka eksaserbasi dan angka perawatan akibat eksaserbasi sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien.^{24,30} Pada penelitian ini tidak ditemukan kejadian merugikan pada pasien setelah 2 bulan terapi tiotropium. Waktu pemberian tiotropium yang singkat memungkinkan belum ditemukannya kejadian merugikan dari pemakaian tiotropium.

KESIMPULAN

Pemberian tiotropium selama 2 bulan tidak berpengaruh terhadap peningkatan fungsi paru pasien bekas TB. Pemberian tiotropium selama 2 bulan mempengaruhi peningkatan kualitas hidup pada pasien bekas TB. Tidak ditemukan kejadian merugikan dari pemberian tiotropium pada penelitian ini. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan waktu pemberian yang lebih lama untuk mendapatkan panduan yang tepat dalam memberikan tata laksana pasien bekas TB dengan kelainan obstruksi sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. 20th ed. Geneva: WHO Press; 2015.p.13-28.
2. Hicks A, Muthukumarasamy S, Maxwell D, Howlett D. Chronic inactive pulmonary tuberculosis and treatment sequelae: chest radiographic features. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:128-33.
3. Ramos LMM, Sulmonetti N, Ferreira CS, Henriques JF, De Miranda SS. Functional profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital. *J Bras Pneumol*. 2006;32:43-7.
4. Chung KP, Chen JY, Lee CH, Wu HD, Wang JY, Lee LN. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis. *Clinics*. 2011;66:549-56.
5. Jung JW, Choi JC, Shin JW, Kim JY, Choi BW, Park IW. Pulmonary impairment in tuberculosis survivors: the Korean national health and nutrition examination survey 2008-2012. *PLoS one*. 2015;10:1-12.
6. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Garmon R, Bae S. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest*. 2007;131:1817-24.
7. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax*. 2000;55:32-8.
8. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic air flow obstruction. *Respirology*. 2010;15:62-8.
9. Singh B, Chaudhary O. Trends of pulmonary impairment in persons with treated pulmonary tuberculosis. *Int J Med Res Prof*. 2015;1:8-11.
10. Kim SJ, Lee J, Park YS, Lee CH, Lee SM, Yim JJ. Effect of airflow limitation on acute exacerbations in patients with destroyed lungs by tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2015;30:737-42.
11. Allwood BW, Myer L, Bateman ED. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. *Respiration*. 2013;86:76-85.
12. Manji M, Shayo G, Mamuya S, Mpembeni R, Jusabani A and Mugusi F. Lung functions among patients with pulmonary tuberculosis in Dar es Salaam – a cross-sectional study. *BMC Pulmon Med*. 2016;16:1-9.
13. Nur A, Faisal Y, Muhammad F. Kekekeraan hiperreaktivitas bronkus pada bekas tuberkulosis paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta. *MKI*. 1996;46:535-44

14. Nora A, Irvan M, Oea K, Masrul B. Gangguan fungsi paru dan respon terhadap bronkodilator pada pasien bekas tuberkulosis paru. Thesis Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK Universitas Andalas. Padang; 2015.
15. Lam KH, Jiang CQ, Jordan RE, Miller MR, Zhang WS, Cheng KK. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank cohort study. *Chest*. 2010; 137:593-600.
16. Yum HK, Park IN. Effect of inhaled tiotropium on spirometric parameters in patients with tuberculous destroyed lung. *Tuberc Respir Dis*. 2014;77:167-71.
17. Lee JH, Chang JH. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculous destroyed lung. *Respir Med*. 2003;97:1237-42.
18. Baig IM, Saeed W, Khalil KF. Post-tuberculous chronic obstructive pulmonary disease. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2010;20:542-4.
19. Oyong P, Taufik, Yusrizal C, Oea K. Gangguan fungsi paru dan faktor-faktor yang mempengaruhi serta hubungannya dengan kualitas hidup pasien bekas tuberkulosis. Thesis Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK Universitas Andalas. Padang; 2014.
20. Lee BY, Lee S, Lee JS, Song JW, Lee SD, Jang SH. Validity and reliability of CAT and Dyspnea-12 in bronchiectasis and tuberculous destroyed lung. *Tuberc Respir Dis*. 2012;72:467-74.
21. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Bae S, Drewyer G. Using the St. George Respiratory Questionnaire to ascertain health quality in persons with treated pulmonary tuberculosis. *Chest*. 2007;132:1591-7.
22. Chakrabarti B, Calverley PMA, Davies PDO. Tuberculosis and its incidence, special nature, and relationship with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD*. 2007;2:263-72.
23. Leung AN. Pulmonary tuberculosis: the essentials. *Radiology*. 1999;210:307-22.
24. Lee SW, Kim YS, Kim D, Oh Y, Lee S. The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2011;26:268-73.
25. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet*. 2011;378:57-72.
26. Radovic M, Ristic L, Stankovic I, Pejicic T, Rancic M, Ciric Z. Chronic airflow obstruction syndrome due to pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy-a serious change in lung function. *Med Arh*. 2011;65:265-9.
27. Di Naso FC, Pereira JS, Schuh SJ, Unis G. Functional evaluation in patients with pulmonary tuberculosis sequelae. *Rev Port Pneumol*. 2011;17:216-21.
28. Godoy MDP, Mello FCQ, Lopes AJ, Costa W, Gumairaes FS, Pacheco AGF. The functional assessment of patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Respir Care*. 2012;57:1949-54.
29. Ko Y, Lee YM, Lee HY, Lee YS, Song JW, Hong GY. Changes in lung function according to disease extent before and after pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19:589-95.
30. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax*. 2006;61:854-62.

Uji Immunogenitas Protein Rekombinan Fusi ESAT-6 CFP-10 *Mycobacterium Tuberculosis* (Galur Indonesia): Ekspresi IFN- γ dan Jumlah Limfosit T CD8 $^{+}$ pada Kultur PBMC

Anung Sri Handayani¹, Tri Wahyu Astuti¹, Teguh Rahayu Sartono¹, Maimun Zulhaidah Arthamin²,
Fransisca Srioetami Tanoerahardjo³

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

²Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
Rumah Sakit Umum Saiful Anwar, Malang

³Pusat Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan Indonesia

Abstrak

Latar belakang: Vaksinasi Bacille Calmette Guérin (BCG) adalah salah satu cara untuk mengendalikan tuberkulosis (TB) yang kemampuan proteksinya bervariasi sehingga diperlukan pengembangan vaksin baru. Kandidat vaksin harus melalui uji imunogenitas. Tujuan penelitian ini untuk menguji apakah protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) dapat merangsang respons imun seluler, terutama ekspresi sel interferon (IFN)- γ dan sel T CD8 $^{+}$ dalam kultur peripheral blood mononuclear cells (PBMC).

Metode: Penelitian ini dilakukan melalui laboratorium eksperimental pada kultur PBMC dari 3 kelompok (pasien TB, kontak TB, subjek sehat endemik) di RSUD Dr. Saiful Anwar pada bulan April-Juli 2017. Masing-masing kelompok sebanyak 8 subjek. Setiap kelompok diinduksi oleh fusi protein rekombinan ESAT-6/CFP-10 Mtb. Sel T CD8 $^{+}$ dan IFN- γ yang diekspresikan oleh sel T CD8 $^{+}$ diukur dengan flowcytometry.

Hasil: Protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 dapat merangsang stimulasi sel T CD8 $^{+}$ dan ekspresi IFN- γ yang diekspresikan oleh sel T CD8 $^{+}$ pada semua kelompok subjek. Presentase stimulasi jumlah sel T CD8 $^{+}$ pada fusi ESAT-6/CFP-10 didapatkan pada kelompok subjek sehat ($37,533 \pm 7,264$) dan presentase ekspresi tertinggi IFN- γ yang diekspresikan oleh sel T CD8 $^{+}$ pada fusi ESAT-6/CFP-10 ditemukan pada kelompok subjek sehat ($7,908 \pm 4,457$). Terdapat peningkatan yang bermakna presentase stimulasi jumlah sel T CD8 $^{+}$ ($p=0,001$) pada kelompok subjek sehat sedangkan peningkatan presentase ekspresi IFN- γ yang diekspresikan oleh sel T CD8 $^{+}$ namun tidak bermakna ($p=0,217$) dibandingkan dengan PPD dan yang tidak diberikan antigen.

Kesimpulan: Protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 M.tb dapat merangsang stimulasi sel T CD8 $^{+}$ dan ekspresi IFN- γ yang diekspresikan oleh sel T CD8 $^{+}$ pada kelompok subjek sehat. (*J Respir Indo.* 2018; 38: 210-8)

Kata kunci: Protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10, *Mycobacterium tuberculosis*, IFN- γ , sel T CD8 $^{+}$.

Immunogenicity Test of ESAT-6/CFP-10 *Mycobacterium Tuberculosis* (Indonesian Strain) Recombinant Protein Fusion: IFN- γ and CD8 $^{+}$ T Cells Expression in PBMC Culture

Abstract

Background: BCG vaccination is one way to control tuberculosis (TB) but still poor in efficacy thus new vaccine development is needed. Immunogenicity test is needed in developing new vaccine. The aim of this study was to understand whether the recombinant protein fusion of ESAT-6/CFP-10 *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) can stimulate cellular immune response, especially IFN- γ and CD8 $^{+}$ T cell expression in PBMC cultures.

Methods: This study was an experimental laboratory research conducted on PBMC cultures of 3 groups of subjects (TB patients, latent TB patients and healthy subjects) at RSUD Dr. Saiful Anwar in April-July 2017. The sample of each groups was 8 subjects. Each groups induced by recombinant protein fusion ESAT-6/CFP-10 M. tuberculosis as a standard protocol and to establish the immunogenicity status. CD8 $^{+}$ T cells IFN- γ expressed by C8 $^{+}$ were measured by flowcytometry.

Result: Recombinant protein fusion ESAT-6/CFP-10 can stimulate CD8 $^{+}$ T cells and IFN- γ expressed by CD8 $^{+}$ T cells in all group. The highest stimulation of CD8 $^{+}$ percentage was found in healthy subject (37.533 ± 7.264) and IFN- γ expressed by CD8 $^{+}$ T cells was found in healthy subject (7.908 ± 4.457); There are increase significantly CD8 $^{+}$ T cells ($p=0.001$) and IFN- γ expressed by CD8 $^{+}$ T cells ($p=0.217$) not significantly in healthy subject compared in PPD and without antigen.

Conclusion: Recombinant protein fusion ESAT-6/CFP-10 M. tuberculosis can stimulate CD8 $^{+}$ T cells and IFN- γ expressed by CD8 $^{+}$ T cells in healthy subject. Recombinant protein fusion ESAT-6/CFP-10 M. tuberculosis potential as a new vaccine candidate. (*J Respir Indo.* 2018; 38: 210-8)

Keywords: Recombinant protein fusion ESAT-6/CFP-10 *Mycobacterium tuberculosis*, IFN- γ , CD8 $^{+}$ T cells.

Korespondensi: Anung Sri Handayani

Email: anungsrihandayani@gmail.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting di seluruh dunia bahkan penyakit ini telah ada sejak 3000 tahun sebelum Masehi. *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) menginfeksi 2 miliar orang di seluruh dunia dan berkontribusi besar terhadap angka kesakitan dan kematian terutama di negara berkembang.¹ Indonesia merupakan salah satu dari 6 negara (India, Cina, Nigeria, Pakistan, Indonesia dan Afrika Selatan) penyumbang 60% dari keseluruhan kasus TB baru.² Laporan *World Health Organization* (WHO) memperkirakan jumlah kasus TB di Indonesia sebesar 1 juta kasus baru TB pertahun. Prevalensi penderita TB di Indonesia cukup tinggi yaitu 399 kasus per 100.000 jiwa dengan angka kematian 69.000 jiwa/tahun.³

Masih tingginya angka kematian karena TB ini disebabkan ketiadaan vaksin yang efektif sehingga penelitian terhadap vaksin TB terus dilakukan. Penelitian terutama difokuskan pada komponen antigenik yang tidak terdapat pada *Bacille Calmette Guerin* (BCG) tetapi dapat merangsang perlindungan sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi TB. Fokus pemberian vaksin tetap pada penguatan limfosit *cluster of differentiation* (CD)-4⁺ *T-helper* (Th)1 pada *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II namun vaksin juga diharapkan terdapat protein MHC kelas I untuk memperkuat respons limfosit T CD8⁺. Kandidat vaksin TB yang ideal dan efektif adalah vaksin yang dapat menginduksi respons protektif yang kuat, baik terhadap limfosit T CD4⁺ maupun limfosit T CD8⁺.⁴ Respons protektif terhadap TB melibatkan sekresi sitokin proinflamasi seperti interferon (IFN)- γ untuk mencegah kerusakan berlebihan yang disebabkan oleh faktor proinflamasi tersebut.⁵

Vaksin BCG yang digunakan saat ini merupakan galur turunan dari galur BCG awal. Arthamin meneliti uji imunogenitas protein 38 kDa rekombinan *MM. tb* galur Malang dan menemukan bahwa protein tersebut dapat menginduksi ekspresi Interleukin-2 (IL-2) dan IL-4 limfosit T CD3⁺ pada

subjek sehat kontak dan pasien TB serta terdapat perbedaan yang bermakna pada ekspresinya di semua kelompok. Walaupun berbeda bermakna, uji imunogenitas tersebut tidak spesifik terhadap sitokin masing-masing subset sel T.⁶ Berdasarkan latar belakang tersebut dan untuk melengkapi rangkaian penelitian pengembangan vaksin sebelumnya maka perlu dilakukan uji imunogenitas protein rekombinan fusi *early secreted antigenic target 6 kDa protein* (ESAT-6) dan *culture filtrate protein 10* (CFP-10) *M. tuberculosis* dalam menginduksi respons imun seluler berdasarkan produksi limfosit T CD8⁺ dan sitokin IFN- γ dari pasien TB, kontak TB positif dan kontrol sehat.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain eksperimen murni (*true experimental laboratory*) di laboratorium secara *ex vivo* dengan *randomized post test only controlled group design* yang meneliti protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 *M. tuberculosis* pada kultur *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC). Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Subjek dibagi menjadi tiga kelompok sampel (pasien TB, kontak dan sehat endemik) kemudian diukur ekspresi IFN- γ dan jumlah limfosit T CD8⁺.

Jumlah sampel pada tiap kelompok adalah 8 subjek, yang diperoleh dari rumus: $p(n-1) \geq 16$ dengan n adalah jumlah sampel tiap-tiap perlakuan dan p adalah jumlah perlakuan.⁷ Total jumlah sampel pada penelitian ini yaitu 24 subjek penelitian (8 subjek pasien TB, 8 subjek kontak positif, dan 8 subjek sehat). Sampel diambil secara *consecutive sampling* mulai bulan April sampai Juli 2017. Kriteria umum inklusi subjek penelitian yaitu usia antara 18-50 tahun, tidak mengidap infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), kadar fungsi hati, ginjal dan gula darah dalam batas normal, tidak ada infeksi paru lainnya, tidak dalam pengobatan imunosupresan. Kriteria inklusi pasien TB yaitu pasien TB paru yang terdiagnosis secara bakteriologis melalui hasil sputum basil tahan asam (BTA) positif yang belum pernah mendapatkan

obat anti tuberkulosis (OAT) kategori 1 sebelumnya atau mendapatkan OAT kategori 1 kurang dari 2 minggu. Kriteria eksklusi TB yaitu pasien *multi drug resistant tuberculosis* (MDR TB), mempunyai komorbid lain seperti keganasan, diabetes, dan sedang hamil. Kriteria inklusi kontak TB yaitu tidak mempunyai riwayat TB, merupakan subjek sehat yang mempunyai kontak dengan pasien TB selama lebih dari 6 bulan dan pada pemeriksaan sputum BTA negatif atau hasil tes cepat molekuler (TCM) tidak ditemukan *M. tuberculosis*, foto toraks dalam batas normal, hasil tes *mantoux* positif dan memiliki riwayat imunisasi BCG.

Setiap subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak terdapat kriteria eksklusi serta bersedia ikut penelitian dan menandatangani lembar persetujuan penelitian dimasukkan sebagai subjek penelitian. Subjek penelitian yang dikelompokkan menjadi tiga kelompok sampel (pasien TB, kontak TB dan sehat endemik) diambil sampel darah vena dan dibuat biakan isolasi PBMC dari ketiga kelompok. Masing-masing sampel darah dari ketiga kelompok subjek diberikan 3 perlakuan yaitu tanpa diberikan antigen, diberikan *purified protein derivate* (PPD) 2 μ g/ml dan diberikan protein rekombinan fusi *early secretory antigenic target* (ESAT)-6/*culture filtrate protein* (CFP)-10 *M.tuberculosis* 2 μ g/ml. Setelah itu biakan diinkubasi selama 48 jam kemudian diperiksa kadar IFN- γ dan jumlah sel T CD8+ dengan *flowcytometry* dan dilakukan analisis data dengan metode ANOVA.

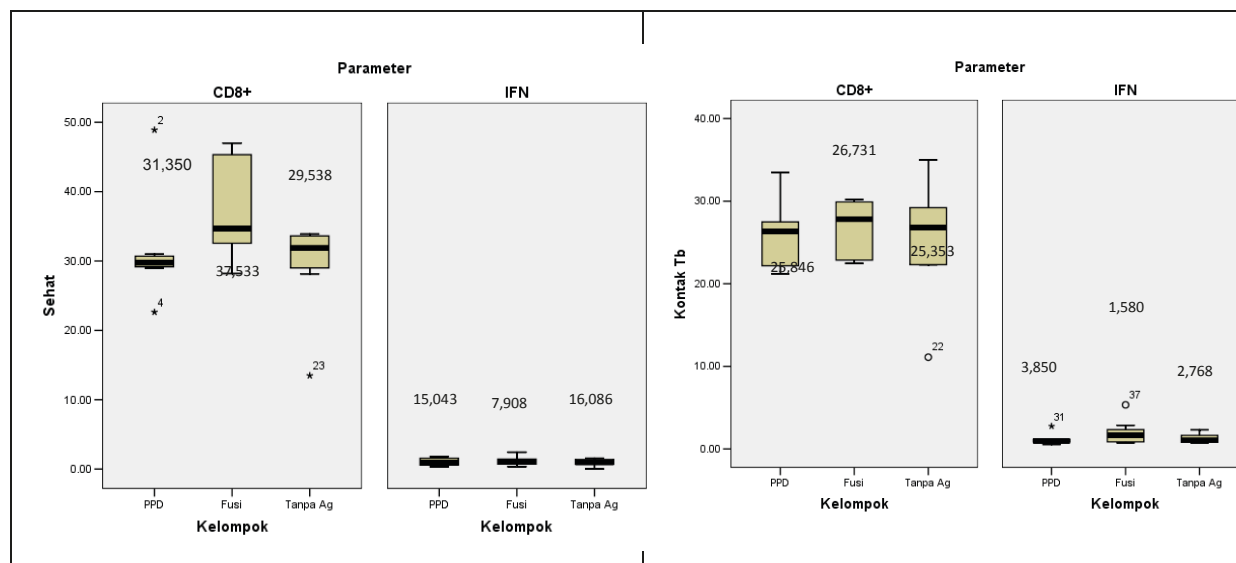
HASIL

Pada keseluruhan sampel, pada pasien TB didapatkan jumlah laki-laki 6 subjek dari 8 subjek pasien TB. Kelompok usia pasien terbanyak pada usia 41-50 tahun yaitu 4 orang. Sebagian besar subjek mempunyai tingkat pendidikan sekolah menengah umum (SMU) sebanyak 5 orang. Berdasarkan perhitungan indeks massa tubuh (IMT) sebagian besar subjek pasien TB memiliki IMT <18,5 kg/m² yaitu 5 subjek. Sebanyak 2 subjek memiliki

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

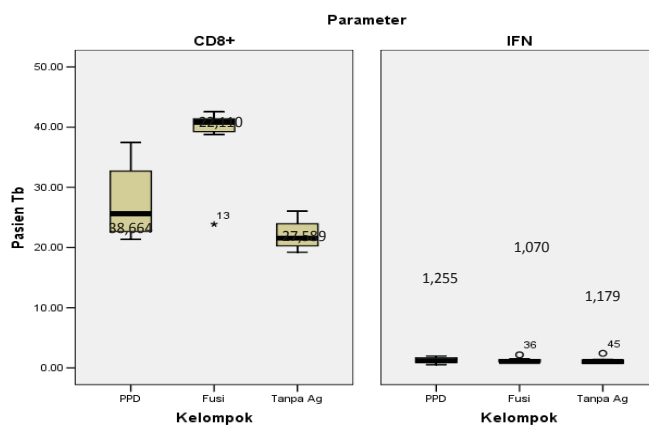
Karakteristik	Pasien (n=8)	Kontak (n=8)	Sehat (n=8)
Usia			
< 20 tahun	1	0	0
21 – 30 tahun	2	3	4
31 – 40 tahun	1	4	4
41 – 50 tahun	4	1	0
Jenis kelamin			
Laki-laki	6	4	2
Perempuan	2	4	6
Pendidikan			
Sekolah Dasar	2	-	-
Sekolah Menengan Pertama	1	-	-
Sekolah Menengah Umum	5	1	-
Diploma	-	3	1
Sarjana	-	4	7
Pekerjaan			
Petani	1	-	-
Mahasiswa	1	-	1
Buruh bangunan	1	-	-
Napi narkoba	1	-	-
Ibu rumah tangga	1	-	1
Pedagang	1	-	-
Montir	1	-	-
Wiraswasta	1	-	1
Perawat	-	2	2
Program Pendidikan Dokter Spesialis	-	6	2
Pustakawan	-	-	1
Indeks massa tubuh			
< 18,5 kg/m ²	5	1	0
18,5 – 23 kg/m ²	2	2	6
> 23 kg/m ²	1	5	2
Riwayat merokok			
Merokok	6	0	0
Tidak	2	8	8
Parut BCG (+)	6	8	8
Hasil tes <i>Mantoux</i>	8	8	0
Gejala klinis			
Batuk	8	-	-
Batuk darah	2	-	-
Sesak	1	-	-
Nyeri dada	1	-	-
Demam	7	-	-
Keringat malam	6	-	-
Penurunan berat badan	5	-	-
Foto toraks			
Lesi minimal	0	Normal	Normal
Lesi sedang	2		
Lesi luas	6		
Hasil sputum basil tahan asam			
+1	3	(-)	(-)
+2	3		
+3	2		
Hasil tes cepat molekuler			
Terdeteksi sedikit	3	-	-
Terdeteksi sedang	3		
Terdeteksi tinggi	2		

BCG: *Bacille Calmette Guerin*



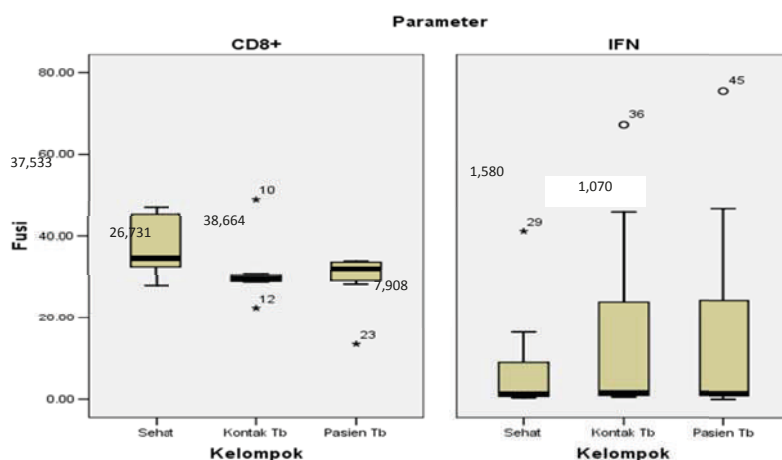
a. Subjek sehat

b. Subjek kontak TB



c. Subjek pasien TB

Gambar 1. Grafik *boxplot* pada kelompok (a) subjek sehat, (b) kontak TB dan (c) pasien TB.



d. Fusi ESAT-6/CFP-10

Gambar 2. Grafik *boxplot* fusi ESAT-6/CFP-10.

IMT antara 18,5-23 kg/m² dan tidak ada subjek yang memiliki IMT >23 kg/m².

Hanya 2 subjek penelitian pada kelompok pasien TB yang tidak memiliki parut BCG. Pemeriksaan *mantoux* dilakukan pada seluruh subjek kelompok pasien dan kelompok kontak TB. Gejala TB hanya didapatkan pada kelompok pasien TB. Gejala yang diteliti merupakan gejala respiratorik dan sistemik yang sering terjadi pada penderita penyakit TB dan merupakan salah satu kriteria diagnosis. Gejala klinis yang paling banyak ditemukan pada kelompok subjek TB adalah batuk yang dialami oleh 8 subjek, diikuti oleh demam yang dialami oleh 7 subjek, keringat malam 6 subjek dan penurunan berat badan 5 subjek. Keluhan lain yang ditemukan yaitu batuk darah 2 subjek, sesak dan nyeri dada masing masing 1 subjek. Gambaran foto toraks terbanyak yang ditemukan pada pasien adalah gambaran TB paru lesi luas sebanyak 6 dari 8 subjek pasien TB dan tidak didapatkan lesi minimal pada subjek penderita TB. Pasien dengan hasil pemeriksaan sputum bakteri tahan asam (BTA) positif dimasukkan dalam kelompok pasien TB. Pemeriksaan sputum BTA didapatkan hasil sputum BTA positif 1 dan positif 2 masing-masing sebanyak 3 subjek dan BTA positif 3 didapatkan pada 2 orang subjek.

Sampel darah vena dari ketiga kelompok subjek diperiksa kadar IFN- γ dan jumlah sel T CD8 $^{+}$ dengan *flowcytometry*. Hasil pemeriksaan ekspresi IFN- γ dan jumlah sel T CD8 $^{+}$ dapat dilihat pada Gambar 1. Gambar 1a menunjukkan parameter sel T CD8 $^{+}$ pada subjek sehat endemik dan didapatkan bahwa kelompok fusi ESAT-6/CFP-10 memiliki hasil yang lebih besar dibandingkan kelompok tanpa antigen ataupun PPD. Pada pemeriksaan kadar IFN- γ ditemukan bahwa kelompok fusi ESAT-6/CFP-10 memiliki hasil yang lebih kecil dibandingkan kelompok tanpa antigen atau PPD.

Hasil pemeriksaan kadar IFN- γ dan sel T CD8 $^{+}$ pada kelompok subjek kontak TB dapat dilihat pada Gambar 1b. Kelompok yang diberikan fusi ESAT-6 CFP-10 menunjukkan jumlah sel T CD8 $^{+}$ yang lebih besar dibandingkan tanpa antigen atau PPD.

Pada parameter IFN- γ bahwa kelompok fusi ESAT-6/CFP-10 memiliki hasil yang lebih kecil dibandingkan tanpa antigen atau dengan PPD. Hasil pemeriksaan ekspresi IFN γ dan sel T CD8 $^{+}$ pada kelompok subjek pasien TB dapat dilihat pada Gambar 1c.

Hasil pemeriksaan kadar IFN- γ dan jumlah sel T CD8 $^{+}$ merupakan respons terhadap antigen protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10. Hasil pemeriksaan IFN- γ dan sel T CD8 $^{+}$ pada penelitian ini ditunjukkan pada Gambar 1d. Pada gambar tersebut terlihat bahwa ditemukan ekspresi sel T CD8 $^{+}$ lebih tinggi pada kelompok sehat dibandingkan kontak TB pada pemberian rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 sebagai antigen. Hasil ini berbeda bermakna dengan kelompok kontak dan pasien ($p=0.001$). Jumlah sel T CD8 $^{+}$ pada kelompok fusi ESAT-6/CFP-10 yang lebih besar dibandingkan kelompok tanpa antigen atau PPD. Kadar IFN- γ pada kelompok fusi ESAT-6/CFP-10 lebih kecil dibandingkan tanpa antigen atau PPD. Pada uji statistik dengan *Tukey range test*, didapatkan hasil a-b pada perhitungan jumlah sel T CD8 $^{+}$ pada 3 kelompok sehingga kelompok pasien TB memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok kontak TB dan kelompok sehat. Kadar IFN- γ pada kelompok sehat lebih tinggi dibandingkan kelompok kontak TB dan pasien TB pada pemberian rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 sebagai antigen. Pada pemeriksaan *Tukey range test* pada 3 kelompok didapatkan hasil a-a yang menunjukkan bahwa perbedaan ekspresi ketiganya tidak bermakna.

PEMBAHASAN

Jumlah pasien TB paru berjenis kelamin laki-laki yang diikutsertakan dalam penelitian ini lebih banyak daripada perempuan (6 subjek laki-laki dan 2 subjek perempuan). *Global Tuberculosis Report 2016* menyatakan bahwa rasio pasien TB paru pada laki-laki 1,7 kali lebih besar dibandingkan pada perempuan secara global. Sekitar 95% kasus TB yang dilaporkan ditemukan pada pasien laki-laki dengan prevalens 2,3 kali lebih banyak dibandingkan pasien perempuan terutama pada negara berkembang.² Kasus TB dengan hasil sputum BTA positif pada

laki-laki 1,5 kali lebih tinggi daripada perempuan di Indonesia.³

Sebaran pasien TB berdasarkan kelompok umur dalam penelitian ini menunjukkan bahwa secara umum kasus TB ditemukan pada kelompok usia 41-50 tahun yaitu 4 orang. Pada daerah dengan jumlah kejadian TB yang sedang sampai tinggi, TB sering ditemukan pada kelompok usia muda. Laporan WHO menyebutkan 75% pasien TB paru di negara berkembang sering ditemukan pada kelompok umur produktif yaitu antara 15–50 tahun. Penelitian Nofizar dkk juga menemukan hal yang serupa yaitu rerata terkena TB pada usia 36,46 tahun dan juga lebih banyak ditemukan pada kelompok usia produktif.⁸

Sebagian besar pasien TB yang diikutsertakan pada penelitian ini mengalami gizi kurang dengan IMT <18,5 kg/m² yaitu sebanyak 5 orang, diikuti dengan subjek yang mempunyai IMT 18,5-23 kg/m² (3 orang). Tidak ada pasien TB yang memiliki IMT >23. Sitienei dkk melaporkan sebanyak 43% dari 1298 pasien TB paru BTA positif di Kenya mempunyai IMT <18,5. Malnutrisi atau kekurangan gizi dinilai dengan pengukuran nilai IMT. Keadaan gizi kurang sangat berhubungan dengan penyakit TB. Malnutri merupakan faktor risiko penting berkembangnya TB karena malnutrisi mempengaruhi respons imun terhadap TB. Sebaliknya penyakit TB aktif dapat menyebabkan keadaan malnutrisi karena pada TB terjadi penurunan nafsu makan dan peningkatan kebutuhan nutrisi karena peningkatan metabolisme tubuh.⁹⁻¹¹

Penelitian ini menemukan bahwa terdapat 6 subjek merokok dan semuanya pasien laki-laki yang terkena TB. Merokok berhubungan secara bermakna terhadap peningkatan risiko terkena TB. Rokok dapat menyebabkan pemanjangan waktu konversi sputum BTA pada pasien TB yang sedang mendapat terapi OAT. Paparan asap rokok jangka panjang akan menyebabkan gangguan akumulasi *antigen presenting cell* (APC) dan produksi *tumor necrosis factor* (TNF)- α , IL-12 dan *regulated on activation, normal t cell expressed and secreted* (RANTES) yang selanjutnya menyebabkan penurunan *recruitment* sel T CD4⁺ dan IFN- γ ke paru kemudian

memacu terbentuknya granuloma. Merokok dapat menghambat ekspresi imunitas anti TB Th1 melalui hambatan imunitas bawaan dan *recruitment* sel T ke paru.¹²

Pasien yang pernah diimunisasi BCG memiliki parut bekas vaksin BCG. Jumlah subjek yang mempunyai parut BCG yaitu 6 dari 8 subjek di kelompok subjek TB. Penelitian karakteristik TB anak dengan biakan *M. tuberculosis* positif menemukan bahwa sebagian besar subjek (63,2%) memiliki parut BCG. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa mekanisme proteksi vaksin BCG melawan TB yaitu dengan menurunkan penyebaran hematogen pada infeksi primer. Tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa vaksin BCG menurunkan risiko terinfeksi *M. tuberculosis*. Penghambatan penyebaran hematogen ini akan menurunkan risiko penyakit primer diseminata dan penyakit diseminata saat reaktivasi.^{13,14} Tingkat perlindungan yang diberikan vaksin BCG sangat bervariasi mulai dari tidak ada perlindungan sampai memberikan perlindungan sebesar 80%.¹⁵

Berdasarkan keluhan pasien pada kelompok penderita TB, didapatkan keluhan batuk pada 8 subjek. Batuk merupakan keluhan yang paling banyak ditemukan dan diikuti dengan demam sebanyak 7 subjek, keringat malam 6 subjek, penurunan berat badan 5 subjek, batuk darah 2 subjek, sesak dan nyeri dada masing-masing 1 subjek. Batuk terjadi karena iritasi bronkus akibat proses inflamasi dan merupakan usaha untuk mengeluarkan dahak dari saluran pernapasan.^{16,17} Respons inflamasi pada infeksi *M. tuberculosis* berupa produksi mukus yang banyak dan menyebabkan batuk dengan secara mekanis menstimulasi jaras aferen dari refleksi batuk. Peningkatan sensitivitas jaras aferen dari refleksi batuk merupakan hal yang penting pada mekanisme patogenesis pasien dengan batuk non produktif.¹⁸

Pada kelompok subjek sehat ditemukan hasil ekspresi yang lebih tinggi pada pemberian antigen protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 dibandingkan dengan tanpa antigen dan PPD. Hal ini menunjukkan bahwa protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 mampu menginduksi sistem

imunitas seluler pada subjek yang belum pernah terpajan antigen *M. tuberculosis* sebelumnya.¹⁹⁻²¹ Dalam respons imunitas adaptif, CD4 $^{+}$ dan CD8 $^{+}$ sangat penting untuk mengendalikan infeksi yang disebabkan oleh *mycobacterial*, walaupun beberapa penelitian mengatakan kontribusi CD8 $^{+}$ untuk perlindungan terhadap infeksi TB kurang dominan.²²

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada subjek sehat terdapat peningkatan ekspresi IFN- γ . Stimulasi pada PBMC menghasilkan ekspresi IFN- γ . Ekspresi IFN- γ akan meningkat secara fisiologis terhadap inflamasi apapun. IFN- γ mampu menginduksi limfosit T CD4 $^{+}$ dan CD8 $^{+}$ sehingga meningkatkan ekspresi IFN- γ pada subjek sehat pada penelitian ini.²³

Penelitian kami menemukan hasil ekspresi sel T CD8 $^{+}$ yang lebih tinggi pada kelompok yang diberikan antigen protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 dibandingkan dengan kelompok tanpa antigen dan PPD. Stimulasi oleh antigen protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 menyebabkan aktivasi respons imunitas seluler yang menyebabkan sensitisasi sel T CD4 $^{+}$ dan sel T CD8 $^{+}$. Sel T selanjutnya akan melepaskan mediator yang akan memobilisasi monosit dan subset sel T lainnya. Sel T CD8 $^{+}$ juga mampu mensekresikan sitokin seperti IFN- γ , memediasi sitotoksitas seluler, mengaktifkan proses lisis makrofag *M. tuberculosis*, serta memproduksi granulin yang dapat membunuh *M. tuberculosis* intraseluler.²³

Penelitian yang dilakukan oleh Vidal dkk pada kontak TB menunjukkan bahwa kadar IFN- γ pada subjek yang diberikan induksi antigen protein rekombinan fusi ESAT-6 lebih tinggi dari kadar pada pasien TB. Penelitian tersebut menunjukkan peran potensial sel T CD8 $^{+}$ dalam respons imun terhadap TB.²⁴ Penurunan sekresi IFN- γ menunjukkan pasien yang menderita TB memiliki respons dominan pada jenis Th2 dalam darah perifer, sedangkan pada pasien dengan hasil tuberkulin positif memiliki respons tipe Th1. Sodhi dkk menunjukkan bahwa kadar IFN- γ yang rendah dalam darah perifer terkait dengan klinis TB yang berat.^{2,22} Kadar IFN- γ pada pasien TB lebih rendah secara bermakna dan

diduga karena kurangnya perlindungan terhadap *M. tuberculosis*.²³

Penelitian ini mendapatkan hasil ekspresi sel T CD8 $^{+}$ pada kelompok subjek sehat setelah inkubasi dengan pemberian protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 *M. tuberculosis* lebih tinggi daripada kelompok kontak dan pasien TB. Hal ini menunjukkan ekspresi sel T CD8 $^{+}$ pada kelompok sehat memberikan respons terhadap pemberian protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 *M. tuberculosis* jika dibandingkan dengan kelompok kontak TB dan pasien TB. Pada kontak TB didapat ekspresi sel T CD8 $^{+}$ yang lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok subjek sehat. Hal ini menunjukkan pada kontak TB setelah masa inkubasi pemberian protein rekombinan fusi ESAT 6/CFP-10 *M. tuberculosis*, keseimbangan respons imun lebih didominasi oleh ekspresi Th1. Sel T CD8 $^{+}$ memainkan peran protektif pada infeksi intraseluler.^{20,24} Penelitian oleh Ginsberg dkk²⁴ menyatakan bahwa jumlah sel T CD8 $^{+}$ secara *ex-vivo* pada pasien TB sebelum terapi lebih rendah dari subjek dengan infeksi laten namun meningkat setelah empat bulan terapi dengan persentase yang sebanding antara subjek pasien TB dan infeksi TB laten.²⁵

Penelitian ini juga menemukan bahwa ekspresi IFN- γ limfosit T CD8 $^{+}$ pada subjek sehat lebih tinggi dari subjek kontak TB dan pasien TB. Namun perbedaan antara ketiganya tidak bermakna. Penelitian ini sesuai dengan penelitian lainnya yang mengemukakan bahwa kadar IFN- γ , TNF α dan IL-10 pada kelompok subjek sehat lebih tinggi dari kontak TB dan pasien TB namun setelah pengobatan kadar sitokin tersebut akan meningkat secara bermakna dan progresif seiring waktu. Peningkatan tersebut terjadi karena kadar IFN- γ , TNF α dan IL-10 terhadap fusi ESAT-6/CFP-10 mengalami depresi selama infeksi TB kemudian meningkat setelah terdiperbaiki klinis. ESAT-6 dan CFP-10 berperan sebagai faktor virulensi pada proses infeksi TB. Penghambatan APC oleh ESAT-6 terjadi melalui penurunan produksi IL-12 oleh makrofag. Ketidakstabilan fagolisom dapat menyebabkan

bakteri *M. tuberculosis* dapat menghindari proses fagosom. Produksi IFN- γ , TNF α , IL-10 dan IL-17 oleh sel T CD8+ juga dapat dihambat oleh ESAT-6.²⁶

Penelitian lain juga mengemukakan bahwa sel mononuklear pada darah perifer yang dirangsang secara *in vitro* dengan antigen *M. tuberculosis* menghasilkan IFN- γ lebih sedikit dibandingkan dengan subjek sehat. Penurunan produksi IFN- γ pada sel darah perifer yang distimulasi IFN- γ disebabkan oleh sekuestrasi sel yang memproduksi IFN- γ disertai dengan kondisi penekanan imunitassistemik.²⁸

Penelitian Tores dkk²³ yang meneliti biakan PBMC pada pasien TB menunjukkan kegagalan limfosit T untuk menghasilkan IFN- γ . Kegagalan ini mengakibatkan penurunan IFN- γ pada pasien TB dengan lesi luas. Penurunan produksi IFN- γ terkait dengan berkurangnya IL-12 yang menginduksi Th1. Kemungkinan lain yaitu IFN- γ yang diproduksi terlokalisasi di paru. Sitokin IL-10 yang dihasilkan oleh sel *T-helper* dan sel NK menekan IFN- γ dan menghambat APC pada Th1. Murray dkk menunjukkan bahwa pada tikus sekresi IL-10 oleh sel T menginduksi efek negatif pada BCG melalui fungsi antagonis makrofag sehingga terjadi penurunan IFN- γ . Pada pasien TB yang telah mendapat pengobatan terjadi hal yang sebaliknya yaitu penurunan IL-10 sehingga terjadi peningkatan IFN- γ .²⁴

Sintesis IFN- γ tertinggi dengan protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 pada kelompok sehat menunjukkan bahwa protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 cukup imunogenik dalam menginduksi sintesis IFN- γ dibandingkan pada kelompok kontak TB dan pasien TB.

KESIMPULAN

Protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 *M. tuberculosis* alur lokal dapat meningkatkan jumlah sel T CD8+ pada subjek sehat, kontak TB dan pasien TB. Protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 *M. tuberculosis* galur lokal dapat meningkatkan ekspresi IFN- γ pada subjek sehat, kontak TB dan pasien TB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tang XL, Zhou YX, Wu SM, Pan Q, Xia B, Zhang XL. CFP10 dan ESAT6 aptamers as effective Mycobacterial antigen diagnostic reagents. *J. Infect.* 2014;69:569–80.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. [Online]. 2016 [Citted 2016 Mar 1]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_executive_summary.pdf
3. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Jakarta: 2014.p.6–7.
4. Kaplan G. Rational vaccine development - A new trend in tuberculosis control. *N Engl J Med.* 2005;353:16245.
5. Cooper AM. Cell mediated immune responses in tuberculosis. *Annu Re Immunol.* 2009;27:393–422.
6. Arthamin Z, Didiet T, Fransisca. Uji imunogenitas protein rekombinan fusi 38 kDa *Mycobacterium tuberculosis* galur Malang pada ekspresi IL-2 dan IL-4 limfosit T CD3+ Pada Kultur PBMC. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical.* 2015;21:244-9.
7. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi 5. Sagung Seto. Jakarta. 2014. hal. 281.
8. Nofizar D, Nawas A, Burhan E. Identifikasi faktor risiko tuberculosis multidrug resistant (TB-MDR). *Maj Kedokt Indon* 2010; 60: 537-45.
9. Podewils LJ, Holtz T, Riestina V, Skripeonokav, Zarovska E, Kirvelaite G, *et al.* Impact of malnutrition on clinical presentation, Clinical course and mortality In MDR TB patients. *Epidemiol Infect.* 2011; 139: 113-20.
10. Gupta KB, Gupta R, Atreja A, Verma M, Vishkroma S. Tuberculosis and nutrition. *Lung India.* 2009; 26: 9-16.
11. Pratomo IP, Burhan E, Tambunan V. Malnutrition and tuberculosis. *J Indon Med Assoc.* 2012; 62:230-7.
12. Bates MN, Khalakdina A, Pel M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke. *Arch intern Med*; 2007; 167: 335-42.

13. Suprayitno B, Rahajoe NN, Rahajoe N, Boediman I, Said M, Setyanto DB. Karakteristik tuberculosis anak dengan biakan positif. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2002;13:22-5.
14. World Health Organization. The immunological basis for immunization series. Module 5: Tuberculosis. WHO Press. 2011. p 1-30.
15. Martin C. 2005. The dream of a vaccine against tuberculosis; new vaccines improving or replacing BCG?. *Eur Respir J*. 2005;26:162–7.
16. Tiwari S, Amood K, Kapoor SK. Relationship between sputum smear grading and smear conversion rate and treatment outcome in the patient of pulmonary tuberculosis undergoing DOTS - A prospective cohortsStudy. *Indian J. Tuberc*. 2012;59:132-40.
17. Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 5th Ed. McGraw-Hill Medical. New York. 2015. p 3971–4010.
18. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. *Tuberkulosis*. 2016. hal 3.
19. Orme I. Adaptive immunity to mycobacteria. *Curr opin immunol*. 2004;7:58–61.
20. Hanecom WA, Abel B, Scriba TJ. Immunological protection against tuberculosis. *SAMJ*. 2007; 97:973-7.
21. Raja A. 2004. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2004;120:213-32.
22. Skold M, Behar SM. Role of CD1d restricted NKT cells in microbial immunity. *Infect Immun*. 2003;71:5447-55.
23. Nagata T, Koide, Y. Immune responses against *mycobacterium tuberculosis* and the vaccine strategies. In: Cardona, P. J. (ed.) *Understanding tuberculosis - analyzing the origin of mycobacterium tuberculosis pathogenicity*. Kroasia: InTech. 2012.
24. Eley BS, Beatty DW. The basic immunology of tuberculosis. Saunders; 2009. p. 75-86.
25. Tores M, Herrera T, Villareal H, Rich EA, Sada E. Cytokine profiles for peripheral blood lymphocytes from patients with active pulmonary tuberculosis and healthy household contacts in response to the 30-kilodalton antigen of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun*. 1998;66:176-80.
26. Ginsberg AM. . A proposed national strategy for tuberculosis vaccine development. *Clin Infect Dis* ;30(Suppl 3);S233-42.
27. Samten B, Wang X, Barnes PF. 2009. *Mycobacterium tuberculosis* ESX-1 system-secreted protein ESAT-6 but not CFP10 inhibits human T-cell immune responses. *Tuberculosis*. 2009; 89(Suppl 1):S74-S76.
28. Wang X, Barnes PF, Huang F, Alvarez IB, Neuenschwander PF, Sherman DR, et al. Early secreted antigenic target of 6-kDa protein of *Mycobacterium tuberculosis* primes dendritic cells to stimulate Th17 and inhibit Th1 immune responses. *J Immunol*. 2012;189: 3092-103.
29. Dawson R, Condos R, Huie ML, Ress S, Tseng CH, Brauns C, et al. Immunomodulation with recombinant interferon-gamma1b in pulmonary tuberculosis. *PLos One*. 2009;4: e6984.

Perubahan Kadar Interleukin 17 pada Pasien TB Paru BTA Positif Setelah 2 Bulan Pengobatan Anti Tuberkulosis

Andy Sulaiman Siregar, Soedarsono

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

Abstrak

Latar Belakang: Tuberkulosis masih menjadi permasalahan di dunia kesehatan sampai saat ini. Belum ada biomarker spesifik yang dapat dipakai untuk memonitor secara cepat terhadap respons terapi TB. Penelitian ini bertujuan menilai perubahan IL-17 plasma pasien tuberkulosis paru BTA positif sebelum dan setelah 2 bulan terapi obat anti tuberkulosis (OAT).

Metode: Menggunakan studi analitik observasional kohort prospektif. Melibatkan 17 pasien tuberkulosis paru BTA positif kasus baru di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dari bulan Juli-Oktober 2016, kadar IL-17 diukur dengan teknik enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) sebelum dan setelah 2 bulan terapi OAT

Hasil: Rerata kadar IL-17 sebelum pengobatan OAT yaitu $3,510 \pm 0,839$ pg/ml (2,087 s/d 5,051 pg/ml). Mengalami penurunan bermakna (setelah 2 bulan mendapatkan pengobatan OAT yaitu $2,574 \pm 0,638$ pg/ml (1,771 s/d 4,095 pg/ml) ($p=0,001 < 0,005$). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IL-17 dengan tingkat kepositifan sputum BTA pada pasien TB paru BTA positif (p -value 0,259). Tidak terdapat hubungan bermakna antara konversi sputum dengan penurunan kadar IL-17 setelah 2 bulan pengobatan OAT. (p -value 0,486).

Kesimpulan: Kadar IL-17 menurun signifikan setelah 2 bulan terapi OAT. Interleukin 17 belum sepenuhnya terbukti dapat digunakan sebagai biomarker evaluasi dan keberhasilan terapi TB. Akan tetapi IL-17 berperan cukup signifikan pada imunopatogenesis TB dan imunitas protektif terhadap infeksi TB. (*J Respir Indo. 2018; 38: 219-26*)

Kata Kunci: Interleukin 17, tuberkulosis paru, keberhasilan terapi, kepositifan sputum BTA

The Changes of Interleukin 17 levels On Pulmonary Tuberculosis Patients with AFB Smear-Positive After 2 Months Anti Tuberculosis Drugs Treatment

Abstract

Background: Tuberculosis still remain as a health problem in the world. No specific biomarkers can be used to monitor the rapid response to TB therapy. This study aims to assess the change of IL-17 levels in pulmonary tuberculosis patients with AFB smear-positive before and after 2 months of anti tuberculosis drugs (ATD) treatment.

Method: Design of study is analytic observational with prospective cohort. The subject include 17 new cases of pulmonary tuberculosis patients with AFB smear-positive in Soetomo Hospital Surabaya from July - October 2016. Plasma levels of IL-17 were measured using ELISA technique before treatment and 2 months after the ATD therapy.

Results: The mean levels of IL-17 before treatment is 3.510 pg / ml (2.087- 5.051 pg/ml). There were significantly decreament ($p = 0.001 < 0.005$) after 2 months of treatment with the value is 2.574 pg/ml (1.771 - 4.095 pg /ml). There was no significant correlation between the levels of IL-17 with a rate of sputum smear positivity in patients with smear-positive pulmonary TB (p -value 0.259). There was no significant correlation between sputum conversion with decreased levels of IL-17 after 2 months of treatment. (P -value 0.486).

Conclusions: Levels of IL-17 decreased significantly after 2 months of therapy. IL-17 has not been fully proven to be used as a biomarker evaluation and the success of TB treatment. However, IL-17 play quite significant role at TB immunopathogenesis and protective immunity against TB infection. (*J Respir Indo. 2018; 38: 219-26*)

Keywords: Interleukin 17, pulmonary tuberculosis, success of therapy, positivity of sputum.

Korespondensi: Andy Sulaiman Siregar

Email: andyslmm@gmail.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang masih menjadi permasalahan bagi dunia kesehatan dan akan terus menjadi ancaman bagi seluruh penduduk dunia hingga saat ini. Tuberkulosis menempati peringkat kedua sebagai penyebab kematian akibat infeksi di seluruh dunia, setelah *human immunodeficiency virus* (HIV). Kasus TB di seluruh dunia diperkirakan terdapat 9,6 juta dengan angka kematian sebesar 1,5 juta kasus pada tahun 2014. Indonesia menempati posisi ke-2 di dunia berdasarkan data *World Health Organization* pada tahun 2014 setelah India.^{1,2} Deteksi kasus tuberkulosis masih dirasakan cukup sulit dan diperlukan identifikasi infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dengan cepat, diperlukan juga langkah-langkah yang cepat untuk mencegah penyebaran infeksi TB sehingga pengendalian kasus TB dapat ditingkatkan.³

Pemeriksaan bakteriologis sangat berperan untuk menegakkan diagnosis tuberkulosis.⁴ Pemeriksaan sputum berfungsi untuk menegakkan diagnosis, menilai keberhasilan terapi dan menentukan potensi penularan. Pemeriksaan ulang sputum basil tahan asam (BTA) merupakan cara terpenting untuk menilai hasil kemajuan pengobatan. Selain itu perlu upaya untuk memonitor serta mengevaluasi pengobatannya.^{2,4,5}

Saat ini belum ada biomarker yang dapat memonitor secara cepat respons terhadap terapi TB.⁶ Status sputum BTA setelah 2 bulan terapi TB saat ini masih digunakan sebagai marker terhadap respons terapi dan kesembuhan. Pemeriksaan *smear* BTA dan kultur sputum MTB masih memiliki keterbatasan. Lamanya waktu yang diperlukan untuk mendapatkan hasil kultur berdampak pada evaluasi diagnostik dan pengobatan menjadi kurang efisien. Pemeriksaan *smear* BTA juga mempunyai keterbatasan sebagai evaluasi pengobatan. Hampir kebanyakan pasien TB tidak dapat mengeluarkan dahak setelah 2 bulan mendapatkan terapi. Hal ini disebabkan karena klinis batuk yang mengalami perbaikan serta kesulitan dalam proses ekspektorasi sputum. Selain itu kasus sputum BTA negatif yang tidak sedikit seperti pada kasus TB anak, pasien TB/HIV dan pada individu dengan gangguan imunitas berat.^{6,7}

Biomarker spesifik patogen TB memberikan informasi prognostik baik terhadap individu pasien maupun dipakai untuk studi kohort mengenai status kesehatan.⁸ Sitokin dan kemokin sebagai molekul kunci yang meregulasi respons imunologis telah banyak diteliti secara luas terutama pada peran potensialnya sebagai biomarker diagnostik dan prognostik pada tuberkulosis. Biomarker yang ada saat ini belum dapat diandalkan sebagai indikator dalam memprediksi luaran klinis infeksi MTB.^{6,8}

Sel Th17 merupakan subset T helper yang baru diidentifikasi dan memperlihatkan peranan penting pada tuberkulosis. Interleukin 17 (IL-17) merupakan sitokin proinflamasi primer yang disekresi sel Th17 berperan penting dalam patogenesis TB. Sitokin ini mampu mengatur aktivitas antibakteri dan proses inflamasi untuk melawan infeksi lebih lanjut dari kuman MTB.⁹ Peran IL-17 antara lain menginduksi respons Th1 secara optimal, serta membentuk granuloma yang merupakan imunitas protektif terhadap infeksi MTB.¹⁰ Peningkatan ekspresi IL-17 pada limfosit T diduga berkaitan dengan TB aktif.^{9,10} Hasil penelitian menunjukkan bahwa IL-17 memobilisasi, merekrut dan mengaktifasi netrofil yang muncul selama awal infeksi. Chen dkk¹¹, pada penelitiannya menjelaskan bahwa kadar IL-17 dan IL-10 setelah 2 bulan terapi dapat dijadikan biomarker untuk estimasi risiko proses kavitas dan terlambatnya konversi sputum serta prediksi mortalitas jangka panjang.¹¹

Penelitian sebelumnya banyak terfokus pada peran IL-17 terhadap imunopatogenesis TB, TB laten dan reaktivasi TB. Sedangkan studi peran IL-17 terhadap respons terapi dan hubungannya dengan konversi sputum masih sangat sedikit di Indonesia. Penelitian ini bertujuan menganalisis perubahan kadar IL-17 plasma pasien TB paru BTA positif setelah 2 bulan mendapatkan pengobatan obat anti tuberkulosis (OAT) fase intensif.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain analitik observasional dengan kohort prospektif. Dilakukan dari bulan Juli sampai Oktober 2016 di poli paru, poli *direct observed treatment shortcourse* (DOTS) dan

ruang rawat inap paru RSUD. Dr. Soetomo Surabaya. Kriteria inklusi yaitu laki-laki dan perempuan, usia 17-70 tahun. Bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent* dan pasien TB paru BTA positif yang belum mendapatkan pengobatan anti tuberkulosis. Kriteria eksklusi adalah pasien TB paru dengan infeksi HIV, DM, asma, penyakit keganasan, penyakit lupus (SLE), artritis reumatik, psoriasis, yang diketahui dari anamnesis dan riwayat penyakit sebelumnya. Sedang mendapat terapi imunosupresan atau kortikosteroid. Pengambilan sampel secara *consecutive sampling*.

Pasien TB paru BTA positif adalah pasien yang terinfeksi MTB dengan gejala klinis dan gambaran radiologi menunjukkan TB paru aktif dan pada hasil pemeriksaan sputum didapatkan kuman BTA. Kepositifan BTA diukur menggunakan skala *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD). Pasien TB paru yang mengalami konversi sputum adalah pasien TB paru yang awalnya didiagnosis TB dengan hasil pemeriksaan BTA positif dan setelah terapi OAT minimal 2 bulan mengalami konversi pada hasil pemeriksaan BTA terakhir menjadi negatif. Kadar IL-17 adalah hasil pemeriksaan IL-17 dari plasma darah vena pasien yang dilakukan dengan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan satuan pg/ml.

Etika penelitian dikeluarkan oleh Komite Etik RS Dr. Soetomo Surabaya. Pengolahan data menggunakan perangkat lunak komputer dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$. Untuk korelasi antar variabel digunakan rumus korelasi uji *Chi square* dan *spearman* serta uji *t* berpasangan.

HASIL

Subjek pada penelitian ini sebanyak 19 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Dua pasien dari 19 subjek yang diikuti yang tidak menyelesaikan penelitian dan dikeluarkan dari penelitian, disebabkan subjek meninggal dunia dan hilang kontak. Jumlah subjek telah memenuhi besar sampel yang ditetapkan pada penelitian ini yaitu sebanyak 17 orang.

Hasil dari 17 total subjek penelitian didapatkan sebagian besar adalah perempuan 12 orang (70,6%)

dan laki-laki 5 orang (29,4%). Profil pendidikan pasien sebagian besar tamatan SLTA sebanyak 10 orang (58,8%), 2 orang tamatan SLTP (11,8%) dan 5 orang tamatan SD (29,4%). Rentang kategori umur pasien relatif merata antara kurang dari 20 tahun hingga lebih dari 40 tahun (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian.

Profil	Frekuensi	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	5	29.4%
Perempuan	12	70.6%
Pendidikan		
SD	5	29.4%
SLTP	2	11.8%
SLTA / SMK	10	58.8%
Umur		
17 – 20 tahun	3	17.6%
21 – 30 tahun	5	29.4%
31 – 40 tahun	5	29.4%
40 – 70 tahun	4	23.5%

Kadar IL-17 pada pasien TB paru BTA positif sebelum pengobatan yaitu antara 2,087 pg/ml sampai 5,051 pg/ml dengan rerata 3,510 pg/ml. Sedangkan setelah pengobatan OAT fase intensif secara rerata cenderung mengalami penurunan menjadi 2,574 pg/ml, dengan kadar terendah 1,771 pg/ml dan yang tertinggi 4,095 pg/ml, terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi hasil pemeriksaan kadar IL-17 pada subjek.

Variabel	Kondisi	Ukuran Klinis	Mean Difference
IL – 17 (pg/ml) Rerata ± St. Dev (Min - Maks)	Pre	3,510 ± 0,839 (2,087 s/d 5,051)	0,936 pg/ml
	Post	2,574 ± 0,638 (1,771 s/d 4,095)	

IL-17: Interleukin 17

Hasil pemeriksaan sputum BTA sebelum dan setelah pengobatan OAT fase intensif dan konversi sputum pada 17 subjek tercantum pada Tabel 3. Pada Tabel 3 ada 2 subjek dengan sputum BTA masih tetap positif yaitu 1 subjek dengan BTA +1 dan 1 subjek dengan BTA +2. Kadar IL-17 mengalami penurunan pada 14 subjek (82,4%). Terdapat 2 subjek yang mengalami peningkatan kadar IL-17 sedangkan 1 subjek dengan kadar IL-17 yang tetap bila dibandingkan sebelum pengobatan.

Hasil pengujian sebaran data kadar IL-17 pada kondisi sebelum dan setelah 2 bulan

pengobatan OAT fase intensif diperoleh nilai *p-value Shapiro Wilks* masing-masing 0,620 dan 0,355 yang keduanya lebih besar dari tingkat kemaknaan 0,05. Dapat disimpulkan bahwa sebaran data kadar IL-17 pada 17 subjek sebelum dan setelah pengobatan OAT fase intensif telah menyebar secara normal.

Tabel 3. Hasil sputum BTA, konversi sputum dan perubahan kadar IL-17.

Profil	Frekuensi	Persentase
Sputum BTA (Pre OAT)		
Scanty 10	1	5.9%
+ 1	10	58.8%
+ 2	2	11.8%
+ 3	4	23.5%
Sputum BTA (Post OAT)		
Negatif	15	88.2%
+ 2	1	5.9 %
+ 1	1	5,9 %
Konversi Sputum		
Ya	15	88.2%
Tidak	2	11.8%
Penurunan IL-17		
Ya	14	82.4%
Tidak	3	17.6%

BTA: Basil tahan asam

OAT: obat anti tuberkulosis

IL-7 : interleukin 17

Tabel 4. Hasil pengujian sebaran data kadar IL-17.

Variabel	Kondisi	Nilai <i>Shapiro Wilk</i>	p-value	Keterangan
IL – 17 (pg/ml)	Pre	0.959	0.620	Normal
	Post	0.943	0.355	Normal

IL-7 : interleukin 17

Uji beda berpasangan dipergunakan untuk membuktikan bahwa terjadi penurunan bermakna kadar IL-17 pasien pasien TB paru BTA positif setelah 2 bulan pengobatan OAT fase intensif. Berdasarkan hasil pengujian sebaran data disimpulkan bahwa untuk melakukan uji perbedaan akan dilakukan dengan metode paramaterik *paired sample t-test* (Tabel 5).

Tabel 5. Hasil uji *Paired Sample t-test* nilai kadar IL-17.

Variabel	Kondisi	Nilai Rerata ± SD	Mean Difference	p-value	Keterangan
IL – 17 (pg/ml)	Pre	3,511 ± 0,839	0,936 pg/ml	0.001	Berbeda Bermakna
	Post	2,575 ± 0,638			

IL-7 : interleukin 17

Hasil uji perbedaan pada nilai kadar IL-17 dengan *paired sample t – test* pasien pasien TB paru BTA positif setelah pengobatan OAT fase intensif terjadi penurunan nilai kadar yang bermakna ($p=0,001 < 0,05$). *Mean difference* penurunan kadar IL-17 diketahui sebesar 0,936 pg/ml.

Untuk mengetahui apakah terjadi hubungan yang bermakna antara kadar IL-17 dengan kepositifan sputum BTA digunakan korelasi *Spearman*. Hasil korelasi diketahui sebesar -0,290 yang termasuk dalam kategori hubungan yang lemah dan didapatkan nilai *p-value* sebesar 0,259. Hasil ini menunjukkan bahwa antara hasil pemeriksaan kadar IL-17 dengan sputum BTA pada 17 subjek pasien TB paru BTA positif sebelum dilakukan pengobatan OAT tidak terjadi hubungan yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa dengan semakin tinggi tingkat kepositifan sputum BTA tidak selalu diikuti dengan nilai kadar IL-17 yang tinggi juga.

Sedangkan untuk mengetahui hubungan antara penurunan kadar IL-17 dengan konversi sputum BTA peneliti menggunakan uji *chi square* pada Tabel 6:

Tabel 6. Hubungan penurunan IL-17 dan konversi sputum BTA.

Penurunan IL - 17	Konversi Sputum	
	Ya	Tidak
Tidak	3 (17.6)	0 (0.0)
Ya	12 (70.6)	2 (11.8)
<i>Chi Square</i>		0.486
<i>p-value</i>		0.486

IL-7 : interleukin 17

Hasil analisis *chi square* diketahui pada pasien pasien TB paru BTA positif setelah dilakukan pengobatan OAT fase intensif yang mengalami penurunan maupun kenaikan kadar IL-17 keduanya lebih cenderung sama-sama mengalami konversi sputum BTA. Hasil ini menunjukkan bahwa hubungan antara penurunan kadar IL-17 dengan konversi sputum BTA ternyata juga tidak bermakna yang diperkuat oleh hasil uji *chi square* dengan *p-value* sebesar 0,486 yang masih lebih besar dari tingkat kemaknaan 0,05.

PEMBAHASAN

Hasil dari 17 subjek penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar subjek adalah perempuan

sebanyak 12 orang (70,6%). Hasil ini tidak sesuai dengan *WHO Global Report 2105* yang menyatakan secara global laki-laki memiliki rasio lebih besar untuk menderita TB setiap tahunnya.¹ Sedangkan menurut data Kemenkes RI menyebutkan bahwa di Indonesia TB paru BTA(+) pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan yaitu 1,5 kali dibandingkan kasus BTA(+) pada perempuan.¹² Akan tetapi di beberapa tempat seperti negara Afganistan, daerah Pakistan yang berbatasan dengan Iran dan Afganistan, angka kejadian TB pada perempuan lebih tinggi daripada laki-laki.¹³

Profil umur pada subjek diketahui umur termuda 18 tahun dan paling tua berumur 61 tahun dengan nilai rerata umur yaitu 32 tahun. Rentang kategori umur subjek relatif merata antara kurang dari 20 tahun hingga lebih dari 40 tahun. Hal ini senada dengan data dari Kemenkes RI tahun 2015 bahwa TB paru kasus baru BTA(+) paling banyak ditemukan pada kelompok umur dewasa dan produktif, yaitu kelompok 25-34 tahun (20,76%), kelompok 45-54 tahun (19,57%), dan pada kelompok 35-44 tahun (19,24%).¹² Pada penelitian ini didapatkan angka persentase yang hampir sama yaitu direntang usia 20-40 tahun antara 20-25%. Pada penelitian ini tidak dibahas secara khusus mengenai status gizi pada subjek. Keseluruhan subjek memiliki karakteristik yang hampir sama dan tanpa komorbid penyakit penyerta.

Kadar IL-17 plasma pasien TB paru BTA positif sebelum pengobatan yaitu antara 2,087 pg/ml sampai 5,051 pg/ml dengan rerata 3,501 pg/ml. Sedangkan kadar IL-17 setelah mendapatkan pengobatan OAT fase intensif selama 2 bulan secara rata-rata cenderung mengalami perubahan yaitu penurunan kadar IL-17 menjadi 2,574 pg/ml, dengan kadar terendah 1,771 pg/ml dan yang tertinggi 4,095 pg/ml.

Studi ini menggunakan LEGEND MAX™ Human IL-17A ELISA Kit dengan angka deteksi konsentrasi minimal IL-17 yaitu 0,8 pg/ml. Hasil konsentrasi IL-17 pada manusia berada pada sekitar 3,544 pg/ml.¹⁴ Terdapat nilai IL-17 yang bervariasi pada pasien TB aktif berdasarkan studi-studi sebelumnya. Hal ini kemungkinan disebabkan perbedaan kit analisis yang digunakan, dan faktor komorbid pada subjek.

Penelitian oleh Emizola dkk¹⁵ menunjukkan kadar IL-17 plasma pada bulan ke-0 nilai terendah 116 pg/ml dan nilai tertinggi 374 pg/ml dengan rerata 255 ± 69 pg/ml.¹⁵ Sedangkan Chen dkk¹¹ pada bulan ke-0 menunjukkan kadar IL-17 berada pada kisaran 19-28 pg/ml.¹¹ Penelitian Xu dkk¹⁶ mendapatkan kadar IL-17 terjadi peningkatan dibandingkan subjek sehat yaitu 30 -200 pg/ml dari pada subjek sehat yaitu 30-60 pg/ml.¹⁶ Pada orang sehat seharusnya tidak ditemukan IL-17 pada darah atau bila ada jumlahnya sangat rendah. Seperti pada penelitian Frangen dkk¹⁷ menunjukkan sampel pasien sehat non-trauma sebagai kontrol pada penelitian mereka menunjukkan bahwa IL-17 tidak terdeteksi.¹⁷

Uji beda berpasangan dilakukan untuk membuktikan bahwa terjadi penurunan bermakna kadar IL-17 pada pasien pasien TB paru BTA positif setelah 2 bulan pengobatan OAT fase intensif. Hasil uji perbedaan pada nilai kadar IL-17 dengan menggunakan *paired sample t – test* pasien pasien TB paru BTA positif setelah dilakukan pengobatan OAT fase intensif terjadi penurunan nilai kadar yang bermakna ($p = 0,001 < 0,05$).

Penelitian Chen dkk¹¹ juga menunjukkan terjadi penurunan kadar IL-17 yang bermakna pada 2 bulan setelah pengobatan OAT.¹¹ Mensah dkk⁷ pada penelitiannya juga menunjukkan terjadi penurunan berbagai sitokin setelah pengobatan OAT selama 2 minggu, termasuk penurunan kadar IL-17. Hal ini menunjukkan adanya perbaikan respons seluler terhadap pemberian terapi OAT yang efektif terhadap antigen spesifik MTB.⁷ Penelitian ini tidak menilai kadar IL-17 sampai akhir pengobatan bulan ke-6. Emizola dkk⁶ melaporkan terjadi penurunan kadar IL-17 pada akhir bulan ke-2 dan ke-6. Akan tetapi perbedaan antara bulan ke-0 dan ke-2 tidak signifikan, tetapi bulan ke-2 signifikan bila dibandingkan dengan akhir pengobatan di bulan ke-6.¹⁵

Penurunan kadar IL-17 disebabkan pengobatan efektif yang berdampak pada perbaikan respons imun pada pasien TB. Hal ini disebabkan karena berkurangnya inflamasi sistemik dan penurunan kondisi inflamasi jaringan paru. Th17/IL-17 memediasi

induksi kemokin dan sitokin-sitokin pada sel *host* seperti rekrutmen netrofil dan meningkatkan respons inflamasi lokal. Interleukin 17 bersinergi dengan sitokin proinflamasi lainnya untuk meningkatkan produksinya secara berlimpah pada kondisi patologik ini seperti TNF- α dan IL-1 β . Konsep ini sangat relevan pada TB, yaitu berhubungan dengan berlimpahnya respons inflamasi yang terjadi. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan hasil penelitian lain sebelumnya yang menyebutkan bahwa keberhasilan pengobatan OAT berdampak pada penurunan kadar IL-17. Akan tetapi Mensah dkk⁷ pada studinya mengamati bahwa penggunaan tingkat kadar sitokin dalam memprediksi respons awal terhadap terapi TB adalah sulit hal ini disebabkan variasi nilai yang cukup lebar antar individu.^{17,18}

Setelah 2 bulan pengobatan OAT fase intensif didapatkan sebagian besar hasil sputum BTA mengalami konversi menjadi BTA negatif sebanyak 15 pasien (88,2%). Terdapat 2 subjek dengan sputum BTA masih tetap positif yaitu 1 subjek dengan BTA +1 dan 1 subjek dengan BTA +2. Sputum BTA merupakan satu hal penting yang harus dievaluasi pada pasien TB paru BTA positif. Pada strategi DOTS dilakukan pemeriksaan sputum pada akhir bulan ke-2, ke-5 dan ke-6 selama pengobatan. Pemeriksaan ulang sputum BTA merupakan cara terpenting untuk menilai hasil kemajuan pengobatan. Pemerintah telah menetapkan kebijakan operasional dalam pemberantasan TB paru bahwa target program adalah angka konversi BTA dahak akhir pengobatan tahap intensif minimal 80 %.^{2,4} Pada penelitian ini walaupun dengan sampel yang sedikit angka konversi sudah baik karena angka konversi mencapai 88,2% dan menunjukkan kemajuan dalam pengobatan TB.

Pada penelitian ini tidak menilai kadar IL-17 dari sputum disebabkan tujuan dari studi ini adalah mencoba mencari biomarker alternatif sebagai alat untuk mengevaluasi keberhasilan terapi OAT. Tidak banyak studi sebelumnya yang melakukan pemeriksaan IL-17 melalui sputum pada pasien TB, beberapa studi melakukan pemeriksaan IL-17 dari cairan BAL. Seperti pada studi Matthews dkk¹⁹

dari cairan BAL pasien TB ternyata didapatkan kadar mRNA IL-17 yang sama dengan subjek sehat sebagai kontrol.¹⁹

Hasil uji korelasi *spearman* antara kadar IL-17 dengan kepositifan sputum BTA didapatkan hasil sebesar -0,290. Hasil ini menunjukkan bahwa antara hasil pemeriksaan kadar IL-17 dengan sputum BTA pada 17 pasien pasien TB paru BTA positif sebelum dilakukan pengobatan OAT tidak terjadi hubungan yang bermakna pada sampel pasien sebelum dilakukan pengobatan. Tidak banyak studi yang menganalisis hubungan antara kadar IL-17 dengan tingkat kepositifan sputum BTA. Penelitian Emizola dkk¹⁵ menunjukkan adanya hubungan yang cukup kuat dan signifikan kadar IL-17 plasma dengan derajat hapusan sputum BTA sebelum dilakukan terapi OAT. Dengan kata lain semakin tinggi derajat hapusan BTA positif, semakin tinggi pula kadar IL-17 plasma.¹⁵ Basile dkk²⁰ juga menyatakan bahwa pada pasien TB didapatkan peningkatan proporsi sel T dalam sirkulasi yang mengekspresikan IL-17, berhubungan dengan peningkatan kadar IL-23R pada sel T dan BTA pada sputum.²⁰ Akan tetapi hal ini bertolak belakang dengan hasil penelitian ini, ternyata semakin tinggi tingkat kepositifan sputum BTA tidak selalu diikuti dengan peningkatan nilai kadar IL-17.

Hasil analisis *chi square* diketahui bahwa pasien pasien TB paru BTA positif setelah diberikan pengobatan OAT fase intensif yang mengalami penurunan maupun kenaikan kadar IL-17 keduanya lebih cenderung sama-sama mengalami konversi sputum BTA. Hasil ini menunjukkan bahwa hubungan antara penurunan kadar IL-17 dengan konversi sputum BTA ternyata juga tidak bermakna yang diperkuat oleh hasil uji *chi square* dengan *p-value* sebesar 0,486 yang masih lebih besar dari tingkat kemaknaan 0,05. Hal ini senada dengan penelitian Emizola dkk¹⁵ bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara penurunan kadar IL-17 dengan status konversi sputum di bulan ke-2 ($p=0,208$).¹⁵ Pada studi Xu dkk¹⁶ menunjukkan jelas terjadi penurunan kadar IL-17 setelah 3 minggu terapi OAT,

akan tetapi studi ini tidak menganalisis hubungan kadar IL-17 dengan konversi sputum BTA. Studi Xu ini juga mengidentifikasi bahwa NKT- *like cell* menjadi sumber penting yang memproduksi IL-17 pada pasien TB.¹⁶

Pada penelitian ini terjadi penurunan kadar IL-17 yang bermakna setelah 2 bulan pengobatan OAT, akan tetapi tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar IL-17 dengan kepositifan sputum BTA sebelum pengobatan. Tidak terdapat hubungan antara penurunan kadar IL-17 dengan status konversi sputum BTA setelah 2 bulan pengobatan OAT fase intensif. Menurut peneliti IL-17 belum sepenuhnya terbukti dapat digunakan sebagai biomarker untuk evaluasi dan keberhasilan terapi TB. Selain itu kadar IL-17 yang bervariasi pada pasien TB paru aktif menunjukkan adanya peran IL-17 yang cukup signifikan dalam imunopatogenesis TB dan imunitas protektif terhadap infeksi TB.

Keterbatasan penelitian ini yaitu tidak mengukur kadar IL-17 dari sputum dan tidak menilai sampai akhir pengobatan. Selain itu tidak dilakukan penilaian terhadap faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi kadar IL-17 seperti status merokok, status gizi serta tidak mengevaluasi tingkat kerusakan paru berdasarkan gambaran radiologis pada pasien TB paru.

KESIMPULAN

Terdapat penurunan kadar IL-17 yang bermakna pada pasien TB paru BTA positif setelah 2 bulan mendapatkan pengobatan OAT. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IL-17 dengan kepositifan sputum BTA pada pasien TB paru BTA positif. Tidak terdapat hubungan bermakna antara konversi sputum dengan penurunan kadar IL-17 setelah 2 bulan pengobatan OAT. Interleukin 17 belum dapat digunakan sebagai biomarker tambahan untuk evaluasi dan keberhasilan terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. [Online]. 2015 [Cited 2016 October 1]. Available from: [http://www.who.int/tb.data](http://www.who.int/tb/data).
2. Kemenkes RI. Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. Jakarta;2014.
3. Soedarsono, Kusmiati T. Manifestasi klinis tuberkulosis. Dalam Mertaniasih N, Khoendhori E, Kusumaningrum D, Editor. Buku Ajar Tuberkulosis Diagnostik Mikrobiologis. Edisi 1. LP3 UNAIR dan Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR Surabaya. 2013.p.61-7.
4. Hasan H. Tuberkulosis paru. Dalam : Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru. M. Jusuf W, Winariani, Slamet H (Editor). Dep. Ilmu Penyakit Paru FK-UNAIR. Cetakan II.2010.p.9-17.
5. Kashyap S & Sarkar M. Pulmonary tuberculosis: clinical features and diagnosis (Chapter 8). In Handbook of pulmonary & critical care medicine. SK Jindal (editors in chief). Jaypee Brothers Medical Publisher. 2012.p.54-9.
6. Mihret A & Abebe M, Cytokines and chemokines as biomarkers of tuberculosis. J Mycobac Dis. 2013;3:2-4.
7. Mensah GI. Biomarkers for TB treatment response and cure; Immunological profiles of individuals infected by Mycobacterium tuberculosis complex in Ghana. 2014.p.31-2.
8. Adrian TBR, Montiel JL, Fernandez G, Valecillo A. Role of cytokines and other factors involved in the Mycobacterium tuberculosis infection. World Journal of immunology. 2015;5:16-50.
9. Cooper AM. Is IL-17 required to control tuberculosis? In: Quesniaux V, Ryffel B, Padova F, editors. IL-17, IL-22 and their producing cells: role in inflammation and autoimmunity. 2nd edition. New York: Springer Basel. 2013;189-205.
10. Dheda K, Schwander SK, Zhu B, Van Zyl-Smith RN, Zhang Y. The immunology of tuberculosis: From bench to bedside. Respiriology.2010;15:433–50.
11. Chen CYC, Chin CH, Liu SF, et al. Prognostic values of serum IP-10 and IL-17 in patients with pulmonary tuberculosis. Disease Markers. 2011;31:101–10.
12. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2014. [Online]. 2015 [Cited 2016 October 1]. Available from: <http://www.depkes.go.id/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-indonesia-2014>.

13. WHO. TB women factsheet. [Online]. 2015 [Cited 2016 Sep 1]. Available from: <http://www.who.int/tb>.
14. Human IL-17A. Legend Max™ Elisa kit with pre-coated plates. Biolegend, inc. [Online]. 2014 [Cited 2016 Sep 30]. Available from: <http://www.biolegend.com>.
15. Emizola F, Sugiri YJ, Sartono TR, Al Rasyid H. Kadar Interleukin 10 dan Interleukin 17 selama 6 bulan terapi anti tuberkulosis oral pada pasien tuberkulosis paru serta hubungannya dengan keberhasilan terapi. *J Respir Indo*. 2015;1:12-8.
16. Xu LC, Cui G, Jia H, et al. Decreased IL-17 during treatment of sputum smear positive pulmonary tuberculosis due to increased regulatory T cells and IL-10. *J Transl Med*. 2016;14:179.
17. Frangen T, Bogdanski D, Schinkel C, Roetman B, Lücke TK, Muhr G. Systemic IL-17 after severe injuries. *Shock*. 2008;29:462-7.
18. Lyadova IV, Panteleev AV. Th1 and Th17 in tuberculosis: protection, pathology, and biomarkers. Review Article. *Mediators of Inflammation*. 2015.p.1-13.
19. Matthews K, Wilkinson KA, Kalsdorf, et al. Predominance of interleukin -22 over interleukin-17 at the site of disease in human tuberculosis. *Tuberculosis*. 2011;91:587-93.
20. Basile JI, Geffner LJ, Romero MM, et al. Outbreaks of *Mycobacterium tuberculosis* MDR strains induce high IL-17 T-cell response in patients with MDR tuberculosis that is closely associated with high antigen load. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;204:1054-64.

Prevalens Hipertensi Pulmoner pada Pasien Luluh Paru Karena Tuberkulosis dan Hubungannya dengan Kapasitas Latihan

Diana Septiyanti¹, Astari Pranindya Sari¹, Wahyu Aniwidyaningsih¹, Budhi Antariksa¹, Bambang Budi Siswanto²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUP Persahabatan, Jakarta

²Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, RS Harapan Kita, Jakarta

Abstrak

Latar belakang: Pemahaman mengenai luluh paru sangat penting untuk memperbaiki kualitas hidup pasien, sayangnya informasi terkait hal itu masih sangat terbatas termasuk keberadaan hipertensi pulmoner (HP) pada luluh paru. Dalam penelitian ini, kami meneliti mengenai hubungan antara luluh paru dengan HP dan kapasitas latihan dengan uji jalan 6 menit (6MWT).

Metode: Penelitian ini adalah penelitian potong lintang analitik yang melibatkan 54 subjek di RS Persahabatan selama bulan Agustus 2016. Subjek menjalani echokardiografi untuk menyingkirkan kelainan jantung sekaligus menentukan status HP. Subjek kemudian dibagi dalam 2 kelompok berdasarkan status HP, menjalani 6MWT dan diukur jarak yang dapat ditempuh. Uji T digunakan untuk analisis. Penelitian ini juga menganalisis korelasi antara jarak tempuh 6MWT dan saturasi oksigen perifer dengan nilai mean Pulmonary Artery Pressure (mPAP).

Hasil: Peneliti membandingkan rerata jarak tempuh antara kedua kelompok. Rerata jarak tempuh subjek dengan HP adalah 329.18 meter dan subjek tanpa HP sejauh 388.77 meter ($p=0,035$). Peneliti mengidentifikasi korelasi negatif antara rerata jarak tempuh dan mPAP menggunakan uji korelasi Pearson ($r = -0,457$, $p = 0,001$) sedangkan persentase 6MWT subjek dibandingkan prediksinya juga memiliki korelasi negatif dengan mPAP ($r = -0,468$, $p = <0,001$). Saturasi perifer selama 6MWT berkorelasi negatif dengan nilai mPAP walau pun tidak terdapat perbedaan saturasi perifer selama 6MWT antara subjek dengan HP dan tanpa HP.

Kesimpulan: Dibandingkan dengan subjek tanpa HP, terdapat perbedaan bermakna kemampuan 6MWT dan terdapat korelasi antara jarak tempuh dan saturasi perifer dengan nilai mPAP. (*J Respir Indo. 2018; 38: 227-31*)

Kata kunci: luluh paru, hipertensi pulmoner, uji jalan 6 menit

The Prevalence of Pulmonary Hypertension in Destroyed Lung Due to Post Pulmonary Tuberculosis and Its Relation to Exercise Capacity

Abstract

Background: To improve patient's quality of life, understanding destroyed lung (DL) is very important, however, it is very limited in information related to it as well as to the existency of pulmonary hypertension (PH) in destroyed lung. In this study, we investigated relationship between DL with PH status and the exercise capacity through 6 minutes walking test (6MWT).

Method: Cross-sectional analytic study involving 54 DL subjects. Subjects performed echocardiography to exclude cardiac abnormality and to determine whether they had PH. Subjects were then divided into two groups based on their PH status. They underwent 6MWT and their walking distance and peripheral oxygen saturation were measured. Student t-test was used for analyzing data. Furthermore, we determined correlation between walking distance and mean Pulmonary Artery Pressure (mPAP) value also peripheral oxygen saturation and mPAP.

Result: We calculated the mean of walking distance between the two groups. The mean from subjects with PH and without PH were 329.18 and 388.77 meter respectively ($p=0.035$). We found negative correlation between the mean of walking distance and subject's mPAP using statistical analysis Pearson correlation test ($r = -0,457$, $p = 0,001$) while percentage of 6MWT by its prediction also had a negative correlation ($r = -0,468$, $p = <0,001$). Meanwhile, negative correlation also found between mean of peripheral oxygen saturation and their mPAP. There was no significant difference between peripheral oxygen saturation among PH non PH subjects.

Conclusion: Compared to subjects without PH, 6MWT value of destroyed lung with PH is lower and there is a correlation either walking distance and peripheral oxygen saturation with mPAP value. (*J Respir Indo. 2018; 38: 227-31*)

Keywords: Destroyed lung, pulmonary hypertension, 6 minutes walking test

Korespondensi: Diana Septiyanti

Email: diana.septiyanti@gmail.com

PENDAHULUAN

Luluh paru merupakan perubahan parenkim paru dengan reduksi volume paru, bronkiektasis dan fibrosis ireversibel yang disebabkan oleh berbagai penyakit inflamasi di paru dan saluran napas.¹ Kelainan paru yang berat ini berkontribusi terhadap sistem kardiopulmoner yang akan meningkatkan morbiditas, mortalitas dan tampaknya akan mempengaruhi kualitas hidup pasien.²⁻⁵ Kapasitas latihan dalam penelitian ini digunakan sebagai suatu kriteria untuk menilai kualitas hidup pasien luluh paru. Uji jalan 6 menit atau *6 minute walking test* (6MWT) merupakan suatu metode evaluasi kapasitas latihan yang mudah, murah dan berguna dan memberikan gambaran mengenai sistem respirasi, kardiopulmoner dan metabolisme.²

METODE

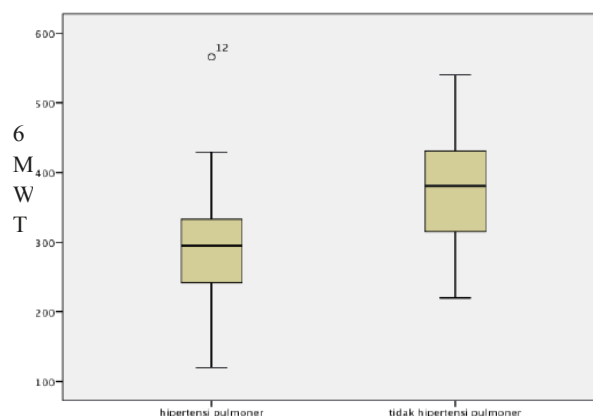
Desain penelitian ini adalah potong lintang yang melibatkan 54 subjek dan dilaksanakan di RS Persahabatan, Jakarta. Semua pasien luluh paru menjadi populasi target, sedangkan populasi terjangkau adalah pasien yang menjalani rawat inap dan rawat jalan di RS Persahabatan, Jakarta selama bulan Agustus 2016. Subjek penelitian ini adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien dengan gambaran radiologi luluh paru yang menjalani rawat inap dan rawat jalan di RS Persahabatan, pasien dalam keadaan kondisi klinis stabil, dan bersedia mengikuti semua tahapan penelitian dengan menandatangani surat pernyataan tertulis.

Subjek akan menjalani pemeriksaan echo-kardiografi untuk mengeksklusi kelainan intrakardiak sekaligus menentukan keberadaan hipertensi pulmonal (HP) dengan mendapatkan nilai *mean Pulmonary Artery Pressure* (mPAP) >25mmHg.² Kriteria eksklusi lain adalah sebagai berikut terdapat kelainan intrakardiak yang terkonfirmasi melalui echokardiografi, pasien dengan pemeriksaan fisis sesuai dengan gambaran klinis kelainan tiroid, tidak dapat berjalan, pasien yang tidak ingin melanjutkan berpartisipasi dalam penelitian ini. Subjek penelitian akan menjalani prosedur 6MWT

sesuai standar *American Thoracic Society* (ATS) di sebuah lintasan sepanjang 30 meter, datar, lurus dan keras.⁶ Jarak yang dapat ditempuh dalam waktu 6 menit dicatat dan dibandingkan dengan nilai prediksinya. Saturasi oksigen perifer selama 6MWT juga dicatat. Data yang dikumpulkan akan diringkas, dideskripsikan dan dianalisis menggunakan *Statistical Package for Social Science* (SPSS) 24 dengan uji T dan dikatakan bermakna secara statistik apabila nilai $p < 0,05$.

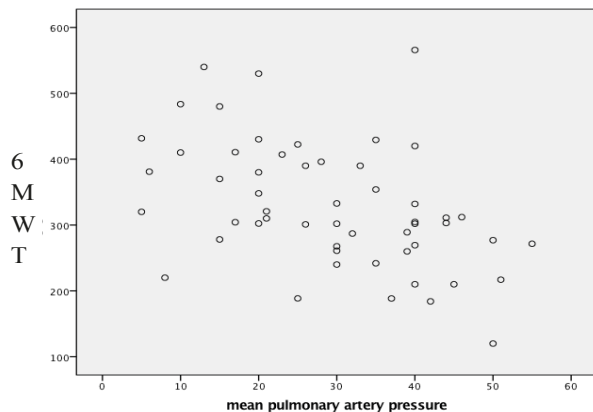
HASIL

Jumlah subjek dalam penelitian ini adalah 54 orang terdiri dari 53,7% laki-laki dan 46,3% perempuan dengan median umur 40 tahun (18-83 tahun). Rerata saturasi oksigen semua subjek selama menjalani 6MWT adalah 95% (74-99). Subjek dengan HP mampu berjalan sejauh 329,18 meter (120-566). Nilai tersebut ± 59 meter lebih pendek daripada subjek tanpa HP yaitu 388,77 meter (220-540) ($p = 0,035$). Persentase 6MWT diartikan perbandingan antara jarak tempuh 6 menit dibandingkan dengan nilai prediksinya sesuai berat badan, tinggi badan dan jenis kelamin. Rerata perbandingan 6MWT dibandingkan dengan nilai prediksinya pada subjek dengan HP adalah 57,13% (21,42-108,45), sedangkan pada subjek dengan PH sebesar 68,80% (36,90-106,81) ($p = 0,001$). Sementara itu saturasi oksigen perifer tidak berbeda bermakna antara subjek dengan HP dan tanpa HP (95% vs 96%; $p = 0.318$).

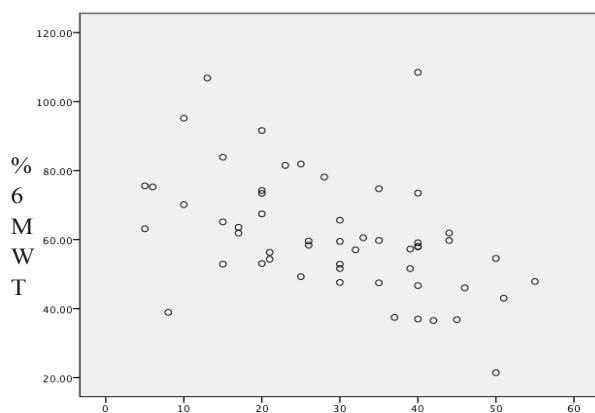


Gambar 1. Perbandingan jarak tempuh 6MWT

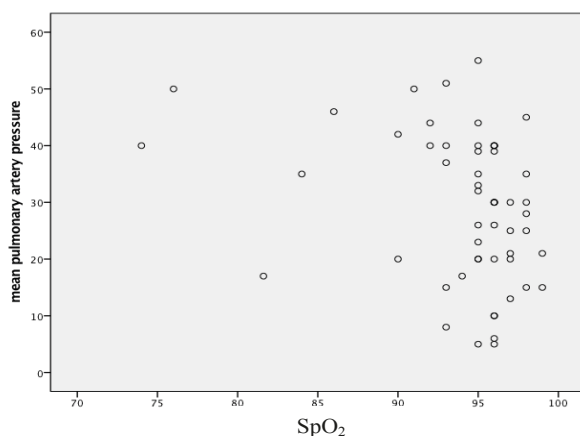
Hasil penelitian menunjukkan terdapat korelasi negatif antara rerata jarak tempuh dan mPAP menggunakan uji korelasi Pearson ($r = -0,457$, $p = 0,001$) sementara nilai persentase 6MWT juga memiliki korelasi negatif ($r = -0,468$, $p = <0,001$). Analisis korelasi Spearman antara mPAP dan saturasi oksigen selama 6MWT menunjukkan hubungan korelasi negatif ($r = -0,340$, $p = 0,012$).



Gambar 2. Korelasi mPAP dan 6MWT



Gambar 3. Korelasi mPAP dan persentase 6MWT



Gambar 4. Korelasi mPAP dan SpO_2

PEMBAHASAN

Uji jalan 6 menit digunakan untuk menilai respons individual terhadap latihan melalui suatu penilaian menyeluruh terhadap kondisi pernapasan, kardiovaskular dan sistem metabolik. Keuntungan dari pemeriksaan ini adalah murah, sederhana dan tidak membutuhkan banyak peralatan pendukung.³ Uji jalan 6 menit telah digunakan luas dalam penelitian sebagai prediktor mortalitas berbagai penyakit termasuk gagal jantung, penyakit paru obstruksi kronik (PPOK), *idiopathic pulmonary fibrosis* (IPF) dan *idiopathic pulmonary arterial hypertension* (PAH).² Beberapa faktor telah diketahui dapat menurunkan nilai 6MWT yaitu tubuh yang pendek, berat badan yang berlebihan dan penyakit muskuloskeletal.⁷

Sejarah 6MWT dianggap sebagai suatu indikator kapasitas fungsional sejak uji jalan 12 menit (12MWT) dikenalkan oleh McGavin pada tahun 1976 yang mengukur toleransi latihan pada pasien bronkitis kronik dan menyimpulkan bahwa uji ini merupakan uji yang sederhana untuk mengevaluasi ketidakmampuan fisis pasien.⁸ Penelitian lain kemudian memberi kesimpulan bahwa hasil 6MWT ekuivalen terhadap 12MWT, bahkan lebih efisien, tidak memberi beban latihan yang berlebihan pada pasien dan merefleksikan kegiatan sehari-hari pasien. Banyak penelitian dilakukan lebih dari 10 tahun terakhir berpusat pada hubungan antara gambaran klinis pasien dan hasil 6MWT dengan berbagai status patologis misalnya HP, PPOK dan gagal jantung.²

Kami menemukan bukti dalam penelitian ini bahwa pasien luluh paru dengan HP memiliki kapasitas latihan yang menurun melalui penurunan jarak tempuh dalam 6MWT. Fakta yang didapat ini sesuai dengan teori tentang efek hipoksia terhadap penurunan aktivitas fisis. Hipoksia dapat menginduksi suatu peningkatan inflamasi sistemik yang akan memberikan konsekuensi berupa perubahan serat otot, perubahan metabolisme aerob menjadi anaerob yang menyebabkan penurunan kapasitas oksidatif otot rangka. Kerusakan parenkim paru dan saluran napas pada luluh paru menyebabkan gangguan ventilasi yang disebut hipoksia alveolar dan ketidakimbangan

ventilasi perfusi yang dapat menyebabkan hipoksemia. Keadaan yang buruk ini dapat berlangsung terus menerus dan menyebabkan hipoksia selular dan jaringan.⁹⁻¹¹

Hasil penelitian lain menunjukkan korelasi negatif antara nilai mPAP dengan hasil jarak tempuh 6MWT. Korelasi Pearson menganalisis bahwa mPAP akan berkorelasi negatif dengan jarak tempuh 6MWT ($r = -0.457$, $p = 0.001$) dan persentase nilai 6MWT dibandingkan prediksinya ($r = -0.468$, $p = <0.001$). Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Minaj yang menunjukkan bahwa peningkatan mPAP secara statistik akan berhubungan dengan penurunan hasil 6MWT ($p = 0.02$).¹² *Mean Pulmonary Artery Pressure* bahkan menjadi faktor prediktor terhadap hasil 6MWT sehingga dapat disimpulkan bahwa perubahan hemodinamik pulmoner memiliki dampak bermakna pada perubahan nilai 6MWT pasien ILD. Nilai mPAP yang lebih tinggi akan berkontribusi dalam penyakit vaskular pulmoner dan semakin terbatas pula kapasitas latihannya.¹² Bourbonnais dkk. menyatakan beberapa prediktor klinis HP pada sarkoidosis, salah satu penyakit paru kronik. Tingkat desaturasi selama 6MWT merupakan prediktor kuat mortalitas pada *Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (IPF) dan HP primer, terutama pada saturasi oksigen $<88\%$. Penelitian Bourbonnais juga menunjukkan titik potong desaturasi selama 6MWT adalah $<90\%$ (sensitivitas 73% and spesifisitas 92%). Pasien Sarkoidosis dengan desaturasi $<90\%$ selama 6MWT berisiko 12 kali lebih besar untuk memiliki HP.¹³ Peneliti menyarankan semua pasien luluh paru untuk menjalani echokardiografi dan 6MWT untuk menggambarkan toleransi kardiopulmoner, kapasitas latihan. Saturasi oksigen perifer yang lebih rendah mengindikasikan mPAP yang lebih tinggi.

KESIMPULAN

Pemeriksaan 6MWT menjadi pemeriksaan sederhana yang dapat membantu para klinisi untuk memprediksi terdapatnya HP pada pasien dengan luluh paru. Subjek dengan HP memiliki nilai 6MWT lebih rendah daripada subjek tanpa HP

dan terdapat korelasi antara jarak tempuh dalam 6 menit dengan saturasi oksigen perifer dan nilai mPAP. Peneliti menyarankan semua pasien luluh paru untuk menjalani echokardiografi dan 6MWT untuk menggambarkan toleransi kardiopulmoner, kapasitas latihan. Saturasi oksigen perifer yang lebih rendah mengindikasikan mPAP yang lebih tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Eren Ş, Eren MN, Balci AE. Pneumonectomy in children for destroyed lung and the long-term consequences. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126:574-81.
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.
3. Sajkov D, Mupunga B, Bowden JJ, Petrovsky N. Pulmonary Hypertension in chronic lung diseases and/or hypoxia. *Pulm Hypertens.* 2013.p.21-45.
4. Peacock A. Pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2013;22:20-5.
5. Gali N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30:2493-537.
6. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-7.
7. Sivaranjini S, Vanamail P, Eason J. Six Minute Walk Test in People with Tuberculosis Sequelae. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal.* 2010;21:4-10.
8. McGavin CR, Artvinli M, Naoe H, McHardy CJ. Dyspnea, disability, and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. *BMJ.* 1978;2:241-3.
9. Seeger W, Adir Y, Barberà JA. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *JACC.* 2013;26:1-5.
10. Fowler RM, Gain KR, Gabbay E. Exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Med.* 2012;2012:1-7.
11. Saglam M, Vardar-Yagli N, Savci S. Functional capacity, physical activity, and quality of life in

- hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:423-8.
12. Minai OA, Santacruz JF, Alster JM, Budev MM, McCarthy K. Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*. 2012;106:1613-21.
13. Bourbonnais JM, Samavati L. Clinical predictor of pulmonary hypertension in. *Sarcoidosis. Eur Respir*. 2008;32:296-302.

Hubungan Riwayat Merokok dan Keberhasilan Pengobatan Fase Intensif Pasien Tuberkulosis Paru di RSUD Dr Zainoel Abidin Banda Aceh

Risa Fitria¹, Feni Fitriani Taufik¹, Dewi Behtri Yanifitri²

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUP Persahabatan, Jakarta

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, RSUD Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh

Abstrak

Latar belakang: Banyak penyakit yang dihubungkan dengan merokok seperti penyakit keganasan, kardiovaskuler, diabetes mellitus (DM), penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), arthritis, impotensi, infertilitas, alzheimer, tuberkulosis (TB) dan lainlain. Merokok terbukti mengganggu bersihan mukosilier dan berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya TB paru. Konversi sputum merupakan indikator penting untuk melihat keberhasilan pengobatan TB. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan riwayat merokok dan keberhasilan pengobatan fase intensif tuberkulosis paru di RSUD.

Metode: Desain penelitian kohort prospektif yang dilakukan pada pasien TB paru basil tahan asam (BTA) positif (+) perokok dan bukan perokok yang berkunjung ke Pelayanan Tuberkulosis Terpadu (PTT) yaitu poli rawat jalan dan ruang rawat inap infeksi paru RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh dari 1 November 2015 hingga Februari 2016.

Hasil: Total 38 subjek dibagi ke dalam 2 kelompok (19 subjek perokok dan 19 subjek bukan perokok), semua subjek perokok adalah laki-laki sedangkan subjek bukan perokok terdiri dari laki-laki dan perempuan. Hasil penelitian bulan pertama ($p=0,009$) didapatkan subjek yang bukan perokok konversi sputum BTA berjumlah 14 orang (73,7%) dan 5 orang tidak konversi, sedangkan pada subjek perokok 6 orang (31,6%) yang konversi dan 13 orang (68,4%) tidak konversi. Pada bulan kedua ($p=0,202$), lebih dari setengah jumlah subjek yang bukan perokok konversi sputum BTA berjumlah 17 orang (89,5%) dan 2 orang (10,5%) yang tidak konversi sedangkan pada subjek perokok yang konversi berjumlah 14 orang (73,7%) dan 5 orang (26,3%) yang tidak konversi. (*J Respir Indo. 2018; 38: 232-8*)

Kesimpulan: Terdapat hubungan bermakna antara kebiasaan merokok terhadap konversi sputum BTA bulan I.

Kata kunci: TB paru, merokok, konversi sputum

The Association Between Smoking History and Intensive Phase Treatment Success of Pulmonary Tuberculosis Patients in Dr. Zainoel Abidin Hospital Banda Aceh

Abstract

Background: Many diseases are associated with smoking such as malignant disease, cardiovascular, diabetes mellitus (DM), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), arthritis, impotence, infertility, Alzheimer's Disease, tuberculosis and others. Smoking is proven to disrupt the ciliary mucosal clearance and it is associated with an increased risk of pulmonary tuberculosis. Sputum conversion is an important indicator to assess the success of TB treatment. This study aims to determine the relation between smoking history and the success intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis at Dr Zainoel Abidin Hospital.

Method: Prospective cohort study in patients with pulmonary tuberculosis acid-fast bacilli (AFB) positive (+) smokers and non smokers who visited the Integrated Tuberculosis Care (PTT), at outpatient and inpatient pulmonary infection RSUD Dr. Zainoel Abidin hospital Banda Aceh from 28 November 2015 until 1 February 2016.

Results: A total of 38 subjects were divided into 2 groups (19 subjects with 19 subjects smokers and non-smokers). All subjects smokers are male while nonsmoker subjects consisted of male and female. The results of the first month study ($p=0.009$), there are 14 non smoker subjects with AFB conversion (73,7%) and 5 subjects without AFB conversion. Among smoking subjects there are 6 subjects (31.6%) with AFB conversion and 13 subjects (68.4%) without AFB conversion. In the second month ($p=0,202$), more than half subjects who are non smokers had AFB conversion, 17 subjects (89.5%) and 2 subjects (10.5%) had no AFB conversion. In smokers group there are 14 subjects (73.7%) had AFB conversion and 5 subject (26.3%) had no conversion.

Conclusion: There was a significant relation between smoking habit and the occurrence of first-month AFB sputum. (*J Respir Indo. 2018; 38: 232-8*)

Keywords: Pulmonary tuberculosis, smoking, sputum conversion

Korespondensi: Risa Fitria

Email: risakagi@gmail.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyebab utama kematian diantara berbagai penyakit infeksi. Laporan dari *World Health Organization* (WHO) dalam *Global Tuberculosis Report* 2013 diperkirakan terdapat 8,6 juta kasus baru TB dan 1,3 juta kematian akibat TB selama tahun 2012.¹ Indonesia merupakan negara dengan beban TB tertinggi kedua setelah India, melampaui Cina. Keberhasilan pencapaian program TB yang baik di negara dengan beban TB tinggi seperti Cina, India, Indonesia, Nigeria dan Afrika Selatan akan secara bermakna mempengaruhi capaian target eliminasi TB.¹ Rokok tembakau diperkirakan turut menyebabkan kematian lebih dari 5 juta orang setiap tahun di seluruh dunia. Diperkirakan tahun 2030 rokok akan membunuh lebih dari 8 juta orang setiap tahun di seluruh dunia dan 80% terjadi pada negara-negara dengan pendapatan perkapita rendah hingga sedang.² Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 Aceh menempati urutan ke 25 kasus TB di Indonesia dengan usia pertama kali merokok sebesar 1,7% pada usia 5-9 tahun, 17,5% pada usia 10-14 dan 43,3% pada usia 15-19 tahun.^{3,4}

Merokok menjadi penyebab utama kematian yang dapat dicegah. Berbagai usaha dilakukan untuk membantu perokok berhenti merokok namun usaha ini memiliki keberhasilan yang beragam.⁵ Lebih dari 60% perokok tinggal di 10 negara yaitu Cina, India, Indonesia, Rusia, Amerika Serikat, Jepang, Brasil, Bangladesh, Jerman dan Turki. Peningkatan yang nyata terjadi pada laki-laki usia muda. Perbedaan antara perempuan dan laki-laki berkaitan dengan penggunaan tembakau, lama penggunaan atau frekuensi penggunaan yang lebih rendah pada perempuan.⁶⁻¹²

METODE

Desain penelitian ini adalah kohort prospektif, dilakukan RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Pengambilan data dilakukan mulai 1 November 2015 hingga 28 Februari 2016. Populasi target penelitian ini adalah semua pasien TB paru yang didiagnosis

di Instalasi Pelayanan Tuberkulosis Terpadu (PTT) yaitu poli rawat jalan dan ruang rawat inap infeksi paru. Populasi terjangkau adalah semua pasien TB paru dewasa kasus baru dengan BTA (+). Sampel penelitian adalah semua pasien TB paru kasus baru dengan BTA (+) yang memenuhi kriteria inklusi dan telah menandatangani persetujuan dengan jumlah sampel 38 subjek. Kriteria inklusi penelitian ini adalah TB paru kasus baru dengan BTA (+) perokok dan bukan perokok, bersedia mengikuti penelitian dengan mengisi persetujuan tertulis (informed consent) dan pasien yang berobat di poli PTT (pasien rawat jalan dan pasien rawat inap). Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien TB paru dengan HIV TB dengan DM.

HASIL

Karakteristik pasien TB paru yang menjadi subjek dalam penelitian ini terdiri dari perokok, bukan perokok, jenis kelamin, umur dan tingkat pendidikan. Karakteristik lainnya pada subjek TB paru adalah indeks brinkman, skor fagerstrom, jenis rokok dan pola hisapan. Pada penelitian ini didapatkan subjek perokok berjumlah 19 orang dan bukan perokok berjumlah 19 orang. Jenis kelamin laki-laki sebanyak 28 orang (72,%), umur terbanyak adalah 20-30 tahun berjumlah 14 orang (36,8%). Tingkat pendidikan terbanyak adalah pendidikan menengah berjumlah 19 orang (50%) (Tabel 1).

Karakteristik lain pada subjek TB paru adalah lama berhenti merokok, indeks brinkman, skor fagerstrom, jenis rokok dan pola hisapan. Karakteristik berdasarkan lama berhenti merokok didapatkan sebanyak 12 orang (31,6%) berhenti merokok ≤ 1 minggu dan 7 orang (18,42%). Indeks Brinkman terbanyak adalah indeks Brinkman ringan berjumlah 10 orang (26,3 %). Skor Fagerstrom terbanyak adalah skor Fagerstrom rendah berjumlah 11 orang (28,9%). Jenis rokok terbanyak adalah rokok kretek berjumlah 8 orang (21,1%). Pola hisapan terbanyak adalah pola hisapan dangkal berjumlah 10 orang (26,3 %) (Tabel 2).

Konversi sputum BTA bulan I dari 38 subjek setelah OAT adalah 20 orang (52,6%) dan 18 orang (47,4%) tidak mengalami konversi. Setelah OAT bulan kedua menunjukkan peningkatan bermakna subjek

yang mengalami konversi sputum BTA yaitu 31 orang (81,6%) dan tidak konversi berjumlah 7 orang (18,4%). Proporsi subjek terhadap konversi sputum BTA bulan I dan II dapat dilihat pada Grafik 1.

Subjek perokok yang mengalami konversi sputum BTA bulan I berjumlah 6 orang (31,6%) dan 13 orang (68,4%) tidak konversi. Subjek bukan perokok mengalami konversi sputum BTA lebih dari setengah jumlah sampel sebanyak 14 orang (89,5%) dan 2 orang (10,5%) yang tidak konversi. Pada bulan II menunjukkan bahwa subjek perokok yang mengalami konversi sputum BTA berjumlah 14 orang (73,7%) dan 5 orang (26,3%) yang tidak konversi.

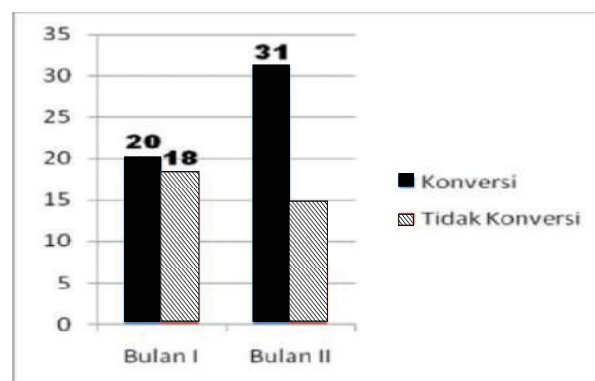
Tabel 1. Karakteristik subjek berdasarkan perokok, bukan perokok, jenis kelamin, umur dan tingkat pendidikan

Karakteristik Subjek	Frekuensi	Persentase (%)
Kelompok		
Perokok	19	50
Bukan perokok	19	50
Jenis kelamin		
Laki-laki	28	72,7
Perempuan	10	28,3
Umur		
20-30	14	36,8
31-40	10	27,2
41-50	8	22
51-60	5	13,8
61-70	1	0,2
Tingkat pendidikan		
Rendah	3	7,9
Menengah	19	50
Tinggi	16	42,1

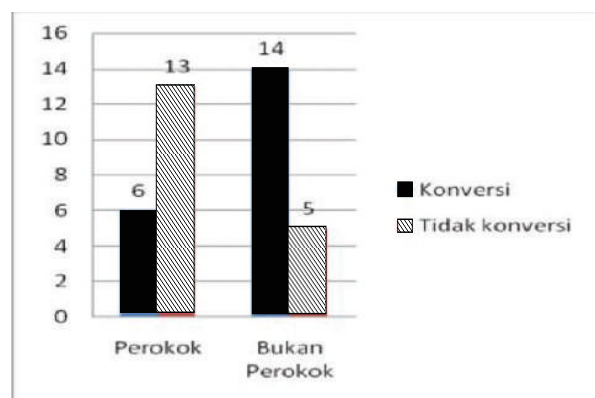
Tabel 2. Karakteristik subjek berdasarkan lama berhenti merokok, indeks brinkman, skor fagerstrom, jenis rokok dan pola hisapan

Karakteristik Subjek	Frekuensi	Persentase (%)
Lama berhenti merokok		
≤ 1 minggu	12	31,6
≥ 2 minggu	7	18,42
Indeks Brinkman		
Ringan	10	26,3
Sedang	4	10,5
Berat	5	13,2
Skor Fagerstorm		
Rendah	11	28,9
Sedang	5	13,2
Tinggi	3	7,9
Jenis rokok		
Campuran	6	15,8
Kretek	8	2,1
Putih	5	13,2
Pola hisapan		
Dangkal	10	26,3
Sedang	4	10,5
Dalam	5	13,2

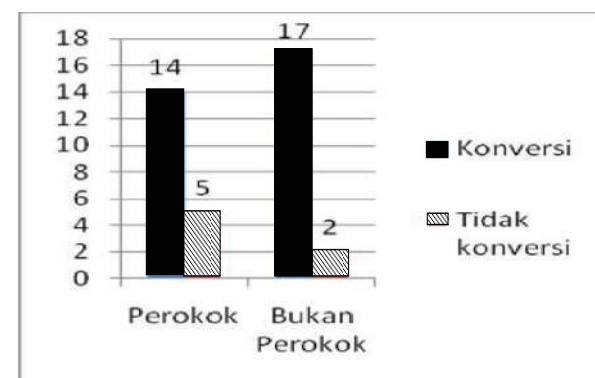
Subjek bukan perokok mengalami konversi sputum lebih dari setengah jumlah sampel sebanyak 17 orang (89,5%) dan 2 orang (10,5%) yang tidak konversi. Proporsi konversi sputum BTA bulan I dan II pada perokok dan bukan perokok dapat dilihat pada Grafik 2 dan 3.



Grafik 1. Karakteristik subjek dan konversi sputum BTA bulan I dan II



Grafik 2. Riwayat merokok dan konversi sputum BTA bulan I



Grafik 3. Riwayat merokok dan konversi sputum BTA bulan II

Perhitungan statistik memperlihatkan terdapat hubungan bermakna antara riwayat merokok dan konversi sputum BTA bulan I dengan nilai $p=0,009$. Hubungan riwayat merokok dan konversi sputum BTA bulan II didapatkan nilai $p=0,202$ yang menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara riwayat merokok dan konversi sputum BTA bulan II. Hubungan jenis rokok dan konversi sputum BTA bulan I menunjukkan nilai $p=0,282$ yang berarti tidak terdapat hubungan bermakna antara jenis rokok dan konversi sputum BTA bulan I demikian pula hubungan jenis rokok dan konversi sputum BTA bulan II dengan nilai $p=0,256$ yang berarti tidak terdapat hubungan bermakna antara jenis rokok dan konversi sputum (Tabel 3).

Statistik menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara pola hisapan rokok dan konversi sputum BTA bulan I ($p=0,77$), demikian pula hubungan pola hisapan dan konversi sputum BTA pada bulan

II menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna ($p=0,96$). Uji statistik tidak menemukan hubungan yang bermakna antara indeks Brinkman dan konversi sputum BTA bulan I dengan nilai $p=0,41$. Hasil ini juga sama pada bulan II dengan nilai $p=0,45$ yang berarti tidak terdapat hubungan bermakna kedalaman pola hisapan dan konversi sputum BTA bulan II (Tabel 3). Perhitungan statistik menunjukkan tidak terdapat hubungan antara skor Fagerstrom dan konversi sputum BTA pada bulan I dengan nilai $p=0,69$.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan 19 orang perokok, 19 orang bukan perokok dan subjek laki-laki lebih dominan yaitu 28 orang (72, %). Hasil penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Zainul di Medan dengan jumlah subjek terbanyak adalah laki-laki berjumlah 65 orang (80,50%).

Tabel 3. Hasil analisis riwayat merokok dan konversi sputum BTA bulan I dan II

Status Merokok	Konversi Sputum				Total (%)	Nilai p
	Ya (n)	%	Tidak (n)	%		
Riwayat merokok						
Bulan I						0,009
Perokok	6	31,6	13	68,4	19 (100%)	
Bukan merokok	14	73,7	5	26,3	19 (100%)	
Bulan II						0,202
Perokok	14	73,7	5	26,3	19 (100%)	
Bukan perokok	17	89,5	2	10,5	19 (100%)	
Jenis rokok						
Bulan I						0,282
Campuran	3	50	3	50	6 (100%)	
Kretek	2	25	6	75	8 (100%)	
Putih	1	20	4	80	5 (100%)	
Bulan II						0,256
Campuran	4	66,7	2	33,3	6 (100%)	
Kretek	5	62,5	3	37,5	8 (100%)	
Putih	5	100	0	0	5 (100%)	
Pola hisapan						
Bulan I						0,77
Dangkal	3	30	7	70	10 (100%)	
Sedang	1	25	3	75	4 (100%)	
Dalam	2	40	3	60	5 (100%)	
Bulan II						0,96
Dangkal	7	70	3	30	10 (100%)	
Sedang	4	100	0	0	4 (100%)	
Dalam	3	60	2	40	5 (100%)	
Indeks brinkman						
Bulan I						0,41
Ringan	4	40	6	60	10 (100%)	
Sedang	1	25	3	75	4 (100%)	
Berat	1	20	4	60	5 (100%)	
Bulan II						0,45
Ringan	8	80	2	20	10 (100%)	
Sedang	3	75	1	25	4 (100%)	
Berat	3	75	2	27	5 (100%)	

Hasil penelitian ini sesuai dengan data dari WHO yang melaporkan prevalens TB paru 2,3 kali lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan pada negara sedang berkembang. Hal ini diduga akibat perbedaan paparan risiko TB dan laki-laki lebih sering melakukan aktifitas sosial. Umur terbanyak adalah antara 20-30 tahun berjumlah 14 orang (36,8%). Tingkat pendidikan terbanyak adalah pendidikan menengah berjumlah 19 orang (42,1%).¹³

Pada penelitian ini memperlihatkan konversi sputum BTA bulan I dari 38 subjek setelah OAT adalah 20 orang (52,6%) dan 18 orang (47,4%) tidak konversi. Setelah bulan II OAT menunjukkan peningkatan bermakna subjek yang konversi sputum BTA yaitu 31 orang (81,6%) dan tidak konversi berjumlah 7 orang (18,4%). Hasil penelitian ini sama dengan penelitian Metanat di Iran yang mendapatkan perbedaan bermakna lama masa konversi antara perokok dan bukan perokok pada akhir bulan II yaitu 53% dan 10%. Salah satu penyebab gagal konversi adalah merokok, hal ini didukung oleh hipotesis bahwa merokok mempengaruhi pengobatan TB karena menyebabkan sistem imun berubah dan terdapatnya bukti histopatologi kerusakan paru pada perokok serta meningkatkan terjadinya infeksi paru yang lebih berat.¹⁴

Subjek perokok yang mengalami konversi sputum BTA bulan I berjumlah 6 orang (31,6%) dan 13 orang (68,4%) tidak konversi, sedangkan subjek bukan perokok lebih dari setengah subjek yang berjumlah 14 orang (73,7%) konversi sputum BTA dan 5 orang (26,3 %) yang tidak konversi. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Zainul¹³ di Medan yang mendapatkan lebih banyak konversi sputum BTA subjek bukan perokok dibandingkan subjek perokok.¹³ Jumlah perokok yang konversi sebanyak 4 orang (10,25%) sedangkan subjek bukan perokok yang tidak konversi sebanyak 34 orang (89,47%). Penyebab lain tidak konversi pada perokok adalah usia mulai merokok dan lama riwayat merokok, semakin muda usia seseorang mulai merokok maka semakin lama seseorang memiliki riwayat merokok dan semakin sulit untuk berhenti merokok. Riza di Semarang mendapatkan

hubungan bermakna antara lama riwayat merokok dengan dengan gagal konversi pasien tuberkulosis paru ($p=0,021$).¹⁵ Nilai *Odds Ratio* (OR) sebesar 4,8 artinya bahwa pasien dengan lama riwayat merokok 10 tahun berisiko 5 kali mengalami kejadian gagal konversi dibandingkan pasien dengan lama riwayat merokok < 10 tahun.^{13,15}

Hubungan riwayat merokok dan konversi sputum BTA bulan I menunjukkan hubungan bermakna antara riwayat merokok dan konversi sputum BTA bulan I dengan nilai $p=0,009$ sedangkan tidak terdapat hubungan bermakna antara riwayat merokok dan konversi sputum BTA bulan II ($p=0,202$). Hasil ini sama dengan penelitian Metanat di Iran yang mendapatkan terdapat hubungan bermakna lama konversi sputum BTA perokok dan bukan perokok (53% dan 10%).¹⁴ Rokok mengandung 4500 bahan berbahaya yang masuk kedalam tubuh dan merusak sebagian mekanisme pertahanan paru sehingga mengganggu bersihan mukosilier dan mengakibatkan terjadinya penurunan fungsi makrofag alveolar paru untuk fagositosis bakteri yang masuk. Penurunan fungsi makrofag menyebabkan sistem kekebalan tubuh menurun.¹⁴

Hubungan variabel jenis rokok dan konversi sputum BTA bulan I menunjukkan nilai $p=0,282$ dan bulan II $p=0,256$ sehingga tidak terdapat hubungan bermakna jenis rokok dan konversi sputum BTA bulan II. Penelitian Tachfouti dkk di Moroko mendapatkan bahwa kegagalan terapi OAT lebih tinggi pada perokok dibanding bukan perokok.¹⁶ Penelitian yang dilakukan di Brazil oleh Maciel dkk bahwa kegagalan konversi BTA positif pada 2 bulan pertama pemberian OAT juga ditemukan lebih tinggi pada perokok dibanding bukan perokok.¹⁷ Rokok nonfilter tidak memiliki penyaring dan memiliki kandungan nikotin yang lebih besar dibandingkan dengan rokok filter sehingga risiko masuknya nikotin ke paru pada rokok nonfilter lebih besar akan tetapi analisis bivariat menunjukkan bahwa secara statistik tidak ada hubungan yang bermakna antara jenis rokok (filter dan nonfilter) dengan $p=0,359$.

Uji statistik menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna kedalaman hisapan rokok dan konversi sputum BTA bulan I dan II. Hasil pada penelitian ini

sejalan dengan hasil penelitian Rie Kanda dkk¹ di Spanyol mendapatkan bahwa subjek TB yang merokok membutuhkan waktu lebih lama untuk konversi dengan hasil (HR 0,48;95%CI 0,25-0,94).¹⁸ Hasil penelitian ini mendapatkan tidak terdapat hubungan bermakna indeks Brinkman dan konversi sputum BTA bulan I dan II. Penelitian oleh Pajankar dkk juga mendukung hasil penelitian ini dengan mendapatkan jumlah subjek yang konversi pada bulan I hanya 9 dari 39 subjek perokok (RR 1,0295%CI (0,59-1,77)).^{19,20} Penelitian yang dilakukan oleh Riza¹⁵ di Semarang mendapatkan hasil terdapat hubungan bermakna antara jumlah rokok yang dihisap perhari dengan dengan kejadian gagal konversi pasien TB paru. Nilai *Odds Ratio* (OR) sebesar 4,976 artinya bahwa pasien TB yang menghisap rokok 11 sampai 20 batang perhari berisiko 5 kali mengalami kejadian gagal konversi dibandingkan dengan pasien TB yang menghisap rokok 10 batang perhari dengan CI 95% =1,330-18,614. Semakin banyak jumlah rokok yang dihisap setiap hari akan semakin banyak kandungan rokok yang masuk kedalam tubuh sehingga merusak mekanisme pertahanan paru yang disebut bersihan mukosilier. Bulu-bulu getar dan bahan lain di paru yang berfungsi menahan infeksi rusak akibat asap rokok.¹⁷

Skor Fagerstrom terbanyak pada penelitian ini adalah skor Fagerstrom rendah berjumlah 4 orang tetapi tidak didapatkan hubungan bermakna antara skor Fagerstrom dan konversi sputum BTA bulan I dengan $p=0,69$. Pemeriksaan pajanan tembakau dapat diteliti lebih akurat dengan menggunakan kadar kotinin pada urin. Nikotin merupakan bahan paling potensial yang dapat mempengaruhi sistem saraf pusat. Nikotin 10 kali lebih poten dibandingkan kokain, heroin dan damfetamin. Nikotin pada asap rokok dapat mencapai otak manusia dalam waktu 7 detik setelah perokok sekali menghisap sebatang rokok.²¹ Penelitian oleh Behera dkk yang dilakukan di India menunjukkan bahwa kotinin dan nikotin pada urin merupakan indikator yang baik untuk mengetahui pajanan tembakau pada suatu populasi dengan nilai $p<0,001$ pada perokok dan $p<0,005$ pada bukan perokok.²¹ Penelitian lain dilakukan oleh

Jung dkk di Korea menggunakan kadar kotinin pada urin untuk membedakan antara perokok dan bukan perokok dan mendapatkan hasil yang bermakna dengan batas maksimal kadar kotinin pada bukan perokok pada laki-laki adalah 95,6 ng/ml dan pada perempuan sebanyak 96,8 ng/ml dengan tingkat sensitivitas 95,2% dan spesifisitas 97,1%.²² Penelitian lain oleh Nurjannah dkk di Kota Semarang menunjukkan bahwa ada hubungan negatif antara tingginya kadar kotinin dengan fungsi faal paru.²³

KESIMPULAN

Karakteristik jenis kelamin yang terbanyak pada subjek TB paru perokok dan bukan perokok adalah laki-laki. Umur subjek yang terbanyak adalah 20-30 tahun. Tingkat pendidikan terbanyak adalah pendidikan menengah. Ketergantungan nikotin subjek TB paru perokok dengan menggunakan kuesioner Fagerstrom didapatkan responden dengan skor Fagerstrom rendah. Subjek TB paru bukan perokok yang konversi pada bulan I lebih banyak dibandingkan perokok yang bermakna secara statistik.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. [Internet]. 2013 [Cited 2016 September 12]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/978924156465eng.pdf>.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional pelayanan kedokteran: Tatalaksana tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. Jakarta;2013.
3. World Health Organization. The union monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics. Geneva: WHO;2007
4. Susanto AD, Fitriani F, Ikhsan M, Antariksa B, Hudoyo A, Mansyur AK. Berhenti merokok: pedoman penatalaksanaan untuk dokter di Indonesia. Jakarta: PDPI;2011.
5. Mills EJ, Wu P, Spurdin D, Ebbert J, Wilson K. Efficacy of pharmacotherapies for short-term smoking abstinence: A systematic review and meta-analysis. Harm Reduction Journal. 2009;6:25.

6. World Health Organization. Global tuberculosis control. [Internet]. 2008 [Cited 2014 Oktober 9]. Available from: <http://www.who.int/TB/publications/globalreport/2008/en/index.html>
7. Peto R, Lopez A, Boreham J, Thun M. Mortality from smoking in developed countries, 1950–2005. [Internet]. 2009 [Cited 2014 Oktober]. Available from: <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~tobacco> (2009).
8. Salma K, Chiang C, Enarson DA, Hassmiller K, Fanning A, Gupta P. Tobacco and tuberculosis: A qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:1049-61.
9. World Health Organization. Global tuberculosis control report. [Internet]. 2011 [Cited 2014 November 17]. Available from: http://www.who.int/publications/2011/9789241564380_eng.pdf.
10. Bissell K, Fraser T, Yuan CC, Enarson DA. Smoking cessation and smokefree environment for tuberculosis patient, 2nd ed. IUATLD;2010
11. Udwadia F, Finto L. Why stop TB is incomplete without quit smoking. *Indian J Chest Allied Sci*. 2011;53:9-10.
12. Amoran O, Osiyale O, Lawal K. Pattern of default among tuberculosis patients on directly observed therapy in rural primary health care centres in Ogun State, Nigeria. *J Infect Dis Immun*. 2011;35:90-5.
13. Zainul M. Hubungan kebiasaan merokok dengan konversi sputum pasien TB paru di Klinik Jemadi Medan. Skripsi Universitas Sumatra Utara. Medan;2009.
14. Metanat M, Sharifi B, parsi M, Sanai SM. Effect cigarette smoking on sputum smear conversion time among adult new pulmonary tuberculosis patient: a study from Iran southeast. *Iranian J of Clin Infect Dis*. 2010;5:14-7.
15. Riza Luluk Listiarni. Hubungan Perilaku Merokok Dengan Kejadian Gagal Konversi Pasien Tuberkulosis Paru Di Balai Kesehatan Paru Masyarakat (Bkpm) Wilayah Semarang. Skripsi Jurusan Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Semarang. Semarang; 2015.
16. Tachfouti N, Nejari C, Benjelloun MC, Berraho M, Elfakir S, Rhazi KE. Association between smoking status, other factors and tuberculosis treatment failure in Morocco. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;6:838-43.
17. Maciel EL, Brioschi AP, Peres RL, Guidoni LM, Ribeiro FK. Smoking and 2-month culture conversion during anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:225-8.
18. Kanda, R. Nagao, T. Tho, NV. Ogawa E. Murakami, Y. Factor affecting time to sputum culture conversion in adults with pulmonary tuberculosis: A Historical Cohort Study without Censored Cases. *Plos One*. 2015;10:e0142607
19. Pajankar S, Khandekar R, Amer M, Redha M. Faktor Influencing sputum smear conversion at Once and two months of tuberculosis treatment. *Oman Med J*. 2008;23:263-8.
20. Shang S, Ordway D, Tamayo MH, Bay X, Deegan RO. Cigarette smoke increases susceptibility to tuberculosis-evidence from in vivo and in vitro Models. *J infect Dis*. 2011;203:1240-8.
21. Behera D, Uppal R, Majundar S. Urinary level of nicotine & cotinine In tobacco users. *Indian J Med Res*. 2003;118:129-33.
22. Jung S, Lee IS, Kim SB, Moon CS. Urine cotinine for assessing tobacco smoke exposure in Korean: Analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Tuberc Respir Dis*. 2012;73:p.210-8.
23. Nurjannah, Kresnowati L, Mufid A. Gangguan fungsi paru dan kadar kotinine pada urin karyawan yang terpapar asap rokok orang lain. *KESMAS*. 2014;10:43-52.

Peran Ultrasonografi Dalam Diagnosis Pneumotoraks

Mia Elhidsi, Budhi Antariksa, Dianiaty Kusumosutoyo

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

Abstrak

Diagnosis pneumotoraks tidak mudah ditegakkan pada beberapa kasus. Pemeriksaan baku emas kadangkala tidak memungkinkan. Pada situasi seperti ini, ultrasonografi (USG) toraks akan sangat membantu mengeksklusi kemungkinan komplikasi yang mengancam jiwa. Sensitivitas dan spesifisitas ultrasonografi toraks lebih baik dibandingkan dengan fototoraks. Empat sonogram untuk menginklusi dan mengeksklusikan pneumotoraks adalah lung sliding, lung pulse, B-lines dan lung point. (*J Respir Indo. 2018; 37: 239-43*)

Kata kunci: Ultrasonography, pneumotoraks, lung sliding, B-lines, lung point

The Role of Thoracic Ultrasound in Diagnosing Pneumothorax

Abstract

Diagnosis of a pneumothorax in some cases can be difficult. Traditional gold-standard modalities may not be available or feasible to institute. In this situation, thoracic sonography for pneumothorax can be especially helpful, allowing a method of quickly ruling out this potentially life-threatening complication. Its sensitivity and specificity of ultrasound is higher than conventional chest x-ray. The four sonograms useful to diagnose pneumothorax and their usefulness in ruling in and ruling out the condition are lung sliding, lung pulse, B-lines and lung point. (*J Respir Indo. 2018; 37: 239-43*)

Keywords: ultrasonography, pneumothorax, lung sliding, B-lines, lung point

PENDAHULUAN

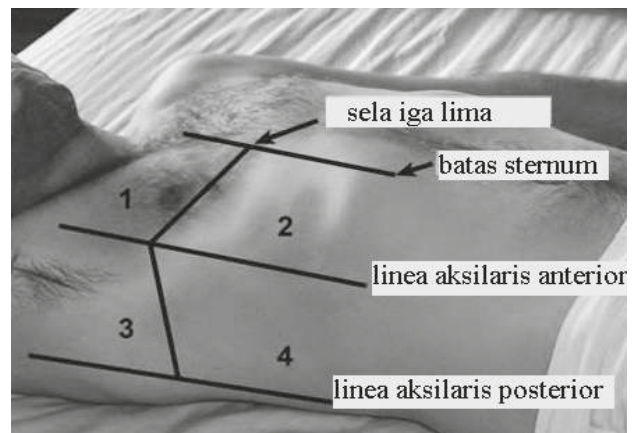
Pneumotoraks merupakan kasus gawat darurat napas yang dapat mengancam jiwa dan membutuhkan penanganan segera. Berbagai penyakit paru, tindakan intervensi paru, penggunaan ventilasi mekanis atau trauma toraks dapat mencetuskan pneumotoraks spontan.¹ Diagnosis pneumotoraks ditegakkan berdasarkan anamnesi, pemeriksaan fisis dan foto toraks. Sensitivitas foto toraks anteroposterior dalam mendiagnosis pneumotoraks adalah sekitar 25-75% namun foto toraks posteroanterior juga dapat memberikan gambaran pneumotoraks yang meragukan.² Kasus seperti ini sering kali dikonfirmasi dengan *CT-scan* toraks sehingga memperlambat tatalaksana, meningkatkan risiko pneumotoraks ventil dan menambah biaya.¹⁻³ Oleh karena itu dalam satu dekade terakhir ultrasonografi (USG) toraks hadir sebagai modalitas radiologi yang lebih cepat, tepat dan praktis dalam mendiagnosis pneumotoraks.⁴

TEKNIK USG TORAKS

Ultrasonograf adalah alat diagnostik noninvasif menggunakan gelombang suara dengan frekuensi tinggi diatas 20.000 hertz yang dikirim melalui suatu alat (transduser atau probe) untuk menghasilkan gambaran struktur organ di dalam tubuh. *Probe phase-array* 2-5MHz baik untuk menggambarkan struktur yang lebih dalam seperti atelektasis, efusi pleura dan jantung. Deteksi pneumotoraks direkomendasikan menggunakan *probe* frekuensi tinggi (5-10 MHz) karena dapat menampilkan gambaran garis pleura dengan sangat baik. Meskipun demikian, *probe* manapun dapat dipakai asalkan dapat menampilkan garis pleura.^{2,3,5}

Volpicelli dkk⁸ merekomendasikan delapan zona pemeriksaan pengambilan gambar USG toraks pada kasus gawat darurat.⁸ Zona ini terdiri dari empat zona di masing-masing lapang paru. Zona 1 adalah bagian anterior atas, zona 2 adalah anterior bawah, zona 3 adalah lateral atas dan zona 4 adalah lateral basal (Gambar 1). Pada kasus terduga pneumotoraks, pemeriksaan dimulai pada sela iga tiga atau empat linea midklavikula pada posisi pasien berbaring atau sela iga dua pada pasien posisi duduk.² Pemeriksaan USG toraks hanya pada zona ini memiliki sensitivitas yang tinggi baik pada pasien kritis maupun stabil. Pada pasien yang stabil,

pemeriksaan dapat dilanjutkan ke semua zona untuk mengkonfirmasi pneumotoraks.⁶



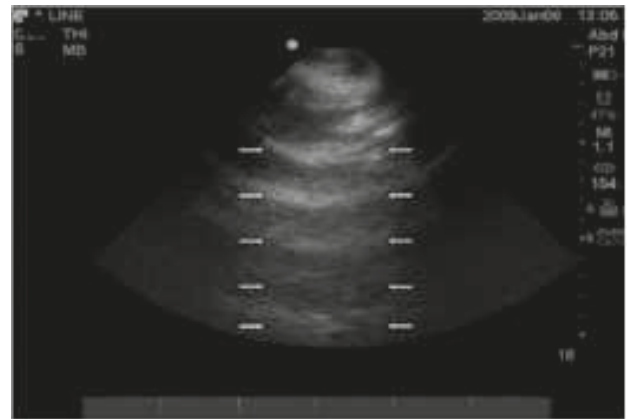
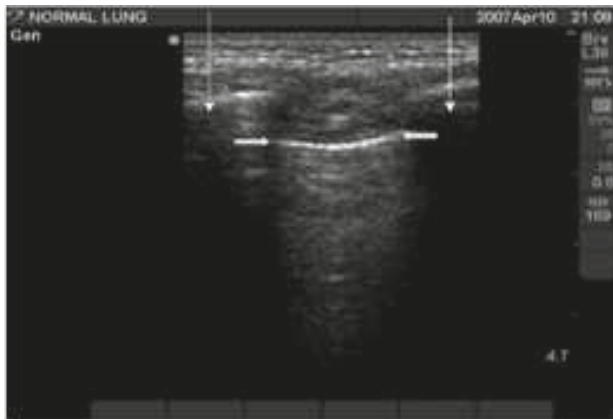
Gambar 1. Pembagian zona pemeriksaan USG toraks

Dikutip dari (6)

SONOGRAM TORAKS NORMAL

Berbagai mode dapat menghasilkan pencitraan tertentu. Mode yang penting dalam USG toraks adalah *brightness mode* (B-mode) dan *motion mode* (M-mode). *Brightness mode* digunakan untuk deteksi struktur yang diam sedangkan *probe* yang digunakan bergerak. *Motion mode* memperlihatkan struktur yang bergerak dengan *probe* yang juga bergerak sehingga dapat memperlihatkan ada/tidaknya pergerakan lapisan pleura yang sangat penting dalam diagnosis pneumotoraks.^{3,7}

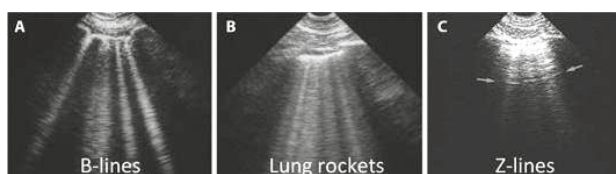
Sonogram dasar USG toraks yang dapat diidentifikasi dengan cepat adalah *bat sign* (gambar 2a). Tanda ini menunjukkan gambaran paru normal yakni terdiri dari iga atas dan bawah serta garis pleura. Garis pleura merupakan garis hiperekoik, horizontal yang menunjukkan permukaan superfisial dari pleura parietal. Garis pleura biasanya berada 0,5-2 cm di bawah bagian atas iga namun garis ini tidak bisa ditampilkan USG karena tertutup bayangan akustik iga kecuali yang berada di interkosta.^{3,9} *Lung sliding* dapat dilihat pada garis pleura ini. *Lung sliding* adalah gambaran pergeseran pleura parietal dan visceral. Pada keadaan normal, pergeseran ini mudah ditemukan saat bernapas. Pada pneumotoraks, *lung sliding* tidak ditemukan karena terdapat udara di rongga pleura. Oleh karena itu, bila didapatkan *lung sliding* maka pneumotoraks dapat dieksklusikan. Bila tidak ditemukan *lung sliding* maka kemungkinan besar terdapat pneumotoraks.^{3,4,7-9}



Gambar 2. (a). *Bat wing* pencitraan USG toraks normal dengan bayangan dua iga (panah tipis) dan garis pleura tempat terjadinya *lung sliding* (panah tebal), (b). Pencitraan sejumlah *A-lines* yang sejajar dengan garis pleura (panah)

Dikutip dari (8)

Pada tampilan *B-mode* terdapat beberapa garis yang perlu diperhatikan dalam diagnosis pneumotoraks adalah garis A (*A-lines*), garis B (*B-lines*) dan garis Z (*Z-lines*). *A-lines* merupakan garis-garis horizontal hiperekoik yang sejajar dengan garis pleura (Gambar 2b). *A-lines* menunjukkan bahwa paru mengalami aerasi dan terlihat pada paru yang normal. *B-line* merupakan garis vertikal hiperekoik yang muncul dari garis pleura yang menyebar keujung bawah layar monitor tanpa memudar.^{4,7} Garis ini dapat berupa garis tunggal atau dalam kelompok yang disebut sebagai *lung rockets* atau sering juga disebut *comet tails*. *B-lines* menunjukkan kelainan septum interlobular atau terdapat kelainan *ground glass* di daerah subpleural jika diperiksa dengan *CT scan* toraks. Kehadiran garis ini menunjukkan tidak terdapat pneumotoraks pada daerah yang diperiksa. Jenis *comet tail* lainnya adalah *Z-lines*, yakni garis hiperekoik namun lebih kecil dari *B-lines* dan semakin ke distal semakin memudar (Gambar 3).⁷



Gambar 3. Berbagai gambaran garis vertikal pada USG toraks. (a). *B-lines*, (b). *Lung rockets*, (c). *Z-lines*

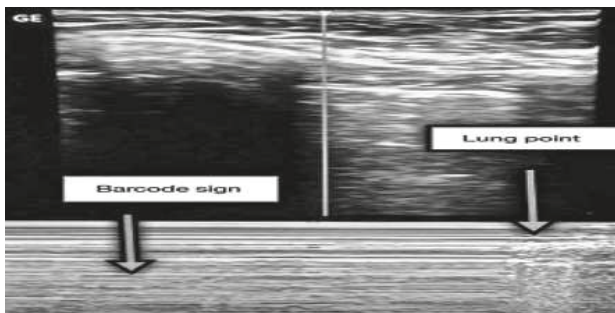
Dikutip dari (7)

SONOGRAM PNEUMOTORAKS

Pneumotoraks memberi beberapa efek terutama efek dinamik pada sonogram. Bila terdapat udara di dalam rongga pleura maka pergerakan paru berupa *lung sliding*, *lung pulse* dan *B-lines* tidak terlihat.¹⁰ Volpicelli dkk dalam *international evidence-based recommendations for point of care ultrasound* merekomendasikan tiga untuk mengeksklusikan pneumotoraks yakni *lung sliding*, *lung pulse* dan *B-lines*, sedangkan *lung point* merupakan tanda untuk menginklusikan pneumotoraks.^{10,11} Udara dalam rongga pleura jelas akan mengganggu transmisi gelombang suara sehingga *lung sliding* tidak terlihat dan hanya terlihat pleura parietal saja.^{4,78} Penelitian retrospektif Lichtenstein dkk terhadap 43 kasus pneumotoraks menyimpulkan sensitivitas tidak terlihatnya *lung sliding* untuk mendiagnosis pneumotoraks adalah 100% dan spesifisitasnya adalah 78%.¹² Gambaran lain yang dapat diidentifikasi bersama *lung sliding* adalah *B-lines*. *B-lines* sering kali terlihat dalam jumlah banyak, gambaran ini disebut *lung rockets* atau *comet tails*. Gambaran ini berasal dari singgungan antara jaringan fibrosa pleura viseral dan parietal yang akan terganggu bila terdapat udara di rongga pleura. Bila masih terlihat *B-lines* maka pneumotoraks bisa dieksklusikan.^{7,10-13}

Tanda diagnostik yang dianggap paling spesifik untuk diagnosis pneumotoraks adalah *lung point sign*.

Lung point sign menunjukkan titik batas antara pleura normal yang saling melekat dan pleura yang terpisah oleh udara di dalamnya. Gambaran tanda ini berupa pleura normal dengan *lung sliding* dan *B-lines* di satu sisi dan sisi lainnya berupa pneumotoraks dengan tidak terlihatnya *lung sliding* dan *B-lines*.² Sensitivitas *lung point* adalah 79% dan spesifisitasnya adalah 100%.¹³ Pemeriksaan di seluruh zona paru dapat menggambarkan luasnya pneumotoraks. Tanda diagnostik lain adalah *lung pulse* yakni gerakan ritmik pleura akibat kontraksi jantung. Bila terlihat tanda ini, maka pneumotoraks bisa disingkirkan.^{4,13}

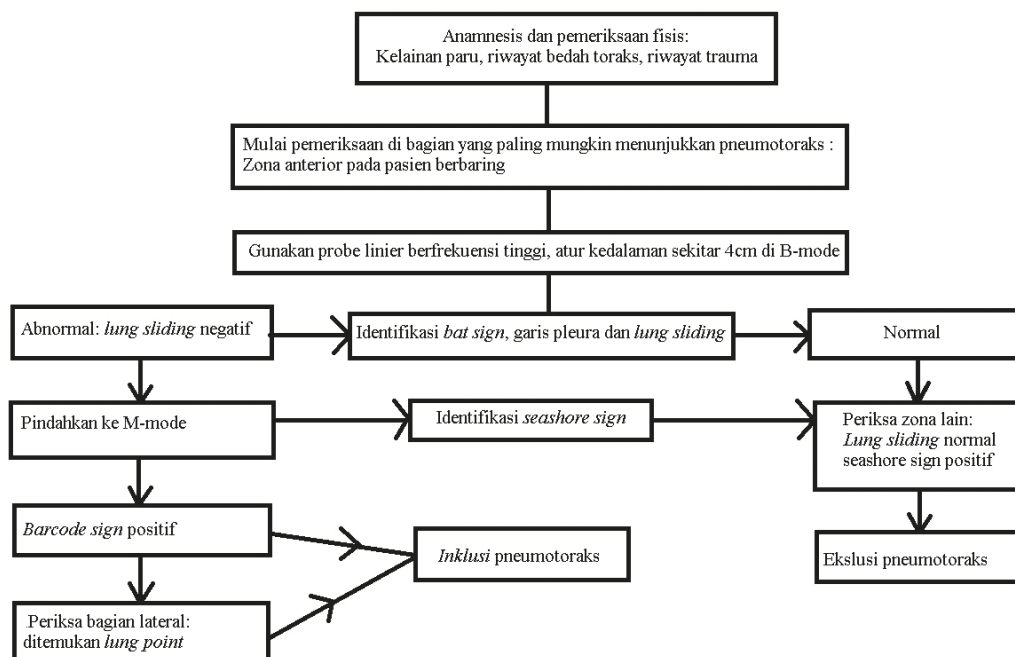


Gambar 4. Sonogram pneumotoraks: Barcode sign dan lung point
Dikutip dari (7)

M-mode dan *doppler* juga dapat digunakan untuk mengkonfirmasi *lung sliding* dan *lung pulse*.^{1,2} *M-mode* dapat memperlihatkan ritme *lung pulse* dengan baik pada bagian *lung sliding B-mode*.¹¹ Mode USG juga perlu diubah menjadi *M-mode* pada titik tidak ditemukannya *lung sliding*. Pada titik ini *M-mode* menunjukkan tanda diagnostik berupa *barcode sign* yakni hilangnya gambaran bergranul pada *seashore sign* sehingga yang terlihat hanya garis-garis horizontal (Gambar 4).^{2,7}

KETERBATASAN USG TORAKS

Emfisema subkutan maupun distensi berlebihan alveolar seperti pada pasien dengan ventilasi mekanis dapat mengganggu gambaran USG toraks. Pasien dengan lemak subkutan yang sangat tebal juga menyulitkan operator untuk mendapatkan sonogram yang baik.¹³ *Bullae* yang besar juga dapat memberikan gambaran *lung point* disertai tidak terlihatnya *lung sliding* menyerupai pneumotoraks sehingga dibutuhkan keahlian yang baik.¹⁵ Meskipun demikian beberapa laporan kasus melaporkan bahwa USG cukup akurat dalam membedakan antara *bullae*, *bleb* dan pneumotoraks.¹⁵



Gambar 5. Algoritma diagnosis pneumotoraks dengan USG

Dikutip dari (7)

KESIMPULAN

Ultrasonografi memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi, lebih cepat dan rendah radiasi dibandingkan fototoraks dalam mendiagnosis pneumotoraks. Gambaran *lung sliding*, *lung pulse* dan *B-lines* dapat menyingkirkan pneumotoraks sedangkan *lung point* dapat memastikan pneumotoraks.

DAFTAR PUSTAKA

1. Janssen JP, Noppen M, Astoul P, Porta RR. Management of spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J*. 2006;28:637–50.
2. Noble, VE. Think ultrasound when evaluating for pneumothorax. *J Ultrasound Med*. 2012;31:501–4.
3. Gillman LM, Kirkpatrick AW. Portable bedside ultrasound: the visual stethoscope of the 21st century. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2012;20:1-8.
4. Gargani L, Volpicelli G. How I do it: lung ultrasound. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:1-10.
5. Khosla R. Lung Sonography. *Sonography*. In: ThoirsK, editor. *Sonography*. 1th edition. InTech:2010.p.111-30. Available from: <http://www.intechopen.com/books/sonography/lung-sonography>6. Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G. Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Emerg Med*. 2006;24:689–96.
6. Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G. Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Emerg Med*. 2006;24:689-96.
7. Kline JP, Dionisio D, Sullivan K, Early T, Wolf J, Kline D. Detection of pneumothorax with ultrasound. *AANA Journal*. 2013;81:265-71.
8. Hakimisefat B, Mayo PH. Lung Ultrasonography. *The Open Care Med J*. 2010;3:21-5.
9. Mayo PH, Doelken P. Pleural ultrasonography. *Clin Chest Med*. 2006;27:215–27.
10. Volpicelli G. Lung sonography. *J Ultrasound Med*. 2013;32:165–71.
11. Piette E, Daoust R, Denault. Basic concepts in the use of thoracic and lung ultrasound. *Curr Opin Anesthesiol*. 2013;26:20–30.
12. Lichtenstein D, Mezière G. The BLUE-points: three standardized points used in the BLUE-protocol for ultrasound assessment of the lung in acute respiratory failure. *Crit Ultrasound J*. 2011;3:109-10.
13. Deluca C, Valentino M, Rimondi MR, Brachini M. Use of chest sonography in acute-care radiology. *J Ultrasound*. 2008;11:125-34.
14. Christopher G, Nelson M. Bleb Point: A Mimicker of pneumothorax in bullous lung disease. *[West J Emerg Med*. 1–3.]. [Online]. 2015 [Cited 2015 April 26]. Available from: http://escholarship.org/uc/uciem_westjem.
15. Simon BC, Paolinetti L. Cases where bedside ultrasound was able to distinguish pulmonary bleb from pneumothorax. *J Emerg Med*. 2005;29:201–5.

Indeks Penulis

A

Agus Dwi Susanto	272
Alidha Nur Rakhmani	231
Aria Kekalih	220

B

Budhi Antariksa	220
Budi Yanti	238

D

Debree Septiawan	245
------------------	-----

E

Erlina Burhan	256
---------------	-----

F

Faisal Yunus	220
--------------	-----

H

Harsini	215
---------	-----

I

I Dewa Putu Ardana	231
Iin Noor Chozin	231
Isep Supriyana	220

J

Jamal Zaini	256
-------------	-----

M

Muhammad Amin	238
Mukhtar Ikhsan	266

N

Ni Made Mertaniasih	238
---------------------	-----

R

Reviono	215
Ririen Razika Ramdhani	256

S

Soetjipto	238
Susanthy Djajalaksana	231

U

Umarudin	215
----------	-----

Y

Yanny Octavia Sally Ride	245
Yusup Subagio Sutanto	245

Indeks Subjek

A		M	
Alprazolam	245-255	<i>M. bovis</i>	238-244
<i>Asthma control test</i>	231-233, 236	<i>M. tuberculosis</i>	238-244
		MDR-TB	215-218
B		N	
<i>Bronchoalveolar lavage</i>	238-244	Nefrotoksisitas	215-218
Bronkoskopi	245-255		
D		P	
Debu	266-271	Pekerja	266-271
Demografi	238-244	Pneumokoniosis	266-271, 272-274, 279
E		Poli-fitofarmaka	231,236
Eksaserbasi	220-229	Polimorfisme genotip IL-10- 1082G/A	215
Ekspresi relatif miR-126	231-237	Proporsi	266-271
H		S	
HADS	245, 247-248, 250-251	Skor Borg yang dimodifikasi	245, 247, 249
Hitung limfosit total	256, 258-259, 262-264		
I		T	
IGRA	256-264	Tuberkulosis	266, 269-270
Indeks BODE	220-230	V	
Infeksi TB laten	256-257	VAS batuk	245, 247-250, 252
<i>International Labour Organization</i>	272-273, 278-279		
K			
Kadar eosinofil,	231-237		
Kanker paru	256-265		
Klasifikasi	272-274, 277-279		
Klinis	238-244		
Kualitas hidup	220-221, 228-230		

UCAPAN TERIMA KASIH KEPADA REVIEWER TAHUN 2018

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

1. Prof. dr. Menaldi Rasmin, Sp.P(K)

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

2. Prof. dr. Taufik Sp.P (K)

(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang)

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

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

4. Prof. Dr. dr. Muhammad Amin, Sp.P (K)

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

5. dr. Achmad Hudoyo, Sp.P(K)

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

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

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

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

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

8. Fariz Nurwidya, M.D, Ph.D, FAPSR

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

9. Dr.dr. Hj. Amira Permatasari Tarigan, MKed.(Paru), Sp.P(K)

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

10. dr. Budhi Antariksa, Ph.D, Sp.P(K)

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

11. Dr. Hardisman, MHID, DrPH

(Bagian Kedokteran Komunitas dan Bagian Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas)

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

Redaksi