

JURNAL  
**RESPIROLOGI**  
INDONESIA

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



Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin-10 1082G/A dengan Lama Awitan Nefrotoksisitas Akibat Obat Anti-tuberkulosis pada Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)

Studi Longitudinal Faktor Prediksi Indeks BODE pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta

Polifarmaka Meningkatkan Nilai *Asthma Control Test* dan Ekspresi Relatif miR-126 Serum serta Menurunkan Kadar Eosinofil Darah Pada Pasien Asma

Perbedaan Karakteristik Demografi dan Klinis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* dari Bronchoalveolar Lavage Subjek Tuberkulosis Paru

Perbaikan Kontrol Kecemasan, Batuk, Sesak Napas dan Nyeri Pada Penatalaksanaan Bronkoskopi dengan Menambahkan Alprazolam

Proporsi Tuberkulosis Laten Pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta

Proporsi dan Gambaran Radiologi Pneumokoniosis Pada Pekerja Yang Terpajan Debu di Tempat Kerja

Dasar-dasar Pembacaan Foto Toraks sesuai Klasifikasi International Labour Organization (ILO) untuk Pneumokoniosis

# JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

---

## **SUSUNAN REDAKSI**

### **Penasehat**

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

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

Feni Fitriani

### **Wakil Pemimpin Redaksi**

Winariani

### **Anggota Redaksi**

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

Irandi Putra Pratomo

Fanny Fachrucha

### **Sekretariat**

Yolanda Handayani

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

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

### **Alamat Redaksi**

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

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

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

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

### **Diterbitkan Oleh**

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

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

### **Jurnal Respiriologi Indonesia**

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

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

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

## Petunjuk bagi Penulis

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

### Petunjuk pengiriman makalah

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

### Penulisan makalah

1. Makalah termasuk tabel, gambar dan daftar pustaka diketik 1,5 spasi pada kertas kwarto (ukuran 21,5x28 cm), dengan jarak tepi kiri dan kanan masing-masing 2,5 cm. Halaman pertama diawali dengan judul, kemudian nama penulis dan lembaga/ instansi kerja penulis, dilanjutkan dengan isi makalah. Setiap halaman diberi

nomor secara berurutan dimulai dari halaman pertama sampai dengan halaman terakhir.

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

daftar pustaka), serta ijin tertulis dari penerbit yang bersangkutan. Jumlah tabel dan gambar yang dilampirkan maksimal 6 buah.

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

Contoh cara menuliskan rujukan

#### **Buku**

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

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

#### **Buku dengan editor**

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

#### **Jurnal**

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

#### **Tesis**

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

#### **Organisasi sebagai sumber**

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

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

#### **Materi Elektronik**

The Highland Council. The Learning Environment. [Online].2010 [Cited 2011 November 28]. Available from:[http://www.highlandschoolsvirtualib.org\\_uk/ltt/inclusive\\_enjoyable/environment.htm](http://www.highlandschoolsvirtualib.org_uk/ltt/inclusive_enjoyable/environment.htm)

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

## Instruction for Authors

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

### Paper submission

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

### Paper preparation

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

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

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

unfamiliar abbreviations on the table should be written as footnotes. If table is copied from other published paper; it should be explained as “copied from” (names of authors and number in the references), and had written permission from the publisher. The number of table and picture should not exceed 6 pieces.

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

The examples of references :

#### **Book**

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

#### **Book with editor**

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

#### **Journal**

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

#### **Thesis**

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

#### **Organization resources**

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

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

#### **Electronic resources**

The Highland Council. The Learning Environment. [Online].2010 [Cited 2011 November 28]. Available from:[http://www.highlandschoolsvirtualib.org.uk/ltt/inclusive\\_enjoyable/environment.htm](http://www.highlandschoolsvirtualib.org.uk/ltt/inclusive_enjoyable/environment.htm).

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

# Surat Pernyataan Persetujuan Publikasi Artikel

Saya/kami yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : .....

Institusi : .....

Alamat : .....

No Telp /HP : .....

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

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

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

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

....., .....

(Penulis)

# JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

VOLUME 39, NOMOR 4, Oktober 2019

---

## DAFTAR ISI

---

### Artikel Penelitian

- Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin-10 1082G/A dengan Lama Awitan Nefrotoksisitas Akibat Obat Anti-tuberkulosis pada Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB) 215  
**Harsini, Reviono, Umarudin**
- Studi Longitudinal Faktor Prediksi Indeks BODE pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta 220  
**Isep Supriyana, Faisal Yunus, Budhi Antariksa, Aria Kekalih**
- Polifitofarmaka Meningkatkan Nilai *Asthma Control Test* dan Ekspresi Relatif miR-126 Serum serta Menurunkan Kadar Eosinofil Darah Pada Pasien Asma 231  
**I Dewa Putu Ardana, Susanthi Djajalaksana, Iin Noor Chozin, Alidha Nur Rakhmani**
- Perbedaan Karakteristik Demografi dan Klinis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* dari Bronchoalveolar Lavage Subjek Tuberkulosis Paru, Indonesia 238  
**Budi Yanti, Soetjpto, Ni Made Mertaniasih, Muhammad Amin**
- Perbaikan Kontrol Kecemasan, Batuk, Sesak Napas dan Nyeri Pada Penatalaksanaan Bronkoskopi dengan Menambahkan Alprazolam 245  
**Yanny Octavia Sally Ride, Yusup Subagio Sutanto, Debree Septiawan**
- Proporsi Tuberkulosis Laten Pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta 256  
**Erlina Burhan, Ririen Razika Ramdhani, Jamal Zaini**
- Proporsi dan Gambaran Radiologi Pneumokoniosis Pada Pekerja Yang Terpajan Debu di Tempat Kerja 266  
**Mukhtar Ikhsan**
- ### Tinjauan Pustaka
- Dasar-dasar Pembacaan Foto Toraks sesuai Klasifikasi International Labour Organization (ILO) untuk Pneumokoniosis 272  
**Agus Dwi Susanto**

# Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin-10 1082G/A dengan Lama Awitan Nefrotoksisitas Akibat Obat Anti-tuberkulosis pada Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)

Harsini, Reviono, Umarudin

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

## Abstrak

**Latar belakang:** Permasalahan penanggulangan tuberkulosis (TB) semakin kompleks dengan keberadaan resistensi kuman MTb terhadap OAT yang disebut MDR-TB. Polimorfisme gen IL-10 1082G/A berhubungan dengan sekresi interleukin 10 (IL-10) sebagai sitokin anti-inflamasi yang turut berperan dalam patogenesis infeksi MDR-TB. Tatalaksana MDR-TB menggunakan obat anti-TB (OAT) aminoglikosida dapat menimbulkan efek nefrotoksik. Peran protektif IL-10 dari genotip IL-10 1082G/A terhadap nefrotoksisitas akibat OAT kanamisin masih menjadi kendala.

**Metode:** Penelitian ini adalah studi kohort retrospektif pada pasien MDR-TB yang berobat di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi Surakarta dari tahun 2011-2015.

**Hasil:** Subjek penelitian sebanyak 89 pasien MDR-TB dengan polimorfisme genotip IL-10 1082G/A. Proporsi polimorfisme genotip IL-10 1082G/A genotip AA sebanyak 13,48%, GG sebanyak 4,49% dan GA sebanyak 82,02%. Pengujian statistik menyatakan bahwa pada genotip GG lebih cepat terjadi nefrotoksisitas bila dibandingkan dengan genotip GA dan AA.

**Kesimpulan:** Polimorfisme gen IL-10 1082G/A tidak berhubungan dengan lama awitan terjadinya nefrotoksisitas pada subjek MDR-TB yang diberikan kanamisin di RSUD. Dr. Moewardi (*J Respir Indo*. 2019; 39(4): 215-9)

**Kata kunci:** MDR-TB, polimorfisme genotip IL-10-1082G/A, nefrotoksisitas

## The Correlation Between Interleukin-10 1082G/A Gene Polymorphism with Nephrotoxicity Onset Secondary to Antituberculosis Treatment in Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Patients

## Abstract

**Backgrounds:** Tuberculosis controlling programme has become more complex with MDR-TB problem. Interleukin 10 (IL-10) 1082G/A gene polymorphism correlates with IL-10 secretion as anti-inflammatory cytokine which plays important role in pathogenesis of MDR-TB infection. The management of MDR-TB which used aminoglycosides could cause nephrotoxic effect to the patients. The protective role of IL-10 from IL-10 1082 G/A genotype to nephrotoxicity due to kanamycin still becomes a problem nowadays.

**Methods:** This study was a retrospective cohort study of MDR-TB patients who underwent treatment in Dr. Moewardi Hospital in 2011-2015.

**Results:** Subjects of the study were 89 MDR-TB patients with IL-10 1082 G/A genotype polymorphism. The proportions of IL-10 1082 G/A genotype were AA genotype of 13.48%, GG of 4.49%, and GA of 82.2%. Statistic test showed that the onset of nephrotoxicity in GG genotype was faster than GA and AA genotype

**Conclusions:** Interleukin 10 1082 G/A gene polymorphism had no significant correlation with nephrotoxicity onset in MDR-TB patients treated with kanamycin in Dr. Moewardi hospital. (*J Respir Indo*. 2019; 39(4): 215-9)

**Keywords:** MDR-TB, IL-10 1082 G/A genotype polymorphism, nephrotoxicity

---

**Korespondensi:** Harsini  
**Email:** harsinikusumo@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis *multidrug resistant* (MDR-TB) yang didefinisikan sebagai infeksi yang disebabkan oleh *strain Mycobacterium tuberculosis* (MTb) yang resisten terhadap isoniazid dan rifampisin masih menjadi masalah pemberantasan tuberkulosis (TB).<sup>1,2</sup> Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyebutkan bahwa kasus baru MDR-TB di dunia diperkirakan mencapai angka 480.000 pada tahun 2015. Insiden MDR-TB di Indonesia sebesar 32.000 kasus pada tahun 2015 yang menduduki peringkat keempat setelah India, Cina, dan Rusia.<sup>3</sup>

Pengobatan MDR-TB menggunakan setidaknya empat obatantituberkulosis (OAT) dengan isolat MTb yang masih sensitif termasuk OAT injeksi lini kedua. Semua obat suntik lini kedua bersifat bakterisidal dan berpotensi menimbulkan efek samping. Obat injeksi lini kedua yang digunakan dalam rejimen terapi adalah kanamisin, capreomisin, dan amikasin yang dikenal sebagai aminoglikosida (AG). Kanamisin adalah obat suntik lini kedua yang digunakan dalam regimen standar di Indonesia.<sup>1</sup> Tinjauan pustaka oleh Caminero memiliki hipotesis bahwa capreomisin adalah pilihan pertama obat injeksi lini kedua dalam terapi MDR-TB.<sup>4</sup>

Aminoglikosida adalah penyebab *acute kidney injury* (AKI) nefrotoksik yang paling sering digunakan mengobati infeksi MDR-TB dan endokarditis.<sup>5</sup> Aminoglikosida terakumulasi pada sel tubulus proksimal yang mengganggu metabolisme fosfolipid, menyebabkan kematian sel epitel tubular dan nekrosis tubular akut.<sup>6</sup> *Acute kidney injury* akibat AG mengakibatkan mortalitas tinggi pada rumah sakit dengan perawatan lama dan berkembang menjadi *chronic kidney disease* (CKD).<sup>7,8,9</sup>

Vasokonstriksi ginjal dan kontraksi mesangial yang disebabkan oleh AG berkontribusi terhadap gangguan fungsi ginjal.<sup>5</sup> Frekuensi nefrotoksitas dengan obat aminoglikosida bervariasi dari 0 sampai 50%.<sup>10,11</sup> Pada pasien lanjut usia dengan penyakit multisistemik dapat mengakibatkan frekuensi nefrotoksitas sebesar 50% sedangkan pasien yang dirawat di ICU sebesar 76%.<sup>5</sup>

Interleukin-10 (IL-10) berperan penting dalam fisiologi ginjal normal, selama cedera ginjal akut dan dalam perkembangan menjadi ginjal kronik. Sel mesangial adalah sumber utama IL-10 pada ginjal orang dewasa normal.<sup>12</sup> Interleukin-10 bekerja pada *transforming growth factor-β* (TGF-β) dan *Cystatin C* (Cyst C). *Transforming growth factor-β* dan Cyst C secara terpisah mempengaruhi sintesis dan aktivasi IL-10. *Transforming growth factor-β* menginduksi ekspresi Cyst C. *Cystatin C* bertindak sebagai antagonis TGF-β yang mencegah pengikatan TGF-β ke reseptornya dan dengan demikian menghambat aktivitasnya. *Cystatin C* berperan penting dalam respons fase cedera ginjal akut yang cepat dan agresif, sedangkan TGF-β mendorong proses yang lebih lambat menyebabkan ginjal kronik dan penyakit ginjal *stage* akhir. Peran utama antara IL-10 dan TGF-β, IL-10 dan Cyst C, Cyst C dan TGF-β adalah untuk menginstruksikan dan mengatur tingkat respons ginjal terhadap cedera primer. Respons ini antara lain mengontrol proliferasi sel mesangial, akumulasi matriks ekstraselular, masuknya sel mononuklear, glomerulosklerosis dan fibrosis tubular.<sup>12</sup>

Gen IL-10 terletak pada kromosom 1 q31-q32. Penelitian menunjukkan bahwa alel G polimorfisme IL-10 rs 1800896 dikenal sebagai (1082 G/A) berhubungan dengan peningkatan produksi IL-10, sedangkan alel A berhubungan dengan berkurangnya produksi IL-10 yang disebut genotip rendah.<sup>13</sup>

## METODE

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan desain kohort retrospektif yang dilakukan pada bulan Maret 2018 terhadap pasien MDR-TB yang berobat di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi Surakarta pada tahun 2011-2015. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *purposive sampling*. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien MDR-TB yang berusia  $\geq 18$  tahun. Pasien MDR-TB dengan data yang tidak lengkap serta ada riwayat nefrotoksitas akut maupun kronik tidak diikutsertakan dalam penelitian ini. Data diambil dari rekam medis yaitu

jenis kelamin, usia, indeks massa tubuh (IMT), awitan nefrotoksisitas, kadar kreatinin, yang digabungkan bersama data hasil pemeriksaan polimorfisme gen IL-10 1082G/A. Hubungan antara polimorfisme gen IL-10 1082 dengan terjadinya nefrotoksisitas secara bivariat dianalisis dengan uji *chi square*. Semua perhitungan dilakukan dengan program komputer SPSS 21.0. Pengujian data dinyatakan bermakna apabila menghasilkan  $P < 0,05$ .

## HASIL

Observasi data catatan medis dari 89 pasien MDR-TB diperoleh data demografi nilai rerata umur pada kelompok yang tidak terjadi nefrotoksisitas sebesar 40,14 tahun (standar deviasi 10,71 tahun) dan yang terjadi nefrotoksisitas sebesar 40,44 tahun (standar deviasi 13,94 tahun). Jenis kelamin perempuan yang tidak terjadi nefrotoksisitas sebanyak 29 orang (69%) dan yang terjadi nefrotoksisitas sebanyak 13 orang (31,0%). Jenis kelamin laki-laki yang tidak mengalami nefrotoksisitas sebanyak 35 orang (74,5%) dan yang mengalami nefrotoksisitas sebanyak 12 orang (25,5%).

Tabel 1. Data Karakteristik Demografi

Variabel	Nefrotoksisitas		P
	Tidak	Ya	
Umur	40,14±10,71	40,44±13,94	0,914
Jenis Kelamin			
Perempuan	29(69,0%)	13(31,0%)	0,570
Laki-laki	35(74,5%)	12 (25,5%)	
Berat Badan	44,40±8,30	44,96±11,57	0,799
Tinggi Badan	162,27±6,83	161,24±6,62	0,522
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	16,79±10,71	17,15±3,71	0,600

Ket: IMT=indeks massa tubuh

Pasien MDR-TB mempunyai berat badan rerata 44,40 kg (standar deviasi 8,30 kg) pada kelompok yang tidak terjadi nefrotoksisitas dan yang terjadi nefrotoksisitas 44,96 kg (standar deviasi 8,30 kg). Rerata IMT subjek MDR-TB yang tidak terjadi nefrotoksisitas sebesar 16,79 kg/m<sup>2</sup> (standar deviasi 10,71 kg/m<sup>2</sup>) dan IMT pada kelompok yang terjadi nefrotoksisitas sebesar 17,15 kg/m<sup>2</sup> (standar deviasi 3,71 kg/m<sup>2</sup>). Hal ini mengindikasikan bahwa rerata subjek memiliki status gizi kurang baik pada kelompok yang terjadi nefrotoksisitas maupun kelompok yang tidak.

Uji statistik memperoleh nilai *P* untuk seluruh variabel demografi adalah  $>0,05$  sehingga secara demografi sampel bersifat homogen atau setara. Karakteristik demografi subjek penelitian selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Awitan nefrotoksisitas dikelompokkan menjadi 2 yaitu awitan  $<2$  bulan dan  $>2$  bulan. Nilai 2 bulan diambil dari saat pemeriksaan berkala pada MDR-TB yaitu tiap bulan. Polimorfisme gen IL-10 1082G/A pada kelompok GG dengan awitan  $<2$  bulan diperoleh 1 orang (25%) dan  $>2$  bulan sebanyak 3 orang (75%). Polimorfisme gen IL-10 1082G/A pada kelompok GA dengan awitan  $<2$  bulan didapatkan sebanyak 58 orang (79,5%), lebih besar dari awitan  $>2$  bulan yaitu 15 orang (20,5%) sedangkan pada kelompok AA didapatkan yang awitan  $<2$  bulan sebanyak 9 orang (75%) dan  $>2$  bulan sebanyak 3 orang (25%).

Uji statistik memperoleh hasil genotip GG dan GA cenderung menjadi faktor risiko karena nilai  $RR > 1$ , akan tetapi hasil uji *chi square* menunjukkan nilai  $P > 0,05$ , yang berarti bahwa genotip GG dan GA bukan faktor risiko dari awitan  $\leq 2$  bulan, atau dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara polimorfisme gen IL-10 1082G/A dengan awitan nefrotoksisitas pada pasien MDR-TB di RS Dr. Moewardi. Hubungan polimorfisme gen IL-10 1082G/A dengan awitan nefrotoksisitas dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hubungan antara Polimorfisme Gen IL-10 1082G/A dengan Awitan Nefrotoksisitas pada Pasien MDR-TB

L-10-1082G/A	Awitan		RR	P
	$<2$ bulan	$>2$ bulan		
GG	1 (25,0%)	3 (75,0%)	3,542 (0,549-22,852)	0,193
GA	6 (8,2%)	67 (91,8%)	1,315 (0,170-10,182)	0,791
AA	0 (0,0%)	12 (100,0%)	Reference	

Secara statistik dapat dilihat bahwa nilai awitan pada polimorfisme IL-101082G/A di kelompok GG mempunyai nilai rerata sebesar 2,582±2,582, kelompok GA sebesar 1,33±2.85 dan kelompok AA sebesar 1,48±3,74 dengan nilai  $P=0,159$  ( $>0,05$ ) yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna dari ketiga kelompok polimorfisme gen IL-10-1082G/A. Akan tetapi awitan yang paling cepat

adalah pada kelompok GG disusul GA dan AA.

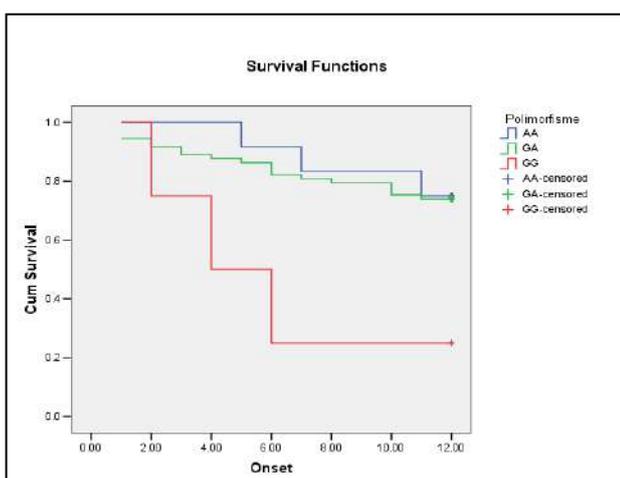
Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa polimorfisme gen IL-10 1082G/A genotip AA mengalami nefrotoksitas lebih lama bila dibandingkan dengan genotip GG dan GA. Perbedaan nilai polimorfisme IL-10 1082 dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Perbedaan Lama Awitan Nefrotoksitas Polimorfisme Gen IL-10 1082G/A

IL-10-1082G/A	N	Rerata	SD	P
GG	3	4,00	2,00	0,378
GA	19	5,11	3,47	
AA	3	7,67	3,06	

Analisis ketahanan kejadian nefrotoksitas 12 bulan pada pengobatan TB MDR berdasarkan gen polimorfisme sebagai berikut:

- Selama 12 bulan dari 4 pasien dengan genotip GG yang terjadi nefrotoksitas adalah sebesar 3 pasien. Angka ketahanan 12 bulan adalah 25,0%
- Selama 12 bulan dari 73 pasien dengan genotip GA yang terjadi nefrotoksitas adalah sebesar 19 pasien. Angka ketahanan 12 bulan adalah 74,0%.
- Selama 12 bulan dari 12 pasien dengan genotip AA yang terjadi nefrotoksitas adalah sebesar 3 pasien. Angka ketahanan 12 bulan adalah 75,0%.
- Dengan uji *Log Rank* didapatkan perbedaan bermakna antara ketiga kurva ketahanan ( $P=0,026$ ) dengan genotip GG memiliki angka ketahanan yang paling rendah dibandingkan GA dan AA.
- Angka ketahanan nefrotoksitas polimorfisme gen IL-10 1082G/A dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Kurva Ketahanan Nefrotoksitas Seluruh Pasien TB MDR Berdasarkan Gen Polimorfisme

## PEMBAHASAN

Faktor risiko terjadinya nefrotoksitas akibat AG yang diketahui meliputi deplesi volume intravaskular, sepsis, insufisiensi ginjal yang sudah ada sebelumnya, lama terapi, usia lanjut, disfungsi hati dan penggunaan obat-obat nefrotoksik lainnya.<sup>14</sup> Penelitian kami tidak mendapatkan riwayat sepsis, dehidrasi dan insufisiensi ginjal baik akut maupun kronik.

Karakteristik subjek penelitian ini adalah umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan dan IMT. Jenis kelamin laki-laki lebih banyak yaitu 47 (52,8%) dari 89 pasien bila dibandingkan jenis kelamin perempuan 42 (47,1%). Hasil penelitian ini mirip dengan yang dilaporkan Mulu W dkk tahun 2015 yaitu laki-laki sebanyak 57% wanita sebanyak 42,5% di Amhara Ethiopia.<sup>15</sup> Rerata umur pasien MDR-TB yang mengalami nefrotoksitas di RS Dr. Moewardi adalah  $40,44 \pm 13,94$  tahun. Jenis kelamin perempuan lebih banyak mengalami nefrotoksitas yaitu 13(31,0%) dari 42 orang bila dibandingkan dengan jenis kelamin laki-laki yaitu 12 (25,5%) dari 47 orang. Peneliti tidak bisa membandingkan umur dan jenis kelamin yang dihubungkan dengan nefrotoksitas karena belum dapat menemukan penelitian yang serupa.

Status IMT pada pasien yang mengalami nefrotoksitas pada penelitian ini memiliki rerata  $17,15 \text{ kg/m}^2$  (standar deviasi  $3,71 \text{ kg/m}^2$ ) yang mengindikasikan bahwa rerata pasien MDR-TB memiliki status gizi kurang menurut kriteria WHO.<sup>16</sup> Penurunan berat badan dapat terjadi pada pasien dengan penyakit kronik seperti TB. Sitokin-sitokin inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$  dan leptin dapat mempengaruhi hipotalamus sehingga terjadi penurunan nafsu makan. Penurunan masa otot juga dapat terjadi akibat peningkatan proses katabolisme protein yang disebabkan proses inflamasi kronik.<sup>17</sup>

## KESIMPULAN

Genotip GG memiliki kerentanan terhadap nefrotoksitas yang lebih tinggi bila dibandingkan genotip GA dan AA.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Katherine F, Annabel B, Anna D, Hannah MD, Dennis F, Inés G, et al. Editors. Global tuberculosis report. France: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2013.
2. Amalia L, Maidatuz Z, Soeroto AY. Comparative study of kanamycin and capremicin on potassium level of multidrug resistance tuberculosis patients at a hospital in Bandung Indonesia. *J Int Pharm Pharm Sci*. 2016;8:307-10.
3. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Switzerland: WHO; 2016. p.59-72.
4. Jose AC, Giovanni S, Alimuddin Z, Giovanni BM. Best drug treatment for multi-drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:621-9.
5. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int*. 2011;79:33-45.
6. Bell S, Davey P, Nathwani D, Marwick C, Vadiveloo T, Sneddon J, et al. Risk of AKI with gentamicin as surgical prophylaxis. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2625-32.
7. Paquette F, Bernier-Jean A, Brunette V, Ammann H, Lavergne V, Pichette V, et al. Acute kidney injury and renal recovery with the use of aminoglycosides: a large retrospective study. *Nephron*. 2015;131:153-60.
8. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *J Clin Am Soc Nephrol*. 2008;3:844-61.
9. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;79: 1361-9.
10. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martinez JA, Soriano A, Almela M, Marco F, et al. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:4833-7.
11. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract*. 2014;27:573-7.
12. Sinuani I, Averbukh Z, Gitelman I, Rapoport MJ, Sandbank J, Albeck M, et al. Mesangial cells initiate compensatory renal tubular hypertrophy via IL-10 induced TGF beta secretion: effect of the immunomodulator AS101 on this process. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;384-94.
13. Jaber BL, Prereira BJB, Bonventre JV, Balakrishnan VTS. Polymorphism of host response genes: Implications in the pathogenesis and treatment of acute renal failure. *Kidney Int*. 2005;67:14-33.
14. Anthony TG, Stanislaw PS, Charles HC, Claire M. Risk factors for aminoglycoside associated nephrotoxicity in surgical intensive care unit patients. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2011;1:17-21.
15. Mulu W, Mekonnen D, Yimer M, Admassu A, Abera B. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State. *Afr Health Sci*. 2015;2:368-77.
16. Singla R, Sharma SK, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res*. 2010;132:81-86.
17. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:461-5.
18. Fen W, Yabin Q, Yunxia T, Duizhi C, Pin C, Zhaolin X. Lack of association between cytokine gene polymorphisms and silicosis and pulmonary tuberculosis in Chinese iron miners. *J Occup Health*. 2008;50:445-54.
19. Asgharzadeh, M; Ghorghanlu, S; Rashedi, J. Association of promoter polymorphism of interleukin-10 and interferon-gamma with tuberculosis in Azeri population of Iran. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15(3):167-73.

# Studi Longitudinal Faktor Prediksi Indeks BODE pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta

Isep Supriyana<sup>1</sup>, Faisal Yunus<sup>1</sup>, Budhi Antariksa<sup>1</sup>, Aria Kekalih<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

<sup>2</sup> Departemen Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

## Abstrak

**Latar belakang:** Indeks BODE terdiri dari indeks masa tubuh (IMT), volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP<sub>1</sub>), skala sesak Modified Medical Research Council (MMRC) dan uji jalan 6 menit yang digunakan untuk memprediksi mortalitas pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Kuesioner St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) digunakan untuk menilai kualitas hidup pasien PPOK. Menurunnya kualitas hidup pasien PPOK dapat disebabkan oleh eksaserbasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara indeks BODE dengan eksaserbasi dan kualitas hidup pasien PPOK. Hipotesis penelitian ini adalah semakin tinggi indeks BODE maka semakin sering eksaserbasi dan menurunkan kualitas hidup.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain kohort prospektif yang dilakukan di RS Persahabatan pada November 2010 sampai Juni 2011. Indeks BODE dinilai pada awal kunjungan (0 bulan), bulan ke- 3, 6, 9 dan 12. Pasien mengisi lembar kerja penelitian saat awal kunjungan dan mengisi kuesioner SGRQ pada awal kunjungan, bulan ke-6 dan 12. Peneliti memonitor terjadinya eksaserbasi setiap bulannya melalui telepon, mencatat rekam medis atau saat kunjungan ke poli asma PPOK atau instalasi gawat darurat.

**Hasil:** Didapatkan 85 pasien pada kunjungan awal dengan rerata indeks BODE 4,29 dan rerata SGRQ skor total 41,41%. Setelah 12 bulan pemantauan didapatkan 52 pasien yang melengkapi pemeriksaan, 29 pasien keluar dari penelitian dan 4 pasien meninggal dunia karena PPOK atau komplikasi. Berdasarkan analisis statistik t-test, didapatkan perbedaan bermakna indeks BODE pada kelompok 1 kali eksaserbasi dengan kelompok sering eksaserbasi ( $P<0,05$ ). Terdapat perbedaan bermakna SGRQ skor total pada kelompok 1 kali eksaserbasi dengan kelompok sering eksaserbasi ( $P<0,05$ ) serta hubungan bermakna antara indeks BODE dengan skor total SGRQ ( $P=0,045$ ).

**Kesimpulan:** Indeks BODE dapat digunakan untuk memprediksi eksaserbasi dan kualitas hidup pasien PPOK. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 220-30)

**Kata kunci:** indeks BODE, eksaserbasi, kualitas hidup.

## Longitudinal Study of BODE Index as Predictive Factor of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Persahabatan Hospital Jakarta

### Abstract

**Background:** The BODE index is generally used for predicting mortality risk of COPD patients. The BODE index included the body mass index, degree of airflow obstruction (FEV<sub>1</sub>), dyspnea (MMRC questionnaire), and exercise capacity (6-minute walk test). Exacerbation of COPD associated with decreased health related quality of life (HRQoL). HRQoL has become an important outcome in respiratory patients as proved by St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). This study aim to find the correlation between BODE index with exacerbation and quality of life of COPD patients. We hypothesized that the higher BODE index score, the more frequent exacerbation occurrence and HRQoL decreased.

**Methods:** Prospective cohort study of COPD patients was conducted in Persahabatan Hospital in November 2010 till June 2011. This study assessed the BODE index (at baseline) and followed at 3, 6, 9 and 12 months. Patient were also examined with SGRQ at baseline and followed at 6 and 12 months. We monitored the occurrence of exacerbation every month by telephone, observed their medical record, or visited the COPD's clinic and emergency departement.

**Results:** Eighty-five patients were examined at baseline with mean of BODE index 4.29 and SGRQ total score 41.42%. After one year follow up 52 patients have completed examination, 29 patients have not complete examination and 4 patients died. Using t-test analysis the correlation of BODE index between single and frequent exacerbation was significant ( $P<0.05$ ), the correlation of SGRQ between single and frequent exacerbation was also significant ( $P<0.05$ ) and correlation between BODE and SGRQ was significant ( $P=0.045$ ).

**Conclusion:** BODE index can predict COPD exacerbations and HRQoL. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 220-30)

**Keywords:** exacerbation, BODE index, HRQoL.

## PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) diprediksi sebagai penyebab kematian ketiga di dunia pada tahun 2020 dan merupakan salah satu masalah kesehatan di masyarakat. Eksaserbasi dan komorbiditas berkontribusi terhadap keparahan dari PPOK. Eksaserbasi merupakan kejadian penting pada pasien PPOK karena menyebabkan efek negatif pada kualitas hidup. Inflamasi sistemik pada PPOK disebabkan oleh gangguan mekanisme stres oksidatif dan gangguan imunologi. Inflamasi sistemik disebabkan oleh tumpahan atau *spill-over* mediator inflamasi yang terjadi di paru dengan PPOK sebagai pusat prosesnya. Inflamasi sistemik ini menyebabkan berbagai manifestasi seperti pengurangan masa otot atau kaheksia, penyakit jantung iskemik, gagal jantung, hipertensi osteoporosis, depresi dan diabetes yang dapat memperburuk kualitas hidup. Sistem penderajatan indeks *body mass index*, *obstructive of airway*, *dyspnea*, *exercise capacity* (BODE) merupakan suatu skala multidimensi yang digunakan untuk mengukur lama tahan hidup pasien PPOK dan kerentanan terhadap perawatan di rumah sakit. Saat ini indeks BODE sangat baik digunakan untuk memprediksi risiko kematian pada pasien PPOK.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi longitudinal (kohort prospektif) yang bertujuan untuk mengumpulkan data-data faktor prediksi indeks BODE terhadap eksaserbasi dan *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) yang mempengaruhi kualitas hidup PPOK. Populasi target adalah semua pasien PPOK di RS Persahabatan, populasi terjangkau adalah semua pasien PPOK yang berobat ke Poli Asma dan PPOK di RS Persahabatan pada bulan November 2010 sampai Juni 2011. Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien PPOK yang memenuhi kriteria inklusi dan memenuhi perhitungan besar sampel minimal. Kriteria inklusi adalah laki-laki yang didiagnosis sebagai PPOK dan menyetujui *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah pasien yang diduga menderita penyakit infeksi paru akut yang

mengancam jiwa, penyakit terminal yang fatal, penyakit berat atau imunokompromais.

Penelitian ini dilakukan pada bulan November 2010 sampai Desember 2012. Periode pengambilan sampel dimulai pada bulan November 2010 sampai Juni 2011. Subjek menjalani pemeriksaan anamnesis, pemeriksaan fisis, spirometri, penghitungan indeks massa tubuh (IMT), uji jalan 6 menit, penghitungan skor sesak napas berdasarkan *Modified Medical Research Council* (MMRC) serta pengisian lembar kerja penelitian. Pemeriksaan tersebut dilakukan pada saat pertama kali datang, bulan ke-3, bulan ke-6, bulan ke-9 dan bulan ke-12. Pengisian kuesioner SGRQ dipandu oleh peneliti dan dilakukan saat pertama datang, bulan ke-6 dan bulan ke-12. Bila terjadi eksaserbasi maka pemeriksaan dilakukan setelah stabil dalam 4 minggu. Pasien PPOK menjalani tindak lanjut setiap bulan dan dinilai apakah mengalami eksaserbasi, dan bila mengalami eksaserbasi pasien dirawat atau tidak. Tindak lanjut pada pasien dilakukan melalui telepon atau menghubungi dokter poli asma dan PPOK atau instalasi gawat darurat (IGD) RS Persahabatan. Data penelitian diperoleh dengan cara mencatat status pasien eksaserbasi yang mendapatkan tambahan terapi antibiotik, kortikosteroid atau keduanya. Pasien juga diperbolehkan untuk menghubungi peneliti.

## HASIL

Terdapat 85 subjek yang diperiksa pada kunjungan awal penelitian. Selama 6 bulan pemantauan terdapat 60 subjek yang melengkapi pemeriksaan dan terbagi menjadi tiga kelompok eksaserbasi yaitu kelompok tanpa eksaserbasi 9 subjek (15%), 1 kali eksaserbasi 24 subjek (40%) dan sering (>2 kali) eksaserbasi 27 subjek (45%). Selama 12 bulan pemantauan didapatkan 52 subjek yang melengkapi pemeriksaan dan terbagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok 1 kali eksaserbasi sebanyak 26 subjek (50%) serta kelompok sering (>2 kali) eksaserbasi sebanyak 26 subjek (50%). Didapatkan 4 subjek (7,7%) meninggal dunia karena PPOK dan komplikasinya.

Tabel 1. Skor Prognostik Indeks BODE Berdasarkan Komponennya

Variabel	Poin indeks BODE			
	0	1	2	3
VEP <sub>1</sub>	≥65	50-64	36-49	≤35
Uji jalan 6 menit	≥350	250-340	150-249	≤149
Derajat sesak napas MMRC	0-1	2	3	4
Indeks Masa Tubuh	>21	≤21		

Ket: VEP<sub>1</sub>: volume ekspirasi paksa detik pertama  
MMRC: *Modified Medical Research Council*

Tabel 2. Karakteristik Subjek Pada Kunjungan Awal (n=85)

Variabel	Mean	Median	Standar Deviasi
Umur (tahun)	61,77	62,00	7,80
Indeks BODE	4,38	4,00	2,49
VEP <sub>1</sub> (%)	54,73	56,00	10,33
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	20,86	20,65	2,16
MMRC	1,83	2,00	1,02
Uji jalan 6 menit (m)	268,80	300,00	108,23
SpO <sub>2</sub> (%)	94,62	95,00	84,00
VEP <sub>1</sub> (L)	1,36	1,26	0,42
Indeks brinkman	422,75	400,00	261,27
SGRQ (%)			
Gejala	44,91	47,86	4,90
Aktivitas	53,27	54,85	9,63
Dampak	35,62	40,85	10,72
Skor total	41,62	45,94	9,17

Ket: VEP<sub>1</sub>: volume ekspirasi paksa detik pertama  
IMT: indeks massa tubuh  
MMRC: *Modified Medical Research Council*  
SpO<sub>2</sub>: saturasi oksigen  
SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*

Dari data awal didapatkan karakteristik subjek dengan penyakit penyerta yaitu 24 subjek (28,2%) menderita penyakit kardiovaskular dengan atau tanpa disertai diabetes melitus, dislipidemia dan osteoarthritis. Selebihnya 61 subjek (71,8%) tanpa penyakit penyerta. Sebanyak 18 orang (21,2%) mengikuti program rehabilitasi medis dan 67 subjek (78,8%) tidak mengikuti program rehabilitasi medis. Pada penelitian ini semua pasien adalah laki-laki dan tidak mendapatkan vaksinasi. Sebanyak 69 subjek (81,2%) menggunakan obat inhalasi steroid dan *long acting antimuscarinic agent* (LAMA) dan 16 subjek (18,8%) tidak menggunakan obat inhalasi LAMA. Subjek penelitian menggunakan inhalasi steroid dan *long acting β2 agonist* (LABA) sebanyak 22 subjek (25,9%) sedangkan subjek yang tidak menggunakan steroid dan LABA sebanyak 63 subjek (74,1%). Subjek yang berobat dengan ditanggung jaminan sosial sebanyak 70 subjek (82,4%) sedangkan dengan yang berobat dengan biaya sendiri sebanyak 15 subjek (17,6%).

Didapatkan proporsi subjek berdasarkan kuartil indeks BODE yaitu Q1 (skor BODE 0-1) 11

subjek (21,52%), Q2 (skor BODE 2-4) 14 subjek (26,92%), Q3 (skor BODE 5-6) sebanyak 12 subjek (23,07%) dan Q4 (skor BODE ≥7) sebanyak 15 subjek (28,84%). Penelitian ini mengklasifikasikan PPOK berdasarkan *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) tahun 2011 meliputi gejala, abnormalitas fungsi paru, eksaserbasi dan komorbid. Pasien dalam grup A (sedikit gejala dan risiko rendah) terdiri dari derajat obstruksi ringan dan sedang, skala MMRC 0-1 dan eksaserbasi 0-1 kali dalam setahun. Pasien grup B (banyak gejala dan risiko rendah) terdiri dari derajat obstruksi ringan sedang, skala MMRC ≥2 dan eksaserbasi 0-1 kali dalam setahun.<sup>2</sup>

Pasien grup C (risiko tinggi dan sedikit gejala) terdiri dari derajat obstruksi berat dan sangat berat, skala MMRC 0-1, dan eksaserbasi ≥2 kali dalam setahun. Pasien grup D (risiko tinggi dan banyak gejala) terdiri dari derajat obstruksi berat dan sangat berat, skala MMRC ≥2 dan eksaserbasi ≥2 kali dalam setahun. Selama 12 bulan pemantauan didapatkan kelompok PPOK berdasarkan kriteria GOLD 2011 yaitu grup A sebanyak 17 subjek (32,69%), grup B sebanyak 4 subjek (7,69%), grup C sebanyak 6 subjek (11,52%) dan grup D sebanyak 25 subjek (48,1%).

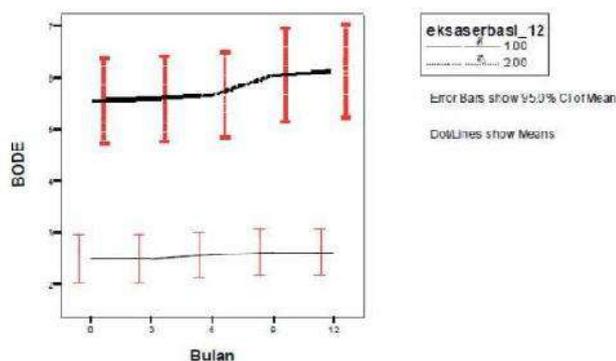
*American Thoracic Society* (ATS) membagi eksaserbasi menjadi 3 kelompok meliputi kriteria 1 yaitu ekaserbasi ringan sampai berat tapi tidak membutuhkan intervensi, kriteria 2 yaitu eksaserbasi yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dan kriteria 3 yaitu eksaserbasi yang menyebabkan pasien PPOK dirawat di ruangan *intensive care unit* (ICU). Kriteria eksaserbasi pada penelitian ini yaitu eksaserbasi derajat sedang yaitu pasien yang mengeluhkan gejala respirasi sehingga mengunjungi dokter atau unit gawat darurat dan mendapatkan terapi kortikosteroid sistemik, antibiotik atau keduanya.<sup>21</sup>

Terdapat 4 subjek yang meninggal dunia. Subjek yang meninggal memiliki rerata usia 66 tahun, rerata indeks BODE 6,2 serta rerata skor total SGRQ 46,23. Ditemukan 9 subjek (17,3%) yang mendapatkan perawatan di rumah sakit dan 43

subjek (32,7%) tidak mendapatkan perawatan di rumah sakit. Rerata indeks BODE pada subjek yang dirawat ( $n=9$ ) yaitu 5,25 dan rerata skor total SGRQ 47,24%. Pada penelitian ini tidak ditemukan subjek yang mendapatkan perawatan di ICU.

Rerata indeks BODE saat kunjungan awal kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 3, skor terendah 0 dan skor tertinggi 4. Rerata indeks BODE pada kelompok sering ( $>2$  kali) eksaserbasi adalah 6, skor terendah 2 dan skor tertinggi 9. Selama 12 bulan pemantauan didapatkan rerata indeks BODE kelompok 1 kali eksaserbasi 3, skor terendah 0 dan skor tertinggi 4 sedangkan kelompok sering ( $\geq 2$  kali) eksaserbasi ditemukan rerata 6, skor terendah 2 dan skor tertinggi 10.

Analisis *t-test* menunjukkan perbedaan bermakna antara indeks BODE kelompok 1 kali eksaserbasi dengan kelompok sering ( $\geq 2$  kali) eksaserbasi ( $P=0,001$ ). Tren analisis selama duabelas bulan menunjukkan kelompok sering eksaserbasi memiliki skor indeks BODE yang lebih tinggi serta terdapat peningkatan skor maksimal dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi yang memiliki skor indeks BODE menetap.

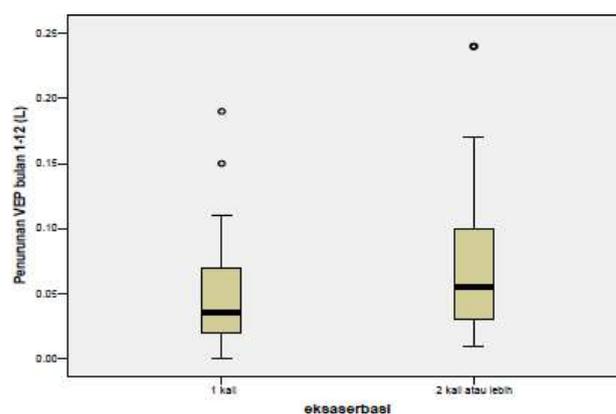


Gambar 1. Tren Indeks BODE selama 12 bulan

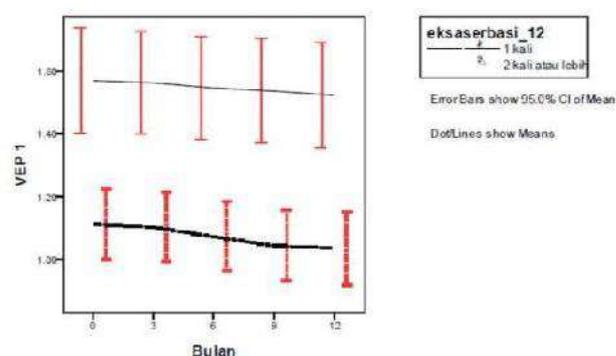
Didapatkan rerata  $VEP_1$  (dalam liter) kelompok 1 kali eksaserbasi 1,570 L dan standar deviasi 0,410. Setelah 12 bulan pemantauan didapatkan rerata  $VEP_1$  1,525 L dan standar deviasi 0,417 L sedangkan pada kelompok sering ( $>2$  kali) eksaserbasi didapatkan rerata  $VEP_1$  saat kunjungan awal 1,127 L dan standar deviasi 0,272 L. Setelah 12 bulan pemantauan didapatkan rerata  $VEP_1$  1,035 L dengan standar deviasi 0,287 L. Terdapat

perbedaan bermakna  $VEP_1$  pada kedua kelompok ( $P=0,001$ ).

Rerata penurunan nilai  $VEP_1$  pada kelompok 1 kali eksaserbasi sebesar 0,05 L dan pada kelompok sering eksaserbasi sebesar 0,08 L. Analisis *t-test* menunjukkan perbedaan bermakna antara penurunan  $VEP_1$  pada kelompok 1 kali eksaserbasi dengan penurunan  $VEP_1$  kelompok sering eksaserbasi ( $P=0,0457$ ). Hasil ini menunjukkan penurunan  $VEP_1$  pada kelompok sering eksaserbasi lebih besar dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi.



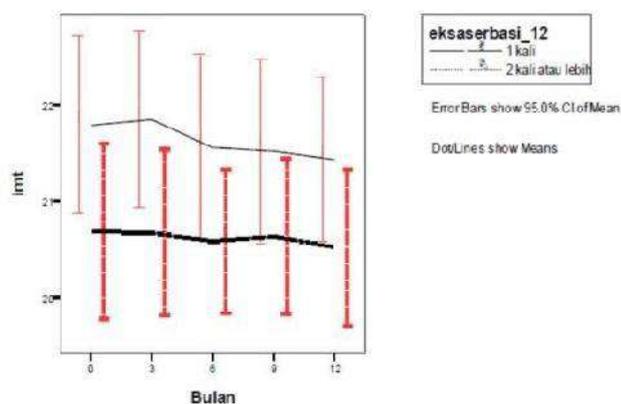
Gambar 2. Rerata Penurunan  $VEP_1$  selama 12 bulan pemantauan



Gambar 3. Rerata penurunan  $VEP_1$  selama 12 bulan pemantauan

Indeks masa tubuh merupakan salah satu komponen indeks BODE. Saat kunjungan awal didapatkan rerata IMT pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 21,80  $kg/m^2$  dengan standar deviasi 2,29  $kg/m^2$ . Pada kelompok sering eksaserbasi didapatkan rerata sebesar 20,69  $kg/m^2$  dengan standar deviasi 2,25  $kg/m^2$ . Selama 12 bulan pemantauan rerata IMT pada kelompok 1 kali eksaserbasi sebesar 21,44  $kg/m^2$  dengan standar

deviasi 2,11 kg/m<sup>2</sup> sedangkan pada kelompok sering eksaserbasi sebesar 20,52 kg/m<sup>2</sup> dengan standar deviasi 1,95 kg/m<sup>2</sup>. Analisis *t-test* menunjukkan tidak didapatkan perbedaan bermakna IMT pada kedua kelompok ( $P=0,115$ ). Tren analisis selama 12 bulan pemantauan menunjukkan bahwa IMT pada kelompok 1 kali eksaserbasi lebih tinggi dibanding kelompok sering (>2 kali) eksaserbasi serta terdapat penurunan IMT pada kedua kelompok eksaserbasi.



Gambar 4. Tren IMT selama 12 bulan pemantauan

Skala sesak merupakan salah satu komponen indeks BODE. Saat kunjungan awal didapatkan rerata skala sesak pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 0,96 dengan nilai terendah 1 dan tertinggi 2. Pada kelompok sering ( $\geq 2$  kali) eksaserbasi, rerata skala sesak MMRC adalah 2,35 dengan nilai terendah 2 dan nilai tertinggi 4. Selama 12 bulan pemantauan, rerata skala sesak MMRC pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 1,23 dengan nilai terendah 1 dan tertinggi 2, sedangkan pada kelompok sering eksaserbasi rerata skala sesak MMRC adalah 3 dengan nilai terendah 2 dan tertinggi 4. Analisis *t-test* menunjukkan perbedaan bermakna skala sesak MMRC pada kedua kelompok ( $P= 0,001$ ). Tren analisis skala sesak MMRC pada kelompok sering eksaserbasi lebih tinggi dan lebih besar peningkatannya dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi.

Uji jalan 6 menit merupakan salah satu komponen indeks BODE. Saat pengukuran pertama uji jalan 6 menit, rerata jarak tempuh pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 320,77 m dengan standar deviasi 46,68 m. Pada kelompok sering ( $\geq 2$  kali)

eksaserbasi adalah 221,27 m dengan standar deviasi 100,70 m. Selama 12 bulan pemantauan didapatkan rerata jarak tempuh uji jalan 6 menit pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 313,38 m dengan standar deviasi 42,59 m sedangkan pada kelompok sering eksaserbasi didapatkan rerata jarak tempuh 190,60 m dengan standar deviasi 76,93 m. Hasil analisis *t-test* menunjukkan perbedaan bermakna jarak tempuh kelompok sering eksaserbasi dengan kelompok 1 kali eksaserbasi ( $P=0,001$ ). Tren analisis selama 12 bulan menunjukkan jarak tempuh uji jalan 6 menit pada kelompok 1 kali eksaserbasi lebih jauh dan cenderung menetap dibanding kelompok sering eksaserbasi. Terdapat penurunan jarak tempuh uji jalan 6 menit pada kelompok sering eksaserbasi.

Saturasi oksigen setelah uji jalan 6 menit bukan merupakan bagian dari komponen indeks BODE namun pada penelitian ini merupakan data tambahan yang dapat dinilai saat pasien melakukan uji jalan 6 menit. Saat kunjungan awal didapatkan rerata SpO<sub>2</sub> setelah uji jalan 6 menit pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 96,62% dengan standar deviasi 1,889 dan SpO<sub>2</sub> kelompok sering eksaserbasi ( $\geq 2$  kali) adalah 93,81% dengan standar deviasi 4,262.

Selama 12 bulan pemantauan didapatkan SpO<sub>2</sub> setelah uji jalan 6 menit pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 96,00% dengan standar deviasi 1,52. Sedangkan kelompok sering eksaserbasi ( $\geq 2$  kali) adalah 91,73% dengan standar deviasi 4,78. Hasil analisis *t-test* menunjukkan perbedaan bermakna SpO<sub>2</sub> setelah uji jalan 6 menit pada kedua kelompok ( $P=0,001$ ). Tren analisis menunjukkan SpO<sub>2</sub> setelah uji jalan 6 menit pada kelompok sering eksaserbasi lebih rendah dan terdapat penurunan SpO<sub>2</sub> yang lebih besar dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi.

Kuisisioner SGRQ terdiri dari empat bagian yaitu gejala, aktivitas, dampak dan skor total. Pada kelompok 1 kali ekaserbasi, didapatkan rerata skor gejala 35,694, rerata skor aktivitas 34,501, rerata skor dampak 19,790 dan rerata skor total 26,75. Selama 12 bulan pemantauan didapat rerata skor gejala 37,046, rerata skor aktivitas 34,943, rerata

skor dampak 20,570 dan skor total 29,069. Pada kelompok sering eksaserbasi ( $\geq 2$  kali), pada kunjungan awal didapatkan rerata skor gejala 44,081, rerata skor aktivitas 50,445, rerata skor dampak 35,452 dan rerata skor total 41,212. Selama 12 bulan pemantauan, didapatkan rerata gejala 47,577, rerata skor aktivitas 54,016, rerata skor dampak 41,957 dan rerata skor total 49,559. Analisis *t-test* menunjukkan perbedaan bermakna SGRQ pada kedua kelompok ( $P=0,001$ ). Tren analisis SGRQ selama 12 bulan pemantauan menunjukkan skor gejala, aktivitas, dampak dan skor total pada kelompok sering eksaserbasi lebih tinggi dan disertai peningkatan skor dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi.

Selama 12 bulan pemantauan didapatkan 52 subjek melengkapi pengukuran indeks BODE dan mengisi kuesioner SGRQ. Pengisian kuesioner SGRQ melalui wawancara subjek PPOK dipandu oleh pemeriksa. Kuesioner terdiri dari 3 komponen yaitu gejala, aktivitas dan dampak. Semua nilai positif dari gejala, aktivitas dan dampak dijumlahkan lalu dinyatakan hasilnya sebagai suatu persentase nilai maksimum atau skor total. Uji korelasi menunjukkan hubungan yang bermakna antara indeks BODE dengan SGRQ skor total ( $P=0,0457$ ). Peningkatan skor indeks BODE disertai peningkatan nilai SGRQ skor total. Terdapat kebermaknaan pada analisis hubungan korelasi dan terjadi peningkatan kekuatan korelasi dari awal kunjungan ( $r=0,301$ ), bulan ke-6 ( $r=0,613$ ) sampai bulan ke-12 ( $r=0,667$ ).

## PEMBAHASAN

Disain penelitian adalah studi longitudinal kohort prospektif selama satu tahun yang bersifat observasional pada subjek penelitian atas pertimbangan waktu, dana, sarana dan tenaga yang tersedia. Kelemahan penelitian ini adalah penelitian ini merupakan studi kohort yang bersifat observasional untuk melihat hubungan sebab akibat antara variabel. Terdapat 29 subjek yang tidak melengkapi pemeriksaan dan *loss to follow up*. Hal ini merupakan salah satu hambatan pada penelitian kohort prospektif yang disebabkan waktu penelitian

yang cukup lama yaitu 1 tahun serta alasan pribadi subjek untuk tidak melakukan spirometri atau uji jalan 6 menit sebanyak lima kali dalam satu tahun sedangkan peneliti sendiri dibatasi waktu, tenaga dan dana. Dibutuhkan jumlah sampel yang lebih banyak dan waktu yang lebih panjang untuk melihat hubungan sebab akibat antara variabel.<sup>6</sup>

Dilakukan analisis karakteristik subjek dengan penyakit penyerta pada kunjungan awal. Diantara 85 subjek, didapatkan 24 subjek (28,2%) menderita penyakit penyerta kardiovaskuler dengan atau tanpa disertai diabetes mellitus, dislipidemia dan osteoarthritis, selebihnya 61 subjek (71,8%) tanpa disertai penyakit penyerta. Data GOLD 2011 menyebutkan bahwa komorbid yang menyertai PPOK terbanyak adalah penyakit kardiovaskuler. Pada penelitian ini, sebanyak 18 subjek (21,2%) mengikuti program rehabilitasi medis dan 67 subjek (78,8%) tidak mengikuti program rehabilitasi medis. Penelitian Abidin dkk menemukan rerata kelompok perlakuan yang mengikuti program rehabilitasi medis 20,3 subjek.<sup>2,7</sup>

Pada kunjungan awal didapatkan 69 subjek (81,2%) menggunakan obat inhalasi LAMA diataranya adalah pasien PPOK derajat sedang sampai sangat berat yang memiliki jaminan sosial atau asuransi kesehatan yang mendapatkan penganggungan biaya pengobatan. Sebanyak 16 subjek tidak menggunakan obat inhalasi LAMA. Subjek penelitian yang menggunakan inhalasi steroid+ LABA berjumlah 22 orang (25,9%). Penelitian Nungtjik dkk yang meneliti manfaat inhalasi steroid+ dan LABA menemukan jumlah kelompok perlakuan sebanyak 29 subjek yang menggunakan inhalasi steroid+ dan LABA.<sup>8</sup>

Selama 12 bulan pemantauan didapatkan 4 subjek (7,7%) meninggal dunia dengan rerata indeks BODE 6,2 dan rerata SGRQ skor total adalah 42,63%. Celli dkk menyimpulkan bila skor indeks BODE 7 sampai 10 maka persentase mortalitas mencapai 80% dalam 52 bulan.<sup>9</sup> Ong dkk meneliti 127 subjek

PPOK dan menemukan bahwa 47% pasien mendapat perawatan di rumah sakit dan 17% meninggal dunia.<sup>4</sup> Fanny dkk dalam penelitian longitudinal yang meneliti indeks BODE sebagai prediktor mortalitas dan perawatan di rumah sakit subjek PPOK didapatkan bahwa sebanyak 25,1% meninggal dunia.<sup>11</sup> Bila skor BODE lebih dari tujuh maka angka mortalitas dapat mencapai 30% dalam dua tahun, skor BODE diantara 5 dan 6 maka angka mortalitas mencapai 15% dalam 2 tahun dan skor BODE <4 maka angka mortalitas mencapai 10% dalam 2 tahun.<sup>12</sup>

Selama 12 bulan pemantauan didapatkan kelompok kuartil indeks BODE terbanyak adalah Q4 (kuartil 4) yaitu 28,84%. Cote dkk juga menemukan jumlah pasien terbanyak pada kuartil 3 dan 4. Penelitian ini menggunakan klasifikasi GOLD 2011 yang mengelompokkan PPOK berdasar gejala, abnormalitas fungsi paru, eksaserbasi dan faktor komorbid dan didapatkan kelompok terbanyak pada grup D yaitu kelompok dengan banyak gejala dan risiko tinggi.<sup>2,5</sup>

Dari 60 subjek yang masih ikut serta dalam penelitian selama 6 bulan pemantauan, sebanyak 9 subjek (15%) tanpa eksaserbasi, 24 subjek (40%) mengalami 1 kali eksaserbasi dan 27 subjek (45%) mengalami sering ( $\geq 2$  kali) eksaserbasi. Hasil analisis statistik *t-test* didapatkan perbedaan bermakna indeks BODE pada kelompok risiko ringan dibandingkan dengan kelompok risiko tinggi.

Cote dkk menemukan rerata indeks BODE pada kelompok tanpa eksaserbasi 4,25 sedangkan rerata kelompok sering eksaserbasi 3,57. Dari temuan tersebut disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna indeks BODE pada kelompok yang tidak eksaserbasi dibanding kelompok yang mengalami eksaserbasi ( $P=0,033$ ). Pada penelitian ini disimpulkan bahwa indeks BODE mampu memprediksi eksaserbasi selama 6 bulan pemantauan.<sup>5</sup>

Hasil analisis statistik menunjukkan perbedaan bermakna indeks BODE pada kedua kelompok eksaserbasi ( $P=0,001$ ). Sesuai dengan penelitian Cote dkk yang menemukan perbedaan bermakna antara indeks BODE pada kelompok 1 kali eksaserbasi dengan kelompok sering eksaserbasi ( $P=0,01$ ).<sup>5</sup> Tren analisis selama 12 bulan pemantauan menunjukkan peningkatan skor indeks BODE pada kelompok sering eksaserbasi terutama setelah bulan ke 6 sedangkan pada kelompok 1 kali eksaserbasi indeks BODE cenderung menetap. Hal ini sesuai dengan hipotesis penelitian ini bahwa semakin tinggi nilai indeks BODE maka semakin sering pasien mengalami eksaserbasi. Indeks BODE tidak hanya memberikan gambaran obstruksi paru tetapi juga memberikan gambaran manifestasi inflamasi sistemik. Manifestasi sistemik pada PPOK berupa masalah respirasi, status nutrisi dan kapasitas latihan sehingga dapat digunakan sebagai faktor prognosis pada pasien PPOK. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa indeks BODE dapat memprediksi eksaserbasi dan keparahan PPOK.<sup>10</sup>

Didapatkan perbedaan bermakna VEP<sub>1</sub> pada kelompok 1 kali eksaserbasi dibandingkan kelompok sering eksaserbasi ( $P=0,001$ ). Hasil uji korelasi menunjukkan perbedaan bermakna penurunan VEP<sub>1</sub> pada kedua kelompok ( $P=0,0457$ ) dengan rerata penurunan VEP<sub>1</sub> kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 0,05 L sedangkan kelompok sering eksaserbasi adalah 0,08 L. Donaldson dkk dalam penelitiannya menemukan rerata penurunan VEP<sub>1</sub> adalah 36 mL/tahun, namun pada pasien yang sering ekaserbasi mancapai 40,1 mL/tahun. Celli dkk menyimpulkan pada penelitiannya bahwa penurunan VEP<sub>1</sub> pada pasien yang sering eksaserbasi terjadi lebih cepat. Disimpulkan bahwa penurunan VEP<sub>1</sub> mempengaruhi progresivitas dan keparahan PPOK yang berhubungan dengan eksaserbasi. Semakin rendah VEP<sub>1</sub> maka semakin sering pasien PPOK mengalami eksaserbasi.

Pada kunjungan awal didapatkan rerata IMT pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 21,80 kg/m<sup>2</sup> dan pada kelompok sering eksaserbasi didapatkan rerata sebesar 20,69 kg/m<sup>2</sup>. Selama 12 bulan pemantauan rerata IMT pada kelompok 1 kali eksaserbasi sebesar 21,44 kg/m<sup>2</sup> sedangkan pada kelompok sering eksaserbasi sebesar 20,52 kg/m<sup>2</sup>. Rerata penurunan IMT pada kelompok 1 kali eksaserbasi lebih besar yaitu 0,36 kg/m<sup>2</sup> dibanding rerata penurunan IMT pada kelompok sering eksaserbasi yaitu 0,17 kg/m<sup>2</sup>. Analisis statistik menunjukkan bahwa tidak didapatkan perbedaan bermakna IMT pada kedua kelompok ( $P=0,115$ ).

Disimpulkan bahwa selain pengaruh perubahan IMT terdapat juga pengaruh lain yang mempengaruhi status kesehatan dan eksaserbasi yaitu penurunan masa lemak bebas atau *fat free mass* serta berkurangnya masa otot pada pasien PPOK. King dkk menyimpulkan bahwa masa lemak bebas merupakan petanda yang lebih baik dibanding IMT dalam memprediksi mortalitas dan prognosis pasien PPOK.<sup>18</sup> Marquis dkk yang meneliti status nutrisi dan masa otot menyimpulkan bahwa berat badan memiliki keterbatasan dalam menentukan penurunan masa tubuh dibanding pemeriksaan massa otot.<sup>19</sup> Ikalius dkk yang meneliti pengaruh rehabilitasi paru juga tidak menemukan perbedaan bermakna IMT pada kelompok perlakuan dengan IMT pada kelompok kontrol.<sup>20</sup>

Saat kunjungan awal rerata jarak tempuh uji jalan 6 menit pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 320,77 m dan pada kelompok sering ( $\geq 2$  kali) eksaserbasi adalah 221,27 m. Selama 12 bulan pemantauan didapatkan rerata jarak tempuh uji jalan 6 menit pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 313,38 m sedangkan rerata jarak tempuh kelompok sering eksaserbasi adalah 190,60 m. Analisis statistik menunjukkan perbedaan bermakna uji jalan 6 menit pada kedua kelompok ( $P=0,001$ ). Hal ini sejalandengan penelitian Cote dkk yang menemukan perbedaan bermakna pada kelompok 1 kali

eksaserbasi dengan kelompok sering eksaserbasi ( $P=0,006$ ).<sup>5</sup>

Tren uji jalan 6 menit selama 12 bulan menunjukkan bahwa terjadi penurunan jarak tempuh pada kelompok sering eksaserbasi sebesar 30,67 m sedangkan pada kelompok 1 kali eksaserbasi jarak tempuh menurun sebesar 7,39 m. Kelompok sering eksaserbasi memiliki jarak tempuh uji jalan 6 menit lebih pendek dan disertai penurunan jarak yang lebih besar dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi. Eksaserbasi menyebabkan intensitas inflamasi sistemik meningkat. Kombinasi obstruksi saluran napas dan disfungsi otot perifer menyebabkan keparahan pada PPOK.<sup>10</sup> Disimpulkan bahwa uji jalan 6 menit dapat mempengaruhi aktivitas fisik yang berhubungan dengan eksaserbasi. Semakin pendek jarak tempuh uji jalan 6 menit maka semakin sering pasien PPOK mengalami eksaserbasi. Frekuensi eksaserbasi juga menyebabkan gangguan aktivitas fisik dan intoleransi latihan pada pasien PPOK.

Rerata SpO<sub>2</sub> setelah uji jalan 6 menit pada kelompok 1 kali eksaserbasi saat kunjungan awal adalah 96,62% dan setelah 12 bulan pemantauan didapatkan rerata 96,00% sedangkan rerata SpO<sub>2</sub> pada kelompok sering eksaserbasi adalah 93,81% dan setelah 12 bulan pemantauan didapatkan rerata 91,73%. Hasil ini sesuai dengan penelitian Cote dkk yang menemukan SpO<sub>2</sub> setelah uji jalan 6 menit pada kelompok sering eksaserbasi adalah 91,5% sedangkan pada kelompok 1 kali eksaserbasi didapatkan rerata SpO<sub>2</sub> setelah uji jalan 6 menit adalah 93,8%. Analisis statistik menunjukkan perbedaan bermakna SpO<sub>2</sub> setelah uji jalan 6 menit pada kedua kelompok ( $P=0,001$ ). Tren analisis selama 12 bulan menunjukkan penurunan SpO<sub>2</sub> lebih besar pada kelompok sering eksaserbasi yaitu 2,08% dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi yaitu 0,62%. Disimpulkan bahwa desaturasi oksigen setelah uji jalan 6 menit pada pasien PPOK dapat mempengaruhi kapasitas latihan dan berhubungan

dengan eksaserbasi.<sup>5</sup>

Pada kunjungan awal, didapatkan rerata skala sesak pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 0,96 dan kelompok sering ( $\geq 2$  kali) eksaserbasi adalah 2,35. Selama 12 bulan pemantauan rerata skala sesak MMRC pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 1,23 dan pada kelompok sering eksaserbasi adalah 3,00. Terdapat perbedaan bermakna skala sesak MMRC pada kedua kelompok ( $P=0,001$ ). Tren peningkatan skala sesak MMRC selama 12 bulan pemantauan menunjukkan peningkatan pada kelompok sering eksaserbasi lebih tinggi yaitu 1,12 dibanding kelompok 1 kali ekaserbasi.

Dapat disimpulkan bahwa nilai rerata sesak MMRC paling tinggi terdapat pada kelompok sering ekaserbasi yang berperan menambah skor indeks BODE. Cote dkk menemukan rerata skala sesak MMRC kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 2,1 dan rerata kelompok sering eksaserbasi adalah 2,38.<sup>5,6</sup> Skala sesak MMRC memberikan gambaran status kesehatan pada pasien PPOK. Disimpulkan bahwa skala sesak MMRC mempengaruhi status kesehatan dan berhubungan dengan eksaserbasi. Semakin tinggi nilai skala sesak maka semakin sering pasien PPOK mengalami eksaserbasi.

Analisis statistik menunjukkan perbedaan bermakna SGRQ yaitu gejala, aktivitas, dampak dan skor total pada kedua kelompok ( $P=0,001$ ). Miravitles dkk juga menemukan hubungan yang bermakna antara eksaserbasi dengan kualitas hidup yaitu meningkatnya skor SGRQ.<sup>14</sup> Ditemukan rerata gejala 37,045, rerata aktivitas 34,943, rerata dampak 20,57 dan rerata skor total 29,069 pada kelompok 1 kali eksaserbasi sedangkan pada kelompok sering ( $\geq 2$  kali) eksaserbasi rerata gejala 47,577, rerata aktivitas 54,016, rerata dampak 41,957 dan rerata skor total 49,559. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok sering eksaserbasi memiliki skor SGRQ yang tinggi dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi.

Tren analisis SGRQ selama 12 bulan pemantauan memperlihatkan peningkatan skor pada kelompok sering eksaserbasi lebih tinggi dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi. Setiap peningkatan 4% skor total SGRQ akan meningkatkan risiko kematian 5,1% untuk seluruh kasus kematian dan 12,9% untuk risiko kematian karena kasus respirasi. Penurunan 4% skor total SGRQ berhubungan dengan perbaikan keluhan seperti kemampuan berjalan jauh dan berkurangnya keluhan sesak sebelum dan sesudah latihan. Disimpulkan bahwa SGRQ mempengaruhi kualitas hidup pasien PPOK yang berhubungan dengan frekuensi eksaserbasi. Semakin tinggi skor SGRQ maka semakin sering pasien PPOK mengalami eksaserbasi.

Analisis statistik menunjukkan hubungan yang bermakna antara skor total SGRQ dengan indeks BODE ( $P=0,0457$ ). Amoros dkk dalam penelitian potong lintang menemukan hubungan yang bermakna antara indeks BODE dengan total skor SGRQ.<sup>15</sup> Lin dkk menemukan hubungan yang bermakna antara indeks BODE dengan skor total SGRQ pada pasien PPOK stabil.<sup>16</sup> Araujo dkk yang meneliti hubungan indeks BODE dengan kualitas hidup pasien PPOK menemukan hubungan yang bermakna antara indeks BODE dengan SGRQ.<sup>17</sup>

Analisis uji regresi memperlihatkan kekuatan korelasi meningkat khususnya pada bulan ke-12. Pada awal kunjungan kekuatan korelasi SGRQ dan indeks BODE adalah  $r=0,301$ , bulan ke-6  $r=0,613$  dan bulan ke-12  $r=0,667$ . Peningkatan skor pada masing-masing bagian SGRQ menandakan bertambahnya masalah yang disebabkan gejala pernapasan dan keterbatasan aktivitas yang disebabkan sesak dan dampak psikososial sehingga mempengaruhi kualitas hidup.<sup>17</sup> Hal ini sesuai dengan hipotesis penelitian yaitu semakin besar skor indeks BODE maka semakin buruk kualitas hidup pasien PPOK. Disimpulkan bahwa bertambahnya skor indeks BODE disebabkan oleh peningkatan skor pada masing-masing komponen yang memberikan

gambaran berkurangnya VEP<sub>1</sub>, perubahan persepsi sesak serta menurunnya status nutrisi dan kapasitas latihan yang berhubungan dengan masalah pernapasan, keterbatasan aktivitas dan dampak psikososial sehingga mempengaruhi kualitas hidup pasien PPOK.

## KESIMPULAN

Semakin tinggi indeks BODE maka semakin sering pasien PPOK mengalami eksaserbasi. Semakin tinggi skor indeks BODE maka semakin buruk kualitas hidup pasien PPOK. Pemeriksaan indeks BODE pada setiap pasien PPOK harus dilakukan untuk membantu memprediksi terjadinya eksaserbasi, progresivitas penyakit dan kualitas hidup pasien PPOK.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaíme A, Pinto-Plata V, Marin JM, Cordoba E, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous the experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(9):1014-22.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention. Geneva: WHO Press; 2011.p.1-8.
3. Barnes PJ, Celli BR. Review systemic manifestation and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:1165-85.
4. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest*. 2005;128(6):3810-6.
5. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131(3):696-704.
6. Sudigdo S, Sofyan I. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis, edisi 3. Jakarta: Sagung Seto; 2008.p.310-13.
7. Abidin A. Manfaat rehabilitasi paru dalam meningkatkan atau mempertahankan kapasitas fungsional dan kualitas hidup penderita penyakit paru obstruktif kronik di RSUP Persahabatan. [Thesis] Jakarta: Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUI; 2008.
8. Nungtjik. Efikasi pemberian kombinasi inhalasi salmeterol dan flutikason propionate melalui alat diskus pada penyakit paru obstruktif kronik. [Thesis]. Jakarta: Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUI; 2009.
9. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):113-8.
10. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Cassanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.
11. Ko FW, Tam W, Tung AH, Ngai J, Ng SS, Lai K, et al. A longitudinal study of serial BODE indices in predicting mortality and readmissions for COPD. *Respir Med*. 2011;105(2):266-73.
12. Robert A. Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical course and management. In: Fishman, editors. *Pulmonary diseases and disorders*. 4 th edition. Philadelphia: MCGraw-Hil; 2007.p.731-33.
13. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patient with COPD. *Chest*. 2005;128(4):1995-2004.
14. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004(5);59:387-95.
15. Medinas Amorós M, Mas-Tous C, Renom-Sotorra F, Rubí-Ponseti M, Centeno-Flores MJ, Gorriiz -Dolz MT. Health-related quality of life is associated with COPD severity: a comparison between the GOLD staging and the BODE index. *Chron Respir Dis*. 2009;6(2):75-80.
16. Lin YX, Xu WN, Liang LR, Pang BS, Nie XH, Zhang J, et al. The cross- sectional and

longitudinal association of the BODE index with quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(24):2939-44.

17. Araujo ZT, Holanda G. Does the BODE index correlate with quality of life in patients with CPOD?. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):447-52.
18. King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):519-23.
19. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *AJRCCM*. 2002;166(6):809-13.
20. Ikalius, Yunus, F., Suradi., Rachma, N. Perubahan kualitas hidup dan kapasitas fungsional penderita penyakit paru obstruktif kronis setelah rehabilitasi paru. *Maj Kedokt Indon*. 2007;57(12):12.
21. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):787-97.

# Polifitofarmaka Meningkatkan Nilai *Asthma Control Test* dan Ekspresi Relatif miR-126 Serum serta Menurunkan Kadar Eosinofil Darah Pada Pasien Asma

I Dewa Putu Ardana<sup>1</sup>, Susanthy Djajalaksana<sup>1</sup>, lin Noor Chozin<sup>1</sup>, Alidha Nur Rakhmani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorium Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

<sup>2</sup>Laboratorium Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Pencegahan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

## Abstrak

**Latar Belakang:** Derajat kontrol asma merupakan indikator keberhasilan pengobatan asma. Mekanisme imunologi yang kompleks mempengaruhi kondisi ini. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek pemberian polifitofarmaka pada nilai *asthma control test* (ACT), kadar eosinofil darah, dan ekspresi relatif miR-126 serum pada pasien asma.

**Metode:** Pendekatan eksperimental kuasi dilakukan terhadap 15 pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh di Poli Paru Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang. Penilaian terhadap nilai ACT, kadar eosinofil dan ekspresi miR-126 dilakukan sebelum dan setelah pemberian polifitofarmaka yang mengandung kombinasi ekstrak *Nigella sativa* 100 mg, *Kleinhovia hospita* 100 mg, *Curcuma xanthorrhiza* 75 mg, dan *Ophiocephalus striatus* 100 mg, tiga kali sehari masing-masing dua kapsul selama 12 minggu. Nilai ACT ditentukan oleh peneliti dengan menanyakan langsung ke pasien, kadar eosinofil darah dihitung dengan analisa hitung jenis darah, dan ekspresi relatif miR-126 dideteksi dengan metode qPCR.

**Hasil:** Terjadi peningkatan bermakna nilai ACT ( $18,07 \pm 2,57$  menjadi  $22,06 \pm 1,83$ ,  $P=0,001$ ), penurunan bermakna pada kadar eosinofil darah ( $653,15 \pm 276,15$  pg/mL menjadi  $460,66 \pm 202,04$  pg/mL,  $P=0,038$ ), dan peningkatan bermakna pada ekspresi relatif miR-126 serum ( $1,83 \pm 1,89$  menjadi  $5,89 \pm 1,34$ ,  $P=0,038$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian polifitofarmaka dapat meningkatkan nilai ACT, menurunkan kadar eosinofil darah, dan meningkatkan ekspresi relatif miR-126 serum pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 231-7)

**Kata kunci:** poli-fitofarmaka, *asthma control test*, kadar eosinofil, ekspresi relatif miR-126

## Poly-Phytopharm Increases Asthma Control Test Score and Serum miR-126 Relative Expressions and Decreases Blood Eosinophil Levels in Asthma Patients

### Abstract

**Background:** The levels of asthma control is an indicator of asthma management outcomes. A complex immunological mechanism influences it. We aimed to investigate the effect of Poly-Phytopharm on the asthma control tests (ACT) score, blood eosinophil levels, and miR-126 relative expressions in asthma patients.

**Methods:** Quasi experimental method is used in 15 stable asthma patients who were not fully controlled at the pulmonary outpatient clinic of Dr. Saiful Anwar General Hospital Malang. Assessment of ACT score, blood eosinophil levels, and miR-126 relative expressions are carried out before and after supplementation of Poly-Phytopharm that consist of *Nigella sativa* 100 mg, *Kleinhovia hospita* 100 mg, *Curcuma xanthorrhiza* 75 mg, and *Ophiocephalus striatus* 100 mg extract, three times a day, two capsules respectively for 12 weeks. The ACT was scored by the investigator by direct questioning of patients, the blood eosinophil level was measured with blood analysis, and the relative expressions of miR-126 was detected with qPCR.

**Results:** There were significant increase of ACT score ( $18.07 \pm 2.57$  to  $22.06 \pm 1.83$ ,  $P=0.001$ ), decrease in blood eosinophil levels ( $653.15 \pm 276.15$  pg/mL to  $460.66 \pm 202.04$  pg/mL,  $P=0.038$ ), and enhancement of serum miR-126 relative expressions ( $1.83 \pm 1.89$  to  $5.89 \pm 1.34$ ,  $P=0.038$ ).

**Conclusion:** The administration of Poly-Phytopharm increases ACT score, decreases blood eosinophil levels and increases serum miR-126 relative expressions in not fully controlled stable asthma patients. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 231-7)

**Keywords:** poly-phytopharm, asthma control test, eosinophil levels, miR-126 relative expressions

---

Korespondensi: I Dewa Putu Ardana

Email: dewardana32@gmail.com

## PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit heterogen yang pada umumnya ditandai oleh inflamasi kronik pada saluran napas, berupa terdapat riwayat gejala respirasi yang bervariasi dalam waktu dan intensitas, disertai dengan keterbatasan aliran udara ekspirasi.<sup>1</sup> Prevalensi asma semakin meningkat di negara-negara berkembang, sehingga menyebabkan peningkatan beban biaya kesehatan, disabilitas dan angka kematian.<sup>2</sup> Prevalensi asma di Indonesia pada tahun 2013 adalah 4,5% dari seluruh populasi penduduk berdasarkan penilaian terhadap gejala.<sup>3</sup>

Meskipun telah tersedia obat dan panduan pengobatan asma secara luas, namun mencapai asma terkontrol masih merupakan masalah utama bagi sebagian besar pasien. Salah satu penyebab kontrol gejala yang buruk adalah kurangnya kepatuhan terhadap penggunaan obat inhalasi.<sup>4</sup> Hampir 50% pasien asma belum mencapai kontrol yang baik meskipun pasien patuh dan menggunakan obat sesuai panduan pengobatan.<sup>1</sup>

Banyak penelitian tentang penggunaan vitamin dan nutrisi tambahan pada asma yang menunjukkan hasil bervariasi. Pemberian vitamin D terbukti meningkatkan nilai ACT pada pasien asma yang mengalami defisiensi vitamin D.<sup>5</sup> Berbagai penelitian penggunaan herbal telah dilaporkan, salah satunya adalah ekstrak *Nigella sativa*. Efek profilaksisnya pada asma dan bronkitis telah dijelaskan pada penelitian model hewan dan manusia.<sup>6</sup> *Thymoquinon* yang terkandung dalam *Nigella sativa* memiliki efek imunomodulator. Secara bermakna, *thymoquinon* dapat menekan ekspresi interleukin-5 (IL-5) dan IL-13 yang diinduksi oleh lipopolisakarida dan protein tanpa menyebabkan perubahan pada produksi IL-10.<sup>7</sup>

Salah satu cara menilai kontrol gejala asma adalah dengan menggunakan alat kontrol asma numerik, yaitu *Asthma Control Test (ACT)*.<sup>1</sup> Penilaian ACT sangat sederhana, kuesioner ini berorientasi pada pasien untuk menilai kontrol asma.<sup>8</sup> Secara laboratorium, ada berbagai penanda yang dapat digunakan. Kadar eosinofil darah merupakan penanda yang mudah dijangkau.<sup>9</sup> Eosinofil

merupakan sel inflamasi yang mendasar dan penting, menjadi penanda atau karakteristik inflamasi pada asma.<sup>10</sup> Pada evaluasi efektivitas penggunaan mepolizumab, para peneliti memilih pemantauan eosinofil darah sebagai target pengobatan asma.<sup>11</sup>

Mekanisme berbeda diketahui terlibat dalam proses berkembangnya asma. Salah satu molekul kunci yang ikut berpartisipasi dalam regulasi proses diatas adalah *microRNA* (miRNA). Molekul miRNA memiliki kemampuan mentransfer informasi biologis dan berperan penting pada penyakit inflamasi paru dan alergi.<sup>12</sup> Penelitian sebelumnya pada model hewan maupun manusia, menunjukkan peran khusus miR-126 dalam regulasi fitur-fitur penting penyakit alergi termasuk asma.<sup>13</sup> Penanda ini relatif baru dan sedang banyak diteliti, namun masih sangat jarang digunakan untuk evaluasi hasil pengobatan pada pasien asma.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian polifitofarmaka terhadap kadar penanda inflamasi dan nilai *asthma control test (ACT)* pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh.

## METODE

Penelitian menggunakan desain eksperimental quasi, *pre* dan *post* perlakuan pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh. Subjek penelitian adalah pasien asma bronkial yang tidak terkontrol penuh dengan rentang usia 18-59 tahun. Penelitian dilakukan di Poli Paru dan Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang pada bulan November 2018 – April 2019. Sampel diperoleh secara konsekutif pada pasien asma yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Setiap prosedur yang dikerjakan telah disetujui oleh komite etik Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang. Pasien secara sukarela berpartisipasi dalam penelitian ini dan menandatangani *informed consent*.

Penilaian ACT dilakukan pada awal penelitian dan setelah pemberian perlakuan selama 12 minggu untuk mengetahui derajat kontrol asma. Subjek penelitian mengisi sendiri kuesioner ACT yang terdiri dari 5 pertanyaan dengan 5 pilihan

jawaban pada masing-masing pertanyaan. Nilai terendah adalah 5, dan nilai tertinggi adalah 25 yang disebut sebagai asma terkontrol penuh.

Sampel darah vena diambil sebanyak dua kali yaitu pada awal penelitian dan setelah pemberian perlakuan selama 12 minggu untuk mengukur nilai absolut eosinofil darah dan ekspresi relatif miR-126 serum. Tiga mililiter darah digunakan untuk pemeriksaan eosinofil melalui hitung jenis sel darah putih dengan *flow cytometry* yang bekerja secara otomatis. Dua mililiter darah digunakan untuk pemeriksaan ekspresi relatif miR-126 serum. Pemeriksaan ekspresi miR-126 terdiri dari ekstraksi DNA dari serum, sintesis cDNA, dan deteksi miR-126 dengan metode qPCR. Prosedur ini dilakukan menggunakan miRNeasy Serum/Plasma *Advanced Kit* (cat. No. 217204) di laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang.

Data yang diperoleh dicatat pada rekam medis penelitian untuk kemudian diolah dan dilakukan analisis serta interpretasi menggunakan program *Microsoft Office Excel 2010* dan *SPSS* seri 25.0.

## HASIL

Sebanyak 16 pasien asma stabil dinilai memenuhi persyaratan penelitian. Satu pasien tidak menyelesaikan penelitian sampai akhir karena tidak minum suplemen polifitofarmaka secara teratur seperti yang disetujui pada awal penelitian. Terdapat 15 subjek yang memenuhi syarat untuk dilakukan analisis statistik pada akhir penelitian. Karakteristik sosio-demografi dapat dilihat pada Tabel 1. Semua subjek penelitian rutin menggunakan terapi pengontrol asma yaitu kombinasi kortikosteroid inhalasi dan agonis  $\beta_2$  kerja lama namun tidak semua subjek menggunakan obat pelega tambahan (SABA).

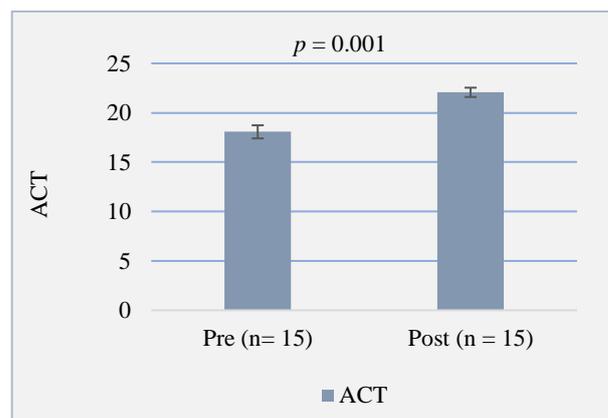
Pemberian polifitofarmaka selama 12 minggu terbukti dapat memperbaiki nilai ACT dari  $18,07 \pm 2,57$  menjadi  $22,06 \pm 1,83$ , dan bermakna secara statistik dengan nilai  $P=0,001$  (Gambar 1). Setelah mendapatkan suplementasi polifitofarmaka, jumlah subjek yang memiliki nilai ACT <20

mengalami penurunan dari 60% menjadi 6,7%.

Tabel 1. Karakteristik Sosiodemografi dan Klinis Subjek Penelitian

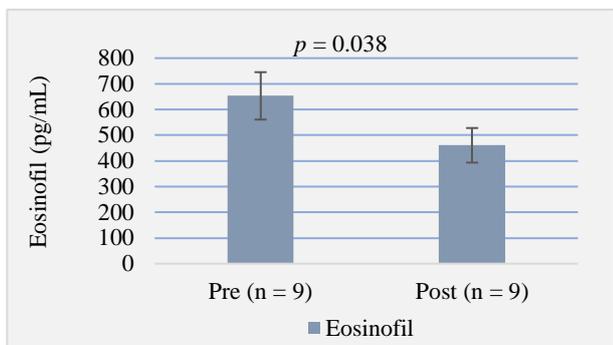
Karakteristik	n	(%)
Usia (tahun)		
18-40	5	33
41-59	10	67
Jenis Kelamin		
Laki-laki	1	7
Perempuan	14	93
Pendidikan		
Pendidikan dasar	9	60
Pendidikan tinggi	6	40
Pekerjaan		
Bekerja	7	47
Tidak bekerja	8	53
Riwayat Atopi Lain		
Ada	14	93
Tidak ada	1	7
Riwayat Atopi Keluarga		
Ada	10	67
Tidak ada	5	33
Penggunaan SABA		
Iya	9	60
Tidak	6	40
Paparan Asap Rokok		
Riwayat terpapar	9	60
Tidak terpapar	6	40
Komorbid		
Ada	2	13
Tidak ada	13	87
Eosinofil darah		
< 300 pg/mL	6	40
$\geq$ 300 pg/mL	9	60

Ket: SABA=short acting beta agonists



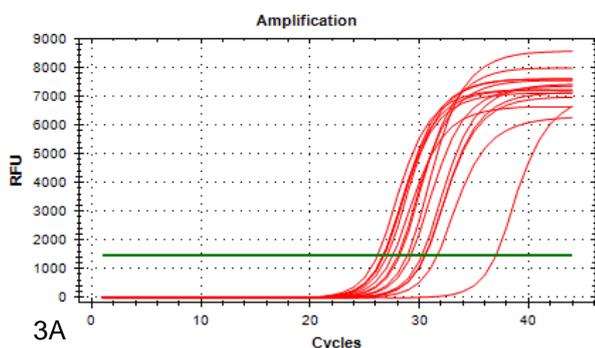
Gambar 1. Perubahan Nilai ACT Sebelum dan Setelah Pemberian Polifitofarmaka

Kami menganalisis kelompok subjek dengan kadar eosinofil darah pada awal pemeriksaan  $\geq 300$  pg/mL ( $n=9$ ). Kadar eosinofil darah pada subjek penelitian sebelum perlakuan adalah  $653,15 \pm 276,15$  pg/mL didapatkan menurun menjadi  $460,66 \pm 202,04$  pg/mL setelah pemberian polifitofarmaka dengan nilai  $P=0,038$ . Pemberian polifitofarmaka disimpulkan dapat menurunkan kadar eosinofil darah secara bermakna (Gambar 2).

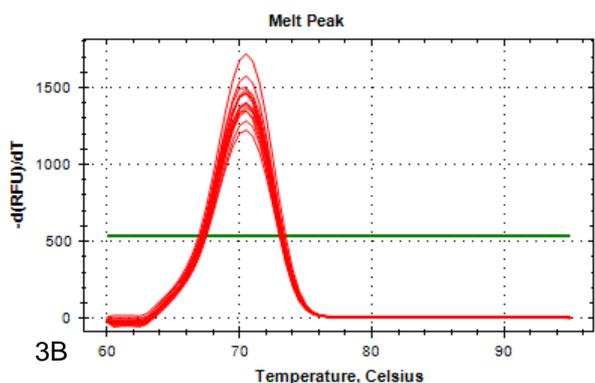


Gambar 2. Perubahan Kadar Eosinofil Darah Sebelum dan Setelah Pemberian Polifitofarmaka

Pada penelitian ini, ekspresi miR-126 dapat dideteksi pada seluruh sampel serum dengan metode qPCR, baik sebelum maupun setelah pemberian polifitofarmaka (Gambar 3 dan 4).



3A

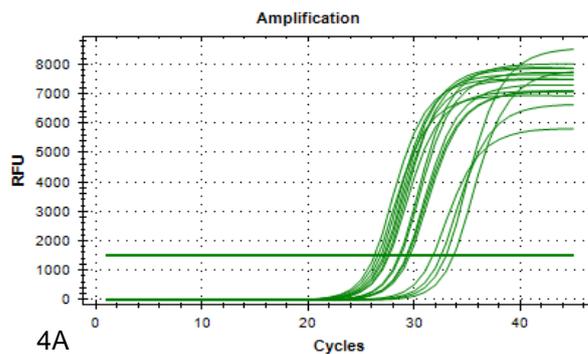


3B

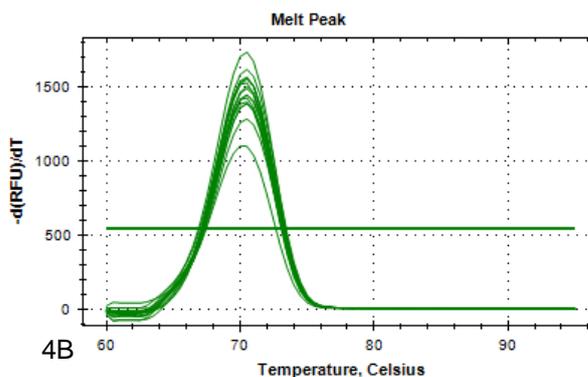
Gambar 3. (A) Kurva amplifikasi mir-126 sebelum perlakuan. (B) Melting curve miR-126 sebelum perlakuan

Ekspresi miR-126 berhubungan dengan regulasi inflamasi, termasuk eosinofil. Pada penelitian ini, dilakukan analisis ekspresi relatif miR-126 pada subjek dengan kadar eosinofil darah awal  $\geq 300$  pg/mL (n=9). Ekspresi relatif miR-126 yang terukur sebelum perlakuan adalah  $1,83 \pm 1,89$ , meningkat menjadi  $5,89 \pm 1,34$  setelah pemberian polifitofarmaka selama 12 minggu ( $P=0,038$ ). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa

pemberian polifitofarmaka dapat meningkatkan ekspresi miR-126 secara bermakna (Gambar 5).

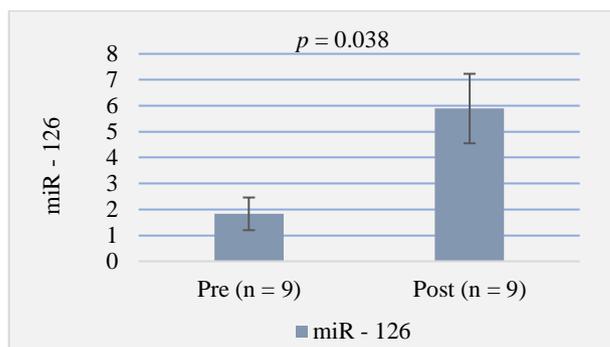


4A



4B

Gambar 4. (A) Kurva amplifikasi mir-126 setelah perlakuan. (B) Melting curve miR-126 setelah perlakuan



Gambar 5. Perubahan Ekspresi Relatif miR-126 Sebelum dan Setelah Pemberian Polifitofarmaka.

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, pemberian polifitofarmaka dapat meningkatkan nilai ACT. Jumlah subjek yang awalnya memiliki nilai ACT kurang dari 20% adalah sebanyak 60%, menurun menjadi 6,7%. *Nigella sativa* yang terkandung dalam polifitofarmaka menghambat jalur *cyclooxygenase* dan *5-lipoxygenase* dari metabolisme asam arakidonat yang menyebabkan penurunan sintesis tromboksan dan leukotrien.<sup>14</sup> *Nigella sativa* juga

dapat mencegah pengeluaran histamin dari sel *mast* dan basofil dan memiliki efek antiinflamasi, yang selanjutnya memberikan efek terapi pada asma.<sup>15</sup>

Efek ekstrak *Nigella sativa* pada saluran napas sebagian besar berupa efek stimulasi reseptor  $\beta$ -adrenergik. Dengan memperhitungkan efek bronkodilatasi melalui stimulasi pada hambatan sistem saraf nonadrenergik, hambatan pada stimulasi nonkolinerjik dan hambatan pada fosfodiesterase, semua berkontribusi pada efek antiasma dari ekstrak *Nigella sativa*.<sup>15</sup>

Koshak *et al.* sebelumnya telah meneliti efek pemberian ekstrak *Nigella sativa* pada pasien asma selama 4 minggu yang pada akhir penelitian terbukti terjadi peningkatan bermakna rerata nilai ACT pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok plasebo.<sup>6</sup>

Serupa dengan hasil penelitian Koshak *et al.*, pemberian ekstrak *Nigella sativa* dapat menurunkan jumlah eosinofil darah secara bermakna dibandingkan dengan plasebo pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh. Pada penelitian tersebut dosis *Nigella sativa* yang diberikan lebih besar tanpa kombinasi dengan ekstrak lainnya.<sup>6</sup> Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian lain sebelumnya dengan subjek rinitis alergi. Tidak didapatkan penurunan bermakna pada persentase eosinofil darah setelah pemberian ekstrak *Nigella sativa*. Pada penelitian tersebut, tidak menggunakan kadar eosinofil absolut, dan persentase eosinofil subjek sebelum perlakuan adalah dalam rentang nilai normal.<sup>16</sup>

Penurunan eosinofil dapat disebabkan oleh efek antiinflamasi yang terkandung pada polifitofarmaka yang diberikan. *Nigella sativa*, *Kleinhovia hospita* dan *Curcuma xanthorrhiza* memiliki efek anti inflamasi melalui jalur yang berbeda. Efek anti virus, antibakteri dan peningkatan imunitas tubuh (imunoglobulin pada *Ophicephalus striatus*) dapat menurunkan kemungkinan munculnya inflamasi baru dan eksaserbasi dengan pencetus infeksi.<sup>17</sup> *Thymoquinon* dinyatakan dapat menekan ekspresi IL-5 dan IL-13 yang diinduksi oleh lipopolisakarida dan protein.<sup>7</sup> Penekanan pada

sitokin IL-13, akan membatasi penarikan eosinofil dan beberapa mekanisme inflamasi di saluran napas pasien asma.

Penelitian kami menampilkan peningkatan bermakna ekspresi relatif miR-126 serum bersamaan dengan perbaikan klinis dan penurunan kadar eosinofil darah setelah mendapatkan suplementasi ekstrak *Nigella sativa*, *Kleinhovia hospita*, *Curcuma xanthorrhiza*, dan *Ophicephalus striatus* selama 12 minggu khususnya pada subjek dengan kadar eosinofil darah awal  $\geq 300$  pg/mL. Peningkatan ekspresi relatif miR-126 sangat mungkin menghasilkan umpan balik negatif yang berakibat pada penurunan inflamasi yang ditandai dengan penurunan kadar eosinofil darah dan perbaikan kontrol gejala asma yang ditandai dengan peningkatan nilai ACT.

Penelitian sebelumnya secara *in vitro* dan *in vivo* dengan model tikus, menemukan bahwa pada tikus asma terjadi peningkatan ekspresi miR-126, proliferasi sel *mast* dan produksi sitokin termasuk IL-13, namun secara bersamaan terjadi penekanan *Spred1*. Selanjutnya disimpulkan bahwa miR-126 bersifat regulasi positif terhadap proliferasi sel *mast* dan produksi sitokin melalui penekanan pada peran *Spred1*.<sup>18</sup> Penelitian lainnya melibatkan 80 anak asma dan 80 anak sehat, menilai ekspresi relatif miR-126 pada darah tepi dengan kesimpulan ekspresi relatif miR-126 meningkat pada darah perifer anak-anak dengan asma akut, sehingga miR-126 dapat digunakan sebagai penanda serologis yang potensial dalam diagnosis dan penilaian asma.<sup>19</sup> Pada penelitian-penelitian tersebut tidak menilai efek suatu pengobatan atau intervensi terhadap perubahan ekspresi relatif miR-126 seperti yang dilakukan pada penelitian ini.

Penelitian lain pada pasien asma yang melibatkan 150 orang dewasa sebagai subjek yang terdiri dari subjek non asma, asma non persisten, dan asma persisten, menyimpulkan bahwa ada 10 miRNA yang meregulasi inflamasi. *Downregulation* ditemukan pada 5 miRNA, yaitu miR-18a, miR-126, let-7e, miR-155, dan miR-224 sedangkan *upregulation* ditemukan pada 5 miRNA lainnya yaitu

miR-498, miR-187, miR-874, miR-143, dan miR-886-3p. Selain mengamati ekspresi miRNA, penelitian tersebut juga mengukur kadar eosinofil mukosa saluran napas.<sup>20</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain jumlah subjek pada penelitian ini relatif kurang dari jumlah subjek minimal yang direncanakan karena keterbatasan waktu penelitian. Peneliti tidak melakukan analisis secara khusus pada subjek penelitian terhadap onset munculnya gejala asma serta lama penggunaan obat pengontrol dan pelega. Penelitian ini hanya menggunakan satu mediator pendamping untuk miR-126 yaitu kadar eosinofil darah sehingga relatif sulit menjelaskan hubungannya dengan inflamasi secara lebih mendalam.

## KESIMPULAN

Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian poli-fitofarmaka yang mengandung kombinasi ekstrak *Nigella sativa*, *Kleinhovia hospita*, *Curcuma xanthorrhiza*, dan *Ophiocephalus striatus* dapat memperbaiki derajat kontrol asma dengan meningkatnya nilai *Asthma Control Test* (ACT), menurunnya eosinofil darah dan meningkatnya ekspresi relatif miR-126 serum pada pasien asma stabil yang tidak terkontrol penuh.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2017. Available from: [www.ginaasthma.org](http://www.ginaasthma.org).
2. Ichinose M, Sugiura H, Nagase H, Yamaguchi M, Inoue H, Sagara H, et al. Japanese guidelines for adult asthma 2017. *Allergology International*. 2017;66(2):163-89.
3. Primadi O, Sitohang V, Budijanto D, et al. Disease Control and Environmental Health: Chronic and Degeneratif Disease. *Indonesian Health Profile Ch.6*; 2014. p.166.
4. Quirce S, Phillips-Angles E, Dominguez-Ortega J, Barranco P. Biologics in the treatment of severe asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(S1):45-9.
5. Yulianti D, Djajalaksana S, Rasyid HA. Efek pemberian vitamin D pada penderita asma bronkial dengan defisiensi vitamin D terhadap kadar interleukin-10, interleukin-17 dan skor ACT. [Thesis] Malang: Universitas Brawijaya; 2014.
6. Koshak A, Wei L, Koshak E, Wali S, Alamoudi O, Demerdash A, et al. Nigella sativa supplementation improves asthma control and biomarkers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*. 2017;31(3):403-9.
7. Gholamnezhad Z, Keyhanmanesh R, Boskabady M.H. Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory aspects of Nigella sativa for its preventive and bronchodilatory effects on obstructive respiratory diseases: a review of basic and clinical evidence. *J Funct Foods*. 2015;17:910–97.
8. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The asthma control test and asthma control questionnaire for assessing asthma control: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):695-703.
9. Tabatabaian F, Ledford DK, Casale TB. Biologic and new therapies in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(2):329-43.
10. Amin M, Djajalaksana S, Wiyono WH, Yunus F, Suradi, Sutoyo DK, et al. 2018. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Asma Di Indonesia. Jakarta. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2018. p.21-45.
11. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, Ortega H, Bates S, Bleecker ER, et al. Biomarker for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1509-18.
12. Svitich OA, Sobolev VV, Gankovskaya LV, Zhigalkina PV, Zverev VV. The role of regulatory RNAs (miRNAs) in asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(2):201-5.

13. Fujita Y, Yoshioka Y, Ito S, Araya J, Kuwano K, Ochiya T. Intercellular communication by extracellular vesicles and their microRNAs in asthma. *Clin Ther.* 2014;36(6):873-81.
14. Kalus U, Pruss A, Bystron J, Jurecka M, Smekalova A, Lichius JJ, et al. Effect of *Nigella sativa* (black seed) on subjective feeling in patients with allergic diseases. *Phytother Res.* 2003;17(10):1209-14.
15. Boskabady MH, Mohsenpoor N, Takaloo L. Antiasthmatic Effect of *Nigella sativa* in Airway of Asthmatic Patients. *Phytomedicine.* 2010;17(10): 707-13.
16. Nikakhlagh S, Rahim F, Aryani FH, Syahpoush A, Brougerdnya MG, Saki N. Herbal treatment of allergic rhinitis: the use of *Nigella sativa*. *Am J Otolaryngol.* 2011;32(5):402-7.
17. Ibrahim M, Anwar A, Yusuf NI. Uji Lethal Dose 50% poliherbal pada heparmin terhadap mencit. PT.Royal Medica; 2012.
18. Ishizaki T, Tamiya T, Taniguchi K, Morita R, Kato R, Okamoto F, et al. MiR-126 positively regulates mast cell proliferation and cytokine production through supresing Spred1. *Genes Cells.* 2011;16(7):803-14.
19. Tian M, Ji Y, Wang T, Zhang W, Zhou Y, Cui Y. Change in circulating microRNA-126 levels are associated with immune imbalance in children with acute asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018;32:1-7.
20. Suojalehto H, Toskala E, Kilpelainen M, Majuri ML, Mitts C, Lindstrom I, et al. MicroRNA profiles in nasal mucosa of patients with allergic and nonallergic rhinitis and asthma. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;3(8):612-20.

# Perbedaan Karakteristik Demografi dan Klinis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* dari Bronchoalveolar Lavage Subjek Tuberkulosis Paru

Budi Yanti<sup>1</sup>, Soetjipto<sup>2,4</sup>, Ni Made Mertaniasih<sup>3,4</sup>, Muhammad Amin<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departmen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

<sup>2</sup>Departmen Biokimia Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

<sup>3</sup>Departmen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

<sup>4</sup>Lembaga Penyakit Tropik, Universitas Airlangga, Surabaya

<sup>5</sup>Departmen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

## Abstrak

**Latar belakang:** *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) merupakan agen utama penyebab tuberkulosis (TB) yang terdiri dari *M. tuberculosis* dan *M. bovis*. Kedua spesies ini memiliki perbedaan pada virulensi dan berkaitan dengan gambaran klinis pasien TB. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan perbedaan demografi dan klinis antara *M. tuberculosis* dan *M. bovis* pada subjek TB paru di Indonesia. **Metode:** Berdasarkan hasil pemeriksaan sputum basil tahan asma (BTA) dan Xpert MTB/RIF didapatkan 31 subjek TB paru aktif di Rumah Sakit Moh. Soewandhie, Surabaya. Data demografi dan keluhan klinis diambil melalui wawancara. Bakteri MTBC diisolasi dari bahan bronchoalveolar lavage (BAL) kemudian dilakukan identifikasi spesies dengan menggunakan target primer PCR RD9 dan TbD1. Derajat kerusakan paru ditentukan dengan NICE Scoring System.

**Hasil:** Isolat spesies MTBC berhasil didapatkan pada seluruh subjek. Sebanyak 19 subjek terinfeksi *M. tuberculosis* dan 12 subjek terinfeksi *M. bovis*. Terdapat perbedaan bermakna pada 74,2% subjek berusia produktif (21-50 tahun) dengan infeksi *M. tuberculosis* ( $P<0,05$ ). Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada karakteristik klinis. Terdapat perbedaan bermakna antara derajat kerusakan paru dengan keduanya (OR: 17,00; 95% CI: 2,55-112,98;  $P=0,002$ ).

**Kesimpulan:** Ditemukan perbedaan bermakna antara infeksi *M. tuberculosis* dengan usia dan ditemukan peningkatan risiko kerusakan paru derajat berat 17 kali lebih besar pada subjek TB di Indonesia. Sulit menunjukkan perbedaan karakteristik klinis pada infeksi oleh *M. tuberculosis* dan *M. bovis* sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang dan laboratorium yang berintegrasi dengan program pemerintah setempat untuk pengendalian TB. (*J Respir Indo*. 2019; 39(4): 238-44)

**Kata kunci:** *M. tuberculosis*, *M. bovis*, Bronchoalveolar lavage, klinis, demografi

## Clinical and Demographic Characteristics Differences between *M. tuberculosis* and *M. bovis* Infection in Bronchoalveolar Lavage of Pulmonary Tuberculosis Patients

### Abstract

**Background:** Some species of the *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) which can cause tuberculosis, particularly *M. tuberculosis* and *M. bovis*, may have different virulence property and therefore associated with various clinical severity in tuberculosis (TB) patients. The aim of this study was to determine the differences in clinical and demographic characteristics between *M. tuberculosis* and *M. bovis* infection among Indonesian TB patients.

**Methods:** Thirty-one new and active TB patients were confirmed to have acid fast bacilli (AFB) sputum positive and/or Xpert MTB/RIF positive for *M. tuberculosis* from Dr. Soewandhie Hospital, Surabaya, Indonesia. Interviews were conducted to record the clinical and demographics required. The MTBC were isolated from bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and determined by primer-specific PCR targeting TbD1 and RD9 region gene. The degree of lung tissue damage was classified using NICE Scoring System.

**Results:** The MTBC were detected in all patients on whom 19 and 12 isolates were classified as *M. tuberculosis* and *M. bovis* respectively. There was a different on 74.2% of productive age subjects (21-50 years) with *M. tuberculosis* infection ( $P<0.05$ ). There was no difference in clinical characteristics of tuberculosis. The degree of lung damage was significantly different between *M. tuberculosis* and *M. bovis* (OR: 17.00; 95% CI: 2.55-112.98;  $P=0.002$ ).

**Conclusions:** *M. tuberculosis* is likely different in ages and increases the risk of severe lung damage seventeen times among TB patients from Indonesia. Distinguishing the clinical characteristics of these two species infections still difficult thus it is necessary for laboratory tests to be integrated with the National Tuberculosis Control Program in this country to determine between this species. (*J Respir Indo*. 2019; 39(4): 238-44)

**Keywords:** *M. tuberculosis*, *M. bovis*, bronchoalveolar lavage, clinical, demographic

---

Korespondensi: Budi Yanti  
Email: byantipulmonologis@unsyiah.ac.id

## PENDAHULUAN

Penyebab utama penyakit tuberkulosis (TB) dari *Mycobacterium tuberculosis Complex* (MTBC) adalah *M. tuberculosis* (MTB), *M. africanum*, *M. canettii*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. orygis*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricattae* and *M. mungi*.<sup>1</sup> Infeksi TB pada manusia disebabkan oleh *M. tuberculosis*, sementara *M. bovis* merupakan penyebab TB *bovine* yang terjadi pada hewan ternak seperti sapi, kuda dan hewan lainnya<sup>2</sup>. TB *bovine* dapat menyebar ke manusia melalui aerosol atau menelan susu yang tidak dipasteurisasi (*foodborne*).<sup>3</sup> TB *bovine* masih sering ditemukan di negara-negara kurang berkembang, dan negara dengan kerugian ekonomi berat karena kematian ternak, penyakit kronis dan perdagangan yang serba terbatas.<sup>3,4</sup> Banyak hal yang menyebabkan penyakit ini sulit dikendalikan antara lain tidak terdapatnya sistem pemantauan untuk infeksi *M. bovis* tersendiri dan banyak negara dengan beban TB tinggi yang endemik TB *bovine*. Selain itu, pemeriksaan laboratorium untuk mengidentifikasi dan membedakan antara *M. bovis* dan *M. tuberculosis* masih belum memadai sehingga setiap hasil pemeriksaan selalu disimpulkan *M. tuberculosis* sebagai penyebab, akibatnya angka kejadian TB zoonosis sulit digambarkan dengan akurat.<sup>4</sup>

Pengetahuan umum selama ini adalah *M. bovis* kurang virulen daripada *M. tuberculosis*, padahal belum sepenuhnya benar, masih dibutuhkan banyak pembuktian untuk menjelaskan hal ini.<sup>5</sup> Perbedaan virulensi ditunjukkan melalui tingkat keparahan penyakit, rasio infeksi dengan penyakit yang timbul, angka kejadian penularan infeksi dari manusia ke manusia dan reaktivasi endogen yang terjadi bertahun-tahun setelah infeksi awal. Masih dibutuhkan banyak penelitian untuk membedakan kedua jenis spesies MTBC ini sebagai salah satu cara menekan angka kejadian infeksi *M. bovis* terutama di negara berkembang dan tidak maju<sup>4</sup>.

Proporsi relatif kejadian TB zoonosis yaitu 1% dari 10 juta kejadian kasus TB setiap tahunnya.<sup>6,7</sup> WHO memperkirakan pada tahun 2010 terdapat 121.268 kasus TB zoonosis dengan 10.545 kematian

yang disebabkan oleh *M. bovis* secara global.<sup>7</sup> Di Indonesia belum diketahui dengan pasti proporsi infeksi *M. bovis* yang terjadi setiap tahunnya. Hewan ternak di Indonesia diduga dapat terinfeksi TB, seperti halnya yang terjadi di Meksiko dan Venezuela.<sup>8</sup> Mendeteksi dan menentukan karakteristik klinis infeksi *M. bovis* masih sulit dan masih sedikit penelitian yang menganalisis karakteristik infeksi *M. tuberculosis* dan *M. bovis*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan perbedaan karakteristik demografi dan klinis infeksi *M. bovis* dan *M. tuberculosis* pada subjek TB paru aktif di Indonesia.

## METODE

Penelitian ini adalah sebuah studi potong lintang yang dilakukan di Rumah Sakit (RS) Dr. Moh. Soewandhie, Surabaya, Indonesia. Penelitian dilakukan bulan Juni sampai Nopember 2017. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*. Semua subjek TB paru aktif yang belum mendapatkan pengobatan diminta kesediannya untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Bila subjek bersedia dan memenuhi kriteria inklusi, dilakukan persiapan bronkoskopi untuk pengambilan bahan sampel *bronchoalveolar lavage* (BAL).

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan anestesi umum dengan melibatkan dokter anestesi dan dokter kardiologi untuk persiapan awal tindakan bronkoskopi. Subjek harus memenuhi persyaratan tertentu yaitu tidak ada keluhan sesak napas, faal paru atau saturasi oksigen (SaO<sub>2</sub>) >95% tanpa pemberian oksigen, *Cardiac Risk Index* (CRI) 1, haemoglobin (Hb) >10 g/dl, faal hemostasis dalam batas normal dan kriteria *American Society of Anesthesiologists* (ASA) 1.

Analisis data dilakukan menggunakan perangkat *Statistical Package of Social Sciences* (SPSS) 18.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA). Kadar Hb dikatakan rendah bila nilainya 10,5-12,09 gr/dL pada perempuan dan 10,5-11,9 gr/dL pada laki-laki.<sup>12</sup> Nilai SaO<sub>2</sub> rendah bila <95%.<sup>13</sup> Perbedaan antara karakteristik demografi dan klinis subjek dinilai menggunakan uji *chi-square*. Analisis dinyatakan

bermakna bila  $P < 0,05$ .

Pengambilan data demografik dilakukan melalui wawancara pada subjek penelitian. Informasi yang diambil termasuk usia, jenis kelamin, riwayat pendidikan, pekerjaan, riwayat kontak erat dengan hewan ternak, riwayat minum susu yang belum dimasak, gejala TB seperti anoreksia, penurunan berat badan dan demam. Selain wawancara, diambil pula data  $SaO_2$  dan kadar Hb darah. Selanjutnya dilakukan penegakkan diagnosis TB melalui pemeriksaan sputum basil tahan asam (BTA), foto toraks, dan Xpert MTB/RIF (*Cepheid, Sunnyvale, CA, Amerika Serikat*). Pewarnaan BTA dilakukan dengan menggunakan pewarnaan Ziehl–Neelsen dan interpretasi hasil berdasarkan kriteria *International Union Against Tuberculosis (IUALTD)*.<sup>9</sup>

Interpretasi foto toraks dilakukan oleh dua ahli radiologi yang bekerja secara independen. Subjek dengan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), diabetes mellitus, abnormalitas fungsi ginjal, penyakit jantung, gangguan respons imun seperti *sistemik lupus erythematosus* (SLE) dan *rheumatoid arthritis*, serta penyakit paru yang bukan TB dieksklusi dari penelitian ini.

Derajat kerusakan paru diklasifikasikan dengan menggunakan *NICE Scoring System*.<sup>11</sup> Penilaian ini dilakukan berdasarkan total lesi di 6 area paru meliputi 4 komponen yaitu *nodule* (N), *infiltration or consolidation* (I), *cavity* (C) dan *ectasis* (E) berdasarkan foto toraks di 3 area dari kedua sisi paru (misalnya 6 area dari kedua sisi paru). Untuk setiap area, skor diberikan sesuai area kerusakan paru yaitu skor 1 (0-25%), skor 2 (25-50%), skor 3 (50-75%) dan skor 4 (>75%). Penelitian ini telah disetujui oleh komisi Etik Penelitian Kesehatan RS. Dr. Soetomo (No:388/PANKE/KKE/V/2017). *Informed consent* diberikan kepada seluruh subjek penelitian yang bersedia ikut dalam penelitian ini.

## HASIL

Deteksi *deoxyribonucleic acid* DNA *M. tuberculosis* dan *M. bovis* dilakukan dari bahan BAL. Ekstraksi DNA dilakukan dengan menggunakan *DNeasy® blood & tissue kit* (Ambion, Inc., Austin, TX,

USA) sesuai dengan instruksi pabrik. Untuk mengidentifikasi *M. tuberculosis* digunakan target primer *polymerase chain reaction* (PCR) regio gen RD9 dan *M. bovis* dengan TbD1<sup>10</sup>.

Tabel 1. Primer yang digunakan untuk identifikasi *M. tuberculosis* dan *M. bovis*

Primer dengan target regio	Sequences	Amplicon (bp)
RD9		
Forward	5'-GTG-TAG-GTC-AGC-CCC-ATC-C-3'	306
RD9 Int	5'-CAA-TGT-TTG-TTG-CGC-TGC-3'	
Reverse	5'-GCT-ACC-CTC-GAC-CAA-GTG-TT-3'	
TbD1		
Forward	5'-AGTGACTGGCCTGGTCAAAC-3'	580
Reverse	5'-GAGCTCTGTGCGACGTTATG-3'	

Sebanyak 31 subjek diikutsertakan dalam penelitian ini. Sebagian subjek (51,6%) adalah laki-laki dan sepertiga dari subjek berusia 21-40 tahun. Dari 31 isolat MTBC, berdasarkan deteksi regio RD9 dan TbD1, berhasil diidentifikasi 12 isolat (43,4%) sebagai *M. bovis* (TbD1+) dan (RD9-) dan 19 isolat (56,7%) sebagai *M. tuberculosis* (TbD1-) dan (RD9+). Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 2.

Secara keseluruhan, keluhan khas yang sering ditemukan pada kasus TB aktif meliputi batuk lama (67,7%), anoreksia (87,1%), demam (54,8%) dan penurunan berat badan (83,9%). Sebagian besar (71,0%) subjek mempunyai  $SaO_2$  normal. Kadar Hb rendah ditemukan pada 61,3% subjek (Tabel 2).

Dari 31 subjek yang diperiksa, 14 subjek (45,2%) menunjukkan hasil sputum BTA positif. Hasil Xpert MTB/RIF menunjukkan 22 subjek (71,9%) terdeteksi MTB dan 9 subjek (29,0%) tidak terdeteksi MTB namun tetap diikutsertakan dalam penelitian ini karena memiliki hasil pemeriksaan sputum BTA yang positif dan foto toraks menunjukkan gambaran khas lesi TB. Hal ini sesuai dengan pedoman yang telah digunakan selama ini.<sup>14,15</sup>

Makroskopik cairan BAL sebagian besar menunjukkan hasil bening yaitu pada 27 subjek (87,1%). Infiltrat ditemukan pada seluruh kasus yang diperiksa, kavitas hanya ditemukan pada 4 subjek (12,9%). Ektasis ditemukan pada 22 subjek (71,0%). Secara keseluruhan didapatkan 21 kerusakan paru berat (67,7%) berdasarkan *NICE scoring system*. Hasil tersebut dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 2. Karakteristik demografi dan klinis subjek penelitian

Variabel	n	%
Usia		
<21 tahun	4	12.9
21-40 tahun	17	54.8
40-50 tahun	6	19.4
>50 tahun	4	12.9
Jenis kelamin		
Perempuan	15	48.4
Laki-laki	16	51.6
Pendidikan		
SD	10	32.3
SMP	12	38.7
SMA	9	29.0
Pekerjaan		
Buruh	22	71.0
Ibu Rumah Tangga	6	19.4
Belum bekerja	3	9.7
Riwayat Minum susu perah tanpa dimasak		
Ya	8	25.8
Tidak	23	74.2
Kontak erat hewan ternak		
Ya	1	3.2
Tidak	30	96.8
Sputum BTA		
Positif	14	45.2
Negatif	17	54.8
Gene Xpert		
MTB detected	22	71.0
MTB not detected	9	29.0
Makroskopik BAL		
Bening	27	87.1
Keruh	2	6.5
Merah	2	6.5
RD9		
Positif	19	61.3
Negatif	12	38.7
TbD1		
Positif	12	38.7
Negatif	19	61.3
Gejala dan tanda penyakit TB		
Anoreksia		
Ya	27	87.1
Tidak	4	12.9
Demam		
Ya	17	54.8
Tidak	14	45.2
Penurunan berat badan		
Ya	26	83.9
Tidak	5	16.1
Saturasi oksigen (SaO <sub>2</sub> )		
Normal	22	71.0
Rendah	9	29.0
Hemoglobin (Hb)		
Normal	12	38.7
Rendah	19	61.3
Skor NICE		
Nodule		
Ya	19	61.3
Tidak	12	38.7
Infiltration/consolidation		
Ya	31	100.0
Tidak	0	0
Cavity		
Ya	4	12.9
Tidak	27	87.1
Ectasis		
Ya	22	71.0
Tidak	9	29.0
Derajat kerusakan paru		
Ringan	10	32.3
Berat	21	67.7

Ket: SD: Sekolah Dasar; SMP: Sekolah Menengah Pertama; SMA: Sekolah Menengah Atas; BTA: Basil Tahan Asam; BAL: bronchoalveolar lavage; MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; TB: tuberkulosis

Tabel 3 Perbedaan spesies MTBC terhadap demografi dan klinis subyek penelitian

Variabel	<i>M. tuberculosis complex</i>		P
	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. bovis</i>	
Jenis Kelamin			
Perempuan	9 (47,4%)	6 (50,0%)	1,000
Laki-laki	10 (52,6%)	6 (50,0%)	
Usia			
<21 tahun	1 (5,3%)	3 (25,0%)	0,039
21-40 tahun	9 (47,4%)	8 (66,7%)	
40-50 tahun	6 (31,6%)	0 (0,0%)	
>50 tahun	3 (15,8%)	1 (8,3%)	
Pendidikan			
SD	5 (26,3%)	5 (41,7%)	0,114
SMP	10 (52,6%)	2 (16,7%)	
SMA	4 (21,1%)	5 (41,7%)	
Riwayat minum susu sapi mentah			
Ya	0 (0%)	8 (66,7%)	0,0001
Tidak	19 (100%)	4 (33,3%)	
Pekerjaan			
Buruh	13 (68,4%)	9 (75,0%)	0,845
Ibu rumah tangga	5 (26,3%)	1 (8,3%)	
Belum bekerja	1 (5,3%)	2 (16,7%)	
Kontak erat hewan ternak			
Ya	0 (0%)	1 (8,3%)	0,387
Tidak	19 (100%)	11 (91,7%)	
Anoreksia			
Ya	16 (84,2%)	11 (91,7%)	1,000
Tidak	3 (15,8%)	1 (8,3%)	
Penurunan berat badan			
Ya	16 (84,2%)	10 (83,3%)	1,000
Tidak	3 (15,8%)	2 (16,7%)	
Demam			
Ya	10 (52,6%)	7 (58,3%)	1,000
Tidak	9 (47,4%)	5 (41,7%)	
SaO <sub>2</sub>			
Normal	13 (68,4%)	9 (75,0%)	1,000
Rendah	6 (31,6%)	3 (25,0%)	
Hemoglobin			
Normal	6 (31,6%)	6 (50,0%)	0,452
Rendah	13 (68,4%)	6 (50,0%)	
NICE Scoring System			
Nodule			
Ya	16 (84,2%)	3 (25,0%)	0,002
Tidak	3 (15,8%)	9 (75,0%)	
Infiltration/consolidation			
Ya	19 (100,0%)	12 (100,0%)	-
Tidak	0 (0%)	0 (0%)	
Cavity			
Ya	4 (21,1%)	0 (0%)	0,139
Tidak	15 (78,9%)	12 (100,0%)	
Ectasis			
Ya	17 (89,5%)	5 (41,7%)	0,012
Tidak	2 (10,5%)	7 (58,3%)	
Derajat kerusakan paru			
Ringan	2 (10,5%)	8 (66,7%)	0,002
Berat	17 (89,5%)	4 (33,3%)	

Ket: SD: Sekolah Dasar; SMP: Sekolah Menengah Pertama; SMA: Sekolah Menengah Atas

Tidak terdapat perbedaan bermakna pada karakteristik subjek termasuk jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan dan kontak erat hewan ternak

( $P>0,05$ ). Ditemukan perbedaan yang bermakna antara usia dan riwayat minum susu mentah pada kedua kelompok MTBC ( $P<0,05$ ). Tidak terdapat perbedaan bermakna antara *Mycobacterium tuberculosis* dengan anoreksia, penurunan berat badan, demam, kadar Hb dan SaO<sub>2</sub> pada kedua infeksi *M. tuberculosis* dan *M. bovis* ( $P>0,05$ ).

Ditemukan perbedaan yang bermakna antara gambaran *nodule* dan *ectasis* dengan kedua kelompok infeksi MTBC ( $P<0,05$ ). Sementara tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara *infiltrate* dan *cavity* dengan kedua kelompok infeksi ( $P<0,05$ ). Pada infeksi *M. tuberculosis* ditemukan kerusakan paru derajat berat (OR: 17,00; IK 95%: 2,55-112,98),  $P=0,002$ ).

## PEMBAHASAN

Penelitian ini menemukan bahwa lebih banyak subjek penderita TB laki-laki daripada perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian Shanmuganathan dkk. tahun 2015 yang menyatakan bahwa angka kejadian TB lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan, sehingga jenis kelamin dianggap merupakan faktor risiko infeksi TB.<sup>16</sup> Laki-laki lebih banyak terpajan faktor risiko TB yaitu merokok dan tidak patuh minum obat. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan prevalens laki-laki yang merokok setiap hari maupun jarang merokok sebesar 56,7% sedangkan perempuan hanya 1,9%.<sup>17,18</sup>

Dalam penelitian ini, ditemukan perbedaan yang bermakna antara usia dengan kedua spesies MTBC. Usia remaja lebih banyak terinfeksi *M. bovis* daripada *M. tuberculosis*. Salah satu sumber transmisi *M. bovis* adalah melalui kontak erat dengan hewan ternak dan susu yang tidak dipasteurisasi.<sup>3</sup> Bila data wawancara ditilik kembali, subjek yang terinfeksi *M. bovis* menunjukkan riwayat minum susu perah yang dibeli tanpa diketahui proses pasteurisasi sebelumnya ( $P<0,05$ ), sehingga hal ini menjadi catatan penting dalam pengendalian TB di Indonesia.

Faktor sosial juga sangat menentukan angka kejadian TB di suatu daerah. Penelitian ini menunjukkan bahwa buruh merupakan pekerjaan

paling banyak (71,0%). Sebanyak 68,0% buruh terinfeksi *M. tuberculosis* dan 16,7% buruh yang terinfeksi *M. bovis*, namun tidak didapatkan perbedaan bermakna pada kedua kelompok ( $P>0,05$ ). Sama halnya dengan di Nigeria, petani memiliki prevalensi tertinggi (14,8%) terinfeksi TB dibandingkan dengan pegawai negeri (6,00%). Status pendapatan individu juga merupakan faktor penting yang mempengaruhi penyebaran TB yang memiliki linearitas dengan pendapatan rendah.<sup>19</sup>

Sangat sulit menentukan perbedaan dari infeksi kedua spesies ini berdasarkan gejala yang diungkapkan oleh subjek penelitian. Keseluruhan subjek menunjukkan keluhan yang hampir sama seperti penurunan berat badan, anoreksia dan demam (Tabel 3). Anoreksia, penurunan berat badan dan demam masih merupakan keluhan yang paling banyak ditemukan pada subjek penelitian dengan infeksi *M. tuberculosis* daripada *M. bovis* ( $P>0,05$ ).

Sesuai dengan *American Thoracic Society* (ATS) yang menyebutkan bahwa batuk merupakan gejala yang sangat sering ditemukan pada TB. Awalnya batuk bersifat tidak produktif dan seiring dengan tahapan perluasan penyakit, batuk akan memberat.<sup>16,20</sup> Gejala klasik seperti batuk dan demam merupakan faktor prediksi yang tidak sensitif, sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang seperti radiologi untuk penegakkan diagnosis.<sup>21</sup>

Ada banyak alasan mengapa dalam penelitian ini ditemukan kerusakan paru derajat berat pada infeksi *M. tuberculosis*. Meskipun *sequence* gen *M. tuberculosis* seperti strain H37Rv 99,95% identik dengan *M. bovis*, namun tetap terdapat perbedaan virulensi pada kedua spesies MTBC ini sehingga terdapat perbedaan pada kerusakan jaringan paru manusia.<sup>5</sup>

Keragaman virulensi dari *M. tuberculosis* salah satunya terkait dengan komposisi dan sekresi lipid dan protein dari spesies itu sendiri. Komposisi lipid (*phthiocerol dimycocerosate*, *lipomannan*, *lipoarabinomannan* dan *trehalose dimycolate*) yang sangat berbeda ditemukan pada kedua spesies tersebut dan hal ini berhubungan dengan induksi

sitokin proinflamasi dan pembentukan granuloma di paru.<sup>22</sup>

Lokus TbD1 memiliki gen *mmpS6* dan 5' regio *mmpL6*, yang keduanya tidak ditemukan pada sebagian besar spesies *M. tuberculosis*. Delesi pada TbD1 menghambat proses perlintasan lipid spesifik pada dinding sel *M. tuberculosis*. Lebih lanjut, terdapat delesi pada 808bp di proksimal regio TbD1 dan terpotong pada gen *treY* yang menyandi *maltooligosyltrehalose synthase* yaitu suatu enzim yang diperlukan untuk produksi *trehalose*. Delesi gen ini pada *M. bovis* berpengaruh terhadap produksi *trehalose* berbasis glikolipid yang menyebabkan penurunan jumlah lipid sulfat di bagian *envelope*, karena gen tersebut menyandi enzim fungsional yaitu *glycolipid sulfotransferase*. Keseluruhan dari perbedaan ini sangat berpengaruh besar pada virulensi spesies, fenotip dan interaksi patogen dengan *host*.<sup>1,5</sup>

Dasar genetik hilangnya fungsi glikolipid pada *M. bovis* juga berhubungan dengan komponen sistem sinyal PhoPR. Sinyal PhoPR diperlukan untuk mengatur biosintesis kompleks lipid dinding sel dan sekresi *EsxA/ESAT-6* pada *M. tuberculosis*. Mutasi PhoR pada *M. bovis* dibandingkan dengan *M. tuberculosis* menunjukkan perbedaan karakteristik *host* dari kedua jenis spesies MTBC ini. Perbedaan ini menyebabkan *M. bovis* mengeluarkan sinyal PhoPR yang lemah dan penurunan sekresi *EsxA* dan *Sulfolipid-1/ phthiocerol dimycocerosate (SL-1/PDIM)* di dinding sel. Inilah yang menjadi salah satu faktor terdapat perbedaan derajat kerusakan paru pada infeksi *M. bovis* dan *M. tuberculosis*.<sup>23</sup>

## KESIMPULAN

Ditemukan *M. bovis* dari BAL subjek TB paru aktif di Surabaya dan ditemukan menginfeksi usia remaja. Berdasarkan gejala saja sangat sulit membedakan infeksi dari *M. tuberculosis* dan *M. bovis*. Kerusakan paru derajat ringan yang tampak pada pemeriksaan foto toraks lebih banyak ditemukan pada infeksi *M. bovis*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Brites D, Gagneux S. Old and new selective pressures on *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Genet Evol.* 2012; 12(4): 678-85.
2. Grange JM. *Mycobacterium bovis* infection in human beings. *Tuberculosis (Edinb).* 2001;81(1-2):71-7.
3. Cossivi O, Meslin FX, Dabora CJ, Grange JM. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* infection in animals and humans, with particular reference to Africa. *Rev Sci Tech.* 1995;14(3): 733-46.
4. Olea-Popelka F, Muwonge A, Perera A, Dean AS, Mumford E, Erlacher-Vindel E, et al. Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis*—a call for action. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(1): e21-5.
5. Garnier T, Eiglmeier K, Camus JC, Medina N, Mansoor H, Pryor M, et al. The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(13): 7877-82.
6. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
7. World Health Organization. WHO estimates of the global burden of foodborne diseases. Geneva: World Health Organization; 2015.
8. Putra PGW, Besung NK, Mahatmi H. Deteksi antibodi *Mycobacterium tuberculosis bovis* pada sapi di wilayah Kabupaten Buleleng, Bangli, dan Karangasem Provinsi Bali. *Veterinary Science and Medicine Journal.* 2013; 1(1):1-6.
9. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Priorities for Tuberculosis Bacteriology Services in Low-Income Countries. 2007 2<sup>nd</sup> Ed. Paris: Norwegian Agency for Development Cooperation (Norad); 2007.
10. Parsons LM, Brosch R, Cole ST, Somoskövi A, Loder A, Bretzel G, et al. Rapid and simple approach for identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates by PCR-based genomic deletion analysis. *J Clin Microbiol.* 2002;40(7): 2339–45.
11. Kurashima A, Morimoto K, Horibe M, Hoshino Y, Shiraishi Y, Kudoh S. A method for visual

- scoring of pulmonary Mycobacterium avium complex disease: "NICE scoring system". *J Mycobact Dis.* 2003;3(1):1-5.
12. Wisaksana Rudi, Sumantri R, Indrati AR, Zwitter A, Jusuf H, de Mast Q, et al. Anemia and iron homeostasis in a cohort of HIV-infected patients in Indonesia. *BMC Infect Dis.* 2011; 11(213):1-10.
  13. Vold ML, Aasebø U, Wilsgaard T, Melbye H. Low oxygen saturation and mortality in an adult cohort: the Tromsø study. *BMC Pulm Med.* 2015; 15(9):1-12.
  14. Lewinshon DM, Leonard MK, LoBue PA, Chon DL, Daley CL, Desmond E. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(2): e1-e33.
  15. World Health Organization. Xpert MTB/RIF Implementation Manual: Technical and Operational 'how-to': Practical Considerations. Geneva: WHO Press; 2014.
  16. Shanmuganathan R, Shanmuganathan ID. Clinical manifestation and risk factors of tuberculosis infection in Malaysia: case study of a community clinic. *Glob J Health Sci.* 2015; 7(4):110-20.
  17. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2013.
  18. Neyrolles O, Quintana-Murci L. Sexual inequality in tuberculosis. *Plos Med.* 2009;6(12):1-6.
  19. Bigwan EI, Ohaeri MC, Vem TS, Sheyin Z, Umar A, Olukose OJ, et al. Socio-economic dependence on the incidence of tuberculosis in Jos, North Central Nigeria. *Science Journal of Public Health.* 2013; 1(5): 235-8.
  20. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(4 Pt 1): 1376–95.
  21. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell, File TM Jr. 1998. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis.* 1998; 26(4):81–838
  22. Korb VC, Chuturgoon AA, Moodley D. Mycobacterium tuberculosis: manipulator of protective immunity. *Int. J Mol Sci* 2016;17(131):2-15.
  23. Malone KM, Gordon SV. Mycobacterium tuberculosis complex members adapted to wild and domestic animals. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1019:135-54.

# Perbaikan Kontrol Kecemasan, Batuk, Sesak Napas dan Nyeri Pada Penatalaksanaan Bronkoskopi dengan Menambahkan Alprazolam

Yanny Octavia Sally Ride<sup>1</sup>, Yusup Subagio Sutanto<sup>1</sup>, Debree Septiawan<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Kesehatan Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret, RSUD dr. Moewardi, Surakarta

## Abstrak

**Latar belakang:** Premedikasi yang baik dapat mengurangi kecemasan, mempengaruhi keberhasilan prosedur, dan mengurangi komplikasi pascabronkoskopi. Obat sedasi injeksi masih menjadi perdebatan apakah aman jika diberikan oleh dokter bronkoskopis. Alprazolam sebagai premedikasi bedah dapat mengurangi kecemasan. Alprazolam dapat digunakan sebagai analgesik adjuvan, mengurangi sesak terkait cemas, dan mengurangi batuk sebagai antitusif adjuvan. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis keefektifan alprazolam pada pasien yang menjalani pemeriksaan bronkoskopi.

**Metode:** Penelitian klinis dengan quasi pretest-posttest control group design pada pasien tumor paru yang menjalani pemeriksaan bronkoskopi di RSUD Dr. Moewardi Surakarta bulan Februari-Maret 2019 secara consecutive sampling. Subjek penelitian dibagi menjadi kelompok perlakuan dengan alprazolam dan kelompok kontrol tanpa alprazolam. Skor Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Skor Skala Borg yang dimodifikasi, skor Visual Analog Scale (VAS) batuk, dan VAS nyeri dinilai pada awal, sebelum, dan setelah bronkoskopi.

**Hasil:** Sebanyak 32 subjek diikutsertakan dalam penelitian ini. Kelompok perlakuan menunjukkan penurunan skor HADS pre dan pascabronkoskopi dibanding baseline ( $6,56\pm 2,83$  dan  $6,88\pm 2,63$ ), penurunan skor VAS nyeri pre dan pascabronkoskopi ( $15,00\pm 10,95$  dan  $9,69\pm 11,61$ ), penurunan skor VAS batuk ( $11,56\pm 8,89$  dan  $27,19\pm 17,89$ ), dan bermakna dibanding kontrol. Penurunan Skor Borg dimodifikasi tidak bermakna dibanding kontrol.

**Kesimpulan:** Alprazolam efektif dalam mengontrol kecemasan, batuk, dan nyeri. Alprazolam menurunkan keluhan sesak pascabronkoskopi lebih baik dibanding kontrol. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 245-55)

**Kata kunci:** alprazolam, bronkoskopi, HADS, Skor Borg yang dimodifikasi, VAS batuk

## Improvement of Anxiety, Coughing, Breathlessness and Pain Control in The Management of Bronchoscopy by Adding Alprazolam

### Abstract

**Background:** Anxiolytic premedication can reduce anxiety, improving procedural tolerance, and reduce postbronchoscopic complications. There was ongoing debate about the safety of bronchoscopist-administered sedation. Alprazolam as a surgical premedication can reduce anxiety. Alprazolam can be used as an adjuvant analgesic, to reduce anxiety-related breathlessness, and to reduce coughing as adjuvant antitussive. The study aimed to evaluate the effectiveness of alprazolam in patients undergoing bronchoscopy.

**Methods:** A clinical study with experimental quasi pre-post test control group design, using consecutive sampling was performed in patients with lung tumor undergoing bronchoscopy in dr. Moewardi Hospital from February to March 2019. The study subjects were divided in experimental (alprazolam) and control groups (without alprazolam). The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), VAS for pain score, modified Borg score, and VAS for cough were measured in baseline, before, and after bronchoscopy.

**Results:** Thirty two lung subjects were included in this study. The intervention groups showed decreased HADS score pre and post bronchoscopy ( $6.56\pm 2.83$  and  $6.88\pm 2.63$ ), pain VAS scores ( $15.00\pm 10.95$  and  $9.69\pm 11.61$ ), cough VAS score ( $11.56\pm 8.89$  and  $27.19\pm 17.89$ ), and these were different significantly compared to control group. We found decreased mean of modified Borg in the study group though they were not significant compared to the control group.

**Conclusion:** Alprazolam controlled anxiety, coughing, and pain in patients undergoing bronchoscopy. Alprazolam minimized breathlessness after bronchoscopy. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 245-55)

**Keywords:** alprazolam, bronchoscopy, HADS, modified Borg, pain VAS

---

Korespondensi: Yanny Octavia Sally Ride  
Email: sallyride.impact@gmail.com

## PENDAHULUAN

Bronkoskopi merupakan prosedur tindakan yang minimal invasif. Prosedur invasif walaupun minimal invasif dapat menyebabkan ketidaknyamanan pada pasien tetapi dapat meningkatkan nilai diagnosis dan manajemen terapi yang lebih efektif. Meminimalkan kontaminasi pada saat pelaksanaan tindakan invasif sangat penting dilakukan agar tidak menyebabkan infeksi sekunder. Bronkoskopi umumnya dilakukan pada pasien dengan menggunakan sedasi ringan dengan premedikasi intravena tetapi dapat juga dilakukan tanpa sedasi bahkan anestesi umum jika diperlukan. Tindakan bronkoskopi pun dapat dilakukan pada pasien dengan penyakit kritis sebagai sarana menegakkan diagnosis dan terapi.<sup>1,4</sup>

Prosedur tindakan bronkoskopi dianggap tidak nyaman oleh pasien terkait efek samping yang diakibatkan. Ketidaknyamanan dan komplikasi bronkoskopi termasuk kecemasan, sesak napas, batuk, dan nyeri. Kenyamanan dan kerjasama pasien sangat dilakukan prosedur bronkoskopi sangat penting karena akan mempengaruhi keberhasilan prosedur dan keseluruhan hasil yang akan dicapai. Hubungan dokter dan pasien yang baik, *informed consent*, dan premedikasi yang baik dengan penggunaan obat ansiolitik/sedasi diharapkan dapat mengurangi rasa cemas takut yang dirasakan pasien serta menghilangkan sensasi yang tidak menyenangkan saat prosedur bronkoskopi berlangsung. Prosedur bronkoskopi dengan anestesi umum masih menjadi kendala karena memperpanjang durasi prosedur bronkoskopi, meningkatkan biaya, dan komplikasi seperti gangguan hemodinamik dan depresi pernapasan.<sup>5,6</sup>

Obat sedasi yang umumnya digunakan pada bronkoskopi adalah obat golongan benzodiazepin, opioid, dan propofol. Di luar negeri, sebagian besar prosedur bronkoskopi fleksibel menggunakan sedasi injeksi. Pemberian obat sedasi injeksi masih menjadi perdebatan apakah aman diberikan oleh dokter bronkoscopis atau hanya dapat diberikan oleh dokter anestesi. Pemberian sedasi injeksi oleh dokter anestesi dianggap lebih aman walaupun biaya untuk prosedur bronkoskopi meningkat. Di RS Dr.

Moewardi, prosedur bronkoskopi dapat dilakukan tanpa ansiolitik tetapi dapat menimbulkan kecemasan pada pasien. Pemberian sedasi ringan berupa obat ansiolitik oral oleh dokter bronkoscopis yang diberikan sebagai premedikasi bronkoskopi diharapkan dapat menurunkan kecemasan/ansietas tanpa meningkatkan biaya medis.<sup>6-8</sup>

Alprazolam merupakan obat ansiolitik oral yang termasuk dalam golongan benzodiazepim. Alprazolam banyak diberikan pada kasus operasi ginekologi, operasi gigi, operasi mata, dan sebelum anestesi umum. Pemberian alprazolam sebelum bronkoskopi diharapkan membantu kelancaran prosedur dan mengurangi komplikasi. Pemberian alprazolam preoperatif cukup mudah, biaya lebih murah dibanding obat sedasi injeksi, dapat mengurangi kecemasan, dan memberikan kenyamanan pada pasien. Alprazolam banyak diresepkan untuk kasus kecemasan karena memiliki aksi yang cepat, potensi tinggi, dan masa kerja pendek sehingga baik digunakan sebagai premedikasi.<sup>6-8</sup>

Mekanisme kerja alprazolam yaitu meningkatkan kerja *gamma-aminobutyric acid* (GABA) yang berefek menurunkan eksitabilitas neuron sehingga dapat mengurangi kecemasan, mengurangi batuk dengan menghambat refleksi batuk sentral, mengurangi sesak dengan menginhibisi amigdala dan nukleus parabrakial, serta mengurangi nyeri dengan meningkatkan ambang batas nyeri.<sup>6-8</sup>

Penelitian mengenai pemberian alprazolam sebelum bronkoskopi belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan menganalisis mengenai ansiolitik oral alprazolam pada pasien yang akan dilakukan bronkoskopi dalam mengontrol dan menurunkan kecemasan, keluhan batuk, sesak napas, dan nyeri. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi rekomendasi premedikasi yang dapat meningkatkan kenyamanan dalam prosedur bronkoskopi serta khasanah ilmu pengetahuan di bidang pulmonologi dan kedokteran respirasi.<sup>6-8</sup>

## METODE

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *quasi eksperimental, pretest dan posttest design*. Penelitian dilaksanakan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Februari-Maret 2019 sampai jumlah sampel terpenuhi. Sampel penelitian ditentukan dengan cara *consecutive sampling* yang dibagi menjadi kelompok perlakuan dan kontrol.

Subjek penelitian dikelompokkan menjadi kelompok perlakuan dan kontrol. Subjek penelitian yang telah diedukasi mengenai pelaksanaan bronkoskopi menjalani penilaian awal di bangsal rawat yaitu penilaian kecemasan menggunakan kuesioner *hospital anxiety and depression scale* (HADS), keluhan batuk dengan *visual analog scale* (VAS) batuk, keluhan sesak napas dengan *modified Borg scale/skala Borg* yang dimodifikasi, dan nyeri dengan VAS nyeri. Penilaian kedua (*pretest*) dilakukan di ruang bronkoskopi sedangkan penilaian ketiga dilakukan di bangsal sekitar 30 menit setelah bronkoskopi (*posttest*). Jumlah sampel yang diperlukan adalah 32 sampel sesuai rumus uji hipotesis rerata dua kelompok tidak berpasangan.<sup>9</sup>

Kriteria inklusi yaitu pasien tumor paru yang akan dilakukan prosedur bronkoskopi di RSUD Dr. Moewardi, bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*, umur  $\geq 18$  tahun, dapat membaca, menulis, komunikasi verbal dengan baik, dan belum pernah bronkoskopi sebelumnya. Kriteria eksklusi adalah pasien yang alergi atau intoleransi dengan benzodiazepin, ibu hamil atau menyusui, ketergantungan alkohol atau narkoba, dan memiliki gangguan kognitif, kejiwaan atau didapatkan riwayat sebelumnya. Pasien juga dikeluarkan dari penelitian bila ditemukan komplikasi saat bronkoskopi yang menyebabkan pasien tidak dapat menyelesaikan prosedur bronkoskopi (desaturasi, hemodinamik tidak stabil), dan ditemukan sumbatan mukus saat dilakukan prosedur bronkoskopi. Penelitian sudah disetujui oleh Panitia Kelaikan Etik RSUD Dr. Moewardi/Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta pada bulan Februari 2019 dengan nomor persetujuan etik 246/II/HREC/2019.

Analisis data dilakukan dengan memakai SPSS versi 21 untuk *Windows* dan penyajian data menggunakan *Microsoft Office 2010*. Dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* karena sampel berjumlah  $< 50$  pasien. Nilai  $P > 0,05$  berarti distribusi data normal. Penelitian ini menggunakan *paired t-test* untuk sampel berpasangan (*pretest* dan *posttest*) dan *independent t-test* pada sampel kontrol dan perlakuan apabila distribusi data normal. Apabila distribusi data tidak normal maka digunakan *Wilcoxon test*. Nilai  $P \leq 0,05$  berarti bermakna secara statistik.<sup>9,10</sup>

## HASIL

Penelitian ini dilakukan pada 32 pasien. Penilaian awal dilakukan di bangsal perawatan. Kelompok perlakuan minum obat alprazolam 0,5 mg pada 1 jam sebelum bronkoskopi, saat pasien masih di bangsal.

Penilaian kedua dengan variabel penilaian yang sama dilakukan di ruang tindakan bronkoskopi sebelum dilakukan bronkoskopi. Penilaian tahap kedua untuk menilai kesiapan pasien agar bronkoskopi berjalan lancar. Penilaian tahap ketiga pada kecemasan, batuk, sesak, dan nyeri dilakukan setelah bronkoskopi selesai. Penilaian tersebut dilakukan sekitar 30 menit setelah prosedur untuk menilai komplikasi bronkoskopi.

Variabel karakteristik yang bersifat kualitatif dengan data nominal (kategorikal) yaitu jenis kelamin dimana laki-laki lebih banyak 68,8%, pekerjaan terbanyak adalah buruh 43,8%, penyakit penyerta terbanyak efusi pleura 43,8%, hasil bronkoskopi stenosis kompresi 53.1 %, dan merokok 65.6%. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Variabel penelitian yang diperiksa pada penelitian ini adalah skor HADS, skor Borg yang dimodifikasi, skor VAS batuk, dan skor VAS nyeri. Rerata skor HADS awal atau *baseline* pada kelompok perlakuan adalah sebesar  $12,06 \pm 2,67$  sedangkan pada kelompok kontrol sebesar

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok		Total	P
	Perlakuan	Kontrol		
<b>Usia</b>	53,25±12,89	51,69±12,50	52,47±12,51	0,730 <sup>2</sup>
<b>Jenis kelamin</b>				
Laki-laki	11 (68,8%)	11 (68,8%)	22 (68,8%)	1,000 <sup>1</sup>
Perempuan	5 (31,3%)	5 (31,3%)	10 (31,3%)	
<b>Pekerjaan</b>				
Buruh	7 (43,8%)	7 (43,8%)	14 (43,8%)	0,757 <sup>1</sup>
Pedagang	2 (12,5%)	3 (18,8%)	5 (15,6%)	
Swasta	1 (6,3%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	
Pensiunan	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,1%)	
Petani	3 (18,8%)	1 (6,3%)	4 (12,5%)	
Pegawai negeri sipil	2 (12,5%)	3 (18,8%)	5 (15,6%)	
Tidak bekerja	1 (6,3%)	1 (6,3%)	2 (6,3%)	
<b>Pendidikan</b>				
Sekolah Dasar	5 (31,3%)	4 (25,0%)	9 (28,1%)	0,331 <sup>3</sup>
Sekolah Menengah Pertama	8 (50,0%)	5 (31,3%)	13 (40,6%)	
Sekolah Menengah Atas	1 (6,3%)	5 (31,3%)	6 (18,8%)	
Perguruan Tinggi	2 (12,5%)	2 (12,5%)	4 (12,5%)	
<b>Penyakit penyerta</b>				
Efusi	5 (31,3%)	9 (56,3%)	14 (43,8%)	0,143 <sup>1</sup>
Hemotisis	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (6,3%)	
Pneumotoraks	2 (12,5%)	1 (6,3%)	3 (9,4%)	
Pneumonia	3 (18,8%)	0 (0,0%)	3 (9,4%)	
Tidak ada	6 (37,5%)	4 (25,0%)	10 (31,3%)	
<b>Hasil Bronkoskopi</b>				
Normal	5 (31,3%)	3 (18,8%)	8 (25,0%)	0,170 <sup>1</sup>
Stenosis kompresi	7 (43,8%)	10 (62,5%)	17 (53,1%)	
Stenosis infiltratif	1 (6,3%)	3 (18,8%)	4 (12,5%)	
Massa endobronkial	3 (18,8%)	0 (0,0%)	3 (9,4%)	
<b>Tindakan</b>				
Bilasan bronkus	12 (75,0%)	13 (81,3%)	25 (78,1%)	0,595 <sup>1</sup>
Bilasan, biopsi	3 (18,8%)	3 (18,8%)	6 (18,8%)	
Bilasan, sikatan	1 (6,3%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	
<b>Operator</b>				
Residen	16 (100,0%)	15 (93,8%)	31 (96,9%)	1,000 <sup>1</sup>
Spesialis	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,1%)	
<b>Rute</b>				
Oral	16 (100,0%)	16 (100,0%)	32 (100,0%)	-
Nasal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Status merokok</b>				
Tidak	6 (37,5%)	5 (31,3%)	11 (34,4%)	0,710 <sup>1</sup>
Ya	10 (62,5%)	11 (68,8%)	21 (65,6%)	
<b>Analgesik</b>				
Parasetamol	14 (87,5%)	14 (87,5%)	28 (87,5%)	1,000 <sup>1</sup>
Ketorolak	2 (12,5%)	2 (12,5%)	4 (12,5%)	

Keterangan :<sup>1</sup> uji *chi square*/uji *fisher's exact*; <sup>2</sup> uji *independent t-test*; <sup>3</sup> uji *Mann-Whitney*

12,19±2,17 dengan  $P=0,885$  sehingga tidak berbeda bermakna secara statistik. Rerata skor skala Borg modifikasi, skor VAS batuk, dan skor VAS nyeri pada penilaian awal atau *baseline* antara kelompok kontrol dan perlakuan memiliki  $P>0,05$  yang berarti semua data *baseline* tidak berbeda bermakna secara statistik (data homogen). Data *baseline* dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik *Baseline* Penelitian

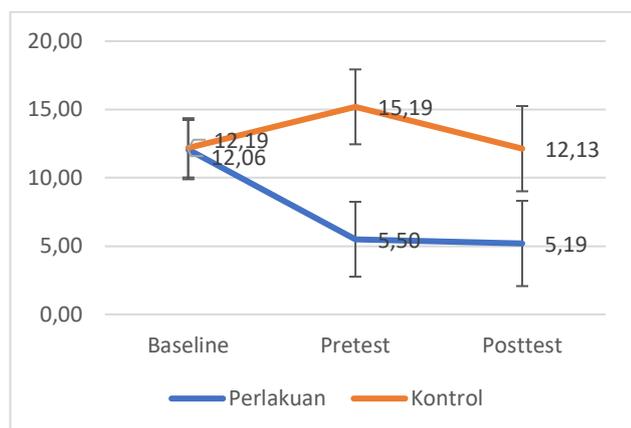
Variabel	Baseline		P
	Perlakuan	Kontrol	
HADS	12,06 ±2,67	12,19 ±2,17	0,885 <sup>1</sup>
Skala Borg yang dimodifikasi	2,81 ±0,75	2,88 ±0,89	0,820 <sup>2</sup>
Skor VAS batuk	33,13 ±15,80	30,63 ±12,37	0,622 <sup>1</sup>
Skor VAS nyeri	29,69 ±9,74	30,31 ±10,08	0,907 <sup>2</sup>

Ket: <sup>1</sup> uji *independent t-test* (data berdistribusi normal);

<sup>2</sup> uji *mann-whitney* (data tidak berdistribusi normal).

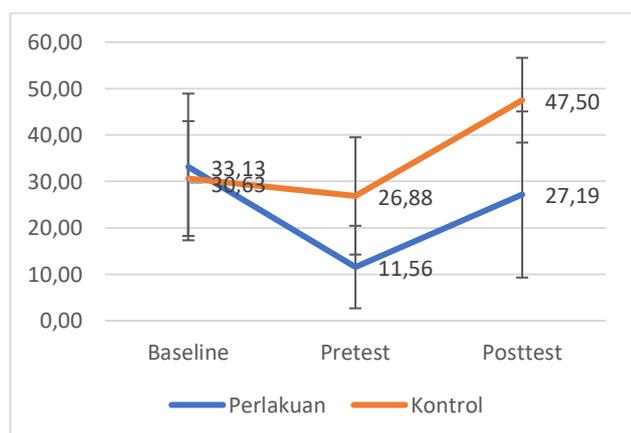
Perubahan skor HADS antara kedua kelompok menunjukkan bahwa saat *pretest* (setelah perlakuan sebelum bronkoskopi) dibandingkan dengan *baseline* pada kelompok perlakuan ditemukan penurunan rerata sebesar  $-6,56±2,83$  dan pada kelompok kontrol ditemukan peningkatan sebesar  $3,00±2,61$ . Perbedaan perubahan skor HADS (*baseline-pretest*) antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik bermakna ( $P<0,001$ ). Perubahan skor HADS antara kedua kelompok saat *posttest* (setelah perlakuan dan setelah bronkoskopi) dibandingkan dengan *baseline* pada kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar  $-6,88±2,63$  dan pada kelompok kontrol terjadi penurunan sebesar  $-0,06±3,32$ . Perbedaan perubahan skor HADS (*baseline-posttest*) antara

kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik bermakna ( $P < 0,001$ ). Skor HADS dapat dilihat pada Gambar 1.



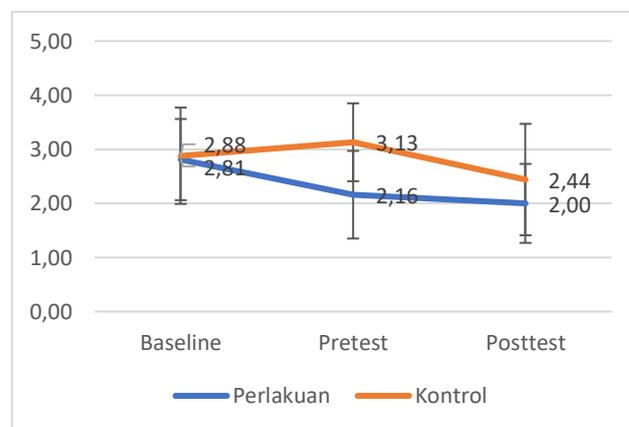
Gambar 1. Perbedaan Skor HADS antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

Perubahan skor VAS batuk antara kedua kelompok menunjukkan bahwa saat *pretest* (setelah perlakuan sebelum bronkoskopi) dibandingkan dengan *baseline* pada kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar  $-21,56 \pm 12,87$  dan pada kelompok kontrol terjadi penurunan sebesar  $-3,75 \pm 14,43$ . Perbedaan perubahan skor VAS (*baseline-pretest*) antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik bermakna ( $P < 0,001$ ). Perubahan skor VAS batuk antara kedua kelompok menunjukkan bahwa saat *posttest* (setelah perlakuan dan setelah bronkoskopi) dibandingkan dengan *baseline* pada kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar  $-5,94 \pm 14,29$  dan pada kelompok kontrol terjadi peningkatan sebesar  $16,88 \pm 17,02$ . Perbedaan skor VAS batuk dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Perbedaan Skor VAS Batuk Antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

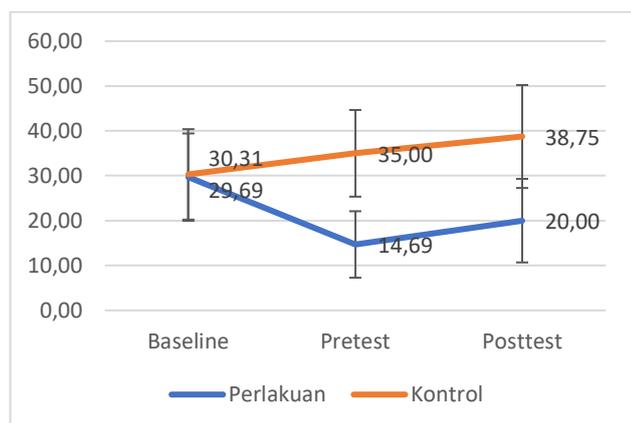
Perubahan skor Borg antara kedua kelompok saat *pretest* (setelah perlakuan sebelum bronkoskopi) dibandingkan dengan *baseline* pada kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar  $-0,66 \pm 0,83$  dan pada kelompok kontrol terjadi peningkatan sebesar  $0,25 \pm 0,86$ . Perbedaan perubahan skor Borg (*baseline-pretest*) antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik bermakna ( $P = 0,006$ ). Perubahan skor Borg antara kedua kelompok saat *posttest* (setelah perlakuan dan setelah bronkoskopi) dibandingkan dengan *baseline* pada kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar  $-0,81 \pm 0,66$  dan pada kelompok kontrol terjadi penurunan sebesar  $-0,44 \pm 1,03$ . Perbedaan perubahan skor Borg (*baseline-posttest*) antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik tidak bermakna ( $P = 0,192$ ). Perbedaan skor Borg dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Perbedaan Skor Borg yang dimodifikasi Antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

Perubahan skor VAS nyeri saat *pretest* (setelah perlakuan sebelum bronkoskopi) dibandingkan dengan *baseline* pada kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar  $-15,00 \pm 10,95$  dan pada pasien kelompok kontrol meningkat sebesar  $4,69 \pm 7,18$ . Perbedaan perubahan skor VAS (*baseline-pretest*) antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik bermakna ( $P < 0,001$ ). Perubahan skor VAS nyeri antara kedua kelompok menunjukkan bahwa saat *posttest* (setelah perlakuan dan setelah bronkoskopi) dibandingkan dengan *baseline* pada pasien kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata

sebesar  $-9,69 \pm 11,61$  dan pada pasien kelompok kontrol meningkat sebesar  $8,44 \pm 9,26$ . Perbedaan skor VAS nyeri dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Perbedaan Skor VAS Nyeri Antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

## PEMBAHASAN

Alprazolam prebronkoskopi terbukti efektif mengontrol kecemasan, batuk, dan nyeri melalui penurunan yang bermakna pada skor HADS ( $P < 0,001$ ) skor VAS batuk ( $P < 0,001$ ) dan VAS nyeri ( $P < 0,001$ ) jika dibandingkan dengan kontrol, sedangkan alprazolam sebagai kontrol sesak napas ( $P = 0,192$ ) tidak terbukti karena penurunan nilai skala Borg yang dimodifikasi tidak bermakna secara statistik.

Usia rata-rata pasien pada penelitian ini adalah  $52,47 \pm 12,51$ , jenis kelamin pasien mayoritas laki-laki yaitu 22 pasien (68,8%) dan mayoritas perokok yaitu 21 pasien (65,6%). Pada penelitian ini, sebagian besar pasien mempunyai pekerjaan sebagai buruh yaitu 14 pasien (43,8%) dan pendidikan SMP 13 pasien (40,6%). Hal ini mengindikasikan bahwa tingkat pendidikan dan sosial ekonomi pasien pada penelitian ini kurang. Penelitian di Nepal tahun 2011 juga melaporkan faktor risiko kanker paru lebih tinggi pada laki-laki dan perokok. Kebiasaan merokok lebih banyak pada populasi dengan tingkat pendidikan rendah dan sosial ekonomi kurang.<sup>8</sup> Riwayat pekerjaan juga memiliki hubungan yang erat dengan tumor paru. Riwayat pekerjaan pasien buruh lebih berisiko terhadap paparan zat karsinogenik. Paparan zat karsinogenik akibat pekerjaan lebih sering terjadi di

antara laki-laki dan kelompok dengan pendidikan kurang. Hubungan antara asap rokok lingkungan dan kanker paru lebih umum ditemukan di kalangan perempuan.<sup>9</sup> Sosial ekonomi yang rendah lebih memiliki risiko mengalami tumor paru. Hal tersebut hal tersebut berhubungan dengan paparan polutan di luar dan di dalam ruangan, faktor gizi/nutrisi, dan infeksi.

Sebagian besar penyakit penyerta yang ditemukan pada penelitian ini adalah efusi pleura, yaitu 14 pasien (43,8%). Tumor paru yang disertai timbulnya efusi menandakan pasien sudah stadium IV dan terapi yang disarankan adalah kemoterapi sesuai jenis sel tumornya. Sebagian besar pasien tumor paru datang pada saat tumor sudah berada di stadium lanjut. Insidensi tumor paru dengan efusi pleura berkisar antara 7-23%. Adenokarsinoma adalah jenis tumor paru yang paling sering menyebabkan efusi pleura sedangkan 10-25% karsinoma sel kecil menyebabkan efusi pleura.<sup>10</sup>

Penelitian De Boer dkk tahun 2017 menyatakan bahwa insersi hidung memberikan refleks muntah yang lebih sedikit dan kontrol bronkoskop yang lebih baik selama pelaksanaan bronkoskopi. Insersi hidung memungkinkan rute yang lebih solid yang memungkinkan pemeriksaan yang lebih baik terhadap saluran napas bagian atas.<sup>11</sup> Penelitian Lechtzin dkk tahun 2002 menyatakan rute insersi melalui hidung berhubungan dengan kepuasan pasien. Operator bronkoskopi dan metode pengambilan sampel tidak berhubungan dengan kepuasan pasien dan keinginan untuk mengulang prosedur bronkoskopi.<sup>12</sup>

Tekikkurt dkk tahun 2014 meneliti kecemasan pada pasien bronkoskopi. Penelitiannya melaporkan skor HADS sebesar  $\pm 12$  yang menunjukkan kecemasan sedang. Beberapa pasien dengan kecemasan berat tidak dapat melanjutkan bronkoskopi karena takikardia (nadi  $> 130$  kali permenit) dan *prolonged vocal cord disclosure*. Profil kecemasan atau ketakutan pasien sebelum bronkoskopi adalah sesak napas (78%), penyakit ganas (74%), iritasi hidung atau trakea (70%), temuan bronkoskopi (68%), dan perdarahan (42%).<sup>13</sup> Polanski dkk tahun 2017 meneliti tentang kecemasan

dan depresi pada pasien kanker paru yang dihubungkan dengan kualitas hidup. Skor HADS pada penelitian ini bervariasi ringan sampai berat pada sekitar 75% pasien. Identifikasi awal kecemasan dan depresi dapat membantu dalam pengambilan keputusan terapi dan dapat merupakan faktor prediktif yang berguna pada pasien kanker paru.<sup>14</sup>

Penelitian ini melaporkan skor *baseline* HADS menunjukkan skala sedang yaitu skor rata-rata 12. Perubahan skor HADS antara kedua kelompok saat *pretest* dibandingkan dengan *baseline* pada pasien kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar  $-6,56 \pm 2,83$  dan pada kelompok kontrol meningkat sebesar  $3,00 \pm 2,61$ . Perbedaan perubahan skor HADS (*baseline-pretest*) secara statistik bermakna ( $P < 0,001$ ). Perubahan skor HADS antara kedua kelompok saat *posttest* dibandingkan dengan *baseline* pada kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar  $-6,88 \pm 2,63$  dan pada kelompok kontrol menurun sebesar  $-0,06 \pm 3,32$ . Perbedaan perubahan skor HADS *baseline-posttest* secara statistik bermakna dengan nilai  $P < 0,001$ . Kelompok kontrol mengalami kenaikan skor HADS saat penilaian kedua di ruang bronkoskopi dan kemudian menurun mendekati skor baseline saat setelah selesai bronkoskopi. Kelompok perlakuan mengalami penurunan skor HADS saat di ruang bronkoskopi dan sedikit menurun kembali saat selesai bronkoskopi.

Premedikasi bronkoskopi umumnya menggunakan sedasi benzodiazepin yaitu midazolam injeksi. Pemberian pada pasien bronkoskopi mempunyai efek ansiolitik, sedasi, menurunkan reflek, serta *amnesia antrograde*.<sup>15</sup> Penelitian alprazolam pada bronkoskopi belum pernah dilakukan tetapi sudah banyak digunakan pada berbagai tindakan bedah minor maupun sebelum anestesi umum untuk menurunkan kecemasan. Penelitian yang mirip dengan penelitian ini adalah pemberian alprazolam sebelum endoskopi. Shavakhi dkk tahun 2014 meneliti pemberian alprazolam dalam menurunkan kecemasan pada pasien preendoskopi. Kecemasan diukur dengan skor *Numerical Rating Scale* (NRS) mulai dari 0-10.

Skor rerata sebelum perlakuan adalah  $\pm 5$  dan pengukuran skor kecemasan sebelum dilakukan endoskopi menurun bermakna pada kelompok pemberian alprazolam.<sup>16</sup> Sebgatollahi dkk tahun 2017 meneliti pemberian midazolam oral dan alprazolam sublingual pada pasien yang akan menjalani pemeriksaan esofagogastroduodenoskopi (EGD). Hasil penelitian melaporkan bahwa midazolam oral dan alprazolam sublingual sama-sama efektif menurunkan kecemasan dan nyeri yang berhubungan dengan EGD.<sup>17</sup>

Batuk merupakan gejala kanker paru yang paling sering dialami. Harle dkk pada tahun 2018 meneliti gejala batuk pada pasien kanker paru dengan studi observasional kohort prospektif. Batuk dinilai dengan skala VAS dan *Cough Severity Diary* (CSD) dan ditemukan skala sedang. Karakteristik kanker (stadium kanker, histologi), merokok dan PPOK tidak terkait dengan keparahan batuk atau dampak batuk. Batuk berhubungan dengan gejala gastrointestinal seperti mual dan refluks. Hal ini dipengaruhi oleh kerja nervus vagus.<sup>18</sup>

Batuk merupakan salah satu komplikasi bronkoskopi dan dilaporkan terjadi pada sekitar 80% pasien. Peningkatan batuk umumnya terjadi dalam beberapa jam setelah bronkoskopi. Batuk pada bronkoskopi dapat disebabkan oleh tindakan selama bronkoskopi. Keahlian dari bronkoskopis dapat meminimalkan batuk dengan cara mencegah terjadinya iritasi bronkus karena ujung bronkoskopi.<sup>19</sup> Buchanan dkk tahun 2009 melakukan penelitian prospektif observasional terhadap 170 pasien kanker paru menggunakan kuisisioner *palliative outcome scale*. Peningkatan kecemasan yang dirasakan dikaitkan dengan peningkatan gejala fisik sesak, batuk, harga diri rendah, dan perasaan kurang layak.<sup>20</sup> Penurunan skor VAS batuk pada kelompok kontrol saat sebelum bronkoskopi disebabkan pasien sudah diedukasi dan diberi premedikasi kodein sebelumnya. Peningkatan batuk pada kedua grup setelah bronkoskopi merupakan komplikasi yang terjadi pada sebagian besar pasien.<sup>19</sup>

Penekanan refleks batuk sebelum dan selama bronkoskopi diperlukan untuk kelancaran bronkoskopi. Inhibisi refleks batuk perifer dilakukan

dengan pemberian anestesi topikal lidokain (lignokain) dengan cara berkumur, *spray*, nebulisasi, dan instilasi pada percabangan trakeobronkial. Inhibisi refleksi batuk sentral adalah dengan pemberian kodein yang memiliki waktu paruh 4-6 jam.<sup>21</sup> Pemberian benzodiazepine midazolam sebagai obat sedasi pada bronkoskopi sudah diteliti dan memberikan efek baik dalam mengurangi kecemasan dan batuk. Belum ada penelitian mengenai alprazolam pada bronkoskopi tetapi obat golongan benzodiazepin dapat menekan batuk dengan menghambat refleksi batuk sentral (meningkatkan kerja GABA di batang otak).<sup>22</sup>

Skor skala Borg pada subjek penelitian menunjukkan skala sesak ringan-sedang. Spiro dkk tahun 2007 melaporkan bahwa pasien kanker paru yang mengalami gejala sesak sebesar 3-60%. Gejala sesak berhubungan dengan batuk, sputum, dan tumor yang mengobstruksi saluran napas.<sup>23</sup> Kathiresan dkk tahun 2010 menulis *systematic review article* yang melaporkan 19-51% pasien kanker paru mengalami gejala sesak). Skala sesak pada semua stadium kanker paru menunjukkan skala sedang.<sup>24</sup> Leiten dkk tahun 2016 melaporkan gejala sesak pada bronkoskopi terjadi pada 3-30% pasien yang berhubungan dengan prosedur dan tindakan *suction*.<sup>3</sup>

Penyebab langsung sesak napas adalah tumor dan efeknya, seperti invasi tumor atau limfatik, efusi, obstruksi, PPOK, atau komplikasi emboli paru. Penyebab tidak langsung sesak napas adalah anemia, penyakit jantung atau paru yang mendasari, terapi kanker (kemoterapi, radiasi), nyeri, *sedentary lifestyle*, dan kecemasan (hiperventilasi).<sup>25</sup> Alprazolam menyebabkan penurunan aktivitas kolinergik pada bronkus, meningkatkan aktivitas neuron adrenergik untuk melawan terjadinya spasme bronkus, menghambat koneksi amigdala-nukleus parabrakial, dan mengontrol serabut saraf simpatis yang menginervasi sistem pernapasan sehingga mengurangi sesak napas. Pemberian premedikasi bronkoskopi dengan antikolinergik menyebabkan efek bronkodilatasi dan menghambat sekresi di nasofaring/orofaring dan bronkus. Benzodiazepin dapat digunakan dalam kasus kanker stadium lanjut.

Obat benzodiazepin dapat digunakan sendiri atau sebagai tambahan terhadap opioid. Benzodiazepin mengurangi ketidaknyamanan, sesak, dan juga mempunyai efek sebagai ansiolitik.<sup>26</sup> Peningkatan sesak saat sebelum bronkoskopi pada kelompok kontrol dapat disebabkan karena kecemasan saat itu meningkat kemudian sesak berkurang saat setelah bronkoskopi sesuai dengan kecemasan yang menurun dan bersihan sekret/mukus setelah tindakan bronkoskopi. Berkurangnya keluhan sesak setelah bronkoskopi antara kelompok kontrol dan perlakuan tidak bermakna karena etiologi sesak napas pada pasien tumor paru tidak hanya disebabkan oleh kecemasan.

Spiro dkk tahun 2007 mendata gejala yang ditemukan pada pasien kanker paru. Penelitian tersebut menemukan bahwa nyeri dada didapatkan pada 20-49% pasien dan nyeri tulang didapatkan pada 6-25% pasien. Ketidaknyamanan di area dada sering dilaporkan oleh pasien kanker paru saat diagnosis. Umumnya kualitas nyeri sering tidak jelas dan bersifat intermiten. Nyeri pleuritik dapat terjadi sebagai akibat penyebaran langsung tumor ke permukaan pleura. Nyeri yang berhubungan dengan kanker paru ditandai dengan banyak ekspresi, baik karena perkembangan penyakit dan/atau diinduksi oleh pengobatan onkologi.<sup>23</sup> Tremmas dkk tahun 2018 melaporkan skor *Brief Pain Inventory* (BPI) pasien kanker paru rata-rata 2,3 dari skor 10.<sup>27</sup> Penelitian de Marinis dkk tahun 2008 melaporkan skor VAS pasien kanker paru sekitar 27 dari skor maksimal 100.<sup>28</sup>

Martinez dkk tahun 2015 melaporkan keparahan nyeri yang lebih rendah pada pasien yang lebih tua dan keparahan nyeri yang lebih tinggi pada pasien dengan status sosial ekonomi rendah. Pengaruh cemas dan depresi telah terbukti sangat berkorelasi dengan tingkat keparahan nyeri yang tinggi dan tantangan yang berhubungan dengan manajemen nyeri kanker.<sup>29</sup> Peningkatan nyeri saat sebelum bronkoskopi pada kelompok kontrol berhubungan dengan kecemasan yang meningkat. Peningkatan nyeri saat selesai bronkoskopi pada kedua kelompok diakibatkan oleh komplikasi bronkoskopi. Nyeri tenggorokan, nyeri hidung, dan

nyeri menelan merupakan komplikasi bronkoskopi. Nyeri dada didapatkan pada pasien yang dilakukan sikatan mukosa di saluran napas atas.<sup>12</sup>

Terapi analgesik yang digunakan pada penelitian ini adalah parasetamol tablet dan injeksi ketorolak. Manajemen nyeri kanker yang dikembangkan *World Health Organization* (WHO) adalah *3-step pain ladder* untuk klasifikasi keparahan nyeri dan rekomendasi analgetik yang digunakan. Nyeri ringan atau *step 1* diterapi dengan analgetik nonopioid seperti aspirin, parasetamol, dan *Nonsteroid Antiinflammation Drugs* (NSAIDs). *Step 2* jika nyeri masih mengganggu terapi ditambah obat golongan opioid ringan, sedangkan *step 3* dapat menggunakan opioid sedang-kuat. Analgesik ajuvan adalah obat dengan indikasi utama selain rasa sakit yang memiliki sifat analgesik dalam beberapa kondisi. Analgesik ajuvan dapat ditambahkan pada setiap tingkat nyeri.<sup>29</sup>

Alprazolam termasuk sebagai analgesik ajuvan karena efeknya meningkatkan ambang batas nyeri, memiliki efek agonis  $\alpha_2$  adrenergik, dan *muscle relaxant*. Penelitian Joseph dkk pada tahun 2014 melakukan penelitian dengan membandingkan pemberian alprazolam 0,5 mg pada malam sebelum dan 2 jam sebelum operasi dibanding plasebo pada pasien yang akan menjalani histerektomi. Penelitian tersebut menemukan bahwa skor nyeri dan penurunan dosis morfin tidak bermakna.<sup>24</sup>

Baradaran dkk tahun 2014 melakukan penelitian terhadap pasien yang mendapatkan terapi *root canal treatment* karena nyeri endodontik. Pemberian ibuprofen ditambah alprazolam sebelum tindakan memberikan penurunan skor nyeri yang bermakna dibandingkan dengan pemberian ibuprofen saja. Alprazolam meningkatkan efek analgesik NSAIDs dengan berikatan pada reseptor GABA di otak dan kornu dorsalis korda spinalis.<sup>34</sup>

Shetkar dkk tahun 2016 melakukan penelitian *randomized controlled trial* pada pasien pulpitis ireversibel yang akan menjalani operasi gigi. Pemberian premedikasi natrium diklofenak kombinasi dengan alprazolam 1 jam sebelum tindakan menurunkan skor nyeri intraoperatif.<sup>35</sup> Avanz dkk tahun 2018 melakukan penelitian

terhadap pasien yang menjalani laparaskopi donor nefrektomi. Penelitian tersebut melaporkan bahwa pemberian premedikasi alprazolam sebagai analgesik ajuvan (injeksi tramadol dan parasetamol) tidak bermakna secara statistik terhadap VAS skor nyeri dan durasi pemberian analgesik pertama pascaoperasi.<sup>36</sup>

## KESIMPULAN

Alprazolam efektif menurunkan kecemasan, keluhan batuk, dan nyeri pada pasien baik sebelum maupun sesudah dilakukan prosedur bronkoskopi. Alprazolam menurunkan keluhan sesak napas setelah bronkoskopi lebih baik dibanding kontrol.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kupeli E, Feller-Kopman D, Mehta AC. Diagnostic Bronchoscopy. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King Jr TE, Lazarus SC, Murray JF, et al. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.372-8.
2. Martin-Loeches I, Artigas A, Gordo R, Añón JM, Rodriguez A, Blanch LL, et al. Current status of fiberoptic bronchoscopy in intensive care medicine. *Med Intensiva*. 2012;36(9):644-9.
3. Leiten EO, Martinsen EMH, Bakke PS, Eagan TML, Grønseth R.. Complications and discomfort of bronchoscopy: a systematic review. *Eur Clinl Resp J*. 2016;3:1-9.
4. José RJ, Shaefi S, Navani N. Sedation for flexible bronchoscopy: current and emerging evidence. *Eur Respir Rev*. 2013;22(128):106-16.
5. Ait-Daoud N, Hamby AS, Sharma S, Blevins D. A review of alprazolam use, misuse, and withdrawal. *J Addict Med*. 2018;12(1):4–10.
6. Madiyono B, Moeslichan MS, Budiman I, Purwanto S. Perkiraan Besar Sampel. In: Sastroasmoro S, Ismael S, editors. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. 5<sup>th</sup> ed. Jakarta: Sagung Seto; 2014. p.360–5.
7. Tumbelaka AR, Riono P, Wirjodiarjo M, Pudjiastuti P, Firman K. Pemilihan uji hipotesis.

- In: Sastroasmoro S, Ismael S, editors. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. 5<sup>th</sup> ed. Jakarta: Sagung Seto; 2014. p. 338–41.
8. Hashibe M, Siwakoti B, Wei M, Thakur BK, Pun CB, Shrestha BM, et al. Socioeconomic status and lung cancer risk in Nepal. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(4):1083-8.
  9. Menvielle G, Truong T, Jellouli F, Stücker I, Brenner H, Field JK, et al. Education and lung cancer among never smokers. *Epidemiology*. 2014;25(6):934-5.
  10. Froudarakis ME. Pleural effusion in lung cancer: more questions than answers. *Respiration*. 2012;83:367-76.
  11. de Boer GM, Türk Y, Meuleman-van Waning VH, Braunstahl GJ. Bronchoscopy: oral or nasal insertion? *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2017;24(2):125-30.
  12. Lechtzin N, Rubin HR, White P Jr, Jenckes M, Diette GB. Patients satisfaction with bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1326-31.
  13. Tetikkurt C, Yasar I, Tetikkurt S, Yilmaz N, Kara BY, Yavuz R, et al. Role of anxiety on patient intolerance during bronchoscopy. *Brit J of Med Res*. 2014;4(11):2171-80.
  14. Polański J, Chabowski M, Chudiak A, Uchmanowicz B, Janczak D, Rosińczuk J, et al. Intensity of anxiety and depression in patients with lung cancer in relation to quality of life. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1023:29-36.
  15. Verster JC, Volkerts ER. Clinical pharmacology, clinical efficacy, and behavioral toxicity of alprazolam. *CNS Drug Rev*. 2006;10(1):45-76.
  16. Shavakhi A, Soleiman S, Gholamrezaei A, Khodadoostan M, Shavakhi S, Tahery A, et al. Premedication with sublingual or oral alprazolam in adults undergoing diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy*. 2014;46(8):633-9.
  17. Sebghatollahi V, Tabesh E, Gholamrezaei A, Zandi AR, Minakari M, Shavakhi A. Premedication with benzodiazepines for upper gastrointestinal endoscopy; comparison between oral midazolam and sublingual alprazolam. *J Res Med Sci*. 2017;22(133):1-6.
  18. Harle ASM, Blackhall FH, Molassiotis A, Yorke J, Dockry R, Holt KJ, et al. Cough in patients with lung cancer: a longitudinal study of characterization and clinical associations. *Chest*. 2019;155(1):103-13.
  19. Dang D, Robinson PC, Winnicki S, Jersmann HP. The safety of flexible fiberoptic bronchoscopy and proceduralist-administered sedation: a tertiary referral centre experience. *Intern Med J*. 2012;42(3):300-5.
  20. Buchanan D, Milroy R, Baker L, Thompson AM, Levack PA. Perceptions of anxiety in lung cancer patients and their support network. *Support Care Cancer*. 2010;18(1):29-36.
  21. Stolz D, Chhajed PN, Leuppi JD, Brutsche M, Pflimlin E, Tamm M. Cough suppression during flexible bronchoscopy using combined sedation with midazolam and hydrocodone: a randomized, doubleblind, placebo controlled trial. *Thorax*. 2004;59(9):773-6.
  22. Ni YL, Lo YL, Lin TY, Fang YF, Kuo HP. Conscious sedation reduces patient discomfort and improves satisfaction in flexible bronchoscopy. *Chang Gung Med J*. 2010;33(4):443-52.
  23. Spiro SG, Gould MK, Colice GL; American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):149S-160S.
  24. Kathiresan G, Clement RF, Sankaranarayanan MT. Dyspnea in lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer (Auckl)*. 2010;1:141-50.
  25. Williams AC, Grant M, Tjep B, Kim JY, Hayter J. Dyspnea management in early stage lung cancer: a palliative perspective. *J Hosp Palliat Nurs*. 2012;14(5):1-7.
  26. Kloke M, Cherny N; ESMO Guidelines Committee. Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESCMO clinical practice

- guidelines. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):169-73.
27. Tremmas I, Petsatodis G, Potoupis M, Laskou S, Giannakidis D, Mantalovas S, et al. Monitoring changes in quality of life in patients with lung cancer under treatment with chemotherapy and co administration of zoledronic acid by using specialized questionnaires. *J Cancer.* 2018;9(10):1731-6.
28. De Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Recl M, Salzberg M, et al. Lung cancer symptom scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3(1):30-6.
29. Martinez KA, Snyder CF, Malin JL, Dy SM. Is race/ethnicity related to the presence or severity of pain in colorectal and lung cancer? *J Pain Symptom Manage.* 2015;48(6):1050-9.
30. Nurwidya F, Syahrudin E, Yunus F. Pain management in lung cancer. *Adv Respir Med.* 2016; 84(6): 331-6.
31. Joseph TT, Krishna HM, Kamath S. Premedication with gabapentin, alprazolam or a placebo for abdominal hysterectomy: effect on pre-operative anxiety, post-operative pain, and morphine consumption. *Indian J Anaesth.* 2014;58(6): 693–9.
32. Baradaran M, Hamidi MR, Moghimi Firoozabad MR, Kazemi S, Ashrafpour M, Moghdamina AA. Alprazolam role in the analgesic effect of ibuprofen in postendodontic pain. *Caspian J Intern Med.* 2014;5(4):196-201.
33. Shetkar P, Jadhav GR, Mittal P, Surapaneni S, Kalra D, Sakri M, et al. Comparative evaluation of effect of preoperative alprazolam and diclofenac potassium on success of inferior alveolar, Vazirani-Akinosi, and Gow-Gates techniques for teeth with irreversible pulpitis: randomized controlled trial. *J Conserv Dent.* 2016;19(5):390-5.
34. Avanaz A, Yaprak M, Dođru V, Mesci A, Akbas M, Kisaođlu A, et al. Effect of alprazolam as a preoperative adjuvan analgesic on postoperative pain in laparoscopic donor nephrectomy patients. *Transplant Pro.* 2019;51(4):1044-8.

# Proporsi Tuberkulosis Laten Pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta

Erlina Burhan, Ririen Razika Ramdhani, Jamal Zaini

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

## Abstrak

**Latar Belakang:** Kanker paru dan tuberkulosis (TB) adalah dua masalah kesehatan di seluruh dunia dengan angka kesakitan dan kematian yang tinggi. Meningkatnya kasus TB aktif dan reaktivasi TB laten pada pasien kanker paru serta dampak buruknya terhadap prognosis pasien memerlukan upaya deteksi TB laten pada pasien kanker paru. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jumlah proporsi TB laten pada pasien kanker paru, karakteristiknya dan hubungan antar keduanya.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain potong lintang. Sampel dikumpulkan secara consecutive sampling terhadap 86 pasien kanker paru baru terdiagnosis di RSUP Persahabatan pada tahun 2015 hingga 2016. Pemeriksaan sputum Xpert MTB/RIF dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan TB aktif. Penentuan TB laten dilakukan dengan pemeriksaan Interferon Gamma Release Assay (IGRA) menggunakan alat QuantiFERON-TB Gold-in-Tube (QFT-GIT).

**Hasil:** Hasil pemeriksaan TB laten yaitu IGRA(+) sebanyak 12,8%, IGRA(-) 68,6% dan IGRA(I) 18,6%. Jumlah pasien kanker paru dengan TB laten berjenis kelamin laki-laki sebanyak 68,6%, sebanyak 55,8% diimunisasi BCG, 4,6% memiliki kontak erat TB dan 64% dengan riwayat merokok. Jenis kanker terbanyak adalah adenokarsinoma (77,9%) dengan stadium lanjut (82,6%) dan status tampilan umum 2 (50%). Karakteristik yang menunjukkan hubungan bermakna dengan hasil IGRA adalah lokasi kanker dan hitung limfosit total.

**Kesimpulan:** Proporsi TB laten pada pasien kanker paru di RSUP Persahabatan adalah 12,8%. Lokasi kanker yang mengenai daerah lesi khas TB berhubungan dengan TB laten, walaupun belum dapat disimpulkan hubungannya secara biologis. Hasil IGRA(I) pada pasien kanker paru dengan hitung limfosit total yang rendah menunjukkan keterbatasan sensitivitas IGRA dalam mendeteksi infeksi TB laten pada pasien imunokompromais. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 256-65)

**Kata kunci:** infeksi TB laten, kanker paru, IGRA, hitung limfosit total

## The Proportion of Latent Tuberculosis Infection in Naive Lung Cancer Patients at Persahabatan Hospital Jakarta

### Abstract

**Background:** Lung cancer and pulmonary tuberculosis (TB) are two major public health problems associated with significant morbidities and mortalities. The increased prevalence of active TB and latent TB reactivation in lung cancer patients and negative effect of pulmonary TB in lung cancer prognosis needed screening of lung cancer patients for latent TB infection (LTBI). This study aimed to determine the proportion of LTBI in lung cancer patients, their characteristics and the relationship between them.

**Methods:** This study used cross-sectional design. Collecting sample used consecutive sampling of 86 newly diagnosed treatment-naive lung cancer patients from RSUP Persahabatan in 2015 to 2016. The presence of LTBI was determined by QuantiFERON-TB Gold-In-Tube (QFT-GIT) after having Mycobacterium TB not detected result from Xpert MTB/RIF sputum test. Demographic characteristics and cancer-related factors associated with LTBI were investigated.

**Results:** The results of latent TB tests were IGRA(+) 12.8%, IGRA(-) 68.6% and IGRA(I) 18.6%. Number of male patients with lung cancer with latent were 68.6%, as many as 55.8% were immunized with BCG, 4.6% had close contact with TB and 64% were using smoking. Most types of cancer were adenocarcinomas (77.9%) with advanced stage (82.6%) and general display status 2 (50%). The characteristics that show an association with IGRA results are the location of the cancer and the total lymphocyte count.

**Conclusion:** The proportion of latent TB in lung cancer patients at the RSUP Persahabatan was 12.8%. The location of the cancer associated with the area of typical TB was related to latent TB, although it cannot be canceled. Results of IGRA(I) in lung cancer patients with low total lymphocyte counts prove IGRA sensitivity in the protection of latent TB infection in immunocompromised patients. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 256-65)

**Kata kunci:** latent TB infection, lung cancer, IGRA, total lymphocyte count

---

**Korespondensi:** Erlina Burhan  
Email: erlina\_burhan@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia hingga saat ini. Berdasarkan *Global Tuberculosis Report 2015* terdapat 9,6 juta kasus baru TB dan 1,5 juta kematian akibat TB dalam tahun 2014.<sup>1</sup> Sepertiga penduduk di dunia telah terinfeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis* (M.Tb) dan sebanyak 5-10% diantaranya akan berkembang menjadi sakit TB.<sup>2</sup> Indonesia menempati urutan kedua jumlah kasus TB terbanyak di dunia setelah India dengan insidens 0,7 hingga 1,4 juta kasus.<sup>1</sup> Hasil Riset Kesehatan Dasar menyatakan bahwa TB merupakan penyebab kematian kedua terbanyak setelah *stroke* di Indonesia.<sup>3</sup>

Selama beberapa dekade kanker paru merupakan penyakit keganasan yang paling sering ditemui dan sangat mematikan.<sup>4</sup> Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) dalam *Globocan 2012* diketahui bahwa terdapat 1,8 juta kasus kanker paru baru atau 12,9% dari seluruh kasus keganasan dengan jumlah kematian sebesar 1,59 juta jiwa atau 19,4% dari seluruh kematian akibat kanker di dunia.<sup>5</sup> Dalam kurun waktu tahun 2004-2006 di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Persahabatan terdapat 648 kasus kanker paru yang terdiri dari 75% laki-laki dan 25% perempuan.<sup>6</sup>

Kanker paru dan TB memiliki hubungan dan interaksi yang rumit namun menarik. Keduanya memiliki beberapa faktor risiko yang sama.<sup>7,8</sup> Kemajuan pengobatan kanker secara umum meningkatkan angka tahan hidup pasien namun di sisi lain kondisi ini meningkatkan pula risiko terjadinya infeksi pada pasien kanker termasuk infeksi TB. Kondisi immunosupresif akibat proses keganasan dan pengobatan kanker paru dapat meningkatkan risiko TB aktif 8-10 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum.<sup>9,10</sup> Untuk itu diperlukan upaya deteksi dini TB termasuk infeksi TB laten pada pasien kanker paru.<sup>11</sup> Saat ini belum pernah ada penelitian yang mengkaji infeksi TB laten pada pasien kanker paru di Indonesia. Tujuan penelitian ini yaitu mendapatkan informasi tentang proporsi infeksi TB laten pada pasien kanker paru dan faktor-faktor yang berhubungan dengannya.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Persahabatan yang merupakan pusat rujukan respirasi nasional. Penelitian dilakukan bulan Juni 2015 sampai Februari 2016. Populasi target penelitian adalah pasien kanker paru telah tegak jenis. Populasi terjangkau adalah pasien kanker paru yang berobat di poliklinik paru onkologi dan ruang rawat inap RSUP Persahabatan pada tahun 2015-2016. Sampel penelitian adalah 86 pasien kanker paru yang memenuhi kriteria inklusi dan telah menandatangani persetujuan untuk diikutsertakan dalam penelitian.

Sampel diambil dengan cara *consecutive sampling*. Kriteria inklusi adalah pasien kanker paru RSUP Persahabatan yang telah tegak diagnosis histopatologis dan belum mendapatkan pengobatan definitif, bersedia ikut dalam penelitian ini dengan menandatangani persetujuan tertulis. Sedangkan kriteria eksklusi adalah dalam pengobatan obat anti tuberkulosis (OAT), terdiagnosis TB aktif, memiliki riwayat sakit TB, menderita kanker di organ lain dan menderita infeksi HIV. Kriteria *drop out* adalah pasien kanker paru dengan hasil pemeriksaan sputum Xpert MTB/RIF terdeteksi M.Tb.

Kaji etik dilakukan terhadap penelitian hingga diperoleh persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI) dan Komite Etik RSUP Persahabatan.

Data primer diperoleh dari hasil wawancara mengenai karakteristik sosiodemografi (usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, riwayat *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), dan kontak erat TB), pemeriksaan fisis (pemeriksaan parut BCG, TB dan BB) serta pemeriksaan serum *Interferon Gamma Release Assays* (IGRA) yang hasilnya diinterpretasikan sebagai IGRA(+), IGRA(-) atau *indeterminate*. Data sekunder diperoleh dari catatan medis pasien berupa hasil pemeriksaan laboratorium, histopatologi, dan radiologi. Data yang diperoleh diolah menggunakan *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 20. Analisis statistik

yang dilakukan meliputi analisis univariat dan bivariat dengan tingkat kemaknaan  $\alpha=5\%$  atau 0,05 dan  $\beta=95\%$ .

## HASIL

Penelitian ini dilakukan selama 9 bulan (Juni 2015 – Februari 2016), melibatkan 86 pasien kanker paru baru terdiagnosis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Tabel 1. Karakteristik Subjek

Karakteristik	N	%
<b>Karakteristik Sosiodemografi</b>		
Jenis kelamin		
Laki-laki	59	68,6
Perempuan	27	31,4
Usia (tahun)		
<40	6	7,0
40-60	49	57,0
>60	31	36,0
Riwayat merokok		
Tidak merokok	31	36,0
Merokok (IB)		
Ringan	3	3,5
Sedang	23	26,7
Berat	29	33,7
Riwayat imunisasi BCG		
Imunisasi	48	55,8
Tidak imunisasi	38	44,2
Riwayat kontak erat TB		
Ada kontak	4	4,6
Tidak ada kontak	82	95,4
<b>Karakteristik Klinis</b>		
Status gizi		
Gizi kurang	27	30,2
Gizi normal	43	46,5
Gizi lebih	16	23,3
Hitung limfosit total		
<1200	29	27,9
$\geq 1200$	57	72,1
Letak kanker		
Lobus atas	41	47,7
Sentral	18	20,9
Lobus tengah atau bawah	24	27,9
Gambaran BAC	3	3,5

Ket: BCG=Bacille Calmette-Guérin IB=Indeks Brinkman  
TB=Tuberkulosis

Karakteristik sosiodemografi subjek yang diteliti adalah usia, jenis kelamin, riwayat merokok, riwayat imunisasi BCG dan riwayat kontak erat dengan penderita TB. Sebagian besar subjek berjenis kelamin laki-laki, merupakan kelompok usia produktif (40-60 tahun) dan menyatakan pernah merokok. Jika dinilai dengan Indeks Brinkman (IB), sebagian besarnya memiliki nilai IB berat dan sedang. Proporsi subjek dengan riwayat imunisasi BCG lebih besar dibandingkan dengan yang tidak pernah mendapatkan. Subjek yang memiliki riwayat kontak erat dengan penderita TB berjumlah 4 orang. Karakteristik sosiodemografi subjek selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Karakteristik klinis dinilai meliputi status gizi, hitung limfosit total, lokasi kanker paru dan penyakit komorbid yang diderita subjek. Berdasarkan status gizi, sebaran subjek terbanyak berada dalam kategori gizi normal. Sebagian besar subjek memiliki hitung limfosit total yang normal. Berdasarkan pemeriksaan radiologi didapatkan bahwa lesi kanker terbanyak berlokasi di lobus atas dan segmen atas lobus bawah (Tabel 1).

Sebagian besar subjek (66,3%) menyatakan tidak memiliki penyakit komorbid apapun. Dari hasil penelitian ini, diketahui bahwa 1 subjek dapat memiliki  $\geq 1$  penyakit komorbid. Sebanyak 4 subjek menderita 2 penyakit komorbid sekaligus, 2 subjek menderita DM disertai hipertensi dan 2 subjek lain menderita hipertensi dengan komplikasi gagal jantung. Sebanyak 1 subjek menderita penyakit jantung koroner (PJK).

Dalam penelitian ini dinilai pula karakteristik kanker paru yang mencerminkan diagnosis utama subjek, yaitu jenis histopatologi, stadium kanker dan status tampilan umum menurut WHO. Jumlah subjek dengan kanker paru jenis adenokarsinoma adalah yang terbanyak. Sebagian besar subjek didiagnosis sebagai kanker paru stadium IV dengan status tampilan umum paling banyak adalah *performance status* (PS) 2 dan PS1.

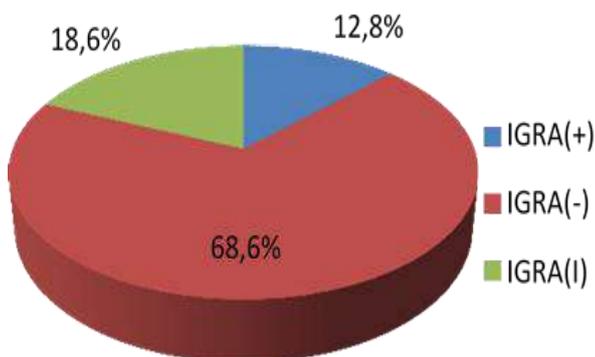
Tabel 2. Karakteristik Kanker Paru

Karakteristik	N	%
<b>Jenis histopatologi</b>		
Adenokarsinoma	67	77,9
Karsinoma sel kecil	3	3,5
KSS	13	15,1
Karsinoma lain	3	3,5
<b>Stadium kanker</b>		
Stadium IIB	1	1,2
Stadium IIIA	7	8,1
Stadium IIIB	7	8,1
Stadium IV	71	82,6
<b>Status tampilan WHO</b>		
PS 0	1	1,2
PS 1	35	40,7
PS 2	43	50,0
PS 3	7	8,1

Ket: PS = *performance status*  
KSS=karsinoma sel skuamosa

Hasil pemeriksaan IGRA dikelompokkan dalam 3 kategori dan diperoleh data 11 subjek (12,8%) dengan hasil IGRA(+), 59 subjek (68,6%) dengan hasil IGRA(-) serta 16 subjek (18,6%) dengan hasil *indeterminate*. Hasil pemeriksaan

serum IGRA ditampilkan dalam bentuk diagram pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil Pemeriksaan IGRA

Untuk mengetahui terdapatnya hubungan antara hasil pemeriksaan IGRA dengan berbagai variabel yang dapat mempengaruhinya maka dilakukan analisis menggunakan uji statistik yang sesuai. Tabel 3 menunjukkan hasil analisis hubungan antara berbagai variabel numerik dengan hasil pemeriksaan IGRA. Variabel tersebut adalah usia, IMT dan hitung limfosit total.

Tabel 3. Hasil IGRA Berdasarkan Karakteristik Subjek

Variabel	IGRA(+)	Indeterminate	IGRA(-)	P
Usia	56,00±8,07	54,06±8,43	56,47±11,16	0,713 <sup>a</sup>
IMT	19,12 (18,24-29,26)	19,29 (16,01-22,84)	20,17 (12,60-29,75)	0,460 <sup>b</sup>
Hitung limfosit total	1856 (1197-4210)	999,88 (277-1493)	1668 (341-3566)	0,001 <sup>b</sup>

Ket: <sup>a</sup>Uji One-way Anova <sup>b</sup>Uji Kruskal-Wallis  
 IMT=Indeks Massa Tubuh  
 IGRA=Interferon Gamma Release Assays

Berdasarkan uji statistik, didapatkan hasil bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara variabel usia dengan hasil IGRA dan antara variabel IMT dengan hasil IGRA. Berdasarkan hasil analisis hubungan antara hitung limfosit total dengan hasil IGRA dapat disimpulkan bahwa paling tidak terdapat perbedaan hitung limfosit total pada dua kategori hasil IGRA. Berdasarkan hal tersebut, dilakukan analisis *post-hoc* antara hitung limfosit total dengan dua kategori hasil IGRA secara berurutan. Kelompok yang memiliki perbedaan hitung limfosit total secara bermakna adalah antara kelompok IGRA(+) dengan *indeterminate* dan kelompok IGRA(-) dengan *indeterminate*, sedangkan antara kelompok IGRA(+) dengan IGRA(-) tidak terdapat perbedaan hitung limfosit total.

Selanjutnya dilakukan analisis hubungan antara berbagai variabel kategorik dengan hasil pemeriksaan IGRA. Dalam Tabel 4 ditampilkan hasil uji statistik untuk menganalisis hubungan antara karakteristik sosiodemografi subjek dengan hasil IGRA. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara berbagai variabel dalam karakteristik sosiodemografi dengan hasil pemeriksaan IGRA.

Tabel 4. Hasil IGRA Berdasarkan Karakteristik Subjek

Variabel	IGRA(+)		IGRA(I)		IGRA(-)		Total	P
	N	%	N	%	N	%		
Karakteristik Sosiodemografi								
Jenis kelamin								
Laki-laki	7	11,9	12	20,3	40	67,8	59	0,799 <sup>a</sup>
Perempuan	4	14,8	4	14,8	19	70,4	27	
Usia								
≤60 tahun	8	14,5	13	23,6	34	61,8	55	0,177 <sup>a</sup>
>60 tahun	3	9,7	3	9,7	25	80,6	31	
BCG								
Ya	7	14,6	10	20,8	31	64,6	48	0,664 <sup>a</sup>
Tidak	4	10,5	6	15,8	28	73,7	38	
Kontak TB								
Ya	1	25,0	1	25,0	3	50,0	4	0,381 <sup>b</sup>
Tidak	10	12,2	15	18,3	57	69,5	82	
Merokok								
Ya	8	14,5	13	23,6	34	61,8	55	0,177 <sup>a</sup>
Tidak	3	9,7	3	9,7	25	80,6	31	
Karakteristik Klinis								
Status gizi								
Kurang	1	3,7	6	22,2	20	74,1	27	0,224 <sup>a</sup>
Normal-lebih	10	16,9	10	16,9	39	66,1	59	
Limfosit total								
<1200	1	3,4	12	41,4	16	55,2	29	<0,001 <sup>a</sup>
≥1200	10	17,5	4	7,0	43	75,4	57	
Lokasi kanker								
Lobus atas	9	22,0	9	22,0	23	56,1	41	0,025 <sup>a</sup>
Non lobus atas	2	4,4	7	15,6	36	80,0	45	
Komorbid DM								
Ya	1	14,3	2	28,6	4	57,1	7	1,000 <sup>b</sup>
Tidak	10	12,7	14	17,7	55	69,6	79	
Komorbid PPOK								
Ya	0	0,0	1	25,0	3	75,0	4	1,000 <sup>b</sup>
Tidak	11	12,8	16	18,6	59	68,6	82	

Ket: <sup>a</sup>Uji One-way Anova <sup>b</sup>Uji Kruskal-Wallis  
 BCG = Bacillus Calmette-Guèrin TB = Tuberkulosis  
 PPOK = Penyakit Paru Obstruktif Kronik  
 DM = Diabetes melitus

Hasil analisis hubungan antara berbagai variabel dalam karakteristik klinis dengan hasil IGRA dapat dilihat pada Tabel 4. Tidak terdapat hubungan bermakna antara status gizi, komorbid DM ataupun PPOK dengan hasil IGRA. Secara statistik terbukti ada hubungan bermakna antara hitung limfosit total dengan hasil IGRA sehingga dapat disimpulkan bahwa paling tidak terdapat perbedaan hitung limfosit total pada dua kategori hasil IGRA. Setelah dilakukan analisis *post-hoc* terhadap 2 kategori hasil IGRA secara bergantian didapatkan bahwa kelompok yang memiliki perbedaan hitung limfosit

total secara bermakna adalah antara kelompok IGRA(+) dengan *indeterminate* dan antara kelompok IGRA(-) dengan *indeterminate*, sedangkan antara kelompok IGRA(+) dengan IGRA(-) tidak terdapat perbedaan hitung limfosit total.

Berdasarkan uji statistik didapatkan pula hubungan bermakna antara lokasi kanker dengan hasil IGRA, sehingga dapat disimpulkan bahwa paling tidak terdapat perbedaan lokasi kanker pada dua kategori hasil IGRA. Kesimpulan yang dapat diambil dari analisis *post-hoc* yang dilakukan adalah terdapat perbedaan lokasi kanker antara kelompok IGRA(+) dengan IGRA(-). Di sisi lain, antara kelompok IGRA(+) dengan *indeterminate* dan antara kelompok IGRA(-) dengan *indeterminate* tidak terdapat perbedaan lokasi kanker.

Untuk menganalisis hubungan antara karakteristik kanker paru dengan hasil IGRA dilakukan kategorisasi variabel bebas menjadi dikotom. Jenis histologi dibagi menjadi dua kategori yaitu adenokarsinoma dan non-adenokarsinoma. Stadium kanker paru dibagi menjadi stadium lanjut yang *non-operable* (stadium IIIB hingga stadium IV) dan stadium awal yang *operable* (stadium I hingga stadium IIIA). Status tampilan umum subjek juga dibagi menjadi dua kategori yaitu PS 0-1 dan PS 2-4. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara berbagai variabel dalam karakteristik kanker paru dengan hasil IGRA (Tabel 5).

Tabel 5. Hasil IGRA Berdasarkan Karakteristik Kanker Paru

Variabel	IGRA(+)		IGRA(I)		IGRA(-)		Total	P
	N	%	N	%	N	%		
Jenis								
Adenoca	9	13,4	9	13,4	49	73,2	67	0,562 <sup>b</sup>
Non adenoca	2	10,5	7	36,8	10	52,6	19	
Stadium								
Lanjut	9	11,5	15	19,2	54	69,2	78	0,535 <sup>b</sup>
Awal	2	25,0	1	12,5	5	62,5	8	
Tampilan								
PS 2-4	7	14,0	12	24,0	31	62,0	50	0,251 <sup>a</sup>
PS 0-1	4	11,1	4	11,1	28	77,8	36	

Ket: <sup>a</sup>Uji One-way Anova <sup>b</sup>Uji Kruskal-Wallis

PS = *performance status*

IGRA = *Interferon Gamma Release Assays*

## PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, proporsi TB laten pada pasien kanker paru didapatkan sebesar 12,8%. Temuan ini berbeda dengan yang didapatkan oleh Fan dkk<sup>7</sup> di Taiwan sebesar 28,2% dari 340 pasien

dan Bordignon dkk<sup>12</sup> di Italia sebesar 29,6% dari 32 pasien kanker paru yang diperiksa IGRA. Bila dibandingkan antara ketiganya maka proporsi TB laten pada pasien kanker paru dalam penelitian ini adalah kurang dari separuhnya. Perbedaan proporsi tersebut dapat disebabkan oleh karakteristik subjek yang berbeda pada kedua penelitian dan perbedaan kriteria eksklusi yang ditetapkan.

Pada penelitian ini rerata usia subjek lebih muda yaitu 13 tahun (55,9±10,3 tahun berbanding 69,0±12,2 tahun). Tidak terdapat subjek yang bekerja di tempat layanan kesehatan dan hanya sedikit subjek yang memiliki penyakit komorbid yang merupakan faktor risiko TB seperti DM (8,1% berbanding 15,5%) dan PPOK (4,7% berbanding 21%). Usia ≥60 tahun, bekerja sebagai tenaga kesehatan dan terdapatnya penyakit komorbid seperti DM, PPOK dan HIV adalah faktor risiko infeksi TB.<sup>2,9,13,14</sup> Penuaan merupakan salah satu faktor yang berperan dalam reaktivasi TB laten.<sup>15</sup> Populasi usia lanjut, dengan tidak memandang etnik atau jenis kelamin adalah *reservoir* infeksi TB yang terbesar. Pada geriatri, penyakit kronik yang diderita, malnutrisi dan perubahan biologis akibat proses penuaan dapat merusak pertahanan mukosa saluran napas, melemahkan sistem bersihan saluran napas terhadap mikrobium dan menurunkan respons imun selular terhadap infeksi bakteri termasuk M.Tb.<sup>16</sup>

Sebaliknya, pada penelitian ini proporsi kanker paru stadium IV lebih banyak daripada penelitian Fan dkk (82,6% berbanding 69,6%). Stadium yang telah lanjut merupakan proporsi terbesar pada pasien kanker paru yang terinfeksi TB.<sup>9</sup> Karakteristik subjek lainnya menunjukkan hasil yang sebanding antara kedua penelitian, seperti proporsi jenis kelamin laki-laki (68,6% berbanding 70,3%), proporsi riwayat merokok (64% berbanding 60,3%), riwayat kontak TB (4,6% berbanding 1%), rerata IMT (20,13±3,61 kg/m<sup>2</sup> berbanding 23,2±3,4 kg/m<sup>2</sup>) dan lokasi kanker di daerah predileksi TB (47,7% berbanding 53,9%).

Perbedaan proporsi TB laten di atas dapat pula disebabkan oleh terdapatnya kriteria eksklusi yang berbeda pada kedua penelitian. Dalam penelitian ini pasien dengan infeksi HIV dan pasien

kanker paru dengan riwayat sakit TB sebelumnya atau pasien bekas TB dieksklusikan dari sampel penelitian. Infeksi HIV adalah faktor risiko immunosupresif paling poten yang menjadi penyebab infeksi oportunistik termasuk TB. Imunitas selular yang merupakan komponen penting dalam pertahanan pejamu melawan M.Tb dilemahkan oleh infeksi HIV.<sup>13</sup> Pasien dengan riwayat sakit TB atau bekas TB terutama pada dua tahun terakhir, memiliki risiko lebih besar untuk menjadi sakit TB.<sup>14</sup>

Kekuatan penelitian ini adalah subjek dengan hasil IGRA(+) dapat dipastikan tidak menderita TB aktif karena setiap subjek pada penelitian ini sudah ditapis dengan pemeriksaan sputum Xpert MTB/RIF. Hal ini dianggap perlu untuk mengeluarkan pasien kanker paru dengan TB aktif dari sampel karena gejala TB aktif memiliki banyak kesamaan dengan kanker paru, seperti batuk berdahak, hemoptisis, penurunan BB dan anoreksia.<sup>17</sup> Di sisi lain, reaktivasi TB laten menjadi sakit TB pada pasien kanker paru dapat dihindari dengan pemberian pengobatan profilaksis. Saat ini obat yang disarankan untuk tata laksana infeksi TB laten diketahui memiliki rentang efikasi 60-90% dan dapat memberikan efek proteksi hingga 19 tahun.<sup>18</sup> Skrining TB laten dan pengobatan profilaksis merupakan strategi yang dapat dilakukan selain upaya untuk menemukan kasus TB secara aktif pada kelompok risiko tinggi TB.<sup>19</sup>

Sebaran berbagai karakteristik subjek, baik karakteristik sosiodemografi, karakteristik klinis dan karakteristik kanker paru pada subjek dengan hasil IGRA(+) hampir tidak berbeda dengan subjek yang memiliki hasil IGRA(-) maupun subjek dengan hasil IGRA *indeterminate*. Karakteristik tersebut adalah rerata usia 56,0 tahun berbanding 56,5 tahun berbanding 54,1 tahun, secara berurutan. Pada masing-masing hasil IGRA, jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki dengan perbandingan hampir serupa, hampir seluruh pasien tanpa riwayat kontak erat TB dan sebagian besar memiliki riwayat merokok. Status gizi dominan normal-lebih walaupun semua pasien melaporkan terjadinya penurunan BB dengan IMT 19,12 kg/m<sup>2</sup> berbanding 20,17 kg/m<sup>2</sup> berbanding 19,29 kg/m<sup>2</sup>, secara berurutan. Jenis kanker terbanyak adalah adenokarsinoma, sebagian besar

kanker paru stadium lanjut dengan tampilan status terbanyak adalah PS 2-4 menurut skala WHO. Sebaran karakteristik subjek yang homogen ini menghasilkan hubungan yang tidak berbeda bermakna antara sebagian besar karakteristik subjek dengan hasil pemeriksaan IGRA.

Dalam penelitian ini didapatkan hasil IGRA *indeterminate* sebesar 18,6%, sedangkan dalam penelitian Fan dkk didapatkan proporsi 8,8%.<sup>7</sup> Hasil IGRA *indeterminate* merupakan kesimpulan yang dapat diperoleh bila nilai kontrol negatif (nilai nil) terlalu besar (>8 IU/ml) akibat meningkatnya jumlah IFN- $\gamma$  non spesifik, seperti pada artritis rheumatoid atau *systemic lupus erythematosus* (SLE). Hasil IGRA *indeterminate* juga dapat disebabkan oleh nilai kontrol positif (mitogen PHA-nil) yang terlampaui rendah (<0,5 IU/ml) sebagaimana terjadi pada seluruh sampel dengan hasil *indeterminate* dalam penelitian ini. Kondisi ini menunjukkan IFN- $\gamma$  yang diproduksi sangat kurang akibat jumlah limfosit T yang menurun. Hal tersebut disebabkan oleh kondisi immunosupresi yang dialami subjek.<sup>20</sup> Hodge dkk mendapatkan fakta bahwa pada jaringan kanker paru terdapat penurunan jumlah sel *natural killer* (NK), sel NK *T-like* dan sel limfosit T bila dibandingkan dengan jaringan paru sehat. Sel-sel tersebut memproduksi perforin, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  dan granzim B. Kondisi lingkungan sel kanker yang seperti ini bersifat immunosupresif sehingga mengganggu efektivitas respons imun adaptif terhadap kanker yang membuat fungsi sel T efektor menjadi rusak dan mendorong fase *escape* sel kanker.<sup>21</sup>

Nilai kontrol positif yang terlampaui rendah dapat pula diakibatkan oleh kesalahan dalam penanganan sampel IGRA sehingga menurunkan jumlah limfosit T yang dapat berfungsi dengan baik. Dalam penelitian ini, segala kemungkinan yang berhubungan dengan kesalahan penanganan sampel, mulai dari pengambilan darah pasien, transportasi ke laboratorium, kontrol suhu ruangan, proses inkubasi dan teknik pembacaan ELISA telah diantisipasi dengan validasi teknik yang baik, pemantauan langsung dan pendampingan proses kerja oleh tenaga ahli dari UBC Medika Indonesia sebagai pemasok tabung IGRA. Pengelolaan sampel IGRA

sebagai uji tahap pendahuluan juga telah dilakukan sebelumnya sebanyak dua kali pengerjaan, masing-masing terhadap 10 dan 12 sampel IGRA untuk memastikan tidak terjadi kesalahan penanganan sampel.

Dalam analisis hubungan antara berbagai variabel dengan hasil pemeriksaan IGRA diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara hitung limfosit total pada kelompok hasil IGRA *indeterminate* bila dibandingkan dengan kelompok IGRA(+) dan IGRA(-). Nilai tengah hitung limfosit total pada IGRA *indeterminate* adalah 999,88 (277-1492,60) sel/ $\mu$ l, secara bermakna lebih rendah dibandingkan dengan IGRA(+) dengan nilai tengah 1856 (1197-4210) sel/ $\mu$ l maupun IGRA(-) dengan nilai tengah 1668 (341-3566) sel/ $\mu$ l. Hasil analisis yang sama juga didapatkan saat hitung limfosit total dikelompokkan menjadi dua kategori yaitu normal ( $\geq 1200$  sel/ $\mu$ l) dan di bawah normal ( $< 1200$  sel/ $\mu$ l). Hasil tersebut memperlihatkan bahwa hitung limfosit total tidak memiliki hubungan bermakna dengan infeksi TB laten namun berhubungan dengan hasil IGRA *indeterminate*. Hal ini menunjukkan keterbatasan kemampuan atau sensitivitas pemeriksaan IGRA dengan QFT-GIT dalam mendeteksi TB laten pada pasien imunokompromis.

Sidi dan Sepkowitz menyampaikan banyaknya hasil *indeterminate* dalam mendiagnosis TB laten dengan QFT-GIT pada pasien imunokompromis, angkanya bervariasi antara 1,5% hingga 16%. Hasil *indeterminate* meningkat khususnya pada pasien dengan hitung limfosit CD4 yang lebih rendah. Meningkatnya hasil *indeterminate* terutama akibat nilai kontrol positif pada pemeriksaan ELISA memberikan hasil yang kurang dari seharusnya. Hasil *indeterminate* menunjukkan bukti secara tidak langsung buruknya fungsi sel limfosit T secara umum.<sup>22</sup> Fan dkk mendapatkan bahwa pada hasil IGRA *indeterminate* menunjukkan respons IFN- $\gamma$  terhadap mitogen yang rendah sehingga mengindikasikan respons imun sel limfosit T yang terganggu. Hal ini menunjukkan kondisi immunosupresi dan kondisi umum pasien yang buruk yang dapat menyebabkan keluaran yang buruk pula.<sup>7</sup> Sester dkk menjumpai proporsi hasil IGRA *indeterminate* lebih

rendah pada pasien imunokompeten dan persentase yang tinggi berhubungan dengan petanda imunodefisiensi seperti jumlah sel T CD4  $< 200$  sel/ $\mu$ l atau akibat banyaknya penggunaan obat immunosupresif pada pasien penerima transplantasi organ.<sup>23</sup>

Secara umum, dalam mendiagnosis TB laten, nilai spesifisitas IGRA  $> 95\%$  sedangkan nilai sensitivitas IGRA dengan menggunakan QFT-GIT adalah 80%.<sup>24</sup> Richeldi dkk melakukan pemeriksaan IGRA pada pasien kanker, penderita HIV dan penerima transplantasi hati. Ia mendapatkan angka kepositifan TB laten dengan pemeriksaan QFT-GIT adalah 17,9%. IGRA dapat mengidentifikasi lebih banyak pasien TB laten secara bermakna dibandingkan uji tuberkulin pada pasien imunokompromis, namun nilai diagnostiknya berbeda antara berbagai kelompok. Untuk itu disarankan agar berhati-hati dalam penggunaan IGRA pada pasien imunokompromis dan menggunakan metode *tailor made* dalam menilai hasilnya.<sup>25</sup> Konsisten dengan penelitian-penelitian sebelumnya, hasil IGRA *indeterminate* pada penelitian ini memiliki hubungan dengan hitung limfosit total yang rendah sehingga hasil pemeriksaan IGRA tidak dapat memberikan kesimpulan apakah pasien terinfeksi TB laten atau tidak. Untuk itu, sebelum melakukan pemeriksaan IGRA pada pasien dengan imunokompromis dapat dilakukan pemeriksaan CD4 atau hitung limfosit total untuk mendapatkan gambaran kondisi imunitas pasien.

Dalam analisis statistik didapatkan perbedaan yang bermakna antara lokasi kanker paru dengan hasil IGRA antara kelompok IGRA(+) dengan IGRA(-), sedangkan antara kelompok IGRA(+) dengan *indeterminate* dan kelompok IGRA(-) dengan *indeterminate* tidak terdapat perbedaan lokasi kanker paru. Lokasi kanker yang mencakup tempat predileksi TB memiliki hubungan dengan kepositifan IGRA atau infeksi TB laten. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa kanker paru cenderung terjadi pada lokasi yang sama dengan infeksi TB yang pernah dialami sebelumnya.<sup>7</sup> Sesuai dengan definisinya, pada foto toraks pasien TB laten tidak didapatkan kelainan khas TB sehingga tidaklah

mungkin untuk menghubungkan antara lokasi kanker paru dan lesi pada TB laten. Terlebih lagi pada penelitian ini, pasien dengan riwayat sakit TB tidak diikutsertakan sebagai subjek penelitian, walaupun sangat memungkinkan subjek pernah sakit TB di masa lalu tanpa terdiagnosis.

Dalam hasil penelitian berbasis populasi oleh Zheng dkk disimpulkan bahwa TB paru merupakan faktor risiko terjadinya kanker paru dengan kemungkinan 2,5 kali lebih besar pada pengamatan pasien bekas TB selama 20 tahun pasca terdiagnosis.<sup>26</sup> Engels dkk menyimpulkan bahwa TB dapat meningkatkan risiko kejadian kanker paru akibat proses inflamasi dan fibrosis paru yang berpotensi menyebabkan kerusakan genetik. Gejala respirasi dapat berlangsung berbulan-bulan hingga diagnosis TB ditegakkan dan pengobatan TB sendiri memerlukan waktu 6-9 bulan. Selama jangka waktu yang panjang ini, infeksi TB menginduksi terjadinya inflamasi pada parenkim paru dengan menghasilkan TNF yang berhubungan dengan demam lama dan penurunan BB. *Reactive oxygen* dan *nitrogen species* yang dihasilkan oleh neutrofil ikut serta dalam respons inflamasi dan dapat mengikat DNA yang menyebabkan perubahan genomik.<sup>27</sup> Dengan membuat lingkungan yang kondusif untuk terjadinya mutasi DNA, proliferasi sel dan angiogenesis, maka proses inflamasi dapat menginisiasi dan mempromosikan perkembangan kanker.<sup>28</sup>

Tuberkulosis dapat pula menyebabkan fibrosis paru yang luas yang diperkirakan berhubungan dengan produksi *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ), IL-4 dan IL-13. Proses perbaikan jaringan ditandai dengan tingginya aktivitas fibroblas yang mensintesis komponen matriks ekstraselular yang akhirnya menghasilkan jaringan parut fibrosis. Sejak 85 tahun terakhir, jaringan parut (sebagaimana yang disebabkan oleh TB) dipostulatkan memiliki peran etiologik pada terjadinya kanker paru berdasarkan hasil observasi terdapat kecenderungan lesi kanker paru timbul perdekatan dengan jaringan parut tersebut. Namun peranan jaringan parut dalam patogenesis terjadinya kanker masih belum terlalu jelas.<sup>28</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Informasi mengenai penyakit komorbid yang diderita subjek diambil dengan cara wawancara, bukan dengan melakukan pemeriksaan khusus seperti pemeriksaan spirometri untuk mengetahui PPOK atau HbA1C untuk mencari kemungkinan DM. Hal ini dapat menjadi penyebab rendahnya jumlah subjek yang terdeteksi menderita penyakit komorbid tersebut. Walaupun infeksi HIV merupakan kriteria eksklusi pada penelitian ini, namun data diambil melalui wawancara dan merujuk pada catatan medis pasien. Pemeriksaan anti HIV tidak rutin dilakukan di RSUP Persahabatan, hanya bila pasien memiliki perilaku berisiko tinggi terinfeksi HIV, diduga atau terdiagnosis TB aktif. Hitung limfosit total yang rendah masih mungkin disebabkan oleh koinfeksi HIV.

## KESIMPULAN

Proporsi infeksi TB laten pada pasien kanker paru di RSUP Persahabatan adalah 12,8%. Karakteristik pasien kanker paru yang terinfeksi TB laten hampir tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan pasien tanpa TB laten. Rerata usia subjek adalah 56 tahun dengan jumlah subjek laki-laki paling banyak dan sebagian besar memiliki riwayat merokok. Hampir seluruh pasien tidak memiliki riwayat kontak erat dengan penderita TB. Status gizi paling banyak adalah normal-lebih walaupun semua pasien melaporkan terjadinya penurunan BB. Jenis kanker terbanyak adalah adenokarsinoma, stadium IV dan tampilan status PS2 menurut skala WHO. Lokasi tumor yang mengenai daerah lesi khas TB secara radiologis memiliki hubungan dengan hasil IGRA positif walaupun belum dapat disimpulkan hubungannya secara biologis. Hasil IGRA *indeterminate* berhubungan dengan hitung limfosit total yang rendah, menunjukkan keterbatasan sensitivitas IGRA dalam mendeteksi TB laten pada pasien imonokompromis.

Disarankan agar dapat dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui proporsi pasien kanker paru yang berubah diagnosis menjadi TB setelah dilakukan pemeriksaan IGRA dan pengaruhnya

terhadap angka tahan hidup pasien. Perlu pula dilakukan penelitian serupa dengan menyertakan kelompok pembanding, baik kelompok pasien dengan keluhan respirasi bukan kanker paru ataupun kelompok individu sehat. Pengobatan profilaksis TB dapat dipertimbangkan untuk diberikan pada pasien kanker paru dengan TB laten guna mencegah terjadinya reaktivasi menjadi sakit TB. Pemeriksaan hitung limfosit total disarankan bagi pasien kanker paru sebelum pengerjaan uji IGRA dengan QFT-GIT agar didapatkan hasil IGRA yang akurat (tidak *indeterminate*).

#### DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015 : The burden of the disease caused by TB. Geneva: WHO Press; 2015. p.6-27.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. Georgia: U.S. Department of Health and Human Services National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention; 2013. p.5-18.
3. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional pelayanan kedokteran : Tata laksana tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013. p.1-80.
4. Sahrma V, Kerr SH, Kavar Z, Kerr DJ. Challenges of cancer control in developing countries: current status and future perspective. *Future Oncol*. 2011;7(10):1213-22.
5. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [Internet]. 2012 [cited October 2016]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets)
6. Wisnuwardhani D. Angka tahan hidup pada keganasan rongga toraks dengan sindrom vena kava superior pasca radioterapi segera di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta. [Thesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2012. p.1-2.
7. Fan WC, Ting WY, Lee MC, Huang FS, Chiu CH, Lai SL, et al. Latent TB infection in newly diagnosed lung cancer patients - a multicenter prospective observational study. *Lung Cancer*. 2014;85(3):472-8.
8. Wu CY, Hu HY, Pu CY, Huang N, Shen HC, Li CP, et al. Pulmonary tuberculosis increases the risk of lung cancer : a population based cohort study. *Cancer*. 2011;117(3):618-24.
9. Christopoulos A, Saif MW, Sarris EG, Syrigos KN. Epidemiology of active tuberculosis in lung cancer patients: a systematic review. *Clin Respir J*. 2014;8(4):375-81.
10. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases. *Cancer*. 1974;33(3):850-8.
11. Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patient with cancer. *Clin Infect Dis*. 2006;42(11):1592-5.
12. Bordignon V, Bultrini S, Prignano G, Sperduti I, Piperno G, Bonifati C, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in autoimmune disorders such as psoriasis and in chronic respiratory diseases, including lung cancer. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25(2):213-20.
13. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Risk factors of tuberculosis. *Pulm Med*. 2013;11:1-11.
14. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pedoman tatalaksana infeksi TB laten. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2016. p.1-36.
15. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M.Tuberculosis? a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009;33(5):956-73.
16. Rajagopalan S, Yoshikawa TT. Tuberculosis in the elderly. *Z Gerontol Geriat* 2000;33(5):374-80.
17. Bhatt MLB, Kant S, Bhaskar R. Pulmonary tuberculosis as differential diagnosis of lung cancer. *South Asian J Cancer* 2012;1(1):36-42.
18. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1563-76.

19. Mori T, Burhan E. Supporting progress towards the post-2015 targets and regional tuberculosis elimination: a statement of intent from the third meeting of the Asian TB Experts Community. *Eur Respir J*. 2015;45(6):1760-2.
20. Qiagen. QuantiFERON®-TB Gold (QFT®)-package inserts. [Internet]. 2013 [cited 23 September 2014]; Available from: <http://www.quantiferon.com/irm/content/PI/QFT/2PK/US.pdf>
21. Hodge G, Barnawi J, Jurisevic C, Moffat D, Holmes M, Reynolds PN, et al. Lung cancer is associated with decreased expression of perforin, granzyme B and interferon (IFN)- $\gamma$  by infiltrating lung tissue T cells, natural killer (NK) T-like and NK cells. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(1):79–85.
22. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. IFN- $\gamma$  release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(4):422–31.
23. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, Bumbacea D, Cirillo DM, Dilektasli AG, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET Study. *Am J Respir Crit Med*. 2014;190(10):1168-76.
24. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4(12):761-76.
25. Richeldi L, Losi M, D'Amico R, Luppi M, Ferrari A, Mussini C, et al. Performance of test for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest*. 2009;136(1):198-204.
26. Zheng W, Blot WJ, Liao ML, Wang ZX, Levin LI, Zhao JJ, et al. Lung cancer and prior tuberculosis infection in Shanghai. *Br J Cancer*. 1987;56(4):501-4.
27. Engels EA, Shen M, Chapman RS, Pfeiffer RM, Yu YY, He X, et al. Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China. *Int J Cancer*. 2009;124(5):1183-7.
28. Liang HY, Li XL, Yu XS, Guan P, Yin ZH, He QC, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review. *Int J Cancer*. 2009;125(12):2936-44.

# Proporsi dan Gambaran Radiologi Pneumokoniosis Pada Pekerja yang Terpapar Debu di Tempat Kerja

Mukhtar Ikhsan

Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran  
Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta

## Abstrak

**Latar Belakang:** Salah satu penyakit akibat kerja paling umum yang ditemukan di tempat kerja adalah pneumokoniosis. Penyakit paling umum adalah silikosis, yaitu penyakit paru yang disebabkan penghirupan debu yang mengandung silika kristalin bebas yang menimpa puluhan juta pekerja di pekerjaan berbahaya dan membunuh ribuan orang di seluruh dunia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui proporsi dan gambaran radiologi pneumokoniosis pada pekerja yang terpapar debu di berbagai proses industri dan pertambangan.

**Metode:** Penelitian menggunakan desain potong lintang, dilakukan tahun 2017 sampai September 2019 pada berbagai pekerja industri dan pertambangan yang terpapar debu. Dilakukan foto toraks dengan radiografi digital yang dibaca secara Klasifikasi Internasional Radiografi Pneumokoniosis dari ILO versi 2011 oleh seorang spesialis penyakit paru yang bersertifikat International Labour Organization (ILO) dan The Asian Intensive Reader of Pneumoconiosis Project (AIR Pneumo).

**Hasil:** Dilakukan pembacaan foto toraks secara ILO pada 810 foto toraks. Berbagai gambaran radiologis pneumokoniosis didapatkan pada 132 foto toraks (16,2%), sebagian besar kelainan di parenkim 87,1%. Kelainan parenkim sebagian besar berupa perselubungan halus bulat (p/p) dengan kerapatan 0/1 (89,6%). Zona terbanyak di kanan bawah (58,1%). Kelainan pleura (2%) sebagian besar berupa obliterasi sinus kostofrenikus 64,8%. Kelainan lain sebanyak 61/810 (7,24%), sebagian besar berupa kelainan diafragma 15/61 (27,9%). Gambaran yang relevan dengan tuberkulosis paru (infiltrat) 8/810 (0,9%).

**Kesimpulan:** Proporsi pneumokoniosis adalah 16,2%, sebagian besar berupa kelainan parenkim (87,1%). Kelainan parenkim yang terjadi masih dalam fase dini, zona terbanyak adalah kanan bawah (58,1%), kelainan pleura 2%, kelainan lain 7,24% dan kelainan yang relevan dengan tuberkulosis paru 0,9%. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 266-71)

**Kata kunci:** proporsi, pneumokoniosis, pekerja, debu, tuberkulosis

## The Proportion and Radiological Features of Pneumoconiosis in Workers Exposed to Dust in The Workplace

### Abstract

**Background:** One of the most common occupational diseases found in workplace is pneumoconiosis. The most disease is silicosis, which is lung disease caused by inhalation of dust containing free crystalline silica which afflicts tens of millions of workers in hazardous work and kill thousands of people worldwide. This study aimed to determine proportion and radiologic appearance of pneumoconiosis in workers exposed to dust in various industrial and mining processes.

**Method:** This research used cross-sectional design, was conducted 2017 until September 2019 for various industrial and mining workers exposed to dust. Chest X-ray with digital radiography was read in International Classification of Pneumoconiosis Radiography from ILO version 2011, by a lung specialist who certified by The International Labor Organization (ILO) and The Asian Intensive Reader of Pneumoconiosis Project (AIR Pneumo).

**Results:** ILO chest X-ray readings were carried out on 810 chest photos. Various radiological features of pneumoconiosis were obtained in 132 chest X-rays (16.2%), mostly abnormalities in parenchyma 87.1%. Parenchymal abnormalities are mostly of small round (p/p) with a profusion of 0/1 (89.6%). The most zones were lower right (58.1%). Pleural disorders (2%) mostly of costophrenic sinus obliteration 64.8%. Other disorders were 61/810 (7.24%), mostly of diaphragm abnormalities 15/61 (27.9%). Relevant appearance with pulmonary tuberculosis (infiltrates) was 8/810 (0.9%).

**Conclusion:** The proportion of pneumoconiosis was 16.2%, mostly of parenchymal abnormalities (87.1%). Parenchymal abnormalities that occurred still in the early phase, most zones were lower right (58.1%), pleural disorders 2%, other abnormalities were 7.24% and those that relevant to pulmonary tuberculosis 0.9%. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 266-71)

**Keywords:** proportion, pneumoconiosis, workers, dust, tuberculosis

---

**Korespondensi:** Mukhtar Ikhsan  
**Email:** mukhtar\_ikhsan@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Proses industrialisasi yang semakin meningkat banyak menimbulkan penyakit akibat kerja. Pneumokoniosis adalah salah satu jenis penyakit akibat kerja. Pneumokoniosis disebabkan oleh inhalasi debu yang banyak berasal dari proses industri, pertambangan maupun pertanian.<sup>1</sup> Usaha-usaha maksimal telah dilakukan melalui penelitian, pencegahan primer dan penatalaksanaan medis. Para dokter dan *hygienist* telah melaporkan bahwa sampai saat ini pneumokoniosis masih menjadi masalah di negara industri dan negara berkembang. Bukti kuat menunjukkan bahwa ada tiga mineral yang sering menimbulkan pneumokoniosis yaitu serat asbestos, batubara dan silika.<sup>2</sup>

Pada tahun 1999 *World Health Organization* (WHO) mencatat terdapat 1 juta kematian pada pekerja yang 5% di antaranya disebabkan oleh pneumokoniosis. Pada tahun 2013 *International Labour Organization* (ILO) mencatat 30-50% pekerja di negara berkembang menderita pneumokoniosis.<sup>3</sup>

Di Indonesia belum diketahui berapa angka kejadian pneumokoniosis secara nasional, oleh karena itu diperlukan penelitian untuk mengetahui seberapa besar masalah pneumokoniosis di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui proporsi dan gambaran radiologi pneumokoniosis pada pekerja yang terpajan debu pada berbagai proses industri dan pertambangan, tanpa dihubungkan dengan variabel-variabel faktor risiko.

## METODE

Penelitian dilakukan secara potong lintang. Sejak tahun 2017 sampai bulan September 2019 pada berbagai pekerja industri dan pertambangan yang terpajan debu dilakukan foto toraks dengan mesin radiografi digital. Foto toraks dibaca oleh seorang spesialis penyakit paru yang bersertifikat ILO dan *The Asian Intensive Reader of Pneumoconiosis Project* (AIR Pneumo) secara Klasifikasi Internasional Radiografi Pneumokoniosis dari ILO versi 2011.

## HASIL

Telah dibaca sebanyak 810 foto toraks dengan distribusi umur dan jenis kelamin seperti tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Golongan Umur dan Jenis Kelamin

No	Kelompok umur (th)	Laki-laki	Perempuan	Jumlah
1.	20 – 30	228	4	232
2.	31 – 40	192	-	192
3.	41 – 50	330	-	330
4.	51 – 60	56	-	56
	Total	806	4	810

Gambaran radiologis pneumokoniosis (kelainan di parenkim dan pleura) didapatkan pada 132 dari 810 foto toraks (16,2%), yang terbanyak adalah kelainan di parenkim sejumlah 87,1%, seperti terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Jenis Kelainan Pneumokoniosis

No.	Jenis Kelainan	Jumlah
1.	Parenkim	115 (87,1%)
2.	Pleura	17 (12,9%)
	Total	132/810 (16,2%)

Gambaran pneumokoniosis berdasarkan golongan umur terlihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Diagnosis Pneumokoniosis Berdasar Golongan Umur

No.	Golongan Umur	Jumlah Foto toraks	Jumlah Pneumokoniosis
1.	20 – 30	232	27 (11,6%)
2.	31 – 40	192	42 (21,8%)
3.	41 – 50	330	51 (15,4%)
4.	51 – 60	56	12 (21,4%)
	Total	810	132 (16,2%)

Zona kelainan parenkim terbanyak di kanan bawah sebanyak 58,1 %, seperti ditunjukkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Zona Kelainan Parenkim

No.	Lokasi	Jumlah kelainan	Persentase
1.	Kanan atas	5	3,2%
2.	Kanan tengah	29	18,3%
3.	Kanan bawah	90	58,1%
4.	Kiri atas	1	0,6%
5.	Kiri tengah	3	1,9%
6.	Kiri bawah	13	8,3%
	Total	141	100%

Jenis kelainan parenkim dan kerapatan paling banyak adalah p/p, 0/1 sebanyak 89,5%, tampak pada Tabel 5.

Kelainan pleura didapatkan sebanyak 17/810 (2%), sebagian besar adalah obliterasi sinus kostofrenikus 11/17 (64,8%). Selain itu, kelainan lain didapatkan sebanyak 61/810 (7,5%), terbanyak

adalah kelainan diafragma sebanyak 17/61 (27,9%), dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 5. Jenis Kelainan Parenkim dan Kerapatan

No.	Jenis Kelainan	Kerapatan	Jumlah
1.	p/p	0/1	103 (89,5%)
2.	p/t	0/1	1 (0,8%)
3.	q/q	0/1	2 (1,7%)
4.	s/p	0/1	1 (0,8%)
5.	s/s	0/1	7 (6,4%)
6.	t/t	0/1	1 (0,8%)
Total			115 (100%)

Tabel 6. Jenis Kelainan Pleura dan Kelainan Lain

No.	Jenis kelainan	Jumlah	Persentase
Kelainan Pleura (n=17)			
1.	Plak	3	(17,6%)
2.	Obliterasi sinus kostofrenikus	11	(64,8%)
3.	Penebalan pleura	3	(17,6%)
Kelainan Lain (n=61)			
1.	Infiltrat	8	13,2%
2.	Fibrosis	10	16,4%
3.	Kalsifikasi	9	14,8%
4.	Perselubungan	5	8,2%
5.	Kelainan diafragma	17	27,9%
6.	Bekas fraktur	3	4,9%
7.	Skoliosis	7	11,4%
8.	Kardiomegali	1	1,6%
9.	Nodul	1	1,6%

## PEMBAHASAN

Patogenesis silikosis yang pasti belum diketahui, tetapi bukti menunjukkan terdapat interaksi antara makrofag alveolar paru dan pengendapan partikel silika di paru. Permukaan partikel silika menimbulkan aktivasi makrofag. Sel tersebut melepaskan faktor kemotaktik dan mediator inflamasi yang selanjutnya menghasilkan respons seluler oleh lekosit polimorfonuklear, limfosit dan makrofag tambahan. Selanjutnya dilepaskan *fibroblast-stimulating factor* yang menimbulkan hialinisasi dan deposit kolagen. Hasilnya terbentuk lesi patologi silikotik berupa nodul yang terdiri dari zona aselular sentral dengan silika bebas yang dikelilingi oleh lingkaran kolagen dan fibroblas serta zona perifer aktif yang terdiri dari makrofag, fibroblas, sel plasma dan silika bebas tambahan.<sup>2</sup>

Radiografi toraks digunakan untuk menghitung jumlah debu yang mengendap di paru. Pengendapan debu menyebabkan terjadinya bayangan atau perselubungan pada foto toraks. Secara umum dinyatakan bahwa semakin banyak

debu yang mengendap maka semakin banyak perselubungan.

Namun, perselubungan radiologis mungkin tidak selalu disebabkan oleh debu itu sendiri, melainkan bisa juga oleh respons fibrogenik terhadap pengendapan debu, sehingga dapat dijadikan asumsi yang masuk akal bahwa semakin banyak debu yang mengendap maka akan semakin banyak fibrosis.<sup>4</sup>

*International Labour Organization* (ILO) bekerjasama dengan panel para ahli telah mengembangkan klasifikasi radiologi penyakit pneumokoniosis, sehingga dapat mengklasifikasi kelainan radiologi secara sistematis penyakit akibat inhalasi debu di toraks. Skema ini dirancang untuk mengklasifikasi kelainan radiologi berdasarkan gambaran anterior posterior.<sup>5</sup>

Klasifikasi radiologi untuk penyakit pneumokoniosis pertama kali digunakan pada *First International Conference of Experts on Pneumoconioses* tahun 1930 di Johannesburg, dengan mengkombinasikan gambaran radiologi dan gangguan fungsi paru. Pada tahun 1958 terjadi perubahan klasifikasi hanya berdasarkan gambaran radiologi (*Geneva Classification 1958*).<sup>5</sup> Sejak saat itu telah dilakukan revisi beberapa kali dan yang terbaru adalah klasifikasi tahun 2011.

Tujuan klasifikasi adalah untuk membuat kodifikasi kelainan radiologi akibat pneumokoniosis secara sederhana dan reproduibel. Klasifikasi tidak menentukan jenis kelainan patologi atau kapasitas kerja. Klasifikasi awalnya bukan bertujuan untuk mendapatkan kompensasi atau berapa kompensasi yang harus dibayarkan, tetapi pada saat ini klasifikasi ILO telah digunakan lebih luas bukan hanya untuk penelitian epidemiologi, surveilans pada pekerja industri dan juga tujuan klinis saja, melainkan juga sebagai bagian dari informasi yang diperlukan untuk menilai kompensasi.<sup>5</sup>

Pada Tabel 1 terlihat bahwa pekerja yang diteliti sebanyak 810 orang terdiri dari 806 orang laki-

laki (99,5%) dan 4 orang perempuan (0,5%) yang sebagian besar berada dalam rentang umur 41 sampai 50. Hal ini tidak banyak berbeda dengan penelitian Lee dkk yang menemukan bahwa 97,9% pekerja adalah laki-laki dengan umur rata-rata 48,3 tahun.<sup>6</sup>

Tabel 2 menunjukkan sebagian besar jenis kelainan berada di parenkim (87,1%) sedangkan kelainan di pleura sebanyak 12,9%. Pada Tabel 3 terlihat proporsi pneumokoniosis pada penelitian ini adalah 16,2%. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Nalapraya di Desa Citatah, Kabupaten Bandung Barat. Pada penelitian tersebut, terdapat 11 dari 73 orang (15,1%) pekerja penambang kapur yang mengalami pneumokoniosis.<sup>7</sup> Razi pada penelitiannya mendapatkan hasil insidens pneumokoniosis pada pekerja tambang bagian penggalian BWE system di PT "X" sejak tahun 1992 sampai 2002 adalah 6 orang (3,6%) dari 166 pekerja.<sup>8</sup> Penelitian Bangun dkk tahun 2017 pada pekerja tambang batu PT. A di Bandung menemukan pneumokoniosis sebesar 9,8%.<sup>9</sup> Penelitian Damayanti dkk tahun 2007 di pabrik semen menemukan 4,9% kasus pneumokoniosis dari pemeriksaan foto toraks<sup>10</sup> Rajen dkk menemukan dalam penelitiannya bahwa prevalens pneumokoniosis adalah rendah (2-4%).<sup>11</sup>

Pada Tabel 4 terlihat bahwa zona yang terkena sebagian besar berada di paru kanan bawah (58,1%). Hal ini mungkin berhubungan dengan posisi sudut percabangan bronkus utama kanan yang lebih curam dibandingkan bronkus utama kiri. Faktor-faktor yang menentukan endapan partikel antara lain: (1) anatomi saluran napas atas dan bawah; (2) pola aliran napas dan jenis inhalasi; (3) sifat partikel termasuk diameter, konsentrasi, sifat higroskopis dan muatan listrik.<sup>12</sup>

Tabel 5 menunjukkan bahwa sebagian besar kelainan pneumokoniosis terjadi di parenkim berupa perselubungan halus bulat (p/p) dengan kerapatan 0/1 sebanyak 89,5%. Hal ini menunjukkan bahwa

pneumokoniosis yang terjadi masih dalam tahap awal. Lee dkk dalam penelitiannya mendapatkan bahwa dari 485 pekerja, kerapatan kategori 1 sebanyak 81,4%, kerapatan kategori 2 sebanyak 15,7% dan kerapatan kategori 3 sebanyak 2,3%.<sup>6</sup> Han dkk dalam penelitiannya menunjukkan bahwa 71,11% dari 495 kasus pneumokoniosis batubara berada pada stadium I.<sup>13</sup> Penelitian oleh Steen dkk menemukan bahwa secara umum prevalens pneumokoniosis dengan profusi >1/0 adalah 26,6-31,0% sedangkan fibrosis progresif masif sebesar 6,8%.<sup>14</sup> Xia dkk dalam penelitiannya menemukan 42,46% dari pneumokoniosis berada dalam stadium ringan dan sedang.<sup>15</sup>

Pada Tabel 6 terlihat bahwa kelainan pleura terjadi pada 17 foto toraks (2%), terbanyak berupa obliterasi sinus kostofrenikus. Kelainan pleura biasanya terjadi akibat pajanan serat asbestos. Obliterasi sinus kostofrenikus juga bisa disebabkan oleh penyebab lain misalnya efusi pleura akibat tuberkulosis.

Pada Tabel 6 terlihat kelainan lainnya pada 61 foto toraks (7,5%), terbanyak berupa kelainan diafragma sebanyak 27,9%. Pada penelitian ini ditemukan gambaran radiologis yang relevan dengan tuberkulosis aktif berupa infiltrat pada 8/810 foto (0,9%). Penderita silikosis rentan terhadap infeksi seperti tuberkulosis dan *Nocardia asteroides*, mungkin berhubungan dengan efek toksik silika terhadap makrofag alveolar. Tuberkulosis aktif pada pekerja bisa melebihi 20% bila prevalensi tuberkulosis di masyarakat tinggi.<sup>2</sup> Penelitian Xia dkk di Hubei, China menemukan bahwa proporsi kasus gabungan antara pneumokoniosis dengan tuberkulosis adalah 6,6% dan insidens tuberkulosis paling tinggi adalah pada pekerja dengan silikosis.<sup>15</sup> Han dkk menemukan dalam penelitiannya bahwa diantara kasus pneumokoniosis batubara, sebanyak 7,27% mengalami komplikasi tuberkulosis paru.<sup>13</sup> Lee dkk menemukan 6,6% kasus tuberkulosis di antara foto toraks yang ditelitinya.<sup>6</sup>

Penelitian ini mempunyai keterbatasan karena pembaca foto toraks hanya satu meskipun sudah bersertifikat ILO dan Air Pneumo. Walaupun telah ada standarisasi untuk membuat dan menilai foto, interpretasi radiografi pada pneumokoniosis masih menjadi masalah. Terdapat variasi intra-pembaca dan variasi antar-pembaca yang nyata, sebagaimana interpretasi foto toraks pada tuberkulosis, barium enema pada kolitis dan elektrokardiogram pada infark miokard. Variasi antar-pembaca biasanya lebih besar daripada intra-pembaca, oleh karena itu penting pada survei epidemiologi untuk membandingkan dan membuat standarisasi interpretasi radiografi.<sup>4</sup>

Dalam studi epidemiologis disarankan setidaknya dua tetapi disukai lebih, masing-masing pembaca mengklasifikasikan semua foto toraks secara independen. Hal ini untuk menghindari kesalahan akibat variasi intra-pembaca dan variasi antar-pembaca. Faktor-faktor yang memengaruhi tingkat pembacaan di antaranya kualitas teknik radiografi, prevalensi kelainan pada radiografi, pengalaman pembaca, tujuan membaca dan lamanya sesi membaca.<sup>16</sup>

## KESIMPULAN

Proporsi pneumokoniosis pada penelitian ini adalah 16,2%, sebagian besar kelainan ditemukan di parenkim. Kelainan parenkim sebagian besar berupa perselubungan halus bulat (p/p) dengan kerapatan 0/1. Zona terbanyak adalah di kanan bawah. Kelainan pleura sebanyak 2%, sebagian besar berupa obliterasi sinus kostofrenikus. Kelainan lain sebagian besar berupa kelainan diafragma. Gambaran yang relevan dengan tuberkulosis paru (infiltrat) sebesar 0,9%.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fishman AJ, Elias JA. Coal worker's lung disease and silicosis. In: Fishman's pulmonary diseases and disorders. 4th ed. Fishman AJ, Elias JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI. Eds.

New York: McGraw-Hill Medical; 2008. p:933-80.

2. Sebastien P, Begin R. Aetiopathogenesis of Pneumoconioses. In: Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, Vol. 1, 4<sup>th</sup> Ed. Stellman JM, Ed. Geneva: ILO Office; 1998.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. [Internet] Available from: <http://www.depkes.go.id/article/print/15111300003/pekerja-industri-pertambangan-rentan-terkena-pneumoconiosis.html>. Diunduh pada tanggal 20 September 2019.
4. Morgan WKC. Epidemiology and Occupational Lung Disease. In: Occupational Lung Disease. 3<sup>rd</sup> Ed. Morgan WKC, Seaton A. Eds. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995.
5. Lesage M. International Classification of Radiographs on Pneumoconiosis. In: Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, Vol. 1, 4<sup>th</sup> Ed. Stellman JM, Ed. Geneva: ILO Office; 1998.
6. Lee WC, Yim HW, Lee KJ, Lee SY, Meng KH, Phee YG, et.al. Epidemiologic characteristics of the pneumoconiosis patients in manufacturing industries. Korean J Epidemiol. 1998;20(1): 141-53.
7. Nalapraya WY. Proporsi pneumokoniosis pada pekerja tambang kapur di Desa Citatah Kabupaten Bandung Jawa Barat. [Tesis] Jakarta: Universitas Indonesia; 2019.
8. Razi F. Pengaruh debu batubara terhadap paru pekerja tambang bagian penggalian BWE system di PT "X". [Tesis] Jakarta: Universitas Indonesia; 2004.
9. Bangun U, Widjaya M. Analisis epidemiologis pneumokoniosis berdasarkan X-ray paru klasifikasi standar International Labour Organization (ILO) pada pekerja tambang batu PT. A di Bandung Jawa Barat. [Internet] Available at: <http://lib.ui.ac.id/bo/uiibo/detail.jsp?id=77360&lo kasi=lokal>. Diunduh 28 September 2019.
10. Damayanti T, Yunus F, Ikhsan M, Sutjahyo K. Hubungan penggunaan masker dengan

gambaran klinis, faal paru, dan foto toraks pekerja terpajan debu semen. *Maj Kedokt Indon.* 2007;57(9):289-99.

11. Rajen N, Naidoo AE, Thomas G, Robins AE, Solomon A, Neil White AE, Franzblau A. Radiographic outcomes among South African coal miners. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004; 77:471– 81.
12. Clarke SW, Pavia D. Defense Mechanism and Immunology. Deposition and Clearance. In: *Textbook of Respiratory Medicine.* Murray JE, Nadel JA. Eds. Philadelphia: WB Saunders Co; 1988.
13. Han L, Han R, Ji X, Wang T, Yang J, et.al. Prevalence characteristics of coal workers' pneumoconiosis (CWP) in a state-owned mine in Eastern China. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12:7856-67.
14. Steen TW, Gyi KM, White NW, Gabosianelwe T, Ludick S, Mazonde GN, et.al. Prevalence of occupational lung disease among Botswana men formerly employed in the South African mining industry. *Occup Environ Med.* 1997;54:19-26.
15. Xia Y, Liu J, Shi T, Xiang H, Bi Y. Prevalence of pneumoconiosis in Hubei, China from 2008 to 2013. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11: 8612-21.
16. Guideline for the Use of the ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses. Revised edition 2011. Geneva: International Labour Office; 2011.

# Dasar-dasar Pembacaan Foto Toraks sesuai Klasifikasi *International Labour Organization (ILO)* untuk Pneumokoniosis

Agus Dwi Susanto

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

## Abstrak

Pneumokoniosis adalah suatu kelainan yang terjadi akibat penumpukan debu dalam paru yang menyebabkan reaksi jaringan terhadap debu tersebut berupa fibrosis. Pada umumnya pneumokoniosis ditegakkan dan diklasifikasikan menggunakan foto toraks. The *International Labour Organization (ILO)* menetapkan sistem standar untuk klasifikasi kelainan radiologi toraks pada pneumokoniosis berdasarkan terdapatnya kelainan parenkim dan kelainan pleura. Kelainan parenkim paru dibagi atas 2 yaitu perselubungan kecil (*small opacities*) dan perselubungan besar (*large opacities*). Deskripsi untuk pembacaan foto toraks sesuai klasifikasi ILO dimulai dengan menilai kualitas foto, selanjutnya mencari ada tidaknya kelainan parenkim (ukuran dan bentuk, zona yang terkena dan kerapatan atau profusion), menilai ada tidaknya kelainan pleura (lokasi, lebar, panjang dan beratnya kalsifikasi) dan terakhir menilai ada tidaknya kelainan lain yang dinyatakan dalam simbol kelainan menurut ILO. (*J Respir Indo. 2019; 39(4): 272-9*)

**Kata kunci:** Pneumokoniosis, *International Labour Organization*, klasifikasi

## Basic Principal for Reading of Chest X Ray According to *International Labour Organization (ILO)* Classification for Pneumoconiosis

## Abstract

Pneumoconiosis is disease that caused by deposition of dust in lung parenchymal with fibrosis was result of it's reaction. Usually pneumoconiosis diagnose and classified by conventional chest x ray. The *International Labour Organization (ILO)* described standard system for classified radiograph abnormality of pneumoconiosis based on parenchymal and pleural abnormality. Parenchymal abnormality divided into 2 categories that is small opacities and large opacities. Description steps of chest X ray reading based on ILO classification was technical quality, parenchymal abnormality (shape and size, affected zone and profusion), pleural abnormality (localized, width, extent and severity of calcification) and other abnormality with recorded by symbols (*J Respir Indo. 2019; 39: 272-9*)

**Keywords:** Pneumoconiosis, *International Labour Organization*, classification

---

**Korespondensi:** Agus Dwi Susanto

**Email:** agus\_ds2000@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Terminologi pneumokoniosis digunakan untuk mendeskripsikan penyakit paru yang berhubungan dengan inhalasi debu. Pneumokoniosis terjadi karena akumulasi debu yang terinhalasi dan menyebabkan terjadinya reaksi dengan jaringan paru.<sup>1,2</sup> Pneumokoniosis secara patologi klinik diklasifikasikan atas fibrotik (termasuk *focal nodular* atau fibrosis difus) atau non fibrotik (*particle-laden macrophage* dengan fibrosis minimal atau tanpa fibrosis).<sup>2</sup> Istilah pneumokoniosis seringkali hanya dihubungkan dengan inhalasi debu anorganik. Menurut *International Labour Organization* (ILO) pneumokoniosis adalah suatu kelainan yang terjadi akibat penumpukan debu dalam paru yang menyebabkan reaksi jaringan terhadap debu tersebut berupa fibrosis.<sup>1,3</sup> Istilah pneumokoniosis dibatasi pada kelainan non-neoplasma akibat inhalasi debu, tidak termasuk didalamnya asma, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan pneumonitis hipersensitif walaupun kelainan tersebut dapat terjadi akibat pajanan debu dalam jangka lama.<sup>1-3</sup>

Pneumokoniosis paling sering dilaporkan di beberapa negara adalah silikosis, asbestosis dan pneumokoniosis batubara yang banyak di daerah pertambangan.<sup>4-6</sup> Analisis retrospektif di Australia tahun 1979 sampai 2002 menemukan lebih dari 1000 kasus pneumokoniosis terdiri dari 56% asbestosis, 38% silikosis dan 6% pneumokoniosis batubara.<sup>5</sup> Pada umumnya pneumokoniosis ditegakkan dan dikategorikan menggunakan foto toraks. *High Resolution Computed Tomography* (HRCT) dapat digunakan pada kasus yang meragukan, meskipun begitu foto toraks yang umumnya dipakai untuk *surveillance* dan untuk diagnosis pneumokoniosis.<sup>6</sup> *The International Labour Organization* menetapkan sistem standar untuk klasifikasi kelainan radiologi pada pneumokoniosis berdasarkan terdapatnya kelainan parenkim dan kelainan pleura berupa perselubungan bulat kecil, perselubungan ireguler kecil, perselubungan besar, *profusion* opasitas, zona yang terkena serta kelainan pleura.<sup>2</sup> Lebih dari 7 dekade ILO memperkenalkan pedoman bagaimana mengklasifikasikan foto toraks seseorang dengan pneumokoniosis. Pedoman

ILO untuk pneumokoniosis ini telah mengalami perubahan sebanyak 7 kali yaitu tahun 1950, 1958, 1968, 1971, 1980, 2000 dan 2011.<sup>4-7</sup>

## Ruang Lingkup dan Tujuan Klasifikasi Foto Toraks ILO

Klasifikasi foto toraks ILO menerangkan dan mencatat secara sistematis kelainan radiologis toraks akibat inhalasi debu. Klasifikasi foto toraks ILO pada pneumokoniosis digunakan untuk mendeskripsikan abnormalitas radiologi yang terjadi pada semua jenis pneumokoniosis dan dibuat hanya untuk mengklasifikasikan gambaran pada foto toraks posteroanterior. Gambaran foto toraks dari sisi lain serta teknik pencitraan lainnya mungkin dibutuhkan untuk asesmen klinis secara individu, tetapi klasifikasi ILO tidak dibuat untuk hal tersebut.<sup>8</sup>

Sejak pertama kali diperkenalkan, tujuan pembuatan klasifikasi foto toraks untuk pneumokoniosis adalah untuk standarisasi pembacaan foto toraks pada pneumokoniosis, untuk memfasilitasi perbandingan data-data internasional kasus pneumokoniosis, penelitian epidemiologi dan untuk riset. Tujuan utama standarisasi klasifikasi foto toraks ILO pada pneumokoniosis adalah untuk mengkodifikasi kelainan radiologi pneumokoniosis dengan cara sederhana dan *reproducible*. Selain itu digunakan secara internasional untuk penelitian epidemiologi, penapisan (*screening*) dan *surveillance* serta untuk tujuan klinis.<sup>7,8</sup> Klasifikasi tidak dapat digunakan untuk menilai kelainan patologis maupun kelainan fungsi paru serta kapasitas kerja seseorang. Klasifikasi ini juga tidak berimplikasi pada aspek hukum/legal dalam definisi pneumokoniosis terkait kompensasi serta besaran kompensasi yang diberikan.<sup>7,8</sup>

## Persiapan Membaca Foto Toraks Sesuai Klasifikasi ILO

Persiapan untuk pembacaan foto toraks sesuai klasifikasi ILO adalah foto standar ILO, formulir yang digunakan dalam prosedur pembacaan (lampiran), lampu baca foto toraks serta foto yang akan dibaca sedangkan untuk sistem klasifikasi diperlukan buku

pedoman ILO dan 2 set foto standar ILO. Foto standar ILO menggambarkan berbagai tipe kelainan dan beratnya kelainan serta digunakan untuk membandingkan dengan foto yang akan dibaca selama proses klasifikasi. (NIOSH, *Chest Radiography ILO Classification*). Foto standar ILO terdiri atas 22 film lengkap untuk tiap kelainan (*complete set*) dan 14 film yang masing-masing ada 4 kelainan foto dalam 1 film (*quad set*).<sup>7</sup>

Lampu baca foto yang digunakan untuk membaca foto toraks sesuai ILO harus cukup dekat dengan pembaca foto toraks (*reader*) untuk dapat melihat perselubungan halus dengan diameter 1 mm pada jarak sekitar 250 mm. Posisi duduk pembaca foto toraks (*reader*) harus cukup nyaman. Jumlah foto toraks yang dapat dilihat pada lampu baca minimal 2 foto toraks, untuk membandingkan antara foto yang akan dibaca dengan foto standar. Direkomendasikan menggunakan lampu baca yang dapat melihat 3 foto toraks secara bersamaan. Foto yang akan dibaca diletakkan diantara 2 foto standar untuk menilai kerapatan (*profusion*). Permukaan lampu baca foto harus bersih dan kecerahan serta terangnya harus merata di semua daerah lampu baca. Ruang untuk baca harus tenang, nyaman dan dengan penerangan yang cukup.<sup>7</sup>

Jumlah foto toraks yang dibaca dan diklasifikasikan pada tiap waktu bervariasi. Faktor yang mempengaruhi rata-rata pembacaan adalah kualitas foto, prevalens abnormalitas yang ditemukan pada foto toraks, pengalaman pembaca foto toraks (*reader*), tujuan pembacaan foto toraks serta lamanya waktu untuk membaca foto toraks. Terdapat variasi yang terjadi dalam pembacaan foto toraks baik oleh pembaca foto toraks sendiri (*intra observer variation*) maupun oleh orang lain (*inter observer variation*) untuk tujuan epidemiologis, disarankan minimal 2 orang atau lebih untuk membaca foto toraks sesuai klasifikasi ILO secara independen.<sup>7</sup>

Tidak ada gambaran radiologik yang patognomonik pada penyakit paru akibat pajanan debu. Beberapa gambaran radiologik tidak berhubungan dengan inhalasi debu tetapi mirip dengan penyakit paru akibat pajanan debu. Pembaca foto toraks ILO

(*reader*) mungkin sulit membedakan dalam interpretasi gambaran radiologik tersebut. Apabila klasifikasi ILO digunakan untuk tujuan klinis, mungkin diperlukan *reader* membaca sesuai klasifikasi ILO untuk semua gambaran radiologik hanya pada kasus yang dipercaya atau dicurigai sebagai pneumokoniosis. Sedangkan untuk penelitian epidemiologik, protokol pembacaan sesuai klasifikasi ILO untuk semua gambaran radiologik yang ditemukan pada foto toraks. Penggunaan simbol harus dilakukan dan pemberian komentar pada formulir harus dilaporkan.<sup>7</sup>

### **Deskripsi Klasifikasi Foto Toraks ILO untuk Pneumokoniosis**

Deskripsi untuk pembacaan foto toraks sesuai klasifikasi ILO dimulai dengan menilai kualitas foto. Langkah selanjutnya mencari ada tidaknya kelainan parenkim. Penilaian kelainan parenkim meliputi ukuran dan bentuk, zona yang terkena dan kerapatan atau *profusion*. Selanjutnya adalah menilai ada tidaknya kelainan pleura, lokasi kelainan pleura, lebar dan panjangnya kelainan serta beratnya klasifikasi. Berikutnya adalah menilai ada tidaknya kelainan lainnya pada foto toraks sesuai simbol kelainan menurut ILO. Semua hal tersebut diisikan pada formulir khusus untuk pembacaan foto toraks sesuai klasifikasi ILO. Pada bagian akhir ada isian tentang komentar, dapat diisi penjelasan atau hal-hal yang dirasakan perlu.<sup>7,9</sup>

### **Kualitas Foto**

Penilaian kualitas foto secara teknis dari foto toraks yang dibaca merupakan langkah pertama yang dilakukan. Kualitas foto dibagi atas 4 kategori yaitu:<sup>7</sup>

1. Baik.
2. Dapat diterima (*acceptable*), tanpa terdapatnya defek teknis yang mengganggu klasifikasi foto toraks pada pneumokoniosis.
3. Dapat diterima (*acceptable*), dengan beberapa defek teknis tetapi masih adekuat untuk klasifikasi foto toraks untuk pneumokoniosis
4. Tidak dapat diterima (*unacceptable*) untuk tujuan klasifikasi

Tabel 1. Pembagian kategori dan subkategori kerapatan (*profusion*)

Kategori	Subkategori	Keterangan
Kategori 0	0/- , 0/0 , 0/1	Perselubungan kecil ( <i>small opacities</i> ) tidak ada atau kerapatan kurang dari kategori 1
Kategori 1	1/0 , 1/1 ,	Terlihat perselubungan kecil dengan jumlah relatif sedikit
Kategori 2	1/ 2	Terdapat beberapa perselubungan kecil, corakan paru tidak terlalu jelas
Kategori 3	2/1 , 2/2 , 2/3 3/2, 3/3, 3/+	Banyak terlihat perselubungan kecil, corakan paru sebagian atau keseluruhan tidak jelas

Dikutip dari (7)

Kualitas foto toraks dikatakan baik (kategori 1) apabila inspirasi penuh, tidak ada *underexpose* maupun *overlapping* skapula serta puncak dan basal paru terlihat.<sup>8</sup> Jika secara kualitas teknis tidak masuk kategori 1, harus dilengkapi jenis defek teknis yang ditemukan dan diisikan pada formulir pembacaan foto toraks ILO.<sup>7,8</sup>

### Kelainan Parenkim

Kelainan parenkim paru dibagi atas 2 yaitu perselubungan kecil (*small opacities*) dan perselubungan besar (*large opacities*). Perselubungan kecil (*small opacities*) dideskripsikan lebih rinci meliputi kerapatan (*profusion*), zona yang terkena, ukuran (bulat atau ireguler) dan ukuran.<sup>7</sup>

### Kerapatan (*profusion*)

Kerapatan (*profusion*) adalah konsentrasi perselubungan kecil yang terlihat pada zona yang terkena di paru. Kategori kerapatan berdasarkan perbandingan dengan foto standard ILO. Terdapat 4 kategori kerapatan dan 12 subkategori kerapatan. Tabel 1 dan Gambar 1 menunjukkan pembagian kategori dan subkategori kerapatan (*profusion*). Semakin tinggi angka pada subkategori kerapatan, semakin tinggi konsentrasi perselubungan kecil yang terlihat pada lapangan paru.<sup>3,7,10</sup>

### Zona yang terkena (*affected zone*)

Zona yang terkena (*affected zone*) adalah daerah paru yang terlihat ada perselubungan. Dibedakan antara area paru kanan dan kiri. Masing-masing

area paru dibagi dalam tiga zona yaitu atas, tengah dan bawah. Pembagian zona dengan cara menarik garis horizontal pada sepertiga dan duapertiga jarak antara puncak paru dan bagian puncak (*dome*) diafragma (Gambar 1). Penilaian kerapatan dilakukan pada semua zona yang terkena. Apabila terdapat perbedaan subkategori kerapatan lebih dari atau sama dengan 3, maka kerapatan dari zona yang terkecil tidak diperhitungkan dalam penentuan kerapatan secara keseluruhan.<sup>7</sup>

### Perselubungan kecil

Untuk penilaian bentuk perselubungan kecil dibagi atas 2 yaitu bulat dan ireguler, masing-masing terbagi dalam 3 ukuran yang berbeda-beda. Perselubungan kecil bulat dibagi atas kode p, q dan r sedangkan perselubungan kecil ireguler (tidak teratur) dibagi atas kode s, t dan u (Gambar 2 dan Tabel 2). Untuk menentukan bentuk dan ukuran perselubungan kecil harus dibandingkan dengan foto standar. Dua kode bentuk dan ukuran digunakan dalam penilaian perselubungan kecil yang ditemukan dengan memberikan garis miring antara kode ukuran satu dan dua. Kode yang pertama menyatakan perselubungan kecil yang paling banyak ditemukan, sedangkan kode 2 setelah garis miring menyatakan perselubungan kecil lainnya yang lebih sedikit ditemukan. Contohnya adalah "q/t" artinya perselubungan kecil utama yang ditemukan adalah bulat dengan ukuran q tetapi ditemukan secara bermakna perselubungan kecil ireguler dengan ukuran t.<sup>7</sup>

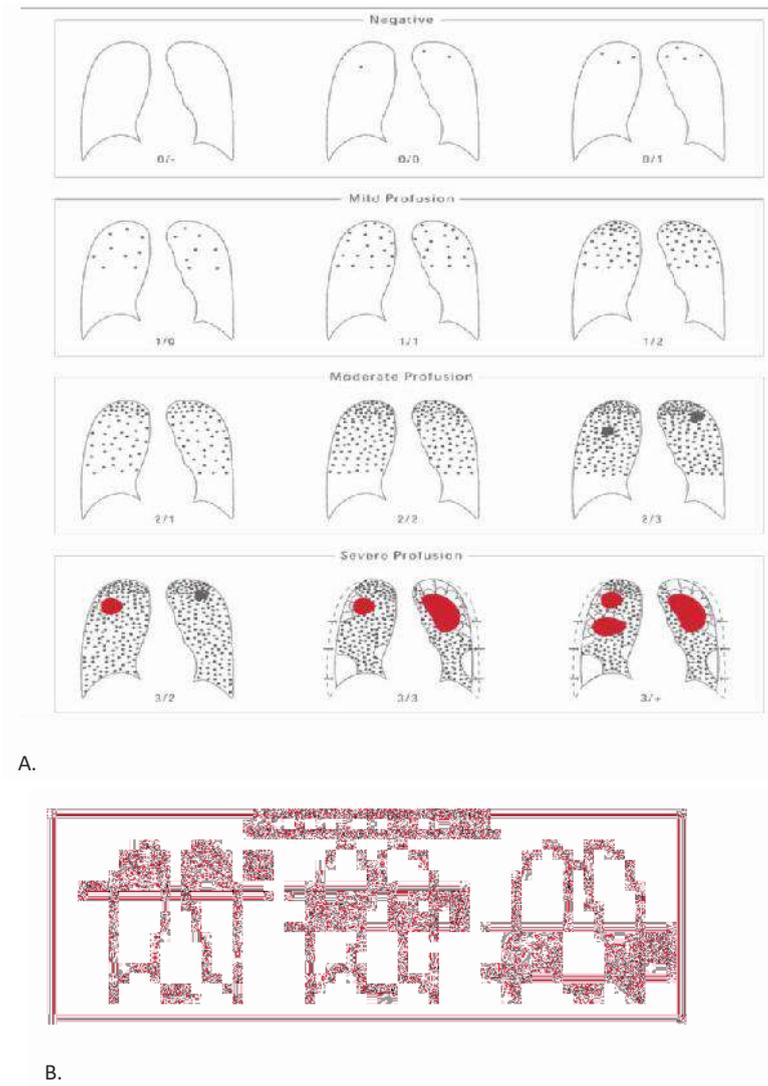
### Perselubungan besar

Perselubungan besar adalah perselubungan yang mempunyai ukuran dimensi panjang lebih dari 10 mm. Perselubungan besar dibedakan atas tiga kategori A, B dan C (Gambar 2 dan Tabel 2) Untuk perbandingan dalam penilaian perselubungan besar harus dibandingkan dengan foto standar.<sup>7</sup>

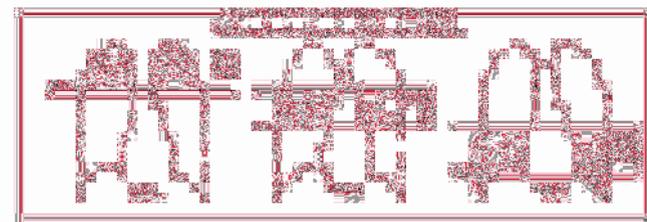
### Kelainan Pleura

Kelainan pleura dibagi atas plak pleura (penebalan pleura terlokalisir), obliterasi/penumpukan sudut kostofrenikus dan penebalan pleura difus. Skema kelainan pleura dapat dilihat pada Gambar 3.

7,12



A.



B.

Gambar 1. A. Kerapatan (*profusion*) dan B. zona yang terkena (*affected zone*)

Dikutip dari (11,12)

Tabel 2. Pembagian bentuk dan ukuran perselubungan kecil dan perselubungan besar.

Kategori perselubungan	Deskripsi
Perselubungan kecil	
Bulat	
p	Perselubungan dengan diameter sampai dengan 1,5 mm
q	Perselubungan dengan diameter 1,5 mm – 3 mm
r	Perselubungan dengan diameter 3 mm – 10 mm
Ireguler	
s	Perselubungan dengan diameter sampai dengan 1,5 mm
t	Perselubungan dengan diameter 1,5 mm – 3 mm
u	Perselubungan dengan diameter 3 mm – 10 mm
Perselubungan besar	
Kategori A	Satu perselubungan dengan diameter 1-5 cm atau beberapa perselubungan dengan diameter masing-masing lebih dari 1cm, tetapi bila tiap perselubungan dijumlahkan maka tidak melebihi 5 cm
Kategori B	Satu atau beberapa perselubungan yang lebih besar atau lebih banyak dibandingkan kategori A dengan jumlah luas perselubungan tidak melebihi luas lapangan paru kanan atas
Kategori C	Satu atau beberapa perselubungan yang jumlah luasnya melebihi luas lapangan paru kanan atas atau sepertiga lapangan kanan

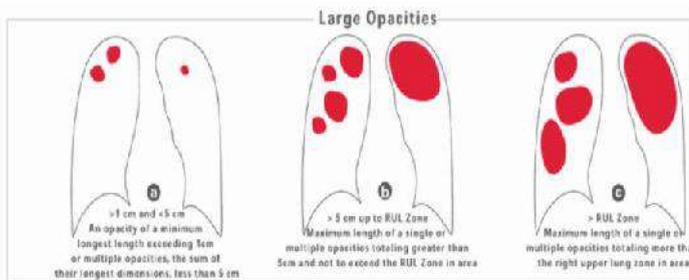
Dikutip dari (7)

	R	mm	I	
p	.	-1.5	/ / \	s
q	•	1.5-3	⊕ ⊕ ⊕	t
r	●	3-10	⊕ ⊕ ⊕	u

A. Perselubangan kecil

R = Round = bulat

I = Irregular



B. Perselubangan besar

Gambar 2. A. Perselubangan kecil dan B. Perselubangan besar

Dikutip dari (7,12)

### Plak pleura (penebalan pleura terlokalisir)

Plak pleura menunjukkan penebalan pleura terlokalisir, umumnya terjadi pada pleura parietal. Plak pleura dapat terjadi pada diafragma, dinding dada (*in profile atau face on*) dan lokasi lainnya. Plak pleura dicatat ada atau tidak ada. Apabila ada di lokasi dinding dada harus dicatat sebagai *in profile* atau *face on* dan dipisahkan antara kiri dan kanan. Ukuran lebar minimal 3 mm diperlukan untuk plak pleura dikatakan *in profile*. Lebarnya plak pleura dibedakan atas 3 kategori yaitu:<sup>7</sup>

- a= lebar 3 mm sampai 5 mm
- b= lebar 5 mm sampai 10 mm
- c= lebar lebih dari 10 mm

Lokasi, kalsifikasi (pengapuran) dan panjang (*extent*) plak pleura harus dicatat secara terpisah antara sisi kiri dan sisi kanan.<sup>8</sup> Lokasi plak pleura dapat di dinding dada, diafragma atau lokasi lainnya. Semua plak pleura yang ditemukan dicatat sesuai lokasinya dan dipisahkan antara sisi kiri dan kanan. Penilaian plak pleura termasuk juga ada tidaknya kalsifikasi pada plak pleura tersebut dan dipisahkan antara sisi kiri dan kanan. Panjang (*extent*) plak pleura hanya diukur apabila ditemukan pada dinding dada baik *in profile*, *face on* maupun kombinasi. Panjang plak pleura adalah total panjang plak pleura dibandingkan panjang dinding dada lateral dari apeks paru sampai sudut kostofrenikus. Panjang plak pleura dibedakan atas tiga kategori yaitu:<sup>7</sup>

- 1 = seperempat (1/4) panjang dinding dada lateral dari apeks paru sampai sudut kostofrenikus

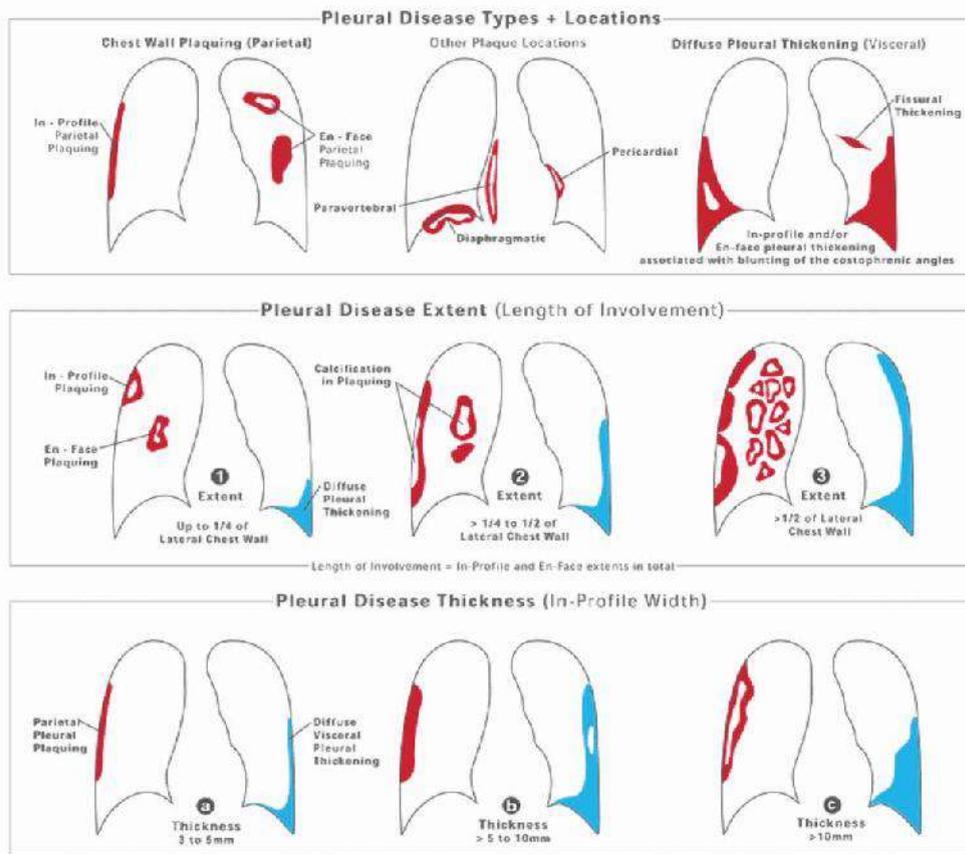
- 2 = lebih dari ¼ tetapi kurang dari ½ panjang dinding dada lateral dari apeks sampai sudut kostofrenikus
- 3 = lebih dari ½ panjang dinding dada lateral dari apeks sampai sudut kostofrenikus

### Obliterasi/penumpulan sudut kostofrenikus

Penumpulan sudut kostofrenikus dicatat sebagai ada atau tidak ada, dipisahkan antara sisi kiri dan kanan. Apabila terdapat penebalan pleura meluas ke dinding dada lateral dari lokasi penumpulan sudut kostofrenikus diklasifikasikan sebagai penebalan pleura difus. Penumpulan sudut kostofrenikus dapat terjadi tanpa penebalan pleura difus.<sup>7</sup>

### Penebalan pleura difus

Penebalan pleura difus menggambarkan terjadinya penebalan pada pleura viseral. Secara radiologik untuk membedakan penebalan pleura viseral dan parietal tidak selalu tampak pada foto toraks postero anterior. Pada klasifikasi ILO, penebalan pleura difus yang terjadi pada dinding dada lateral dicatat apabila terdapat penebalan pleura sebagai kelanjutan dan perluasan penumpulan sudut kostofrenikus. Bila ditemukan penebalan pleura difus harus dicatat ada atau tidak ada. Apabila ada, harus dicatat sebagai *in profile* atau *face on* dan dipisahkan antara sisi kiri dan kanan. Panjang (*extent*) penebalan pleura difus dicatat sama seperti pengukuran panjang plak pleura. Diperlukan minimal lebar 3 mm untuk dikatakan terdapat penebalan pleura difus *in profile*. Kalsifikasi (pengapuran) dan lebarnya penebalan pleura difus pada dinding dada dicatat terpisah sisi kiri dan kanan.<sup>7</sup>



Gambar 3. Contoh skema kelainan pleura sesuai klasifikasi ILO

Dikutip dari (12)

### Kelainan Lain

Kelainan lainnya yang ditemukan pada foto toraks dinyatakan dalam simbol (*symbols*). Simbol merupakan singkatan yang menggambarkan kelainan radiologik yang ditemukan dan penting. Terdapat 29 simbol yang menggambarkan kelainan lainnya yang berhubungan dengan pajanan debu atau etiologi lain. Simbol-simbol tersebut adalah sebagai berikut:<sup>7</sup>

- aa *atherosclerotic aorta*
- at *significant apical pleural thickening*
- ax *coalescence of small opacities*
- bu *bulla (e)*
- ca *cancer: thoracic malignancy excluding mesothelioma*
- cg *calcified non-pneumoconiotic nodule (e.g. granuloma) or nodes*
- cn *calcification in small pneumoconiotic opacities*
- co *abnormality of cardiac size or shape*
- cp *cor pulmonale*
- cv *cavity*

- di *marked distortion of an intrathoracic structure*
- ef *pleural effusion*
- em *emphysema*
- es *eggshell calcification of hilar or mediastinal lymph node*
- fr *fractured ribs (s) (acute or healed)*
- hi *enlargement of non-calcified hilar or mediastinal lymph node*
- ho *honeycomb lung*
- id *ill-defined diaphragm border*
- ih *ill-defined heart border*
- kl *septal (kerley) lines*
- me *mesothelioma*
- pa *plate atelectasis*
- pb *parenchymal bands*
- pi *pleural thickening of an interlobar fissure*
- px *pneumothorax*
- ra *rounded atelectasis*
- rp *rheumatoid pneumoconiosis*
- tb *tuberculosis*
- od *other disease or significant abnormality*

## Komentar

Komentar diisi apabila secara kualitas teknik tidak masuk kategori 1 (baik), berikan penjelasan mengapa bukan kategori 1. Komentar harus diisi apabila pada simbol dipilih "od" (*other disease*), jelaskan kelainan yang ditemukan pada foto toraks serta kemungkinan berhubungan dengan pajanan debu atau tidak. Komentar dapat juga diisi informasi lain yang relevan.<sup>7</sup>

## KESIMPULAN

Pneumokoniosis adalah suatu kelainan yang terjadi akibat penumpukan debu dalam paru yang menyebabkan reaksi jaringan terhadap debu tersebut berupa fibrosis. Pada umumnya pneumokoniosis ditegakkan dan dikategorikan menggunakan foto toraks. *The International Labour Organization* (ILO) menetapkan sistem standar untuk klasifikasi kelainan radiologi toraks pada pneumokoniosis berdasarkan terdapatnya kelainan parenkim dan kelainan pleura. Kelainan parenkim paru dibagi atas 2 yaitu perselubungan kecil (*small opacities*) dan perselubungan besar (*large opacities*). Deskripsi untuk pembacaan foto toraks sesuai klasifikasi ILO dimulai dengan menilai kualitas foto, selanjutnya mencari ada tidaknya kelainan parenkim (ukuran dan bentuk, zona yang terkena dan kerapatan atau *profusion*), menilai ada tidaknya kelainan pleura (lokasi, lebar, panjang dan beratnya kalsifikasi) dan terakhir menilai ada tidaknya kelainan lain yang dinyatakan dalam simbol kelainan menurut ILO.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fedotov I. Pneumoconioses as important occupational health problem in the world. Disampaikan pada Workshop The ILO Classification of Radiographs of Pneumoconioses. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2015.
2. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings. *Radiographics*. 2006;26:59-78.
3. Susanto AD. Pneumokoniosis. *J Indon Med Assoc*. 2011;61:503-10.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Changing patterns of pneumoconiosis mortality--United States, 1968-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53:627-32.
5. Leggath PA, Smith JA. 24 years of pneumoconiosis mortality surveillance in Australia. *J Occup Health*. 2006;48:309-13.
6. Cowie RL, Mining. In: Tarlo S, Cullinan P, Nemery B, editors. *Occupational and environmental lung disease*. London: Wiley-Blackwell; 2010. p.177-89.
7. The International Labour Organization. Guidelines for The Use of The ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses. Revised Ed 2011. Geneva: ILO; 2011.
8. Fedotov I. The ILO 2011 international classification of radiographs of pneumoconioses. Disampaikan pada Workshop The ILO Classification of Radiographs of Pneumoconioses. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2015.
9. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Chest Radiography ILO Classification. [Online]. 2017 [Cited 2017 Februari 21]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/chestradiography/ilo.html>.
10. Kharkanis VS, Joshi JM. Pneumoconioses. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2013;55:25-34.
11. Power D. B-readers. Learn silicosis: Diagrams. [Online]. 2017 [Cited 2017 Februari 21]. Available from: <http://breader.com/silicosis-diagrams/>.
12. Power D. B-Readers. Learn asbestosis: Diagrams. [Online]. 2017 [Cited 2017 Februari 21]. Available from: <http://breader.com/asbestosis-diagrams/>.

## 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

<b>A</b>		<b>M</b>	
Alprazolam	245-255	<i>M. bovis</i>	238-244
<i>Asthma control test</i>	231-233, 236	<i>M. tuberculosis</i>	238-244
<b>B</b>		MDR-TB	215-218
<i>Bronchoalveolar lavage</i>	238-244	<b>N</b>	
Bronkoskopi	245-255	Nefrotoksisitas	215-218
<b>D</b>		<b>P</b>	
Debu	266-271	Pekerja	266-271
Demografi	238-244	Pneumokoniosis	266-271, 272-274, 279
<b>E</b>		Poli-fitofarmaka	231,236
Eksaserbasi	220-229	Polimorfisme genotip IL-10- 1082G/A	215
Ekspresi relatif miR-126	231-237	Proporsi	266-271
<b>H</b>		<b>S</b>	
HADS	245, 247-248, 250-251	Skor Borg yang dimodifikasi	245, 247, 249
Hitung limfosit total	256, 258-259, 262-264	<b>T</b>	
<b>I</b>		Tuberkulosis	266, 269-270
IGRA	256-264	<b>V</b>	
Indeks BODE	220-230	VAS batuk	245, 247-250, 252
Infeksi TB laten	256-257		
<i>International Labour Organization</i>	272-273, 278-279		
<b>K</b>			
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 2019

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. Wiwien Heru Wiyono, Ph.D, Sp.P(K)**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta)
- 2. Prof. Dr. dr. Suradi, Sp.P(K), MARS**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret, Surakarta)
- 3. Prof. Dr. dr. Muhammad Amin, Sp.P(K)**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya)
- 4. Dr. dr. Laksmi Wulandari, Sp.P(K), FCCP**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya)
- 5. Dr. dr. Harsini, Sp.P(K)**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta)
- 6. Dr. dr. Reviono, Sp.P(K)**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret, Surakarta)
- 7. Fariz Nurwidya, M.D, Ph.D, FAPSR**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta)
- 8. dr. Triya Damayanti, Sp.P(K), Ph.D**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta)
- 9. dr. Agus Dwi Susanto, Sp.P(K), FISR, FAPSR**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta)

**10. dr. Noni Novisari Soeroso, M.Ked(Paru), Sp.P(K)**

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

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

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

**12. dr. Tri Wahyu Astuti, M.Kes, Sp.P(K)**

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

**13. dr. RR. Diah Handayani, Sp.P(K)**

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

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

**Redaksi**