

JURNAL
RESPIROLOGI
INDONESIA

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



Hubungan Kadar *Transforming Growth Factor*-B dengan Gambaran Fibrosis Paru Pada Pasien Pasca TB Paru di Medan

Tuberkulosis Resisten Ganda (TB-MDR) dan Implementasi Upaya Pengendalian di Kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat

Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin-5 Plasma, Kadar Eosinofil Darah, Nilai %VEP₁, dan Skor ACT Pada Penderita Asma Alergi

Perbedaan Ekspresi miRNA- 126 dan Interleukin (IL)-13 Pada Pasien Asma Terkontrol Penuh dan Tidak Terkontrol Penuh

Korelasi Antara Kadar Debu Kayu dengan Interleukin-8 dalam Serum Darah Pada Pekerja Pengolahan Kayu di Perusahaan X, Tanjung Morawa

Kapasitas Difusi Paru pada Penerbang Pesawat Tempur X di Madiun

Prevalens Diabetes Melitus Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Karakteristik Iklim dan Pneumonia Anak: *Systematic Review*

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
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

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

Instruction for Authors

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

Paper submission

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

Paper preparation

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

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

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

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

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

The examples of references :

Book

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

Book with editor

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

Journal

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

Thesis

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

Organization resources

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

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

Electronic resources

The Highland Council. The Learning Environment. [Online].2010 [Cited 2011 November 28]. Available from:http://www.highlandschoolsvirtualib.org.uk/lit/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 40, NOMOR 1, Januari 2020

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Hubungan Kadar *Transforming Growth Factor*-B dengan Gambaran Fibrosis Paru Pada Pasien Pasca TB Paru di Medan 1
Tamara Christine, Amira Permatasari Tarigan, Nuryunita Nainggolan, Fotarisman Zaluchu
- Tuberkulosis Resisten Ganda (TB-MDR) dan Implementasi Upaya Pengendalian di Kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat 6
Imelda Nita Saputri, Eva Lydia Munthe
- Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin-5 Plasma, Kadar Eosinofil Darah, Nilai %VEP₁, dan Skor ACT Pada Penderita Asma Alergi 16
Hesti Nila Mayasari, Suradi, Ana Rima Setijadi
- Perbedaan Ekspresi miRNA- 126 dan Interleukin (IL)-13 Pada Pasien Asma Terkontrol Penuh dan Tidak Terkontrol Penuh 24
Yulia Kartina, Susanthi Djajalaksana, Iin Noor Chozin, Harun Al Rasyid
- Korelasi Antara Kadar Debu Kayu dengan Interleukin-8 dalam Serum Darah Pada Pekerja Pengolahan Kayu di Perusahaan X, Tanjung Morawa 33
Jubilette Windy Hutabarat, Nuryunita Nainggolan, Amira Permatasari Tarigan, Putri Eyanoer
- Kapasitas Difusi Paru pada Penerbang Pesawat Tempur X di Madiun 39
Ririn Astuty Ningsih, Faisal Yunus, Triya Damayanti, Flora Ekasari, Sita Laksmi Andarini, Dicky Soehardiman, Ratnawati, Fathiyah Isbaniah, Erlang Samoedro
- Prevalens Diabetes Melitus Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik 48
Mariska Pangaribuan, Faisal Yunus, Triya Damayanti, Rochsismandoko
- ### Tinjauan Pustaka
- Karakteristik Iklim dan Pneumonia Anak: *Systematic Review* 58
Anni Fithriyatul Mas'udah, Terry Yuliana Rahadian Pristya

Hubungan Kadar Transforming Growth Factor- β dengan Gambaran Fibrosis Paru Pada Pasien Pasca TB Paru di Medan

Tamara Christine¹, Amira Permatasari Tarigan¹, Nuryunita Nainggolan¹, Fotarisman Zaluchu²

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

²Epi Treat Unit Universitas Sumatera Utara, Medan

Abstrak

Latar Belakang: Tuberkulosis paru merupakan suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, yang dapat menyerang berbagai organ, terutama paru. Penyakit ini bila tidak diobati atau pengobatannya tidak tuntas dapat menimbulkan komplikasi berbahaya hingga kematian. Pasca pengobatan tuberkulosis, dapat terjadi lesi residual. Lesi residual timbul dalam variasi berupa fibrosis, kavitas, bronkiektasis, dan kalsifikasi. Transforming growth factor- β (TGF- β) merupakan sitokin yang berhubungan dengan inflamasi paru yang berperan dalam terjadinya fibrosis paru. Namun, hanya sedikit penelitian tentang kadar serum TGF- β pada pasien pasca tuberkulosis. Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar TGF- β dengan fibrosis paru pada pasien pasca tuberkulosis paru.

Metode: Sebanyak 51 pasien pasca pengobatan anti tuberkulosis diamati. Subjek terdiri dari 31 laki-laki dan 20 perempuan. Dari semua pasien, terdapat 26 orang dengan riwayat merokok, di antaranya 25 laki-laki dan 1 perempuan. Semua pasien telah dinyatakan sembuh berdasarkan gejala klinis, radiologis dan bakteriologis. Tes ELISA dilakukan untuk mengukur kadar TGF- β , sedangkan foto toraks digunakan untuk melihat ada tidaknya fibrosis paru.

Hasil: Kadar rata-rata TGF- β pada pasien dengan lesi (+) adalah 7628,02 pg/mL (SD: \pm 4928,38), sedangkan kadar rata-rata TGF- β pada pasien dengan lesi (-) adalah 2315,11 pg/mL (SD: \pm 505,83). Uji statistik menunjukkan hubungan yang signifikan antara kadar TGF- β dengan lesi fibrosis ($P < 0,001$).

Kesimpulan: Kadar TGF- β secara signifikan lebih tinggi pada pasien pasca tuberkulosis dengan fibrosis paru. (*J Respir Indo. 2020; 40(1): 1-5*)

Kata Kunci: TGF- β , pasca tuberkulosis, fibrosis paru

The Relationship Between Level of Transforming Growth Factor - β with Pulmonary Fibrosis in Post Pulmonary Tuberculosis in Medan

Abstract

Background: Untreated or undertreated, pulmonary tuberculosis could cause severe complications until death. After treatment, residual lesions might occur. The presence of residual lesions is varied, including: fibrosis, cavity, bronchiectasis and calcification. Transforming growth factor- β (TGF- β) is a cytokine associated with lung inflammation, which plays a role in lung fibrosis. However, only a few studies have assessed the serum level of TGF- β in post-treatment tuberculosis patients. The main objective of this study was to determine the relationship between TGF- β levels and pulmonary fibrosis in patients with pulmonary tuberculosis.

Methods: Among 51 patients that had undergone anti-tuberculosis treatment were observed, consisting of 31 men, 20 women. Of all patients, there were 26 people with a smoking history, including 25 men and 1 woman. All patients had been recovered, confirmed by clinical state, laboratory and radiology examination. The ELISA test was performed to measure TGF- β level, while chest X-ray was used to evaluate for the occurrence of pulmonary fibrosis.

Results: The mean level of TGF- β in patients with lesion (+) was 7628.02 pg/mL (SD: \pm 4928.38) while the mean level of TGF- β in patients with lesion (-) was 2315.11 pg/mL (SD: \pm 505.83). Statistical test showed a significant relationship between TGF- β level and fibrosis lesion ($P < 0.001$).

Conclusions: TGF- β level was significantly higher in post-tuberculosis patients with pulmonary fibrosis. (*J Respir Indo. 2020; 40(1): 1-5*)

Keywords: TGF- β , post-pulmonary tuberculosis, lung fibrosis

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri dari genus *Mycobacterium* yaitu *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis paru (TB Paru) adalah TB yang terjadi pada parenkim paru.¹ Menurut *Global Tuberculosis Report 2016*, Indonesia mempunyai angka kejadian TB paru tertinggi kedua setelah India dan diikuti oleh Cina.²

Pasien yang dinyatakan sembuh dari penyakit TB sering mengalami lesi residual.^{3,4} Sekuel TB merupakan keadaan terjadinya deformitas permanen setelah penyembuhan TB. Lesi residual sekuele TB dapat muncul baik di paru maupun ekstra paru. Salah satu lesi residual yang terjadi pada parenkim paru adalah fibrosis.^{5,7}

Untuk mengetahui proses pembentukan fibrosis, dilakukan penelitian pada tingkat molekuler. Beberapa sitokin inflamasi ditemukan terlibat dalam mekanisme pertahanan dalam melawan infeksi bakteri antara lain sitokin pro-inflamasi, interferon- γ (IFN- γ), dan sitokin anti-inflamasi, *Transforming Growth Factor*- β (TGF- β).^{4,6,7} *Transforming Growth Factor*- β merupakan sitokin yang berperan penting dalam proliferasi dan diferensiasi sel. *Transforming Growth Factor*- β dikenal dalam patogenesis fibrosis paru dengan menekan sistem imun dan merangsang komponen matriks ekstraseluler, sehingga produksi berlebihan dari TGF- β dapat menyebabkan deposit berlebihan jaringan parut dan fibrosis⁷⁻⁹.

Penelitian-penelitian mengenai kadar TGF- β pada pasien pasca TB belum banyak dilakukan di Indonesia. Penelitian Devici dkk menemukan kadar TGF- β pada pasien TB aktif adalah $258,1 \pm 306,6$, TB inaktif $185,1 \pm 216,5$ dan orang sehat $110,3 \pm 83,2$.¹⁰ Penelitian tentang hubungan kadar TGF- β dengan gambaran fibrosis paru pada pasien pasca TB belum pernah dilakukan di Sumatera Utara.

METODE

Desain penelitian ini adalah penelitian analitik potong lintang yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan, Sumatera Utara.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah penderita TB paru yang dinyatakan sembuh berdasarkan hasil pemeriksaan sputum basil tahan asam (BTA) yang telah negatif pada bulan ke-6 pengobatan, berusia >17 tahun serta bersedia mengikuti penelitian yang kemudian dinyatakan secara tertulis setelah mendapatkan penjelasan mengenai penelitian ini (*informed consent*). Kriteria eksklusi yaitu penderita asma; dan atau menderita penyakit yang dapat mengganggu fungsi paru.

Prosedur penelitian yang dilakukan yaitu menghubungi subjek melalui telepon, memberitahukan semua subjek penelitian mengenai isi penelitian, dan apabila bersedia untuk ikut berpartisipasi, subjek diminta kesediannya untuk datang ke rumah sakit. Selanjutnya subjek penelitian menandatangani lembar *informed consent*, diwawancarai mengenai riwayat penyakit TB yang pernah diderita dan menjalani pengambilan sampel darah. Pemeriksaan TGF- β dilakukan dari sampel darah vena, diproses dengan *Enzyme Link Immunosorbent Assay* (ELISA) dengan menggunakan *kit* TGF- β . Fibrosis paru dikonfirmasi menggunakan foto toraks.

Semua data dianalisis menggunakan program SPSS versi 23. Data akan dianalisis dengan uji Kolmogoroff-Smirnov untuk mengetahui distribusi data. Pada penelitian ini digunakan *tes-t independent* untuk menentukan perbedaan bermakna antara kadar TGF- β dan fibrosis paru. Nilai $P < 0,05$ dianggap bermakna.

HASIL

Penelitian ini melibatkan 51 subjek yang diambil berdasarkan kriteria inklusi. Sampel penelitian adalah pasien pasca TB. Data yang dianalisis termasuk jenis kelamin, usia, riwayat merokok, Indeks Brinkman, tingkat pendidikan, jenis pekerjaan, dan lesi fibrosis yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Dari tabel 1 dapat terlihat bahwa sebagian besar subjek penelitian adalah laki-laki yang terdiri dari 31 subjek (60,8%), sedangkan perempuan sebanyak 20 subjek (39,2%). Berdasarkan usia,

kelompok usia tertinggi adalah kelompok usia 46-60 tahun, yaitu 22 subjek (43,1%) dengan rerata usia 40,75 tahun. Subjek penelitian yang memiliki riwayat merokok sejumlah 26 subjek (51,0%) dengan Indeks Brinkman ringan dan sedang masing-masing 10 subjek (38,4%), Indeks Brinkman berat sebanyak 6 subjek (23,2%) dan yang tidak memiliki riwayat merokok adalah 25 subjek (49,0%). Karakteristik subjek penelitian berdasarkan ada tidaknya lesi fibrosis yaitu 42 subjek (82,4%) mempunyai lesi fibrosis dan 9 subjek (17,6%) tidak mempunyai lesi fibrosis pada foto toraks.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Jumlah	
	n	(%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	31	60,8
Perempuan	20	39,2
Usia		
15 - 30 tahun	16	31,4
31 - 45 tahun	12	23,5
46 - 60 tahun	22	43,1
61 - 75 tahun	1	2,0
Rerata usia (tahun)	40,75±14,3	
Riwayat Merokok		
Ya	26	51,0
Tidak	25	49,0
Index Brinkman		
Ringan	10	38,4
Sedang	10	38,4
Berat	6	23,2
Tingkat Pendidikan		
<SMA	24	47,1
SMA dan sederajat	16	31,4
D3 dan sederajat	4	7,8
S1 dan sederajat	7	13,7
Pekerjaan		
Dalam ruangan	29	56,9
Dalam ruangan	22	43,1
Lesi Fibrosis		
Ya	42	82,4
Tidak	9	17,6

Ket: SMA=sekolah menengah atas; D3=diploma tiga; S1=sarjana

Tabel 2 menunjukkan rata-rata kadar TGF-β pada subjek penelitian yaitu 6690,45 pg/mL ± 4913,46 pg/mL SD, median 5190 pg/mL, dengan nilai minimum 692 pg/mL dan nilai maksimum 19100 pg/mL. Subjek penelitian dengan riwayat merokok memiliki rata-rata kadar TGF-β 6621,50 pg/mL ± 4856,77 pg/mL SD, median 5370,00 pg/mL, dengan nilai minimum 692 pg/mL dan maksimum 16700 pg/mL. Pada subjek penelitian yang tidak mempunyai riwayat merokok, rata-rata kadar TGF-β 6762,16 pg/mL ± 5070,95 pg/mL SD, median 4780,00 pg/mL, dengan nilai minimum 1590 pg/mL

dan maksimum 19100 pg/mL.

Hubungan antara kadar TGF-β dengan ada tidaknya lesi fibrosis pada foto toraks dapat dilihat pada Tabel 3. Berdasarkan uji *t-test independent* diperoleh $P=0,001$. Hasil ini menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara kadar TGF-β dengan terdapatnya gambaran fibrosis paru pada foto toraks yang ditunjukkan dengan ada tidaknya lesi pada pasien pasca TB ($P<0,05$). Disimpulkan bahwa kadar TGF-β berhubungan dengan keberadaan lesi fibrosis.

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, diperoleh sebagian besar subjek penelitian adalah laki-laki ($n=31$; 60,80%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Adhanta SR dkk (2009), Chung dkk (2011) dan Manji dkk (2016) yang menemukan bahwa jenis kelamin laki-laki lebih sering ditemukan pada kasus penyakit TB.¹¹⁻¹³ Dalam penelitian ini, sebagian besar subjek penelitian berada dalam kelompok usia 46-60 tahun. Menurut Kementerian Kesehatan Indonesia tentang Penanggulangan Tuberkulosis (2016), kelompok paling rentan tertular TB adalah kelompok usia dewasa muda yang juga merupakan kelompok usia produktif.¹⁴ Di sisi lain, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 di Indonesia, kelompok usia >45 tahun memiliki prevalensi yang lebih tinggi di antara kelompok usia lain¹⁵.

Penelitian ini menemukan bahwa 42 subjek (82,4%) memiliki lesi fibrosis pada foto toraks. Keberadaan lesi fibrosis menunjukkan bekas TB yang terjadi pada paru pasien meski seorang pasien telah dinyatakan sembuh dari TB. Keberadaan lesi ini cukup bervariasi. Menon dkk (2015) dalam penelitiannya menemukan 40,36% pasien pasca TB memiliki lesi residual, diantaranya fibrosis (38,7%), kavitas (21,4%), bronkiektasis (4,3%) dan kalsifikasi (3%).¹⁶ Keberadaan lesi fibrosis ini tidak dapat dilepaskan dari kadar TGF-β. Berdasarkan uji *t-test independent* didapatkan $P=0,001$. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara TGF-β dengan terdapatnya gambaran fibrosis paru pada foto toraks.

Tabel 2. Kadar TGF- β Pada Pasien Pasca TB

Variabel	Minimum-Maksimum	Rerata	SD	Median
TGF- β (pg/mL)	692 – 19100	6690,45	4913,46	5190,00
Riwayat merokok (+)	692 – 16700	6621,50	4856,77	5370,00
Riwayat merokok (-)	1590 – 19100	6762,16	5070,95	4780,00

Ket: TGF- β =*transforming growth factor*- β

Tabel 3. Hubungan Kadar TGF- β dengan Gambaran Fibrosis Paru

Lesi Fibrosis	Kadar TGF- β				
	Rerata	SD	Median	Minimum-Maksimum	P
(+)	7628,02	4928,38	7185,00	692-19100	0,001*
(-)	2315,11	505,83	2177,00	1620-3430	

Ket: * bermakna dengan uji *t-test independent*

TGF- β =*transforming growth factor*- β

Transforming Growth Factor- β berperan dalam regulator pertumbuhan dan diferensiasi sel. *Transforming Growth Factor*- β dihasilkan dalam bentuk tidak aktif sebagai bagian dari molekul yang lebih besar yang membutuhkan proses asam atau enzimatis untuk mengaktifkan TGF- β . *Transforming Growth Factor*- β ada dalam berbagai jaringan dan berinteraksi dengan reseptor membran sel spesifik.^{17,18}

Pentingnya TGF- β dalam menjaga fibrosis dilihat dari kadar TGF- β yang tinggi pada berbagai penyakit fibrosis seperti yang ditunjukkan oleh beberapa penelitian.^{19,20} Proses umpan balik positif ini dapat menjelaskan peran penting TGF- β dalam mempromosikan, memperkuat dan mengabadikan fibrosis. Oleh karena itu, target terapi yang potensial untuk fibrosis mungkin melibatkan memutus salah satu hubungan dengan induksi TGF- β yang ditemukan dari miofibroblas.^{19,20}

Transforming Growth Factor- β memberi kontribusi dalam diferensiasi miofibroblas dengan merangsang ekspresi dari α -sma. *Transforming Growth Factor*- β juga mengaktifkan miofibroblas dan kemudian menghasilkan protein *extra cellular matrix* dalam jumlah yang lebih besar, merangsang migrasi kemotaksis dari fibroblas ke tempat peradangan dan meningkatkan kemampuan miofibroblas untuk berkontraksi. Selain meningkatkan ekspresi α -sma, TGF- β menginduksi pembentukan serabut stres dan pematangan kompleks adhesi. *Transforming Growth Factor*- β juga menginduksi pelepasan biokimia dari kontraksi serabut stress. Dalam penelitian lain, TGF- β juga bertindak sebagai mediator utama dari EMT, menyediakan sumber lebih lanjut untuk miofibroblas. Hal inilah yang menjadi penjelasan keterlibatan TGF- β dalam patogenesis fibrosis yang ditemukan di

berbagai organ dan jaringan. TGF- β dianggap sebagai "saklar utama" dalam proses fibrotik, memainkan peran dalam fibrosis parenkim dan interstisial, serta remodeling pembuluh darah dan vaskular, sehingga target terapi pada penyakit dengan fibrogenesis harus menargetkan jalur TGF- β . Banyak upaya telah dilakukan untuk menekan TGF- β . Pirfenidone, yang baru-baru ini disetujui untuk pengobatan *idiopathic pulmonary fibrosis* (IPF), melemahkan produksi dan kerja TGF- β , meskipun dengan mekanisme yang belum jelas.^{21,22,23,24}

KESIMPULAN

Terdapat hubungan antara kadar TGF- β dengan terdapatnya fibrosis paru pada foto toraks pada pasien pasca TB paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis: Indonesia Bebas Tuberkulosis. Jakarta. 2014.
2. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report. Geneva. 2016.
3. Tarigan AP, Pandia P, Eyoer P, Tina D, Pratama R, Fresia A, et al. Obstructive lung disease as a complication in post pulmonary TB. IOP Conf. Ser.: Earth Environ Sci. 2018;125(1):012154.
4. Tambunan DTR, Tarigan AP, Sinaga B, Pandia P, Eyoer PC. Correlaton of serum tumor necrosis factor-alpha level with pulmonary function in post pulmonary tuberculosis patients. *Respirology*. 2017;22:218.

5. Harada S, Harada Y, Kitara Y, Takamoto M, Ishibashi T, Shinoda A. Tuberculosis sequelae: clinical aspects. *Kekkaku*. 1990;65(12):831-8.
6. Kim HY, Song KS, Goo JM, Lee JS, Lee KS, Lim TH. Thoracic sequelae and complication of tuberculosis. *Radiographics*. 2001;21(4):839-60.
7. Branton MH, Kopp JB. TGF- β and fibrosis. *Microbes Infect*. 1999;1(15):1349-65.
8. Leask A, Abraham DJ. TGF- β signaling and the fibrotic response. *FASEB J*. 2004; 18(7):816-27.
9. McCartney-Francis N, Mizel D, Wong H, Wahl L, Wahl S. TGF- β regulates production of growth factors and TGF- β by human peripheral blood monocytes. *Growth Factors*. 1990;4(1):27-35.
10. Deveci F, Akbulut HH, Turgut T, Muz MH. Changes in serum cytokine levels in active tuberculosis with treatment. *Mediators Inflamm*. 2005;2005(5):256-62.
11. Achanta S, Tekumalla RR, Jaju J, Purad C, Chepuri R, Samyukta R, Malhotra S, nagaraja SB, Kumar AM, Harries AD. Screening tuberculosis patients for diabetes in a tribal area in South India. *Public Health Action*. 2013;3(Suppl 1):44S43-7.
12. Chung KP, Chen JY, Lee CH, Wu WD, Wang JY, Lee LN, et al. Trends and predictors changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(4):549-55.
13. Manji M, Shayo G, Mamuya S, Mpenbeni R, Jusabani A, Mugusi F. Lung function among patients with pulmonary tuberculosis in Dar es Salaam - a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2016;16:58.
14. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 Tahun 2016 Tentang Penanggulangan Tuberculosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016.
15. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar, Riskesdas 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013.
16. Menon B, Nima G, Dogra V, Jha S. Evaluation of the radiological sequelae after treatment completion in new cases of pulmonary, pleural and mediastinal tuberculosis. *Lung India*. 2015;32(3):241-5.
17. Assoian RK, Fleurdelys BE, Stevensin HC, Miller PJ, Madtes DK, Raines EW, et al. Expression and secretion of type beta transforming growth factor by activated human macrophages. *Pro Natl Acad Sci USA*. 1987;84(17):6020-4.
18. Blakytyn R, Ludlow A, Martin GE, Ireland G, Lund LR, Ferguson MW, et al. Latent TGF- β 1 activation by platelets. *J Cell Physiol*. 2004;199(1):67-76.
19. Fernandez IE, Eickelberg O. The impact of TGF- β on lung fibrosis: from targeting to biomarkers. *Proc Am Thorac Soc*. 2012;9(3):111-6.
20. Gerarduzzi C, Di Battista JA. Myofibroblast repair mechanisms post-inflammatory response: a fibrotic perspective. *Inflamm Res*. 2017;66(6):451-65.
21. Martin GEM, Ask K, Gilpin SE, Kolb M, Gauldie J. The transforming growth factor-beta (TGF- β) family and pulmonary fibrosis. *Respiratory diseases*. 2006;3(1):99-103.
22. Massague´ J. Receptors for the TGF- β family. *Cell*. 1992;69(7):1067-70.
23. Laurent GJ, McAnulty RJ, Hill M, Chambers R. Escape from matrix, multiple mechanism for fibroblast activation in pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(3):311-5.
24. Shi M, Zhu J, Wang R, Chen X, Mi L, Walz T, Springer TA. Latent TGF- β structure and activation. *Nature*. 2011;474(7351):343-9.

Tuberkulosis Resisten Ganda (TB-MDR) dan Implementasi Upaya Pengendalian di Kabupaten Ketapang

Imelda Nita Saputri¹, Eva Lydia Munthe²

¹Dokter Umum RSUD dr. Agoesdjarm, Ketapang

²Dokter Spesialis Paru RSUD dr. Agoesdjarm, Ketapang

Abstrak

Latar Belakang: Tuberkulosis resisten ganda (TB-MDR) muncul sebagai ancaman kesehatan masyarakat Indonesia. Pemanfaatan Xpert MTB/RIF sebagai perasat diagnostik yang cepat dan efektif memungkinkan inisiasi pengobatan TB-MDR dengan cepat dan tepat. Penelitian ini bertujuan untuk menggambarkan kejadian TB-MDR serta implementasi upaya pengendaliannya di Kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat, sejak pemanfaatan Xpert MTB/RIF sebagai perasat diagnostik.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain potong-lintang dengan data dari rekam medis pasien TB-MDR di RSUD dr. Agoesdjarm. Diagnosis ditegakkan berdasarkan analisis berbasis *polymerase chain reaction* (PCR) Xpert MTB/RIF pada sampel sputum, yang mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* resisten terhadap Rifampisin.

Hasil: Tujuh belas subjek (8 subjek laki-laki dan 9 subjek perempuan) berusia 24-75 tahun diikutsertakan dalam penelitian ini. Sebagian besar subjek bekerja sebagai petani (35,3%) atau ibu rumah tangga (35,3%), dan tidak mendapatkan pendidikan formal (41,2%). Keluhan utama terbanyak adalah batuk (41,2%). Pewarnaan apus dahak mikroskopik paling sering mendeteksi Bakteri Tahan Asam (BTA) +2 (29,4%) dan +1 (29,4%). Gambaran foto toraks yang paling sering ditemukan adalah infiltrat (100%). Sebanyak 4 subjek (23,5%) menderita diabetes mellitus tipe II dan 1 subjek (5,9%) terinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV). Subjek dibagi dalam kategori kasus baru (17,6%), gagal pengobatan obat anti tuberkulosis (OAT) kategori 1 (41,2%), dan gagal pengobatan OAT kategori 2 (41,2%). Dari 15 subjek yang meminum obat, 1 subjek (6,7%) sembuh, 6 subjek (40%) meninggal dan 8 subjek (53,3%) masih menjalani pengobatan. Konversi sputum BTA ditemukan pada 8 subjek (53,3%).

Kesimpulan: Menggunakan analisis Xpert MTB/RIF, 17 kasus TB-MDR telah terdeteksi di Kabupaten Ketapang. Penatalaksanaan TB-MDR telah dilakukan sejak tahun 2014. (*J Respir Indo.* 2020; 40(1): 6-15)

Kata kunci: Xpert MTB/RIF, tuberkulosis resisten ganda, Ketapang

Multidrug-Resistant Tuberculosis and Implementation of Control Measures in Ketapang District

Abstract

Background: Multidrug-resistant Tuberculosis (MDR-TB) has emerged as a threat of public health in Indonesia. The utilization of Xpert MTB/RIF as a rapid yet effective diagnostic tool enables early appropriate treatment initiation of MDR-TB. This study aims to describe the occurrence of MDR-TB and the implementation of control measures in Ketapang District, West Borneo, since utilization of Xpert MTB/RIF as a diagnostic tool.

Methods: This study used a cross-sectional design with data from MDR-TB patients medical record in dr. Agoesdjarm District General Hospital. The diagnosis was obtained from *polymerase chain reaction* (PCR)-based analysis Xpert MTB/RIF of sputum sample, which detected *Mycobacterium tuberculosis* resistant to Rifampicin.

Results: Seventeen subjects (8 male and 9 female) aged 24-75 years were included. Most subjects were farmers (35.3%) or housewives (35.3%), and did not receive formal education (41.2%). The main symptom reported upon admission was cough (41.2%). Direct microscopic sputum smear detected acid-fast bacilli of +2 (29.4%) and +1 (29.4%) the most. The most common feature seen in chest x-ray was infiltrate (100%). Four subjects (23.5%) had type II diabetes mellitus and 1 subject (5.9%) infected with *human immunodeficiency virus* (HIV). Subjects are categorized into new case (17.6%), failure of category 1 treatment (41.2%), and failure of category 2 treatment (41.2%). Among 15 subjects receiving treatment, 1 subject (6.7%) was recovered, 6 subjects (40%) deceased, and 8 subjects (53.3%) were still taking the regimen. Conversion occurred in 8 subjects (53.3%).

Conclusion: Using Xpert MTB/RIF, 17 cases of MDR-TB have been detected in Ketapang. Management of MDR-TB has been conducted since 2014. (*J Respir Indo.* 2020; 40(1): 6-15)

Keyword: Xpert MTB/RIF, multidrug-resistant tuberculosis, Ketapang

Korespondensi: Eva Lydia Munthe

Email: evamunthe@yahoo.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis masih menjadi salah satu masalah terpenting dalam kesehatan masyarakat di seluruh dunia, walaupun sudah dilakukan berbagai upaya pengendalian dan strategi terapi. Tidak hanya itu, tuberkulosis resisten ganda/*multidrug resistant tuberculosis* (TB-MDR) saat ini telah muncul sebagai ancaman kesehatan di Indonesia.¹ Tuberkulosis B resisten ganda termasuk dalam TB resisten obat, yaitu keadaan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) gagal dibunuh dengan regimen obat anti tuberkulosis (OAT) biasa. Bakteri pada kasus TB-MDR resisten terhadap isoniazid dan rifampisin, dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT kategori 1 lainnya.¹ Pada tahun 2013 *World Health Organization* (WHO) menghitung angka kejadian kasus TB-MDR sebanyak 2% di antara TB kasus baru atau 12% dari kasus yang telah menerima pengobatan sebelumnya. Angka kematian terkait TB pada tahun 2013 dilaporkan mencapai 1,5 juta kasus. Lebih dari 200.000 di antaranya disebabkan oleh TB-MDR, proporsi yang besar dibandingkan dengan 480.000 insidens TB-MDR.^{2,3}

Sejak tahun 2009, Pemerintah Indonesia telah mengimplementasikan Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistensi Obat (MTPTRO). Program ini telah tersebar dan dikembangkan di seluruh wilayah Indonesia, agar pasien TB-MDR dapat memperoleh akses cepat kepada diagnosis yang benar dan terapi terstandar, sehingga mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat TB-MDR. Program ini memperbaiki banyak faktor, meliputi jaringan pusat pelayanan kesehatan, kualitas dan ketersediaan diagnostik dan terapi, kelangsungan ketersediaan obat, perawatan dan dukungan untuk pasien dan keluarganya, serta pelaporan dan evaluasi penatalaksanaan setiap pasien dan implementasi program.¹ Pencatatan dan pelaporan dari implementasi program tersebut diharapkan dapat dilakukan dengan baik.

Pemeriksaan diagnostik akan dilakukan pada semua pasien terduga TB-MDR. Pemeriksaan Xpert MTB/RIF merupakan pemeriksaan molekuler yang bekerja cepat dalam mendeteksi sensitivitas *M.*

tuberculosis terhadap rifampisin, dan saat ini sudah tersedia di Indonesia.¹ pemeriksaan Xpert MTB/RIF merupakan pemeriksaan amplifikasi asam nukleat yang menggunakan *cartridge* sekali pakai dan *GeneXpert Instrument System*, yang memungkinkan integrasi dan otomatisasi persiapan sampel, amplifikasi serta deteksi sekuens asam nukleat target pada genom TB. Hasil pemeriksaan menggambarkan apakah *deoxyribonucleic acid* (DNA) *M. tuberculosis* terdeteksi pada sampel. Jika bakteri terdeteksi, hasil tersebut juga akan menentukan apakah resistensi terhadap rifampisin terdeteksi, tidak terdeteksi, atau tidak dapat ditentukan (*indeterminate*). Resistensi terhadap rifampisin dapat diandalkan untuk memprediksi TB-MDR, karena pada sebagian besar kasus resistensi rifampisin juga disertai dengan resistensi terhadap isoniazid.^{4,5}

Pemeriksaan Xpert MTB/RIF memberikan hasil dalam dua jam, dengan waktu penanganan yang sangat singkat serta pelatihan operator yang minimal. Hal ini menjadikan pemeriksaan tersebut sangat cocok untuk negara endemik, terutama pada sistem pelayanan kesehatan di tingkat kabupaten di negara berkembang seperti Indonesia. Penemuan kasus yang cepat memungkinkan pasien untuk lebih awal menerima pengobatan dibandingkan menunggu hasil dari pemeriksaan sensitivitas obat lainnya. Sementara bagi pasien dengan hasil yang negatif, pemeriksaan ini dapat menghindarkan terapi yang tidak perlu.^{4,5}

Dibandingkan dengan biakan dan pemeriksaan sensitivitas obat, Xpert MTB/RIF mendeteksi bakteri lebih banyak dan resistensi rifampisin lebih sedikit, mempercepat penegakan diagnosis dan pengobatan, serta meningkatkan jumlah inisiasi terapi kategori 2.⁶

Penelitian telah melaporkan deteksi *M. tuberculosis* resisten obat dalam 35,3% dari 17 sampel dahak pada penapisan di Pontianak, ibu kota Kalimantan Barat. Di antara sampel tersebut, 2 subjek (33,3%) merupakan MDR dan 1 subjek (16,67%) *polyresistant*.² Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr. Agoesdjani, sebagai pusat rujukan di

kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat, telah menggunakan Gene Xpert MTB/RIF untuk membantu menegakkan diagnosis TB-MDR sejak tahun 2014. Penelitian ini dilakukan untuk menggambarkan kejadian TB-MDR dan implementasi upaya pengendaliannya di kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat sejak pemanfaatan Xpert MTB/RIF sebagai perasat diagnostik.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif potong-lintang. Data diperoleh dari rekam medis seluruh pasien dengan TB-MDR di RSUD dr. Agoesdjam sejak tahun 2014 hingga Februari 2018. Karakteristik subjek yang dicatat, meliputi jenis kelamin, umur, pekerjaan, dan latar belakang pendidikan. Manifestasi penyakit saat pertama berobat meliputi keluhan utama, berat badan, foto toraks, dan deteksi bakteri tahan asam (BTA) terbanyak pada apusan dahak, komorbiditas yang meliputi diabetes mellitus (DM) tipe II dan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), serta kategori pasien TB dan inisiasi terapi TB-MDR juga dicatat. Evaluasi selama pengobatan meliputi hasil pemeriksaan laboratorium, foto toraks, BTA sputum, biakan sputum, dan pemeriksaan sensitivitas obat (jika ada) dicatat dan dianalisis untuk menentukan konversi dan hasil pengobatan.

Seluruh pasien dewasa yang didiagnosis TB-MDR di RSUD dr. Agoesdjam diikutsertakan dalam penelitian ini. Diagnosis TB-MDR ditegakkan dari analisis sampel dahak dengan Xpert MTB/RIF di laboratorium RSUD dr. Agoesdjam, yang mendeteksi *M. tuberculosis* resisten terhadap rifampisin.

Data dicatat dan dikalkulasi dengan perangkat lunak *Microsoft Excel* dan didaftarkan pada pencatatan nasional Indonesia, *e-TB Manager*.

HASIL

Tujuh belas subjek diikutsertakan dalam penelitian ini. Subjek penelitian terdiri dari 9 subjek (53%) perempuan dan 8 subjek (47%) laki-laki berusia 24 hingga 75 tahun. Para subjek memiliki latar belakang yang berbeda, dengan beragam

pekerjaan dan tingkat pendidikan. Sebagian besar merupakan petani (8 subjek, 35,3%) atau ibu rumah tangga (8 subjek, 35,3%), dan tidak memperoleh pendidikan formal (9 subjek, 41,2%). Sebagian besar subjek (10 subjek, 59%) memiliki berat badan antara 40-49 kilogram.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik Subjek	N	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	8	47,0
Perempuan	9	53,0
Usia		
15-24 tahun	1	5,9
25-34 tahun	4	23,5
35-44 tahun	5	29,4
45-54 tahun	4	23,5
55-64 tahun	1	5,9
>65 tahun	2	11,8
Pekerjaan		
Petani	6	35,3
Ibu rumah tangga	6	35,3
Pegawai swasta	3	17,6
Pegawai negeri sipil	1	5,9
Buruh	1	5,9
Pendidikan		
Tidak bersekolah	7	41,2
Sekolah dasar	5	29,4
Sekolah menengah	4	23,5
Perguruan tinggi	1	5,9

Karakteristik subjek saat pertama kali berobat ke RSUD dr. Agoesdjam yaitu ditemukan keluhan utama batuk berdahak pada 7 subjek (41,2%), sesak 5 subjek (29,4%), hemoptisis 2 subjek (11,8%), dan gejala konstitusional lain 3 subjek (17,6%). Berbagai gambaran terlihat pada foto toraks, dengan infiltrat sebagai yang tersering yaitu ditemukan pada 100% kasus. Pewarnaan apus dahak secara mikroskopik paling sering mendeteksi BTA +2 pada 5 subjek (29,4%) dan BTA +1 pada 5 subjek (29,4%), sedangkan 4 subjek (23,5%) ditemukan negatif. Empat subjek (23,5%) mengidap DM tipe II, sedangkan 1 subjek (5,9%) terinfeksi HIV. Tabel 2 menunjukkan manifestasi penyakit pada subjek saat pertama kali berobat.

Subjek dibagi dalam kelompok kasus baru (3 subjek, 17,6%), gagal pengobatan OAT kategori 1 (7 subjek, 41,2%), dan gagal pengobatan OAT kategori 2 (7 subjek, 41,2%). Pengobatan untuk TB-MDR mulai dilakukan sejak tahun 2014, sedangkan dua subjek belum memulai pengobatan hingga saat pengambilan data.

Di antara 15 subjek yang meminum obat, konversi terjadi pada 8 subjek (53,3%), sedangkan 4

subjek (26,7%) memulai terapi dengan apusan BTA negatif. Di antara 15 subjek tersebut, 1 subjek (6,7%) dinyatakan sembuh, 6 subjek (40%) meninggal dan 8 subjek (53,3%) saat ini masih dalam pengobatan.

Tabel 2. Manifestasi Penyakit Saat Pertama Kali Berobat

Manifestasi Penyakit	N	%
Keluhan Utama		
Batuk berdahak	7	41,2
Hemoptisis	2	11,8
Sesak napas	5	29,4
Gejala konstitusional	3	17,6
Berat Badan		
30-39 kg	6	35,3
40-49 kg	10	58,8
50-59 kg	1	5,9
Gambaran Foto Toraks		
Infiltrat	17	100,0
Fibrosis	7	41,2
Atelektasis	4	23,5
Bronkiektasis	3	17,6
Efusi pleura	3	17,6
Kavitas	2	11,8
Hasil Apusan BTA terbanyak		
+3	3	17,6
+2	5	29,4
+1	5	29,4
Negatif	4	23,5
Komorbidity DM Tipe 2 dan/atau HIV		
DM tipe II	4	23,5
HIV	1	5,9
Tidak ada	12	29,4
Kategori pasien		
Kasus baru	3	17,6
Gagal OAT kategori 1	7	41,2
Gagal OAT kategori 2	7	41,2
Inisiasi terapi TB-MDR		
2014	2	11,8
2015	3	17,6
2016	4	23,5
2017	6	35,3
Belum dimulai	2	11,8

Ket: BTA=bakteri tahan asam DM=diabetes mellitus
 OAT=obat anti tuberkulosis
 TB-MDR=tuberkulosis resisten ganda
 HIV=human immunodeficiency virus

Tabel 3. Perjalanan Pengobatan TB-MDR yang Diterima Pasien

Perjalanan Pengobatan	N	%
Konversi apusan BTA		
Konversi	8	53,3
Tidak konversi	3	20,0
Apusan negatif	4	26,7
Hasil pengobatan		
Sembuh	1	6,7
Meninggal	6	40,0
Dalam pengobatan	8	53,3

Ket: BTA=bakteri tahan asam

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini proporsi perempuan lebih banyak daripada laki-laki (53% perempuan dan 47% laki-laki). Hal ini berlawanan dengan beberapa laporan lain, yang menemukan proporsi laki-laki lebih tinggi pada kasus TB maupun TB-MDR.^{2,6,7} Namun, pertimbangan lain seperti akses yang lebih

terbatas kepada pusat pelayanan kesehatan maupun pengobatan bagi perempuan tidak boleh diabaikan dalam penemuan dan dokumentasi kasus.

Sebagian besar pasien pada penelitian ini berada dalam rentang usia produktif (kelompok usia 25-54 tahun). Hasil ini sesuai dengan berbagai laporan penelitian.^{2,6} Sementara Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia pada tahun 2013 mencatat prevalensi yang lebih tinggi pada kelompok yang lebih tua.⁷ Usia lanjut mungkin lebih rentan terhadap penyakit infeksi akibat fungsi organ tubuh yang lebih rendah serta penurunan status imunologis. Pasien dalam rentang usia produktif mungkin lebih diuntungkan dalam kemudahan akses menuju pusat pelayanan kesehatan, sehingga lebih banyak penemuan dan pengobatan kasus, dibandingkan kelompok usia yang lebih muda dan lebih tua. Semakin banyaknya kelompok usia produktif yang sakit akan menyebabkan konsekuensi yang lebih berat, meliputi beban kesehatan masyarakat akibat penularan infeksi yang mudah terjadi karena lebih banyaknya interaksi sosial serta beban ekonomi akibat ketidakmampuan bekerja dengan produktif.

Sebagian besar subjek penelitian ini adalah petani dan ibu rumah tangga. Hal ini mungkin menggambarkan bahwa baik orang yang bekerja di dalam maupun di luar rumah sama-sama berisiko untuk terinfeksi TB-MDR. Sementara untuk latar belakang pendidikan, proporsi subjek dengan tingkat pendidikan yang lebih rendah (tidak memperoleh pendidikan formal atau lulus sekolah dasar saja) lebih tinggi daripada subjek yang bersekolah lebih tinggi. Data Riskesdas juga mencatat data yang serupa, bahwa pasien TB paru yang berasal dari berbagai bidang pekerjaan dan orang berlatar pendidikan lebih rendah menyumbang prevalensi TB paru lebih tinggi.⁷ Sementara itu, sebuah meta-analisis pada tahun 2018 melaporkan bahwa tidak bekerja merupakan suatu faktor risiko mayor untuk TB-MDR.⁸

Pada kunjungan pertama ke rumah sakit, subjek menyampaikan berbagai keluhan utama, dengan batuk berdahak sebagai keluhan tersering (41,2%). Sebuah penelitian retrospektif 14 tahun di

Cina melaporkan bahwa sebagian besar (91,5%) pasien TB-MDR datang dengan mengeluhkan gejala.⁹ Luasnya variasi gejala terkait TB membuat tidak adanya gejala tertentu sebagai penanda khas TB-MDR. Hal ini terutama tampak pada pasien dengan komorbiditas lain, seperti presentasi atipikal TB pada pasien dengan infeksi HIV atau DM tipe II.¹⁰

Pada penelitian ini sebagian besar subjek memiliki berat badan antara 40-49 kg. Sebuah penelitian dari Swaziland mengukur indeks massa tubuh (IMT) subjek TB-MDR dan menemukan 31,6% subjek mempunyai IMT di bawah normal dan 47,7% subjek mempunyai IMT normal.¹¹ Penurunan berat badan sering dialami oleh pasien TB, terutama dikeluarkan sebelum terdiagnosis dan memulai terapi.

Hasil foto toraks seluruh subjek yang diambil pada kunjungan pertama memperlihatkan gambaran infiltrat. Gambaran lain seperti fibrosis (ditemukan pada 41,2%), atelektasis, bronkiektasis, efusi pleura, dan kavitas juga ditemukan pada beberapa pasien, beserta dengan infiltrat. Beberapa penelitian melaporkan gambaran yang berbeda-beda sebagai yang tersering ditemukan pada pasien TB-MDR, termasuk kavitas dan keterlibatan bilateral.¹²⁻¹⁴ Kavitas paru lebih sering ditemukan pada pasien dengan DM (OR=12,08, $P<0,001$).¹² Menggunakan suatu matriks jaringan neural artifisial yang spesifik dengan komputer dalam menginterpretasi hasil foto toraks pasien TB-MDR primer, Yeom dkk melaporkan korelasi bermakna temuan bilateral dan multipel (meliputi konsolidasi lobar atau segmental dan kavitas multipel) dengan TB-MDR primer, dengan *area under curve (AUC)* mencapai 66%. Hal ini mengindikasikan bahwa foto toraks dapat digunakan untuk membedakan TB resisten dengan sensitif obat. Namun, masih diperlukan lebih banyak penelitian untuk menyimpulkan gambaran tertentu mana yang paling baik mendeskripsikan TB-MDR.¹⁵ Penting pula untuk tidak mengeksklusi kasus TB hanya berdasarkan foto toraks, karena beberapa foto toraks pasien tampak normal atau memperlihatkan abnormalitas yang tidak berkaitan dengan TB.¹³

Pemeriksaan BTA sputum merupakan pemeriksaan yang sederhana dan dapat diandalkan untuk membantu diagnosis TB di berbagai fasilitas kesehatan di Indonesia. Sebuah kajian sistematis global dan meta-analisis pada 2018 menyimpulkan apusan BTA positif sebagai salah satu faktor risiko TB-MDR.⁸ Pada penelitian ini, pada 29,4% apus dahak ditemukan BTA +2 dan +1. Sedangkan pada 17,6% lainnya ditemukan BTA +3. Apusan negatif ditemukan pada 23,5% sampel. Sebuah penelitian di pedesaan Cina melaporkan apusan BTA positif pada sebagian besar sampel (59,1%) dan negatif pada 39,8% lainnya.¹³ Hasil apus BTA sampel dahak dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti komorbiditas lain yang mengintervensi status imunologis pasien.

Kondisi komorbid yang paling banyak diketahui mempengaruhi imunitas terhadap TB adalah infeksi HIV dan DM tipe II.¹⁶ Infeksi dan pengobatan HIV dapat menyebabkan resistensi insulin dan DM tipe II.¹⁶ Diabetes mellitus dengan penurunan fungsi imunologis dapat membuat pasien lebih rentan terhadap infeksi yang berkaitan dengan peran imunitas selular, seperti tuberkulosis. Menurunnya fungsi fagosit dan sel T dianggap berkontribusi penting pada kerentanan pasien terhadap TB.¹⁷

Berdasarkan laporan WHO pada tahun 2012, 13% kasus TB didiagnosis pada pasien yang terinfeksi HIV di seluruh dunia. Namun, hubungan antara keduanya masih belum dimengerti dengan baik. Berbagai penelitian berusaha untuk menjelaskan asosiasi koinfeksi HIV dengan resistensi obat pada pasien TB, namun dengan hasil yang berlawanan. Beberapa penelitian gagal mendeteksi peningkatan risiko, sedangkan penelitian lainnya menemukan peningkatan risiko TB-MDR pada pasien dengan koinfeksi HIV.¹⁸ Suatu penelitian di Hongkong melaporkan presentasi TB atipikal serta angka TB-MDR yang sedikit lebih tinggi (2%) pada pasien terinfeksi HIV dibandingkan populasi umum (0,7-1,5%).¹⁰ Penelitian kohort di Spanyol bahkan melaporkan angka yang lebih tinggi, yaitu resistensi terhadap pengobatan kategori 1

sebesar 11,1% pada kasus baru dan 36,4% pada kasus yang pernah mendapat pengobatan sebelumnya di antara orang dengan HIV.¹⁹ Sebuah meta-analisis global juga mendukung bahwa infeksi HIV merupakan faktor risiko penting untuk TB-MDR.⁸

Penyakit TB dan DM juga memiliki beberapa faktor predisposisi yang serupa, seperti merokok, konsumsi alkohol, serta nutrisi dan gaya hidup yang buruk.²⁰ Sebanyak 6 dari 10 negara dengan estimasi kasus DM tertinggi pada tahun 2000 saat ini juga menduduki peringkat teratas sebagai negara dengan insidensi TB-MDR tertinggi. Negara-negara tersebut adalah India, Cina, Rusia, Bangladesh, Pakistan, dan Indonesia. Negara dengan temuan TB-MDR terbanyak adalah India dan Cina, dan kasus DM juga sangat menonjol di negara-negara tersebut.²¹ Beberapa penelitian melaporkan bahwa TB-MDR lebih sering diderita pasien dengan komorbiditas seperti DM dan infeksi HIV, serta riwayat pengobatan TB sebelumnya (terutama pengobatan yang tidak adekuat seperti monoterapi, durasi terapi yang kurang, atau ketidakpatuhan berobat).^{22,21} Respons imun yang terganggu atau berubah dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, terutama oleh jenis patogen resisten obat.²⁰ Namun, beberapa hasil yang berlawanan menyampaikan ketiadaan asosiasi atau prevalensi resistensi obat yang lebih rendah, dibandingkan dengan pasien tanpa DM. Oleh karena itu, masih diperlukan penelitian untuk menyimpulkan dampak DM pada keparahan TB serta TB-MDR.²¹

Komorbid DM kerap dilaporkan sebagai faktor risiko kegagalan terapi dan kematian pada pasien TB.^{20,21} *American Thoracic Society* (ATS) dan *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) menyatakan DM merupakan faktor risiko yang perlu dipertimbangkan sebagai target pemeriksaan TB.²¹ Terapi ganda pada penyakit-penyakit tersebut juga membawa tantangan lain. Infeksi berat meningkatkan katabolisme, sehingga meningkatkan kadar glukosa darah, membuat diabetes semakin sulit dikendalikan.²⁰ Rifampisin dapat memicu hiperglikemia, baik secara langsung maupun tidak langsung dengan menurunkan konsentrasi obat

hipoglikemik oral, sedangkan diabetes juga dapat mempengaruhi farmakokinetik obat-obatan TB.²¹ *Directly Observed Therapy Short Course (DOTS)* juga kurang efektif pada pasien dengan DM tipe II, mengakibatkan lebih tingginya kegagalan terapi, kekambuhan serta kematian.¹⁶

Pada penelitian ini 4 subjek mempunyai komorbid DM dan 1 subjek terinfeksi HIV. Subjek dengan HIV dikelompokkan dalam kasus baru TB-MDR. Hingga saat pengambilan data, subjek tersebut sedang meminum terapi anti-retroviral dan belum memulai pengobatan TB-MDR. Di antara 4 subjek dengan DM, salah satunya merupakan kasus baru dengan apusan BTA negatif sejak awal. Tiga subjek lainnya gagal pengobatan TB sebelumnya (OAT kategori 1 ataupun 2), dengan deteksi *M. tuberculosis* rendah hingga sedang pada pemeriksaan Xpert MTB/RIF.

Di antara 17 subjek penelitian ini, hanya tiga (17,6%) yang merupakan kasus baru, sedangkan sebagian besar pasien telah menerima pengobatan TB sebelumnya. Sebanyak 41,2% subjek merupakan pasien gagal pengobatan OAT kategori 1, sedangkan 41,2% subjek lainnya merupakan pasien gagal pengobatan OAT kategori 2. Hasil ini mendukung temuan dari berbagai penelitian lain yang menyatakan bahwa riwayat pengobatan TB merupakan salah satu faktor risiko terkuat untuk TB-MDR.^{8,23,24} Kesalahan dalam penatalaksanaan TB (meliputi regimen, interval, maupun durasi terapi yang tidak adekuat) serta faktor lain yang mempengaruhi ketidakpatuhan (meliputi efek samping, kondisi psikiatrik pasien, adiksi, tunawisma atau dipenjara, ketidakmauan berobat, atau kurangnya pengetahuan tentang pengobatan) merupakan faktor-faktor yang berperan penting dalam kegagalan terapi.^{8,24} Selain itu, riwayat kegagalan terapi, jumlah regimen yang diberikan sebelumnya, serta kualitas perawatan yang diterima oleh pasien juga diperkirakan resistensi obat.²³ Hal ini selaras dengan hasil penelitian retrospektif di Cina yang melaporkan tren peningkatan resistensi terhadap OAT lini pertama ($Z=5,22$, $P<0,001$).⁹ Penelitian ini juga menemukan bahwa resistensi

terhadap 5 dari 6 OAT lini kedua tidak menunjukkan penurunan yang signifikan. Pasien dengan usia 45-65 tahun lebih mungkin mengalami resistensi obat TB lini kedua (OR=5,00, $P=0,02$).

Kegagalan untuk mendiagnosis TB resisten obat pada kunjungan pertama dilaporkan sebagai penyebab utama tingginya TB-MDR pada kasus dengan riwayat pengobatan TB sebelumnya. Terdapat 4 mekanisme penyebab yang diperkirakan berperan pada TB-MDR di antara kasus dengan riwayat pengobatan sebelumnya. Mekanisme ini antara lain TB sensitif obat dengan amplifikasi resistensi yang terjadi selama terapi (pada 38% kasus), TB-MDR/resistensi rifampisin (RR) pada kasus yang sejak awal diobati secara tidak adekuat sebagai TB sensitif obat (44%), TB-MDR/RR pada kasus kambuh walaupun sudah diobati dengan adekuat (6%), dan re-infeksi TB-MDR/RR (12%). Mekanisme pertama berperan dalam sebagian besar kasus di Asia Tenggara (50% kasus; IK 95%=40-59) serta wilayah Amerika dan Afrika.²⁵ Faktor risiko perlu dikaji lebih lanjut di masing-masing wilayah untuk mengembangkan strategi pengendalian TB-MDR yang lebih baik.

Sejumlah 15 subjek (88,2%) TB-MDR di pada penelitian ini telah menerima pengobatan untuk TB-MDR. Semua pasien telah diinformasikan dan dipersiapkan untuk menerima pengobatan yang sesuai, segera setelah didiagnosis TB-MDR. Terapi TB-MDR perlu segera dimulai setelah mendapatkan hasil *M. tuberculosis* terdeteksi, resistensi rifampisin terdeteksi dari Xpert MTB/RIF, dan sedapat mungkin regimen pengobatan disesuaikan dengan hasil pemeriksaan sensitivitas OAT lini kedua lainnya di kemudian hari.^{6,26} Sejak tahun 2014, jumlah pasien TB-MDR yang menerima pengobatan di rumah sakit ini meningkat setiap tahunnya. Sayangnya, di Indonesia hingga tahun 2015, proporsi keseluruhan pasien TB-MDR yang memulai OAT lini kedua masih rendah.⁶ Dibandingkan dengan TB sensitif obat, pengobatan TB resisten obat lebih mahal dan sulit, dengan angka kegagalan terapi dan kematian yang lebih tinggi.²

Di antara semua subjek yang menerima terapi, konversi apusan dahak terjadi pada 53,3%, sedangkan pada 20% tidak terjadi konversi dan 26,7% memulai terapi dengan apusan BTA negatif. Apusan BTA merupakan penanda penting dalam perjalanan pengobatan TB-MDR. Sebuah penelitian di Cina melaporkan bahwa pasien yang dalam dua bulan mengalami konversi apusan dahak (*adjusted* OR=7,19; IK 95%=2,60-19,84) atau konversi biakan (*adjusted* OR=2,88; IK 95%=1,11-7,45) lebih mungkin mendapatkan hasil yang lebih baik. Konversi apus dahak dalam 2 bulan memiliki sensitivitas 67,6% dan spesifisitas 76,4% dalam memprediksi hasil terapi, dengan *AUC* 72%, lebih tinggi bermakna daripada konversi biakan 2 bulan dengan *AUC* 62% ($X^2= 4,18$; $P=0,041$). Prognosis pasien TB-MDR dengan BTA dahak yang tetap positif lebih buruk daripada pasien dengan konversi bakteriologis dahak. Oleh karena itu, konversi BTA dahak yang diperoleh 2 bulan setelah inisiasi terapi dapat memprediksi hasil terapi TB-MDR.²⁷ Beberapa faktor dapat mencegah terjadinya konversi dahak pada pasien TB-MDR. Misalnya, pasien dengan DM memiliki kemungkinan konversi sputum yang lebih lambat yang menjadi alasan utama buruknya hasil terapi, terutama mempertimbangkan perlunya durasi terapi yang lebih lama.²⁴ Sebuah penelitian di Indonesia yang meneliti pasien yang patuh berobat menemukan hasil biakan dahak 6 bulan positif pada 22,2% subjek dengan DM dan 6,9% subjek tanpa DM, walaupun subjek dengan DM menunjukkan kepatuhan berobat yang lebih baik.^{17,26}

Dari 15 pasien yang menerima pengobatan TB-MDR, satu orang telah sembuh setelah meminum obat selama 24 bulan. Sebanyak 6 pasien (40%) meninggal akibat komplikasi TB, sedangkan 53,3% lainnya masih menjalani pengobatan. Walaupun WHO telah menetapkan target angka keberhasilan pengobatan sebesar 75% sebelum tahun 2016, angka keberhasilan pengobatan TB-MDR yang dilaporkan masih rendah yaitu di antara 40-70%.²³ Beberapa penelitian di Cina, negara dengan beban TB yang tinggi, mencatat hasil pengobatan TB-MDR. Suatu studi retrospektif

melaporkan angka keberhasilan 44,6% (13,7% sembuh dan 30,9% pengobatan lengkap) dan hasil yang buruk pada 55,4% (3,8% meninggal; 21% gagal; 3,2% putus; 27,4% pindah/tidak diketahui/hilang).¹⁴ Penelitian kohort lain melaporkan 57% kasus sembuh, 3% pengobatan lengkap, 3% kematian, 13% gagal pengobatan, dan 27% tidak terpantau.²⁸ Dengan riwayat diterapi obat lini pertama, pasien dengan resistensi terhadap isoniazid dan rifampisin memiliki kesintasan yang lebih baik daripada pasien dengan resistensi tambahan terhadap ethambutol atau streptomisin.²³

Di antara obat lini kedua, resistensi ofloksasin merupakan faktor independen yang memprediksi hasil buruk pada terapi.²⁸ Pada penelitian di Belanda sebagai negara dengan beban TB rendah, di antara 92% pasien TB-MDR yang menerima pengobatan, 86% berhasil dengan menggunakan median 6 obat dalam 1 regimen.²⁹ Kombinasi obat yang adekuat dan disesuaikan dengan pemeriksaan sensitivitas obat dan properti farmakokinetiknya, pelaksanaan DOTS, koordinasi program dan ketersediaan sumber daya yang baik berperan pada angka keberhasilan yang tinggi tersebut.²⁹

Penelitian awal ini memiliki beberapa keterbatasan. Populasi penelitian masih sedikit dan terbatas pada pasien yang datang berobat ke rumah sakit, dengan kemungkinan masih ada pasien TB-MDR lain yang belum terdiagnosis. Alasan kegagalan pengobatan sebelumnya tidak dijabarkan dengan spesifik pada semua kasus karena berbagai hal seperti keterbatasan diagnostik ketika Xpert MTB/RIF belum tersedia dan hanya sedikit diagnosis yang didukung dengan hasil pemeriksaan sensitivitas obat.

KESIMPULAN

Dengan menggunakan analisis Xpert MTB/RIF, 17 kasus TB-MDR telah terdeteksi di Kabupaten Ketapang. Penatalaksanaan TB-MDR telah dilakukan sejak tahun 2014. Berbagai upaya untuk memperkuat pengendalian TB, meliputi ketersediaan diagnosis yang cepat dan terapi yang adekuat, sangat penting dalam mencegah

penyebaran TB resisten obat. Pemahaman yang lebih baik mengenai mekanisme penyebab dan faktor risiko spesifik di masing-masing wilayah dapat mendukung strategi kesehatan masyarakat yang lebih tepat. Upaya pencegahan yang ditujukan pada populasi risiko tinggi, terutama di negara-negara dengan beban TB yang tinggi, diyakini efektif terkait biaya. Penelitian lebih lanjut mengenai hal-hal tersebut sangat diharapkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2014.
2. Lisdawati V, Puspendari N, Rif'ati L, Soekarno T, Melatiwati M, Syamsidar K, et al. Molecular epidemiology study of *Mycobacterium tuberculosis* and its susceptibility to anti-tuberculosis drugs in Indonesia. BMC Infect Dis. 2015;15:366.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Availability of an assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis*, including rifampin-resistant strains, and considerations for its use. United States, 2013. Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62(41):821-4.
5. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011.
6. van Kampen SC, Susanto NH, Simon S, Astiti SD, Chandra R, Burhan E, et al. Effects of introducing Xpert MTB/RIF on diagnosis and treatment of drug-resistant tuberculosis patients in Indonesia: A pre-post intervention study. PLoS One. 2015;10(6):e0123536.

7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013.
8. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar JW. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: a global systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2018;77(6):469-78.
9. Wu B, Zhang L, Liu Z, He H, Pan A, Wang F, et al. Drug-resistant tuberculosis in Zhejiang Province, China: an updated analysis of time trends, 1999–2013. *Glob Health Action.* 2017;10(1):1293925.
10. Chan C, Bognar FA, Wong KH, Leung CC, Tam CM, Chan KCW, et al. The epidemiology and clinical manifestations of Human Immunodeficiency virus-associated tuberculosis in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2010;16(3):192-8.
11. Verdecchia M, Keus K, Blankley S, Vambe D, Ssonko C, Piening T, et al. Model of care and risk factors for poor outcomes in patients on multi-drug resistant tuberculosis treatment at two facilities in eSwatini (formerly Swaziland), 2011–2013. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205601.
12. Zhang L, Pang Y, Yu X, Wang Y, Lu J, Gao M, et al. Risk factors for pulmonary cavitation in tuberculosis patients from China. *Emerg Microbes Infect.* 2016;5(10):e110.
13. Chuang PH, Wu MH, Fan SY, Lin KY, Jou R. Population-based drug resistance surveillance of multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan, 2007-2014. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165222.
14. He XC, Tao NN, Liu Y, Zhang XX, Li HC. Epidemiological trends and outcomes of extensively drug-resistant tuberculosis in Shandong, China. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):555.
15. Jaeger S, Juarez-Espinosa OH, Candemir S, Poostchi M, Yang F, Kim L, et al. Detecting drug-resistant tuberculosis in chest radiographs. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2018;13(12):1915-25.
16. Ronacher K, Joosten SA, van Crevel R, Dockrell HM, Walzl G, Ottenhoff TH. Acquired immunodeficiencies and tuberculosis: Focus on HIV/AIDS and diabetes mellitus. *Immunol Rev.* 2015;264(1):121-37.
17. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(12):737-46.
18. Kidenya BR, Webster LE, Behan S, Kabangila R, Peck RN, Mshana SE, et al. Epidemiology and genetic diversity of multidrug-resistant tuberculosis in East Africa. *Tuberculosis (Edinb).* 2014;94(1):1-7.
19. Monge S, Diez M, Pulido F, Iribarren JA, Campins AA, Arazo P, et al. Tuberculosis in a cohort of HIV-positive patients: epidemiology, clinical practice and treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(6):700-8.
20. Kapur A, Harries AD. The double burden of diabetes and tuberculosis - public health implication. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;101(1):10-9.
21. Bailey SL, Grant P. 'The tubercular diabetic': The impact of diabetes mellitus on tuberculosis and its threat to global tuberculosis control. *Clin Med (Lond).* 2011;11(4):344-7.
22. Development NloHRa. National Report: Basic Health Research. Jakarta: Development NloHRa; 2011.
23. Dheda K, Gumbo T, Gandhi NR, Murray M, Theron G, Udwadia Z, et al. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. *Lancet Respir Med.* 2014;2(4):321-38.
24. Rumende CM. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis. *Acta Med Indones.* 2018;50(1):1-2.
25. Ragonnet R, Trauer JM, Denholm JT, Marais BJ, McBryde ES. High rates of multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis among re-treatment cases: Where do they come from? *BMC Infect Dis.* 2017;17(36):1-10.

26. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2007;45(4):428-35.
27. Lv L, Li T, Xu K, Shi P, He B, Kong W, et al. Sputum bacteriology conversion and treatment outcome of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Drug Resist.* 2018;11:147-54.
28. Alene KA, Yi HZ, Viney K, McBryde ES, Yang KY, Bai L, et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug resistant tuberculosis in Hunan Province, China. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):573.
29. van Altena R, de Vries G, Haar CH, de Lange WC, Magis-Escurra C, van den Hof S, et al. Highly successful treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis in the Netherlands, 2000–2009. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(4):406-12.

Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin-5 Plasma, Kadar Eosinofil Darah, Nilai %VEP₁ dan Skor ACT Pada Penderita Asma Alergi

Hesti Nila Mayasari, Suradi, Ana Rima Setijadi

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

Abstrak

Latar belakang: Asma merupakan inflamasi saluran napas kronik dengan manifestasi interaksi kompleks antara sel dan mediator molekuler. Penatalaksanaan asma bertujuan untuk mendapatkan asma dalam keadaan terkontrol. Pemberian terapi tambahan pada keadaan ini diperlukan untuk mengontrol asma. Quercetin sebagai terapi tambahan dapat memperbaiki gejala klinis dan fungsi paru.

Metode: Uji klinis eksperimental pre-test dan post-test design dilakukan terhadap 34 penderita asma di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada tanggal 6 Oktober–10 Desember 2018. Subjek kelompok perlakuan (n=17) diberikan quercetin 1x500 mg per hari selama 28 hari, kelompok kontrol (n=17) hanya mendapatkan terapi standar asma. Penurunan inflamasi saluran napas berdasarkan presentasi kadar IL-5 plasma dan kadar eosinofil darah. Perbaikan fungsi paru menggunakan %VEP₁ dan perbaikan klinis dengan skor ACT.

Hasil: Quercetin menurunkan inflamasi saluran napas penderita asma dibuktikan dengan penurunan IL-5 plasma pada kelompok perlakuan secara signifikan tetapi tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, penurunan rerata kadar eosinofil darah pada kelompok perlakuan signifikan. Quercetin terbukti memperbaiki fungsi paru dengan perbaikan %VEP₁ pada kelompok perlakuan secara signifikan tetapi tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Quercetin terbukti memperbaiki fungsi paru dengan perbaikan skor ACT pada kelompok perlakuan secara signifikan.

Kesimpulan: Pemberian quercetin secara signifikan menurunkan inflamasi berdasarkan penurunan kadar eosinofil darah, perbaikan fungsi paru dan perbaikan klinis. (*J Respir Indo. 2020; 40(1): 16-23*)

Kata kunci: Quercetin, asma, IL-5 plasma, eosinofil darah, %VEP₁

The Effect of Quercetin on Plasma Interleukin-5, Blood Eosinophil Absolute, %FEV₁, and Clinical Improvement of Asthma Allergy Patient

Abstract

Backgrounds: Asthma is a chronic airway inflammation which is a manifestation of complex interactions between cells and molecular mediators. The aims asthma management is to reach asthma in controlled state. Providing an additional therapy in these circumstances is necessary to control asthma. Quercetin as an adjunctive therapy in asthma therapy may improve clinical symptoms and lung function.

Methods: Experimental clinical trials of pretest of and posttest design were conducted on 34 patient's asthma at Dr. Moewardi Hospital Surakarta in 6 October–10 December 2018. Subject of treatment group (n= 17) was given quercetin 500 mg per day within 28 days, the control group (n=17) received only standar therapy asthma. Decreased airway inflammation was assessed based on the percentage of blood eosinophil and IL-5. Clinical improvement was assessed by ACT score while lung function used FEV₁.

Results: Quercetin decreased the inflammatory airways in patients with asthma evidenced by significant decrease in plasma IL-5 of treatment groups but no significant differences between treatment and control group, the mean decrease of blood eosinophil in the treatment group was significant. Quercetin improved lung function with decrease FEV₁ of treatment groups but no significant differences between treatment and control group and there was a clinical improvement with significant ACT score enhancement in the treatment group.

Conclusion: The administration of quercetin significantly reduced inflammation based on decreased levels of eosinophils. There are improvement of lung function and clinical symptoms after quercetin. (*J Respir Indo. 2020; 40(1): 16-23*)

Keywords: Quercetin, asthma, IL-5 plasma, blood eosinophil, FEV₁

PENDAHULUAN

Asma timbul akibat interaksi faktor pejamu dan lingkungan.¹⁻⁴ Asma alergi adalah fenotipe asma yang paling mudah dikenali. Pencetus serangan asma dapat disebabkan oleh sejumlah faktor antara lain alergen, virus, atau zat iritan yang dapat menginduksi respons inflamasi. Proses inflamasi terjadi diseluruh saluran napas terutama lapisan submukosa ditandai infiltrasi sel inflamasi yang berasal dari aktivasi dan penarikan sel inflamasi. Proses ini melibatkan eosinofil, neutrofil, limfosit T, sel epitel, sel mast dan sel limfosit B. Sel Th2 mensekresi interleukin (IL)-4, IL-5, IL-9 dan IL-13. Interleukin-5 merupakan sitokin yang berperan pada produksi, maturasi, aktivasi dan menjaga kelangsungan hidup eosinofil. Interleukin-5 berperan penting dalam rekrutmen eosinofil darah ke jaringan serta memicu aktivasi eosinofil jaringan yang mengalami inflamasi. Interleukin-5 merangsang inflamasi eosinofilik. Peningkatan jumlah eosinofil pada saluran napas penderita asma berhubungan kuat dengan peningkatan hiperresponsif saluran napas.⁵⁻⁷

Quercetin adalah senyawa golongan flavonoid masuk kedalam kategori flavonol. Quercetin memiliki efek menghambat peroksidase lipid, agregasi trombosit, menjaga permeabilitas kapiler dan merangsang biogenesis mitokondria. Peran quercetin pada asma sebagai antiinflamasi, antioksidan dan antimikroba. Efek antiinflamasi dengan cara mempengaruhi transkripsi gen inflamasi melalui jalur pensinyalan dengan menghambat aktivitas enzim. Penelitian pemberian quercetin pada penderita asma persisten dan asma atopik terbukti dapat menurunkan jumlah eosinofil darah, dan menurunkan kadar IgE darah.^{8,9}

Mekanisme quercetin menurunkan IL-5 pada tingkat mRNA dengan menurunkan regulasi gen serta mengganggu ikatan DNA dan menghambat transkripsi pada *nuclear factor kappa beta* (NFκβ). Quercetin mencegah translokasi NFκβ dari sitoplasma ke dalam nukleus dengan menghambat fosforilasi dan aktivasi IKK. Quercetin secara tidak langsung menghambat inflamasi dengan

meningkatkan aktifitas *peroxisome proliferator-activated receptor-γ* (PPARγ) antagonis NFκβ atau aktivator protein-1 (AP-1) mengaktifkan transkripsi gen inflamasi.^{9,10-12}

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui dan membuktikan pengaruh pemberian quercetin sebagai terapi tambahan pada terapi standar penderita asma. Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan manfaat quercetin sebagai terapi tambahan pada penderita asma dalam menurunkan inflamasi dan memperbaiki gejala obstruksi saluran napas meningkatkan kontrol asma.

METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian uji klinis eksperimental dengan rancangan *case group pretest- posttest* pada subjek perlakuan dan kontrol. Penelitian ini dilakukan di poli paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Oktober 2018 sampai memenuhi besar sampel. Sampel penelitian adalah penderita asma alergi yang tidak dalam eksaserbasi di poliklinik paru RSUD dr. Moewardi pada bulan Oktober 2018 sampai besar sampel terpenuhi. Pengambilan sampel penelitian dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu memilih subjek penelitian yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi.

Kriteria inklusi yaitu pasien asma alergi umur ≥18 tahun, riwayat atopi pada pasien atau keluarga, penderita asma alergi tidak dalam eksaserbasi yang telah terdiagnosis secara klinis, bersedia mengisi kuesioner dengan lengkap dan benar serta bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi yaitu penderita asma alergi mengalami eksaserbasi atau mendapat kortikosteroid oral selama 4 minggu, memiliki klinis gangguan hati berat (ditandai sklera ikterus, perut membesar, air kencing berwarna kuning kemerahan, mual, muntah, badan lemah dan nafsu makan menurun) atau memiliki klinis gangguan ginjal berat (ditandai konjunktiva pucat, mual, muntah, badan lemah, bengkak seluruh tubuh, sesak napas, kulit kering dan gatal seluruh tubuh). Kriteria diskontinu

yaitu penderita asma alergi mengundurkan diri atau meninggal dunia, mengalami efek samping berat quercetin antara lain gangguan ginjal berat selama penelitian berlangsung dan mengalami eksaserbasi berat.

Peneliti menilai kadar IL-5 plasma, kadar eosinofil darah, nilai %VEP₁ dan penilaian skor *asthma control test* (ACT) untuk melihat perbaikan klinis pada penderita asma alergi setelah pemberian quercetin dosis 500 mg per hari. Analisis data dilakukan dengan memakai *SPSS version 21* dan penyajian data menggunakan *Microsoft Office 2007*. Batas kemaknaan nilai $P \leq 0,05$ yaitu bermakna.

HASIL

Jumlah sampel sekitar 34 pasien asma alergi yang sesuai dengan kriteria inklusi. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok		P
	Perlakuan	Kontrol	
Jenis Kelamin (P/L)			
Perempuan	12 (70,6%)	11 (64,7%)	0,714 ¹
Laki-laki	5 (29,4%)	6 (35,3%)	
Usia	49,76±14,23	53,88±17,48	0,457 ³
Pendidikan			
SD	4 (23,5%)	1 (5,9%)	0,913 ²
SMP	2 (11,8%)	3 (17,6%)	
SMA	3 (17,6%)	7 (41,2%)	
PT	8 (47,1%)	6 (35,3%)	
Pekerjaan			
Tidak Bekerja	9 (52,9%)	14 (82,4%)	0,067 ¹
Bekerja	8 (47,1%)	3 (17,6%)	
Status Gizi (IMT)			
Gizi Kurang	1 (5,9%)	1 (5,9%)	0,352 ²
Gizi Normal	6 (35,3%)	9 (52,9%)	
BB Berlebih	10 (58,8%)	7 (41,2%)	
Derajat kontrol asma			
Tidak Terkontrol	7 (41,2%)	3 (17,6%)	0,132 ¹
Terkontrol Sebagian	10 (58,8%)	14 (82,4%)	
Terkontrol Baik	0 (0%)	0 (0%)	
Derajat Obstruksi			
Normal	13 (76,5%)	14 (82,4%)	0,624 ²
Ringan	3 (17,6%)	3 (17,6%)	
Sedang	1 (5,9%)	0 (0%)	
Berat	0 (0%)	0 (0%)	

Ket: ¹Uji *Chi Square/Fisher Exact Test*; ²Uji *Mann Whitney*; ³Uji *Independent t test*; SD=sekolah dasar, SMP=sekolah menengah pertama; SMA=sekolah menengah atas; PT=perguruan tinggi; IMT=indeks massa tubuh

Variabel karakteristik subjek penelitian ini diukur pada masing-masing kelompok dan dibandingkan untuk mendeteksi homogenitas variabel karakteristik dimaksud sebagai syarat kelayakan prosedur penelitian uji klinis. Hasil analisis homogenitas menunjukkan bahwa semua variabel

karakteristik kategorikal memiliki proporsi yang tidak berbeda antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Hasil uji statistik tidak mendapatkan perbedaan yang bermakna pada karakteristik penderita asma alergi berdasarkan jenis kelamin antara dua kelompok ($P=0,714$), berdasarkan usia antara kedua kelompok ($P=0,457$), berdasarkan tingkat pendidikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ($P=0,913$), berdasarkan status pekerjaan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ($P=0,067$), berdasarkan status gizi antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ($P=0,352$), berdasarkan derajat kontrol asma antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ($P=0,132$) dan berdasarkan derajat obstruksi antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ($P=0,624$).

Kadar IL-5 plasma (pg/ml) diukur sebelum diberikan perlakuan dan setelah diberikan perlakuan pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol.

Tabel 2. Kadar IL-5 Plasma Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	IL-5 Pretest	IL-5 Posttest	P	Selisih
Perlakuan	0,044±0,050	0,021±0,011	0,049 ²	-0,023±0,049
Kontrol	0,039±0,042	0,034±0,041	0,398 ²	-0,006±0,046
P	0,971 ¹	0,354 ¹		0,489 ¹

Ket: ¹Uji *Mann-Whitney* ²Uji *Wilcoxon* IL=interleukin

Pada kelompok perlakuan, sebelum diberikan quercetin 1x500 mg didapatkan kadar IL-5 plasma memiliki rerata 0,044±0,050. Sedangkan pada kelompok kontrol sebelum diberikan perlakuan terapi standar asma didapatkan kadar IL-5 plasma memiliki rerata 0,034±0,041 (Tabel 2). Tidak ada perbedaan yang bermakna kadar IL-5 plasma sebelum perlakuan pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ($P=0,971$).

Pada kelompok perlakuan, setelah diberikan perlakuan quercetin 1x500 mg selama 28 hari didapatkan kadar IL-5 plasma memiliki rerata 0,021±0,011. Sedangkan kelompok kontrol setelah diberikan perlakuan terapi standar asma selama 28 hari didapatkan kadar IL-5 plasma memiliki rerata 0,034±0,041. Setelah pemberian terapi tambahan quercetin pada kelompok perlakuan terdapat penurunan yang bermakna kadar IL-5 plasma ($P=0,049$). Sementara pada kelompok kontrol,

setelah pemberian terapi standar asma terdapat penurunan kadar IL-5 plasma namun tidak bermakna ($P=0,398$).

Perubahan kadar IL-5 plasma (delta IL-5 plasma) merupakan selisih jumlah kadar IL5 plasma sebelum perlakuan dengan kadar IL-5 plasma setelah perlakuan. Delta IL-5 plasma pada kelompok perlakuan memiliki nilai $-0,023\pm 0,049$ berarti pada kelompok perlakuan IL-5 plasma mengalami penurunan setelah perlakuan. Sementara pada kelompok kontrol delta IL-5 plasma memiliki rerata $-0,006\pm 0,046$ juga mengalami penurunan setelah mendapatkan perlakuan terapi standar asma. Meskipun tidak bermakna secara statistik ($P=0,489$) dapat dilihat bahwa penurunan IL-5 plasma kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan kelompok kontrol yang menunjukkan quercetin dapat berperan menurunkan kadar IL-5 plasma pada penderita asma alergi.

Kadar eosinofil darah (mikro liter) diukur sebelum diberikan perlakuan dan setelah perlakuan baik pada kelompok perlakuan dan kontrol (Tabel 3).

Tabel 3. Kadar Eosinofil Darah Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	Eosinofil Pretest	Eosinofil Posttest	P	Selisih
Perlakuan	3,71±2,62	2,54±1,88	0,040 ³	-1,18±2,17
Kontrol	4,86±3,73	5,58±4,10	0,267 ²	0,72±2,75
P	0,459 ¹	0,012 ¹		0,019 ¹

Ket: ¹ Uji Mann Whitney ² Uji Wilcoxon ³ t-test dependent

Pada kelompok perlakuan, sebelum diberikan quercetin 1x500 mg didapatkan kadar eosinofil darah memiliki rerata $3,71\pm 2,62$ sedangkan kelompok kontrol sebelum perlakuan terapi standar asma didapatkan nilai kadar eosinofil darah memiliki rerata $4,86\pm 3,73$. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sebelum perlakuan ($P=0,459$).

Pada kelompok perlakuan, setelah diberikan quercetin 1x500 mg selama 28 hari didapatkan nilai kadar eosinofi darah memiliki rerata $2,54\pm 1,88$ sedangkan kelompok kontrol setelah perlakuan terapi standar asma didapatkan rerata kadar eosinofil darah $5,58\pm 4,10$. Terdapat perbedaan yang bermakna kadar eosinofil darah antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah perlakuan

($P=0,012$). Setelah diberikan terapi tambahan quercetin 1x500 mg selama 28 hari pada kelompok perlakuan, kadar eosinofil darah cenderung menurun secara bermakna ($P=0,040$). Pada kelompok kontrol, setelah diberikan terapi standar asma kadar eosinofil darah cenderung meningkat meskipun tidak bermakna ($P=0,267$).

Delta kadar eosinofil darah pada kelompok perlakuan memiliki nilai $-1,18\pm 2,17$ sedangkan delta kadar eosinofil darah kelompok kontrol memiliki nilai $0,72\pm 2,75$. Terdapat pengaruh yang bermakna penurunan kadar eosinofil darah pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol ($P=0,019$).

Pada kelompok perlakuan, sebelum diberikan quercetin 1x500 mg didapatkan nilai %VEP₁ memiliki rerata $62,57\pm 23,76$ sedangkan kelompok kontrol sebelum perlakuan terapi standar asma didapatkan nilai %VEP₁ memiliki rerata $76,28\pm 22,53$ (Tabel 4). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sebelum perlakuan ($P=0,094$).

Setelah diberikan quercetin 1x500 mg pada kelompok perlakuan didapatkan nilai %VEP₁ memiliki rerata $78,63\pm 28,11$ sedangkan pada kelompok kontrol setelah perlakuan terapi standar asma didapatkan nilai %VEP₁ memiliki rerata $88,54\pm 24,27$. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah perlakuan ($P=0,196$).

Tabel 4. Nilai %VEP₁ Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	%VEP ₁ Pretest	%VEP ₁ Posttest	P	Selisih
Perlakuan	62.57±23.76	78.63±28.11	0,001 ³	16.06±16.25
Kontrol	76.28±22.53	88.54±24.27	0,001 ⁴	12.26±11.96
P	0,094 ¹	0,196 ²		0,502 ²

Ket: ¹ t-test independent; ² Uji Mann-Whitney; ³ Uji Wilcoxon; ⁴ t-test dependent; VEP₁=volume ekspirasi paksa detik pertama

Setelah diberikan terapi tambahan quercetin 1x500 mg selama 28 hari pada kelompok perlakuan, nilai %VEP₁ cenderung meningkat secara signifikan ($P=0,001$). Pada kelompok kontrol, setelah diberikan terapi standar asma nilai %VEP₁ juga meningkat secara signifikan ($P=0,001$). Delta nilai %VEP₁ pada kelompok perlakuan memiliki nilai $16,06\pm 16,25$ sedangkan delta nilai %VEP₁ kelompok kontrol memiliki nilai $12,26\pm 11,96$ ($P=0,502$).

Skor ACT dalam penelitian ini digunakan untuk mengukur perbaikan klinis penderita asma. Pada kelompok perlakuan, sebelum diberikan quercetin 1x500 mg didapatkan rerata skor ACT 14,71±4,74 sedangkan pada kelompok kontrol sebelum perlakuan terapi standar asma didapatkan rerata skor ACT 16,59±3,47 (Tabel 5). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sebelum perlakuan ($P=0,321$).

Setelah diberikan quercetin 1x500 mg pada kelompok perlakuan didapatkan rerata skor ACT 21,41±3,34 sedangkan pada kelompok kontrol setelah perlakuan terapi standar asma didapatkan rerata skor ACT 21,71±3,08. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah perlakuan ($P=0,802$). Setelah diberikan terapi tambahan quercetin 1x500 mg selama 28 hari pada kelompok perlakuan, skor ACT cenderung meningkat secara bermakna ($P=0,0001$). Pada kelompok kontrol, setelah diberikan terapi standar asma skor ACT juga meningkat secara bermakna ($P=0,0001$).

Tabel 5. Skor ACT Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	Skor ACT Pretest	Skor ACT Posttest	P	Selisih
Perlakuan	14,71±4,74	21,41±3,34	0,0001 ¹	6,71±2,66
Kontrol	16,59±3,47	21,71±3,08	0,0001 ¹	5,12±3,04
P	0,321 ²	0,802 ²		0,039 ²

Ket: ¹Uji Wilcoxon; ²Uji Mann-Whitney; ACT=asthma control test

Delta skor ACT pada kelompok perlakuan memiliki nilai 6,71 ±2,66 sedangkan delta skor ACT kelompok kontrol memiliki nilai 5,12±3,04 ($P=0,039$). Hal ini dapat diartikan bahwa terdapat pengaruh yang bermakna peningkatan skor ACT pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

PEMBAHASAN

Penatalaksanaan asma bertujuan untuk mencapai keadaan asma terkontrol sehingga kualitas hidup pasien meningkat. Strategi penatalaksanaan asma yaitu dengan cara non-farmakologi dan farmakologi. Penderita asma kadang menunjukkan kondisi gejala klinis tidak terkontrol meskipun telah menggunakan terapi

pengontrol dengan adekuat salah satunya adalah kortikosteroid inhalasi. Hal ini disebabkan cara pemakaian inhaler yang salah sehingga dosis kortikosteroid yang masuk ke dalam saluran napas tidak adekuat. Pemberian terapi tambahan pada keadaan ini diperlukan untuk mengontrol asma salah satunya quercetin yang dapat menurunkan hiperresponsif saluran napas dan menurunkan respons inflamasi dengan menurunkan eosinofil sehingga dapat mengontrol gejala asma.^{5,6,8}

Penderita asma lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki sesuai dengan penelitian De Nijs dkk tahun 2013 menyebutkan bahwa penderita asma ditemukan 20% lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki, berhubungan dengan pengaruh hormon estrogen dan setelah pubertas disebabkan kaliber jalan napas lebih kecil.¹³

Nilai rerata usia penderita pada kelompok perlakuan yaitu 49,76±14,23 tahun sedangkan kelompok kontrol rerata usia 53,88±17,48 tahun. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Muharrom tahun 2017 yaitu rerata umur asma 51,31±16,55 tahun.¹⁴

Sebaran tingkat pendidikan pada subjek penelitian telah homogen sehingga tidak akan mempengaruhi hasil penelitian. Subjek pada kedua kelompok pada penelitian paling banyak tidak bekerja (47,1%). Penelitian Eagen dkk tahun 2004 melaporkan bahwa insidens kumulatif asma lebih banyak dialami pada subjek dengan tingkat pendidikan rendah dan status ekonomi rendah.¹⁵

Hasil penelitian ini menunjukkan status gizi pada kelompok perlakuan lebih banyak berat badan berlebih. Penelitian Holguin dkk tahun 2013 menyatakan bahwa kejadian asma berkaitan dengan peningkatan IMT dan obesitas karena obesitas mempengaruhi stress oksidatif di saluran napas. Penderita mengalami penurunan kadar *L-arginine* dan peningkatan *asymmetric dimethyl arginine* (ADMA) yang mengganggu produksi *nitric oxide*.¹⁶

Hasil penelitian menunjukkan penurunan kadar IL-5 plasma pada ($P=0,049$). Kadar IL-5 plasma pada kelompok kontrol sebelum dan

sesudah perlakuan juga menurun tapi tidak bermakna ($P=0,398$). Interleukin-5 *pretest* dan *posttest* terapi pada kelompok perlakuan lebih menurun dibandingkan kelompok kontrol. Meskipun tidak ada perbedaan yang bermakna ($P=0,489$), penelitian ini menunjukkan ada pengaruh pemberian quercetin terhadap penurunan inflamasi saluran napas pada penderita asma. Penelitian Overman dkk pada tikus yang diberi quercetin 10 mg/kg/hr selama 28 hari setelah diberikan sensitisasi antigen berasal dari telur ayam ovalbumin (OVA) menunjukkan penurunan IL-5 dan eosinofil darah sehingga menurunkan hiperresponsivitas saluran napas akibat induksi alergen.¹⁷

Terjadinya penurunan IL-5 pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol disebabkan kortikosteroid dan quercetin mempunyai mekanisme kerja yang sama yaitu menurunkan sitokin proinflamasi. Kortikosteroid terikat pada reseptor glukokortikoid akan menimbulkan perubahan struktur pada reseptor glukokortikoid sehingga terjadi disosiasi molekul *chaperone* kemudian memindahkan kompleks reseptor glukokortikoid ke inti sel dan terikat pada *glukokortikoid receptor elemen* (GRE) di DNA. Proses tersebut mengaktifkan transkripsi gen anti-inflamasi seperti *anexin 1*, *secretory leucoprotease inhibitor*, IL-10 dan inhibitor Nfκβ. Kortikosteroid menghambat faktor transkripsi proinflamasi meliputi AP-1 dan Nf-kβ yang mengatur pengkodean protein inflamasi seperti sitokin, enzim proinflamasi, molekul adhesi dan reseptor inflamasi. Pada kelompok perlakuan diberikan terapi standar berupa kortikosteroid inhalasi ditambah dengan quercetin sehingga membuat IL-5 mengalami penurunan lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol diduga karena akibat efek sinergistik keduanya.^{8,11,12,18}

Pada penelitian ini, kadar eosinofil darah kelompok perlakuan terjadi penurunan yang bermakna pada kondisi setelah perlakuan. Nilai rerata besar perubahan kadar eosinofil darah (selisih *post-pre*) rata-rata $-1,18 \pm 2,17\%$ atau terdapat penurunan kadar eosinofil darah sebesar 31,5%. Setelah perlakuan standar pada kelompok kontrol

kadar eosinofil darah cenderung mengalami peningkatan signifikan ($P>0,05$). Nilai rerata besar perubahan kadar eosinofil darah (selisih *post-pre*) rerata $0,72 \pm 2,75\%$ atau terdapat peningkatan kadar eosinofil darah sebesar 14,8%. Keadaan ini mungkin disebabkan karena eosinofil yang distimulus *CC-chemokine ligand 11* (CCL-11) dan berikatan dengan CCR-3 berperan sebagai kemoatraktan yang dihasilkan sel epitel saluran napas. Sel epitel saluran napas menghasilkan CCL-11 yang belum terstimulasi. Jaringan paru pada orang normal tidak terdapat CCL-11. Peran dari CCL-11 yaitu menstimulus fibroblast dan meningkatkan respons toleransi terhadap cedera hyperoxic. Pada penderita asma peran dari CCL-11 sebagai kemoatraktan eosinofil menuju jaringan sel epitel sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan dan *remodelling* saluran napas.¹⁹

Delta kadar eosinofil darah kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada penelitian ini menunjukkan perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Hal ini sesuai dengan penelitian Overman dkk pada tikus yang diberi quercetin 10 mg/kg/hr selama 28 hari setelah diberikan sensitisasi antigen berasal dari telur ayam *ovalbumine* (OVA) menunjukkan penurunanan IL-5 dan eosinofil darah sehingga menurunkan hiperresponsivitas saluran napas akibat induksi alergen. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan teori Barnes tahun 2008 menyatakan bahwa IL-5 menyebabkan inflamasi eosinofil. Eosinofil teraktivasi mampu mensekresi sejumlah mediator inflamasi yang berhubungan dengan patogenesis asma. Menurunnya IL-5 akan menurunkan jumlah eosinofil. Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian quercetin pada kelompok perlakuan menurunkan kadar eosinofil darah.^{17,19}

Pada penelitian ini terjadi peningkatan %VEP₁ kelompok perlakuan ($P=0,001$) dan juga pada kelompok kontrol ($P=0,001$). Hasil penelitian ini terdapat pengaruh yang bermakna pada pemberian quercetin 500 mg terhadap peningkatan %VEP₁ antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol meskipun perbedaan antar

keduanya tidak bermakna ($P=0,502$).

Pemberian quercetin 500 mg sebagai antiinflamasi akan mengurangi obstruksi saluran napas yang ditandai dengan peningkatan nilai %VEP₁. Tingkat inflamasi, fibrosis dan eksudasi di lumen saluran napas berkorelasi dengan nilai %VEP₁. Hal ini sesuai dengan penelitian Fortunato dkk tahun 2012 menyatakan peran quercetin dalam modulasi sel inflamasi dan sel struktural serta sebagai antiinflamasi yang menekan produksi sitokin proinflamasi, dapat memperbaiki kondisi obstruksi saluran napas dan fungsi paru pada penderita asma.¹²

Penelitian ini menunjukkan telah terjadi peningkatan skor ACT yang bermakna ($P=0,0001$) pada kelompok perlakuan dan kontrol. Delta ACT kelompok perlakuan antara kedua kelompok ($P=0,039$) menunjukkan perbedaan bermakna. Peningkatan skor ACT pada kelompok perlakuan lebih baik dibandingkan kelompok kontrol disebabkan pemberian quercetin.

Menurunnya mediator inflamasi pada mekanisme aksi quercetin akan menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas dan hipersekresi mukus sehingga mengurangi hambatan aliran udara dan terjadi perbaikan klinis yang ditandai dengan peningkatan skor ACT. Penelitian ini tidak dapat dibandingkan dengan penelitian sebelumnya karena belum pernah ada penelitian tentang penilaian skor ACT pada penderita asma alergi dengan pemberian terapi tambahan quercetin.^{8,9}

Keterbatasan penelitian ini yaitu subjek penelitian tidak dapat mengendalikan asupan makanan yang mengandung quercetin yang dapat mempengaruhi hasil penelitian dan penggunaan kortikosteroid inhalasi dengan quercetin dapat menurunkan gen proinflamasi (IL-5) sehingga menurunkan kadar kedua kelompok oleh karena itu diperlukan petanda lain sebagai pembanding untuk melihat pengaruh quercetin.

KESIMPULAN

Pemberian quercetin pada penderita asma alergi menurunkan kadar IL-5 plasma meskipun tidak

bermakna tetapi menurunkan kadar eosinofil darah secara bermakna. Pemberian quercetin mempunyai peran dalam menurunkan respons inflamasi alergi dan bermanfaat dalam memperbaiki fungsi paru dengan meningkatnya %VEP₁. Pemberian quercetin dapat menurunkan respons inflamasi sehingga terjadi perbaikan fungsi paru dan perbaikan klinis tingkat kontrol asma secara bermakna.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Asma Pedoman Diagnosis Dan Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2004.
2. Grippi M. Milestones in the history of pulmonary medicine. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI SR, editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p.34–60.
3. Kementerian Kesehatan RI. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset kesehatan dasar (Riskedas) 2013. [cited 2018 May 26]. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/gerenal/Hasil%20Riskedas%202013.pdf>.
4. Subbaro P, Mandhane PJ, Sears M. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. Canadian Medical Association Journal. 2009;9:181-90.
5. Global Initiative for Asthma 2018. Global strategy for asthma management and prevention. Cape Town: GINA Executive Committee University of Cape Town Lung Institute.
6. Woodruff PG, Bhakta NR FJ. Asthma pathogenesis and phenotypes. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Murray JF NJ, ed. Murray & nadel's textbook of respiratory medicine. 6th editors. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010.p.713-30.
7. Khan MA. Inflammation signals airway smooth muscle cell proliferation in asthma pathogenesis. Multidiscip Respir Med. 2013;8:1-5.

8. Lakhanpal P RD. Quercetin: a versatile flavonoid. *Internet J Med Updat.* 2007;2(2):22-37.
9. Bu T, Mi Y, Zeng W ZC. Protective effect of quercetin on cadmium-induced oxidativetoxicity on germ cells in male mice. *Anat Rec.* 2011;526(268):520-26.
10. Weinberger ES, Cockrill B MJ. Asthma. In: Weinberger ES, Cockrill B MJ, ed. *Principles of pulmonary medicine.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.p. 73-90.
11. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. *Eur Respir Mon.* 2003;23:84-113.
12. Fortunato LR, Alves CDF, Teixeira MM RA. Quercetin: a flavonoid with the potential totreat asthma. *Brazilian J Pharm Sci.* 2012;48(4):12-19.
13. De Nijs SB, Venekam LN, Bel EH. Adult onset asthma: is it really different?. *Eur Respir Rev.* 2013;22(147):44-52.
14. Muharrom A. Pengaruh Alfa Tokoferol Terhadap Kadar Interleukin-5 Plasma, Eosinofil Absolut Darah, %VEP₁ dan Perbaikan Klinis Pada Penderita Asma Alergi. [Tesis]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret; 2017.
15. Eagen TM, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS. The effect of educational level on the incidence of asthma and respiratory symptoms. *Respir Med.* 2004;98(8):703-6 .
16. Holguin F, Comhair SAA, Hazen SL, Powers RW, Khatri SS, Bleecker ER, et al. An association between L-Arginine/asymmetric dimethyl arginine balance, obesity and the age of asthma onset phenotype. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:153-9.
17. Overman A, Chuang CC MM. Quercetin attenuates inflammation in human macrophages and adipocytes exposed to macrophage- conditioned media. *Int J Obes.* 2011;35(9):1165-7.
18. Ozgen S, Kilinc OK SZ. Antioxidant activity of quercetin: a mechanistic review. *Turkish J Agric.* 2016;4(12):1134-38.
19. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:183-92.

Perbedaan Ekspresi miRNA-126 dan Interleukin (IL)-13 Pada Pasien Asma Terkontrol Penuh dan Tidak Terkontrol Penuh

Yulia Kartina, Susanthy Djajalaksana, lin Noor Chozin, Harun Al Rasyid

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

Abstrak

Latar Belakang: Penemuan penting dalam beberapa dekade terakhir ini dibidang biologi dan kesehatan adalah ditemukannya micro-RNA, salah satunya adalah miRNA-126 yang terlibat dalam regulasi interleukin-13 (IL-13) dan respons sel T helper 2 (Th2). Tujuan penelitian adalah membuktikan perbedaan ekspresi miRNA-126 dan IL-13 serum pada kelompok asma terkontrol penuh dan tidak terkontrol penuh serta menganalisis hubungan antara ekspresi miRNA-126 dengan IL-13 pada kedua kelompok.

Metode: Studi kasus kontrol dilakukan pada 36 pasien asma stabil yang berkunjung ke poli paru RSUD Saiful Anwar Malang dari bulan September 2018 sampai Maret 2019. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu 18 orang pada kelompok asma terkontrol penuh dan 18 orang pada kelompok asma tidak terkontrol penuh. Dilakukan pengukuran ekspresi miRNA-126 dengan metode quantitative polymerase chain reaction (q-PCR) dan IL-13 dengan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Hasil: Ekspresi miRNA-126 lebih tinggi pada kelompok kontrol ($3,499 \pm 2,99$) dibandingkan pada kelompok kasus ($2,719 \pm 2,73$), namun perbedaan ini tidak bermakna ($P=0,273$). Kadar IL-13 lebih tinggi pada kelompok kasus ($17,285 \pm 9,37$) daripada kelompok kontrol ($11,681 \pm 5,22$) dengan perbedaan yang bermakna ($P=0,009$). Namun tidak terdapat hubungan antara ekspresi miRNA-126 dengan kadar IL-13 pada kedua kelompok.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan bermakna kadar IL-13 pada kedua kelompok yaitu kadar pada kelompok kasus lebih tinggi, namun tidak terdapat perbedaan bermakna ekspresi miRNA-126. Tidak ada hubungan antara ekspresi miRNA-126 dengan kadar IL-13 pada kedua kelompok. (*J Respir Indo.* 2020; 40(1): 24-32)

Kata kunci: asma, miRNA-126, interleukin-13

Differences in the Expression of miRNA-126 and Interleukin (IL)-13 in Fully Controlled and Not Fully Controlled Asthma Patients

Abstract

Backgrounds: Important finding in the last decades in the field of biology and medicine are micro-RNA (miRNA), including miRNA-126 that are involved in the regulation of interleukin-13 (IL-13) and the T helper 2 cell (Th2) response, the key components of the asthmatic response. The aim of this study is to find the difference in the expression of miRNA-126 and IL-13 serum in fully controlled and not fully controlled groups of stable asthma patients and analyze the relationship between them.

Methods: Case-control studies was conducted in 36 stable asthma patients who visited pulmonary outpatient clinic Saiful Anwar Hospital from September 2018 to March 2019. Subjects were divided into 2 groups, each group consisted of 18 fully controlled asthma and 18 not fully controlled asthma patients. The expression of miRNA-126 was measured by the quantitative polymerase chain reaction (q-PCR) and IL-13 using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Results: The expression of miRNA-126 was higher in the control group (3.499 ± 2.99) than case group (2.719 ± 2.73), but the difference was not significant ($P=0.273$). The IL-13 levels were higher in the case group (17.285 ± 9.37) than control group (11.681 ± 5.22), and the difference was significant ($P=0.009$). However, there was no relationship between the expression of miRNA-126 and IL-13 levels in both groups.

Conclusions: There were differences in IL-13 levels, but there were no differences in the expression of miRNA-126 in the two groups. There was no relationship between miRNA-126 expression and IL-13 levels in both groups. (*J Respir Indo.* 2020; 40(1): 24-32)

Keywords: asthma, miRNA-126, interleukin-13

PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit kronik serius yang dapat menyerang semua golongan umur baik di negara maju maupun di negara berkembang. Prevalensi asma di seluruh dunia mencapai 300 juta, dan diprediksi akan meningkat hingga 400 juta pada tahun 2025. Prevalensi ini bervariasi di masing-masing negara dan peningkatan prevalensi terutama dijumpai pada negara maju. Di Amerika, prevalensi asma 7,3% pada tahun 2001 dan meningkat menjadi 8,2% pada tahun 2009.¹

Di Indonesia asma termasuk dalam 10 besar penyebab kesakitan dan kematian. Prevalensi penyakit asma di Indonesia sebesar 13 dari 1.000 penduduk pada tahun 1995. Belum ada survei secara nasional di Indonesia. Laporan hasil penelitian mendapatkan prevalensi asma yang sangat bervariasi yang disebabkan oleh perbedaan kriteria definisi asma, metodologi penelitian, etnis, faktor lingkungan dan tempat tinggal serta status sosial ekonomi subjek penelitian.¹

Jika pasien asma sudah dalam masa pengobatan, beratnya asma dinilai berdasarkan gambaran klinis asma dan regimen pengobatan. *Global Initiative for Asthma* (GINA) telah membuat pedoman penatalaksanaan asma yang bertujuan untuk mencapai asma terkontrol. Namun pada kenyataannya pedoman itu tidak diimplementasikan secara efektif dalam praktik sehari-hari sehingga masih banyak terdapat keadaan asma yang tidak terkontrol. Berbagai faktor berperan dalam menyebabkan keadaan asma yang tidak terkontrol, di antaranya adalah usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, kebiasaan merokok, asma derajat berat, penggunaan obat kortikosteroid yang salah, genetik, penyakit komorbid, kepatuhan berobat yang buruk, pengetahuan mengenai asma, dan berat badan berlebih.²

Meskipun pengetahuan mengenai patogenesis asma semakin berkembang dalam beberapa tahun terakhir, meningkatnya insidensi asma dan kematian akibat asma menyebabkan perlunya penelitian lebih lanjut. Penyakit peradangan saluran napas berhubungan erat dengan regulasi

sistem imun, namun semakin banyak bukti menunjukkan bahwa asma juga diatur oleh berbagai microRNA (miRNA). Memahami peran miRNA dalam patogenesis asma juga dapat membantu untuk mengeksplorasi target terapeutik baru.³

miRNA adalah molekul *small non-coding RNA* yang dapat mengatur ekspresi gen. Pemahaman tentang peran miRNA menjadi lebih jelas, yaitu turut berperan dalam patogenesis penyakit paru seperti fibrosis paru, kanker paru, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan asma. Penelitian-penelitian lebih lanjut mengenai peran miRNA ini dapat memberi kita perspektif baru mengenai alat terapi dan diagnostik asma.⁴

Telah dilakukan sejumlah penelitian di bidang miRNA yang melibatkan miRNA spesifik di patofisiologi asma, salah satunya adalah miRNA-126 yang berubah ekspresinya pada kondisi asma. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa inflamasi pada asma dihubungkan dengan peningkatan miRNA-126.⁵⁻⁷ Ekspresi miRNA-126 meningkat di jaringan dinding saluran napas model tikus asma dibandingkan yang tidak asma, dan penghambatan ekspresinya secara signifikan menurunkan pengambilan eosinofil intraepitel.⁸

Berbeda dengan penelitian di atas, hasil yang berlawanan ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan oleh Soujalehto (2014) yang menyatakan bahwa subjek asma memiliki miRNA-126 yang lebih rendah daripada subjek kontrol. Penelitian tersebut menguji 6 miRNA yang diakui terlibat dalam patogenesis asma dan miRNA-126 salah satu yang menurun ekspresinya pada pasien asma dibandingkan kontrol.⁹ Berdasarkan hasil-hasil penelitian tersebut diperlukan penelitian untuk mengetahui ekspresi miRNA-126 dan interleukin-13 (IL-13) mRNA pada pasien-pasien asma yang terkontrol penuh dan tidak terkontrol penuh, sehingga hasilnya dapat dijadikan dasar sebagai target terapi asma.

METODE

Penelitian dengan menggunakan desain studi kasus kontrol dilakukan pada pasien asma bronkial

stabil yang berkunjung di Poli Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Subjek dibagi dalam kelompok terkontrol penuh (kontrol) dan tidak terkontrol penuh (kasus) untuk mengetahui peranan ekspresi miRNA-126 dan kadar IL-13. Pengambilan sampel dilakukan bulan September 2018 sampai dengan Maret 2019.

Sampel diperoleh secara konsekutif pada pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Setiap prosedur penelitian telah disetujui oleh komite etik. Pasien secara sukarela berpartisipasi dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*. Sampel dibagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok kontrol atau kelompok asma terkontrol penuh, adalah kelompok pasien penderita asma yang terkontrol penuh dengan nilai *Asthma Control Test* (ACT) 25, dan kelompok kasus atau kelompok asma tidak terkontrol penuh, yaitu kelompok pasien penderita asma yang terkontrol sebagian dan tidak terkontrol dengan nilai ACT <25.

Termasuk kriteria inklusi adalah penderita asma bronkial stabil yang didiagnosis di poliklinik Paru RSUD dr. Saiful Anwar Malang baik laki-laki maupun perempuan, berusia >18 tahun dan bersedia mengikuti penelitian. Sedangkan pasien akan dieksklusi jika mengalami asma eksaserbasi akut, mempunyai infeksi paru akut, infeksi paru kronik, kanker paru, PPOK, penyakit jantung, penyakit liver, diabetes mellitus (DM), perokok aktif, dan mempunyai indeks massa tubuh (IMT) ≥ 30 kg/m². Sampel sebanyak 18 orang untuk masing-masing kelompok yang memenuhi kriteria inklusi dicatat data dasarnya. Sebagai data penelitian, dilakukan pengambilan sampel darah vena terhadap pasien. Kemudian dilakukan pemeriksaan ekspresi miRNA-126 serum dengan teknik *quantitative polymerase chain reaction* (q-PCR) dan IL-13 serum dengan *Human Interleukin 13* (IL-13) enzyme-linked immunosorbent assay *ELISA Kit* Cat No. MBS77090.

Uji distribusi normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Untuk mengetahui hubungan ekspresi miRNA-126 dan IL-13 dengan status kontrol asma uji *Mann-Whitney* karena data tidak terdistribusi normal. Sementara untuk mengetahui hubungan antara variabel digunakan korelasi Spearman.

HASIL

Selama periode penelitian, melibatkan 36 pasien dengan riwayat diagnosis asma yang memenuhi kriteria inklusi, pasien-pasien tersebut juga dilakukan pemeriksaan spirometri, sudah menggunakan obat pengontrol (LABA+ICS) dan dibagi dalam kelompok kontrol dan kasus. Sebanyak 18 pasien sebagai kelompok kontrol, dan 18 pasien sebagai kelompok kasus (10 pasien asma stabil terkontrol sebagian dan 8 pasien tidak terkontrol), serta bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani surat persetujuan (*informed consent*). Satu sampel dari kelompok kasus dikeluarkan untuk penilaian ekspresi miRNA-126 karena tidak mengekspresikan miRNA-126 pada serum darahnya.

Berdasarkan rekapitulasi data dasar subjek penelitian, maka didapatkan karakteristik sosiodemografi seperti yang tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sosiodemografi dan Klinis Subjek Penelitian

Karakteristik	Kasus (N=18)	Kontrol (N=18)	Total (n=36)	P
Jenis Kelamin				
Pria	2 (11%)	5 (28%)	8 (22%)	0,983
Wanita	16 (89%)	13 (72%)	28 (78%)	
Usia (tahun)				
21 – 30	2 (11%)	4 (22%)	6 (18%)	0,500
31 – 40	5 (28%)	9 (50%)	14 (37%)	
41 – 50	5 (28%)	4 (22%)	9 (25%)	
51 – 60	6 (33%)	1 (6%)	7 (20%)	
Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)				
<18,5	2 (11%)	1 (6%)	3 (8%)	0,255
18,5 – 24,9	12 (67%)	11 (61%)	23 (64%)	
25 – 29,9	4 (22%)	6 (33%)	10 (28%)	
Tingkat Pendidikan				
SD / SMP	2 (11%)	0 (0%)	2 (6%)	0,627
SMA	7 (39%)	6 (33%)	13 (36%)	
Diploma 3	1 (6%)	0 (0%)	1 (3%)	
Sarjana (S1/S2)	8 (44%)	12 (67%)	20 (55%)	
Pekerjaan				
Bekerja	9 (50%)	16 (88%)	25 (69%)	0,629
Tidak bekerja	7 (39%)	1 (6%)	8 (22%)	
Mahasiswa	2 (11%)	1 (6%)	3 (9%)	
Riwayat Atopi Keluarga				
Ada	13 (72%)	16 (89%)	29 (81%)	1,000
Tidak ada	5 (28%)	2 (11%)	7 (19%)	
Riwayat Atopi Lain				
Ada	14 (78%)	15 (83%)	29 (81%)	0,229
Tidak ada	4 (22%)	3 (17%)	7 (19%)	
Jumlah Eosinofil Absolut				
<350	7 (39%)	13 (72%)	20 (56%)	0,907
≥ 350	11 (61%)	5 (28%)	16 (44%)	
VEP ₁				
<80%	14 (78%)	6 (33%)	20 (56%)	0,753
$\geq 80%$	4 (22%)	12 (67%)	16 (44%)	

Ket: SD=sekolah dasar; SMP=sekolah menengah pertama; SMA=sekolah menengah atas; S1=sarjana; S2=magister; VEP₁=volume ekspirasi paksa detik pertama

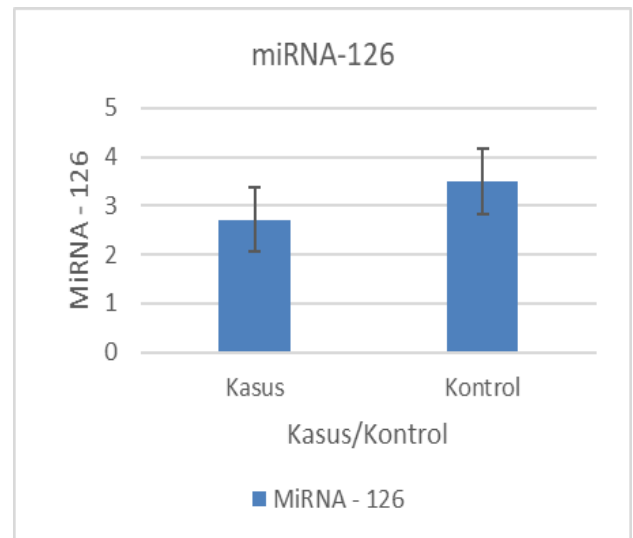
Sebagian besar subjek penelitian adalah perempuan sebanyak 28 orang (78%), dibandingkan laki-laki sebanyak 8 orang (22%). Distribusi usia subjek penelitian paling banyak adalah 31-40 tahun sebanyak 14 orang (37%). Latar belakang pendidikan subjek mulai dari Sekolah Dasar (SD) hingga sarjana. Berdasarkan tingkat pendidikan, sebagian besar subjek penelitian adalah sarjana, yaitu sebanyak 20 orang (55,6%), dan berdasarkan IMT, rerata subjek memiliki berat badan normal yaitu sebanyak 23 orang (64%).

Sebagian besar subjek adalah pekerja yaitu sebanyak 25 orang (65%), diikuti subjek tidak bekerja sebanyak 8 orang (22%) dan terdapat 2 orang subjek penelitian yang berstatus mahasiswa S1. Sebanyak 29 subjek (81%) memiliki riwayat atopi dalam keluarganya dan mempunyai riwayat atopi di tempat lain. Sementara berdasarkan jumlah eosinofil darah absolut, sebanyak 16 subjek (44%) mempunyai jumlah eosinofil >350 sel/ μ l. Pada kelompok kasus, sebagian besar subjek mempunyai nilai volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁) <80%, yaitu 14 subjek (78%), sedangkan pada kelompok kontrol sebagian besar subjek mempunyai nilai VEP₁ >80% yaitu 12 subjek (67 %).

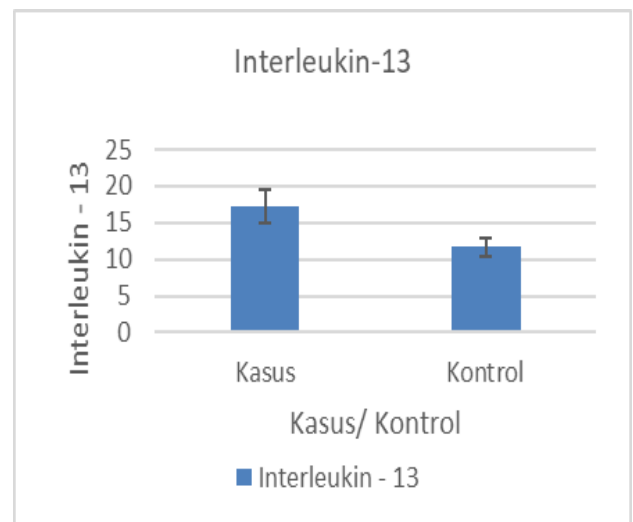
Jumlah data <50 maka yang dijadikan acuan uji normalitas data adalah uji *Shapiro-Wilk*. Satu sampel dari kelompok kasus dikeluarkan dari penelitian karena tidak mengekspresikan miRNA-126. Melalui hasil uji *Shapiro-Wilk*, diketahui bahwa kedua data memiliki nilai $P < 0,05$, maka disimpulkan bahwa data miRNA-126 pada penelitian ini tidak memiliki distribusi normal. Ekspresi miRNA-126 lebih tinggi pada kelompok kontrol ($3,499 \pm 2,99$) dibandingkan kasus ($2,719 \pm 2,73$) (Gambar 1).

Dari uji *Mann-Whitney* didapatkan $P = 0,273$, sehingga disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada ekspresi miRNA-126 baik pada kelompok kontrol maupun kelompok kasus (Tabel 2). Melalui hasil uji *Shapiro-Wilk* diketahui bahwa data pada kelompok kasus memiliki nilai $P < 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data IL-13 pada kelompok kasus pada penelitian ini tidak memiliki distribusi normal, maka uji pengaruh

dilakukan dengan uji *Mann-Whitney*. Kadar IL-13 lebih tinggi pada kelompok kasus ($17,285 \pm 9,37$) dibandingkan pada kelompok kontrol ($11,681 \pm 5,22$) (Gambar 2). Dari hasil uji *Mann-Whitney* didapatkan $P = 0,009$, sehingga disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar IL-13 pada kedua kelompok (Tabel 3).



Gambar 1. Grafik Perbandingan Ekspresi miRNA-126 Pada Kelompok Kontrol dan Kasus.



Gambar 2. Grafik Perbandingan Kadar IL-13 Pada Kelompok Kontrol dan Kasus

Karena data miRNA-126 tidak memiliki distribusi normal, maka uji korelasi yang dipilih adalah uji Spearman. Melalui uji Spearman, didapatkan bahwa ekspresi miRNA-126 memiliki hubungan negatif sangat lemah dengan ekspresi IL-13 ($r = -0,069$), tetapi korelasi ini tidak bermakna secara statistik ($P = 0,785$) (Tabel 4).

Tabel 2. Karakteristik ekspresi miRNA-126

Kelompok	Rerata	Median	SD	Maks	Min	Normalitas	P
Kontrol (n=18)	3,499	2,738	2,99	10,77	0,577	0,017	0,273
Kasus (n=18)	2,719	2,169	2,73	9,75	0,002	0,012	

Tabel 3. Karakteristik kadar IL-13

Kelompok	Rerata	Median	SD	Maks	Min	Normalitas	P
Kontrol (n=18)	11,681	12,03	5,22	22,653	2,503	0,379	0,009
Kasus (n=18)	17,285	15,45	9,37	51,612	10,11	<0,001	

Tabel 4. Uji Spearman antara miRNA-126 dan IL-13 Pada Kelompok Kontrol

		miRNA-126	IL-13
miRNA-126	Koefisien korelasi (r)	1	-0,069
	Sig. (2-tailed)	-	0,785
IL-13	Koefisien korelasi (r)	-0,069	1
	Sig. (2-tailed)	0,785	-

Ket: miRNA=microRNA; IL=interleukin.

Melalui uji Spearman, didapatkan bahwa ekspresi miRNA-126 memiliki hubungan positif lemah dengan ekspresi IL-13 ($r=0,257$), tetapi korelasi ini tidak bermakna secara statistik ($P=0,319$) (Tabel 5).

Tabel 5. Uji Spearman antara miRNA-126 dan IL-13 Pada Kelompok Kasus

		miRNA-126	IL-13
miRNA-126	Koefisien korelasi (r)	1	0,257
	Sig. (2-tailed)	-	0,319
IL-13	Koefisien korelasi (r)	0,257	1
	Sig. (2-tailed)	0,319	-

Ket: miRNA=microRNA; IL=interleukin.

PEMBAHASAN

Distribusi penderita berdasarkan kelompok usia pada penelitian ini menunjukkan gambaran bahwa pada kelompok kasus dan kontrol subjek didominasi usia 31-40 tahun, perempuan lebih banyak daripada laki-laki. Menurut Morris, prevalensi asma lebih besar pada perempuan setelah pubertas, dan mayoritas kasus onset dewasa yang didiagnosis pada orang yang lebih tua dari 40 tahun terjadi pada perempuan. Hal ini karena anak laki-laki lebih mungkin dibandingkan anak perempuan mengalami penurunan gejala pada akhir remaja. Dua per tiga dari semua kasus asma didiagnosis sebelum pasien berusia 18 tahun. Sekitar separuh dari semua anak yang didiagnosis menderita asma mengalami penurunan atau hilangnya gejala pada awal masa dewasa.¹⁰

Dalam penelitian ini sampel dipilih mempunyai IMT <30 kg/m², yang terbanyak adalah antara 18,5-24,9 kg/m² (kriteria *normoweight*), hal ini untuk

menyingkirkan kemungkinan fenotip asma dengan obesitas, serta penyakit kronik terkait obesitas yang dapat mempengaruhi biomarker yang diteliti. Orang dengan obesitas mempunyai kecenderungan untuk mengalami sindrom metabolik. Sindrom metabolik adalah kombinasi dari sejumlah kondisi, yaitu hipertensi, hiperglikemi, hiperkolesterolemia, dan obesitas, yang dialami secara bersamaan.¹¹

Sebagian besar subjek penelitian mempunyai tingkat pendidikan tertinggi adalah sarjana yaitu 20 subjek (55%) pada kedua kelompok dan pada kelompok terkontrol penuh sebanyak 12 subjek. Mencapai dan mempertahankan asma terkontrol merupakan tujuan utama dari penatalaksanaan asma, yaitu kondisi optimal yang memungkinkan pasien asma dapat melakukan aktivitas kehidupannya seperti orang sehat lainnya. Indikator asma terkontrol adalah tidak ada gejala, tidak ada keterbatasan aktivitas, tidak ada gejala pada malam hari, tidak memerlukan obat pelega, fungsi paru normal dan tidak ada serangan asma sepanjang tahun.¹²

Tingkat kontrol asma dapat dicapai dengan pengobatan medikamentosa serta *self management* pasien asma yang baik dan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi tingkat kontrol asma tersebut adalah pengetahuan tentang penyakit asma. Pengetahuan mengenai asma sangat penting dalam mencapai kontrol asma. Pengetahuan pasien tentang penyakit asma merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi tingkat kontrol asma. Pasien asma dengan strata pendidikan tinggi seharusnya mempunyai *self management* yang baik terhadap penyakitnya, sehingga dapat mempertahankan status terkontrol asma. Semakin tinggi tingkat pendidikan seseorang semakin terkontrol asmanya. Seseorang yang memiliki tingkat pendidikan yang lebih tinggi pada umumnya

mempunyai wawasan luas sehingga lebih mudah menyerap dan menerima informasi, serta dapat ikut berperan serta aktif dalam mengatasi masalah kesehatan dirinya.¹³

Sebagian besar subjek penelitian mempunyai riwayat atopi di keluarganya yaitu 29 subjek (81%) dan riwayat atopi lainnya juga sebanyak 29 subjek (81%) baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol. Hal ini serupa dengan penelitian sebelumnya yang mengambil sampel pasien asma stabil di RSSA, yaitu dari keseluruhan subjek penelitian ($n=38$ subjek), 23 subjek (60,53%) memiliki riwayat keluarga asma dan atopi, sedangkan 15 subjek (39,47%) tidak memiliki riwayat keluarga.

Berdasarkan riwayat atopi, sebanyak 31 subjek (81,59%) memiliki riwayat atopi.¹⁴ Atopi didefinisikan sebagai kecenderungan seseorang untuk memproduksi antibodi Imunoglobulin E (IgE) dalam respons terhadap alergen. Sejarah atopi pada awal kehidupan menjadi salah satu faktor risiko terjadinya asma persisten. Survei populasi besar di Amerika Serikat, *The 3rd National Health and Nutrition Examination Survey* menemukan pada kelompok orang berusia 6-59 tahun, sebanyak 56,3% dari asma di Amerika disebabkan karena atopi.¹⁵

Peradangan saluran napas eosinofilik, yang ditunjukkan oleh peningkatan konsentrasi dahak eosinofil, terkait erat dengan risiko eksaserbasi asma berat dan hilangnya kontrol asma dengan inhalasi kortikosteroid, meskipun mekanisme pathogenesis tetap tidak terdefinisi. Penelitian terbaru melaporkan bahwa jumlah eosinofil darah adalah biomarker akurat untuk mengidentifikasi sputum eosinofilia. Dalam suatu penelitian random pada pasien dengan asma eosinofilik, ditemukan peningkatan progresif risiko eksaserbasi pada pasien dengan peningkatan eosinofil darah diatas normal.¹⁶

Sebagian besar subjek asma pada kelompok kasus mempunyai eosinofil darah ≥ 350 sel/mikroliter yaitu 11 subjek (61%), sedangkan sebagian besar subjek asma pada kelompok kontrol mempunyai eosinofil darah < 350 sel/mikroliter yaitu 13 subjek (72%). Hal ini sesuai dengan klinis subjek penelitian yaitu subjek yang mempunyai eosinofil darah ≥ 350

sel/mikroliter adalah yang mempunyai ACT < 25 (asma terkontrol sebagian dan asma tidak terkontrol).

Asma ditandai dengan hambatan aliran udara ekspirasi yang bervariasi sepanjang waktu. Pada waktu yang berbeda, fungsi paru dapat normal sampai obstruksi berat. Variabilitas fungsi paru pada asma yang tidak terkontrol seringkali lebih tinggi daripada asma yang terkontrol. Pada pasien asma, dapat ditemukan nilai VEP₁ yang normal dan dapat pula menurun. Sebagian besar subjek pada kelompok kasus mempunyai nilai VEP₁ $< 80\%$ yaitu sebanyak 14 subjek (78%), hal ini merupakan faktor penyebab meningkatnya risiko eksaserbasi sehingga pasien berada pada keadaan asma tidak terkontrol.¹⁷

Ada beberapa penelitian yang meneliti peran miRNA-126 pada regulasi asma, akan tetapi hasilnya bervariasi. Pada penelitian ini, ekspresi miRNA-126 pada kelompok kontrol ($3,499 \pm 2,99$) lebih tinggi daripada kelompok kasus ($2,719 \pm 2,73$). Namun perbedaan ekspresi miRNA-126 baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol tidak bermakna secara statistik ($P=0,273$). Hasil ini berbeda dengan penelitian sebelumnya. Menurut penelitian yang dilakukan terhadap hewan coba, ditemukan lebih banyak miRNA-126 di jaringan dinding saluran napas pada tikus yang disensitisasi secara kronik dibandingkan pada tikus yang tidak disensitisasi, penghambatan miRNA-126 secara signifikan mengurangi perekrutan eosinofil intraepitel.⁸

Peningkatan kadar miRNA-126 lain dibuktikan oleh Fallahi dkk yang melakukan induksi asma pada tikus dengan sensitisasi ovalbumin.¹⁸ Perbedaan hasil ini dapat dijelaskan karena penelitian tersebut melakukan pengambilan sampel dari jaringan saluran napas, sedangkan sampel pada penelitian ini diambil dari serum. Pada asma terjadi inflamasi yang bersifat lokal, sedangkan kondisi diserum menggambarkan keadaan sistemik, sehingga banyak kemungkinan yang akan mempengaruhi regulasi ekspresi miRNA-126, namun belum ada literatur yang menjelaskan hal tersebut.

Selain itu, penelitian tersebut mengambil sampel pada kondisi pasien asma akut, sedangkan penelitian ini mengambil sampel pasien asma stabil.

Berdasarkan hal tersebut disimpulkan bahwa pada pasien asma terkontrol penuh, ekspresi miRNA-126 lebih tinggi daripada asma tidak terkontrol penuh, dan hasil ini dapat memberikan kontribusi data bahwa ekspresi miRNA-126 meningkat pada serum pasien asma terkontrol penuh daripada asma tidak terkontrol penuh.

Serupa dengan penelitian kami, hasil yang berbeda juga didapatkan pada penelitian Suojalehto dkk (2014) yang menguji 6 miRNA dari biopsi nasal pasien asma dan bukan asma, yang diklaim terkait dengan respons inflamasi atau imunologis alergi dalam penelitian sebelumnya, yaitu let-7e, miR-18a, miR-126, miR-146a, miR-155, dan miR-205. Ekspresi berbeda terdeteksi di 5 dan 6 dari miRNAs tersebut, dan ekspresi miR-126 termasuk ditemukan pada kedua kelompok asma dibandingkan kontrol.⁹

miRNA berfungsi dalam pembungkaman RNA dan pengaturan ekspresi gen pasca-transkripsi. Regulasi miRNA sangat kompleks, 1 messenger RNA (mRNA) dapat diatur oleh banyak miRNA dan satu miRNA berpotensi mengatur banyak transkrip mRNA. miRNA adalah regulator penting dalam perkembangan dan aktivitas dari sistem imun alami dan adaptif, peningkatan miRNA-126 tidak akan terjadi bila TLR4 tidak aktif.⁸

Bila TLR4 teraktivasi oleh allergen, TLR4 akan memberikan signal intraseluler untuk menyebabkan sel Th2 memproduksi sitokin proinflamasi (IL-13), maka miRNA-126 akan meningkatkan ekspresinya untuk meregulasi atau menurunkan TLR4 sehingga produksi IL-13 menurun. Jadi peningkatan ekspresi miRNA-126 akan menyebabkan penurunan kadar IL-13, sehingga asma menjadi terkontrol. Sebaliknya penurunan ekspresi miRNA-126 akan menyebabkan peningkatan kadar IL-13 sehingga asma menjadi tidak terkontrol.

Pada penelitian ini kadar IL-13 pada kelompok kasus ($17,285 \pm 9,37$) lebih tinggi daripada kelompok kontrol ($11,681 \pm 5,22$). Perbedaan kadar IL-13 baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol ini bermakna secara statistik ($P=0,009$). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kadar IL-13 meningkat pada pasien asma.¹⁹

Peningkatan kadar IL-13 juga telah dideteksi dalam saluran napas dan dahak penderita asma, dan *mast cell-derived* IL-13 dan IL-4 telah diamati di sel-sel otot polos saluran napas pasien-pasien asma.²⁰

Konsentrasi IL-13 pada darah perifer meningkat pada pasien asma dan berhubungan dengan beratnya derajat asma, dan konsentrasinya semakin meningkat pada saat eksaserbasi. Interleukin-13 adalah *pleiotropic* Th2 *cytokine* yang telah terbukti menjadi pusat patogenesis asma. Beberapa efek yang paling menonjol dari IL-13 adalah peningkatan diferensiasi sel goblet, aktivasi fibroblas, peningkatan hiperresponsif bronkus, dan *switching* produksi antibodi sel B dari IgM ke IgE.²¹

Relevansi efek ini terhadap asma telah dilakukan dengan hati-hati baik pada model hewan coba maupun pada manusia. Peran IL-13 pada asma telah menjadi biomarker potensial Th2 untuk inflamasi saluran napas, dan aktivitas IL-13, telah diidentifikasi baik pada darah, sputum eosinofil, serum IgE total, dan protein yang berasal dari epitelium bronkus (misalnya, serum periostin).²¹ Bahkan telah dikembangkan beberapa anti IL-13 yang dilaporkan telah mampu mengurangi tingkat keparahan asma dan tingkat eksaserbasi, misalnya Anrukinzumab, Lebrikizumab dan Tralokinumab.

Pada kelompok kontrol ekspresi miRNA-126 lebih tinggi, sedangkan kadar IL-13 lebih rendah. Sedangkan pada kelompok kasus ekspresi miRNA-126 lebih rendah dan kadar IL-13 lebih tinggi. Namun ekspresi miRNA-126 dengan IL-13 pada kelompok kontrol maupun kelompok kasus ini secara statistik tidak berhubungan.

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu semua populasi adalah pasien asma stabil, sehingga tidak bisa dibandingkan dengan kontrol sehat. Kemudian sampel yang diambil adalah darah vena, sedangkan banyak faktor yang dapat mempengaruhi kondisi sistemik walaupun sudah diminimalkan dengan kriteria eksklusi, sehingga diperlukan penelitian lain yang membandingkan miRNA pada jaringan saluran napas.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan bermakna kadar IL-13 pada kedua kelompok yaitu pada kelompok asma tidak terkontrol penuh kadarnya lebih tinggi daripada asma terkontrol penuh. Sedangkan ekspresi miRNA-126 lebih tinggi pada kelompok asma terkontrol penuh daripada kelompok asma tidak terkontrol penuh, namun perbedaan ini tidak bermakna. Serta tidak ada hubungan antara ekspresi miRNA-126 dengan kadar IL-13 pada kedua kelompok.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ratnawati. Editorial: Epidemiology of asthma. *J Respir Indo*. 2011;31:172-5.
2. Atmoko W, Faisal HKP, Bobian ET, Adisworo MW, Yunus F. Prevalens asma tidak terkontrol dan faktor-faktor yang berhubungan dengan tingkat kontrol asma di Poliklinik Asma Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta. *J Respir Indo*. 2011;31:53-60.
3. Angulo M, Lecuona E, Sznajder JI. Role of MicroRNAs in lung disease. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:325-30.
4. Greene CM, Gaughan KP. microRNAs in asthma: potential therapeutic targets. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19: 66–72.
5. Corren J. Role of Interleukin-13 in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13:415-20.
6. Garbacki N, Di Valentin E, Huynh-Thu VA, Geurts P, Irrthum A, et al. MicroRNAs profiling in murine models of acute and chronic asthma: a relationship with mRNAs targets. *PLoS One*. 2011;6:e16509.
7. Kabesch M, Adcock IM. Epigenetics in asthma and COPD. *Biochimie*. 2012;94:2231-41.
8. Collison A, Herbert C, Siegle JS, Mattes J, Foster PS, et al. Altered expression of microRNA in the airway wall in chronic asthma: miR-126 as a potential therapeutic target. *BMC Pulm Med*. 2011;11:29-34.
9. Suojalehto H, Lindström I, Majuri ML, Mitts C, Karjalainen J, et al. Altered microRNA expression of nasal mucosa in long-term asthma and allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;163:168–78.
10. Morris MJ. Asthma. [Internet]. 2017 [cited 20 March 2018] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/296301-overview>.
11. Wang S. Metabolic Syndrome. [Internet]. 2017. [cited 5 May 2018] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/165124-overview>.
12. Amin M, Djajalaksana S, Wiyono WH, Yunus F, Suradi, et al. Asma; pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia, 2nd Ed. 2018. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. p.30-6.
13. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Vancouver: GINA Board, 2017.
14. Rahayu. Hubungan tingkat kontrol asma dan kualitas hidup penderita asma yang berobat di RSUD Dokter Soedarso Pontianak pada bulan Maret sampai dengan Mei tahun 2012. *Jurnal Untan*. 2013;3:1-17.
15. Yuliati D, Djajalaksana S, Al Rasyid H. Increasing level of interleukin-10, interleukin-17 and ACT scoring in asthma bronchial patient with vitamin D deficiency after 2 months supplementation of 800 IU vitamin D. *J Respir Indo*. 2014;19:6.
16. Comberiati P, Cicco ME, D’Elios S, Peroni DG. How much asthma is atopic in children? *Front Pediatr*. 2017;5:122.
17. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. 2015. *Lancet Respir Med*;3:849-58.
18. Kai W, Qian XU, Qun WU. MicroRNAs and asthma regulation. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015;14:120-5.
19. Fallahi M, Keyhanmanesh R, Khamaneh AM, Saadatlou MAE, Saadat S, Ebrahimi H. Effect of Alpha-Hederin, the active constituent of *Nigella sativa*, on miRNA-126, IL-13 mRNA levels and

- inflammation of lungs in ovalbumin-sensitized male rats. *Avicenna J Phytomed.* 2016;6:77-85.
20. Surjanto E, Purnomo J. Mekanisme seluler dalam patogenesis asma dan rinitis. [Internet]. 2018. [cited 20 March 2018] Available from: http://jurnalrespirologi.org/jurnal/Juli09/MEKANISME%20SELULER%20DALAM%20PATOGENESIS%20ASMA%20DAN%20RINITIS_OK.pdf.
 21. Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/ IL-13/ STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur Respir Rev.* 2010;19:46-54.
 22. Brightling CE, Chanez P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3:692-701.

Korelasi Antara Kadar Debu Kayu dengan Interleukin-8 dalam Serum Darah Pada Pekerja Pengolahan Kayu di Perusahaan X, Tanjung Morawa

Jubilette Windy Hutabarat¹, Nuryunita Nainggolan¹, Amira Permatasari Tarigan¹, Putri Eyanoe²

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

²Departemen Komunitas dan Pencegahan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan

Abstrak

Latar Belakang: Paparan debu kayu dapat merangsang pengeluaran sitokin proinflamasi dan meningkatkan kadar interleukin-8 (IL-8). Debu kayu yang merupakan benda asing dalam tubuh akan mengalami fagositosis oleh makrofag dan makrofag akan mengeluarkan mediator seperti kemokin, sitokin, dan chemoattractants yang dapat menyebabkan peradangan. Durasi paparan, jumlah dan ukuran debu kayu yang terhirup ke dalam saluran pernapasan pekerja industri kayu dikaitkan dengan berbagai gangguan paru seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), asma kerja, rinitis alergi, penurunan fungsi paru, dan fibrosis paru. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi antara kadar debu kayu dengan IL-8 dalam serum darah pekerja pengolahan kayu di Perusahaan X, Tanjung Morawa-Sumatera Utara.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain potong lintang yang melibatkan 40 pekerja dari 3 lokasi kerja yang berbeda yaitu bagian pemotongan, pengampelasan dan penyusunan. Paparan debu kayu kumulatif dihitung dengan mengukur kadar debu di lokasi kerja menggunakan Dusttrak TSI. Kadar serum IL-8 diukur menggunakan teknik ELISA. Uji korelasi Spearman digunakan untuk menganalisa data yang diperoleh.

Hasil: Dari 40 subjek penelitian, pekerja di bagian pemotongan adalah 15 orang (37,5%), bagian pengampelasan 15 orang (37,5%) dan bagian penyusunan 10 orang (25%). Tingkat rata-rata debu kayu PM_{2,5} adalah 5,23 mg/m³ sedangkan PM₁₀ adalah 8,24 mg/m³ dan tingkat rata-rata IL-8 dalam serum adalah 163,3 ng/L. penelitian ini menemukan bahwa terdapat korelasi yang kuat antara debu kayu dan IL-8 serum ($r=0,683$; $P<0,001$).

Kesimpulan: Terdapat korelasi yang bermakna antara tingginya tingkat debu kayu dan peningkatan kadar IL-8 serum pada pekerja pengolahan kayu. (*J Respir Indo.* 2020; 40(1): 33-8)

Kata kunci: paparan debu kayu, serum interleukin-8

Correlation Between Wood Dust with Interleukin-8 Levels in Blood Serum of Wood Processing Workers at X Company, Tanjung Morawa

Abstract

Backgrounds: Wood dust exposure can stimulate proinflammatory cytokines and increase interleukin-8 (IL-8) levels. Wood dust is a foreign body which will be phagocytosis by macrophages and then macrophages will excrete mediators such as chemokines, cytokines, and chemoattractants which can cause inflammation. Duration of exposure, number and size of wood dust in the respiratory tract of wood industry workers are associated with various pulmonary disorders such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), occupational asthma, allergic rhinitis, decreased pulmonary function and pulmonary fibrosis. The aim this study is determine correlation between wood dust with IL-8 levels in blood serum among wood processing workers at X company, Tanjung Morawa-North Sumatera.

Methods: This study used cross-sectional design which involved 40 workers from 3 different work locations including cutting, sanding and drafting. Cumulative wood dust exposure was calculated by measuring the wood dust level at the work site using Dusttrak TSI. The IL-8 serum levels were measured using the ELISA technique. The Spearman correlation test was used to analyze the data

Results: Out of 40 subjects, workers who worked in the cutting section were 15 people (37.5%), sanding section were 15 people (37.5%) and drafting section were 10 people (25%). The average level of wood dust PM_{2.5} was 5.23 mg/m³ while PM₁₀ was 8.24 mg/m³ and the mean level of IL-8 in serum was 163.3 ng/L. This study found that there is a strong correlation between wood dust and IL-8 serum ($r=0.683$; $P<0.001$).

Conclusions: There was a significant correlation between the high rate of wood dust and the increase in interleukin-8 serum levels of wood processing workers. (*J Respir Indo.* 2020; 40(1): 33-8)

Keywords: wood dust exposure, interleukin-8 serum

Korespondensi: Jubilette Windy Hutabarat

Email: jubilettehutabarat@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit akibat kerja telah menjadi salah satu beban ekonomi utama di setiap negara. Sekitar 91% populasi dunia terpajan polusi udara pada tingkat kualitas udara yang melebihi batas *World Health Organization* (WHO), baik di dalam maupun di luar ruangan. Sebagian besar beban penyakit dialami oleh negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, serta populasi miskin dan terpinggirkan yang cenderung tinggal di dekat jalan yang padat dan lokasi industri yang ditandai dengan tingginya tingkat polusi udara terbuka, dengan jumlah korban terbesar di wilayah Pasifik Barat dan Asia Tenggara.¹

World Health Organization memperkirakan bahwa sekitar 7 juta orang meninggal setiap tahun karena terpajan partikel halus di udara yang tercemar dan menyebabkan penyakit seperti stroke, penyakit jantung, kanker paru, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan infeksi saluran pernapasan, termasuk pneumonia.² Menurut laporan *International Labour Organization* 2013 (ILO 2013), lebih dari 2,3 juta orang meninggal karena penyakit akibat kerja. Gangguan kesehatan akibat pajanan debu kayu merupakan bahaya pekerjaan yang penting. Diperkirakan setidaknya 2 juta orang terpajan debu kayu setiap hari di seluruh dunia.³

Debu organik adalah campuran partikel yang berasal dari tumbuhan, hewan dan mikroorganisme. Pekerjaan dengan risiko pajanan debu organik terutama pekerjaan di industri pertanian dan kayu.⁴ Kayu mengandung mikroorganisme seperti jamur, racun dan zat kimia yang secara bermakna dapat mempengaruhi kesehatan manusia. Pajanan debu kayu jangka panjang dapat memperburuk fungsi paru, meningkatkan prevalensi penyakit pernapasan, meningkatkan insidens kanker dan kematian. Pada umumnya, pajanan tersebut dapat memberikan efek pada sistem pernapasan dengan gejala hidung tersumbat, batuk, sesak napas, dan mengi yang disebabkan inhalasi jangka panjang.⁵

Pajanan debu kayu yang lama dan melebihi standar debu kayu di lingkungan kerja dinilai berdasarkan Peraturan Menteri Tenaga Kerja dan Transmigrasi Republik Indonesia (Permenakertrans

RI) No.5 tahun 2018 tentang Nilai Ambang Batas Faktor Fisika dan Kimia di Tempat Kerja. Peraturan tersebut menyatakan bahwa kadar debu maksimal di tempat kerja untuk kayu keras (*hardwoods*) adalah 1 mg/m³ dan kayu lunak (*softwoods*) adalah 5 mg/m³ dan untuk pekerja yang bekerja 8 jam sehari.⁶ Penelitian ini menggunakan uji kadar debu *particulate matter* (PM) yang merupakan indikator proksi umum untuk polusi udara. *Particulate matter* terdiri dari campuran kompleks partikel padat dan cair dari zat organik dan anorganik yang menggantung di udara. Partikel yang lebih kecil dari PM₁₀ dapat menembus dan berada jauh di dalam paru sedangkan partikel yang lebih merusak kesehatan adalah partikel yang lebih kecil dari PM_{2,5} yang dapat menembus penghalang paru-paru dan memasuki sistem peredaran darah.⁷

Pajanan debu kayu dalam jangka panjang disertai asap rokok dapat menyebabkan sel inflamasi mengeluarkan mediator seperti sitokin, kemokin dan *chemoattractants* yang dapat menimbulkan peradangan. Hal ini menyebabkan terjadinya kaskade inflamasi yang meliputi berbagai jenis sel radang seperti makrofag, neutrofil, limfosit T dan B dan sel epitel serta peningkatan konsentrasi IL-8. Interleukin-8 merupakan keluarga *α-chemokine* dan bertindak sebagai salah satu *chemoattractants* neutrophil yang paling kuat. Pelepasan *chemoattractants* seperti IL-8 dan leukotrin-B₄ (LTB₄) akan menarik neutrofil untuk mengeluarkan enzim proteolitik seperti elastase, proteinase-3, cathepsin G, cathepsin B dan *matrix metalloproteinase* (MMP) yang menyebabkan rusaknya elastisitas jaringan paru.⁸⁻¹⁰

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis korelasi antara tingginya pajanan debu kayu jenis oak dan rambung (kayu keras) dengan kadar IL-8 yang dinilai dari serum darah pekerja industri pengolahan kayu. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan biomarker yang dapat digunakan pada pekerja untuk mendiagnosis peradangan saluran pernapasan yang menunjukkan metabolisme paru-paru mereka dan reaksi toksik atau akibat pajanan debu oleh proses industri saat bekerja

sehingga dapat dilakukan upaya preventif terhadap gangguan fungsi paru yang akan ditimbulkan di masa mendatang.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan menggunakan pendekatan potong lintang dengan mengukur kadar IL-8 serum darah pada pekerja pengolahan kayu Tanjung Morawa, Sumatera Utara dan melihat korelasinya dengan kadar debu di lingkungan kerja. Penelitian dilakukan bulan September sampai Desember 2018. Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah total sampling. Populasi target penelitian adalah semua pekerja industri pengolahan kayu saat penelitian dilakukan. Total subjek penelitian sebanyak 40 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek yang bekerja di bagian pemotongan sejumlah 15 orang, bagian pengamplasan 15 orang dan bagian penyusunan 10 orang.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pekerja berusia 19-51 tahun, telah bekerja di Perusahaan X Tanjung Morawa, Sumatera Utara selama minimal 1 tahun dan bersedia mengikuti penelitian yang dinyatakan secara tertulis setelah mendapatkan penjelasan mengenai penelitian ini (*informed consent*). Kriteria eksklusi yaitu pekerja dengan riwayat penyakit tuberkulosis, diabetes melitus, atau keganasan yang mempengaruhi kadar IL-8 berdasarkan anamnesis. Riwayat penyakit ini didapatkan secara subjektif dengan melakukan wawancara terhadap pekerja, sedang mengkonsumsi obat immunosupresif seperti kortikosteroid dan kemoterapi kanker.

Pengumpulan data dalam penelitian ini dilakukan dengan cara wawancara, pengambilan sampel darah dan pengukuran debu kayu. Data dasar subjek diambil melalui wawancara menggunakan kuisioner. Subjek kemudian menjalani pengambilan sampel darah untuk dilakukan pengukuran kadar IL-8 serum dengan *Kit Human Interleukin-8 enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Pemeriksaan kada IL-8 dilakukan oleh

peneliti bekerja sama dengan laboratorium TPA Universitas Sumatera Utara (USU) sesuai dengan teknik dan prosedur yang biasa dilakukan pada teknik ELISA. Pengukuran kadar debu kayu dilakukan dengan alat Dusttrak TSI 8533 SN 124003 untuk mengukur konsentrasi partikulat PM_{2,5} dan PM₁₀. Prosedur penelitian telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran USU, Medan, Sumatera Utara. Analisis statistik dilakukan dengan Uji Korelasi Spearman menggunakan SPSS dengan nilai $P < 0,05$ menyatakan terdapat hubungan yang bermakna.

HASIL

Diperoleh subjek penelitian sebanyak 40 orang, sebagian besar berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 24 subjek (60,0%). Kelompok usia terbanyak adalah di atas 40 tahun yaitu sebanyak 23 subjek (57,5%). Terdapat 24 subjek (60,0%) dengan indeks massa tubuh (IMT) *normoweight* dan lama pajanan lebih dari 5 tahun. Sebanyak 22 subjek (55,0%) tidak menggunakan alat pelindung diri (APD).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik Demografi		N	%
Jenis Kelamin	Laki-laki	24	60,0
	Perempuan	16	40,0
Usia	<20 tahun	1	2,5
	20–40 tahun	16	40,0
	>40 tahun	23	23,0
Indeks Massa Tubuh	Underweight	11	27,5
	Normoweight	24	60,0
	Overweight	5	12,5
Lama pajanan	>5 tahun	24	60,0
	≤5 tahun	16	40,0
Penggunaan alat pelindung diri	Tidak	22	55,0
	Ya	18	45,0
	Pemotongan	15	37,5
Lokasi Kerja	Pengamplasan	15	37,5
	Penyusunan	10	25,0
	Bukan perokok	14	35,0
Indeks Brinkman	Ringan	1	2,5
	Sedang	2	5,0
	Berat	23	57,5
Gejala	Batuk	20	50,0
	Berdahak	19	47,5
Respiratorik	Napas berbunyi	0	0,0
	Sesak napas	1	0,5
	Dada berat	0	0,0

Subjek yang bekerja di bagian pemotongan dan pengamplasan masing-masing sebanyak 15 orang (37,5%) serta di bagian penyusunan sebanyak 10 orang (25,0%). Pekerja yang merokok dan mempunyai Indeks Brinkman (IB) berat sebanyak 23

subjek (88,0%). Sebagian besar subjek penelitian memiliki keluhan batuk yaitu sebanyak 20 subjek (50,0%). Data karakteristik lainnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Hasil pengukuran kadar debu pada tiga lokasi kerja menunjukkan bahwa PM10 memiliki kadar yang lebih besar dibandingkan PM2,5. Nilai rerata dari PM10 adalah sebesar 8,24 mg/m³ dengan nilai terendah sebesar 6,40 mg/m³ dan nilai tertinggi sebesar 10,10 mg/m³. Hasil pengukuran kadar debu pada 3 lokasi kerja dapat dilihat pada Tabel 2 dan hasil pengukuran kadar IL-8 serum dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 2. Pengukuran Kadar Debu Pada 3 Lokasi Kerja

Kadar debu	Rerata	Median	SD	Min	Maks
PM 2,5 (mg/m ³)	5,23	5,06	0,73	4,24	6,07
PM 10 (mg/m ³)	8,24	7,61	1,53	6,40	10,10

Ket: PM=particulate matter

Berdasarkan analisis, diperoleh nilai $P < 0,001$ dengan $r = 0,683$ yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi bermakna antara kadar debu PM 2,5 dengan kadar IL-8 serum dan korelasi bermakna antara kadar debu PM 10 dengan kadar IL-8 serum pekerja pengolahan kayu. Analisis data juga mendapatkan korelasi Spearman sebesar 0,683 yang menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang kuat.

Tabel 3. Pengukuran Kadar IL-8 serum

Interleukin-8	Rerata	Median	SD	Min	Maks	P	r
Kadar IL-8 (ng/L)*	163,3	142,00	129,53	44,00	669,00	<0,001	0,683

Ket: *Uji Korelasi Spearman

PEMBAHASAN

Interleukin-8 merupakan salah satu sitokin yang diproduksi oleh makrofag dan sel epitel yang memainkan peran penting sebagai penanda inflamasi yang dapat diukur kadarnya dalam sirkulasi selama fase inflamasi akut. Peradangan merupakan konsekuensi penting dari cedera jaringan yang dapat diakibatkan oleh beberapa penyebab seperti infeksi, trauma, neoplasma, dan penyakit autoimun.

Mekanisme ini sangat diatur oleh molekul kecil yang disebut kemokin, yang mengendalikan pengangkutan berbagai jenis leukosit melalui interaksi dengan reseptor transmembran. Sumber

utama sitokin di paru adalah sel epitel, sel endothelial, fibroblas, dan sel inflamasi. Debu dan sitokin berperan pada proses peradangan sebagai mediator berbagai efek toksikologi dan patologis. Sitokin secara klinis digunakan sebagai marker diagnostik non-invasif, yang digunakan untuk memperkirakan prognosis penyakit dan memonitor respons pengobatan.¹¹

Interleukin memiliki peranan penting dalam amplifikasi respons inflamasi pada obstruksi saluran napas. Peningkatan kadar IL-8 menyebabkan jumlah sel netrofil meningkat. El-Shimy dkk menunjukkan pada serum penderita obstruksi saluran napas peningkatan marker inflamasi di serum berkorelasi dengan tingkat keparahan obstruksi saluran napas.¹² Penelitian oleh Tripathi dkk menyebutkan tingkat IL-8 yang dinilai oleh ELISA secara bermakna lebih tinggi pada neutrofil darah perifer pada pasien obstruksi saluran napas. Pada obstruksi kronik, terjadi gangguan sistem inflamasi di paru yang ditandai dengan peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-8, TNF α dan kemokin.¹³

Pada penelitian ini, pengukuran kadar IL-8 serum dihubungkan dengan tingginya kadar debu kayu pada pekerja, kadar debu PM10 umumnya lebih banyak ditemukan di lingkungan pekerjaan pada penelitian ini dengan rerata konsentrasi sebanyak 8,24 mg/m³. Kadar debu kayu dinilai dengan menggunakan alat Dusttrak TSI dan sesuai dengan lokasi pekerjaan yang dilakukan penghitungan di 3 titik yaitu bagian penyusunan, pemotongan, dan pengampelasan.

Sejalan dengan Yusnabeti dkk yang meneliti subjek pekerja bagian pengampelasan. Penelitian tersebut menemukan rerata kadar debu kayu PM10 yaitu sebesar 7,06 mg/m³. Paparan partikulat PM10 dapat menimbulkan risiko terjadinya penyakit kesehatan terhadap pekerja, seperti gangguan saluran pernapasan.¹⁴

Partikulat yang berdiameter 10 mikrometer diklasifikasikan sebagai polutan karena ukurannya kecil sehingga mudah terhirup (*respirable*) dan tersangkut pada saluran respirasi atas. Selain itu partikulat dalam ukuran yang lebih kecil yaitu ukuran

dibawah 10 μm merupakan penyebab utama kematian yang disebabkan kelainan jantung dan paru.⁷

Pengukuran kadar debu total bagian titik 2 (pemotongan) dan titik 3 (pengamplasan) menemukan jumlah kadar yang tinggi, hal ini disebabkan pengaturan posisi ruangan tempat pekerja melakukan pengamplasan yang kurang tepat yaitu tidak adanya dinding pada bagian depan yang berhubungan dengan jalan. Hal ini menyebabkan hembusan angin ke arah belakang. Selain itu tidak terdapat ventilasi udara pada dinding bagian belakang pabrik.

Kedua hal tersebut menyebabkan penumpukan debu hasil pengamplasan menumpuk pada sektor/titik belakang. Bagian titik 3 merupakan tempat akumulasinya debu dari pekerjaan pada semua titik. Disamping itu, pada titik 2 diisi oleh 15 orang pekerja dan titik 1 (penyusunan) diisi oleh jumlah pekerja 10 orang pekerja. Dengan demikian, hasil proses pengamplasan tersebut menyebabkan lebih banyak debu di udara pada titik 3 dibandingkan pada titik 1 dan 2.

Berdasarkan analisis, diperoleh korelasi bermakna antara kadar debu PM 2,5 dan PM 10 dengan kadar IL-8 serum pekerja pengolahan kayu, terutama pada bagian pemotongan dan pengamplasan. Pada hasil pemeriksaan kadar IL-8, didapatkan nilai rerata 163,3 ng/L dengan standar deviasi 129,53 ng/L, nilai minimum 44 ng/L dan maksimum 669 ng/L. Temuan ini sejalan dengan penelitian Bukhori dkk pada pekerja pengolahan kayu yang mendapatkan nilai koefisien korelasi antara pajanan debu kayu dengan IL-8 serum. Pada penelitian tersebut, kadar debu kayu memiliki nilai yang tinggi pada bagian pengamplasan diikuti dengan peningkatan kadar IL-8 serum.¹⁵

Keterbatasan pada penelitian ini adalah nilai titik potong kadar IL-8 tidak dapat ditetapkan pada penelitian ini. Hal ini disebabkan keterbatasan jumlah sampel.

KESIMPULAN

Dijumpai korelasi yang bermakna antara tingginya kadar debu kayu dengan peningkatan kadar IL-8 serum pekerja pengolahan kayu. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan pada penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Ambient air pollution - a major threat to health and climate. 2018. [Internet] Available from: <https://www.who.int/airpollution/ambient/en/>
2. World Health Organization. WHO Global Ambient Air Quality Database (update 2018). [Internet] Available from: <https://www.who.int/airpollution/data/en/>
3. World Health Organization. International Agency for Research on cancer. IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Wood dust and formaldehyde. WHO 1997. Available from: <https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-59/>.
4. Vested A, Basinas L, Burdorf A, Elholm G, Heederik DJJ, Jacobsen GH, et al. A nationwide follow-up study of occupational organic dust exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Occup Environ Med.* 2019;76(2):105–13.
5. Pandarikkal JA, Kurien A, Paul D. Pulmonary function analysis in carpenters: a study from Kerala. *Int J Res Med Sci.* 2018;6(10):3418-22.
6. Peraturan Menteri Ketenagakerjaan Republik Indonesia Nomor 5 Tahun 2018 tentang Keselamatan dan Kesehatan Lingkungan Kerja.
7. World Health Organization. Ambient (outdoor) air quality and health. 2018. [Internet] Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)

8. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370(9589):765-73.
9. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanism of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):71-86.
10. Jundi K, Greede CM. Transcription of interleukin-8: how altered regulation can affect cystic fibrosis lung disease. *Biomolecules*. 2015;5(3):1386-98.
11. Shahzad A, Knapp M, Lang I, Köhler G. Interleukin 8 (IL-8) - a universal biomarker? *Int Arch Med*. 2010;3:11.
12. El-Shimy WS, El-Dib AS, Nagy HM, Sabry W. A study of IL-6, IL-8, and TNF- α as inflammatory markers in COPD patients. *Egypt J Broncho*. 2014;8:91–9.
13. Tripathi PM, Kant S, Yadav RS, Kushwaha RAS, Prakash V, Mahsi AA, et al. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on interleukin-8 level in sputum and peripheral blood neutrophils: a case control study. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(11):OC13-7.
14. Yusnabeti, Wulandari RA, Luciana R. PM₁₀ dan infeksi saluran pernapasan akut pada pekerja industri mebel. *Makara Kesehatan*. 2010;14(1):25-30.
15. Bukhori F. Hubungan pajanan debu kayu dengan kadar interleukin-8 serum pada pekerja industri pengolahan kayu. [Tesis] Denpasar: Universitas Udayana; 2015.

Kapasitas Difusi Paru pada Penerbang Pesawat Tempur X di Madiun

Ririn Astuty Ningsih, Faisal Yunus, Triya Damayanti, Flora Ekasari, Sita Laksmi Andarini, Dicky Soehardiman, Ratnawati, Fathiyah Isbaniah, Erlang Samoedro

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

Abstrak

Latar Belakang: Penerbang bekerja di lingkungan ketinggian yang terpajan gaya G dan seiring peningkatan gaya Gz akan berbanding lurus dengan penurunan curah jantung dan oksigenasi otak. Hal ini terjadi akibat perubahan pertukaran gas di paru dalam kondisi hipergravitasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kapasitas difusi paru pada penerbang pesawat tempur serta faktor-faktor yang mempengaruhinya.

Metode: Penelitian potong lintang yang dilaksanakan bulan Februari 2019 di Madiun. Penelitian dilakukan pada subjek laki-laki di instansi X Madiun. Jumlah sampel sebanyak 44 orang dipilih secara total sampling. Wawancara dilakukan untuk mengisi kuesioner data dasar, jam terbang dan lama berolahraga. Dilakukan pengukuran spirometri dan D_{LCO} dengan menggunakan alat pengukur spirometri dan D_{LCO} portable (Easyone™ Pro Lab).

Hasil: Penelitian ini mendapatkan hasil sebagian besar peserta (93,2%) memiliki nilai spirometri yang normal hanya 3 peserta (6,8%) mengalami kelainan obstruksi dan tidak didapatkan kelainan restriksi dengan nilai rerata VEP1 prediksi $103,3 \pm 10,60\%$ dan nilai median VEP1/KVP 84,5% dengan nilai minimum 63,5% dan nilai maksimum 92,5%. Pada uji D_{LCO} diperoleh hasil sebagian besar peserta (93,2%) memiliki nilai yang normal dan terdapat nilai D_{LCO} mengalami penurunan ringan pada 3 peserta (6,8%) pada kelompok perokok.

Kesimpulan: Nilai kapasitas difusi paru dan pemeriksaan spirometri pada penerbang secara umum normal. Terdapat sebagian kecil yang mengalami penurunan ringan namun tidak mempunyai hubungan yang bermakna antara parameter D_{LCO} dengan usia, IMT, jam terbang tempur, total jam terbang, menit olahraga dalam sepekan serta indeks Brinkman dan nilai parameter spirometri. (*J Respir Indo. 2020; 40(1): 39-47*)

Kata kunci: spirometri, uji D_{LCO} , penerbang tempur

Lung Diffusion Capacity of X Fighter Pilot in Madiun

Abstract

Background: Pilot works in the high environment that exposed by G force. Increasing G force led to linear decreases in cardiac output and blood oxygenation of the brain. Thus, likely due to decreased lung gas exchange capacity in hypergravity. This study aims to investigate the pulmonary diffusing capacity test among Fighter pilots in Madiun.

Methods: This study used cross sectional method conducted on February 2019 in Madiun. The total subjects consist of 44 Fighter pilots based on total sampling. Interview was done to fill out question about sociodemographic and smoking habit, flight hour data and physical fitness. Lung function measurement was done using portable spirometry and D_{LCO} equipment (Easyone™ Pro Lab).

Result: Spirometri result was found in the standard normal range in 41 subjects (93,2%) only 3 subject (6,8%) get obstruction abnormalities and none of them get restriction result. Average VEP₁ prediction was $103,3 \pm 10,60\%$ and median range for VEP1/KVP was 84,5(63,5-92,5) %.

Lung diffusion capacity measurement was found to be normal in 41 subject (93,2%) and to be deficient in 3 subject (6,8%) in smoker.

Conclusion: This study demonstrated that diffusion capacity and spirometry test in Fighter pilots generally in normal range. Lung diffusion capacity has no association with age, BMI, flight hour, physical fitness, Brinkman index and spirometry parameters. (*J Respir Indo. 2020; 40(1): 39-47*)

Keywords: Spirometry, Lung diffusion capacity test, Fighter pilot

Korespondensi: Ririn Astuty Ningsih

Email: rien_pk13@yahoo.com

PENDAHULUAN

Pengetahuan mengenai sistem respirasi memiliki peran penting di dunia militer berkaitan dengan peningkatan *stress* saat terbang dengan manuver dan pajanan lingkungan yang berlawanan dengan kondisi normal seperti ketinggian, akselerasi (gaya G) dan penyakit dekompresi.¹ Penerbang pesawat tempur menunjukkan gejala seperti *hypoxia like incidents* ditandai hilangnya kesadaran sesaat dan gangguan kognitif. Hal ini merupakan kondisi yang serius karena dapat menyebabkan penerbang dinonaktifkan. Pemeriksaan fungsi paru pada penerbang telah banyak dilakukan di darat seperti *rapid decompression* dalam ruang bertekanan dan peningkatan kecepatan gaya sentrifugasi. Pemeriksaan pertukaran gas saat terbang sampai saat ini tidak dapat dilakukan karena kurangnya peralatan.^{2,3}

Pesawat tempur modern memiliki karakteristik tampilan yang berbeda. Beberapa pesawat dapat terbang diatas Mach 1 dengan kecepatan maksimum melebihi Mach 2 serta terbang menanjak dengan ketinggian 40.000 kaki/menit dengan kecepatan 60.000 kaki. Pada pesawat dengan kemampuan seperti ini, kesadaran penerbang yang hilang sesaat akan sangat membahayakan. Insidens gangguan kognitif sesaat tidak sering terjadi namun menjadi perhatian serius pada pesawat yang melakukan manuver.²

Alagha pada tahun 2012 melakukan penelitian pada 30 penerbang pesawat tempur Iran dalam ruang latihan sejak tahun 1972 hingga 1984 dengan minimal 2000 jam terbang. Hasil penelitian menyimpulkan bahwa usia berbanding terbalik dengan lama waktu munculnya hipoksia.⁴ Hipoksia pada ketinggian kurang dari 10.000 kaki (3.048 m) tidak menyebabkan gangguan pada awak pesawat. Namun kejadian hipoksia dilaporkan pada penerbangan kurang dari 10.000 kaki.⁵⁻⁷ Rohdin dkk tahun 2003 menyatakan peningkatan pertukaran gas saat posisi telungkup juga terjadi pada subjek sehat dengan insufisiensi paru akut dengan *gravity (G)-induced ventilation-perfusion mismatch*. Faktor

subjek dan hipergravitasi meningkatkan tekanan hidrostatik paru dan meningkatkan beban jantung.^{8,9}

Penerbang bekerja di lingkungan ketinggian yang terpajan gaya G dan seiring peningkatan gaya Gz akan berbanding lurus dengan penurunan curah jantung dan oksigenasi otak. Hal ini akibat perubahan pertukaran gas di paru dalam kondisi hipergravitasi.¹⁰ Efek bekerja di udara dan jumlah jam terbang terhadap fungsi paru belum diteliti secara mendalam. Penelitian ini bertujuan untuk menilai efek bekerja di udara terhadap fungsi paru terutama nilai kapasitas difusi paru terhadap karbon monoksida (D_{LCO}) pada penerbang tempur. Pemeriksaan fungsi paru direkomendasikan untuk menilai secara dini kelainan yang terjadi pada paru dan diterapkan pada seluruh penerbang pesawat tempur militer di Madiun. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk mengambil tindakan atau keputusan dalam rangka penyusunan program peningkatan kualitas kesehatan awak pesawat dengan tujuan akhir tercapainya keamanan dan keselamatan terbang.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang. Populasi penelitian adalah penerbang pesawat tempur Skadron X dan Y di Madiun pada 15 Februari hingga 2 Maret 2019. Sampel penelitian ini adalah bagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Besar sampel pada penelitian ini menggunakan teknik total sampling, setiap populasi terjangkau yang datang pada waktu pengambilan data diperiksa seluruhnya.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah semua penerbang pesawat tempur Skadron X dan Y di Madiun serta bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah penerbang dengan penyakit komorbid seperti infeksi paru akut, penyakit kardiovaskular (hipertensi, penyakit jantung iskemik dan gagal jantung), diabetes melitus dan penyakit ginjal kronik, penerbang yang tidak mampu menyelesaikan pemeriksaan spirometri dan pengukuran kapasitas

difusi paru, menolak menandatangani *informed consent* atau sedang tugas terbang.

HASIL

Terdapat 44 subjek yang memenuhi syarat. Semua subjek berjenis kelamin laki-laki, rerata usia $28,68 \pm 4,83$, didominasi kelompok usia ≤ 35 tahun dan sebagian besar subjek dengan masa kerja ≤ 10 tahun. Pengukuran indeks massa tubuh (IMT) dengan kriteria WHO untuk wilayah Asia Pasifik dan tidak didapatkan subjek yang obesitas. Kelompok yang merokok dan yang tidak merokok memiliki jumlah seimbang masing masing 22 subjek (50%). Subjek penelitian yang merokok dievaluasi lagi tingkat keparahannya dengan indeks Brinkman (IB) didapatkan bahwa subjek penelitian dengan IB ringan lebih 19 (43,2%) sedangkan indeks Brinkman sedang 3 (6,8%). Karakteristik umum dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Variabel	N (%)	Rerata \pm SD
Jenis kelamin		
Perempuan	0 (0,0%)	-
Laki-laki	44 (100,0%)	-
Usia		28,68 \pm 4,83
≤ 35 tahun	38 (86,4%)	-
>36 tahun	6 (13,6%)	-
Pendidikan		
Diploma	42 (95,5%)	-
S2	2 (4,5%)	-
Status merokok		
Ya	22 (50,0%)	-
Tidak	22 (50,0%)	-
Indeks Brinkman		
Ringan	19 (43,2%)	-
Sedang	3 (6,8%)	-
Masa kerja		
≤ 10 tahun	35 (79,5%)	-
>10 tahun	9 (20,5%)	-
Berat Badan		
Normal	20 (45,5%)	-
Berlebih	24 (54,5%)	-
Hemoglobin	-	15,2 \pm 0,69
Nadi	-	81,8 \pm 8,79
Tekanan darah	-	122 \pm 10,6

Ket: S2=magister

Pemeriksaan pada subjek penelitian lebih banyak dilakukan pada saat sebelum terbang. Sebelum terbang dengan pesawat tempur, subjek penelitian akan menjalani pendidikan terbang dengan pesawat latih non tempur dengan nilai rerata $255,52 \pm 172,49$ jam sementara nilai rerata jam terbang tempur $717,35 \pm 875,5$ jam.

Kondisi stamina subjek dilihat dari lamanya olahraga subjek dalam sepekan dengan nilai rerata $222,16 \pm 124,91$ menit dengan mayoritas lebih dari 120 menit. Variasi olahraga yang dilakukan lebih banyak berlari. Titik potong waktu sadar efektif (WSE) penelitian ini mengambil angka 2 sebagai batas minimal cukup (Tabel 2).

Tabel 2. Karakteristik Terbang Subjek Penelitian

Variabel	N (%)	Rerata \pm SD (jam/menit)
Waktu pemeriksaan		
Sebelum terbang	0 (68,2%)	-
Setelah terbang	14 (31,8%)	-
Jam terbang		
Non-tempur	-	255,52 \pm 172,49
Tempur	-	717,35 \pm 875,5
Total jam terbang	-	972,7045 \pm 1001,7
≥ 1000 jam	16 (36,4%)	-
<1000 jam	28 (63,6%)	-
Menit olahraga sepekan	-	222,16 \pm 124,91
≥ 180 menit	22 (50,0%)	-
<180 menit	22 (50,0%)	-
WSE		
≥ 2 menit	39 (88,6%)	-
<2 menit	5 (11,4%)	-

Ket: WSE= waktu sadar efektif

Berdasarkan statistik deskriptif umum yang diperlihatkan tabel 3, nilai spirometri dalam batas normal namun jika dianalisis terdapat 3 subjek (6,8%) yang mengalami obstruksi ($VEP_1/KVP < 0,75$) dan tidak terdapat kelainan restriksi pada subjek yang diperiksa. Tabel 3 juga menunjukkan karakteristik pemeriksaan uji D_{LCO} yang sebagian besar dalam batas normal dengan nilai median 30,5(18,2–42,3) namun terdapat penurunan nilai D_{LCO} (% D_{LCO} prediksi <76%) pada 3 subjek (6,8%).

Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara parameter D_{LCO} dengan usia, IMT, indeks Brinkman, jam terbang tempur, total jam terbang, kadar hemoglobin, WSE, masa kerja, menit olahraga dalam sepekan serta nilai spirometri setelah dilakukan uji Korelasi Spearman (Tabel 4).

Analisis bivariat dilakukan antara variabel biner spirometri, biner terbang dan variabel tambahan dengan hasil uji D_{LCO} menggunakan uji *Fishers' Exact* (Tabel 5). Terdapat 3 subjek penelitian dengan gambaran obstruksi memiliki kapasitas difusi paru yang normal. Sebaliknya subjek yang mengalami penurunan nilai uji D_{LCO}

sebanyak 3 orang memiliki nilai spirometri yang normal dan terjadi pada kelompok dengan rentang usia ≤35 tahun. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara penurunan nilai DLCO dengan hasil spirometri ($P>0,05$). Berdasarkan hasil spirometri dan uji DLCO didapatkan sebanyak 3 subjek (6,8%) obstruksi dan menurun, sedangkan 41 subjek (93,2%) memiliki hasil yang normal.

Tabel 3. Fungsi Paru Berdasarkan Spirometri dan Uji DLCO

Variabel	Rerata±SD	Median (Min-Maks)
Fungsi Paru Berdasarkan Spirometri		
KV (L)	4,35±0,57	-
KV prediksi (%)	-	104,9 (83-128)
KVP (L)	4,34±0,52	-
KVP prediksi (%)	104,7±8,86	-
APE (%)	-	90,5 (48-125)
VEP ₁ (L)	3,6±0,5	-
VEP ₁ prediksi (%)	103,3±10,60	-
VEP ₁ /KVP (%)	-	84,5 (63,5-92,5)
FEF _{25-75%} (L/detik)	-	4,06 (1,38-6,28)
KI (L)	2,9±0,5	-
VT (L)	0,9±0,3	-
Fungsi Paru Berdasarkan Uji DLCO		
DLCO absolut (mL/menit/mmHg)	-	30,5 (18,2-42,3)
DLCO prediksi (%)	-	90,5 (66-116)
VA prediksi (%)	88,9±7,71	-

Ket: KV=kapasitas vital; KVP=kapasitas vital paksa; APE=arus puncak respirasi; VEP₁=volume ekspirasi paksa detik pertama; FEF=forced expiratory flow; KI=kapasitas respirasi; VT=volume tidal; DLCO=kapasitas difusi paru terhadap karbon monoksida; VA=volume alveolar.

Tabel 4. Analisis Bivariat Nilai DLCO dengan Variabel Numerik

Variabel	Korelasi Spearman	P
Usia	0,166	0,281
IMT	-0,059	0,702
Indeks Brinkmann	-0,139	0,368
Jam terbang tempur	0,143	0,356
Total jam terbang	0,224	0,144
Kadar hemoglobin	0,136	0,377
WSE	0,038	0,805
Frekuensi nadi	-0,247	0,105
Masa kerja (tahun)	0,192	0,212
Olahraga sepekan	0,057	0,715
KV	0,057	0,714
KVP	0,076	0,625
VEP ₁	0,051	0,744
KPT	0,259	0,089
FEF _{25-75%}	-0,196	0,006
%VEP ₁ prediksi	0,142	0,361
%APE prediksi	0,043	0,782
%KV prediksi	0,149	0,335
%KVP prediksi	0,171	0,267

Ket: IMT=indeks massa tubuh; WSE=waktu sadar efektif; KV=kapasitas vital; KVP=kapasitas vital paksa; VEP₁=volume ekspirasi paksa detik pertama; FEF=forced expiratory flow; KPT=kapasitas paru total; APE=arus puncak respirasi.

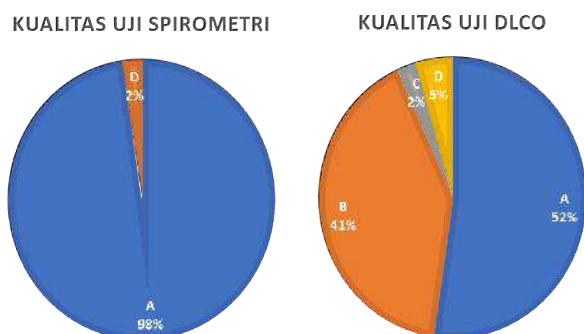
Nilai DLCO menurun pada 2 subjek yang diperiksa sebelum terbang dan dengan variabel jam non tempur. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara waktu pemeriksaan, jumlah jam terbang dan jenis jam terbang terhadap insidens penurunan nilai uji DLCO ($P>0,05$).

Tabel 5. Analisis Bivariat antara Variabel Biner Spirometri, Biner Terbang, dan Variabel Tambahan dengan Hasil Uji DLCO

Variabel	DLCO		P
	Normal	Menurun	
Biner Spirometri			
Usia (tahun)			0,64
≤35	35 (79,5%)	3 (6,8%)	
>36	6 (13,7%)	0 (0,0%)	
VEP ₁ /KVP (%)			1,00
≥0,75	38 (86,4%)	3 (6,8%)	
<0,75	3 (6,8%)	0 (0,0%)	
%VEP ₁ prediksi			0,87
≥0,80	39 (88,6%)	3 (6,8%)	
<0,80	2 (4,5%)	0 (0,0%)	
%KV prediksi			-
>0,8	41 (91,2%)	3 (6,8%)	
<0,8	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Biner Terbang			
Waktu periksa (menit)			1,00
Pra-terbang	28 (63,6%)	2 (4,5%)	
≤120	9 (20,4%)	0 (0,0%)	
>120	4 (9,1%)	1 (2,3%)	
Jumlah jam terbang total			0,74
≥1000 jam	15 (34,1%)	1 (2,3%)	
<1000 jam	26 (59,1%)	2 (4,5%)	
Jenis jam terbang			1,00
Non-tempur	21 (47,7%)	2 (4,5%)	
Tempur	20 (45,4%)	1 (2,3%)	
Variabel Tambahan			
Status merokok			0,12
Merokok	19 (43,2)	3 (6,8%)	
Tidak merokok	22 (50,0)	0 (0,0%)	
Keluhan batuk			0,46
Batuk	7 (16,0%)	1 (2,3%)	
Tidak batuk	34 (77,2%)	2 (4,5%)	
Tekanan darah			0,30
Sistolik ≥130	14 (31,8%)	0 (0,0%)	
Sistolik <130	27 (61,4%)	3 (6,8%)	
Status gizi			0,31
IMT ≥23	37 (84,1%)	2 (4,5%)	
IMT <23	4 (9,1%)	1 (2,3%)	
Olahraga/minggu			0,50
≥180 menit	21 (47,7%)	1 (2,3%)	
<180 menit	20 (45,4%)	2 (4,5%)	
Masa kerja			0,60
≥10 tahun	9 (20,5%)	0 (0,0%)	
<10 tahun	35 (79,5%)	3 (6,8%)	

Ket: KV=kapasitas vital; KVP=kapasitas vital paksa; VEP₁=volume ekspirasi paksa detik pertama; IMT=indeks massa tubuh; DLCO=kapasitas difusi paru terhadap karbon monoksida.

Pemeriksaan spirometri dan DLCO yang dilakukan terhadap 44 subjek penelitian diperoleh dengan hasil kualitas pemeriksaan mayoritas A (97,73%) sisanya kualitas D (2,27%) hal ini dapat disebabkan karena faktor terlalu lelah akibat aktivitas yang cukup padat dan kondisi yang kurang prima.



Gambar 1. Diagram Kualitas Uji Spirometri dan DLCO

Pemeriksaan spirometri dan DLCO yang dilakukan terhadap 44 subjek penelitian diperoleh dengan hasil kualitas pemeriksaan mayoritas A (97,73%) sisanya kualitas D (2,27%) hal ini dapat disebabkan karena faktor terlalu lelah akibat aktivitas yang cukup padat dan kondisi yang kurang prima.

PEMBAHASAN

Skadron merupakan tempat pelatihan dan pendidikan terbang lanjutan sehingga didominasi penerbang yang baru menyelesaikan pendidikan dasar penerbangan. Pada penelitian ini didapatkan terbanyak di rentang usia ≤ 35 tahun. Penelitian Alagha dkk pada 30 penerbang tempur Iran dalam ruang latih bertekanan menyimpulkan usia berbanding terbalik dengan waktu timbulnya gejala hipoksia karena semakin tua usia seseorang maka terjadi konstiksi progresif sistem homeostasis setiap organ sehingga memperlambat proses penyembuhan.¹¹

Pada penelitian ini tidak ditemukan subjek yang obesitas. Orang dengan obesitas lebih berisiko terjadi penurunan fungsi paru akibat restriksi yang disebabkan akumulasi lemak abdomen atau obesitas sentral (gangguan ventilasi-perfusi).¹² Penelitian Sucipta dkk juga tidak mendapatkan subjek obesitas.¹³ Penerbang dengan nilai IMT obesitas akan menjalani *grounded* dan dilakukan pembinaan fisis optimal sampai IMT $< 23 \text{ m}^2/\text{kgBB}$.

Pemeriksaan fungsi paru pada penelitian ini lebih banyak dilakukan pada subjek sebelum terbang. Sebaran subjek berdasarkan masa bekerja lebih

banyak < 10 tahun. Variabel olahraga dalam sepekan diperoleh melalui kuisioner dengan nilai rerata $222,16 \pm 124,91$ menit. Hasil penelitian kami menggunakan titik potong 180 menit per minggu mengingat latihan fisis subjek 2 sampai 3 kali dalam seminggu dengan rerata waktu 1 jam.

Sucipta dkk melakukan penelitian pada penerbang dengan membagi lama olahraga sepekan dengan nilai baik sebanyak 93(77,5%) dan memuaskan jika lebih dari 75 menit per minggu sebanyak 27(22%). Sucipta dkk membagi masa kerja < 10 tahun 71(59,2%), masa kerja ≥ 10 tahun 49(40,8%) sedangkan total jam terbang dibagi menjadi < 1000 jam 68(56,7%) dan ≥ 1000 jam sebanyak 52(43,3%).¹³

Hasil penelitian kami berbeda dengan Sucipta dkk karena jumlah sampel yang berbeda dan sampel peneliti khusus pada penerbang tempur yang jumlah penerbangnya memang lebih sedikit sementara Sucipta dkk menggabungkan jenis pesawat angkut dan helikopter. Jumlah jam terbang pada penelitian ini tidak terlalu tinggi karena penerbang yang berada di skadron sebagian besar penerbang muda dan menengah yang selanjutnya akan pindah menempati jabatan strategis di luar skadron.

Tidak terdapat kelainan restriksi pada penelitian ini. Terdapat 3 subjek (6,8%) dengan kelainan obstruksi. Hal ini berbeda dengan penelitian Vedala dkk yang membandingkan nilai fungsi paru pada subjek biasa dengan atlet didapatkan nilai rerata %KVP atlet lebih tinggi yaitu $88,0 \pm 12,8\%$, nilai VEP_1 $86,8 \pm 22,0\%$, nilai APE $93,0 \pm 12,8\%$ dan rasio KVP/VEP_1 $92,1 \pm 4,4\%$.¹⁴

Nilai spirometri penelitian kami lebih tinggi dibanding penelitian Vedala dkk karena tingkat kebugaran dipengaruhi kepatuhan subjek terhadap program latihan fisis serta lingkungan militer padat akan kegiatan fisis yang cukup berat. Proses inspirasi dan ekspirasi paksa selama latihan memperkuat otot respirasi yang akan memperbaiki proses mengembang dan mengempisnya paru.¹⁴ Ilmi dkk meneliti faal paru pada penyelam militer dengan hasil nilai KV $3,840 \pm 468 \text{ mL}$ dengan nilai KVP $3,683 \pm 397 \text{ mL}$, nilai VEP_1 $3,377 \pm 399 \text{ mL}$, nilai

VEP₁/KVP 87,3±3,45% nilai APE awal 9,15±1,04 L/detik. Nilai FEF_{25%} 7,36±1,21 L/detik dan nilai FEF_{75%} 1,92±0,57 L/detik.¹⁵

Nilai KVP, VEP₁ dan FEF_{25-75%} memiliki korelasi negatif terhadap IMT dan persentase lemak tubuh pada kelompok laki-laki. Indeks massa tubuh dan persentase lemak tubuh memiliki korelasi negatif terhadap KVP dan VEP₁ pada kelompok berat badan berlebih. Penelitian Lad dkk pada subjek sehat antara usia 18-21 tahun mendapatkan hasil rerata KVP dan VEP₁ lebih rendah pada kelompok berat badan kurang dan berat badan berlebih dan nilai FEF_{25-75%} yang rendah pada kelompok berat badan berlebih.¹²

Hasil uji D_{LCO} penelitian ini secara garis besar menunjukkan hasil yang normal namun terdapat penurunan ringan 3 orang (6,8%). Nilai median D_{LCO} absolut pada penerbang sebesar 30,5 ml/menit/mmHg dengan nilai minimum 18,2 ml/menit/mmHg dan nilai maksimum 42,3 ml/menit/mmHg. Nilai median persentase D_{LCO} prediksi sebesar 90,5% dengan nilai minimum 66% dan maksimum 116%. Tidak diperoleh nilai D_{LCO} yang tinggi (>140%).

Penelitian Garcia dkk pada populasi Amerika Latin yang tinggal di ketinggian dengan 58,3% subjek berjenis kelamin perempuan menghasilkan nilai D_{LCO} 30,4±9,3 mL/menit/mmHg. Nilai D_{LCO} akan meningkat di daerah ketinggian sesuai tinggi, berat badan serta hemoglobin dan akan menurun seiring dengan pertambahan usia. Perlu dilakukan penyesuaian nilai D_{LCO} dengan kadar hemoglobin dan ketinggian.¹⁶

Penelitian ini tidak menemukan hubungan yang bermakna antara parameter D_{LCO} dengan usia, IMT, jam terbang tempur, total jam terbang, lama dinas, olahraga dalam sepekan, indeks Brinkman, VEP₁ dan VEP₁/KVP. Hasil ini berbeda dengan penelitian Ahsan dkk terhadap efek merokok pada pilot Angkatan Udara Bangladesh dengan jumlah 190 subjek yang mendapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara jumlah rokok, lama merokok dan gangguan fisis pada pilot yang merokok ($P<0,05$). Pilot yang merokok lebih dari 10

batang/hari selama lebih dari 10 tahun mengalami gangguan fisis sedang hingga berat.

Penelitian Ahsan dkk menyimpulkan merokok berakibat buruk terhadap sistem tubuh manusia. Merokok mengganggu kemampuan toleransi terhadap ketinggian, mempercepat mengalami hipoksia dan gangguan kemampuan penglihatan malam.¹⁷

Subjek yang mengalami penurunan nilai D_{LCO} sebanyak 3 orang pada penelitian kami memiliki karakteristik bervariasi dengan nilai WSE tidak ada yang kurang dari 2 menit, kadar Hb >12 gr/dL, indeks Brinkman ringan, 2 subjek dengan berat badan berlebih (IMT>23 kg/m²) dan pemeriksaan D_{LCO} dengan kualitas A. Kapasitas difusi menurun pada kondisi penurunan luas permukaan pertukaran gas atau penurunan volume darah kapiler, misalnya pada kondisi emfisema, penyakit paru interstisial dan penyakit paru vaskular. Kapasitas difusi tidak mengalami penurunan pada gangguan saluran napas yang tidak melibatkan parenkim paru seperti asma atau bronkitis kronis.¹⁸ Penelitian Rochat 2013 menunjukkan bahwa subjek dengan *common cold* tidak memberikan perbedaan nilai spirometri dibanding kelompok yang sehat.¹⁹

Penelitian Tzani dkk pada kelompok perokok dan bukan perokok mendapatkan nilai T_{LCO} kelompok perokok lebih rendah secara bermakna dibanding kontrol dengan nilai T_{LCO} prediksi 79±10% dan 101±31% ($P<0,05$). Pada kelompok perokok nilai persentase T_{LCO} berkorelasi terhadap beban kerja ($r=0,637$; $P<0,05$), VO₂ maks ($r=0,546$; $P<0,05$) dan saturasi oksigen saat latihan ($r=0,663$; $P<0,01$).²⁰

Rokok menyebabkan gangguan sirkulasi oksigen. Saat pembakaran rokok, dilepaskan partikel yang meningkatkan resistensi saluran napas dan menurunkan kapasitas difusi oksigen membran alveolar kapiler. Karbonmonoksida berikatan dengan hemoglobin 225 kali lebih kuat dari oksigen menyebabkan kurva disosiasi oksihemoglobin bergeser ke kiri (penurunan P₅₀) terjadi penurunan pelepasan oksigen ke jaringan akibat peningkatan CO.²⁰

Pada penelitian kami, subjek yang mengalami penurunan nilai uji D_{LCO} ternyata memiliki nilai spirometri normal dan terjadi pada kelompok dengan rentang usia ≤ 35 tahun dan pada kelompok perokok. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nilai D_{LCO} dengan hasil spirometri ($P > 0,05$). Hal ini dapat terjadi karena pemeriksaan spirometri mendeteksi kelainan pada saluran napas sementara pemeriksaan D_{LCO} mendeteksi kelainan selain saluran napas. Penurunan nilai D_{LCO} yang terdapat pada 3 subjek tersebut termasuk dalam kategori penurunan ringan. Hal ini mungkin disebabkan usia subjek masih muda dan kegiatan terbang antara 2 sampai 3 kali dalam sehari dengan lama terbang lebih kurang 1 jam sehingga terbang dalam periode yang singkat belum memberikan kelainan pada proses difusi.

Proses difusi O_2 dimulai dari alveolus menuju eritrosit dan difusi CO_2 dari arah sebaliknya melalui beberapa lapisan membran pernapasan yaitu surfaktan, lapisan epitel alveolus, sel epitel membran basal alveolar, sel epitel membran basal endotel kapiler, endotel kapiler, plasma kapiler, membran eritrosit dan cairan intrasel eritrosit sampai molekul Hb.²¹

Namun pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan lanjutan untuk mendeteksi kelainan vaskular sehingga diperlukan pemeriksaan lebih lanjut seperti pemeriksaan vaskuler paru atau *ventilation perfusion scan*. Salah satu faktor yang mempengaruhi kapasitas difusi adalah kadar hemoglobin. Namun pada penelitian ini kami mendapatkan nilai rerata hemoglobin subjek penelitian normal dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nilai D_{LCO} dengan Hb.

Hughes dkk menyatakan bahwa nilai *coefficient carbon monoxide* (KCO) tertinggi ditemukan pada populasi sebelum usia pubertas karena kapiler paru berkembang lebih awal dibanding volume alveolar. Penurunan nilai KCO pada populasi dewasa akibat perubahan mikrovaskulatur dan karena hilangnya elastisitas paru akibat penuaan. Terdapat hubungan yang berbanding terbalik antara tinggi badan dengan nilai

KCO disebabkan perfusi apeks paru lebih rendah dengan posisi berdiri pada orang yang lebih tinggi akibat gaya gravitasi.²²

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara parameter D_{LCO} dengan lama olahraga dalam sepekan. Menurut Hughes dkk selama latihan terjadi kenaikan nilai D_{LCO} , hal ini pertama dinyatakan oleh M. Krogh tahun 1915. Saat latihan terjadi peningkatan arteri pulmoner sehingga meningkatkan aliran darah pulmoner, pembesaran kapiler pulmoner dan terjadi peningkatan pembuluh darah alveolar. Kondisi ini meningkatkan volume kapiler (V_c) dan kapasitas membran difusi (D_m). Saat latihan dengan nilai VA yang konstan maka V_c/VA meningkat demikian pula D_m/VA karena distensi vaskular meningkatkan luas permukaan alveolar untuk pertukaran gas.²²

Penelitian yang dilaksanakan dengan populasi dan sampel penerbang militer berjalan lancar sesuai yang diharapkan tetapi masih terdapat keterbatasan. Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain potong lintang sehingga menggambarkan hasil sesaat. Subjek penelitian merupakan anggota aktif sehingga penelitian dilakukan menyesuaikan kegiatan kesatuan dari 47 subjek. Hanya 44 subjek yang dapat menyelesaikan pemeriksaan sisanya terputus karena tugas terbang. Penelitian ini tidak melibatkan subjek kontrol dan tidak dilakukan uji bronkodilator pada subjek dengan kelainan obstruksi serta pemeriksaan HRCT dan *ventilation-perfusion scan* pada subjek yang mengalami penurunan nilai D_{LCO} .

KESIMPULAN

Nilai median D_{LCO} absolut pada penerbang sebesar 30,5 ml/menit/mmHg. Nilai median persentase D_{LCO} prediksi sebesar 90,5% dengan nilai minimum 66% dan maksimum 116%. Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara parameter D_{LCO} dengan usia, IMT, jam terbang tempur, total jam terbang, menit olahraga dalam sepekan, tekanan darah, kadar hemoglobin serta indeks Brinkman. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nilai VEP_1 , VEP_1/KVP dan KV

terhadap nilai DLCO.

Dari hasil penelitian ini disarankan perlunya pemeriksaan DLCO dan HRCT selain spirometri pada saat tes kesehatan penerimaan anggota baru. Sebaiknya subjek yang mengalami penurunan nilai DLCO melakukan pemeriksaan lanjutan seperti pemeriksaan vaskular paru dan *lung perfusion scan* untuk mengetahui kelainan lebih lanjut sementara subjek dengan kelainan obstruksi perlu dilakukan pemeriksaan uji bronkodilator. Penelitian kapasitas difusi pada penerbang yang diperiksa sebelum dan tepat setelah melakukan pendaratan terbang. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut guna menilai kapasitas difusi penerbang dan non penerbang disertai pemeriksaan hemoglobin dan foto toraks dalam waktu yang bersamaan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Schwarz YA, Erel J, Davidson B, Caine Y, Baum GL. An algorithm for pulmonary screening of military pilots in Israel. *Chest*. 1997;111:916-21.
2. West JB. A strategy for inflight measurements of physiology of pilots of high performance fighter aircraft. *J Appl Physiol*. 2013;115:145-9.
3. Sanches BA, Teran MD, Clemente Suarez VJ. Psychophysiological response of different aircrew in normobaric hypoxia training. *Ergonomics*. 2018;62(2):277-85.
4. Alagha B, Ahmadbeigy S, Moosavi SAJ, Jalali SM. Hypoxia symptoms during altitude training in professional Iranian fighter pilots. *Air Medical Journal*. 2012;31:28-32.
5. Nishi S. Effects of altitude-related hypoxia on aircrews in aircraft with unpressurized cabins. *Mil Med J*. 2011;176:79.
6. Legg SJ, Gilbey A, Hill S, Raman A, Dubray A, Iremonger G, et al. Effects of mild hypoxia in aviation on mood and complex cognition. *J Aergo*. 2015;10:1-7.
7. Neuhaus C, Hinkelbein J. Cognitive responses to hypobaric hypoxia: implications for aviation training. *Psychol Res Behav Manag*. 2014;7:297-302.
8. Rohdin M, Sundblad P, Petersson J, Mure M, Glenn RW, Lindahl SGE, et al. Effect of gravity on lung diffusing capacity and cardiac output in prone and supine humans. *J Appl Physiol*. 2003;95:3-10.
9. Öztürk C, Savaş M, İlbasmış, Akin A. Cardiac responses to long duration and high magnitude +Gz exposure in pilots: An observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012;12:668-74.
10. Kowalczyk K, Puchalska L, Sobotnicki A, Czerw M, Janewicz M, Wylezol M, et al. Effect of gradual onset +Gz on hemodynamic parameters and brain oxygenation in military pilots: preliminary study. *Pol J Aviat Med Bioeng Psychol*. 2016;22(3):5-11.
11. Alagha B, Ahmadbeigy S, Moosavi SAJ, Jalali SM. Hypoxia symptoms during altitude training in professional Iranian fighter pilots. *Air Med J*. 2012;05:1-5.
12. Lad UP, Jaltade VG, Lad SS, Satyanarayana P. Correlation between body mass index (BMI), body fat percentage and pulmonary functions in underweight, overweight and normal weight adolescents. *J Clin Diagn Res*. 2012;6:350-3.
13. Sucipta IJ, Adi NP, Kaunang D. Relationship of fatigue, physical fitness and cardiovascular endurance to the hypoxic response of military pilots in Indonesia. *J Phys*. 2018;1073:1-8.
14. Vedala SR, Paul N, Mane AB. Differences in pulmonary function test among the athletic and sedentary population *Natl J Physio Pharmacol*. 2013;3:118-23.
15. Ilmi MI, Yunus F, Damayanti T, Suryokusumo MG. Comparison of lung function values of trained divers in 1.5 ATA hyperbaric chamber after inhaling 100% oxygen and regular air: A crossover study. *Adv Respir Med*. 2017;85:233-8.
16. Va'zquez-García JC, Pe'rez-Padilla R, Casas A, Scho'nnfeldt-Guerrero P, Pereira J, Vargas-Domínguez C, et al. Reference values for the diffusing capacity determined by the single-breath technique at different altitudes: The Latin American single-breath diffusing capacity

- reference project. *Respir Care*. 2016;61:1217-22.
17. Ahsan MA, Munir UR, Ahmad M, Shahidullah M. Effects of smoking on pilots of Bangladesh air force in Dhaka area. *Armed Forces Med J*. 2016;12:22-7.
 18. Weinberger SE, Cockrill BA, Mandel J. Evaluation of the patient with pulmonary disease. Dalam: *Principles of pulmonary medicine*. Philadelphia: Elsevier, 2018. p.30-64.
 19. Rochat MK, Laubender RP, Kuster D, Braendli O, Moeller A, Mansmann U, et al. Spirometry reference equations for central European populations from school age to old age. *PLoS ONE*. 2013;8(1):1-9
 20. Tzani P, Aiello M, Colella M, Verduri A, Marangio E, Olivieri D, et al. Lung diffusion capacity can predict maximal exercise in apparently healthy heavy smokers. *J Sports Sci Med*. 2008;7:229-34.
 21. Jardin TD. The diffusion of pulmonary gases. In: Esperti CL, ed. *Cardiopulmonary anatomy and physiology: Essentials for respiratory care*. 4th ed. Columbia: Delmar Thomson Learning; 2002.p.117-41.
 22. Hughes JMB, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:132-9.

Prevalens Diabetes Melitus Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Mariska Pangaribuan¹, Faisal Yunus¹, Triya Damayanti¹, Rochsismandoko²

¹Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

²Departemen Penyakit Dalam Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

Abstrak

Latar belakang: Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit komorbid yang sering ditemui pada pasien PPOK. Penyakit paru obstruktif kronik merupakan faktor risiko berkembangnya DM tipe 2 melalui mekanisme yaitu inflamasi sistemik, merokok, stres oksidatif, obesitas dan penggunaan kortikosteroid inhalasi. Prevalens DM pada pasien PPOK di Indonesia belum diketahui secara pasti. Diabetes melitus sebagai penyakit komorbid pada pasien PPOK akan mempengaruhi morbiditas dan mortalitas pasien PPOK.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain potong lintang yang dilakukan di poliklinik asma-PPOK Rumah sakit umum pusat Persahabatan pada bulan Februari–Maret 2017 untuk melihat kejadian diabetes pada pasien PPOK. Enam puluh empat pasien PPOK di ambil untuk ikut dalam penelitian ini secara consecutive sampling. Pada semua pasien dilakukan wawancara, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan laboratorium.

Hasil: Penelitian ini mengambil 64 pasien PPOK (laki-laki=60, perempuan=4), rerata usia 65±8,7. Sebanyak 12 subjek (18,8%) sudah memiliki riwayat DM sebelumnya. Dari 52 subjek (81,3%) yang belum diketahui status DM ditemukan 2 subjek (3,1%) dengan diagnosis DM. Prevalens DM pada pasien PPOK pada penelitian ini sebesar 21,9%. Ditemukan 16 subjek (25%) dengan kadar HbA1c sesuai dengan pre-diabetes. Tidak ditemukan hubungan bermakna antara usia, jenis kelamin, riwayat merokok, status gizi, hambatan aliran udara dan penggunaan kortikosteroid inhalasi dengan kejadian DM pada pasien PPOK.

Kesimpulan: Prevalens DM pada pasien PPOK dalam penelitian ini adalah sebesar 21,9%. Penapisan komorbid DM pada pasien PPOK penting dilakukan secara berkala. (*J Respir Indo. 2020; 40(1): 48-57*)

Kata kunci: PPOK, diabetes melitus, prevalens

The Prevalence of Diabetes Mellitus in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients

Abstract

Backgrounds: Type 2 diabetes mellitus (DM) is a common comorbidity of COPD. COPD may be considered as a risk factor for new onset type 2 DM via multiple pathophysiological alterations such as systemic inflammation, smoking, oxidative stress, obesity and inhaled corticosteroid use. Exact prevalence of DM in COPD patients in Indonesia still unclear. Co-morbid conditions like DM have great impact on the outcome of COPD in the form of severity, morbidity and mortality.

Methods: A cross sectional study was done in Asthma-COPD clinic Persahabatan Hospital from February to March 2017 to screen COPD patients for DM. Sixty-four subjects were recruited. Interview, physical examination and laboratory testing were performed in all subjects.

Results: A total of 64 patients with COPD (Males=60, Female=4) with mean age 65±8.7 were screened for DM. Patients with known history of DM were 12 subjects (18.8%) and were enrolled as known DM cases. Remaining 52 subjects (81.3%) whose DM status was unclear were screened by random or fasting blood sugar and HbA1c. Two subjects (3.1%) were considered as newly diagnosed DM cases. Prevalence of DM in present study was 21.9%. Number of patients with pre-diabetes was 16 subjects (25%). There was no significant relationship between gender, age, smoking, nutritional status, airflow limitation and inhaled corticosteroid use in occurrence of DM among COPD patients.

Conclusions: Prevalence of DM in COPD patients in the present study is 21.9%. It is important to screen all COPD patients for DM routinely. (*J Respir Indo. 2020; 40(1): 48-57*)

Keywords: COPD, diabetes mellitus, prevalence

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit tidak menular yang menjadi ancaman besar dalam bidang kesehatan dan merupakan penyakit dengan beban kesehatan tertinggi. Prevalens global PPOK pada tahun 2010 sebesar 11,7% dengan perkiraan jumlah pasien PPOK sebesar 384 juta jiwa.¹

World Health Organization (WHO) memperkirakan >3 juta orang meninggal karena PPOK pada tahun 2012 sehingga PPOK menduduki peringkat ketiga penyebab kematian di dunia.^{1,2} *The Asia Pacific Regional COPD* menemukan pasien PPOK di Indonesia sebanyak 4,8 juta dengan prevalens sebesar 5,6%.³ Beban PPOK di Indonesia cukup besar akibat kebiasaan merokok yang masih tinggi, penambahan penduduk, meningkatnya usia harapan hidup rata-rata penduduk dan polusi udara.^{4,5}

Diabetes melitus merupakan penyakit komorbid yang sering ditemukan pada pasien PPOK. Pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI menyebutkan proporsi DM pada penduduk usia >15 tahun di Indonesia tahun 2013 sebesar 6,9%.⁶ *WHO-Diabetes Country Profile 2016* juga menyebutkan hal yang sama yaitu prevalens DM di Indonesia sebesar 7%.⁷

Data penelitian menunjukkan kejadian DM pada pasien PPOK lebih besar dari kejadian DM pada populasi umum. Data prevalens DM pada pasien PPOK di Indonesia belum jelas, namun prevalens DM pada pasien PPOK dalam beberapa penelitian di berbagai negara menunjukkan hasil yang bervariasi yaitu sebesar 12,7%-25,63% dengan risiko relatif 1,5-1,8 kali.^{8,9-11} Inflamasi sistemik, stres oksidatif, hipoksia, aktivitas fisis yang berkurang dan merokok berperan meningkatkan angka kejadian DM pada PPOK. Kejadian DM lebih sering pada pasien obesitas, perempuan dan dengan PPOK derajat ringan sedang.⁹

Komorbid DM pada pasien PPOK akan menyebabkan perburukan perjalanan penyakit berupa pemendekan waktu eksaserbasi pertama, pemanjangan masa rawat dan peningkatan risiko

kematian pada PPOK eksaserbasi serta perburukan gejala (skor *Medical Research Council dyspnea* meningkat dan jarak uji jalan 6 menit berkurang). Risiko kematian pada pasien PPOK DM lebih tinggi dibanding pada PPOK tanpa DM (8%:4%) saat eksaserbasi dengan *odds ratio* 1,86.¹² Penelitian ini dilakukan untuk mencari prevalens DM pada pasien PPOK dan faktor-faktor yang mempengaruhinya.

METODE

Desain penelitian adalah penelitian potong lintang yang dilakukan pada pasien PPOK yang berobat di poli Asma-PPOK RSUP Persahabatan bulan Februari-Maret 2017 sampai tercapai jumlah subjek yang ditetapkan.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien PPOK stabil dan bersedia mengikuti seluruh program penelitian dengan memberikan persetujuan tertulis. Besar sampel untuk penelitian potong lintang ditentukan dengan prevalens DM pada pasien PPOK berdasarkan penelitian Cazzola sebesar 18,7%. Jumlah subjek pada penelitian ini adalah sebanyak 64 pasien subjek yang diambil dengan cara *consecutive sampling*. Pada subjek dilakukan anamnesis untuk mendapatkan data dasar serta pemeriksaan laboratorium gula darah sewaktu (GDS) atau gula darah puasa (GDP), HbA1c, ureum dan kreatinin.

HASIL

Pada penelitian ini terdapat 60 subjek (93,8%) dengan jenis kelamin laki-laki dan hanya 4 subjek (6,3%) dengan jenis kelamin perempuan (Tabel 1). Usia rerata subjek penelitian adalah 65,7±8,7 tahun. Subjek terbanyak merupakan bekas perokok. Dari 53 orang dengan riwayat merokok ditemukan 26 subjek (49,2%) memiliki indeks Brinkman (IB) berat. Rerata lama merokok subjek adalah 30 tahun dengan lama merokok paling singkat selama 1 tahun dan lama merokok paling panjang selama 50 tahun. Terdapat lebih banyak subjek dengan status gizi (IMT) normal yaitu 24 subjek (18,8%) dengan riwayat diagnosis DM dan 52 subjek (81,3%) tidak memiliki riwayat diagnosis DM.

Tabel 1. Karakteristik pasien PPOK

Karakteristik subjek	N	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	60	93,8
Perempuan	4	6,3
Umur		
<65 tahun	31	48,4
≥65 tahun	33	51,6
Riwayat merokok		
Bukan perokok	11	17,2
Perokok	3	4,7
Bekas perokok	50	78,1
Indeks Brinkman		
Ringan	8	15
Sedang	19	35,8
Berat	26	49,2
Pendidikan		
Rendah	18	28,1
Menengah	34	53,1
Tinggi	12	18,8
Indeks Massa Tubuh		
Kurang	15	23,4
Normal	24	37,6
Berat badan lebih	10	15,6
Obesitas	15	23,4
Derajat PPOK		
GOLD 1	8	12,5
GOLD 2	23	35,9
GOLD 3	20	31,3
GOLD 4	13	20,3
Kelompok PPOK		
A	22	34,4
B	10	15,6
C	6	9,4
D	26	40,6
Riwayat eksaserbasi		
Eksaserbasi	33	51,6
Tidak eksaserbasi	31	48,4
Terapi PPOK		
LAMA & LABAc	46	71,9
LAMA & LABA	2	3,1
LAMA	13	20,3
LABAc	1	1,6
Tidak pakai LAMA/LABA	2	3,1
Riwayat KS inhalasi		
Menggunakan KS inhalasi	47	73,4
Tanpa kortikosteroid inhalasi	17	26,6
Penggunaan kortikosteroid inhalasi		
Dosis rendah	13	27,6
Dosis sedang	32	68,1
Dosis tinggi	2	4,3
Riwayat DM		
Ada	12	18,8
Tidak ada	52	81,3

Ket: PPOK=penyakit paru obstruktif kronik; GOLD=*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; LAMA=*long acting muscarinic antagonist*; LABA=*long acting beta-2 agonist*; DM=diabetes mellitus

Diagnosis PPOK semua subjek penelitian dipastikan dengan pemeriksaan spirometri yang menunjukkan hasil $VEP_1/KVP < 75\%$. Nilai rerata VEP_1 subjek penelitian adalah sebesar 935 ml. Nilai rerata persen prediksi VEP_1 adalah $50,55\% \pm 21,44$. Pembagian besar hambatan aliran udara berdasarkan nilai persen prediksi VEP_1 menurut kriteria GOLD 2017 dengan hasil lebih banyak pasien berada pada GOLD 2 (35,9%).

Berdasarkan jumlah eksaserbasi dan gejala yang dikeluhkan pasien ditemukan pengelompokan pasien PPOK berdasarkan GOLD 2017 lebih banyak subjek berada pada PPOK kelompok D (40,6%). Dari 64 subjek rerata waktu menderita PPOK adalah 24 bulan (2 tahun), terdapat 2 orang subjek yang baru terdiagnosis PPOK dan subjek paling lama menderita PPOK adalah 13 tahun. Sebanyak 33 subjek (51,6%) memiliki riwayat eksaserbasi sampai dirawat di rumah sakit selama 1 tahun terakhir dan 31 subjek (48,4%) tidak memiliki riwayat eksaserbasi dalam 1 tahun terakhir.

Sebanyak 62 subjek menggunakan terapi pengontrol dan 2 subjek (3,1%) hanya menggunakan pelega. Terdapat 47 subjek (73,4 %) menggunakan kortikosteroid inhalasi sebagai terapi pengontrol dan 17 subjek (26,6%) tidak menggunakan kortikosteroid inhalasi. Dari 47 subjek yang menggunakan LABA+ kortikosteroid inhalasi (budesonide/ formoterol atau fluticasone/salmeterol), dosis kortikosteroid yang digunakan kemudian dihitung dengan menggunakan dosis tabel konversi kortikosteroid dan didapatkan sebagian besar subjek (68,1%) menggunakan kortikosteroid inhalasi dosis menengah/sedang. Rerata lama penggunaan kortikosteroid inhalasi adalah 18 bulan (minimum 1 bulan, maksimum 13 tahun).

Pada penelitian ini ditemukan prevalens DM pada pasien PPOK sebesar 14 subjek (21,9%) yang terdiri dari 12 (18,8%) subjek PPOK telah memiliki riwayat diagnosis DM sebelum penelitian dan 2 subjek (3,1%) didiagnosis DM berdasarkan kadar HbA1c yang diperiksa pada penelitian ini. Kadar HbA1c sesuai pre-diabetes ditemukan pada 16 subjek (25%) dan kadar HbA1c normal pada 34 subjek (53,1%). Prevalens DM berdasarkan karakteristik subjek dapat dilihat pada Tabel 2.

Penilaian faktor risiko dengan kejadian DM pada pasien PPOK tidak menemukan hubungan bermakna secara statistik (Tabel 3) yaitu antara jenis kelamin dengan kejadian DM pada pasien PPOK dengan nilai $P=0,206 (>0,05)$, antara usia dengan kejadian DM pada pasien PPOK ($P=0,438$), antara status gizi dengan kejadian DM pada pasien PPOK

($P=0,523$), antara status merokok dengan kejadian DM pada pasien PPOK ($P=1,000$) dan antara indeks brinkman dengan prevalens DM pada pasien PPOK ($P=0,594$). Perhitungan statistik juga menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara derajat berat hambatan aliran udara pada pasien PPOK dengan prevalens DM ($P=0,168$) dan antara kelompok PPOK berdasarkan kejadian eksaserbasi selama 1 tahun terakhir dengan prevalens DM ($P=0,762$).

Tabel 2. Prevalens DM Berdasarkan Karakteristik Subjek

Karakteristik subjek	Tipe Diabetes		
	DM	Pre-DM	Normal
Jenis kelamin			
Laki-laki	12 (20%)	16 (26,7%)	32 (53,3%)
Perempuan	2 (50%)	0 (0%)	2 (50%)
Umur			
<65 tahun	5 (16,1%)	8 (25,8%)	18 (58,1%)
≥65 tahun	9 (27,3%)	8 (24,2%)	16 (48,5%)
Riwayat merokok			
Perokok	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Bekas perokok	11 (22%)	12 (24%)	27(54%)
Bukan perokok	2 (18,2%)	3 (27,3%)	6 (54,5%)
Indeks Brinkman			
Ringan	0 (0%)	2 (25%)	6 (75%)
Sedang	7 (36,8%)	4 (21,1%)	8 (42,1%)
Berat	5 (19,2%)	7 (26,9%)	14 (53,8%)
Pendidikan			
Rendah	2 (11,1%)	7 (38,9%)	9 (50%)
Menengah	11(32,4%)	8 (23,5%)	15 (44,1%)
Tinggi	1 (8,3%)	1 (8,3%)	10 (83,2%)
IMT			
Kurang	1 (6,7%)	4 (26,7%)	10 (66,7%)
Normal	6 (25%)	8 (33,3%)	10 (41,7%)
Berat badan lebih	1 (10%)	4 (40%)	5 (41,7%)
Obesitas	6 (40%)	0 (0%)	9 (50%)
Derajat PPOK			
GOLD 1	3 (37,5%)	2 (25%)	3 (37,5%)
GOLD 2	7 (28%)	3 (13%)	13 (56,5%)
GOLD 3	3 (15%)	6 (30%)	11 (55%)
GOLD 4	1 (7,7%)	5 (38,5%)	7 (53,8%)
Kelompok PPOK			
A	3 (13,6%)	4 (18,2%)	15(68,2%)
B	3 (30%)	1 (10%)	6 (60%)
C	0 (0%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)
D	8 (30,8%)	9 (34,6%)	9 (34,6%)
KS inhalasi			
Pakai KS	10 21,3%)	12 25,5%)	25 (53,2%)
Tanpa KS	4 (23,5%)	4 (23,5%)	9 (52,9%)
Dosis			
Rendah	1 (7,7%)	5 (38,5%)	7 (53,8%)
Sedang	8 (25%)	7 (21,9%)	17 (53,1%)
Tinggi	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)

Ket: PPOK=penyakit paru obstruktif kronik; GOLD=*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; IMT=indeks massa tubuh; DM=diabetes mellitus; KS=kortikosteroid.

Pada pengelompokan PPOK berdasarkan berat ringan keluhan, maka didapatkan 2 kelompok yaitu kelompok dengan keluhan ringan (A-C) dan kelompok dengan keluhan berat (B-D) dan dalam uji statistik tidak ditemukan hubungan bermakna antara kelompok PPOK berdasarkan keluhan (CAT atau

MMRC) dengan prevalens DM pada pasien PPOK ($P=0,236$).

Perhitungan statistik juga tidak menunjukkan hubungan bermakna antara penggunaan kortikosteroid inhalasi dengan kejadian DM pada pasien PPOK ($P=1,000$). Penelitian ini juga tidak menemukan hubungan bermakna antara penggunaan dosis kortikosteroid inhalasi yang semakin tinggi dengan prevalens DM pada pasien PPOK ($P=0,244$).

Tabel 3. Hubungan Faktor Risiko dengan Prevalens DM Pada PPOK

Faktor Risiko	Diabetes Melitus		P
	Ya	Tidak	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	12 (20%)	48 (80%)	0,206
Perempuan	2 (50%)	2 (50%)	
Usia			
<65 tahun	5 (16,1%)	26 (83,9%)	0,438
≥65 tahun	9 (27,3%)	24 (72,2%)	
Status gizi			
Kurang+normal	7 (17,9%)	32 (82,1%)	0,523
Lebih+obesitas	7 (28%)	18 (72%)	
Status merokok			
Perokok & bekas perokok	12 (22,6%)	41 (77,4%)	1,000
Bukan perokok	2 (18,2)	9 (81,8%)	
Berat hambatan aliran udara			
GOLD 1&2	10 (30,3%)	23 (69,7%)	0,168
GOLD 3&4	4 (12,9%)	27 (87,1%)	
Kelompok PPOK			
A-B	6 (18,8%)	26 (81,3%)	0,762
C-D	8 (25%)	24 (75%)	
Kelompok PPOK			
A-C	4 (13,8%)	25 (86,2%)	0,236
B-D	10 (28,6%)	25 (71,4%)	
Penggunaan KS inhalasi			
KS inhalasi	10 (21,3%)	37 (78,7%)	1,000
Tanpa KS inhalasi	4 (23,5%)	13 (76,5%)	
Dosis KS inhalasi			
Ringan	1 (7,7%)	12 (92,3%)	0,244
Sedang-tinggi	9 (26,5%)	25 (73,5%)	

Ket: PPOK=penyakit paru obstruktif kronik; GOLD=*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; KS=kortikosteroid.

Dari 14 subjek dengan PPOK-DM ditemukan 8 subjek (57,1%) mengalami eksaserbasi selama 1 tahun terakhir dan 6 subjek (42,9%) tidak mengalami eksaserbasi selama 1 tahun terakhir.

Tabel 4. Hubungan antara Diabetes Pada Pasien PPOK dengan Kejadian Eksaserbasi Selama 1 Tahun Terakhir.

Kelompok Subjek	Eksaserbasi		P
	Ya	Tidak	
Diabetes	8 (57,1%)	6 (42,9%)	0,865
Tidak diabetes	25 (50%)	25 (50%)	

Pada pasien PPOK tanpa DM ditemukan 25 (50%) subjek yang memiliki riwayat eksaserbasi selama 1 tahun terakhir. Rerata eksaserbasi selama 1 tahun terakhir adalah $1,43 \pm 0,514$ pada pasien dengan PPOK-DM. Secara statistik tidak ditemukan

hubungan antara komorbid DM pada pasien PPOK dengan kejadian eksaserbasi selama 1 tahun terakhir dengan nilai $P=0,865$ (Tabel 4).

Pada penelitian ini ditemukan ada 14 subjek dengan diagnosis DM. Dua belas pasien sudah didiagnosis sebelum penelitian. Dari ke 14 subjek tersebut ditemukan rerata HbA1c adalah sebesar $7,3 \pm 2,18$ dengan nilai HbA1c terbaik 5,2 dan HbA1c terburuk 13,3. Sebanyak 3 subjek (21,4%) PPOK DM memiliki kontrol glikemik baik, 9 subjek (64,3%) memiliki kontrol glikemik sedang dan 2 subjek (14,3%) memiliki kontrol glikemik buruk (Tabel 5).

Tabel 5. Kontrol glikemik pasien PPOK-DM

Karakteristik subjek	Kontrol glikemik		
	Baik	Baik	Baik
PPOK-DM	3 (21,4%)	9 (64,3%)	2 (14,3%)
Kortikosteroid inhalasi			
Pakai	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)
Tanpa KS	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)
Riwayat eksaserbasi			
Ada	3 (37,5%)	4 (50%)	1 (12,5%)
Tidak ada	0 (0%)	5 (83,3%)	1 (16,7%)
Kelompok PPOK			
A	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)
B	0 (0%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)
C	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
D	3 (37,5%)	4 (50%)	1 (14,3%)

Ket: PPOK=penyakit paru obstruktif kronik; DM=diabetes mellitus; KS=kortikosteroid.

Pada penelitian ini dinilai laju filtrasi glomerulus (LFG) dan ditemukan 37 subjek (57,8%) memiliki penurunan fungsi ginjal sedang (*Stage 3*), 20 subjek (31,3%) terjadi penurunan fungsi ginjal ringan, 4 subjek (6,3%) terjadi kerusakan ginjal dan penurunan fungsi ginjal berat dan hanya 3 subjek (4,7%) yang memiliki fungsi ginjal normal. Pada pasien PPOK DM ditemukan subjek terbanyak dengan gangguan ginjal sedang (57%) dan berat (14,2%) sedangkan gangguan ginjal ringan (21,4%) dan pasien dengan fungsi ginjal normal (7,2%).

Tabel 6. Kelainan Ginjal Pada Pasien PPOK

LFG	Diabetes Melitus	
	Ya	Tidak
Stage 1	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Stage 2	3 (15%)	17 (85%)
Stage 3	8 (20%)	29 (80%)
Stage 4	2 (50%)	2 (50%)
Stage 5	0 (0%)	0 (0%)

Ket: LFG=laju filtrasi glomerulus

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan prevalens DM pada pasien PPOK sebesar 21,9%. Data dari

penelitian ini menunjukkan prevalens DM pada pasien PPOK jauh lebih besar dari prevalens DM pada populasi umum.

Cazolla dkk (Italia) menemukan prevalens DM pada pasien PPOK adalah sebesar 18,8%, lebih besar dibandingkan prevalens DM pada populasi umum sebesar 10,5%.⁸ Mahishale dkk (India) menemukan prevalens DM pada pasien PPOK rawat jalan dan rawat inap sebesar 25,63% dan ditemukan 5% kasus pre-diabetes.¹¹ Feary dkk menyebutkan dari data pusat kesehatan primer pada 1.204.100 pasien usia >35 tahun dengan nilai OR berkembang DM pada pasien PPOK adalah sebesar 2,04.¹³

Penelitian ini dilakukan di poli asma PPOK dengan kondisi yang hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Mahishale di India. Prevalens DM pada PPOK lebih rendah dibandingkan hasil yang didapat oleh Mahishale karena pada penelitian ini diagnosis DM ditegakkan berdasarkan kadar HbA1c, berbeda dengan penelitian Mahishale yang menggunakan kadar gula darah puasa untuk menegakkan diagnosis.

Kadar HbA1c lebih stabil dan menggambarkan kondisi selama 3 bulan terakhir serta tidak dipengaruhi oleh makanan dan kondisi akut sehingga hal-hal tersebut menjadi pertimbangan untuk menggunakan kadar HbA1c dalam menegakkan diagnosis DM pada penelitian ini. Pada anamnesis terhadap 14 subjek dengan PPOK-DM, sebanyak 5 subjek (35,7%) didiagnosis dengan PPOK lebih dahulu dan kemudian diagnosis DM ditemukan, sedangkan pada 9 subjek (64,3%) diagnosis DM ditemukan lebih dahulu dan diagnosis PPOK ditemukan setelahnya. PPOK dan DM merupakan dua penyakit kronik yang dapat saling mempengaruhi.

Pre-diabetes merupakan kondisi peningkatan kadar gula darah diatas ambang normal namun di bawah ambang diabetes. Pada penelitian ini ditemukan prevalens pre-diabetes adalah sebesar 25%. Hasil ini lebih tinggi daripada penelitian sindrom metabolik pada pasien PPOK di RSUP Persahabatan yang dilakukan oleh Arliny dkk yang menemukan peningkatan kadar gula darah puasa pada 23,3%

pasien dengan kadar gula darah rerata sebesar $101,67 \pm 26,99$.¹⁴ Heianza dkk di Jepang menunjukkan 7-9% pasien dengan kondisi pre-diabetes akan berkembang menjadi DM dalam pengamatan selama 4-5 tahun dengan *hazard ratio* sebesar 31,9.¹⁵

Pada penelitian ini 85% pasien PPOK DM adalah laki-laki, namun hanya 20% dari seluruh subjek PPOK laki-laki didiagnosis DM sedangkan pada perempuan kejadian DM sebesar 50%. Rana dkk menemukan risiko relatif berkembangnya DM tipe 2 pada perempuan dengan PPOK sebesar 1,8.¹⁶

Mannino dkk menemukan pasien laki-laki memiliki risiko yang lebih tinggi daripada perempuan untuk berkembangnya DM pada PPOK.⁹ Perbedaan yang mencolok antara penelitian lainnya dengan penelitian ini adalah jumlah subjek perempuan dan laki-laki pada penelitian lain biasanya seimbang sementara pada penelitian kami sulit untuk mencari hubungan karena jumlah subjek perempuan yang terlalu sedikit.

Pada penelitian ini kejadian DM terbanyak pada usia 70-79 tahun. Hasil yang hampir sama juga ditemukan oleh Cazolla dkk yang menyebutkan kejadian tertinggi DM pada pasien PPOK berusia 65-74 tahun.⁸ Pertambahan usia menyebabkan glukoneogenesis hati yang tidak terkontrol, lipogenesis lemak, gangguan sintesis glikogen dan penurunan ambilan glukosa jaringan. Pada usia tua juga terjadi perubahan distribusi lemak sehingga terjadi penimbunan lemak visceral, lemak visceral melepaskan sitokin inflamasi yaitu leptin dan TNF- α yang berperan menyebabkan berkembangnya resistensi insulin.¹⁷

Pada penelitian kami ditemukan kejadian DM paling besar pada subjek dengan status gizi lebih dan obese (28%). O'Byrne dkk juga menemukan hubungan yang bermakna antara kejadian DM pada pasien PPOK dengan IMT ≥ 25 .¹⁸ Pada pasien obese terjadi penumpukan sel lemak terutama pada jaringan lemak visceral. Sel lemak ini dapat melepaskan sitokin inflamasi, leptin dan adiponektin. Leptin menurunkan sekresi insulin dan ambilan glukosa. Pada pasien PPOK terjadi peningkatan usaha napas, pelepasan sitokin inflamasi, hipoksia

jaringan dan penurunan nafsu makan sehingga sering ditemukan pasien PPOK yang malnutrisi dan kakeksia.¹⁹

Risiko diabetes pada perokok aktif 30-40% lebih tinggi daripada bukan perokok. Semakin banyak jumlah rokok yang dihisap semakin tinggi risiko untuk terkena diabetes. Senada dengan penelitian kami Zhong dkk menemukan 81,8% pasien PPOK laki laki memiliki riwayat merokok sementara pada pasien PPOK perempuan sebesar 24%.²⁰ Kejadian DM lebih tinggi ditemukan pada subjek dengan indeks brinkman sedang dan berat dibandingkan dengan subjek dengan indeks brinkman ringan dan bukan perokok.

Penurunan fungsi paru memiliki potensi menjadi faktor risiko berkembangnya DM melalui mekanisme efek hipoksemia pada regulasi insulin dan glukosa serta pelepasan mediator inflamasi dari paru. Pada penelitian ini ditemukan kejadian DM paling banyak pada subjek dengan GOLD 1 dan 2. Hal ini berbeda dengan hasil yang ditemukan oleh Ford dkk di Amerika Serikat yang menemukan pasien dengan GOLD 1 insidens DM 4,2% dan GOLD 2,3 dan 4 insidensnya sebesar 7,5% dengan HR=1,54.21 Penyebab perbedaan ini masih merupakan pertanyaan.

Pada penelitian ini kejadian DM ditemukan lebih besar pada subjek kelompok PPOK D (30,8%). Pengelompokan PPOK berdasarkan risiko eksaserbasi maupun berdasarkan gejala (CAT dan mMRC) tidak menunjukkan hubungan yang bermakna terhadap kejadian DM pada pasien PPOK. Penelitian ECLIPSE menunjukkan bahwa kejadian DM lebih sering pada pasien PPOK dengan keluhan yang lebih banyak (nilai mMRC lebih tinggi), usia lebih tua dan kapasitas latihan yang lebih rendah (jarak uji jalan 6 menit lebih pendek).²²

Kejadian DM pada PPOK pada penelitian kami ditemukan pada 21,3% subjek yang menggunakan kortikosteroid inhalasi. Suissa dkk menemukan penggunaan kortikosteroid inhalasi berhubungan secara signifikan dengan peningkatan risiko 34%. Risiko akan semakin meningkat apabila dosis yang digunakan tinggi (flutikasone 1000 μ g/hari) dengan

RR 1,64.²³ Penelitian Suissa menggunakan metode kohort prospektif dengan waktu pengamatan panjang (5 tahun) sehingga hasilnya lebih baik.

Diabetes melitus meningkatkan kerentanan terhadap infeksi karena dapat menyebabkan gangguan sistem imun humoral, berkurangnya fungsi netrofil, makrofag dan respons sel T. Hiperglikemi pada pasien DM berkaitan dengan peningkatan kadar gula darah dalam aspirat bronkus yang dapat meningkatkan pertumbuhan bakteri saluran napas pada pasien PPOK dan pada akhirnya menyebabkan eksaserbasi. Eksaserbasi menyebabkan perburukan gejala, aktifitas fisis berkurang, penurunan kualitas hidup dan peningkatan risiko kematian pada pasien PPOK.

Pada penelitian ini ditemukan 57,1% subjek dengan PPOK-DM mengalami eksaserbasi selama 1 tahun terakhir dan 42,9% tidak. Pada pasien dengan PPOK DM rerata eksaserbasi selama 1 tahun terakhir adalah $1,43 \pm 0,514$. Data mengenai kejadian eksaserbasi pada pasien PPOK-DM masih inkonklusif.

Pada penelitian ini ditemukan ada 14 subjek yang telah didiagnosis DM sebelum penelitian. Kontrol glikemik pada sebahagian besar pasien adalah sedang (58,3%), diikuti kontrol glikemik baik (25%) dan kontrol glikemik buruk (1,7%). Rerata HbA1c adalah sebesar $7,383 \pm 2,18$ dengan nilai HbA1c terbaik 5,2 dan HbA1c terburuk 13,3. Dari 3 subjek dengan kontrol glikemik baik 1 subjek menggunakan obat antidiabetik oral sebagai terapi dan 2 subjek pengobatan tidak teratur.

Dari 2 subjek dengan kontrol glikemik buruk 1 subjek menggunakan 2 obat antidiabetik oral dan satu subjek menggunakan insulin sebagai terapinya. Mahishale dkk menemukan pada 10% kasus pasien PPOK-DM memiliki kontrol glikemik yang buruk dengan kadar HbA1c > 8.¹¹ Suissa dkk menemukan penggunaan kortikosteroid inhalasi sebagai terapi pada pasien PPOK berhubungan dengan progresifitas dari DM (RR=1,34) yang ditandai dengan kontrol glikemik yang buruk dan perubahan dari antidiabetik oral menjadi insulin.²³

Hal hal yang dapat mempengaruhi kontrol glikemik pada pasien PPOK DM antara lain adalah pengobatan dengan menggunakan kortikosteroid inhalasi.²⁴ Pada penelitian ini sebahagian besar pasien PPOK-DM yang menggunakan kortikosteroid inhalasi memiliki kontrol glikemik baik-sedang. Kortikosteroid inhalasi harus dipertimbangkan pemberiannya pada pasien PPOK-DM dengan kadar gula darah tinggi, kontrol gula darah buruk serta ditemukan risiko progresivitas dan komplikasi tinggi.

Inflamasi sistemik pada pasien PPOK dapat menyebabkan penyakit aterosklerosis yang dapat mempengaruhi vaskularisasi ginjal dan menyebabkan gangguan ginjal. Chen dkk menemukan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien PPOK adalah 1790 per 10.000 orang/tahun dengan *incidens rate* 470,9. Pada pasien dengan PPOK DM kejadian gagal ginjal kronik sebesar 292 per 10.000 orang/tahun dengan *incidens rate* 787.²⁵

Pada penelitian ini ditemukan subjek terbanyak dengan penurunan fungsi ginjal sedang 57,8%. Penelitian lain oleh Yoshizawa dkk menemukan pada insidens gagal ginjal kronik (GFR < 60 mL/min/1,73m²) lebih tinggi pada subjek PPOK (53%) dibandingkan subjek bukan PPOK (15%) dengan OR=6,3.²⁶

Prevalens gangguan fungsi ginjal berdasarkan laju filtrasi glomerulus (LFG < 60 mL/min/1,73m²) pada pasien PPOK sebesar 65,6%. dari 42 subjek dengan penurunan fungsi ginjal. Peningkatan kadar kreatinin ditemukan pada 12 subjek (28,6%) sedangkan pada 30 subjek (71,4%) kadar kreatinin masih normal. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat kejadian gangguan fungsi ginjal pada pasien PPOK dan faktor faktor yang mempengaruhinya.

Untuk mengetahui kejadian komplikasi DM mikrovaskular, maka peneliti menilai kejadian nefropati diabetikum dengan cara memeriksa ureum dan kreatinin dan menghitung laju filtrasi glomerus. Kejadian gangguan fungsi ginjal semakin meningkat dengan usia dan penyakit kronik seperti DM. Pada pasien PPOK-DM ditemukan subjek terbanyak dengan gangguan ginjal sedang (57%) dan ringan

(21,4%). Kejadian gangguan ginjal pada penelitian ini dapat disebabkan oleh penurunan fungsi ginjal sebagai komplikasi PPOK dan atau DM.

Keterbatasan penelitian adalah disain penelitian ini merupakan potong lintang sehingga tidak dapat melihat hubungan antara faktor risiko pada pasien PPOK dengan efeknya terhadap kejadian DM dengan baik karena data diambil dalam 1 waktu yang sama. Selain itu, perhitungan sampel penelitian ini menggunakan rumus perhitungan untuk mencari nilai prevalens sehingga saat digunakan untuk menilai hubungan jumlah sampel menjadi relatif kecil untuk dapat menghasilkan suatu hubungan yang bermakna.

KESIMPULAN

Prevalens DM pada pasien PPOK di RSUP Persahabatan adalah sebesar 21,9%. Pada penelitian ini karakteristik pasien PPOK dengan kecenderungan prevalens DM lebih tinggi ditemukan pada jenis kelamin laki-laki, usia >65 tahun, bekas perokok, indeks brinkman sedang, pendidikan menengah, indeks masa tubuh obesitas, hambatan aliran udara ringan-sedang, kelompok PPOK D, menggunakan kortikosteroid inhalasi dan dosis kortikosteroid inhalasi sedang. Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara berat hambatan aliran udara, status gizi, status merokok, penggunaan kortikosteroid inhalasi pada pasien PPOK dengan prevalens DM. Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara status DM pada pasien PPOK dengan kejadian eksaserbasi. Sebanyak 75% pasien PPOK dengan komorbid DM memiliki kontrol glikemik sedang dan buruk. Prevalens pre-diabetes pada pasien PPOK di RSUP Persahabatan adalah sebesar 25%. Prevalens gangguan fungsi ginjal pada pasien PPOK sebesar 65,6%. Pada pasien PPOK-DM ditemukan kelainan terbanyak adalah penurunan fungsi ginjal sedang dan penurunan fungsi ginjal ringan.

Disarankan pada penelitian ini perlu dilakukan 1) penelitian lebih lanjut dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar, 2) penapisan berkala gula darah, HbA1c, ureum dan

kreatinin pada pasien PPOK yang berobat ke poliklinik agar dapat mendeteksi komorbid DM dan gangguan fungsi ginjal pada pasien PPOK, 3) pengawasan ketat dengan pemeriksaan laboratorium berkala untuk memeriksa berkembangnya DM pada pasien pre-diabetes dan perlu dilakukan intervensi medikamentosa pada pasien PPOK dengan pre-diabetes untuk mencegah pekungannya menjadi diabetes, 4) penyuluhan kepada pasien PPOK mengenai diabetes melitus dan risiko terjadinya DM pada pasien PPOK serta komplikasi akibat penyakit ini, serta 5) penelitian lebih lanjut untuk melihat kejadian PPOK pada pasien DM.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adeloje D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415.
2. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). [Internet]. 2017 [Cited 2017 March 21]. Available from: <http://goldcopd.org/>.
3. Regional COPD Working Group. COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology*. 2003;8(2):192-8.
4. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik) Diagnosis dan Penatalaksanaan. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia (UI-Press); 2016
5. Nguyen VN, Yunus F, Nguyen TPA, Dao BV, Damayanti T, Wiyono WH, et al. The prevalence and patient characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers in Vietnam and Indonesia: An observational survey. *Respirology*. 2015;20:602-11.
6. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI(InfoDATIN). Situasi dan analisis

- Diabetes. [Internet]. 2017 [Cited 18 Mei 2017]. Available from: www.depkes.go.id/resources/.../infodatin/infodatin-diabetes.pdf
7. World Health Organization – Diabetes country profiles, 2016. Global Report on Diabetes. [Internet]. 2016 [Cited 18 Mei 2017]. Available from: <http://www.who.int/diabetes/country-profiles/en/>
 8. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010;80:112-9.
 9. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:962-9.
 10. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2008;63:487-92.
 11. Mahishale V, Mahishale A, Patil B, Sindhuri A, Eti A. Screening for diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease in tertiary care hospital in India. *Niger Med J*. 2015;56:122-5.
 12. Parappil A, Depczynski B, Collett P, Marks GB. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology*. 2010;15:918-22.
 13. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010;65:956-62.
 14. Arliny Y, Faisal Y, Wiyono WH, Rochsismandoko. Kadar Fibrinogen dan faktor risiko sindrom metabolik pada pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik stabil [Tesis]. Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi. Jakarta: Universitas Indonesia; 2010.
 15. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2011;378:147-55.
 16. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2478-84.
 17. Barzilay N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The Critical Role of Metabolic Pathways in Aging. *Diabetes*. 2012;61:1315-22.
 18. O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, Radner F, Peterson S, Lindberg B, et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir Med*. 2012;106:1487-93.
 19. Agustí A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122.
 20. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:753-60.
 21. Ford ES, Mannino DM. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Diabetes Care*. 2004;27:2966-70.
 22. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PMA, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013;107(9):1376-84.
 23. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled Corticosteroids and the Risks of Diabetes Onset and Progression. *Am J Med*. 2010;123:1001-6.
 24. Faul JL, Wilson SR, Chu JW, Canfield J, Kushner WG. The Effect of an Inhaled

- Corticosteroid on Glucose Control in Type 2 Diabetes. *Clin Med Res.* 2009;7:14-20.
25. Chen C-Y and Liao K-M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease is associated with risk of Chronic Kidney Disease: A Nationwide Case-Cohort Study. *Scientific Reports.* 2016;6:25855.
26. Yoshizawa T, Okada K, Furuichi S, Ishiguro T, Yoshizawa A, Akahoshi T, et al. Prevalence of chronic kidney diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: assessment based on glomerular filtration rate estimated from creatinine and cystatin C levels. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1283-9.

Karakteristik Iklim dan Pneumonia Anak: *Systematic Review*

Anni Fithriyatul Mas'udah¹, Terry Yuliana Rahadian Pristya²

¹Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Ponorogo, Ponorogo

²Fakultas Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran, Jakarta

Abstrak

Latar Belakang: Pneumonia adalah penyebab kematian terbesar pada anak-anak di seluruh dunia. Pneumonia merupakan penyebab kematian pada 922.000 anak di bawah usia 5 tahun pada tahun 2015 dan merupakan 15% dari semua kematian anak-anak di bawah 5 tahun. Kondisi iklim yang kompleks dan bervariasi, memiliki dampak pneumonia berbeda di setiap negara. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menjawab hubungan antara kondisi iklim dan pneumonia anak.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian tinjauan literatur sistematis. Metode peninjauan mengikuti daftar Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) 2009. Jumlah artikel yang sesuai dengan kata kunci sebanyak 254 artikel dan 8 artikel yang dapat digunakan.

Hasil: Tujuh dari delapan artikel menunjukkan adanya hubungan antara karakteristik iklim dan pneumonia pada anak.

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara karakteristik iklim terhadap pneumonia pada anak. (*J Respir Indo. 2020; 40(1): 58-65*)

Kata kunci: pneumonia, anak, iklim, systematic review

Climate Characteristic and Childhood Pneumonia: *Systematic Review*

Abstract

Backgrounds: Pneumonia is the leading cause of death in children worldwide. Pneumonia is the cause of mortality in an estimated of 922,000 children under age 5 in 2015, accounting for 15% of all deaths of children under five years old. The climatic conditions are complex and varied, had pneumonia a different impact in each country. The purpose of this study is to address the relationship between complications and childhood pneumonia.

Methods: This research was a systematic review of the study literature. The review method follows the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) checklist 2009. The number of articles that match the keywords is 254 articles and 8 articles that can be used.

Results: Seven of eight article's differences show the relationship between characteristics and pneumonia in children.

Conclusions: There is a relationship with the characteristics of pneumonia in children. (*J Respir Indo. 2020; 40(1): 58-65*)

Keyword: pneumonia, pediatric, climate, systematic review

Korespondensi: Anni Fithriyatul Mas'udah

Email: anni.fithriyatul@gmail.com

PENDAHULUAN

Pneumonia merupakan penyebab kematian terbesar pada anak-anak di seluruh dunia. Pneumonia merupakan penyebab kematian utama sekitar 922.000 anak di bawah usia 5 tahun pada tahun 2015. Hal ini menunjukkan bahwa pneumonia pada anak merupakan penyebab kematian 15% dari semua kematian anak-anak di bawah lima tahun.¹ Secara global, kemajuan besar telah dibuat dalam meningkatkan kelangsungan hidup anak. Angka kematian balita menurun hampir setengahnya sejak 1990, turun dari 90 menjadi 46 kematian per 1.000 kelahiran hidup pada tahun 2013. Namun, pneumonia, diare dan malaria tetap menjadi pembunuh utama anak-anak. Pada tahun 2013, pneumonia, diare dan malaria menjadi penyebab sepertiga dari semua kematian balita. Kematian neonatal merupakan penyebab kematian pada 44% dari semua kematian balita.²

Pneumonia disebabkan oleh sejumlah agen, seperti virus, bakteri, dan jamur. *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) adalah penyebab pneumonia terbanyak pada anak-anak.³ *Haemophilus influenzae* tipe b (Hib) adalah bakteri kedua yang paling umum menyebabkan pneumonia. *Respiratory syncytial virus* (RSV) adalah virus penyebab pneumonia yang paling umum.¹ Beberapa faktor, seperti nutrisi, sosio-ekonomi dan lingkungan terkait erat dengan kejadian pneumonia.⁴ Keadaan suhu tinggi dan rendah sangat erat kaitannya dengan kejadian pneumonia.^{3,5} Selain faktor-faktor tersebut, variasi lain dari kondisi iklim belum diteliti secara mendalam.

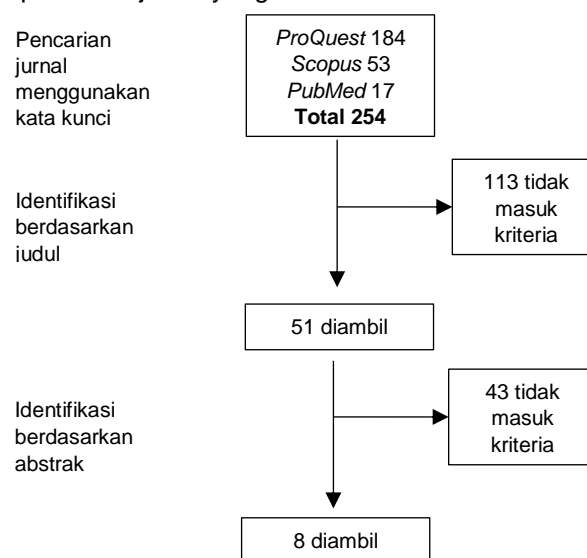
Penelitian yang dilakukan di beberapa negara menunjukkan kejadian pneumonia pada anak berhubungan dengan kondisi iklim di wilayah tersebut, namun di beberapa wilayah tidak memiliki hubungan.⁵⁻⁸ Ada beberapa faktor yang memungkinkan terjadinya perbedaan. Kondisi iklim adalah keadaan yang kompleks dan bervariasi, sehingga hal ini memberikan pengaruh yang berbeda di setiap negara. Kondisi geografis dan musim yang diteliti mungkin mempengaruhi penyebaran penyakit, terutama penyakit menular. Penyakit infeksi sangat

dipengaruhi oleh lingkungan sekitarnya. Dari literatur, pengukuran variabel iklim, pengumpulan data dan analisis dapat menimbulkan perbedaan pada berbagai penelitian.^{3,5,7}

Penelitian serupa telah dilakukan di beberapa negara, namun belum menunjukkan pengaruh yang sama di berbagai negara. Penelitian ini adalah tinjauan sistematis literatur yang merupakan metode untuk mengidentifikasi, evaluasi dan interpretasi semua hasil penelitian yang relevan terkait dengan pertanyaan spesifik, topik spesifik, atau fenomena.⁹ Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara karakteristik kondisi iklim dan pneumonia pada anak di berbagai negara.

METODE

Penelitian ini merupakan peninjauan sistematis literatur penelitian. Metodologi peninjauan ini mengikuti *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) *check list* 2009. Data yang digunakan berasal dari sumber data jurnal *ProQuest*, *Scopus*, dan *PubMed*. Sumber data jurnal dicari menggunakan kata kunci seperti pneumonia, anak dan iklim. Pencarian terbatas pada jurnal berbahasa Inggris yang diterbitkan antara tahun 2009 dan 2016. Setelah melakukan penapisan pada 254 jurnal dari *ProQuest*, *PubMed* dan *Scopus*, kemudian dilakukan identifikasi berdasarkan judul dan abstrak yang sesuai. Diperoleh 8 jurnal yang memenuhi kriteria.



Gambar 1. Proses Seleksi Jurnal

HASIL

Tabel 1 di bawah ini menunjukkan hasil 8 jurnal yang meneliti masalah iklim dengan pneumonia pada anak. Penelitian-penelitian tersebut dilakukan di Asia, Afrika dan Australia. Berdasarkan hasil dari 8 penelitian pada Tabel 1, menunjukkan bahwa dari 7 negara memiliki variasi iklim dan musim yang berbeda yaitu sub tropis, tropis, sedang dan angin musim. Selain itu terdapat variasi rentang penelitian dan kriteria usia subjek penelitian. Rentang waktu penelitian paling cepat adalah 1 tahun sedangkan paling lama adalah 12 tahun.

Berdasarkan usia subjek penelitian, 3 dari 8 penelitian memiliki subjek berusia usia <15 tahun. Sedangkan sisanya memiliki usia subjek penelitian yang bervariasi, yaitu <3 tahun, <5 tahun, 1 bulan - 13 tahun dan kohort bayi sampai dengan usia 2 tahun.

Delapan penelitian yang direview menggunakan analisis dan variabel yang berbeda untuk menentukan hubungan kondisi iklim dengan pneumonia pada anak. Hal tersebut digambarkan pada Tabel 2 berikut.

Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan bahwa sebagian besar variabel dependen penelitian adalah jumlah kasus pneumonia. Sedangkan variabel independen yang digunakan adalah karakteristik iklim seperti suhu kelembapan, curah hujan, sinar matahari dan kecepatan angin. Hasil penelitian ini menjelaskan 7 dari 8 penelitian menunjukkan adanya hubungan antara karakteristik iklim dengan pneumonia pada anak.

PEMBAHASAN

Jepang memiliki 4 musim yang berbeda, yaitu zona subartik di utara hingga subtropis di selatan di mana Fukuoka berada pada zona subtropis.¹⁵ Onozuka dkk tahun 2009 melakukan penelitian di Fukuoka dengan total 13.056 *M. pneumoniae* pneumonia dilaporkan selama periode penelitian 9 tahun. Penelitian tersebut menemukan 12.234 kasus pneumonia (93,7%) yang berusia <15 tahun. Hubungan kasar dan risiko potensial dari *M. pneumoniae* pneumonia meningkat ketika suhu meningkat dari suhu terendah. Hubungan positif yang bermakna ditemukan antara risiko relatif *M. pneumoniae* pneumonia dan terdapat suhu yang lebih tinggi selama 0-8 minggu setelah disesuaikan dengan musim, variasi tahun dan kelembapan. Untuk setiap peningkatan 1°C, jumlah kasus *M. pneumoniae* pneumonia meningkat 16,9% (IK 95%=11,3-22,8).¹⁰

Penelitian lain oleh Onozuka dkk tahun 2014 mendukung penelitiannya pada tahun 2009. Hasil analisis koherensi *cross wavelet* mengungkapkan bahwa kasus *M. pneumoniae* secara bermakna ($P<0,05$) koheren dengan suhu, kelembapan relatif dan curah hujan pada periode sekitar 1–2 tahun, dengan suhu yang mendominasi, seperti yang ditunjukkan oleh fase lintas-wavelet. Semua faktor iklim lokal memiliki hubungan non-stasioner dengan indeks DMI dan ENSO.³

Tabel 1. Informasi Dasar Tentang Studi Individu.

No	Peneliti	Tempat Penelitian	Tahun	Iklim	Rentang Penelitian	Usia Subjek
1	Onozuka dkk ¹⁰	Fukuoka, Japan	2009	Subtropis	1999-2007 (9 tahun)	<15 tahun
2	Kim dkk ⁷	Papua Nugini	2016	Tropis	1997-2006 (10 tahun)	<5 tahun
3	Xu dkk ⁸	Queensland, Australia	2014	Subtropis	2001-2010 (10 tahun)	5-14 tahun
4	Chen dkk ¹¹	Cina	2013	Sedang	1 Januari – 31 Desember 2006 (1 tahun)	1 bulan – 13 tahun
5	Turner dkk ¹²	Thailand	2012	Tropis, subtropis dan angin musim	2007-2009 (2 tahun)	Kohort bayi – 2 tahun
6	Ye dkk ¹³	Kenya	2009	Tropis	1 Januari 2003 – 31 Januari 2005 (3 tahun)	<3 tahun
7	Paynter dkk ¹⁴	Filipina	2013	Tropis	Juli 2000 – Desember 2004 (3,5 tahun)	<3 tahun
8	Onozuka dkk ³	Jepang	2014	Subtropis	2000-2012 (12 tahun)	<15 tahun

Tabel 2. Variabel Penelitian

No	Peneliti	Variabel penelitian		Analisis	Kesimpulan	
		Dependen	Independen		Berhubungan	Tidak berhubungan
1	Onozuka dkk ¹⁰	Kasus <i>M. pneumoniae</i> pneumonia	Rata-rata suhu (mingguan), rata-rata kelembapan (mingguan)	Analisis waktu serial	Rata-rata suhu (+), rata-rata kelembapan (+)	-
2	Kim dkk ⁷	Jumlah kasus pneumonia	Curah hujan (bulanan), rata-rata suhu (bulanan), <i>Southern Oscillation Index</i> (SOI) dan <i>Dipole Mode Index</i> (DMI)	Korelasi <i>Spearman</i> , <i>Generalized Additive Model</i> (GAM) dan <i>Generalized Linear Model</i> (GLM)	Curah hujan(+), rata-rata suhu(+), SOI(-) dan DMI(-)	-
3	Xu dkk ⁸	Jumlah kasus pneumonia	<i>Diurnal Temperature range</i> (DTR), <i>Temperature Change Between Neighbouring Days</i> (TCN)	<i>Quasi-Poisson generalized linear regression</i> kombinasi dengan <i>distribution lag non-linear model</i>	-	DTR dan TCN
4	Chen dkk ¹¹	Jumlah kasus <i>M. Pneumoniae</i> dan <i>C. pneumoniae</i>	Suhu rata-rata (bulanan), kelembapan relatif, curah hujan, sinar matahari, dan rata-rata kecepatan angin	<i>Chi-square</i> , ANOVA, Korelasi <i>Spearman's Frank</i>	Suhu rata-rata (<i>M. Pneumoniae</i>)	Kelembapan relatif, curah hujan, sinar matahari, dan rata-rata kecepatan angin
5	Turner dkk ¹²	Diagnosis pneumonia atau tidak	Musim	<i>Chi-square</i> , Regresi logistik	-	Musim
6	Ye dkk ¹³	Mortalitas pneumonia	Musim	Regresi Poisson	Musim	-
7	Paynter dkk ¹⁴	Jumlah kasus klinis pneumonia	Rata-rata curah hujan sehari per minggu, rata-rata sinar matahari per hari, rata-rata kelembapan relatif dan rata-rata suhu yang dikalkulasikan per minggu	Regresi dan <i>Case-crossover analysis</i>	Rata-rata curah hujan sehari per minggu(+), suhu rata-rata(+), kelembapan relatif(+), rata-rata sinar matahari per hari(-)	-
8	Onozuka dkk ³	Kasus pneumonia	suhu, kelembapan relatif, curah hujan, DMI dan <i>El Nino Southern Oscillation</i> (ENSO)	<i>Cross-wavelet coherency analysis</i>	Suhu, kelembapan relatif, curah hujan, DMI dan ENSO	-

Cina adalah negara zona multi-iklim. Cina juga sangat dipengaruhi oleh semua jenis cuaca ekstrim, peristiwa iklim, serta kelembapan.¹⁶ Penelitian Chen dkk tahun 2013 dilakukan pada 1.598 anak yang terjangkit infeksi saluran napas akut (ISPA) dan dirawat di rumah sakit anak-anak yang berafiliasi dengan Universitas Soochow. Anak-anak yang diikutsertakan dalam penelitian tersebut dievaluasi secara prospektif. Insidens infeksi yang disebabkan oleh *M. pneumoniae* bersifat musiman dengan puncak di musim panas ($P=0,0001$) dan minimum di musim dingin ($P=0,0001$). Sedangkan infeksi yang disebabkan oleh *C. pneumoniae* hanya

rendah di musim gugur ($P=0,02$). Suhu rata-rata bulanan berkorelasi kuat dengan kejadian infeksi *M. pneumoniae* ($r=0,825$; $P=0,001$). *M. pneumoniae* dan *C. pneumoniae* adalah agen penyebab infeksi yang penting pada anak-anak yang dirawat di rumah sakit dengan ISPA. Infeksi *M. pneumoniae* menunjukkan korelasi langsung yang kuat dengan suhu lingkungan.¹¹

Negara bagian Queensland di Australia memiliki variasi iklim di seluruh daerah negara bagiannya.¹⁷ Kota Brisbane yang merupakan ibukota Queensland memiliki iklim subtropis dengan cuaca hangat atau panas hampir sepanjang tahun. Xu dkk

tahun 2014 meneliti hubungan antara DTR dan TCN dengan peningkatan kasus pneumonia pada anak. Penelitian dilakukan berdasarkan data kunjungan ke instalasi gawat darurat (IGD) untuk pneumonia pada anak di Brisbane dari 2001 hingga 2010. Metode yang digunakan adalah model umum Kuasi-Poisson yang dikombinasikan dengan model lag non-linear terdistribusi. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa anak-anak berusia 5–14 tahun, anak-anak perempuan dan anak-anak pribumi sangat rentan terhadap dampak TCN. Namun, tidak ada hubungan yang bermakna antara DTR dan kunjungan ke IGD untuk pneumonia pada anak.⁸

Filipina memiliki iklim hutan hujan tropis.¹⁸ Paynter dkk tahun 2013 melakukan penelitian di 6 kota sekitar Tagbilaran, Provinsi Bohol, Filipina antara Juli 2000 dan Desember 2004. Penelitian ini menggunakan data acak pada anak-anak untuk mengetahui hubungan antara 4 paparan meteorologi (hujan, sinar matahari, kelembaban relatif dan suhu) dengan kejadian pneumonia klinis pada anak-anak di Filipina. Metode yang digunakan adalah serial waktu berupa korelasi pola musiman, distribusi lag regresi, dan *case-crossover*. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa kurangnya sinar matahari merupakan faktor yang paling kuat terkait dengan pneumonia [keseluruhan risiko relatif selama 60 hari berikutnya untuk peningkatan 1 jam sinar matahari per hari adalah 0,67 (IK 95%=0,51-0,87)] dan kasus-analisis *crossover* [*ratio odds* untuk peningkatan 1 jam rata-rata sinar matahari harian 8-14 hari sebelumnya adalah 0,95 (IK 95%=0,91–1,00)].¹⁴

Myanmar memiliki iklim hutan hujan tropis dengan tiga musim (sejuk, panas dan hujan).¹⁹ Turner dkk tahun 2012 melakukan di Mae La, perkemahan untuk pengungsi di barat laut Thailand, 5 km timur dari perbatasan dengan Myanmar. Penelitian ini melakukan kohort terhadap 965 bayi sejak lahir hingga dua tahun kehidupan. Wanita yang mengikuti perawatan antenatal di klinik *Shoklo Malaria Research Unit* (SMRU) diikutsertakan pada

penelitian saat usia kehamilan 28-30 minggu. Kelahiran di musim hujan meningkatkan risiko penyakit berat pada anak-anak yang mengalami episode pertama pneumonia terkait RSV pada usia 2–11 bulan (OR=28,7; IK 95%=6,6–125,0; $P=0,001$). Episode RSV sangat musiman. Selama penelitian, ditemukan sebanyak 80% kasus pneumonia yang disebabkan RSV terjadi pada musim penghujan terutama bulan Oktober dan November. Dalam seluruh kohort tidak ada hubungan antara musim di mana episode pneumonia terjadi dan keparahan pneumonia.¹²

Kenya memiliki iklim tropis.¹² Ye dkk tahun 2009 melakukan penelitian di 2 pemukiman kumuh Korogocho dan Viwandani di Kota Nairobi, Kenya. Penelitian ini melibatkan 17.787 anak-anak usia kurang dari 5 tahun yang tinggal di satu waktu atau yang lain di daerah yang terdata di *Nairobi Urban and Demographic Surveillance System* (NUHDSS) dari 1 Januari 2003 hingga 31 Desember 2005. Penelitian Ye dkk membagi 1 tahun menjadi 4 kuartal yaitu kuartal 1 (Januari-Maret), kuartal 2 (April-Juni), kuartal 3 (Juli-September) dan kuartal 4 (Oktober-Desember) dan meneliti hubungan keempat kuartal tersebut dengan kejadian pneumonia. Dari penelitian tersebut, diketahui bahwa terdapat hubungan bermakna antara musim dan mortalitas pneumonia di daerah penelitian. Setelah mengendalikan tahun kalender, situs, dan usia, ditemukan angka kematian yang lebih tinggi secara signifikan dari pneumonia di kuartal kedua (RR=2,1; IK 95%=1,1–3,9) dan ketiga (RR=1,9; IK 95%=1,0–3,6) dibandingkan kuartal keempat (RR=1). Risiko pada kuartal pertama (RR=1,8; IK 95%=0,9-3,4) lebih tinggi daripada kuartal keempat tetapi tidak bermakna. Mortalitas dari semua penyebab lain juga secara signifikan lebih tinggi pada kuartal kedua dan ketiga dibandingkan dengan kuartal keempat.¹³

Papua Nugini memiliki iklim tropis. Kim dkk melakukan penelitian di Papua Nugini. Sumber data dikumpulkan dari *National Health Information*

System (NHIS) dari Departemen Kesehatan Nasional dari tahun 1997 hingga 2006 di 5 wilayah yaitu Port Moresby dan Provinsi Pusat, Daru, Provinsi Dataran Tinggi Timur, Provinsi Madang, dan Provinsi Sepik Timur. Penelitian ini menggunakan model linier umum yang diterapkan untuk mengukur ukuran pengaruh faktor iklim lokal dan regional. Risiko pneumonia pada anak-anak setiap 10 mm peningkatan curah hujan adalah 0,24% (IK 95%=0,01-0,50) dan risiko setiap peningkatan 1°C dari rata-rata bulanan dari suhu harian maksimum adalah 4,88% (IK 95%=1,57-8,30). Southern Oscillation Index (SOI) dan Dipole Mode Index (DMI) menunjukkan efek negatif keseluruhan pada kejadian pneumonia pada anak-anak, masing-masing 0,57% dan 4,30%. Risiko pneumonia juga lebih tinggi pada musim kemarau daripada di musim penghujan (efek *pooled*=12,08%). Terdapat variabilitas dalam hubungan antara faktor iklim dan pneumonia yang dianggap mencerminkan distribusi faktor penentu dan kerentanan terhadap pneumonia di masyarakat.⁷

Terdapat 8 penelitian yang bertujuan untuk menentukan pengaruh iklim terhadap pneumonia pada anak yang diikutsertakan dalam tinjauan literatur sistematis ini. Masing-masing peneliti menggunakan variabel yang berbeda serta tingkat ketepatan yang berbeda. Penelitian yang dilakukan di Papua Nugini dan Cina menggunakan data bulanan.^{7,11} Penelitian lain di Jepang menggunakan data mingguan.¹⁰ Penelitian Turner dkk dan Yen dkk menggunakan variabel musim.^{12,13} Ketika melihat dari ketepatan dalam pengumpulan data, variabel yang diteliti terutama variabel independen sangat berisiko untuk berubah. Rentang waktu yang sempit dari pengamatan yang dibuat akan menjadi sebuah penelitian yang lebih teliti. Dari 8 penelitian yang dibahas, penelitian yang dilakukan di Jepang memiliki pengamatan rentang waktu paling sempit dibandingkan yang lain.

Setiap penelitian mempunyai metode analisis yang berbeda. Terdapat penelitian yang menggunakan *time series analysis*,^{20,21} korelasi Spearman, *Generalized Additive Model* (GAM) dan *Generalized Linear Model* (GLM), quasi-Poisson *generalized linear regression* dikombinasikan dengan distribusi lag non-linear model, *chi-square*, ANOVA, korelasi Frank spearman, regresi logistik, analisis regresi Poisson, regresi dan *case-crossover*. Selebihnya menggunakan analisis koherensi lintas-wavelet yang melibatkan geospasial negara dan seri waktu.

Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara karakteristik iklim dan pneumonia pada anak, baik hubungan positif maupun negatif. Jumlah kasus pneumonia anak meningkat untuk setiap peningkatan suhu dan kelembapan. Namun, jumlah kasus menurun untuk peningkatan SOI, DMI dan pajanan sinar matahari. Di sisi lain, penelitian yang dilakukan oleh Xu dkk, Chen dkk dan Turner dkk telah menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara iklim dan pneumonia pada anak-anak.

Perbedaan hasil analisis ditemukan pada penelitian di Queensland karena variabel dependen yang tidak menggunakan variabel suhu asli, tetapi menggunakan perbedaan suhu rata-rata dari satu hari ke hari berikutnya dan perubahan suhu antara 2 hari tetangga yang berurutan. Di Cina, keterbatasan penelitian termasuk kemungkinan bias, karena penelitian dilakukan hanya pada anak-anak yang dirawat di rumah sakit dan tidak melibatkan pasien rawat jalan. Selain itu, masa penelitian hanya 1 tahun relatif singkat untuk menilai epidemiologi infeksi *M. pneumoniae* dan *C. pneumoniae*. Di Thailand, penelitian dilakukan di sebuah perkemahan pengungsian Myanmar dengan sekitar 45.000 orang yang tinggal di 10.000 rumah di area seluas 4 km². Hal ini memungkinkan terdapatnya faktor perancu lain yang mempengaruhi kesehatan mereka.

Berdasarkan musim, dalam kelompok penelitian yang tidak memiliki hasil berhubungan berasal dari negara-negara tropis dan subtropis. Penelitian yang tidak terkait juga berasal dari negara tropis dan subtropis sehingga tidak terdapat perbedaan. Ulasan ini memiliki beberapa keterbatasan. Studi individu yang termasuk dalam ulasan ini bervariasi, keterbatasan bahan penelitian yang sesuai, tidak mencakup seluruh wilayah di dunia dan hanya mewakili beberapa daerah dari suatu negara. Ulasan ini juga terbatas pada basis data elektronik yang dipublikasikan, publikasi berbahasa Inggris, dan hanya teks lengkap.

KESIMPULAN

Dari penelitian yang dilakukan di 8 negara, sebagian besar menyebutkan bahwa adanya hubungan antara karakteristik iklim dengan pneumonia pada anak.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Pneumonia. World Health Organization. [Internet]. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/>. Published 2015. Accessed April 3, 2016.
2. UNICEF. Committing to child survival: a promise renewed. Progress Report; 2014.
3. Onozuka D, Chaves LF. Climate variability and nonstationary dynamics of mycoplasma pneumoniae pneumonia in Japan. *PLoS One*. 2014;9(4):e95447.
4. Tiewsoh K, Lodha R, Pandey RM, Broor S, Kalaivani M, Kabra SK. Factors determining the outcome of children hospitalized with severe pneumonia. *BMC Pediatr*. 2009;9(1):1-8.
5. Herrera-lara S, Fernández-fabrellas E, Cervera-juan Á, Blanquer-olivas R. Do seasonal changes and climate influence the etiology of community acquired pneumonia? *Arch Bronconeumol*. 2013;49(4):140-5.
6. Simmerman JM, Chittaganpitch M, Levy J, Chantra S, Maloney S, Uyeki T, et al. Incidence, seasonality and mortality associated with influenza pneumonia in Thailand: 2005–2008. *PLoS One*. 2009;4(11):e7776.
7. Kim J, Kim JH, Cheong HK, Kim H, Honda Y, Ha M, et al. Effect of climate factors on the childhood pneumonia in Papua New Guinea: a time-series analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(2):213.
8. Xu Z, Hu W, Tong S. Temperature variability and childhood pneumonia: an ecological study. *Environ Heal J*. 2014;13(1):51.
9. Kitchenham B. Procedures for performing systematic literature reviews. [e-book]. Eversleigh: Keele University; 2004. Available from:<http://www.inf.ufsc.br/~aldo.vw/kitchenham.pdf>
10. Onozuka D, Hashizume M, Hagihara A. Impact of weather factors on Mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Thorax*. 2009;64(6):507-11.
11. Chen Z, Ji W, Wang Y, Yan Y, Zhu H, Shao X, et al. OF PEDIATRICS Epidemiology and associations with climatic conditions of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydophila pneumoniae* infections among Chinese children hospitalized with acute respiratory infections. *Ital J Pediatr*. 2013;39:34.
12. Turner C, Turner P, Cararra V, Eh Lwe N, Waatthanawarowit W, Day NP, et al. A high burden of respiratory syncytial virus associated pneumonia in children less than two years of age in a South East Asian refugee population. *PLoS One*. 2012;7(11):e50100.
13. Ye Y, Zulu E, Mutisya M, Orindi B, Emina J, Kyobutungi C. Seasonal pattern of pneumonia mortality among under-five children in Nairobi ' s informal settlements. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(5):770-5.
14. Paynter S, Ware RS, Lucero MG, et al. Poor growth and pneumonia seasonality in infants in the Philippines: Cohort and Time Series Studies. *PLoS One*. 2013;8(6):4-12.
15. Japan Meteorological Agency. General Information on Climate of Japan. [Internet] Available from:

- <http://www.data.jma.go.jp/gmd/cpd/longfcst/en/tourist.html>. Accessed 2016 1, May.
16. China Meteorological Administration. Climate. [Internet] Available from <http://www.cma.gov.cn/en2014/climate/>. Accessed May 1, 2016.
 17. National Climate Center. Australian Government, Bureau of Meteorology-Climate of Queensland. [Internet] Available from <http://pandora.nla.gov.au/pan/96122/20090317-1643/www.bom.gov.au/lam/climate/levelthree/ausclim/ausclimqld.html>. Accessed May 1, 2016.
 18. Philippine Atmospheric G.a.A.S.A. Climate of the Philippines.
 19. National Environment Agency. Climate of Myanmar. [Internet] Available from <http://www.nea.gov.sg/weather-climate/climate-information/climate-of-cities-in-asia/climate-of-myanmar>. Accessed May 3, 2016.
 20. Cryer JD. Time series analysis. Boston: PWS-KENT Publishing Company, Inc.; 1986.
 21. Wei WWS. Time series analysis: univariate and multivariate methods. 2nd Edition. Unites States of America: Pearson Education, Inc; 2006.

Indeks Penulis

A

Amira Permatasari Tarigan	1,33
Ana Rima Setijadi	16
Anni Fithriyatul Mas'udah	58

D

Dicky Soehardiman	39
-------------------	----

E

Erlang Samoedro	39
Eva Lydia Munthe	6

F

Faisal Yunus	39,48
Fathiyah Isbaniah	39
Flora Ekasari	39
Fotarisman Zaluchu	1

H

Harun Al Rasyid	24
Hesti Nila Mayasari	16

I

Iin Noor Chozin	24
Imelda Nita Saputri	6

J

Jubilette Windy Hutabarat	33
---------------------------	----

M

Mariska Pangaribuan	48
---------------------	----

N

Nuryunita Nainggolan	1,33
----------------------	------

P

Putri Eyanoer	33
---------------	----

R

Ratnawati	39
Ririn Astuty Ningsih	39
Rochsismandoko	48

S

Sita Laksmi Andarini	39
Suradi	16
Susanthy Djajalaksana	24

T

Tamara Christine	1
Terry Yuliana Rahadian Pristya	58
Triya Damayanti	39,48

Y

Yulia Kartina	24
---------------	----

Indeks Subjek

%			
%VEP ₁	16,18-20, 22-23		
A			
Anak	58-64		
Asma	16-23, 24-26, 28-32		
D			
Diabetes melitus	48-49, 51-52, 54-55		
E			
Eosinofil darah	16-19, 21-22		
F			
Fibrosis paru	1-4		
I			
Iklim	58-64		
IL-5 plasma	16,18-19, 21-22		
Interleukin-13	24-25 30-31		
K			
Ketapang	6,8,13		
M			
miRNA-126	24-32		
		P	
		Pajanan debu kayu	33-34, 37-38
		Pasca tuberculosis	1
		Penerbang tempur	39-40, 43
		Pneumonia	58-64
		PPOK	48-55
		Prevalens	48-52, 54-55
		Q	
		Quercetin	16-23
		S	
		Serum interleukin-8	33
		Spirometri	39-45
		<i>Systematic review</i>	58-59
		T	
		TGF- β	1-5
		Tuberkulosis resisten ganda	6-7, 9
		U	
		Uji D _{LCO}	39, 41-42, 44
		X	
		Xpert MTB/RIF	6-8, 11-13

