

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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



Kejadian Hipoksemia dan Faktor Yang Berpengaruh Pada Tindakan Bronkoskopi Diagnostik Kasus Tumor Paru

Peningkatan Kadar KL-6/MUC1 Serum, Netrofil dan Limfosit Sputum Pada Pekerja di Pasar Burung Splendid Malang

Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Perbaikan Foto Toraks Pada Pasien Tuberkulosis Paru Fase Intensif di Kota Medan

Prevalensi dan Determinan Kejadian Depresi pada Pasien *Multi-Drug Resistance Tuberculosis*: Studi di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Karakteristik dan Faktor yang Mempengaruhi Angka Tahan Hidup Satu Tahun Pasien Tumor Sel Germinal Mediastinum

Pengaruh Tekanan dan Lama Penyelaman Terhadap Faal Paru Pada Penyelam Profesional dan Bukan Penyelam Profesional

Hubungan Antara Ekspresi MAGE-A3 dengan Gambaran Histopatologi Pada Penderita NSCLC

Penyakit Virus Corona 2019

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 Respirologi Indonesia

Akreditasi A
Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan
Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia
Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015
Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

Petunjuk bagi Penulis

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

Petunjuk pengiriman makalah

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

Penulisan makalah

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

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

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

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

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

Contoh cara menuliskan rujukan

Buku

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

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

Buku dengan editor

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

Jurnal

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

Tesis

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

Organisasi sebagai sumber

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

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

Materi Elektronik

The Highland Council. The Learning Environment. [Online].2010 [Cited 2011 November 28]. Available from:http://www.highlandschoolsvirtualib.org.uk/Itt/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 followed by Background, Methods, Results and Conclusion.
4. Keyword that will assist indexer in cross-indexing the articles, generally consists of 3-5 specific words. Keywords are written on the same page below the abstract.
5. Paper should be organized under suitable headings. Research article should follow Introduction, Methods, Results, Discussion and followed by acknowledgement and references. The literature review, in general, should be organized as introduction, text, closing and references; with content of the text should be relevant to the topic. Case report should be organized as follows: introduction, background, the case, discussion, conclusion and references.
6. Paper should be written using the correct Bahasa based on general guidelines spelling of enhanced Bahasa. Use the term of Bahasa as much as possible according to the general guidelines for the establishment 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 Respiriology Indonesia should be included on-topic written.
10. References should follow the Vancouver style, numbered consecutively in the order of their appearance in the text. References numbers in the text are written in details as references, written as superscript, after punctuation marks (period, comma, etc.). In references, list all names of authors, except if more than six persons, write as follows: name of the first six, followed by et al. Avoid using references as abstract or personal communication. If using references that is still in the process of publication, add "in press". Principally, references should be followed the International Committee of Medical Journal Editors, that is Vancouver style, that was revised in 1997, and could be written in British medical Journal vol. 314, 5th January 1997.

The examples of references :

Book

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

Book with editor

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

Journal

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

Thesis

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

Organization resources

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

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

Electronic resources

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

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 2, April 2020

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Kejadian Hipoksemia dan Faktor Yang Berpengaruh Pada Tindakan Bronkoskopi Diagnostik Kasus Tumor Paru 66
Andre Prawira Putra, Menaldi Rasmin, Wahyu Aniwidyaningsih
- Peningkatan Kadar KL-6/MUC1 Serum, Netrofil dan Limfosit Sputum Pada Pekerja di Pasar Burung Splendid Malang 75
Zam Zam Firmansyah, Tri Wahyu Astuti, Garinda Alma Duta
- Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Perbaikan Foto Toraks Pada Pasien Tuberkulosis Paru Fase Intensif di Kota Medan 82
Budi Jefri, Bintang YM Sinaga, Parluhutan Siagian, Putri Chairani Eyanoer
- Prevalensi dan Determinan Kejadian Depresi pada Pasien *Multi-Drug Resistance Tuberculosis*: Studi di RSUP Dr. Kariadi Semarang 88
Mahalul Azam, Arulita Ika Fibriana, Fitri Indrawati, Indah Septiani
- Karakteristik dan Faktor yang Mempengaruhi Angka Tahan Hidup Satu Tahun Pasien Tumor Sel Germinal Mediastinum 97
Elisna Syahrudin, Mia Elhidsi, Erni Mudhiati, Jamal Zaini
- Pengaruh Tekanan dan Lama Penyelaman Terhadap Faal Paru Pada Penyelam Profesional dan Bukan Penyelam Profesional 103
Jerry Indra Setiawan, Suradi, Yusup Subagio Sutanto
- Hubungan Antara Ekspresi MAGE-A3 dengan Gambaran Histopatologi Pada Penderita NSCLC 112
Mokhammad Mukhlis, Isnin Anang Marhana
- Tinjauan Pustaka**
- Penyakit Virus Corona 2019 119
Diah Handayani, Dwi Rendra Hadi, Fathiyah Isbaniah, Erlina Burhan, Heidy Agustin

Kejadian Hipoksemia dan Faktor Yang Berpengaruh Pada Tindakan Bronkoskopi Diagnostik Kasus Tumor Paru

Andre Prawira Putra, Menaldi Rasmin, Wahyu Aniwidyaningsih

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

Abstrak

Latar Belakang: Bronkoskopi adalah prosedur yang umum digunakan sebagai tindakan membantu penegakkan diagnosis kasus tumor paru. Hipoksemia disebut sebagai salah satu komplikasi yang sering terjadi pada bronkoskopi diagnostik oleh karena itu dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui angka kejadian hipoksemia, faktor yang mempengaruhi dan dampak klinis yang mungkin timbul.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain potong lintang pada pasien tumor paru yang menjalani bronkoskopi diagnostik dan dilakukan selama Januari-April 2019 di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Rujukan Respirasi Nasional Persahabatan Jakarta. Sebanyak 195 pasien diikutsertakan dan dilakukan pengamatan terhadap nilai saturasi oksigen pada tahap premedikasi, durante, pasca tindakan. Hipoksemia adalah subjek dengan saturasi oksigen <90% dan diamati berbagai faktor yang dianggap berpengaruh dan dampak klinis yang terjadi.

Hasil: Jumlah kejadian hipoksemia pada bronkoskopi diagnostik sebanyak 40 kasus (20,5%). Waktu kejadian hipoksemia paling banyak pada tahap durante tindakan (20%) dengan median lama hipoksemia berlangsung 15 detik. Proporsi waktu muncul hipoksemia terjadi paling banyak pada 10 menit pertama tindakan (11,3%). Faktor demografi yang bermakna terhadap kejadian hipoksemia adalah jenis kelamin ($P=0,04$) dan riwayat merokok ($P=0,005$). Faktor yang dianggap berpengaruh dan memiliki hubungan bermakna dengan kejadian hipoksemia antara lain lama waktu tindakan dan timbulnya komplikasi ($<0,05$). Sebanyak 5 pasien dirawat pasca tindakan di ruang intensif dan tidak ada kasus kematian yang dilaporkan.

Kesimpulan: Hipoksemia yang muncul pada bronkoskopi diagnostik kasus tumor paru tidak menimbulkan dampak klinis yang fatal seperti kematian pada penelitian ini. Terdapat sejumlah faktor yang berpengaruh dengan kejadian hipoksemia pada tindakan bronkoskopi diagnostik kasus tumor paru yaitu jenis kelamin, riwayat merokok, lama waktu tindakan dan timbulnya komplikasi. (*J Respir Indo. 2020; 40(2): 66-74*)

Kata kunci: hipoksemia, bronkoskopi diagnostik, tumor paru.

Hypoxemia Event and Related Factor on Diagnostic Bronchoscopy for Lung Tumor Case

Abstract

Background: Bronchoscopy is a commonly medical procedure performed for diagnose lung tumor cases. Hypoxemia often appear as complication related diagnostic bronchoscopy. Therefore, there is a need of research data to knowing related factors and clinical consequences may occur ahead.

Methods: Design of this study is cross sectional with suspicion lung malignancy population who undergoing diagnostic bronchoscopy from January until april 2019 at National Respiratory Center Persahabatan General Hospital Jakarta. Total 195 consecutive patients participated dan observed for oxygen saturation in premedication, during and post-bronchoscopy. Hypoxemia was defined as a desaturation <90% and reviewed several related factor and clinical consequences may appear

Results: Total hypoxemia events on diagnostic bronchoscopy was 40 cases (20.5%). The most frequent occurrence hypoxemia time is during bronchoscopy (20%) with median duration of hypoxemia is 15 seconds. The proportion of time appears hypoxemia is commonly in first 10 minutes' bronchoscopy (11.3%). Demographic factors like gender ($P=0.04$) and smoking history ($P=0.005$) are statistically significant with hypoxemia events. Other factors may have relation dan statiscally significant are duration of procedure and procedure with complication (<0.05). Total 5 cases observed in intensive care unit after procedure and no death event have reported in this study

Conclusion: This study suggested gender, smoking history, duration of procedure and procedure with complication were related factors with hypoxemic events in lung tumor cases undergoing diagnostic bronchoscopy. Hypoxemia related diagnostic bronchoscopy in this study was not rise into fatal event. (*J Respir Indo. 2020; 40(2): 66-74*)

Keywords: hypoxemia, diagnostic bronchoscopy, lung tumor.

PENDAHULUAN

Bronkoskop serat optik lentur (BSOL) telah menjadi alat yang sangat penting untuk prosedur diagnostik atau terapeutik dalam penatalaksanaan keganasan rongga toraks.¹ Peranan bronkoskopi pada kasus tumor paru dapat membantu langkah diagnostik berupa penegakan jenis, stadium penyakit dan dapat sekaligus menjadi tindakan terapeutik.²

Tumor paru menjadi penyebab terbanyak kasus keganasan diseluruh dunia dengan laporan 1,2 juta kasus baru dan 1,1 juta kematian di tahun 2000.³ Bronkoskopi merupakan prosedur yang aman dilakukan dan memiliki angka mortalitas yang sangat rendah berkisar 0% sampai dengan 0,04% di lebih dari 68.000 tindakan. Komplikasi serius pascabronkoskopi seperti *distress* pernapasan, aritmia, henti jantung, perdarahan masif dan pneumotoraks terjadi kurang dari 1% kasus.⁴

Hipoksemia saat bronkoskopi merupakan komplikasi lain yang umum terjadi dan ditatalaksana dengan pengawasan kadar saturasi oksigen perifer (SpO₂) serta pemberian oksigen terhadap pasien jika diperlukan.⁵ Laporan data dari Amerika Utara menyatakan bahwa 84,2% pasien menggunakan alat oksimeter denyut dan 88,9% pasien memakai bantuan oksigen selama tindakan bronkoskopi berlangsung.⁶

British Thoracic Society (BTS) merekomendasi penggunaan alat oksimeter denyut dan pemberian oksigen untuk mencegah terjadinya hipoksemia selama bronkoskopi berlangsung.⁷ Hipoksemia di saat tindakan bronkoskopi berlangsung menjadi perhatian khusus karena dapat menimbulkan komplikasi yang fatal seperti aritmia jantung, gangguan pembuluh darah koroner, gangguan neurologis dan gangguan pernapasan akut.⁶

Sejumlah penelitian meneliti tentang faktor yang dapat menimbulkan komplikasi hipoksemia di saat bronkoskopi berlangsung antara lain penggunaan obat bersifat depresi napas sebagai premedikasi dan jenis tindakan bronkoskopi yang dilakukan.⁸ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor penyebab timbulnya hipoksemia dan pengaruh

yang ditimbulkan terhadap pasien kasus tumor paru selama tindakan bronkoskopi berlangsung.

Tujuan penelitian ini yaitu Mengetahui kejadian hipoksemia dan faktor yang mempengaruhi selama tindakan bronkoskopi diagnostik pada kasus tumor paru yang berlangsung di RSUP Persahabatan.

METODE

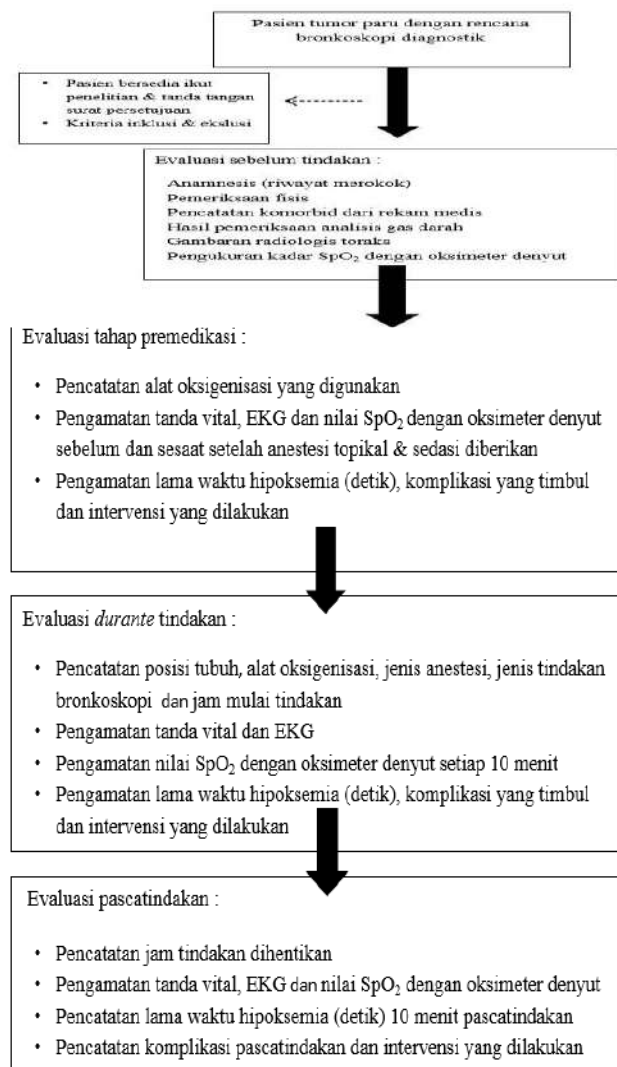
Penelitian dilakukan dengan desain *cross sectional* pada pasien kasus tumor paru di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Rujukan Respirasi Nasional Persahabatan Jakarta yang menjalani bronkoskopi diagnostik.

Populasi penelitian adalah semua pasien yang menjalani prosedur bronkoskopi diagnostik kasus tumor paru di RSUP Rujukan Respirasi Nasional Persahabatan pada kurun waktu 1 Januari 2019 hingga 31 April 2019 atau jumlah sampel telah mencapai 195 orang. Metode sampling yang digunakan adalah *consecutive sampling* yaitu pasien yang datang ke RSUP Rujukan Respirasi Nasional Persahabatan yang menjalani tindakan bronkoskopi diagnostik. *Consecutive sampling* dilakukan dengan cara mengambil subjek tanpa didasarkan atas strata, tidak dilakukan randomisasi dan berdasarkan atas tujuan tertentu.

Kajian etik telah dilakukan terhadap penelitian ini hingga diperoleh persetujuan dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FK UI) dan komite etik RSUP Rujukan Respirasi Nasional Persahabatan.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien yang bersedia dan menandatangani *informed consent*, pasien berusia ≥ 18 tahun, pasien yang dilakukan bronkoskopi diagnostik pada kasus tumor paru, pasien yang tidak terjadi hipoksemia sebelum bronkoskopi yaitu nilai tekanan arteri oksigen (PaO₂) < 60 mmHg dari analisis gas darah dan nilai saturasi oksigen SpO₂ $> 90\%$ dari alat oksimeter denyut saat bernapas dengan udara ruangan, pasien yang tidak terjadi hiperkapnia sebelum bronkoskopi yaitu nilai tekanan arteri karbondioksida (PaCO₂) > 45 mmHg dari analisis gas darah saat bernapas dengan udara ruangan.

Alat yang dipakai dalam penelitian antara lain lembar persetujuan mengikuti penelitian, formulir data penelitian, stopwatch casio Hs-3, alat oksimeter denyut Elitech Fox1, bronkoskop Fujinon EB-58OT, dan alat monitor yang menampilkan hemodinamik, disertai alat oksimeter denyut merek Phillips medizinsysteme boeblingen GmbH 71034 yang telah dikalibrasi. Peneliti melakukan penilaian kepada pasien yang memenuhi kriteria penerimaan sebelum dilakukan tindakan bronkoskopi diagnostik di poliklinik rawat jalan meliputi anamnesis, pemeriksaan fisis, pencatatan hasil pemeriksaan laboratorium, gambaran radiologis toraks dan pencatatan nilai SpO₂. Klasifikasi hipoksemia pada penelitian ini terbagi menjadi hipoksemia ringan (SpO₂ 86-89%), hipoksemia sedang (SpO₂ 81-85%) dan hipoksemia berat (SpO₂ ≤80%).



Gambar 1. Bagan penelitian

Pengamatan dilakukan pada 3 tahap meliputi premedikasi, *durante* dan pasca bronkoskopi. Tahap premedikasi adalah tahap sesaat pasca pemberian anestesi topikal dan sedasi sampai dengan tindakan dimulai. Tahap *durante* dimulai sesaat bronkoskop melewati orofaring. Tahap pasca tindakan adalah saat bronkoskop keluar dari mulut pasien sampai dengan 10 menit selesai tindakan.

Peneliti mengamati dan mencatat alat oksigenisasi yang digunakan. Peneliti juga mencatat tanda vital, gambaran EKG, nilai SpO₂, alat oksigenisasi, posisi tubuh, jenis anestesi, jenis tindakan bronkoskopi, lama tindakan, lama hipoksemia, komplikasi yang timbul dan intervensi yang dilakukan. Bagan penelitian lengkap seperti pada Gambar 1.

HASIL

Jumlah akhir subjek penelitian yangikutsertakan dalam penelitian ini sebanyak 195 orang. dengan median usia subjek penelitian sebesar 57 tahun Subjek laki-laki mencapai 2/3 dari keseluruhan subjek penelitian. Pada Tabel 1 menunjukkan Jumlah tertinggi kejadian hipoksemia adalah pada saat *durante* tindakan sebanyak 39 kasus dan hipoksemia berat juga paling banyak terjadi pada tahap *durante* yaitu 19 subjek (47,5%).

Tabel 1. Karakteristik hipoksemia pada subjek penelitian

Karakteristik	Hasil
Hipoksemia	
Ya	40 (20,5%)
Tidak	155 (79,5%)
Waktu terjadi hipoksemia*	
Hipoksemia saat premedikasi	2 (1,0%)
Ringan (86-89%)	0 (0,0%)
Sedang (81-85%)	2 (5,0%)
Berat (≤80%)	0 (0,0%)
Hipoksemia <i>durante</i> tindakan	39 (20,0%)
Ringan (86-89%)	8 (20,0%)
Sedang (81-85%)	12 (30,0%)
Berat (≤80%)	19 (47,5%)
Hipoksemia pasca tindakan	4 (2,1%)
Ringan (86-89%)	2 (5,0%)
Sedang (81-85%)	1 (2,5%)
Berat (≤80%)	1 (2,5%)

Ket: *Terdapat 2 subjek hipoksemia dari premedikasi dan *durante* tindakan dan 3 subjek hipoksemia dari *durante* dan pasca tindakan

Lama hipoksemia pada 2 subjek di tahap premedikasi memiliki median waktu 215 detik (rentang:10-420 detik), pada 39 subjek di tahap

durante memiliki median waktu 15 detik (rentang:5-900 detik) dan pada 4 subjek di tahap pasca tindakan memiliki median waktu 23 detik (rentang:5-720 detik).

Pada Tabel 2 menunjukkan jenis oksigenasi yang paling banyak digunakan adalah nasal kanula sebanyak 162 subjek (82,6%) diikuti laryngeal mask airway (LMA) sebanyak 26 subjek (13,3%) dan sungkup muka pada 7 subjek (3,6%).

Kelompok hipoksemia lebih banyak terjadi pada kelompok sungkup muka yaitu sebanyak 6 subjek (85,7%). Selain itu, didapatkan hasil waktu munculnya hipoksemia paling tinggi pada saat fase awal *durante* yakni pada menit ke-1 hingga 10 (11,3%). Seiring lama waktu tindakan yang bertambah didapatkan angka kejadian hipoksemia semakin menurun.

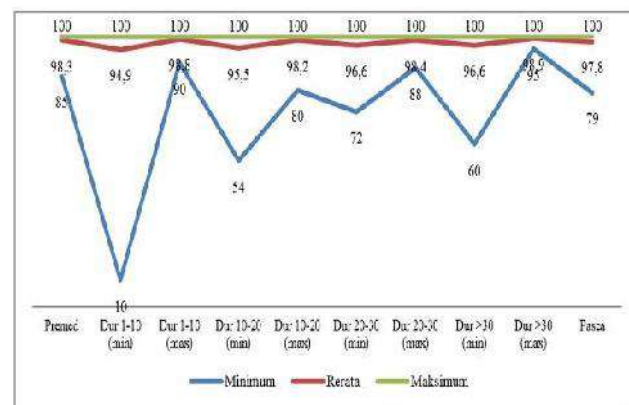
Tabel 2. Karakteristik Jenis Oksigenisasi dan Waktu Munculnya Kejadian Hipoksemia Pada Subjek Penelitian

Karakteristik	Hipoksemia	Tidak Hipoksemia	Total
Jenis oksigenisasi			
Nasal kanula	29 (18,0%)	133 (82,0%)	162 (82,6%)
LMA	5 (19,2%)	21 (80,8%)	26 (13,3%)
Sungkup muka	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7 (3,6%)
Durasi bronkoskopi			
1-10 menit	22 (11,3%)	173 (88,7%)	195 (100,0%)
10-20 menit	17 (10,4%)	146 (89,6%)	163 (83,6%)
20-30 menit	7 (7,3%)	89 (92,7%)	96 (49,2%)
>30 menit	1 (3,1%)	31 (96,9%)	32 (16,4%)

Pada Gambar 2 didapatkan hasil bahwa nilai SpO₂ bervariasi mulai dari premedikasi hingga pasca tindakan bronkoskopi. Gambar ini memperlihatkan nilai SpO₂ saat premedikasi, *durante*, dan pascatindakan. Tahap *durante* dibagi menjadi 4 tahapan per 10 menit dan nilai SpO₂ dinyatakan dalam nilai rerata, minimal, dan maksimal untuk masing-masing batas bawah dan batas atas SpO₂. Hasil SpO₂ diperoleh nilai rerata yang cukup stabil berkisar antara 94-98% tetapi terjadi desaturasi pada setiap tahap *durante* tindakan dan desaturasi paling rendah sebesar 10% pada fase menit ke-1 hingga 10.

Pada Tabel 3 menampilkan hubungan antara karakteristik demografi dan klinis dengan kejadian hipoksemia pada subjek penelitian yang menjalani tindakan bronkoskopi diagnostik kasus tumor paru yang didapatkan perbedaan bermakna secara statistik terhadap kejadian hipoksemia pada sejumlah faktor yaitu jenis kelamin ($P=0,041$),

riwayat merokok ($P=0,005$), lama waktu tindakan ($P=0,038$) dan tindakan yang disertai komplikasi ($P<0,001$). Faktor lainnya yang diuji menunjukkan hubungan yang tidak bermakna secara statistik terhadap kejadian hipoksemia yang berlangsung yang meliputi antara lain faktor indeks brinkmann ($P=0,999$), lokasi tumor paru ($P=0,369$), riwayat komorbid ($P=0,351$), perbedaan jenis tindakan yang digunakan ($P=0,745$). Jenis anestesi yang digunakan ($P=0,430$) dan Posisi tubuh saat tindakan ($P=0,241$).



Gambar 2. Karakteristik Saturasi Oksigen (SpO₂) Pada Subjek Penelitian

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini mendapatkan total kejadian hipoksemia pada tindakan bronkoskopi diagnostik kasus tumor paru sebanyak 40 dari 195 pasien (20,5%). Hasil penelitian yang serupa didapatkan oleh Alamoudi dkk dan Williams dkk yang mendapatkan kejadian hipoksemia saat bronkoskopi diagnostik sebesar 14% dan 14,6%.^{1,9} Hasil penelitian Fang dkk dan Clark dkk memperoleh angka kejadian hipoksemia cukup tinggi yaitu 48% dan 35,3%.^{8,10}

Hasil penelitian lain dengan jumlah sampel yang lebih besar pada 19.895 tindakan bronkoskopi diagnostik oleh Facciolo dkk mencatat terjadi kejadian hipoksemia total pada 23 pasien (0,11%) dan hipoksemia menempati urutan kedua komplikasi yang sering terjadi pada tindakan bronkoskopi.¹¹ Hipoksemia berat terjadi paling banyak pada tahap *durante* bronkoskopi sebanyak 19 kasus (47,5%) dari total 40 kasus yang mengalami hipoksemia.

Tabel 3. Hubungan Karakteristik Subjek Dengan Kejadian Hipoksemia Pada Subjek Penelitian

Karakteristik	Hipoksemia (N=40)	Tidak Hipoksemia (N=155)	P
Usia (tahun)	57 (20–80)	57 (23–74)	0,738 ^a
Jenis kelamin			
Laki-laki	21 (16,3%)	108 (83,7%)	0,041 ^b
Perempuan	19 (28,8%)	47 (71,2%)	
Riwayat merokok			
Ya	18 (14,4%)	107 (85,6%)	0,005 ^b
Tidak	22 (31,4%)	48 (68,6%)	
Indeks Brinkmann			
Berat	4 (15,4%)	22 (84,6%)	0,999 ^c
Sedang&Ringan	14 (14,1%)	85 (85,9%)	
Lokasi tumor paru			
Ipsilateral	39 (20,2%)	154 (79,8%)	0,369 ^c
Kanan	28 (23,3%)	92 (76,6%)	
Kiri	11 (15,0%)	62(85,0%)	
Bilateral	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
Komorbid			
Ada komorbid	5 (29,4%)	12 (70,6%)	0,351 ^c
Penyakit jantung	4 (33,3%)	8 (66,6%)	
Asma	1 (33,3%)	2 (66,6%)	
PPOK	0 (0,0%)	2 (100,0%)	
Tanpa komorbid	35 (19,7%)	143 (80,3%)	
Jenis tindakan bronkoskopi			
Bilasan bronkus	8 (15,0%)	45 (85,0%)	0,741 ^b
Bilasan bronkus+sikatan bronkus	2 (18,2%)	9 (81,8%)	
Bilasan bronkus+biopsi forseps	9 (18,4%)	40 (81,6%)	
Bilasan bronkus+TBNA	3 (27,3%)	8 (72,7%)	
Bilasan bronkus+TBLB	9 (28,1%)	23 (71,9%)	
Tindakan ≥3 teknik	9 (23,0%)	30 (77,0%)	
Jenis anestesi			
Lokal dan sedasi sadar	36 (21,4%)	132 (78,6%)	0,430 ^b
Anestesi umum	4 (14,8%)	23 (85,2%)	
Posisi tubuh			
Telentang	36 (19,6%)	148 (80,4%)	0,241 ^c
Duduk	4 (36,4%)	7 (63,6%)	
Lama waktu tindakan (menit)	26 (10-60)	20 (7-65)	0,038 ^a
Ada komplikasi	9 (75,0%)	3 (25,0%)	
Bronkospasme	6 (85,7%)	1 (14,3%)	
Perdarahan >50 mL	1 (33,3%)	2 (66,6%)	
Gagal napas	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Henti jantung	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Tindakan ada komplikasi	31 (17,0%)	152 (83,0%)	

Ket: TBNA = aspirasi jarum tembus bronkus; TBLB = biopsi paru tembus bronkus; LMA=laryngeal mask airway; ETT= pipa endotrakea

^aUji Mann-Whitney

^bUji chi-square

^cUji Fisher's Exact

Hipoksemia berat yang lebih banyak terjadi *durante* dapat disebabkan berbagai penyebab antara lain efek hipoventilasi akibat obat anestesi yang digunakan, rangsangan mekanis bronkoskop atau komplikasi akibat tindakan yang dilakukan.

Tahapan bronkoskopi yang paling banyak mengalami hipoksemia adalah *durante* tindakan yaitu sebanyak 39 dari total 40 kasus hipoksemia sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Williams dkk dan Facciolo dkk dengan angka hipoksemia tertinggi *durante* bronkoskopi sebesar 88,8% dan 85,9%.^{9,11} Waktu muncul kejadian hipoksemia *durante* bronkoskopi dapat terjadi sesaat bronkoskop baru melewati laring hingga mencapai bronkus karena bronkoskop akan memenuhi hampir seluruh area bronkus yang menciptakan

ketidakseimbangan ventilasi-perfusi paru (*V/Q mismatch*).^{5,9}

Lama waktu hipoksemia *durante* bronkoskopi pada penelitian ini didapatkan nilai median sebesar 15 detik dengan waktu muncul hipoksemia pada tahap *durante* bronkoskopi pada penelitian ini juga paling banyak terjadi pada awal 10 menit pertama yaitu sebanyak 22 kasus (11,3%) karena faktor obstruksi parsial oleh bronkoskop terutama saat melewati pita suara hingga trakea disertai faktor puncak efek obat topikal (lidokain) dan sedasi (midazolam, propofol dan fentanyl) yang terjadi pada 10 menit pertama dapat terjadi efek samping obat seperti laringospasme atau depresi pernapasan yang menimbulkan hipoksemia.¹²

Sejumlah penelitian telah meneliti keterkaitan jenis tindakan bronkoskopi dengan kejadian hipoksemia. Penelitian oleh Fang dkk menyatakan jenis prosedur bronkoskopi memiliki hubungan bermakna dengan kejadian hipoksemia yang timbul ($P<0,001$).⁸

Hasil penelitian ini bertentangan dengan Fang dkk yang mendapatkan jenis prosedur bronkoskopi tidak berhubungan bermakna secara statistik dengan kejadian hipoksemia ($P=0,741$). Hasil penelitian yang serupa dengan penelitian ini diperoleh oleh Breuer dkk yang menunjukkan kejadian hipoksemia tidak ada perbedaan bermakna dengan jenis tindakan bronkoskopi tertentu seperti pada tindakan biopsi bronkus atau kurasan bronkoalveolar (BAL).¹³ Penelitian ini juga menunjukkan tindakan bilasan bronkus disertai TBLB memiliki angka proporsi kejadian hipoksemia tertinggi (28,1%). Sesuai dengan Facciolo dkk juga mendapatkan TBLB sebagai prosedur yang paling tinggi mengalami komplikasi termasuk hipoksemia.¹¹

Penyebab pertama hipoksemia pada biopsi bronkus yaitu luas diameter bronkus yang berkurang saat bronkoskop masuk melewati karina sampai dengan bronkus menyebabkan hambatan aliran udara, penurunan tekanan oksigen arteri dan V/Q *mismatch* sehingga timbul hipoksemia.^{5,13} Cubitan di lokasi biopsi yang memicu perdarahan sehingga terjadi V/Q *mismatch* dan menyebabkan hipoksemia.¹⁴ Stimulasi oleh biopsi forseps dan tindakan *suction* dapat merangsang reseptor subepitel bronkus yang mencetuskan bronkokonstriksi memicu V/Q *mismatch* yang berujung timbul hipoksemia serta dapat terjadi penurunan volume tidal sebesar 40-75%.^{5,15}

Hasil penelitian ini memperoleh kelompok pasien dengan jenis anestesi lokal dan sedasi sadar lebih banyak mengalami hipoksemia sebanyak 36 pasien (21,4%) berbanding 4 pasien (14,8%) pada kelompok dengan anestesi umum dengan perbedaan yang tidak bermakna secara statistik dan klinis ($P=0,430$) didukung dengan penelitian lain oleh Martinez dkk pada kelompok pasien dengan

bronkoskopi pediatrik ($P=0,280$).¹⁶ Penelitian lain oleh El-Hameed dkk dan Rafaat dkk mendapatkan hasil yang bertentangan dengan kelompok pasien anestesi umum pada BSOL lebih sedikit mengalami hipoksemia dibandingkan kelompok sedasi sadar ($P=0,03$ dan $P=0,0001$).^{17,18} Efek bronkokonstriksi dari lidokain disertai efek depresi pernapasan dari midazolam, fentanyl dan propofol didukung patensi jalan napas yang tidak adekuat menyebabkan kejadian hipoksemia lebih sering terjadi pada kelompok anestesi lokal disertai sedasi sadar.^{12,14,19}

Kami juga mendapatkan faktor perbedaan posisi tubuh saat bronkoskopi tidak berpengaruh secara bermakna terhadap kejadian hipoksemia ($P=0,241$). Hasil yang serupa juga diperoleh penelitian terdahulu oleh Ling dkk dan Golpe dkk ($P>0,05$).^{20,21} Hasil penelitian ini mendapatkan proporsi kejadian hipoksemia lebih tinggi pada kelompok duduk sebesar 36,4% berbanding 19,6% pada kelompok posisi terlentang serupa dengan penelitian Van zwam dkk yang memperoleh risiko terjadi hipoksemia lebih tinggi terjadi pada posisi duduk dengan nilai risiko relatif (RR) sebesar 1,88 dan dengan perbedaan bermakna ($P<0,05$).²² Posisi tubuh duduk mengalami kejadian hipoksemia lebih tinggi pada hasil penelitian ini karena posisi duduk menjadi pilihan utama operator pada pasien kasus tumor paru yang disertai sesak napas dan keadaan umum yang lebih berat sehingga tidak memungkinkan pasien untuk posisi tidur terlentang saat tindakan berlangsung.

Pada pasien posisi tidur terjadi penurunan PaO_2 sebesar 2-15 mmHg akibat mekanisme V/Q *mismatch* terutama di daerah dorsal. Pada posisi duduk arah ventilasi perfusi mengalir dari area apeks ke basal paru sedangkan aliran ventrodorsal terjadi di saat posisi tidur. Penurunan luas lapang ventilasi di daerah dorsal yang mengikuti gravitasi pada posisi tidur diduga menimbulkan penurunan PaO_2 .²³ Volume paru yang mengecil akibat tekanan intraabdominal dan otot diafragma juga turut mendukung terjadinya mekanisme V/Q *mismatch* saat posisi tidur.²⁴ Pada pasien dengan komorbid *obstructive sleep apnoe* (OSA) atau *sleep disorder*

breathing (SDB) juga dapat meningkatkan risiko terjadi hipoksemia saat posisi terlentang. Hipoksemia terutama terjadi akibat hambatan saluran napas atas yang disebabkan faktor anatomi saluran napas atas dan faktor neuromuskular.^{24,25}

Lama waktu tindakan bronkoskopi menjadi faktor yang mempunyai hubungan bermakna secara statistik dengan kejadian hipoksemia ($P=0,038$). Kelompok pasien bronkoskopi yang mengalami hipoksemia memiliki median lama waktu tindakan yang lebih panjang daripada kelompok tidak hipoksemia yaitu 26 menit berbanding 20 menit namun perbedaan 6 menit pada median waktu ini menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna secara klinis. Hasil penelitian lain dari Mouchantaf dkk melaporkan kelompok pasien terjadi hipoksemia saat bronkoskopi memiliki rerata lama waktu tindakan yang lebih pendek yaitu 21,8 menit berbanding 30,2 menit pada kelompok kontrol ($P=0,01$).²⁶

Penelitian ini mendapatkan pasien dengan menggunakan nasal kanula dan LMA ditemukan paling sedikit terjadi kejadian hipoksemia yaitu 18% dan 19,2% bila dibandingkan dengan kelompok sungkup muka (85,7%). Hasil Penelitian yang berbeda diperoleh ElHameed dkk dan Rafaat dkk yang menunjukkan kelompok pasien dengan LMA memiliki proporsi hipoksemia lebih rendah dibandingkan kelompok nasal kanula dengan perbedaan yang bermakna ($P=0,03$ dan $P=0,0001$).^{17,18}

Faktor sungkup muka menjadi oksigenisasi pilihan utama operator pada pasien tumor paru dengan keadaan umum yang berat dan patensi jalan napas bagian atas yang kurang adekuat pada sungkup muka juga menjadi faktor penyebab utama tingginya risiko hipoksemia pada kelompok ini.

Penggunaan nasal kanula dianggap cukup aman untuk mencegah hipoksemia pada penelitian ini yang ditandai dengan nilai proporsi hipoksemia yang rendah sebanyak 29 dari 162 pasien (18%). Alasan nasal kanula dianggap efektif untuk memberi oksigen didasari faktor ruang rugi terdapat di alat yang lebih sedikit dan tidak terdapat efek

claustrophobic dibandingkan jenis oksigenisasi lain seperti sungkup muka.²⁷ Kelompok pasien dengan LMA sendiri memiliki angka kejadian hipoksemia yang juga rendah dengan keunggulan dalam mencegah hipoksemia yaitu dapat menjaga patensi saluran napas atas dan memiliki lumen yang lebih luas sehingga menurunkan efek obstruksi parsial jalan napas atas saat bronkoskop masuk.^{28,29}

Pada penelitian ini didapatkan hubungan bermakna antara munculnya komplikasi dengan kejadian hipoksemia saat bronkoskopi berlangsung ($P<0,01$). Komplikasi terbanyak yang terjadi kejadian hipoksemia adalah bronkospasme dengan total 6 kasus (85,7%). Pada pemantauan penelitian ini tidak didapatkan gangguan irama jantung berat seperti ventrikel takikardia (VT), ventrikel fibrilasi (VF) dan torsa de pointes (TdP) selama kejadian hipoksemia berlangsung. Penelitian ini juga tidak didapatkan kematian akibat tindakan bronkoskopi. Hasil penelitian ini juga memperoleh total 5 pasien (12,5%) kelompok hipoksemia membutuhkan pengawasan di ICU pasca tindakan. Total 1 kasus harus dihentikan tindakan dan dilakukan pemasangan ventilator mekanis di ICU akibat komplikasi henti jantung saat bronkoskopi berlangsung.

Hasil penelitian lain serupa oleh Alaumodi dkk juga mencatat 33 kasus yang mengalami komplikasi akibat bronkoskopi dari total 124 pasien. Penelitian tersebut melaporkan bronkospasme terjadi pada 4 kasus (3%), henti napas 2 kasus (2%) dan tidak terdapat kematian.¹ Pada penelitian lain oleh Facciologno dkk yang mendapatkan total 227 kasus komplikasi pada bronkoskopi dilaporkan terdapat 9 kasus bronkospasme (6,2%), 5 kasus aritmia (2,2%) dan 3 kasus henti jantung (1,3%).¹¹

Suratt dkk melaporkan dari total 48.000 tindakan bronkoskopi didapatkan 10 kasus henti jantung, 27 kasus infark miokardium dan 12 kasus berujung kematian. Suratt dkk melaporkan hipoksemia yang menyebabkan kasus henti jantung dapat dipicu oleh manipulasi bronkoskop selama tindakan berlangsung. Efek dosis obat sedasi yang berlebihan ditemukan sebagai penyebab kematian 3 kasus akibat efek depresi pernapasan yang

menimbulkan hipoksemia. Pemeriksaan analisis gas darah sebelum tindakan harus dilakukan dan pemberian oksigen diberikan terutama pada pasien dengan nilai $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg dengan nasal kanula atau modalitas lainnya.³⁰ *British Thoracic Society* menganjurkan pemberian oksigen dan pemantauan hemodinamik serta nilai SpO_2 selama tindakan berlangsung untuk mencegah berbagai dampak klinis yang fatal akibat hipoksemia.⁷

Pada penelitian ini menggunakan metode potong melintang yang memiliki beberapa keterbatasan yang sulit dihindari oleh peneliti yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Desain penelitian ini hanya mendapatkan hubungan faktor yang mempengaruhi kejadian hipoksemia dalam satu waktu dan tidak bisa menggambarkan arah sebab dan akibat.

KESIMPULAN

Jumlah kejadian hipoksemia pada saat tindakan bronkoskopi diagnostik berlangsung pada kasus tumor paru pada penelitian ini sebesar 20,5%. Tidak terdapat dampak klinis yang fatal berupa kematian dari hipoksemia yang terjadi selama tindakan bronkoskopi pada penelitian ini. Faktor-faktor yang dinilai mempengaruhi kejadian hipoksemia tindakan bronkoskopi diagnostik pada kasus tumor paru antara lain jenis kelamin, riwayat merokok, lama waktu tindakan dan munculnya komplikasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alamoudi OS, Attar SM, Ghabrah TM, Kassimi MA. Bronchoscopy, indications, safety and complications. *Saudi Med J* 2000;21:1043–7.
2. Jusuf A, Haryanto A, Syahrudin E, Endart S, Mudjiantoro S, Sutantio N. Tumor paru jenis karsinoma bukan sel kecil. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan tumor paru jenis karsinoma bukan sel kecil di Indonesia. Jakarta: PDPI & POI;2015.p 1-5.
3. Travis W, Brambilla E, Burke A, Marx A, Nicholson A. WHO classification of tumour of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed. Switzerland: WHO Press; 2015.p 12-3.
4. Casal RF, Ost DE, Eapen GA. Flexible Bronchoscopy. *Clin Chest Med* 2013;34:341–52.
5. Yserbyt J, De Maeyer N, Doods C, Testelmans D, Muylle I, Bruyneel M, et al. The Feasibility of Tracheal Oxygen Supplementation during Flexible Bronchoscopy. *Respiration* 2016;92:48–52.
6. Jones AM, O'Driscoll R. Do all patients require supplemental oxygen during flexible bronchoscopy? *Chest* 2001;119:1906–9.
7. Du Rand I a., Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax* 2013;68:i1–44.
8. Fang W-F, Chen Y-C, Chung Y-H, Woon W, Tseng C, Chang H, et al. Predictors of oxygen desaturation in patients undergoing diagnostic bronchoscopy. *Chang Gung Med J* 2006;29:306–12.
9. Williams TJ, Nicoulet I, Coleman E, McAlaney C. Safety and patient acceptability of intravenous midazolam for fibre optic bronchoscopy. *Respir Med* 1994;88:305–7.
10. Clark G, Licker M, Younossian AB, Soccal PM, Frey JG, Rochat T, et al. Titrated sedation with propofol or midazolam for flexible bronchoscopy a randomised trial. *Eur Respir J*. 2009;34:1277-83.
11. Facciolo N, Gasparini S, Facciolo N, Patelli M, Gasparini S, Agli LL. Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies. Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009;71:8–14.
12. Momen M, Prasoon J, Jantz M, Lee P, Mackensen B, Sally Y et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the use of topical anesthesia, analgesia and

- sedation during flexible bronchoscopy in adult patients. *CHEST* 2011;140:1342-50.
13. Breur HWM, Charchut S, Worth H. Effects of diagnostic procedures during fiberoptic bronchoscopy on heart rate, blood pressure and blood gases. *Klin Wochenschr.* 1989;67:524-29.
14. Hassan G, Quereshi W, Khan GQ, Asmi R. Cardiovascular consequences of fiberoptic bronchoscopy. *JK Sci* 2005;7:10–1.
15. Lee P, Mehta AC, Mathur PN. Management of complications from diagnostic and interventional bronchoscopy. *Respirology.* 2009;14:940-53..
16. Martinez C, Sossa M. Factors associated with complications caused by bronchoscopy in pediatric patients. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:501-6.
17. El-Hameed E, Azab N, Koptan H, Nassar H. Comparison between fiberoptic bronchoscopy under general anesthesia using laryngeal mask and local anesthesia with conscious sedation. *Menoufia Med J.* 2019;31:1213-17.
18. Raafat H, Abbas M, Salem S. Comparison between bronchoscopy under general anesthesia using laryngeal mask airway and local anesthesia with conscious sedation: a patient-centered and operatorcentered outcome. 2014;128–37.
19. Rasmin M, Rogayah R, Aniwidyaningsih W, Prasenohadi, Soehardiman D, Alatas MF, et al. Panduan anestesi pada prosedur bronkoskopi serat optik lentur (BSOL). Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Jakarta. 2019.p3-9.
20. Ling I, Piccolo F, Mulrennan S, Phillips M. Posture influences patient cough rate, sedative requirement and comfort during bronchoscopy: an observational cohort study. *Cough.* 2011;10:7-9.
21. Golpe R, Mateos A. Effect of body position on gas exchange after bronchoalveolar lavage. *Respiratory Medicine.* 2005;99:1061-63.
22. van Zwam JP, Kapteijns EFG, Lahey S, Smit HJM. Flexible bronchoscopy in supine or sitting position: a randomized prospective analysis of safety and patient comfort. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2010;17:29–32.
23. Tominaga S, Fukuchi Y, Mori Y. Evaluation by ventilation and perfusion scintigraphy in patients who developed postural hypoxemia in the supine position. *Ann Nucl Med.* 1998;12:249-54.
24. Strieder DJ, Kazemi H. Hypoxemia in young asymptomatic cigarette smokers. *Ann Thorac Surg.* 1967;4:523-30
25. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Pathophysiology of obstructive sleep apnoe/hipopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:159-63.
26. Mouchantaf F, Shostak E, Lamb C. Predictors of hypoxemic respiratory failure during bronchoscopy. in: *Proceedings of American Thoracic Society (United States); 2010 May; New Orleans. Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:A1611.
27. Maitre B, Jaber S, Maggiore S, Bergot E, Richard J, Bakthiari H, et al. Continuous positive airway pressure during fiberoptic bronchoscopy in hypoxemic adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162;1063-67.
28. Alon D, Pertzov B, Gershman E, Frishman M, Rahman N, Rosengarten D, et al. The safety of laryngeal mask airway-assisted bronchoscopy versus standard nasal bronchoscopy. *Respiration.* 2017;93:279-84.
29. Matsumoto T, Sato Y, Fukuda S, Katayama S, Miyazaki Y, Ozaki M, et al. Safety and efficacy of bronchoalveolar lavage using a laryngeal mask airway in cases of acute hypoxaemic respiratory failure with diffuse lung infiltrates. *Intern Med.* 2015;54:731-35.
30. Suratt P, Smiddy J, Grubert B. Deaths and complications associated with fiberoptic bronchoscopy. *CHEST.* 1976;69:747-51

Peningkatan Kadar KL-6/MUC1 Serum, Netrofil dan Limfosit Sputum Pada Pekerja di Pasar Burung Splendid Malang

Zam Zam Firmansyah, Tri Wahyu Astuti, Garinda Alma Duta

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

Abstrak

Latar belakang: Pekerja di pasar burung memiliki risiko tinggi paparan berupa pencemaran udara, partikel polutan termasuk debu/debu organik, bulu yang terlepas, serangga/kutu, partikel aerosol pada makanan, ekskreta burung (amonia), berbagai macam bakteri gram, jamur serta virus. Paparan terhadap partikel akan merangsang sistem imun melawan patogen yang merugikan berupa respons inflamasi. Suatu infeksi atau cedera akan merangsang sekresi KL-6/MUC1 (Krebs von den Lungen-6 merupakan musin glikoprotein dengan berat jenis molekul tinggi pada manusia (MUC1)) oleh sel epitel alveolar (AEC) tipe II dan sel epitel bronkial sebagai respons terhadap kerusakan dan regenerasi sel.

Metode: Penelitian ini bersifat observasional analitik potong lintang pada 35 subjek, yang menganalisis karakteristik pekerja, hitung jenis netrofil dan limfosit pada sputum induksi serta kadar KL-6/MUC1 serum menggunakan ELISA sandwich.

Hasil: Kadar rerata KL-6/MUC1 serum pada pekerja di lingkungan pasar burung meningkat ($1152,67 \pm 583,92$ U/ml) dari kadar normal ($105,3-401,2$ U/ml). Terdapat korelasi positif yang bermakna antara lama paparan dengan kadar KL-6/MUC1 serum ($r=0,624$; $P<0,001$). Terdapat peningkatan rerata jumlah persentase netrofil dan limfosit sputum ($90,71 \pm 4\%$ dan $9,17 \pm 4,42\%$) dibandingkan pada subjek normal ($50,3 \pm 23,5\%$ dan $2,6 \pm 5,2\%$).

Kesimpulan: Paparan inhalasi di lingkungan pasar burung dapat menyebabkan peningkatan persentase netrofil dan limfosit sputum serta kadar KL-6/MUC1 serum pada pekerja. Hal ini menunjukkan keberadaan proses inflamasi saluran napas serta dugaan peningkatan permeabilitas dinding alveolar, kerusakan dan regenerasi AEC tipe II. (*J Respir Indo. 2020; 40(2): 75-81*)

Kata kunci: pasar burung, KL-6/MUC, neutrofil, limfosit, AEC tipe II

Increased Levels of Serum KL-6/MUC1, Sputum Neutrophils and Lymphocytes in Malang Splendid Bird Market Workers

Abstract

Backgrounds: People who work in the bird market have a high exposure risk of air pollution in large numbers, particulate pollutants including organic dust, loose feathers, insects or ticks, food aerosol particles, bird's excreta (amonia) and various of gram bacteria, fungal and virus. Exposure to particles will stimulate the immune system against harmful pathogens in the form of an inflammatory response. An infection or injury will stimulate secretion of KL-6/MUC1 (Krebs von den Lungen-6 is a high molecular weight, mucin-like glycoprotein in human (MUC1)) by AEC type II and bronchial epithelial cells in response to cell damage and regeneration.

Methods: This was an observational analytic cross-sectional study on 35 subjects, which examined and analyzed the characteristics of workers, percentage count of neutrophils, lymphocytes in induced sputum and KL-6/MUC1 serum levels using ELISA sandwich.

Results: Mean KL-6/MUC1 serum levels in the bird market workers increased (1152.67 ± 583.92 U/ml) from normal levels ($105.3-401.2$ U/ml). There was a significant positive correlation between the length of exposure and KL-6/MUC1 serum levels ($r=0.624$; $P<0.001$). There were an increased in the mean percentage of sputum neutrophils and lymphocytes ($90.71 \pm 4\%$ and $9.17 \pm 4.42\%$ respectively) compared to normal subjects ($50.3 \pm 23.5\%$ and $2.6 \pm 5.2\%$).

Conclusions: Increase percentage count of neutrophils and lymphocytes in sputum and KL-6/MUC1 serum levels indicated the presence of a chronic airway inflammation process, suspected increase in alveolar wall permeability, damage and regeneration of AEC type II due to inhalation exposure in bird market environment. (*J Respir Indo. 2020; 40(2): 75-81*)

Keywords: bird market, KL-6/MUC1, neutrophils, lymphocytes, AEC type II

PENDAHULUAN

Penjual unggas di pasar burung berpotensi mengalami keluhan respirasi dan gangguan faal paru. Pekerja yang kontak dengan burung, memiliki risiko tinggi pajanan saat kerja berupa kontaminasi lewat udara pada kandang termasuk debris/debu organik pada kulit, bulu yang terlepas, serangga/kutu, partikel aerosol pada makanan, ekskreta burung, amonia yang tinggi pada feses unggas, serta berbagai macam bakteri, virus dan jamur. Polutan udara yang dapat mengakibatkan gangguan pada saluran pernapasan adalah gas NO₂ (Nitrogen Dioksida), SO₂ (Sulfur Dioksida), H₂S (Hidrogen Sulfida) dan ozon. Polutan partikel masuk ke dalam tubuh manusia melalui sistem pernapasan dan bersifat iritatif pada saluran napas yang dapat mengakibatkan gangguan fungsi paru.^{1,2,3,4}

Sistem imun paru dapat melawan patogen yang merugikan melalui respons inflamasi terhadap partikel tersebut. Mukus berupa cairan pada permukaan saluran napas merupakan pertahanan pertama dalam melawan partikel inhalasi yang merugikan. Patogen saluran napas dan toksin pada lingkungan meningkatkan kadar musin hingga dapat terjadi hipersekresi dan overproduksi musin.^{5,6,7}

Infeksi atau cedera akan merangsang sekresi KL-6/MUC1 (*Krebs von den Lungen-6* yang merupakan musin glikoprotein dengan berat jenis molekul tinggi pada manusia (MUC1)) oleh sel epitel alveolar (AEC) tipe II dan sel epitel bronkial sebagai respons terhadap kerusakan dan regenerasi sel tersebut.^{7,19} Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan apakah pajanan inhalasi di pasar burung dapat meningkatkan kadar KL-6/MUC1 serum sebagai respons terhadap kerusakan sel, khususnya pada inflamasi saluran napas dan penyakit paru.

METODE

Desain penelitian dilakukan secara observasional analitik dengan pendekatan potong lintang. Subjek penelitian adalah pekerja dengan pajanan inhalasi di lingkungan Pasar Burung Splendid Malang dengan usia 18-50 tahun (usia

produktif bekerja), pekerja terpajan dengan lingkungan kerja di Pasar Burung Splendid Malang ≥ 6 bulan dengan jam kerja per hari ≥ 8 jam. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini yaitu pekerja yang sudah terdiagnosis keganasan/kanker paru ataupun ekstraparu, pneumonia dan TB paru yang sudah dalam pengobatan atau tidak melakukan pengobatan berdasarkan data klinis dan riwayat pengobatan yang dijelaskan oleh pekerja saat anamnesis dan pemeriksaan fisis.

Penelitian ini dilakukan di Pasar Burung Splendid, Laboratorium Mikrobiologi dan Biomedik RSUD dr. Saiful Anwar Malang/FK Universitas Brawijaya Malang pada bulan November–Desember 2018. Penelitian dan prosedur telah disetujui oleh komite etik FK Universitas Brawijaya Malang. Subjek yang mengikuti penelitian telah menandatangani *informed consent*.

Pada subjek dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisis, spirometri untuk menilai fungsi paru (KVP, VEP₁, VEP₁/KVP), hitung jenis netrofil, eosinofil dan limfosit pada sputum dengan cara induksi sputum serta kadar KL-6/MUC1 serum menggunakan ELISA *sandwich* kuantitatif.

Prosedur induksi sputum sebagai berikut:

- Subjek diminta berkumur dengan air matang sebelum induksi sputum
- Dilakukan pengukuran VEP₁ sebelum tindakan induksi sputum.
- Prosedur induksi sputum dilakukan dengan menggunakan larutan garam hipertonik 3% yang diberikan pada rentang 5 menit, maksimal 15 menit melalui jet nebulizer (NE-C28, Omron Co., Kyoto, Jepang) dengan luaran 0,3 ml/menit.
- Dilakukan pengukuran VEP₁ setelah tindakan induksi sputum.
- Sputum disimpan dalam botol sputum, spesimen harus dikirim ke laboratorium <2 jam, apabila >2 jam media diletakkan dalam wadah 4°C, tidak diperkenankan menyimpan spesimen >24 jam. Semua sampel sputum diproses di laboratorium.

Pemeriksaan hitung jenis neutrofil, eosinofil dan limfosit pada sputum adalah sebagai berikut:

1. Sputum yang terkumpul dipisahkan dari kontaminasi saliva dengan menggunakan *disposable forceps*.
2. Campurkan sputum dengan larutan *dithiothreitol* 0,1% menggunakan perbandingan 1:1, lalu di-*vortex* selama 15 menit dan disentrifugasi dengan 2000 rpm selama 10 menit,
3. Supernatant dibuang, sisa *cell pellet* dicampurkan lagi dengan media RPMI menggunakan perbandingan 4:1, lalu disentrifugasi dengan 1500 rpm selama 10 menit.
4. Supernatant dibuang dan sisa *cell pellet* yang ada dicampur dengan larutan PBS 200 μ l. Ambil sekitar 10 μ l lalu dibuat sediaan di atas *object glass* yang bersih dan diwarnai menggunakan Giemsa atau Wright.
5. *Slide* diperiksa hitung jenis selnya menggunakan mikroskop binokuler dan *cell counter* oleh seorang analis laboratorium sehingga didapatkan persentase neutrofil, eosinofil dan limfosit.

Pemeriksaan fungsi paru dilakukan sesuai dengan protokol standar ATS/ERS TASK FORCE tahun 2005 tentang uji fungsi paru, menggunakan alat Spirometer CHEST HI-101.

Spesimen darah diambil sebanyak 3 ml dari pekerja dengan pajanan inhalasi di Pasar Burung Splendid Malang yang memenuhi kriteria inklusi. Kadar KL-6/MUC1 serum diukur dengan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) Kit (MBS2601395).

HASIL

Penelitian ini diikuti oleh 35 subjek yang memenuhi kriteria inklusi. Data sosiodemografi dan data penunjang klinis dijelaskan pada Tabel 1 dan 2.

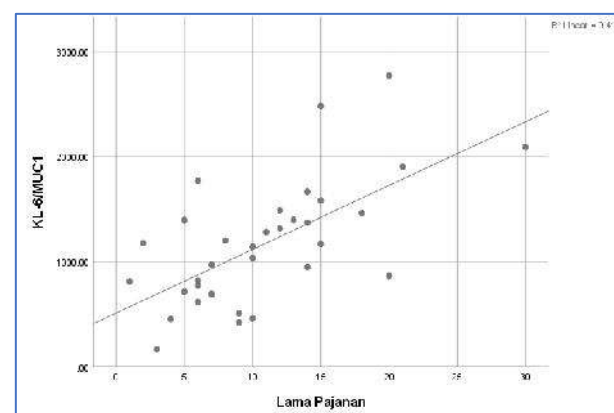
Kadar rerata KL-6/MUC1 serum pada subjek penelitian didapatkan meningkat ($1152,67 \pm 583,92$ U/ml) dari kadar normal pada individu sehat (Rentang: 105,3-401,2 U/ml). Hubungan lama pajanan dengan kadar KL-6/MUC1 serum diuji menggunakan korelasi Spearman. Pada uji tersebut didapatkan hubungan yang bermakna antara lama pajanan terhadap kadar

KL-6/MUC1, serta berkorelasi positif ($r=0,624$) dengan nilai $P<0,001$, seperti dijelaskan pada Gambar 1.

Tabel 1 Sosiodemografi Subjek Penelitian (n=35)

Karakteristik	n	(%)	(Rerata $\pm$ SD)
Jenis Kelamin			
Laki – laki	28	80	-
Perempuan	7	20	-
Usia (tahun)	-	-	36,6 $\pm$ 9,6
Pendidikan			
SD	8	22,9	-
SMP	9	25,7	-
SMA/ sederajat	18	51,4	-
Pekerjaan			
Pedagang burung/pakan	32	91,5	-
Non - Pedagang burung	3	8,5	-
Lama pajanan			10,6 $\pm$ 6,2
$\leq$ 1 tahun	1	2,9	-
2-10 tahun	19	54,3	-
11-20 tahun	13	37,1	-
> 20 tahun	2	5,7	-
Status merokok			
Tidak merokok	12	34,3	-
Perokok	22	62,9	-
Bekas perokok	1	2,9	-
Indeks Brinkman (n=22)			
Ringan (0-199)	8	36,4	-
Sedang (200-599)	7	31,8	-
Berat (≥ 600)	7	31,8	-
Tanpa gejala respirasi	18	51,4	-
Gejala respirasi	17	48,6	-
Batuk kronik	17	48,6	-
Berdahak	3	17,6	-
Sesak napas	2	11,7	-
Pemeriksaan fisis			
Berat Badan (Kg)	-	-	66,8 $\pm$ 14,8
Tinggi Badan (cm)	-	-	161,9 $\pm$ 7,2
BMI (kg/m ²)	-	-	25,3 $\pm$ 4,9
BMI kurang	3	8,7	-
BMI normal	13	37,1	-
BMI lebih/overweight	19	54,2	-

Ket: BMI=Body mass index/ indeks massa tubuh; SD=sekolah dasar; SMP=sekolah menengah pertama; SMA=sekolah menengah atas



Gambar 1. Scatter plot hubungan lama pajanan terhadap kadar KL-6/MUC1 serum

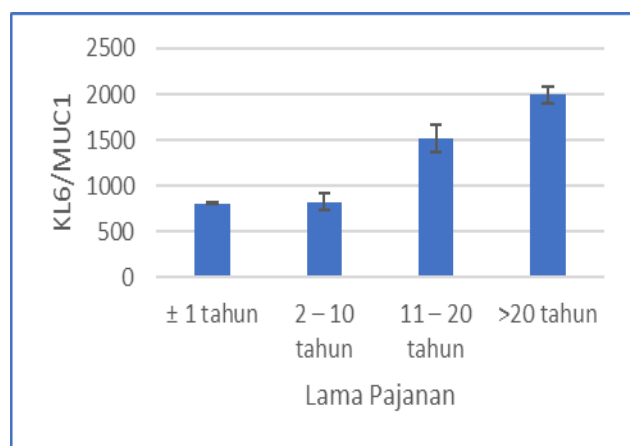
Kadar rerata KL-6/MUC1 pada kelompok lama pajanan kurang atau sama dengan 1 tahun adalah 813 U/ml, lama pajanan 2-10 tahun adalah $828,05 \pm 388,72$ U/ml, lama pajanan 11-20 tahun adalah $1523,35 \pm 150,33$ U/ml, lama pajanan lebih

dari 20 tahun adalah $1997 \pm 132,94$ U/ml. Pada uji Kruskal-Wallis didapatkan perbedaan yang bermakna kadar KL-6/MUC1 serum pada setiap kelompok lama pajanan dengan nilai $P=0,001$. Hal ini dijelaskan pada Gambar 2.

Tabel 2 Data Penunjang Klinis Subjek Penelitian

Parameter (n = 35)	N (%)	(Rerata $\pm$ SD)	Nilai Tengah (Min-Maks)
Sampel Darah			
KL-6/MUC1 (U/ml)		1152,67 $\pm$ 583,92	1144 (165,5 – 2771)
Sampel sputum			
Neutrofil (%)		90,71 $\pm$ 4,4	91 (82 – 97)
Eosinofil (%)		0	0
Limfosit (%)		9,17 $\pm$ 4,42	9 (3 – 18)
Faal paru			
VEP ₁ prediksi (%)		81,52 $\pm$ 8,02	81 (64,1 – 99,7)
KVP prediksi (%)		84,02 $\pm$ 8,49	84,8 (64,3 – 97)
VEP ₁ /KVP (%)		84,81 $\pm$ 6	72,58 (70 – 98,6)
Foto toraks			
Normal	34 (97,1%)	-	-
Bronkitis	1 (2,9%)	-	-

Ket: KL-6=Krebs von den Lungen-6; KVP=Kapasitas vital paksa
VEP₁=Volume ekspirasi paksa detik pertama



Gambar 2. Grafik efek lama pajanan terhadap kadar KL-6/MUC1 serum

Pada sampel sputum induksi, jumlah rerata persentase neutrofil 90,71 $\pm$ 4%. Pada uji Pearson diketahui terdapat korelasi positif ($r=0,108$) antara jumlah neutrofil sputum dengan kadar KL-6/ MUC1 serum, namun tidak bermakna dengan nilai $P=0,535$. Jumlah rerata persentase limfosit adalah 9,17 $\pm$ 4,42%. Dari hubungan jumlah limfosit sputum terhadap kadar KL-6/MUC1 didapatkan korelasi negatif ($r=-0,117$), namun tidak bermakna dengan nilai $P=0,504$.

Pemeriksaan faal paru pada subjek penelitian dengan menggunakan spirometri didapatkan nilai rerata VEP₁ adalah 81,52 $\pm$ 8,02% prediksi. Nilai rerata KVP didapatkan 84,02 $\pm$ 8,49% prediksi. Terdapat 9 subjek dengan nilai KVP <80% dari nilai

prediksi (restriksi). Adapun dari persentase VEP₁/KVP didapatkan nilai rerata adalah 84,81 $\pm$ 6% dengan semua subjek memiliki nilai persentase yang normal.

PEMBAHASAN

Penelitian ini sesuai dengan penelitian di *Danish Racing Pigeon Association* oleh Cramer dkk (2016). Dari data demografi peternak unggas/merpati (*pigeon breeders*), didapatkan laki-laki lebih banyak dari perempuan yaitu 6469 : 451 atau (93,5% banding 6,5%). Sebagian besar subjek tidak mengalami gejala respirasi namun pada 17 orang (48,6%) memiliki gejala respirasi berupa batuk, berdahak dan sesak. Hal tersebut menunjukkan bahwa pada sebagian pekerja sudah muncul gejala klinis akibat suatu proses inflamasi yang disebabkan asap rokok baik perokok aktif ataupun pasif, serta pajanan terhadap inhalasi di lingkungan pasar burung tersebut.^{8,9}

Kontaminasi lewat udara pada pekerja di pasar burung dapat berupa agen aerosol termasuk debris/debu organik pada kulit, bulu yang terlepas, serangga/kutu, partikel aerosol pada makanan, ekskreta burung, amonia dan lain sebagainya. Derajat kerusakan yang ditimbulkan oleh debu dapat dipengaruhi oleh asal dan sifat alamiah debu, jumlah dan lamanya pajanan, serta reaksi imunologis subjek yang terkena pajanan. Inhalasi polutan, debu, mikroba dan alergen dapat menumpuk pada paru serta akan mengaktifkan sistem imun untuk melawan patogen yang merugikan melalui respons inflamasi terhadap partikel tersebut. Apabila hal ini terjadi terus menerus dalam jangka waktu lama maka akan menyebabkan kerusakan paru dan fibrosis yang menurunkan fungsi paru.^{10,11,12}

Pada 35 subjek penelitian, sebagian besar subjek adalah perokok yakni 22 orang (62,9%). Prevalens perokok pada laki-laki lebih besar dibanding perempuan. Masyarakat golongan sosial ekonomi rendah dengan tingkat pendidikan yang kurang cenderung untuk merokok akibat ketidaktahuan mereka akan bahaya kesehatan akibat merokok.^{13,14} Tidak didapatkan perbedaan

yang bermakna antara setiap kelompok status merokok dengan jumlah netrofil dan limfosit sputum. Hal ini sesuai dengan yang dijelaskan pada penelitian Jayaram dkk (2000), yakni terdapat beberapa penyebab peningkatan netrofil pada sputum selain asap rokok yaitu penyakit inflamasi serta hambatan saluran napas kronik, polutan termasuk ozon, endotoksin dan infeksi.¹⁵

Dari pemeriksaan foto toraks, didapatkan hampir seluruhnya memiliki gambaran foto toraks normal. Hal tersebut mungkin disebabkan oleh subjek dalam penelitian ini merupakan subjek sehat yang mampu bekerja dan belum menunjukkan manifestasi klinis yang khas terhadap suatu penyakit tertentu.

Gambaran foto toraks yang normal belum dapat menyingkirkan kelainan seperti pada salah satu contoh penyakit yang dapat timbul akibat pajanan atau kontak dengan burung yaitu *hypersensitivity pneumonitis* (HP) atau disebut juga *Bird Fancier's lung*, yang sekitar 20% gambaran radiologisnya normal terutama pada bentuk akut dan subkronik. Oleh karena itu, sensitivitas foto toraks masih rendah.²⁷

Penurunan nilai KVP pada subjek penelitian ini mungkin selain disebabkan oleh faktor pajanan inhalasi, merokok serta gejala klinis berupa batuk kronik juga dapat diakibatkan peningkatan BMI yaitu *overweight* dan obesitas pada sebagian subjek. Penelitian oleh Melo dkk (2014) mendapatkan hubungan antara obesitas dengan kelainan restriktif pada fungsi paru yang mungkin disebabkan oleh adanya deposisi adiposa pada dinding toraks, abdomen serta dorongan isi rongga abdomen yang mengganggu pergerakan otot napas dan diafragma dalam mekanisme pernapasan.¹⁶

Rerata kadar KL-6/MUC1 pada 35 subjek pekerja dengan pajanan inhalasi di lingkungan Pasar Burung Splendid Malang adalah $1152,67 \pm 583,92$ U/ml. Kadar tersebut lebih tinggi dari kadar normal pada individu sehat (rentang = $105,3 - 401,2$ U/ml). Peningkatan sekresi KL-6/MUC1 terjadi akibat respons terhadap kerusakan dan regenerasi sel (respons inflamasi lokal) karena infeksi atau stimulus *injury*, yang memiliki efek pro-fibrotik dan anti-

apoptosis. Bentuk terlarut KL-6/MUC1 dapat dievaluasi pada cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL) dan serum akibat kebocoran dari ruang alveolar ke dalam darah yang dipengaruhi peningkatan permeabilitas atau destruksi *air-blood barrier* pada penyakit paru.^{7,17,18,19}

Patogen saluran napas dan toksin pada lingkungan meningkatkan kadar musin ini hingga dapat terjadi hipersekresi dan overproduksi musin. Peningkatan kadar KL-6/MUC1 serum sangat bermakna pada kelompok lama pajanan 11–20 tahun. Penelitian Ngajilo (2014) pada peternak unggas menemukan bahwa kelompok dengan lama pajanan lebih dari 10 tahun memiliki peningkatan gejala dan penurunan fungsi paru. Pada penelitian studi populasi oleh Zacharisen dkk (2002), durasi pajanan unggas/merpati yang dapat menimbulkan gejala HP yakni antara 2 – 35 tahun dan periode laten sebelum awitan gejala yaitu sekitar 1–19 tahun.^{3,9,20,21,22,23}

Peningkatan kadar KL-6/MUC1 serum pada status tidak merokok mungkin disebabkan oleh faktor pajanan baik partikel polutan, antigen dan agen aerosol termasuk debris/debu organik di lingkungan pasar burung yang menyebabkan inflamasi pada saluran napas atau para pekerja yang tidak merokok juga terpajan asap rokok sebagai perokok pasif.

Pada pemeriksaan persentase hitung jenis neutrofil sputum didapatkan nilai rerata $90,71 \pm 4,4\%$. Jumlah persentase limfosit sputum didapatkan nilai rerata $9,171 \pm 4,42\%$. Peningkatan ekspresi IL-8 akan merekrut netrofil melintasi penghalang epitel yang melepaskan neutrofil elastase (NE) ke dalam lumen saluran napas. Neutrofil elastase dan TNF- α meningkatkan ekspresi gen MUC1 sebagai respons inflamasi.

Penelitian Davidson dkk (2013) mengenai persentase hitung jenis sel pada sputum induksi di Kanada Barat terhadap subjek sehat dan bukan perokok memperoleh jumlah rerata netrofil $50,3 \pm 23,5\%$ serta limfosit $2,6 \pm 5,2\%$. Hitung jenis sel netrofil dan limfosit pada sputum subjek penelitian di lingkungan Pasar Burung Splendid Malang lebih tinggi dibandingkan dengan jumlah hitung jenis sel terhadap subjek sehat.²⁴

Peningkatan jumlah hitung jenis sel neutrofil dan limfosit pada sputum menandakan terdapat inflamasi pada saluran nafas. Beberapa penyebab peningkatan netrofil pada sputum termasuk di antaranya asap rokok (terutama berhubungan dengan inflamasi serta hambatan saluran napas kronik), polutan termasuk ozon, endotoksin dan infeksi. Peningkatan netrofil umumnya mengindikasikan fase awal infeksi bronkial.¹⁵

Pajanan terhadap antigen dari kotoran burung juga dapat menginisiasi reaksi hipersensitivitas tipe III dengan kompleks imun yang mengaktivasi makrofag alveolar dan sel limfosit T. Sebagai salah satu contoh, peningkatan limfosit dan kadar KL-6/MUC1 serum terjadi pada penyakit hipersensitivitas HP. Perubahan kadar limfosit pada paru masih belum begitu jelas, namun akumulasi limfosit dapat terjadi akibat rekrutmen dan seleksi aktif terhadap inflamasi lokal yang berhubungan dengan menurunnya apoptosis.^{9,25,26}

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, diantaranya tidak ada kelompok kontrol dan jumlah subjek yang relatif terbatas. Peneliti juga tidak melakukan analisis jenis serta mengukur kadar pajanan.

KESIMPULAN

Kadar KL-6/MUC1 serum pada pekerja dengan pajanan inhalasi di lingkungan Pasar Burung Splendid Malang mengalami peningkatan ($\text{rerata} \pm \text{SD} = 1152,67 \pm 583,92 \text{ U/ml}$) dari nilai normal ($\text{rentang} = 105,3 - 401,2 \text{ U/ml}$). Semakin lama waktu pajanan maka kadar KL-6/MUC1 serum semakin meningkat. Terdapat peningkatan jumlah persentase netrofil dan limfosit sputum pada pekerja dengan pajanan inhalasi di lingkungan Pasar Burung Splendid Malang. Peningkatan jumlah netrofil dan limfosit sputum serta kadar KL-6/MUC1 serum menunjukkan proses inflamasi saluran napas, serta dugaan peningkatan permeabilitas dinding alveolar, kerusakan dan regenerasi sel AEC tipe II akibat pajanan inhalasi di lingkungan Pasar Burung Splendid Malang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wardhana WA. Dampak Pencemaran Lingkungan (Edisi Revisi). Yogyakarta: Andi, 2004.pp.35-38
2. Cardona C, Yee K, Carpenter T. Are live bird markets reservoirs of avian influenza? *Poultry science*. 2009;88:856-9.
3. Arganata FZ. Status faal paru dan faktor yang mempengaruhinya pada penjual unggas di pasar burung kupang surabaya. *The Indonesian Journal of Occupational Safety and Health*. 2016;5:31–40
4. Świdarska-Kielbik S, Krakowiak A, Wiszniewska M, Dudek W, Kowalczyk M, et al. Work-related respiratory symptoms in bird zoo keepers—questionnaire data. *Int J Occup Med Environ Health*. 2009;22:393-9.
5. Hatstrup CL, Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annual Review of Physiology*. 2008;70:431-57.
6. Lillehoj EP, Kato K, Lu W, Kim KC. Cellular and molecular biology of airway mucins. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2013;303:139-202.
7. Oguz EO, Kucuksahin O, Turgay M, Yildizgoren MT, Ates A, et al. Association of serum KL-6 levels with interstitial lung disease in patients with connective tissue disease: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2016;35:663-6.
8. Tjiptoherijanto P. *Majalah Perencanaan Pembangunan*, Edisi 23. Jakarta: BAPPENAS, 2001. p:4
9. Cramer C, Schlünssen V, Bendstrup E, Stokholm ZA, Vestergaard JM, et al. Risk of hypersensitivity pneumonitis and interstitial lung diseases among pigeon breeders. *Eur Respir J*. 2016;48:818-25.
10. Martin TR, Frevert CW. Innate immunity in the lungs. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:403-11.
11. Suma'mur PK. *Higiene perusahaan dan kesehatan kerja (HIPERKES)*. Jakarta: Sagung Seto, 2009. p: 72-5.
12. Williams CM. *Poultry Development Review*. Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2013. p: 46.

13. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit paru obstruktif kronik. Jakarta: Universitas Indonesia, 2016. p:4-9.
14. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman penyakit terkait rokok. Direktorat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kementrian Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta, 2016. p: 2-3.
15. Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur Respir J* . 2000;16:150-8.
16. Melo LC, Silva MAMD, Calles ACDN. Obesity and lung function: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014;12:120-5.
17. Kohno N. Serum marker KL-6/MUC1 for the diagnosis and management of interstitial pneumonitis. *The Journal of Medical Investigation*. 1999;46:151-8.
18. Torrens D, Iwata R. Serum biomarkers for lung disease. *Med Lab Obs*. 2012;44:38-40.
19. Kato K, Lillehoj EP, Kim KC. MUC1 regulates epithelial inflammation and apoptosis by PolyI: C through Inhibition of Toll/IL-1 receptor-domain-containing adapter-inducing IFN- β (TRIF) recruitment to toll-like receptor 3. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;51:446-54.
20. Zacharisen MC, Schlueter DP, Kurup VP, Fink JN. The long-term outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88:175-82.
21. Ishikawa N, Mazur W, Toljamo T, Vuopala K, Rönty M, et al. Ageing and long-term smoking affects KL-6 levels in the lung, induced sputum and plasma. *BMC Pulm Med*. 2011;11:22.
22. Ngajilo D. Respiratory health effects in poultry workers: allergies in the workplace. *Current Allergy & Clinical Immunology*. 2014;27:116-24.
23. Molia S, Boly IA, Duboz R, Coulibaly B, Guitian J, et al. Live bird markets characterization and trading network analysis in Mali: implications for the surveillance and control of avian influenza and Newcastle disease. *Acta Trop*. 2016;155:77-88.
24. Davidson WJ, The S, Leigh R. Establishing a normal range for induced sputum cell counts in Western Canada. *Can Respir J*. 2013;20:424-8.
25. D'Ippolito R, Chetta A, Foresi A, Marangio E, Castagnaro A, et al. Induced sputum and bronchoalveolar lavage from patients with hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med*. 2004;98:977-83.
26. Okamoto T, Fujii M, Furusawa H, Tsuchiya K, Miyazaki Y, et al. The usefulness of KL-6 and SP-D for the diagnosis and management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med*. 2015;109:1576-81.

Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Perbaikan Foto Toraks Pada Pasien Tuberkulosis Paru Fase Intensif di Kota Medan

Budi Jefri¹, Bintang YM Sinaga¹, Parluhutan Siagian¹, Putri Chairani Eyanoe²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, RSUP H. Adam Malik, Medan

²Epi-Treat Unit Lembaga Penelitian Pengembangan Masyarakat Universitas Sumatera Utara, Medan

Abstrak

Latar Belakang: Tuberkulosis (TB) sampai saat ini masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia. Vitamin C adalah mikronutrien yang larut dalam air, memberikan perlindungan terhadap oksigen reaktif dan nitrogen reaktif yang dihasilkan selama infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, terlibat dalam sintesis kolagen, transportasi besi, dan bertindak sebagai antioksidan. Vitamin C sebagai antioksidan berperan dalam membunuh kuman *Mycobacterium tuberculosis* melalui reaksi fenton. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin C terhadap perbaikan foto toraks pada pasien TB paru fase intensif.

Metode: Ini adalah penelitian kuasi eksperimental dengan desain uji terkontrol acak tersamar tunggal. Subjek dibagi dalam 2 kelompok: kelompok pertama adalah pasien TB paru yang diberikan obat anti tuberkulosis (OAT) ditambah vitamin C dan kelompok kedua diberikan OAT ditambah plasebo. Penelitian dilakukan di beberapa puskesmas Kota Medan dengan pasien TB paru sputum BTA positif sebagai subjek penelitian selama fase intensif dari bulan Desember 2017 hingga Mei 2018. Analisis data menggunakan uji t berpasangan.

Hasil: Subjek sebanyak 80 orang terdiri dari 53 laki-laki (66%) dan 27 perempuan (34%). Setelah 2 bulan diperoleh perbaikan gambaran luas lesi yang lebih baik pada kelompok dengan OAT ditambah vitamin C. Pada kelompok yang diberikan vitamin C, sebanyak 21 subjek (52,5%) mengalami perbaikan berupa lesi foto toraks tidak dijumpai lagi, sedangkan pada kelompok plasebo hal ini dijumpai pada 15 subjek (37,5%).

Kesimpulan: Pemberian vitamin C pada pasien TB paru fase intensif memberikan perbaikan gambaran foto toraks yang lebih baik. (*J Respir Indo. 2020; 40(2): 82-7*)

Kata kunci: foto toraks, vitamin C, tuberkulosis paru

The Effect of Vitamin C Supplementation on Chest X-Ray Improvement in Pulmonary Tuberculosis Patients During Intensive Phase in Medan

Abstract

Backgrounds: Tuberculosis (TB) is still a public health problem in the world. Vitamin C is a water-soluble micronutrient, protects the host from reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates generated during mycobacterial infection, involved in the synthesis of collagen, iron transport, and acts as physiological antioxidant. Vitamin C plays role in killing *Mycobacterium tuberculosis* by fenton reaction. This study was to determine the effect of vitamin C supplementation on chest X-ray (CXR) improvement in pulmonary TB patients during intensive phase.

Methods: This was a quasy experimental study with single blind-randomized controlled trial design. Subjects were divided into 2 groups, first group was pulmonary TB patients treated with anti tuberculosis drugs (ATD) plus vitamin C and the second group was treated with ATD plus placebo. This study was conducted in several public health center in Medan City. The subjects were pulmonary TB patients with positive AFB sputum in intensive phase from December 2017 to May 2018. Data were analyzed using t-test dependent.

Results: From 80 total subjects, 53 males (66%) and 27 females (34%). After 2 months of treatment, improvements in CXR images were found in the ATD plus vitamin C group, about 21 subjects (52.5%) had no more lesions on CXR, while the same condition was found on 15 subjects (37.5%) in the placebo group.

Conclusion: Vitamin C supplementation in pulmonary TB provided better improvements of CXR images. (*J Respir Indo. 2020; 40(2): 82-7*)

Keywords: chest X-ray, vitamin C, pulmonary tuberculosis

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) hingga saat ini masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia walaupun upaya pengendalian dengan strategi *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS) telah diterapkan di banyak negara sejak tahun 1995. Di Indonesia pada tahun 2015 ditemukan jumlah kasus TB sebanyak 330.910 kasus, meningkat bila dibandingkan dengan semua kasus TB yang ditemukan pada tahun 2014 yakni sebesar 324.539 kasus.¹

Telah banyak diketahui, status nutrisi yang rendah ditemukan lebih sering terjadi pada pasien TB aktif dibandingkan orang sehat.² Tuberkulosis dapat menyebabkan berat badan di bawah normal, defisiensi mikronutrien (multivitamin dan mineral), meningkatnya kebutuhan energi, terganggunya proses metabolisme dan berkurangnya asupan makanan karena penurunan nafsu makan serta mengarah pada terjadinya kondisi *wasting*.³

Penelitian-penelitian secara potong lintang mengindikasikan defisiensi vitamin A, thiamin (vitamin B1), vitamin B6, folat, vitamin E, riboflavin (vitamin B2), dan vitamin C sering terjadi pada pasien TB aktif.³ Defisiensi mikronutrien dan status nutrisi umum yang buruk pada pasien TB aktif dapat menekan sistem imun *cell-mediated* yang merupakan pertahanan utama *host* untuk melawan bakteri *Mycobacterium*.⁴ Pada pasien TB yang mendapat antioksidan ditemukan status antioksidan meningkat dan terjadi penurunan stres oksidatif.⁵ Pemberian vitamin C sebagai antioksidan dapat mempengaruhi penyembuhan penyakit melalui mekanisme perbaikan fungsi sel T dan menurunkan produksi prostaglandin E2 serta menekan efek radikal bebas.⁶ Suplementasi vitamin C berperan dalam fungsi sistem imun dan pertahanan tubuh, serta melindungi lipid dari proses oksidasi.

Pemberian vitamin C tidak mengganggu kerja obat anti TB (OAT). Pemberian vitamin C menginduksi perkembangan dormansi bakteri TB. Vitamin C juga menimbulkan respons stres asam dan oksidatif serta menginduksi fenotipe toleran isoniazid (INH). Respons ini menunjukkan bahwa vitamin C

memberikan potensi induksi awal 'fenotipe dormansi' dalam kondisi aerobik, dan bakteri dapat menunjukkan adaptasi fisiologis yang serupa dengan yang diamati pada kondisi penipisan O₂ bertahap (hipoksia) serta pajanan *nitrite oxide* (NO). Vitamin C menghasilkan banyak tekanan yang menyerupai lingkungan makrofag.⁷ Suatu penelitian tahun 2010 di India mendapatkan bahwa vitamin C bekerja sebagai zat bakteristatik pada *M. tuberculosis* dan menginduksi toleransi obat pada kuman dorman.⁸

Uraian di atas mendasari peneliti untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin C terhadap gambaran foto torakspada pasien TB paru dalam pengobatan fase intensif di Puskesmas Kota Medan.

METODE

Penelitian ini merupakan studi kuasi eksperimental dengan *purposive sampling*. Desain yang digunakan adalah uji terkontrol acak tersamar tunggal. Penelitian ini dilakukan di Puskesmas Kota Medan, dimulai dari Desember 2017 hingga Mei 2018.

Penelitian ini melibatkan 80 orang pasien TB paru dengan sputum BTA positif. Sampel dibagi dalam 2 kelompok, masing-masing 40 orang dengan pengobatan Kombinasi Dosis Tetap (KDT) ditambah vitamin C dan 40 orang lainnya dengan pengobatan KDT ditambah plasebo. Pada sampel dilakukan pemeriksaan sputum BTA 3 kali DS dan pemeriksaan foto toraks.

Kriteria inklusi sampel adalah pasien TB paru kasus baru, usia 18-65 tahun, pasien patuh dengan pengobatan, pasien kooperatif dan bersedia mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan atau *informed consent*. Kriteria eksklusinya yaitu memiliki riwayat klinis gangguan hati diabetes melitus, diketahui terinfeksi HIV berdasarkan anamnesis, pasien perempuan hamil dan menyusui.

Alat dan bahan yang digunakan adalah paket obat KDT (75mg INH, 150mg Rifampisin, 400mg Pyrazinamid, 275mg Etambutol), vitamin C 500mg tablet dan plasebo (tablet yang memiliki warna dan bentuk yang sama dengan vitamin C).

Data akan dianalisis secara deskriptif untuk mengetahui distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan karakteristiknya, kemudian dilakukan uji T berpasangan untuk menilai perbedaan kadar vitamin C sebelum dan sesudah intervensi. Data yang terkumpul diolah dan dianalisis dengan interval kepercayaan 95% dan kemaknaan $P < 0,05$. *Ethical Clearance* telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran USU, sebelum melakukan penelitian.

HASIL

Berdasarkan perhitungan besar sampel dengan 40 subjek untuk tiap kelompok, pada penelitian ini terdapat 80 pasien TB paru aktif yang berpartisipasi. Setelah dilakukan randomisasi sederhana dilakukan penelitian secara paralel pada masing-masing 40 pasien TB paru mendapat obat Vitamin C + paket OAT serta Plasebo + paket OAT.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik Pasien	Perlakuan		Kontrol	
	N	%	N	%
Jenis Kelamin				
Laki-laki	28	70,0	25	62,5
Perempuan	12	30,0	15	37,5
Usia				
20-40	19	47,5	20	50,0
40-60	18	45,0	17	42,5
>60	3	7,5	3	7,5
Total	40	100	40	100

Tabel 1 menunjukkan karakteristik demografis antara kelompok perlakuan dan kontrol menurut jenis kelamin dan usia. Tampak perbedaan jenis kelamin yang tidak jauh berbeda pada kelompok perlakuan dan kontrol, dengan jenis kelamin laki-laki berjumlah 53 subjek (66%) dan perempuan 27 subjek (34%). Jenis kelamin laki-laki mendominasi pada kedua kelompok. Berdasarkan usia terlihat pada kelompok perlakuan usia 20–40 tahun mendominasi yaitu 19 subjek (47,5%) dan pada kelompok kontrol sebanyak 20 subjek (50%).

Tabel 2 menunjukkan karakteristik luas lesi pada foto toraks di kedua kelompok. Pada penilaian awal luas lesi foto toraks diperoleh sebagian besar subjek memiliki lesi minimal pada 33 dari 80 subjek

(41%), lesi sedang pada 24 dari 80 subjek (30%) dan lesi luas pada 23 pada 80 subjek (29%).

Tabel 2. Perubahan luas lesi pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Kelompok Perubahan Luas Lesi	Lesi Sebelum		Lesi Sesudah	
	N	%	N	%
Hilang	0	0,0	21	52,5
Minimal	18	45,0	9	22,5
(Vitamin C) Sedang	11	27,5	7	17,5
Luas	11	27,5	3	7,5
Hilang	0	0,0	15	37,5
Kontrol Minimal	15	37,5	12	30,0
(Plasebo) Sedang	13	32,5	9	22,5
Luas	12	30,0	4	10,0

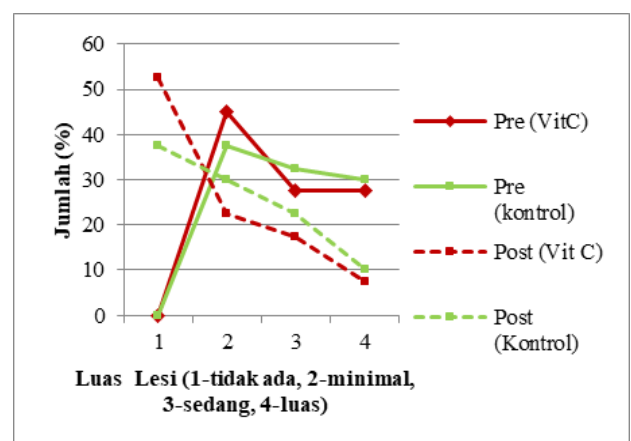
Tabel 3 menunjukkan perubahan luas lesi foto toraks. Pada kelompok pemberian vitamin C terdapat 18 subjek (45%) mengalami perubahan dari lesi minimal ke hilang, sedangkan pada kelompok pemberian plasebo sebanyak 14 subjek (35%) mengalami perubahan dari lesi minimal ke hilang.

Tabel 3. Perubahan luas lesi pada foto toraks subjek penelitian

Perubahan Luas Lesi	Vitamin C	Plasebo	Total
Tidak ada perubahan	3	7,5	7
Minimal → hilang	18	45	14
Sedang → hilang	3	7,5	1
Sedang → minimal	8	20	10
Luas → hilang	0	0	0
Luas → minimal	1	2,5	1
Luas → sedang	7	17,5	7

Pada Gambar 1 terlihat perubahan luas lesi yang dialami pada kedua kelompok, dengan kelompok pemberian vitamin C mengalami perubahan lesi tertinggi (dari lesi minimal ke lesi hilang) yakni 45% dan pada kelompok plasebo 37,5%.

Tabel 4 memperlihatkan hasil analisis perbedaan rerata kadar vitamin C dalam plasma sebelum dan sesudah 8 minggu.



Gambar 1. Perubahan luas lesi (%) pada pasien TB paru dalam pengobatan fase intensif dengan dan tanpa intervensi

Tabel 4. Kadar Vitamin C Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Rerata kadar vitamin C (mg/dL)	Vitamin C + Paket OAT (n=40)	Plasebo + Paket OAT (n=40)
Sebelum Terapi	73,39 (25,53)	74,59 (25,51)
Setelah Terapi	372,84 (36,06)	161,66 (35,79)
Selisih	299,45 (31,56)	87,05 (39,60)
P	0,0001*	0,0001*

Ket: Uji T berpasangan

Dari hasil analisis didapatkan kenaikan kadar vitamin C pada kedua kelompok yaitu kelompok dengan pemberian vitamin C + paket OAT sebesar 299,45 (31,56) dan kelompok plasebo + paket OAT sebesar 87,05 (39,60). Kenaikan kadar vitamin C ini bermakna pada kedua kelompok, tetapi kenaikan kadar vitamin C pada kelompok perlakuan tampak lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini dikelompokkan berdasarkan usia, yang terbanyak pada kelompok usia 20-40 tahun yaitu 39 subjek (48,75%). Data ini menunjukkan bahwa pasien TB paru rerata adalah orang dewasa. Data WHO tahun 2012 melaporkan persentase kelompok usia pasien TB paru BTA positif di Indonesia terdiri dari usia 14-44 tahun sebesar 58,45%, kelompok usia 45-65 tahun sebesar 34,06%, ≥65 tahun sebesar 6,6% dan sisanya usia 0-14 tahun.⁹ Jumlah pasien TB paru lebih tinggi pada kelompok usia tertentu kemungkinan disebabkan oleh proses fisiologis tubuh yang berbeda pada setiap tingkatan usia, seperti peranan interaksi hormon terhadap infeksi TB.

Berdasarkan jenis kelamin subjek penelitian pada kelompok intervensi dan pembandingan, jenis kelamin laki-laki ditemukan lebih banyak dibandingkan perempuan. Beberapa penelitian lain menyatakan bahwa TB pada jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Hal ini disebabkan oleh faktor risiko seperti merokok, pekerjaan dan polusi udara.^{10,11,12} Dari laporan Kemenkes RI tahun 2010 mengenai status kesehatan masyarakat berbasis jenis kelamin, didapatkan bahwa proporsi laki-laki (57%) lebih banyak dari perempuan (43%).¹³ Hasil penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Blanquer dkk¹⁴ tahun 2015 di Spanyol yang

menunjukkan bahwa pasien TB Paru lebih banyak pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan (65% : 35%).² Diketahui bahwa laki-laki sebagai kepala keluarga dan pencari nafkah lebih sering beraktivitas diluar rumah lebih rentan terhadap penularan TB Paru.

Berdasarkan luas lesi pada foto toraks sesuai dengan Tabel 3 terlihat terjadi pengurangan lesi dibanding pada saat awal. Setelah 2 bulan kelompok dengan vitamin C + paket OAT mengalami perbaikan total sebanyak 21 subjek (52,5%) dan kelompok plasebo + paket OAT sebanyak 15 subjek (37,5%). Kelompok dengan pemberian vitamin C mengalami perbaikan lesi foto toraks lebih banyak dibandingkan kelompok dengan pemberian plasebo.

Vitamin C adalah kofaktor enzimatis penting yang terlibat dalam sel *mast*, hambatan epitel dan endotel serta berfungsi penting dalam menjaga integritas jaringan. Vitamin C mempengaruhi respons kekebalan seluler dan humoral serta mengatur fungsi sistem kekebalan bawaan dan adaptif. Vitamin C memiliki efek menguntungkan pada peradangan sel *mast* sistemik. Oleh sebab itu, vitamin C dikaitkan dengan terganggunya imunitas yang dimediasi oleh sel. Ada kemungkinan vitamin C dapat memperbaiki peradangan dan digunakan sebagai senyawa terapi adjuvan dalam beberapa inflamasi. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa kekurangan vitamin C menekan respons sel T sitotoksik, aktivitas sel pembunuh alami/*natural killer* (NK), respons antibakteri dan berperan dalam hipersensitivitas tipe terlambat.¹⁵

Pada penelitian ini kelompok yang tidak diberikan vitamin C juga mengalami peningkatan kadar vitamin C secara bermakna sebelum dan sesudah 2 bulan terapi, namun peningkatan ini ditemukan lebih tinggi pada kelompok yang diberikan suplementasi vitamin C. Peningkatan yang ditemukan pada pasien yang tidak diberikan suplementasi vitamin C ini mungkin disebabkan oleh konsumsi vitamin C yang didapat dari makanan sehingga kadar vitamin C juga turut meningkatkan.

Vitamin C berperan dalam menjaga dan memperkuat imunitas terhadap infeksi. Vitamin C

berperan penting dalam sintesis kolagen, karnitin dan norepinefrine. Pada tubuh, vitamin C terdapat di banyak jaringan, termasuk di darah dan leukosit. Di dalam tubuh, vitamin C berfungsi penting dalam beberapa proses metabolisme tubuh, antara lain: 1) sebagai kofaktor sejumlah reaksi hidroksilasi, 2) katalisator NO degradasi heparin sulfat, 3) homeostasis redoks pada proses respirasi mitokondria melalui reaksi fenton.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah belum ada penelitian pembanding mengenai pengaruh pemberian vitamin C terhadap gambaran foto toraks pada pasien TB paru fase intensif. Jumlah subjek penelitian yang memiliki lesi luas hanya sebesar 7,5% sehingga kurang dapat menggambarkan manfaat suplementasi vitamin C secara umum pada pasien TB paru dengan lesi luas. Diperlukan penelitian lanjutan menggunakan jumlah subjek dengan lesi luas yang lebih banyak. Selain hal-hal tersebut, asupan gizi pada pasien yang tidak diberikan vitamin C tidak diketahui secara detail padahal kelompok tersebut juga mengalami kenaikan kadar vitamin C yang bermakna.

KESIMPULAN

Terdapat pengaruh pemberian vitamin C terhadap gambaran foto toraks pada pasien TB paru BTA positif dengan terapi OAT fase intensif di kota Medan. Kelompok dengan pemberian vitamin C mengalami perbaikan gambaran foto toraks lebih banyak dibandingkan dengan kelompok plasebo.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan RI. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015. p.160,162,167. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-Indonesia-2015.pdf>
2. USAID, Africa's Health for 2010. Nutrition and tuberculosis: a review of the literature and considerations for TB control programs. Washington DC: Agency for International Development, 2008.
3. Grobler L, Nagpal S, Sudarsanam TD, Sinclair D. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;6.
4. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8:286–98.
5. Vilchèze C, Hartman T, Weinrick B, Jacobs WR. Mycobacterium tuberculosis is extraordinarily sensitive to killing by a vitamin C-induced Fenton reaction. Nat Commun. 2013;4:1881.
6. Pawar BD, Suryakar AN, Khandelwal AS. Effect of micronutrients supplementation on oxidative stress and antioxidant status in pulmonary tuberculosis. Biomedical Research. 2011;22:455-9.
7. Sikri K, Batra SD, Nandi M, Kumari P, Taneja NK, et al. The pleiotropic transcriptional response of Mycobacterium tuberculosis to vitamin C is robust and overlaps with the bacterial response to multiple intracellular stresses. Microbiology. 2015;161:739–53.
8. Taneja NK, Dhingra S, Mittal A, Naresh M, Tyagi JS. Mycobacterium tuberculosis transcriptional adaptation, growth arrest and dormancy phenotype development is triggered by vitamin C. PLoS ONE. 2010;5:1-13.
9. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI (InfoDATIN). TUBERKULOSIS: Temukan Obati Sampai Sembuh. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI, 2012.
10. Selvaraj P, Vidyarani M, Alagarasu K, Anand SP, Narayanan PR. Regulatory role of promoter and 3' UTR variants of vitamin D receptor gene on cytokine response in pulmonary tuberculosis. J Clin Immunol. 2008;28:306-13.
11. Haddad MD, Mitruka K, Oeltmann JE, Johns EB, Navin TR. Characteristics of tuberculosis cases that started outbreaks in the United States, 2002–2011. Emerg Infect Dis. 2015;21:508-10.

12. Allotey P, Gyapong M. Gender in tuberculosis research. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:831-6.
13. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar: RISKESDAS 2010. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2010.
14. Blanquer R, Rodrigo T, Casals M, Ruiz Manzano J, García-García JM, et al. Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en spaña durante 2010–2011: Estudio RETUBES. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:24-30.
15. Pacier C, Martirosyan DM. Vitamin C: optimal dosages, supplementation and use in disease prevention. *Functional Foods in Health and Disease*. 2015;5:89-107.

Prevalensi dan Determinan Kejadian Depresi pada Pasien *Multi-Drug Resistance Tuberculosis*: Studi di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Mahalul Azam, Arulita Ika Fibriana, Fitri Indrawati, Indah Septiani

Jurusan Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Semarang, Semarang

Abstrak

Latar Belakang: Multi-drugs resistance tuberculosis (MDR-TB) menambah beban masalah tuberkulosis (TB). Depresi adalah komorbiditas yang umum pada pasien TB. Pasien MDR-TB memiliki prevalensi depresi lebih tinggi, berkisar 11-70%. Angka kejadian depresi pada pasien TB di RSUP Dr. Kariadi sebesar 51,9%. Penelitian terdahulu telah menyimpulkan faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian depresi pada pasien MDR-TB. Penelitian ini mengeksplorasi prevalensi depresi pada MDR-TB dan determinannya.

Metode: Penelitian dilakukan pada bulan Juli-Agustus 2019. Desain penelitian adalah potong lintang. Data terdiri dari data primer dan data sekunder pasien RSUP Dr. Kariadi. Sampel penelitian ini melibatkan 72 responden berusia lebih dari 16 tahun dari 151 pasien MDR-TB yang tercatat. Status depresi ditentukan dengan Depression Anxiety Stress Scales yang diperoleh dari rekam medis pasien. Data karakteristik responden dan data determinan kejadian depresi juga dikumpulkan baik dari data sekunder maupun wawancara langsung. Data deskriptif disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi. Uji chi-square dilakukan untuk menentukan hubungan determinan dengan status depresi, dilanjutkan dengan uji regresi logistik biner. Nilai $P < 0,05$ ditentukan untuk menyimpulkan hubungan bermakna.

Hasil: Ditemukan 26,4% dari 72 pasien MDR-TB mengalami depresi. Pasien kurus (AOR=8,24; 95% CI=1,731-39,197), jenis kelamin perempuan (AOR=7,61; 95% CI=1,797-32,213), keberadaan komorbiditas (AOR=7,62; 95% CI=1,748-33,204) dan persepsi pasien tentang stigma masyarakat (AOR=5,08; 95% CI=1,238-20,826) secara bermakna berhubungan dengan kejadian depresi pada pasien MDR-TB.

Kesimpulan: Angka prevalensi depresi pada pasien MDR-TB adalah 26,4%. Pasien kurus, pasien perempuan, keberadaan komorbiditas dan persepsi pasien tentang stigma masyarakat terhadap dirinya terbukti berhubungan dengan kejadian depresi. (*J Respir Indo. 2020; 40(2): 88-96*)

Kata kunci: depresi, multi-drug-resistance, tuberkulosis, potong lintang

Prevalence and Determinant of Depression among Multi-Drug Resistance Tuberculosis: Study in Dr. Kariadi General Hospital

Abstract

Backgrounds: Multi-drug resistance tuberculosis (MDR-TB) adds the burden of tuberculosis (TB). Depression is a common comorbidity in TB patients. Prevalence of depression among MDR-TB patients was higher, i.e. 11-70%. Prevalence of depression among TB patients in Dr. Kariadi General Hospital was 51.9%. Previous study reported the determinants related to the depression in MDR-TB patients. This study explored the prevalence of depression in MDR-TB patients and its determinants.

Methods: This study was a cross-sectional study conducted from July-August 2019. Data consisted of primary and secondary data from Dr. Kariadi General Hospital patients. Sample in this study involved 72 respondents, over 16 years old from 151 registered MDR-TB patients. Depression status was determined using Depression Anxiety Stress Scales obtained from the medical record. Subjects' characteristics and determinants were collected from primary as well as secondary data. Descriptive data were presented in proportion. Chi-square test continued by Binary logistic regression was performed to determine the association between depression status and its determinants. A P -value < 0.05 considered as statistically significant.

Results: Of 72 MDR-TB patients, 26.4% had depression status. Underweight (AOR=8.24; 95% CI=1.731-39.197), female patients (AOR=7.61; 95% CI=1.797-32.213), presence of comorbidities (AOR=7.62; 95% CI=1,748-33,204) and patient's perception of stigma in the community (AOR=5.08; 95% CI=1.238-20.826) were significantly related to the incidence of depression in MDR-TB patients.

Conclusions: Prevalence of depression among MDR-TB patients was 26.4%. Underweight, female patient, comorbidity and the patient's perception of stigma were related to depression status. (*J Respir Indo. 2020; 40(2): 88-96*)

Keywords: depression, multi-drug-resistance, tuberculosis, cross-sectional

PENDAHULUAN

Multi-drugs resistance tuberculosis (MDR-TB) merupakan masalah yang menambah beban pengelolaan tuberkulosis (TB) secara global.¹ Indonesia menempati urutan ke-9 di antara 27 negara yang mempunyai beban tinggi untuk *MDR-TB*.² Gangguan mental merupakan kelainan yang sering menyertai pasien *MDR-TB* akibat pengobatan jangka panjang, efek samping obat anti-TB (OAT), kekambuhan TB, dan keadaan stres psikososial lain.³ Depresi merupakan kondisi gangguan mental dan komorbiditas yang umum pada pasien TB yang ditandai dengan suasana hati tertekan, kehilangan minat atau kesenangan, kurang energi, perasaan bersalah, harga diri rendah, gangguan tidur, penurunan nafsu makan dan konsentrasi yang buruk serta gejala kecemasan.^{4,5}

Angka kejadian depresi pada pasien MDR-TB berkisar antara 11 hingga 70% dari pasien TB di berbagai negara.⁶⁻⁸ Hasil penelitian sebelumnya di Pakistan menunjukkan bahwa sebanyak 69,55% pasien MDR-TB mengalami depresi dengan beberapa faktor yang mempengaruhinya, yaitu: pasien perempuan, usia kurang dari 30 tahun, tempat tinggal di daerah perkotaan, durasi penyakit yang lebih lama, riwayat penggunaan OAT sebelumnya, komorbiditas, status sosial ekonomi yang buruk dan hasil yang buruk dari pengobatan TB sebelumnya.⁹ Beberapa faktor lain juga terbukti berhubungan dengan kejadian depresi pada pasien TB, yaitu keadaan kronik penyakit, masalah diagnostik pasien TB, perawatan yang lama dan mahal¹⁰ status rumah tangga dengan rawan pangan, tingkat sosial ekonomi rendah, status penerima jaminan sosial,⁷ kehilangan pekerjaan, munculnya efek samping, kendala sosial, kendala lingkungan¹¹ dan komorbid (termasuk HIV), dukungan sosial yang kurang, serta stigma TB.³

Studi pada pasien penyakit paru obstruktif kronik menemukan bahwa depresi yang menyertainya dapat menyebabkan keterbatasan fisis, penurunan fungsi paru dan peningkatan risiko eksaserbasi sehingga menurunkan kualitas hidup.¹² Pada orang dengan TB, depresi dapat meningkatkan mortalitas melalui penurunan perawatan diri dan

kegagalan minum obat sesuai resep.¹³ Kepatuhan pengobatan yang buruk sering ditemui pada pasien TB dengan gangguan psikiatri, disebabkan stigma penyakit ini serta dukungan sosial dan keluarga yang kurang.⁶ Penilaian awal kesehatan mental yang dilakukan rutin membantu menentukan tindakan yang tepat untuk manajemen gejala depresi selama pengobatan *MDR-TB* serta membantu meningkatkan hasil pengobatan secara keseluruhan.¹⁴

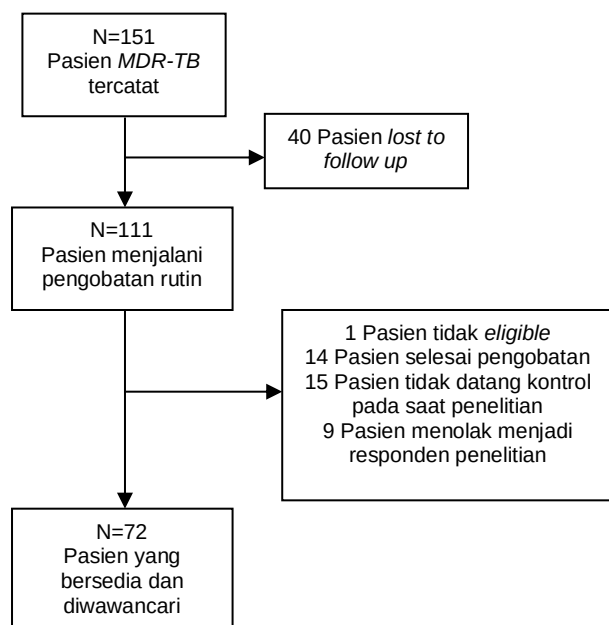
RSUP Dr. Kariadi merupakan salah satu rumah sakit rujukan nasional penanggulangan TB di Indonesia. Penelitian di RSUP Dr. Kariadi melaporkan angka depresi pada pasien TB di tahun 2016 sebesar 51,9%.¹⁵ Penelitian depresi pada pasien TB sudah banyak dilakukan secara global dan nasional, termasuk di RSUP Dr. Kariadi tersebut, namun demikian, penelitian dengan sampel pasien *MDR-TB* belum pernah dilakukan di RSUP Dr. Kariadi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui angka prevalensi kejadian depresi pada pasien *MDR-TB* serta determinan yang berhubungan.

METODE

Penelitian dilakukan pada Juli-Agustus 2019 dengan desain potong lintang, menggunakan data primer dan sekunder. Data sekunder diperoleh dari rekam medis pasien MDR-TB yang tercatat sedang menjalani pengobatan di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Responden penelitian ditentukan pasien MDR-TB di RSUP Dr. Kariadi berusia lebih dari 16 tahun. Protokol penelitian telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan, Jurusan Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Ilmu Keolahragaan, Universitas Negeri Semarang (No.052/KEPK/EC/2019).

Sebanyak 151 pasien terdiagnosis MDR-TB menggunakan tes cepat molekuler dan tercatat dalam register RSUP Dr. Kariadi pada tahun 2019, namun hanya sebanyak 111 pasien yang tercatat menjalani pengobatan di RSUP Dr. Kariadi, sedangkan 40 pasien lainnya tidak menjalani pengobatan atau menjalani pengobatan di tempat lain atau sebab lain yang menyebabkan *lost to follow up*. Dari sejumlah tersebut 1 orang berusia 15 tahun,

14 pasien telah selesai pengobatan, 15 pasien tidak datang pada masa penelitian (tidak bisa dijangkau), serta 9 pasien tidak bersedia menjadi responden. Sejumlah 72 pasien akhirnya bersedia dan dapat diwawancarai. Perekrutan subjek secara rinci digambarkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Bagan rekrut subjek penelitian

Data status depresi ditentukan dengan *Depression Anxiety Stress Scales (DASS)* yang diperoleh dari data sekunder di rekam medik. Skor *DASS* lebih dari atau sama dengan 14 (kategori depresi sedang), ditentukan sebagai pasien dengan status depresi.^{16,17} Pengambilan data lain meliputi karakteristik subjek, yaitu umur, jenis kelamin, agama, tingkat pendidikan responden, status pernikahan responden, status pekerjaan responden, pendapatan keluarga perbulan dan jumlah tanggungan anak dalam keluarga.

Determinan depresi pada MDR-TB yaitu indeks masa tubuh (IMT), lama pengobatan, efek samping obat, komorbiditas, riwayat kontak dengan pasien TB, riwayat kontak dengan pasien yang meninggal karena TB dan persepsi pasien tentang stigma di masyarakat terhadap dirinya juga diamati dalam penelitian ini. Keberadaan komorbiditas ditentukan apabila ada faktor penyulit lain, seperti diabetes mellitus, hipertensi, HIV/AIDS atau penyakit penyerta lain. Persepsi stigma masyarakat terhadap

pasien adalah persepsi pasien berkaitan dengan keberadaan komentar negatif dari masyarakat atau perasaan dikucilkan dari masyarakat.

Data dengan skala pengukuran kategorikal disajikan dalam distribusi frekuensi dan persentase. Analisis *chi-square* dilakukan untuk menentukan hubungan antara determinan dan status depresi pasien MDR-TB. Nilai $P < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik. Analisis multivariat kemudian dilakukan menggunakan regresi logistik biner. Faktor-faktor yang memiliki nilai $P < 0,25$ dimasukkan dalam regresi logistik biner tersebut. Model akhir analisis tersebut kemudian digunakan untuk menentukan determinan yang berhubungan dengan status depresi secara bersama-sama. Semua analisis dilakukan menggunakan *software* SPSS 25.0 (IBM Corporation, NY, USA).

HASIL

Penelitian menunjukkan hasil bahwa depresi terjadi pada 19 pasien MDR-TB atau angka prevalensinya sebesar 26,4% dari total populasi penelitian pasien MDR-TB sejumlah 72 orang (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Subjek

Karakteristik	N	%
Umur		
16-64 tahun	68	94,4
>64 tahun	4	5,6
Agama		
Islam	70	97,2
Kristen/Katolik	2	2,8
Jenis kelamin		
Perempuan	30	41,7
Laki-laki	42	58,3
Tingkat pendidikan		
Rendah (Tidak Sekolah-SMP)	27	37,5
Tinggi (SMA – Perguruan Tinggi)	45	62,5
Status pernikahan		
Belum/Tidak Menikah	19	26,4
Menikah	53	73,6
Status pekerjaan		
Tidak/Belum Bekerja	49	68,1
Bekerja	23	31,9
Tingkat pendapatan keluarga		
< UMR	51	70,8
≥ UMR	21	29,2
Tanggungan anak dalam keluarga		
>2	6	8,3
≤2	66	91,7

Ket: UMR=Upah Minimal Rata-rata Jawa Tengah (Rp. 1.605.396); SMP=sekolah menengah pertama; SMA=sekolah menengah atas

Tabel 1 memberikan gambaran karakteristik subjek yaitu usia, agama, jenis kelamin, tingkat

pendidikan, status pernikahan, status pekerjaan, pendapatan perbulan dan tanggungan anak. Usia responden sebagian besar (94,4%) berada dalam rentang 16-64 tahun. Sebagian besar (97,2%) beragama Islam dan berjenis kelamin pria (58,3%). Tingkat pendidikan tinggi lebih banyak (62,5%) dibandingkan tingkat pendidikan rendah. Status pernikahan responden sebagian besar berstatus menikah (73,6%). Status pekerjaan sebagian berstatus tidak/belum bekerja dan tingkat pendapatan keluarga sebagian besar di bawah upah minimum rata-rata Jawa Tengah (Rp. 1.605.396).

Tabel 2 menunjukkan hasil analisis bivariat determinan status depresi pada pasien MDR-TB

yang dianalisis menggunakan uji *chi-square*. Tabel tersebut menunjukkan proporsi usia pada kelompok dengan status depresi maupun tidak depresi tampak tidak berbeda secara bermakna, namun terlihat kecenderungan proporsi usia yang lebih muda lebih banyak pada kelompok depresi dan proporsi usia yang lebih tua lebih banyak pada kelompok bukan depresi. Proporsi agama pada kedua kelompok juga tampak tidak berbeda bermakna. Jenis kelamin perempuan tampak secara bermakna proporsinya lebih banyak pada kelompok depresi sedangkan laki-laki lebih banyak pada kelompok bukan depresi.

Tabel 2. Determinan status depresi pasien MDR-TB

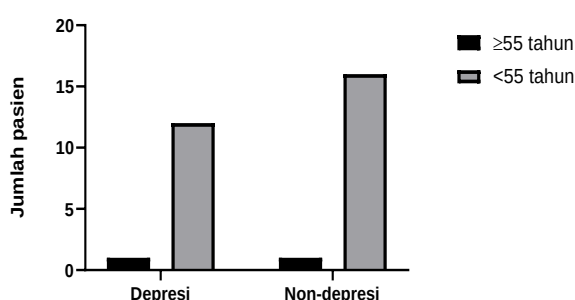
Determinan	Status depresi		OR (CI 95%)	P*
	Ya (n=19)	Tidak (n=53)		
Umur				0,567
16-64 tahun	19; 27,9	49; 72,1	0,721	
>64 tahun	0; 0	4; 100	(0,621-0,836)	
Agama				1,000
Islam	19; 27,1	51; 72,9	0,729	
Kristen/Katolik	0; 0	2; 100	(0,632-0,841)	
Jenis kelamin				0,027
Perempuan	12; 40,0	18; 60,0	2,400	
Laki-laki	7; 16,7	35; 83,3	(1,072-5,373)	
Tingkat pendidikan				0,241
Tidak Sekolah-SMP	5; 18,5	22; 81,5	0,595	
SMA – Perguruan Tinggi	14; 31,1	31; 68,9	(0,241-1,468)	
Status pernikahan				0,993
Belum/Tidak Menikah	5; 26,3	14; 73,7	0,996	
Menikah	14; 26,4	39; 73,6	(0,415-2,393)	
Status pekerjaan				0,235
Tidak/Belum Bekerja	15; 30,6	34; 69,4	1,760	
Bekerja	4; 17,4	19; 82,6	(0,657-4,715)	
Tingkat pendapatan keluarga				0,037
< UMR	17; 33,3	34; 66,7	3,500	
≥UMR	2; 9,5	19; 90,5	(0,886-13,832)	
Tanggungan anak dalam keluarga				0,184
>2	3; 50	3; 50	2,062	
≤2	16; 24,2	50; 75,8	(0,833-5,107)	
IMT				0,077
Kurus (<18,5)	12; 36,4	21; 63,6	2,026	
Normal (≥18,5)	7; 17,9	32; 82,1	(0,902-4,548)	
Efek samping obat				0,032
Berat	11; 40,7	16; 59,3	2,292	
Ringan	8; 17,8	37; 82,2	(1,055-4,978)	
Komorbidity				0,021
Ya	13; 39,4	20; 60,6	2,561	
Tidak	6; 15,4	33; 84,6	(1,096-5,985)	
Lama pengobatan				0,063
1-6 Bulan	4; 14,3	24; 85,7	0,419	
>6 Bulan	15; 34,1	29; 65,9	(0,155-1,135)	
Riwayat kontak pasien TB				0,910
Ya	6; 27,3	16; 72,7	1,049	
Tidak	13; 26,0	37; 74,0	(0,459-2,399)	
Riwayat kontak dengan pasien yang meninggal karena TB				0,293
Ya	4; 40,0	6; 60,0	1,653	
Tidak	15; 24,2	47; 75,8	(0,687-3,977)	
Persepsi pasien tentang stigma di masyarakat				0,039
Ya	12; 38,7	19; 61,3	2,267	
Tidak	7; 17,1	34; 82,9	(1,012-5,081)	

Ket: *Uji *Chi-Square*; UMR=Upah Minimal Rata-rata Jawa Tengah (Rp. 1.605.396); IMT=indeks massa tubuh; SMP=sekolah menengah pertama; SMA=sekolah menengah atas; TB=tuberkulosis;

Proporsi subjek dengan tingkat pendidikan rendah lebih sedikit pada kelompok depresi dan lebih banyak pada kelompok bukan depresi, namun tidak bermakna secara statistik. Status pernikahan proporsinya tidak berbeda pada kedua kelompok. Proporsi subjek penelitian yang tidak bekerja lebih banyak pada kelompok depresi dan proporsi yang tidak bekerja lebih sedikit pada kelompok bukan depresi, meskipun secara statistik tidak bermakna. Tingkat pendapatan keluarga proporsinya berbeda bermakna, subjek dengan pendapatan rendah proporsinya lebih banyak pada kelompok depresi. Sementara tanggungan anak dalam keluarga menunjukkan tidak ada perbedaan proporsi.

Subjek penelitian yang kurus cenderung lebih banyak pada kelompok depresi, demikian sebaliknya lebih sedikit pada bukan depresi. Efek samping obat juga terlihat berbeda bermakna proporsinya, proporsi subjek dengan efek samping berat lebih banyak pada kelompok depresi. Demikian halnya dengan keberadaan komorbiditas, proporsinya lebih banyak pada kelompok depresi. Lama pengobatan dan persepsi pasien tentang stigma di masyarakat juga proporsinya lebih banyak pada kelompok subjek dengan depresi. Riwayat kontak subjek dengan penderita TB dan penderita TB yang meninggal, proporsi pada keduanya tampak tidak berbeda.

Analisis *chi-square* ini memasukkan variabel jenis kelamin, tingkat pendidikan, status pekerjaan, tingkat pendapatan keluarga, tanggungan anak dalam keluarga, IMT, efek samping obat, komorbiditas, lama pengobatan, dan persepsi pasien tentang stigma di masyarakat ke dalam analisis lanjut multivariat yaitu dengan uji regresi logistik biner.



Gambar 2. Sebaran kasus depresi pasien perempuan menurut kategori umur

Tabel 3 menyajikan hasil regresi logistik biner dan menyimpulkan bahwa IMT (OR=8,237; 95% CI=1,731-39,197), jenis kelamin (OR=7,609; 95% CI=1,797-32,213), komorbiditas (OR=7,619; 95% CI=1,748-33,204) dan persepsi pasien tentang stigma masyarakat (OR=5,077; 95% CI=1,238-20,826) secara bersama-sama adalah penentu yang paling penting dari status depresi pasien MDR-TB dengan kontribusi (r) sebesar 71,7% sedangkan kontribusi sisanya ditentukan oleh faktor lainnya yang tidak diteliti/dikendalikan.

Tabel 3. Analisis regresi logistik biner

Determinan	Adjusted-OR (95% CI)	P
IMT kurus	8,237 (1,731-39,197)	0,008
Jenis kelamin wanita	7,609 (1,797-32,213)	0,006
Komorbiditas	7,619 (1,748-33,204)	0,007
Persepsi pasien tentang stigma	5,077 (1,238-20,826)	0,024
Konstanta	0,007	0,000

Ket: R²=0,51 (Cox & Snell); IMT=indeks massa tubuh

PEMBAHASAN

Angka prevalensi kejadian depresi pasien MDR-TB pada penelitian ini sebesar 26,4%. Angka ini berada dalam rentang prevalensi pada penelitian sebelumnya yaitu 11-70%.^{6-8,18,19} Angka kejadian terendah ditemukan pada penelitian di Afrika Selatan⁷ dan berkaitan erat dengan ketahanan pangan keluarga. Angka tertinggi prevalensi kejadian depresi pada pasien MDR-TB dilaporkan di Pakistan⁹ yaitu hampir 70% dengan rincian 63,18% mengalami depresi ringan, 30,35% mengalami depresi sedang, dan 6,46% mengalami depresi berat.

Penelitian-penelitian sebelumnya melaporkan depresi menurut kategori yang berbeda. Kisaran prevalensi terendah pada penelitian di Afrika Selatan⁷ menggunakan kategori berat dengan pengukuran *Mini International Neuropsychiatric Interview*, sedangkan kisaran angka prevalensi sekitar 30% konsisten pada penelitian di India,⁶ Pakistan,^{8,9} dan Kamerun¹⁸ yang keempatnya menggunakan kategori depresi sedang. Pada penelitian di Pakistan^{9,19} yang memasukkan semua kategori depresi, termasuk ringan, sedang dan berat, angka prevalensi dilaporkan 62% dan 70%.

Pada penelitian ini status depresi ditentukan pada kategori depresi sedang dan melaporkan angka prevalensi pada kisaran yang serupa dengan penelitian sebelumnya. Penelitian di RSUP Dr. Kariadi sebelumnya pada populasi pasien TB tanpa membedakan MDR-TB di tahun 2016 melaporkan angka prevalensi 51,9%,¹⁵ sebuah angka yang cukup berbeda dibandingkan dengan angka prevalensi pada penelitian ini.

Hasil uji regresi logistik biner menyimpulkan bahwa IMT kategori kurus, jenis kelamin wanita, komorbiditas dan persepsi pasien tentang stigma di masyarakat terhadap dirinya berhubungan bermakna dengan status depresi pasien MDR-TB. Hubungan antara depresi dan jenis kelamin diamati dalam penelitian ini, dengan 40% perempuan mengalami depresi sedangkan pada laki-laki hanya 16,7% (OR=7,6; 95% CI=1,79-32,21). Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya di Kamerun yang menemukan bahwa perempuan lebih berisiko 3 kali untuk depresi daripada laki-laki (OR=3,0; 95% CI=1,7–5,5)¹⁸ dan penelitian di Filipina (OR=1,19; 95% CI=0,68–2,00).¹⁸

Penelitian di India menyimpulkan bahwa pasien MDR-TB perempuan mengalami depresi disebabkan oleh kurangnya dukungan dari suaminya. Penelitian tersebut menemukan proporsi perempuan lebih tinggi untuk mengalami depresi (50,8%; 95% CI=46,9-54,7) dibandingkan laki-laki (35,2%; 95% CI=31,6-38,9).⁸ Pada populasi umum, perempuan juga lebih berisiko mengalami depresi. Hal ini diamati terutama pada usia mendekati atau setelah *menopause* dan berhubungan dengan hormon estrogen serta faktor-faktor psikososial lainnya.²¹

Pada penelitian ini proporsi perempuan yang mengalami depresi terbanyak pada usia <55 tahun seperti pada Gambar 2. Hal ini berbeda dengan kejadian depresi pada populasi umum, dikarenakan pasien MDR-TB perempuan pada populasi penelitian terjadi sebagian besar pada usia <55 tahun (12 kasus) dibandingkan usia ≥55 tahun (hanya 1 kasus).

Penelitian ini menyimpulkan bahwa variabel IMT kategori kurus berhubungan dengan status

depresi pasien. Penelitian sebelumnya telah secara luas menyimpulkan bahwa postur tubuh dan berat badan berhubungan dengan kondisi kesehatan psikososial.^{22,23} Penelitian juga sejalan dengan penelitian sebelumnya yaitu pada orang dengan IMT kurang berisiko 1,10 kali mengalami depresi (95% CI=1,07-1,13).²⁴ Seseorang dapat menderita depresi karena tekanan psikologis akibat persepsi dari kekurangan berat badan yang berhubungan dengan penampilan fisik.²⁵ Penelitian sebelumnya juga menyimpulkan bahwa keadaan depresi berakibat pada gangguan nafsu makan yang akan mengakibatkan penurunan berat badan.²⁶ Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain potong lintang sehingga hubungan temporal tidak dapat diketahui.²⁷ Pada penelitian ini IMT kategori kurus berhubungan dengan kejadian depresi, namun tidak dapat ditentukan IMT kategori kurus atau kejadian depresi yang terjadi terlebih dahulu.

Komorbiditas pada pasien menjadi salah satu penyebab depresi sejalan dengan penelitian pada pasien TB di RSUP Dr. Kariadi sebelumnya (OR=20,1; 95% CI=3,4-117,6)¹⁵ dan pada penelitian di Pakistan (OR=10,521, 95% CI=2,459–45,010).⁹ Penyakit komorbid dan penyakit kronik menjadi penyebab buruk untuk pasien karena sebagai faktor risiko masalah kesehatan mental yang kompleks yang ditandai dengan menambah penderitaan, mengurangi kualitas hidup, angka kematian dini, masalah biaya/keuangan dan trauma emosional keluarga.¹⁵

Stigma di masyarakat membuat pasien 5 kali berisiko untuk depresi. Hal ini sejalan dengan penelitian di Etiopia yang menyebutkan bahwa pasien dengan stigma di masyarakat lebih berisiko 10,9 kali untuk mengalami depresi (95% CI=10,26-23,47).³ Pasien yang menerima stigma akan memiliki citra diri yang rendah dan terisolasi secara sosial dan berhubungan dengan kejadian depresi.²⁸

Pasien dengan tingkat pendapatan rendah (di bawah upah minimum rata-rata UMR=Rp. 1.605.396) lebih memungkinkan untuk mengalami depresi dibandingkan dengan pasien dengan pendapatan ≥UMR. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu

yang menyatakan bahwa pasien TB dengan tingkat pendapatan rendah lebih memungkinkan menderita depresi dibandingkan dengan pasien TB dengan pendapatan tinggi.^{29,30} Pasien dengan pendapatan rendah menimbulkan ketidakamanan dan keputusasaan. Perubahan sosial yang cepat serta risiko kekerasan dan kesehatan fisik yang buruk membuat pasien lebih rentan terhadap gangguan mental yang umum.³¹

Efek samping obat yang berat berhubungan dengan kejadian depresi ($P < 0,05$) sejalan dengan penelitian Lee bahwa depresi terjadi karena efek samping dari perawatan yang didapatkan.³² Beberapa obat lini kedua dan ketiga dapat menyebabkan dampak psikologis tidak langsung pada pasien karena efek fisiknya, terutama pada pasien yang menerima pengobatan MDR-TB atau XDR-TB, dengan efek samping bermakna yang sering terjadi.³³

Kami berterima kasih atas dukungan finansial dari Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LP2M) dan Fakultas Ilmu Keolahragaan (FIK) Universitas Negeri Semarang serta Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, Semarang, Indonesia dalam menyediakan data dan semua pihak lain yang terlibat dalam penelitian ini.

KESIMPULAN

Depresi terjadi pada 26,4% pasien MDR-TB, angka prevalensi ini hampir sama dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa determinan IMT yang kurus, jenis kelamin perempuan, komorbiditas dan persepsi pasien tentang stigma di masyarakat terhadap dirinya terbukti secara bersama-sama berhubungan dengan status depresi tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global tuberculosis report 2017. Geneva: WHO, 2017.
2. WHO. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015. Geneva: WHO, 2011.
3. Duko B, Gebeyehu A, Ayano G. Prevalence and correlates of depression and anxiety among patients with tuberculosis at Wolaita Sodo University Hospital and Sodo Health Center, Wolaita Sodo, South Ethiopia, Cross sectional study. *BMC Psychiatry*. 2015;15:214.
4. Pachi A, Bratis D, Moussas G, Tselebis A. Psychiatric morbidity and other factors affecting treatment adherence in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberc Res Treat*. 2013;1–37.
5. Marcus M, Taghi Yasami M, van Ommeren M, Chisholm D SS. Depression, a global public health concern. *WHO Dep Ment Heal Subst Abus*. 2012;1–8.
6. Kumar K, Kumar A, Chandra P, Kansal H. A study of prevalence of depression and anxiety in patients suffering from tuberculosis. *J Fam Med Prim Care*. 2016;5:150.
7. Tomita A, Ramlall S, Naidu T, Mthembu SS, Padayatchi N. Major depression and household food insecurity among individuals with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in South Africa. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2019;54:387-93.
8. Walker IF, Khan AM, Khan AM, Khan NM, Ayub RM, Ghias KN, et al. Depression among multidrug-resistant tuberculosis patients in Punjab, Pakistan: a large cross-sectional study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22:773–8.
9. Javaid A, Mehreen S, Khan MA, Ashiq N, Ihtesham M, Khan A, et al. Depression and its associated factors with multidrug-resistant tuberculosis at baseline. *J Depress Anxiety*. 2017;6:1–6.
10. Marselia R, Wilson, Pratiwi SE. Hubungan antara Lama Terapi terhadap Tingkat Gejala Depresi pada Pasien TB Paru di Unit pengobatan Penyakit Paru-Paru Pontianak. *J Cerebellum*. 2017;3:3.
11. Laxmeshwar C, Stewart AG, Dalal A, Kumar AM V., Kalaiselvi S. Beyond 'cure' and 'treatment success': quality of life of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(1):73–81.

12. Mizarti D, Herman D, Sabri YS, Yanis A. Hubungan kejadian ansietas dan depresi dengan kualitas hidup pada pasien penyakit paru obstruktif kronis. *J Respir Indo*. 2019;39:121-9.
13. Katon WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13:7–23.
14. Das M, Isaakidis P, Van Den Bergh R, Kumar AMV, Nagaraja SB, Valikayath A, et al. HIV, multidrug-resistant TB and depressive symptoms: When three conditions collide. *Glob Health Action*. 2014;7:1–5.
15. Nahda ND, Kholis FN, Wardani ND, Hardian. Faktor – faktor yang berpengaruh terhadap kejadian depresi pada pasien tuberkulosis di RSUP Dr. Kariadi SEMARANG. *J Kedokt Diponegoro*. 2017;6:1529–42.
16. Lovibond SH, Lovibond PF, Psychology Foundation of Australia. Manual for the depression anxiety stress scale. Sydney: Psychology Foundation of Australia, 1995.
17. Basha E, Kaya M. Depression , anxiety and stress scale (DASS): The study of validity and reliability. *Univers J Educ Res*. 2016;4:2701–5.
18. Masumoto S, Yamamoto T, Ohkado A, Yoshimatsu S, Querri AG, Kamiya Y. Prevalence and associated factors of depressive state among pulmonary tuberculosis patients in Manila , The Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:174–9.
19. Kehbila J, Ekabe CJ, Aminde LN, Noubiap JJN, Fon PN. Prevalence and correlates of depressive symptoms in adult patients with pulmonary tuberculosis in the Southwest Region of Cameroon. *Infect Dis Poverty*. 2016;5:1–8.
20. Sulehri MA, Dogar IA, Sohail H, Mehdi Z, Azam M, Niaz O, et al. Prevalence of Depression Among Tuberculosis Patients. *APMC*. 2010;4:133–7.
21. Sassarini J. Depression in midlife women. *Maturitas*. 2016;94:149-54.
22. Pesa JA, Syre TR, Jones E. Psychosocial differences associated with body weight among female adolescents: the importance of body mmage. *J Adolesc Heal*. 2000;26:330–7.
23. Legey S, Lamego MK, Lattari E, Campos C, Paes F, Sancassiani F, et al. Relationship among body image , anthropometric parameters and mental health in physical education students. 2016;177–87.
24. Ambaw F, Mayston R, Hanlon C, Alem A. Depression among patients with tuberculosis: determinants, course and impact on pathways to care and treatment outcomes in a primary care setting in southern Ethiopia—a study protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2015;5:1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007653>
25. Jung SJ, Woo H, Cho S, Park K, Jeong S. Association between body size , weight change and depression : systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;14–21.
26. Manu P, Dima L, Shulman M, Vancampfort D, M DH. Weight gain and obesity in schizophrenia : epidemiology , pathobiology , and management. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;97–108.
27. Gordis L. *Epidemiology*, 5th Edition. Elsevier Health Sciences, 2013.
28. Gong Y, Yan S, Qiu L, Zhang S, Lu Z, Tong Y, et al. Prevalence of depressive symptoms and related risk factors among patients with tuberculosis in China : a multistage cross-sectional study. *Am Soc Trop Med Hyg Preval*. 2018;98:1624–8.
29. Peltzer K, Naidoo P, Matseke G, Louw J, Mchunu G, Tutshana B. Prevalence of psychological distress and associated factors in tuberculosis patients in public primary care clinics in South Africa. *BMC Psychiatry*. 2012;12:89.
30. Wang X, Li X, Zhang Q, Zhang J, Chen H, Zhang J. A Survey of anxiety and depressive symptoms in pulmonary tuberculosis patients with and without tracheobronchial tuberculosis. *Front Psychiatr*. 2018;9:1–10.
31. Sunderland M, Slade T, Stewart G, Andrews G. Estimating the prevalence of DSM-IV mental

illness in the Australian general population using the Kessler Psychological Distress Scale. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45:80–9.

32. Lee E. Prevalence of depression among active TB and TB / HIV patients in Kisumu County. 2015; Independent Study Project (ISP) Collection. 2152.
33. Sweetland AC, Kritski A, Oquendo MA, Sublette ME, Pala AN, Silva B, et al. Addressing the tuberculosis–depression syndemic to end the tuberculosis epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;21:852–61.

Karakteristik dan Faktor yang Mempengaruhi Angka Tahan Hidup Satu Tahun Pasien Tumor Sel Germinal Mediastinum

Elisna Syahrudin, Mia Elhidsi, Erni Mudhiati, Jamal Zaini

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

Abstrak

Latar Belakang: Tumor sel germinal mediastinum relatif jarang terjadi. Tumor ini dapat bersifat jinak maupun ganas yang bersifat ganas mempunyai prognosis buruk. Pada saat ini, terapi multimodalitas dapat meningkatkan angka tahan hidup pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik dan faktor yang mempengaruhi angka tahan hidup 1 tahun pada pasien dengan tumor sel germinal mediastinum.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif dari rekam medis pasien tumor sel germinal mediastinum di RSUP Persahabatan periode 1 Januari 2007 hingga 31 Desember 2012. Data diuji dengan analisis kesintasan Kaplan Meier.

Hasil: Dari 60 subjek penelitian yang didapat, tumor sel germinal mediastinum didapatkan lebih banyak pada laki-laki (80%) dengan median usia 21 tahun dan terutama pada kelompok usia 20-29 tahun (43,3%). Gejala klinis terbanyak adalah sesak napas (66,7%), tampilan pasien terbanyak performance status (PS) 2 (50%) dengan jenis tumor sel germinal mediastinum terbanyak adalah teratoma (53,3%) diikuti nonseminoma (40%) dan seminoma (6,7%). Angka tahan hidup 1 tahun sebesar 41,67%. Faktor-faktor yang mempengaruhi angka tahan hidup 1 tahun tumor sel germinal mediastinum adalah tampilan pasien, terapi, penyulit dan lokasi tumor.

Kesimpulan: Tumor sel germinal mediastinum lebih banyak ditemukan pada laki-laki, PS2, dengan keluhan utama sesak dan dengan jenis teratoma. Mortalitas tumor germinal mediastinum cukup tinggi. Angka tahan hidup 1 tahun dipengaruhi oleh tampilan pasien, lokasi tumor, penyulit dan terapi. (*J Respir Indo. 2020; 40(2): 97-102*)

Kata kunci: tumor sel germinal mediastinum, angka tahan hidup 1 tahun, tumor ganas

Characteristics and One Year Survival of Mediastinal Germ Cell and Its Influencing Factors

Abstract

Backgrounds: Mediastinal germ cell tumors are relatively rare. These tumors can be benign or malignant, which has a poor prognosis malignant. Nowadays, multimodality therapy can improve the survival rate of patients' mediastinal germ cell tumors. This study aims to determine the characteristics and factors affecting the 1-year survival rate of mediastinal germ cell tumors patients in the Persahabatan Hospital, Jakarta.

Methods: The study was conducted using retrospective cohort of mediastinal germ cell tumors patients medical records in Persahabatan Hospital, Jakarta from January 1, 2007 to December 31, 2012. Data obtained were analyzed using Kaplan Meier analysis of survival.

Results: As much as 60 subjects participated in this study. Mediastinal germ cell tumors were found more in male (80%) with a median age of 21 years and especially in the age group of 20-29 years (43.3%). Most clinical symptoms found were shortness of breath (66.7%), most patients came with performance status (PS) 2 (50%). The majority of the mediastinal germ cell tumors found were teratomas (53.3%), followed with nonseminoma (40%) and seminomas (6.7%). Factors affecting the survival rate of mediastinal germ cell tumors were performance status of the patients, treatment, complications and location of the tumors. One-year survival rate of mediastinal germ cell tumors in this study was 41.67% and affected by patients' performance status, tumor location, complications and treatment.

Conclusion: Mediastinal germ cell tumors were mostly found in male, with the chief complain of dyspnea and mostly was teratoma. Mediastinal germ cell tumors have high mortality rate. The 1-year survival was influenced by patient's performance status, tumor location, complications and treatment. (*J Respir Indo. 2020; 40(2): 97-102*)

Keywords: Mediastinal germ cell tumor, one-year survival, malignant cancer

Korespondensi: Mia Elhidsi
Email: mia.elhidsi@gmail.com

PENDAHULUAN

Tumor sel germinal mediastinum merupakan tumor yang relatif jarang terjadi. Prevalens tumor ini hanya sekitar 10-15%.¹ Penyebab pasti terjadinya tumor ini masih belum diketahui meskipun beberapa peneliti memperkirakan tumor ini berasal dari sisa sel germinal primitif yang salah menempatkan diri ke mediastinum selama migrasi pada awal embriogenesis.^{2,3}

Tumor sel germinal yang jinak disebut sebagai teratoma jinak atau dermoid terutama yang berkonsistensi solid tetapi jika berbentuk kistik disebut sebagai epidermoid atau kista dermoid. Tumor sel germinal yang ganas terdiri dari seminoma, non-seminoma dan teratoma ganas. Termasuk non-seminoma adalah koriokarsinoma, karsinoma embrional, tumor campuran, teratokarsinoma dan *yolk sac carcinoma*.⁴

Pada saat ini terapi multimodalitas dapat meningkatkan angka tahan hidup (ATH) pada pasien dengan tumor sel germinal mediastinum ganas atau karsinoma sel germinal mediastinum. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik klinis dan ATH 1 tahun pasien tumor sel germinal mediastinum.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif, data diambil dari rekam medis pasien yang didiagnosis tumor sel germinal mediastinum berdasarkan hasil patologi anatomi. Kriteria inklusi adalah pasien tumor sel germinal mediastinum yang didiagnosis dalam periode 1 Januari 2007 sampai 31 Desember 2012 di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Persahabatan Jakarta. Subjek dieksklusikan bila data tidak lengkap.

Angka tahan hidup 1 tahun dihitung mulai dari diagnosis ditegakkan sampai dengan 1 tahun ke depan. Kami mengeksklusikan pasien *loss to follow up*. Data dianalisis dengan analisis kesintasan Kaplan Meier melalui program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

HASIL

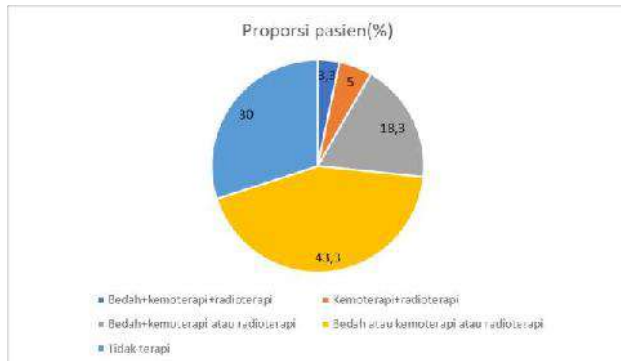
Sebanyak 60 pasien diikutsertakan sebagai subjek penelitian, 3 subjek dieksklusikan dari analisis ATH karena *loss to follow up*. Usia rerata pasien tumor sel germinal mediastinum pada penelitian ini adalah 21 tahun. Pasien laki-laki lebih banyak daripada perempuan (80% vs 20%). Sebagian besar pasien datang dengan keluhan utama sesak napas (66,7%) diikuti dengan keluhan batuk, nyeri dada, penurunan berat badan dan tanpa keluhan (asimtomatik). Lama keluhan terbanyak adalah lebih dari 1 bulan (55%) dengan tampilan pasien saat datang berobat terbanyak adalah *performance status* (PS) 2 (50%).

Jenis tumor terbanyak yang diemukan pada penelitian ini adalah teratoma (53,3%). Jenis tumor nonseminoma dan teratoma lebih banyak ditemukan pada laki-laki (36,7%) sedangkan pada perempuan lebih banyak ditemukan jenis teratoma (16,7%). Berdasarkan kelompok usia, usia <20 tahun didominasi oleh jenis teratoma (25%), kelompok usia 20-29 tahun (25%) dan usia 30-39 tahun (6,7%) didominasi oleh jenis nonseminoma sedangkan kelompok usia ≥40 tahun didominasi jenis teratoma (8,3%).

Berdasarkan keluhan utama, sesak napas lebih banyak ditemukan pada jenis teratoma (33,3%) dan nonseminoma (28,3%). Lama keluhan >1 bulan (55%) lebih banyak ditemukan pada jenis teratoma dan nonseminoma. Tampilan pasien PS2 (50%) mendominasi pasien penelitian ini terutama pada jenis teratoma dan nonseminoma (masing-masing 23,3%). Lokasi tumor terbanyak adalah anterosuperior mediastinum yaitu sebanyak 56,7%. Pada penelitian ini, sebagian besar kasus tidak diikuti oleh penyulit (55%). Sebanyak 43,3% tidak disertai metastasis dan metastasis terbanyak yang didapatkan adalah metastasis ke pleura (25%).

Sebanyak 43,3% subjek mendapatkan terapi kemoterapi saja atau bedah saja atau radioterapi saja dan 30% subjek tidak mendapatkan terapi apapun. Pasien yang mendapatkan 3 jenis terapi standar (bedah+kemoterapi+radioterapi) sebanyak 2 subjek (3,3%), mendapatkan 2 jenis terapi standar

(bedah+kemoterapi atau radioterapi) sebanyak 11 subjek (18,3%), mendapatkan 2 jenis terapi standar tanpa bedah (kemoterapi+radioterapi) sebanyak 3 subjek (5%), mendapatkan 1 jenis terapi standar (bedah atau kemoterapi atau radioterapi) sebanyak 26 subjek (43,3%) dan yang tidak mendapatkan terapi sebanyak 18 subjek (30%).



Gambar 1. Jenis terapi tumor sel germinal mediastinum di RSUP Persahabatan tahun 2007-2012

Pasien teratoma (matur dan imatur) paling banyak mendapatkan terapi bedah saja yaitu 9 dari 11 kasus bedah (18,3%). Sebanyak 30% kasus pada penelitian ini tidak mendapatkan terapi standar. Penolakan terapi merupakan alasan terbanyak pada pasien yang tidak mendapatkan terapi standar (50%), diikuti oleh keadaan umum pasien yang buruk (33,3%) dan tidak ada biaya (16,7%).

Sebanyak 25 subjek masih hidup dalam 1 tahun pertama sehingga ATH 1 tahun pasien tumor sel germinal mediastinum adalah 41,6%. Berdasarkan analisis bivariat, didapatkan bahwa ATH 1 tahun pasien berhubungan secara bermakna dengan status tampilan, lokasi tumor, jenis penyulit dan terapi. Angka tahan hidup 1 tahun lebih besar pada tumor yang berlokasi di anterosuperior (51,6%).

Tabel 1. Karakteristik klinis pasien tumor sel germinal mediastinum

Karakteristik	Jenis Tumor			
	Seminoma N (%)	Nonseminoma N (%)	Teratoma N (%)	Total N (%)
Jenis kelamin				
Laki-laki	4 (6,7)	22 (36,7)	22 (36,7)	48 (80)
Perempuan	0 (0)	2 (3,3)	10 (16,7)	12 (20)
Kelompok usia				
<20 tahun	1 (1,7)	5 (8,3)	15 (25)	21 (35)
20-29 tahun	2 (3,3)	15 (25)	9 (15)	26 (43,3)
30-39 tahun	0 (0)	4 (6,7)	3 (5)	7 (11,7)
≥40 tahun	1 (1,7)	0 (0)	5 (8,3)	6 (10)
Keluhan utama				
Sesak napas	3 (5)	17 (28,3)	20 (33,3)	40 (66,7)
Batuk	1 (1,7)	3 (5)	6 (10)	10 (16,7)
Nyeri dada	0 (0)	3 (5)	5 (8,3)	8 (13,3)
Penurunan berat badan	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)	1 (1,7)
Tanpa keluhan	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	1 (1,7)
Lama keluhan utama				
≤1 bulan	1 (1,7)	11 (18,3)	15 (25)	27 (45)
>1 bulan	3 (5)	13 (21,7)	17 (28,3)	33 (55)
Status tampilan/performance status (PS)				
PS1	2 (3,3)	5 (8,3)	11 (18,3)	18 (30)
PS2	3 (3,3)	14 (23,3)	14 (23,3)	30 (50)
PS3	0 (0)	5 (8,3)	7 (11,7)	12 (20)
Jenis Penyulit				
Anemia	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	1 (1,7)
Efusi pleura masif	0 (0)	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (3,3)
Sindrom vena kava superior	0 (0)	3 (5)	3 (5)	6 (10)
>1 penyulit	1 (1,7)	10 (16,7)	7 (11,7)	18 (30)
Tidak ada	3 (5)	10 (16,7)	20 (33,3)	33 (55)
Metastasis				
Pleura	0 (0)	9 (15)	6 (10)	15 (25)
Perikard	0 (0)	0 (0)	2 (3,3)	2 (3,3)
Hepar	0 (0)	2 (3,3)	0 (0)	2 (3,3)
Dinding dada	0 (0)	2 (8,3)	0 (0)	2 (3,3)
Kelenjar getah bening	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	1 (1,7)
>1 metastasis	1 (1,7)	4 (6,7)	7 (11,7)	2 (20)
Tidak ada	3 (5)	7 (11,7)	16 (26,7)	26 (43,3)
Lokasi tumor				
Anterosuperior	3 (5)	13 (21,7)	18 (30)	34 (56,7)
Medial/sentral	0 (0)	2 (3,3)	4 (6,7)	6 (10)
Tidak dapat ditentukan	1 (1,7)	9 (15)	10 (16,7)	20 (33,3)

Pasien yang mendapatkan terapi bedah+kemoterapi+radioterapi mempunyai ATH 100% sedangkan pada kasus yang tidak diterapi mempunyai ATH 0%. Pasien dengan PS ≤ 2 secara bermakna mempunyai ATH 1 tahun sebesar 54,5%, angka ini serupa dengan subjek dengan faktor tidak ada penyulit (51,6%) dan subjek yang mendapatkan terapi (58,5%).

Tabel 2. Faktor yang mempengaruhi angka tahan hidup 1 tahun

Variabel	ATH 1 tahun		P
	N	%	
Jenis kelamin			
Laki-laki	19	40,4	0,561
Perempuan	5	50	
Kelompok usia			
<20 tahun	5	25	0,246
20-29 tahun	12	48	
30-39 tahun	4	57,1	
≥ 40 tahun	3	60	
Status tampilan			
PS1	10	62,5	0,0001
PS2	14	48,3	
PS3	0	0	
Keluhan utama			
Sesak napas	14	36,8	0,582
Batuk	4	40	
Nyeri dada	4	57,1	
Penurunan berat badan	1	100	
Tanpa keluhan	1	100	
Lama keluhan utama			
≤ 1 bulan	7	26,9	0,067
>1 bulan	17	54,8	
Jenis Penyulit			
Anemia	0	0	0,003
Efusi pleura masif	1	50	
Sindrom vena kava superior	3	60	
Tidak ada	16	51,6	
≥ 1	4	22,2	
Lokasi tumor			
Anterosuperior	16	51,6	0,044
Medial/sentral	1	16,7	
Tidak dapat ditemukan	7	35	
Metastasis			
Pleura	8	57,1	0,554
Perikard	1	50	
Hepar	1	50	
Dinding dada	0	0	
Kelenjar getah bening	0	0	
>1 metastasis	5	41,7	
Tidak ada	9	37,5	
Jenis tumor			
Seminoma	2	50	0,880
Nonseminoma	10	43,5	
Teratoma	12	40	
Terapi			
Bedah+kemo+radio	2	100	0,001
Bedah+kemo/radio	5	50	
Kemo+radio	2	66,7	
Bedah/kemo/radio	15	57,7	
Tidak diterapi	0	0	

Ket: ATH= angka tahan hidup

PS=performance status

Untuk mencari faktor yang paling mempengaruhi ATH, dilakukan analisis multivariat yaitu dengan cara menganalisis kembali hasil uji bivariat yang bermakna. Variabel yang akan

dianalisis multivariat adalah variabel analisis bivariat yang mempunyai nilai $P < 0,25$ yaitu variabel tampilan pasien, lokasi, penyulit dan terapi. Dilakukan uji Regresi Cox pada keempat variabel tersebut. Hasil analisis multivariat bermakna bila $P < 0,05$. Tabel 2 di bawah ini memperlihatkan hasil analisis multivariat. Pada analisis multivariat didapatkan hasil bahwa variabel yang berpengaruh terhadap ATH 1 tahun pada pasien tumor sel germinal mediastinum adalah lokasi tumor (nilai $P = 0,005$) dengan kekuatan hubungan sebesar 0,069 kali (HR=0,069; 95% CI=0,011-0,438).

PEMBAHASAN

Pasien tumor sel germinal mediastinum pada penelitian ini paling banyak didapatkan pada laki-laki dan usia muda dengan rerata usia 21 tahun, hal ini sesuai dengan penelitian di Indonesia sebelumnya oleh Pratama dkk dan beberapa penelitian di luar negeri.^{5,6-8} Keluhan utama yang terbanyak ditemukan pada penelitian ini adalah sesak napas (66,7%), diikuti batuk (16,7%), nyeri dada (13,3%) dan penurunan berat badan (1,7%). Hal ini berbeda dengan penelitian oleh Knapp dkk yang menemukan 86% pasien datang dengan keluhan nyeri dada, batuk dan penurunan berat badan.⁸

Perbedaan keluhan utama ini kemungkinan tergantung pada organ apa yang terkena atau apa yang diinvasi karena umumnya keluhan timbul akibat penekanan atau invasi oleh tumor pada struktur di sekitarnya. Lama keluhan sampai akhirnya datang berobat pada penelitian ini paling banyak >1 bulan (55%). Hal ini menyebabkan kemungkinan besar sudah terdapat invasi ke organ lain atau ada penyulit seperti efusi pleura atau sindrom vena kava superior (SVKS). Berdasarkan penelitian Strollo dkk, keluhan pada pasien dengan tumor mediastinum termasuk tumor sel germinal mediastinum umumnya asimtomatik, walaupun pada 1/3 kasus didapatkan nyeri dada, batuk atau sesak napas tergantung organ apa yang tertekan atau yang diinvasi.⁹ Pada penelitian Moran dkk sebesar 36% tumor sel germinal mediastinum ditemukan tanpa keluhan.⁶

Sebaran jenis tumor sel germinal mediastinum pada penelitian ini dikelompokkan dalam 3 kelompok besar yaitu seminoma, nonseminoma dan teratoma. Teratoma merupakan jenis paling banyak yang ditemukan pada penelitian ini (53,3%) terutama pada usia <20 tahun (15 kasus) dan pada rentang usia 20-29 tahun (9 kasus) dari 32 kasus. Hasil ini sama dengan penelitian oleh Pratama dkk yang menyebutkan teratoma terbanyak pada usia <20 tahun (60%).⁸ Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian Yang dkk (teratoma 78%) dan Takeda dkk (teratoma 73%).^{1,10}

Jenis tumor sel germinal mediastinum terbanyak kedua yang ditemukan pada penelitian ini adalah nonseminoma (40%) terutama pada rentang usia 20-29 tahun sebanyak 15 dari 24 kasus, hasil ini sama dengan hasil penelitian Sakurai H dkk yang menemukan jenis nonseminoma lebih banyak (85%) dari seminoma.¹⁰ Dari beberapa penelitian yang ada maka jenis tumor sel germinal mediastinum terbanyak ditemukan adalah jenis teratoma. Lokasi tumor paling banyak ditemukan pada penelitian ini adalah di anterosuperior mediastinum (56,7%), diikuti lokasi medial (10%) dan lokasi tidak dapat ditentukan (33,3%). Hasil ini serupa dengan hasil penelitian Pratama dkk dengan lokasi terbanyak di anterosuperior mediastinum (40%) dan pada penelitian Yang CJ dkk yang mendapatkan semua tumor sel germinal mediastinum terletak di anterior (100%).^{5,11}

Pada penelitian ini, yang mendapatkan 3 jenis terapi standar semuanya untuk jenis nonseminoma, yang mendapatkan 2 terapi standar atau 1 terapi standar adalah jenis nonseminoma dan teratoma sedangkan yang tidak mendapatkan terapi standar juga pada kedua jenis tumor tersebut (nonseminoma dan teratoma). Terapi multimodalitas sangat penting dalam tatalaksana tumor sel germinal mediastinum. Nonseminoma dikatakan tidak efektif dengan terapi kemoterapi dan bedah atau radioterapi.¹² Kasus nonseminoma yang mendapatkan kemoterapi diikuti dengan pembedahan sesuai dengan rekomendasi konsensus terkini menunjukkan ATH 1 tahun 100%.

Berdasarkan analisis bivariat, pasien yang mendapatkan terapi standar mempunyai ATH 1 tahun di atas 50% sedangkan yang mendapatkan 3 terapi standar dapat mencapai ATH 1 tahun 100%. Selain pemberian terapi standar, tampilan pasien atau PS pada saat datang berdasarkan analisis multivariat juga berpengaruh terhadap ATH pasien dengan tumor sel germinal mediastinum.⁸

Beberapa penelitian di luar negeri tentang tumor sel germinal mediastinum memperlihatkan bahwa terapi multimodalitas atau memberikan lebih dari 1 terapi standar terutama pada jenis nonseminoma dan teratoma dapat meningkatkan ATH. Angka tahan hidup 1 tahun pada penelitian ini adalah 41,67%. Penelitian retrospektif oleh Liu dkk tahun 2011 yang melihat hasil terapi multimodalitas pada pasien tumor sel germinal mediastinum jenis seminoma dan nonseminoma menemukan ATH 5 tahun sebesar 52%.⁸

KESIMPULAN

Karakteristik tumor sel germinal mediastinum didapatkan lebih banyak pada laki-laki (80%) dengan usia rerata 21 tahun dan terutama terjadi pada kelompok usia 20-29 tahun (43,3%). Gejala klinis terbanyak adalah sesak napas (66,7%), dengan tampilan pasien terbanyak PS2 (50%) dan jenis tumor sel germinal mediastinum terbanyak adalah teratoma (53,3%). Angka tahan hidup 1 tahun tumor sel germinal mediastinum adalah sebesar 41,67%. Angka tahan hidup 1 tahun dipengaruhi oleh tampilan pasien, lokasi tumor, penyulit dan terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Takeda S, Miyoshi S, Ohta M, Minami M, Masaoka A, Matsuda H. Primary germ cell tumors in the mediastinum. A 50 year experience at a single Japanese Institution. *Cancer*. 2003;97:367-76.
2. Moran C, Suster S. Tumors of the pleura and mediastinum. Germ cell tumors of the mediastinum. *Am Pathol*. 2004;104:7-26.
3. Duwe VB, Stermann DH, Musani IM. Tumors of the mediastinum. *Chest*. 2005;128:2893-909.

4. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Tumor Mediastinum: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2003. p. 3-14.
5. Pratama S, Syahrudin E, Hudoyo A. Karakteristik tumor mediastinum berdasarkan keadaan klinis, gambaran CT scan dan petanda tumor di Rumah Sakit Persahabatan. *J Respir Indo* 2009;29:18-30.
6. Moran C, Suster S, Koss MN. Primary germ cell tumors of the mediastinum: III. Yolk sac tumor, embryonal carcinoma, choriocarcinoma and combined nonteratomatous germ cell tumors of the mediastinum -- a clinicopathologic and immunohistochemical study of 64 cases. *Cancer*. 1997;80:699-707.
7. TZ Liu, DS Zhang, Y Liang, NN Zhou, HF Gao, KJ Liu et al. Treatment strategies and prognostic factors of patients with primary germ cell tumors in the mediastinum. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137:1607-12.
8. Knapp RH, Hurt RD, Payne WS, Farrow GM, Lewis BD, Hahn RG et al. Malignant germ cell tumors of the mediastinum. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89:82-9.
9. Strollo DC, de Christenson MLR, Jett JR. Primary mediastinal tumors: Part 1. *Chest*. 1997;112:511-22.
10. Sakurai H, Asamura H, Suzuki K, Watanabe S, Tsuchiya R. Management of primary malignant germ cell tumor of the mediastinum. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34:386-92.
11. Yang CJ, Cheng MS, Chou SH, Tsai KB, Huang MS. Primary germ cell tumors of the mediastinum: 10 years of experience in a tertiary teaching hospital. *Kaohsiung J Med Sci* 2005;21:395-400.
12. Tanaka Y, Okamura T, Nagai T, Kobayashi D, Kobayashi T, Akita H, et al. A study of patients with primary mediastinal germ cell tumors treated using multimodal therapy. *Ad Urol*. 2017;1-6.

Pengaruh Tekanan dan Lama Penyelaman Terhadap Faal Paru Pada Penyelam Profesional dan Bukan Penyelam Profesional

Jerry Indra Setiawan, Suradi, Yusup Subagio Sutanto

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

Abstrak

Latar belakang: Penyelam profesional memiliki volume paru yang lebih besar dibandingkan bukan penyelam profesional, sehingga mempengaruhi nilai kapasitas vital paksa (KVP) dan volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁). Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh tekanan penyelaman dan lama penyelaman terhadap perubahan faal paru pada penyelam profesional dan bukan penyelam profesional.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang dilakukan pada personel penyelam Tentara Nasional Indonesia Angkatan Laut (TNI AL) Dislambair Koarmada II Surabaya dan personel Rumah Sakit Angkatan Laut (RSAL) dr. Ramelan di Lakesla Surabaya pada bulan Maret-April 2019. Sampel diambil secara purposive sampling. Penelitian ini menggunakan subjek tidak berpasangan dengan uji statistik independent t-test jika data berdistribusi normal dan uji Mann-Whitney U jika data tidak berdistribusi normal.

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna pada kelompok penyelam profesional dibandingkan bukan penyelam profesional pada nilai KVP ($P=0,042$) dan VEP₁ ($P=0,040$) di tekanan 1,3 ATA selama 10 menit dan nilai VEP₁ ($P=0,049$) selama 20 menit. Tidak ada perbedaan bermakna pada nilai KVP ($P=0,092$) di tekanan 1,3 ATA selama 20 menit. Tidak ada perbedaan bermakna pada nilai KVP ($P=0,865$), VEP₁ ($P=0,659$) di tekanan 1,5 ATA selama 10 menit dan nilai KVP ($P=0,858$) dan VEP₁ ($P=0,857$) selama 20 menit.

Kesimpulan: Perubahan tekanan pada kelompok bukan profesional menurunkan nilai VEP₁. Terdapat perbedaan pada nilai KVP pada kelompok penyelam profesional dengan bukan penyelam profesional pada tekanan 1,5 ATA selama 10 menit. (*J Respir Indo. 2020; 40(2): 103-11*)

Kata kunci: penyelam profesional, penyelam bukan profesional, KVP, VEP₁, VEP₁/KVP

The Role of Pressure and Diving Duration on Lung Physiology in Professional and Non-Professional Divers

Abstract

Backgrounds: Professional divers have a greater lung volume than non-professional divers in higher force vital capacity (FVC) and force expiratory flow in 1 second (FEV₁) values. The purpose of this study is to analyse the effect of pressure and duration of diving on changes in lung physiology in professional divers and non-professional divers.

Methods: This is a cross sectional study on the personnel of the Indonesian Navy Dislambair Koarmada II Surabaya and RSAL personnel of dr. Ramelan Navy Hospital in Lakesla Surabaya in March-April 2019. Samples was collected with purposive sampling. This study used unpaired subjects with the independent t-test statistic analysis if the data is normally distributed and the Mann-Whitney U test if the data is not normally distributed

Results: There was a significant difference in the professional divers group compared to non-professional divers group in the values of FVC ($P=0.042$) and FEV₁ ($P=0.040$) at 1.3 ATA for 10 minutes and the FEV₁ ($P=0.049$) for 20 minutes. No significant differences in FVC ($P=0.092$) at 1.3 ATA pressure for 20 minutes. There were no significant differences in FVC ($P=0.865$), FEV₁ ($P=0.659$) at 1.5 ATA pressure for 10 minutes and FVC ($P=0.858$) and FEV₁ ($P=0.857$) for 20 minutes.

Conclusions: The different pressure in non-professional group could reduce the FEV₁ value. There was a difference in the FVC value of the professional diver group and non-professional divers at a pressure of 1.5 ATA for 10 minutes. (*J Respir Indo. 2020; 40(2): 103-11*)

Keywords: professional divers, non-professional divers, FVC, FEV₁, FEV₁/FVC

PENDAHULUAN

Penyelaman digunakan sejak dahulu untuk kepentingan militer dan komersial. Militer melakukan aktivitas penyelaman untuk tujuan tanggap bencana seperti kapal tenggelam dan pesawat jatuh di laut. Penyelam dibutuhkan untuk evakuasi korban serta mencari kompartemen penting untuk investigasi penyebab bencana. Namun saat ini penyelaman banyak diminati sebagai pilihan olahraga dan wisata.¹⁻⁴

Berdasarkan data dari Kementerian Pariwisata dan Ekonomi Kreatif Indonesia pada tahun 2017, terjadi peningkatan sebesar 15% atau sebanyak 45.726 wisatawan lokal datang ke Teluk Maumere untuk menyelam. Selain wisata, menyelam banyak diminati sebagai sarana olahraga, namun olahraga menyelam berhubungan dengan berbagai risiko sehingga akan meningkatkan kebutuhan akan surat rekomendasi dokter terutama yang berhubungan dengan kemampuan respirasi. Tingginya aktivitas penyelaman memerlukan perhatian lebih mengenai pengaruhnya terhadap tubuh.¹⁻⁴

Penyelaman adalah kegiatan yang dilakukan pada tekanan lebih dari 1 atmosfer absolut (ATA) baik di dalam air maupun di dalam ruangan bertekanan tinggi (RUBT). Penyelam akan terpajan oleh faktor yang dapat mempengaruhi fungsi paru. Sesuai dengan kedalaman, paru akan terpajan oleh peningkatan tekanan parsial oksigen. Bila penyelam turun semakin dalam, maka akan menyebabkan terbentuknya mikroemboli dan menyebabkan dekompresi paru.⁴⁻⁶

Penyelam dilatih mewaspadai cedera akibat aktivitas selam. Ketidaktahuan batas penyelaman dan kemampuan paru dan faal tubuh memicu kejadian cedera. Penyelam amatir untuk tujuan rekreasi berpeluang cedera lebih besar dibanding penyelam profesional. Penyelam profesional atau penyelam militer diduga memiliki perbedaan faal dibandingkan penyelam amatir atau penyelam rekreasi.⁴⁻⁶

Penyelam profesional akan memiliki volume paru yang lebih besar daripada bukan penyelam

profesional. Peningkatan usaha napas dan densitas gas akibat penyelaman akan menyebabkan peningkatan kerja otot napas dan kapasitas vital (KV). Efek menahan napas saat menyelam dan tahan saat bernapas selama penyelaman menyebabkan kapasitas vital paksa (KVP) akan lebih besar nilainya dibanding volume ekspirasi paksa pada detik pertama (VEP_1) yang menyebabkan penurunan nilai VEP_1/KVP . Tekanan yang tinggi selama penyelaman dapat diperbaiki dengan memberikan asupan gas yang berasal dari tabung melalui *self-contained underwater breathing apparatus* (SCUBA) yaitu dengan mengirimkan gas pernapasan melalui selang tekanan ke helm atau masker penyelam.⁶⁻⁸

Efek menyelam pada sistem pernapasan dapat menumpuk secara bertahap dari waktu ke waktu. Belum terdapat bukti apakah fungsi paru akan normal kembali segera setelah menyelam sehingga memerlukan penelitian untuk mengetahui fungsi paru setelah penyelaman dalam berbagai kondisi. Penelitian ekperimental penyelaman sebaiknya dilakukan di dalam ruang kompresi kering untuk mempermudah simulasi dan kondisi dengan tekanan 1,3 ATA yang merupakan batas atas aman sebelum muncul cedera akibat tekanan. Penelitian penyelaman menggunakan RUBT bertujuan mengontrol pengaruh fisik dan suhu terhadap penyelam sehingga didapatkan paparan yang seragam.^{7,9,10}

Penelitian perbandingan efek tekanan penyelaman terhadap faal paru antara penyelam profesional dengan penyelam amatir jarang dilakukan. Penelitian oleh Lemaitre dkk tahun 2006 menunjukkan perubahan faal paru yaitu penurunan VEP_1 dan penurunan arus puncak ekspirasi (APE), tetapi ditemukan KVP normal. Hal ini terjadi setelah penyelaman 10 menit pada kedalaman 3 meter atau setara 1,3 ATA pada RUBT.^{7,9,10}

Pengaruh tekanan penyelaman terhadap manusia bukan penyelam profesional juga jarang dilakukan. Penelitian ini bertujuan meneliti pengaruh tekanan penyelaman dan lama penyelaman terhadap perubahan faal paru pada penyelam profesional dan bukan penyelam profesional

menggunakan udara biasa yaitu oksigen (O_2) 20% dan nitrogen (N_2) 80% pada kedalaman 1,3 ATA dan 1,5 ATA di dalam RUBT. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi panduan pengetahuan mengenai dampak tekanan penyelaman terhadap perubahan faal paru serta menjadi rekomendasi batasan pada aktivitas penyelaman untuk mencegah cedera dan gangguan faal paru akibat efek samping aktivitas penyelaman.^{10,11}

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang dengan pendekatan observasi pre-test dan post-test. Penelitian dilaksanakan di Lembaga Kesehatan Kelautan (Lakesla) Tentara Nasional Indonesia Angkatan Laut (TNI AL) Drs. Med. R. Rijadi S., Phys di Surabaya pada bulan Maret hingga April 2019. Populasi target penelitian ini adalah personel penyelam TNI AL yang berdinis di Dinas Penyelamatan Bawah Air (Dislambair) Komando Armada II (dua) Surabaya dan personel TNI AL yang berdinis di Rumah Sakit Angkatan Laut (RSAL) dr. Ramelan.

Penelitian ini melibatkan 48 subjek penelitian yang terdiri dari dua kelompok yaitu kelompok penyelam profesional dan kelompok bukan penyelam profesional. Subjek penelitian dipilih menggunakan metode *purposive sampling* yang ditentukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek penelitian masing-masing kelompok terdiri dari 24 subjek dan dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 6 subjek. Setiap kelompok mendapatkan perlakuan tekanan dan waktu yang berbeda yaitu Kelompok I dengan tekanan 1,3 ATA selama 10 menit, Kelompok II dengan tekanan 1,3 ATA selama 20 menit, Kelompok III dengan tekanan 1,5 ATA selama 10 menit, dan Kelompok IV dengan tekanan 1,5 ATA selama 20 menit.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah laki-laki berusia 25–45 tahun dan merupakan penyelam profesional yang tergabung di dalam pasukan penyelam TNI AL dan aktif sebagai penyelam minimal 1 tahun serta personel TNI AL yang bukan

penyelam. Subjek penelitian telah memenuhi syarat pemeriksaan spirometri dengan ketentuan spirometri faal paru subjek memiliki nilai KVP $\geq 80\%$ dan VEP₁ $\geq 75\%$. Serta bersedia mengikuti penelitian dengan persetujuan tertulis. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah penyelam yang memiliki riwayat penyakit jantung, asma, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan operasi paru, memiliki kontraindikasi pemeriksaan spirometri, tidak sehat pada pemeriksaan fisik, tidak bisa mengikuti prosedur, tidak datang saat pemeriksaan serta hasil spirometri tidak dapat diterima.

Subjek penelitian datang ke Lakesla Surabaya dan diberikan penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian. Calon subjek penelitian mengisi kuesioner dan lembar persetujuan penelitian (*informed consent*) mengikuti penelitian. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi diberikan edukasi, dicatat identitas, nomor telepon, riwayat pendidikan, riwayat pekerjaan dan riwayat merokok. Subjek kemudian menjalani pengukuran berat badan, tinggi badan, dihitung indeks massa tubuh (IMT), dan menjalani pemeriksaan spirometri. Subjek dibagi menjadi 4 kelompok dan hasil pemeriksaan uji faal paru sebelum masuk ke dalam RUBT diperlukan sebagai data dasar atau pre-test.

Subjek penelitian, baik penyelam profesional dan bukan penyelam profesional masuk ke dalam RUBT kemudian diberi tekanan dan waktu dengan udara biasa sesuai kelompok yang telah ditentukan lalu kembali menjalani pemeriksaan faal paru di dalam RUBT setelah pemberian tekanan dan waktu yang dicatat sebagai data post-test. Data dan hasil pre-test dicatat didalam buku penelitian kemudian dilakukan analisis.

Analisis data dilakukan dengan memakai *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) *version 19 for Windows* dan penyajian data menggunakan *Microsoft Office 2010*. Dilakukan uji normalitas data terhadap seluruh data penelitian menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk* karena sampel berjumlah < 50 subjek. Data akan dianalisis menggunakan *independent t-test* jika data berdistribusi normal dan uji *Mann-Whitney U* jika data tidak berdistribusi normal.

HASIL

Subjek penelitian ini semua laki-laki baik pada kelompok penyelam profesional dan bukan penyelam profesional. Rerata umur pada kelompok penyelam profesional adalah $30,50 \pm 3,44$ tahun sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional $34,38 \pm 7,90$ tahun, secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($P=0,373$). Rerata IMT kelompok penyelam profesional yaitu $23,91 \pm 1,66$ kg/m², sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional yaitu $25,08 \pm 2,58$ kg/m². Hasil ini menunjukkan bahwa IMT pada kelompok penyelam profesional cenderung dalam kategori normal dibandingkan dengan kelompok bukan penyelam profesional, namun secara statistik tidak menunjukkan bermakna ($P=0,068$).

Riwayat merokok kategori ringan ditemukan pada 12 subjek (50,0%) kelompok penyelam profesional dan pada 13 subjek (54,2%) kelompok bukan penyelam profesional, namun tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik ($P=0,794$). Tidak ada subjek yang mengkonsumsi obat selama 3 bulan terakhir dan tidak ada subjek yang memiliki riwayat asma, operasi paru dan gangguan RUBT. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok		P
	Penyelam	Bukan Penyelam	
Jenis kelamin			
Laki-laki	24 (100,0%)	24 (100,0%)	
Perempuan	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Umur	$30,50 \pm 3,44$	$34,38 \pm 7,90$	0,373 ^b
IMT	$23,91 \pm 1,66$	$25,08 \pm 2,58$	0,068 ^a
Riwayat Merokok			0,794
Tidak merokok	10 (41,7%)	8 (33,3%)	
Ringan	12 (50,0%)	13 (54,2%)	
Sedang	2 (8,3%)	3 (12,5%)	
Berat	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Riwayat Penyakit			
Konsumsi obat 3 bulan terakhir	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Asma	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Operasi paru	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Gangguan RUBT	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
KVP (1 ATM)	$4049,17 \pm 482,78$	$3817,08 \pm 512,66$	0,113 ^a
VEP ₁ (1 ATM)	$3413,75 \pm 369,56$	$3220,83 \pm 470,85$	0,121 ^a
VEP ₁ /KVP (1 ATM)	$84,48 \pm 3,40$	$84,18 \pm 5,16$	0,992 ^b

Ket: ^aUji t-test; ^bUji Mann-Whitney; ^cUji Chi-square;
 1 ATM= tekanan 1 atmosfer;
 IMT=indeks massa tubuh;
 KVP=kapasitas vital paksa;
 VEP₁=volume ekspirasi paksa detik pertama.

Dapat dilihat pada Tabel 1, rerata KVP pada 1 ATM kelompok penyelam profesional adalah $4049,17 \pm 482,78$ ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional $3817,08 \pm 512,66$ ml. Hal ini menunjukkan bahwa rerata KVP pada tekanan 1 ATM pada kelompok penyelam profesional lebih besar dibandingkan dengan kelompok bukan penyelam profesional, tetapi secara statistik tidak bermakna ($P=0,113$).

Rerata VEP₁ pada tekanan 1 ATM pada kelompok penyelam profesional $3413,75 \pm 369,56$ ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional $3220,83 \pm 470,85$ ml. Hal ini menunjukkan bahwa rerata VEP₁ pada tekanan 1 ATM pada kelompok penyelam profesional lebih besar dibandingkan dengan kelompok bukan penyelam akan tetapi secara statistik tidak bermakna ($P=0,121$).

Rerata VEP₁/KVP pada tekanan 1 ATM adalah $\pm 3,40$ ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional $84,18 \pm 5,16$ ml. Hal ini menunjukkan bahwa nilai VEP₁/KVP pada tekanan 1 ATM pada kelompok penyelam profesional lebih besar dibandingkan kelompok bukan penyelam profesional, tetapi secara statistik tidak bermakna ($P=0,992$). Dengan demikian, tidak ditemukan perbedaan bermakna pada nilai KVP, VEP₁ dan VEP₁/KVP pada tekanan 1 ATM antara kelompok penyelam profesional dan bukan penyelam profesional dalam penelitian.

Pada Tabel 2 dapat dilihat bahwa rerata KVP kelompok penyelam profesional pada tekanan 1,3 ATA selama 10 menit $4458,33 \pm 422,30$ ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional $3760,00 \pm 599,60$ ml. Hal ini menunjukkan bahwa nilai KVP kelompok penyelam profesional lebih tinggi dibandingkan kelompok bukan penyelam profesional dan secara statistik berbeda bermakna ($P=0,042$).

Rerata VEP₁ kelompok penyelam profesional pada tekanan 1,3 ATA selama 10 menit adalah $3610,00 \pm 324,35$ ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional $3066,67 \pm 462,33$ ml. Hal ini menunjukkan bahwa nilai VEP₁ pada

kelompok penyelam profesional lebih tinggi dibandingkan pada kelompok bukan penyelam profesional dan secara statistik bermakna ($P=0,040$).

Rerata VEP_1/KVP pada kelompok penyelam profesional pada tekanan 1,3 ATA selama 10 menit adalah $81,11 \pm 5,35$ ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional $81,94 \pm 8,71$ ml. Hal ini menunjukkan bahwa nilai VEP_1/KVP pada kelompok penyelam profesional lebih rendah dibandingkan pada kelompok bukan penyelam profesional dan secara statistik tidak bermakna ($P=0,745$).

Tabel 2. Perbedaan nilai KVP, VEP_1 dan VEP_1/KVP kelompok penyelam profesional dengan kelompok bukan penyelam profesional pada tekanan 1,3 ATA selama 10 menit

Kelompok 1 1,3 ATA/10'	KVP (ml)	VEP_1 (ml)	VEP_1/KVP (ml)
Penyelam profesional	$4458,33 \pm 422,30$	$3610,00 \pm 324,35$	$81,11 \pm 5,35$
Bukan penyelam profesional	$3760,00 \pm 599,60$	$3066,67 \pm 462,33$	$81,94 \pm 8,71$
<i>P</i>	0,042 ^a	0,040 ^a	0,745 ^a

Ket: ^aindependent *t*-test; KVP=kapasitas vital paksa; VEP_1 =volume ekspirasi paksa detik pertama

Pada Tabel 3 dapat dilihat bahwa rerata KVP kelompok penyelam profesional pada tekanan 1,3 ATA selama 20 menit adalah $4035,00 \pm 326,24$ ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional $3735,00 \pm 220,98$ ml. Hal ini menunjukkan bahwa nilai KVP kelompok penyelam profesional lebih tinggi dibandingkan kelompok bukan penyelam profesional namun secara statistik tidak bermakna ($P=0,092$).

Rerata VEP_1 kelompok penyelam profesional pada tekanan 1,3 ATA selama 20 menit adalah $3391,67 \pm 222,30$ ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional $3115,00 \pm 204,33$ ml. Hal ini menunjukkan bahwa nilai VEP_1 kelompok penyelam profesional lebih tinggi dibandingkan kelompok bukan penyelam profesional dan secara statistik berbeda bermakna ($P=0,049$).

Nilai rerata VEP_1/KVP kelompok penyelam profesional pada tekanan 1,3 ATA selama 20 menit adalah $84,28 \pm 5,21$ ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional $83,50 \pm 5,06$ ml. Hal ini menunjukkan bahwa nilai VEP_1/KVP kelompok

penyelam profesional lebih tinggi dibandingkan kelompok bukan penyelam profesional, namun secara statistik tidak bermakna ($P=0,798$).

Tabel 3. Perbedaan nilai KVP, VEP_1 dan VEP_1/KVP kelompok penyelam profesional dengan kelompok bukan penyelam profesional pada tekanan 1,3 ATA selama 20 menit

Kelompok 2 1,3 ATA/20'	KVP (ml)	VEP_1 (ml)	VEP_1/KVP (ml)
Penyelam profesional	$4035,00 \pm 326,24$	$3391,67 \pm 222,30$	$84,28 \pm 5,21$
Bukan penyelam profesional	$3735,00 \pm 220,98$	$3115,00 \pm 204,33$	$83,50 \pm 5,06$
<i>P</i>	0,042 ^a	0,040 ^a	0,745 ^a

Ket: ^aindependent *t*-test; KVP=kapasitas vital paksa; VEP_1 =volume ekspirasi paksa detik pertama

Pada Tabel 4 diketahui bahwa rerata KVP kelompok penyelam profesional pada tekanan 1,5 ATA selama 10 menit adalah $3863,33 \pm 477,35$ ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional $3805,00 \pm 665,09$ ml. Hal ini menunjukkan bahwa nilai KVP pada kelompok penyelam profesional lebih tinggi dibandingkan pada kelompok bukan penyelam profesional, namun secara statistik tidak bermakna ($P=0,865$).

Tabel 4. Perbedaan nilai KVP, VEP_1 dan VEP_1/KVP kelompok penyelam profesional dengan kelompok bukan penyelam profesional pada tekanan 1,5 ATA selama 10 menit

Kelompok 3 1,5 ATA/10'	KVP (ml)	VEP_1 (ml)	VEP_1/KVP (ml)
Penyelam profesional	$3863,33 \pm 477,35$	$3156,67 \pm 364,45$	$81,91 \pm 4,53$
Bukan penyelam profesional	$3805,00 \pm 665,09$	$3045,00 \pm 477,32$	$80,29 \pm 2,81$
<i>P</i>	0,865 ^a	0,659 ^a	0,473 ^a

Ket: ^aindependent *t*-test; KVP=kapasitas vital paksa; VEP_1 =volume ekspirasi paksa detik pertama

Rerata VEP_1 kelompok penyelam profesional pada tekanan 1,5 ATA selama 10 menit adalah $3156,67 \pm 364,45$ ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional $3045,00 \pm 477,32$ ml. Hal ini menunjukkan bahwa nilai VEP_1 kelompok penyelam profesional lebih tinggi dibandingkan kelompok bukan penyelam profesional namun secara statistik tidak bermakna ($P=0,659$).

Rerata VEP_1/KVP kelompok penyelam profesional pada tekanan 1,5 ATA selama 10 menit adalah $81,91 \pm 4,53$ ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional $80,29 \pm 2,81$ ml. Hal ini menunjukkan bahwa nilai VEP_1/KVP kelompok

penyelam profesional lebih tinggi dibandingkan pada kelompok bukan penyelam profesional, namun secara statistik tidak bermakna ($P=0,473$).

Pada Tabel 5 dapat dilihat bahwa rerata KVP kelompok penyelam profesional pada tekanan 1 ATM 3983,33±382,81 ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional 4125,00±650,78 ml. Hal ini menunjukkan bahwa nilai KVP pada tekanan 1 ATM pada kelompok penyelam profesional lebih rendah dibandingkan pada kelompok bukan penyelam profesional, namun secara statistik tidak bermakna ($P=0,656$).

Tabel 5. Perbedaan nilai KVP, VEP₁ dan VEP₁/KVP kelompok penyelam profesional dan kelompok bukan penyelam profesional pada tekanan 1 ATM

Kelompok 4 1,5 ATA/10'	KVP (ml)	VEP ₁ (ml)	VEP ₁ /KVP (ml)
Penyelam profesional	3983,33±382,81	3398,33±236,34	85,51±2,77
Bukan penyelam profesional	4125,00±650,78	3586,67±530,27	85,36±4,22
<i>P</i>	0,865 ^a	0,659 ^a	0,473 ^a

Ket: ^aindependent *t*-test; KVP=kapasitas vital paksa; VEP₁=volume ekspirasi paksa detik pertama

Rerata VEP₁ kelompok penyelam profesional pada tekanan 1 ATM 3398,33±236,34 ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional 3586,67±530,27 ml. Hal ini menunjukkan bahwa nilai VEP₁ pada tekanan 1 ATM kelompok penyelam profesional lebih rendah dibandingkan pada kelompok bukan penyelam profesional, namun secara statistik tidak bermakna ($P=0,445$).

Nilai rerata VEP₁/KVP kelompok penyelam profesional pada tekanan 1 ATM 85,51±2,77 ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional 85,36±4,22 ml. Hal ini menunjukkan bahwa nilai VEP₁/KVP pada tekanan 1 ATM kelompok penyelam profesional lebih tinggi dibandingkan pada kelompok bukan penyelam profesional, namun secara statistik tidak bermakna ($P=0,942$).

Pada Tabel 6 dapat dilihat bahwa rerata KVP kelompok penyelam profesional pada tekanan 1,5 ATA selama 20 menit 4050,00±404,47 ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional 4110,00±688,42 ml. Hal ini menunjukkan bahwa nilai KVP pada tekanan 1,5 ATA selama 20

menit kelompok penyelam profesional lebih rendah dibandingkan pada kelompok bukan penyelam profesional, namun secara statistik tidak bermakna ($P=0,858$).

Tabel 6. Perbedaan nilai KVP, VEP₁ dan VEP₁/KVP kelompok penyelam profesional dan kelompok bukan penyelam profesional pada tekanan 1,5 ATA selama 20 menit

Kelompok 4 1,5 ATA/10'	KVP (ml)	VEP ₁ (ml)	VEP ₁ /KVP (ml)
Penyelam profesional	4050,00±404,47	3400,00±264,20	84,20±4,82
Bukan penyelam profesional	4110,00±688,42	3448,33±583,56	83,95±3,59
<i>P</i>	0,858 ^a	0,857 ^a	0,921 ^a

Ket: ^aindependent *t*-test; KVP=kapasitas vital paksa; VEP₁=volume ekspirasi paksa detik pertama

Rerata VEP₁ kelompok penyelam profesional pada tekanan 1,5 ATA selama 20 menit 3400,00±264,20 ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional 3448,33±583,56 ml. Hal ini menunjukkan bahwa nilai VEP₁ pada tekanan 1,5 ATA selama 20 menit kelompok penyelam profesional lebih rendah dibandingkan kelompok bukan penyelam profesional, namun secara statistik tidak bermakna ($P=0,857$).

Rerata VEP₁/KVP kelompok penyelam profesional pada tekanan 1,5 ATA selama 20 menit 84,20±4,82 ml sedangkan pada kelompok bukan penyelam profesional 83,95±3,59 ml. Hal ini menunjukkan bahwa nilai VEP₁/KVP pada tekanan 1,5 ATA selama 20 menit pada kelompok penyelam profesional lebih tinggi dibandingkan pada kelompok bukan penyelam profesional, namun secara statistik tidak bermakna ($P=0,921$).

PEMBAHASAN

Nilai faal paru yaitu nilai KVP, VEP₁ dan rasio VEP₁/KVP subjek penelitian pada tekanan 1 ATM tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna sehingga karakteristik subjek penelitian penyelam profesional maupun bukan penyelam profesional dalam penelitian ini homogen. Masing-masing kelompok terdiri dari 24 subjek dan dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan kemudian dilakukan pemeriksaan spirometri di dalam RUBT.

Secara umum penyelam profesional akan memiliki volume paru lebih besar dari pada

penyelam bukan profesional. Mekanisme peningkatan volume paru yang lebih besar pada penyelam profesional terjadi akibat mekanisme adaptasi. Bentuk adaptasi yang terjadi adalah ukuran paru yang lebih besar dari ukuran semula dan otot pernapasan yang lebih kuat sehingga memudahkan udara masuk lebih banyak kedalam paru. Nilai faal paru potensial pada penyelam profesional akan menjadi besar hal ini berbeda dengan subjek yang tidak melakukan pelatihan. Seperti hasil penelitian ini terlihat bahwa nilai KVP pada tekanan 1,3 ATA selama 10 menit ($P=0,042$) dan VEP_1 ($P=0,040$) pada kelompok penyelam profesional lebih besar dibandingkan kelompok bukan penyelam profesional dan secara statistik bermakna.

Sedangkan nilai VEP_1 /KVP pada tekanan 1,3 ATA selama 10 menit penyelam profesional lebih kecil dibanding bukan penyelam profesional. Hasil ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa mekanisme adaptasi paru pada penyelam profesional menyebabkan lebih besarnya kapasitas vital paru penyelam profesional dibanding bukan penyelam profesional. Hal ini sesuai dengan penelitian Crosbie dkk yang menyatakan bahwa pada penyelam profesional terjadi peningkatan nilai KVP dan penurunan nilai VEP_1 /KVP. Proses peningkatan KVP berhubungan dengan proses adaptasi paru terhadap kedalaman dan lama waktu penyelaman.^{12,13}

Nilai faal paru yaitu KVP dan VEP_1 pada kelompok penyelam bukan profesional yang lebih rendah dari kelompok penyelam profesional dan perbedaan tersebut bermakna sehingga menunjukan faal paru pada penyelam profesional lebih baik dibanding penyelam bukan profesional. Penyelam bukan profesional diharapkan mempersiapkan diri sebelum melakukan penyelaman agar mampu beradaptasi terhadap kedalaman dan lama waktu penyelaman.¹³⁻¹⁵

Penelitian ini juga melakukan penilaian pada nilai KVP, VEP_1 dan VEP_1 /KVP pada tekanan 1,3 ATA selama 20 menit. Nilai KVP di tekanan 1,3 ATA selama 20 menit pada kelompok penyelam profesional lebih besar dibandingkan pada

kelompok bukan penyelam profesional, namun secara statistik tidak bermakna terhadap nilai faal paru antar kedua kelompok ($P=0,092$).

Penyelam profesional yang terlatih memiliki adaptasi tubuh yang baik untuk mengkompensasi pernapasan didalam air. Berbeda dengan penyelam bukan profesional yang tidak didahului dengan pelatihan dan pengetahuan mengenai teknik pernapasan dalam penyelaman. Hal tersebut sesuai dengan teori bahwa proses adaptasi mempengaruhi peningkatan nilai faal paru yang lebih baik. Penyelaman yang dilakukan secara tiba-tiba dapat menyebabkan adaptasi yang cepat sehingga dapat mempengaruhi faal paru.^{14,15}

Nilai VEP_1 pada kelompok penyelam profesional lebih besar dibandingkan pada kelompok bukan penyelam profesional dan secara statistik bermakna ($P=0,049$). Hasil tersebut menunjukkan perbedaan nilai faal paru yang bermakna, yaitu penyelam bukan profesional memiliki risiko lebih besar mengalami bronkokonstriksi sehingga menurunkan nilai faal paru.^{15,16}

Penelitian ini juga mengkaji nilai KVP, VEP_1 dan VEP_1 /KVP pada tekanan 1,5 ATA selama 10 menit. Nilai KVP ($P=0,865$) dan VEP_1 ($P=0,659$) pada kelompok penyelam profesional lebih besar dibandingkan pada kelompok bukan penyelam profesional namun secara statistik tidak bermakna terhadap nilai faal paru pada tekanan 1,5 ATA selama 10 menit antar kedua kelompok.

Kegiatan menyelam pada penyelam profesional dilakukan dengan frekuensi yang sering sehingga menyebabkan paru lebih mudah beradaptasi serta mengkompensasi keadaan lingkungan di dalam tekanan yang lebih tinggi dibandingkan pada penyelam bukan profesional. Hal ini tampak pada pengukuran nilai faal paru pada spirometri. Penyelam profesional memiliki risiko terjadi obstruksi napas lebih kecil daripada penyelam bukan profesional yang ditandai dengan lebih besarnya nilai KVP pada penyelam profesional.^{16,17}

Nilai faal paru KVP, VEP_1 dan VEP_1 /KVP pada kelompok penyelam profesional lebih besar

dibandingkan kelompok penyelam bukan profesional namun perbedaan tersebut tidak bermakna, sehingga penyelaman pada tekanan 1,5 ATA selama 10 menit tidak memberikan pengaruh pada nilai faal paru antara penyelam profesional maupun penyelam bukan profesional. Latihan dalam penyelaman dapat mengurangi risiko terjadinya barotrauma, penyakit dekompresi dan penyakit akibat penyelaman lainnya yang dapat menurunkan nilai faal paru.^{17,18}

Penyelam profesional memiliki faal paru lebih besar daripada penyelam bukan profesional akibat ekspansi paru yang lebih besar sehingga volume udara meningkat dan kemampuan menampung udara juga meningkat. Namun banyak faktor yang dapat mempengaruhi nilai faal paru termasuk umur, IMT, riwayat merokok dan riwayat penyakit paru seseorang sehingga menyebabkan proses adaptasi faal paru tidak berjalan dengan baik. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian.

Nilai KVP ($P=0,858$) dan VEP₁ ($P=0,857$) pada kelompok penyelam profesional lebih rendah dibandingkan pada kelompok bukan penyelam profesional namun secara statistik tidak bermakna. terhadap nilai faal paru antar kedua kelompok di tekanan 1,5 ATA selama 20 menit.

Nilai dasar faal paru kelompok penyelam profesional ketika pada tekanan 1 ATM juga lebih rendah. Hal ini dapat dilihat ketika pada tekanan 1 ATM didapatkan nilai KVP ($P=0,656$) dan VEP₁ ($P=0,445$) pada kelompok penyelam profesional lebih rendah namun secara statistik tidak bermakna terhadap nilai faal paru antar kedua kelompok.

Kelompok penyelam profesional pada tekanan 1,5 ATA selama 20 menit mampu beradaptasi dengan baik. Hal ini ditunjukkan dengan peningkatan nilai KVP dan VEP₁ dari tekanan 1 ATM menjadi tekanan 1,5 ATA selama 20 menit. Sedangkan kelompok penyelam bukan profesional pada tekanan 1,5 ATA selama 20 menit tidak mampu beradaptasi dengan baik walaupun nilai KVP dan VEP₁ pada kelompok ini lebih besar dibandingkan kelompok penyelam profesional. Kelompok penyelam bukan penyelam profesional mengalami penurunan nilai KVP dan VEP₁ dari

tekanan 1 ATM menjadi tekanan 1,5 ATA selama 20 menit. Pada penyelaman dengan tekanan 1,5 ATA selama 20 menit, tidak ada efek perubahan nilai faal paru yang berbeda pada kedua kelompok. Hal ini terlihat dari hasil KVP dan VEP₁ yang tidak berbeda secara bermakna.¹⁹⁻²¹

KESIMPULAN

Pada tekanan 1,3 ATA selama 10 menit terdapat perbedaan bermakna pada nilai KVP dan VEP₁, namun tidak bermakna pada nilai VEP₁/KVP pada kelompok penyelam profesional dibandingkan bukan penyelam profesional. Sedangkan pada tekanan 1,3 ATA selama 20 menit hanya bermakna pada nilai VEP₁, namun tidak bermakna pada nilai KVP dan VEP₁/KVP pada kelompok penyelam profesional dibandingkan bukan penyelam profesional. Sementara pada tekanan 1,5 ATA selama 10 menit maupun 20 menit tidak terdapat perbedaan bermakna pada nilai KVP, VEP₁ dan VEP₁/KVP pada kelompok penyelam profesional dibandingkan bukan penyelam profesional.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonim. Teluk Maumere Destinasi Menyelam Terpopuler [internet]. 2017 [cited on March 2019] Available from: <https://investor.id/national/teluk-maumere-destinasi-menyelam-terpopuler>.
2. Lembaga Kesehatan Angkatan Laut. Ilmu Kesehatan Hiperbarik. In: Lembaga Kesehatan Angkatan Laut, ed. Ilmu Kesehatan Penyelaman Dan Hiperbarik. 3rd ed. Surabaya: Lembaga Kesehatan Angkatan Laut; 2016. p. 3-56.
3. United States Navy, U.S. Navy Diving Manual. [internet]. 2017 [cited on March 2019] Available from: https://www.navsea.navy.mil/Portals/103/Documents/SUPSALV/Diving/US%20DIVING%20MANUAL_REV7.pdf?ver=2017-01-11-102354-393
4. Lumb AB. High pressure and diving. In: Lumb AB. Nunn's Applied Respiratory Physiology. 8th ed. London: Elsevier; 2017. p.190-6

5. Ilmi MI, Yunus F, Guritno M, Damayanti T, Samoedro E, Nazaruddin AM, et al. 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.
6. Tetzlaff K, Thomas PS. Short-term and long-term effects of diving on pulmonary function. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160097.
7. Thorsen E, Segadal K, Stuhr LEB, Troland K, Grønning M, Marstein S, et al. No changes in lung function after a saturation dive to 2.5 MPa with intermittent reduction in PO₂ during decompression. *Eur J Appl Physiol*. 2006;98:270-5.
8. Lehnigk B, Jörres RA, Elliott DH, Holthaus J, magnussen H. Effects of a single saturation dive on lung function and exercise performance. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997; 69:201-8.
9. Crosbie WA, Clarke MB, Cox RA, mclver NK, Anderson IK, et al. Physical characteristics and ventilatory function of 404 commercial divers working in the North Sea. *Br J Ind Med*. 1977;34: 19-25.
10. Crosbie WA, Reed JW, Clarke MC. Functional characteristics of the large lungs found in commercial divers. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;46:639-45.
11. Bouhuys A, Beck GJ. Large lungs in divers?. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;47:1136-7.
12. Crosbie WA, Reed JW, Clarke MC. Functional characteristics of the large lungs found in commercial divers. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;46: 639-45.
13. Fitz-Clarke JR. Mechanics of airway and alveolar collapse in human breath-hold diving. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;159:202-10.
14. Thorsen E, Segadal K, Kambestad BK, Gulsvik A. Divers' lung function: small airways disease?. *Br J Ind Med*. 1990;47:519-23.
15. Tetzlaff K, Friege L, Reuter M, Haber J, Mutzbauer T, Neubauer B. Expiratory flow limitation in compressed air divers and oxygen divers. *Eur Respir J*. 1998;12:895-9.
16. Merkus PJ, Quanjer PH. Expiratory flow limitation in divers. *Eur Respir J*. 1999; 13:1496-7.
17. Reuter M, Tetzlaff K, Steffens JC, Glüer CC, Faeseke KP, et al. Functional and high-resolution computed tomographic studies of divers' lungs. *Scand J Work Environ Health*. 1999;25:67-74.
18. Adir Y, Shupak A, Laor A, Weiler-Ravell D, et al. Large lungs in divers: natural selection or a training effect?. *Chest*. 2005;128:224-8.
19. Davey IS, Cotes JE, Reed JW. Relationship of ventilatory capacity to hyperbaric exposure in divers. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;56:1655-8.
20. Sekulic D, Tocilj J. Pulmonary function in military divers: smoking habits and physical fitness training influence. *Mil Med*. 2006;171:1071-5.
21. Skogstad M, Thorsen E, Haldorsen T. Lung function over the first 3 years of a professional diving career. *Occup Environ Med*. 2000;57:390-5.

Hubungan Antara Ekspresi *Melanoma-Associated Antigen 3* (MAGE-A3) dengan Gambaran Histopatologi Pada Penderita Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK)

Mokhammad Mukhlis, Isnin Anang Marhana

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

Abstrak

Latar Belakang: Pasien dengan kanker paru sebagian besar datang dengan terdiagnosis pada stadium lanjut (sekitar 57%), sedangkan yang terdiagnosis pada stadium awal hanya sekitar 15%. Untuk meningkatkan angka kesembuhan dan angka harapan hidup, maka deteksi kanker paru sebaiknya dilakukan sejak dini. *Melanoma-associated antigen 3* (MAGE-A3) merupakan antigen kanker testis dan banyak diekspresikan pada berbagai jenis jaringan tumor. MAGE-A3 terekspresi pada sekitar 35-40% kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK). Penelitian sebelumnya menyebutkan ekspresi MAGE pada kanker paru sebesar 30-50%. Dalam konteks mendeteksi antigen tumor, CT antigen famili MAGE dapat dideteksi melalui *real time polymerase chain reaction* (RT-PCR). Tujuan penelitian ini untuk menganalisis hubungan antara ekspresi MAGE-A3 dengan jenis histopatologi dari spesimen biopsi forsep pada penderita kanker paru KPKBSK.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang dilakukan pada 14 penderita kanker paru pada September 2018 hingga Februari 2019. Subjek menjalani pemeriksaan biopsi forsep dengan tuntunan dari bronkoskopi di Ruang Tindakan Paru RSUD Dr. Soetomo. Analisis yang digunakan adalah uji Fisher's exact.

Hasil: Didapatkan 6 subjek dengan jenis histopatologi adenokarsinoma (42,9%) dan 8 subjek (57,1%) karsinoma sel skuamosa. Ekspresi MAGE-A3 positif ditemukan pada 5 subjek (35,7%).

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi MAGE-A3 dengan jenis histopatologi. (*J Respir Indo.* 2020; 40(2): 112-8)

Kata kunci: kanker paru karsinoma bukan sel kecil, MAGE-A3, biopsi forsep, bronkoskopi diagnostik.

Relationship between Expression of *Melanoma-Associated Antigen 3* (MAGE-A3) with Histopathology in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients

Abstract

Backgrounds: Most patients with lung cancer was diagnosed in advanced stage (around 57%). Those diagnosed at early stage were only 15%. To increase the cure rate and life expectancy, lung cancer detection should be performed early. *Melanoma-associated antigen 3* (MAGE-A3) is a testicular cancer antigen and is widely expressed in various types of tumor tissue. MAGE-A3 is expressed in about 35-40% of NSCLC. Previous research reported the expression of MAGE-A3 in lung cancer was 30-50%. To detect tumor antigens, CT antigens of the MAGE family can be detected through *real time polymerase chain reaction* (RT-PCR). This study aimed to analyze the relationship between MAGE A3 expression and histopathology type from forceps biopsy specimens in NSCLC patients.

Methods: This study was a cross-sectional study conducted on 14 patients with lung cancer in September 2018 to February 2019. Subjects underwent force biopsy with guidance from bronchoscopy in the pulmonary surgery room Dr. Soetomo. The analysis used was the Fisher's exact test.

Results: There were six subjects with histopathology type of adenocarcinoma (42.9%) and eight subjects (57.1%) with the histopathology of squamous cell carcinoma. Expression of MAGE-A3 was positive in 5 subjects (35.7%).

Conclusions: There was no significant relationship between the expression of MAGE-A3 and the type of histopathology. (*J Respir Indo.* 2020; 40(2): 112-8)

Keywords: non-small cell lung cancer, MAGE-A3, forceps biopsy, diagnostic bronchoscopy

Korespondensi: Mokhammad Mukhlis

Email: mukhlispulmo14@gmail.com

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyebab kematian nomor satu yang terkait dengan karsinoma di negara-negara barat. Di Amerika Serikat kanker paru tetap menjadi penyebab utama kematian akibat kanker baik pada pria maupun wanita.¹ Tingginya angka kematian berkorelasi dengan tingginya kebiasaan merokok pada individu, selain itu sekitar 10% perokok lama akan terdiagnosis kanker paru.¹ Sebagian besar pasien kanker paru terdiagnosis pada stadium lanjut karena kurangnya penanda hayati dan alat khusus untuk penapisan dini dan diagnosis.²

Melanoma-associated antigen 3 (MAGEA3) merupakan antigen kanker testis dan banyak diekspresikan pada berbagai jenis jaringan tumor.^{4,5} MAGE-A3 terekspresi pada sekitar 35-40% kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dan vaksin berbasis MAGE-A3 telah diuji pada fase klinis untuk pencegahan kekambuhan pasca operasi MAGE-A3 + KPKBSK dan kanker lainnya.^{6,7}

Polymerase chain reaction (PCR) merupakan teknik biologi molekuler yang bertujuan menggandakan dan amplifikasi potongan *deoxyribonucleic acid* (DNA) baik tunggal maupun beberapa *copy* menjadi jumlah tertentu.

Penelitian mengenai MAGE-A3 belum banyak dilakukan. Penelitian sebelumnya menyebutkan ekspresi MAGE-A3 pada kanker paru sebesar 30-50%. Penelitian ini mengambil sampel dari tindakan biopsi forsep dengan tuntunan bronkoskopi. Pada penelitian Shitta dkk menemukan bahwa biopsi forsep memiliki sensitivitas diagnostik kanker paru yang lebih tinggi daripada *Transbronchial Needle Aspiration* (TBNA), yaitu 88,18% berbanding 71,65% pada lesi endobronkial.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analisis observasional dengan rancangan penelitian potong lintang yang dilakukan di Ruang Tindakan RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Penelitian dilakukan pada September 2018 hingga Februari 2019. Sampel penelitian ini adalah penderita KPKBSK yang berobat

jalan di Poliklinik Paru serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dalam masa waktu penelitian.

Kriteria inklusi adalah laki-laki atau perempuan, berusia 25-70 tahun, memiliki minimal satu tumor atau lesi berukuran >3 cm, gambaran CT-scan toraks sesuai dengan kanker paru, menjalani biopsi forsep dengan tuntunan bronkoskopi untuk pengambilan spesimen jaringan, memiliki *performance status* >70%, belum pernah mendapat terapi sistemik apapun untuk kanker paru sebelumnya dan bersedia mengikuti penelitian (menandatangani *informed consent*). Kriteria eksklusi yaitu terdapat kanker primer di organ lain serta kanker paru merupakan metastasis dari kanker pada organ lain.

Sampel diambil menggunakan metode *consecutive sampling*. Melalui prosedur bronkoskopi, diambil sampel massa tumor yang berada di intralumen menggunakan biopsi forsep. Sampel kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi di laboratorium Patologi Anatomi yang selanjutnya akan dilakukan pemeriksaan PCR di laboratorium *Institute of Tropical Disease* (ITD) Universitas Airlangga. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan Komite Etik dari RSUD Dr. Seotomo. Data yang didapatkan dianalisis menggunakan uji *Chi-square/Fisher's Exact*.

HASIL

Sebanyak 14 penderita dengan diagnosis tumor paru berdasarkan CT-scan toraks menjalani tindakan biopsi forsep dengan tuntunan bronkoskopi fleksibel untuk pengambilan spesimen yang kemudian diperiksa histopatologi dan ekspresi MAGE-A3. Pada Tabel 1 dapat dilihat beberapa karakteristik sampel dalam penelitian. Sebagian besar subjek adalah laki-laki, yaitu 12 subjek (85,7%). Rerata umur subjek adalah 57,81±7,441 tahun. Sebagian besar subjek merupakan perokok yaitu 12 subjek (85,7%).

Pemeriksaan biopsi forsep didapatkan 6 subjek (42,9%) histopatologi jenis adenokarsinoma dan 8 subjek (57,1%) karsinoma sel skuamosa. Ekspresi MAGE-A3 positif ditemukan pada 5 subjek (35,7%) dari total seluruh subjek penelitian.

Tabel 2. Hubungan ekspresi MAGE-A3 dengan jenis histopatologi

	Adenokarsinoma	Karsinoma Sel Skuamosa	Total	P
MAGE-A3 Positif	4 (66,7%)	1 (12,5%)	5 (35,7%)	0,063
MAGE-A3 Negatif	2 (33,3%)	7 (87,5%)	9 (64%)	
Total	6 (100%)	8 (100%)	14 (100%)	

Ket: MAGE=*melanoma-associated antigen*

Tabel 3. Hubungan status perokok dengan ekspresi MAGE-A3

	MAGE-A3 Positif	MAGE-A3 Negatif	Total	P
Perokok	5 (41,7%)	7 (58,3%)	12 (100%)	0,396
Tidak Perokok	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)	
Total	5 (35,7%)	9 (64,3%)	14 (100%)	

Ket: MAGE=*melanoma-associated antigen*

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	N	%
Umur (Rerata±SD)	(59,46 ± 6,591)	
<60 Tahun	6	42,9
≥60 Tahun	8	57,1
Jenis Kelamin		
Laki-laki	12	85,7
Perempuan	2	14,3
Status Perokok		
Perokok	12	85,7
Non-perokok	2	14,3
Histopatologi		
Adenokarsinoma	6	42,9
Karsinoma sel skuamosa	8	57,1

Hasil analisis hubungan ekspresi MAGE-A3 dengan jenis histopatologi penderita kanker paru KPKBSK bahwa sebanyak 4 subjek (66,7%) dari subjek dengan jenis histopatologi adenokarsinoma ekspresi gen MAGE-A3 nya adalah positif, sedangkan 1 subjek (12,5%) merupakan subjek jenis histopatologi karsinoma sel skuamosa dengan ekspresi gen MAGE-A3 positif. Terdapat 2 subjek (33,7%) pada jenis hispatologi adenokarsinoma dengan ekspresi MAGE-A3 negatif dan terdapat 7 subjek (87,5%) pada jenis hispatologi karsinoma sel skuamosa dengan ekspresi MAGE-A3 negatif.

Hasil uji *Fisher's exact* didapatkan $P=0,063$ ($>0,05$), yang artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi MAGE-A3 dengan jenis histopatologi, namun ada kecenderungan pada ekspresi gen MAGE-A3 yang positif pada penderita kanker paru KPKBSK dengan jenis histopatologi adenokarsinoma. Begitu juga sebaliknya pada penderita kanker paru dengan jenis histopatologi karsinoma sel skuamosa hasil ekspresi MAGE-A3 negatif.

Analisis hubungan ekspresi MAGE-A3 dengan jenis histopatologi penderita kanker paru KPKBSK menemukan bahwa pada perokok, sebanyak 5 subjek (41,7%) merupakan subjek dengan ekspresi MAGE-A3 positif, sedangkan 7 subjek (58,3%)

merupakan subjek dengan ekspresi MAGE-A3 negatif. Pada non-perokok tidak ada subjek dengan ekspresi MAGE-A3 positif, sedangkan 2 subjek (100%) merupakan subjek dengan ekspresi MAGE-A3 negatif. Hasil uji *Fisher's exact* didapatkan $P=0,396$ ($>0,05$) sehingga tidak terdapat hubungan yang bermakna antara status perokok dengan ekspresi MAGE-A3.

PEMBAHASAN

Ekspresi gen MAGE-A3 menunjukkan variasi subkelompok dalam ekspresi mereka dalam patologi tumor yang berbeda dalam penelitian ini, dan jumlah ekspresi tertinggi dijelaskan dalam adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa. Dalam studi oleh Shin dkk, 21,8% tumor adenokarsinoma paru menunjukkan salah satu ekspresi keluarga MAGE-A3.⁸ Jumlah kasus kanker paru KPKBSK (adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa) pada penelitian ini hampir serupa yaitu 6 kasus (42,9%) adenokarsinoma dan 8 kasus (57,1%) karsinoma sel skuamosa. Penelitian yang dilakukan oleh Shin dkk dengan didapatkan jumlah kasus yang hampir serupa pada masing-masing jenis histopatologi KPKBSK.⁸

Pada penelitian ini, dari 14 penderita tumor paru sebanyak 12 (85,7%) adalah laki-laki dan 2 (14,3%) adalah perempuan. Hal ini sesuai dengan banyak penelitian lain yang menyebutkan bahwa secara umum kanker paru lebih banyak pada laki-laki akibat kebiasaan merokok yang lama dibandingkan dengan perempuan.^{9,10} Kim dkk (2009) melaporkan bahwa ekspresi positif MAGE-A3 pada kanker paru signifikan lebih besar pada laki-laki daripada perempuan.¹¹ Sesuai dengan literatur yang

menyebutkan bahwa risiko kanker paru meningkat pada usia di atas 60 tahun.^{9,10} Pada penelitian ini, 8 subjek diantaranya berusia ≥ 60 tahun dengan rerata umur $59,46 \pm 6,591$ tahun.^{9,10}

Biopsi forsep biasa dilakukan pada massa paru sentral berukuran >2 cm dengan bantuan bronkoskopi fleksibel yang keuntungannya dapat menjaga tekstur jaringan yang akan diperiksa secara histopatologi.^{12,13} Tingkat keberhasilan diagnostiknya dilaporkan relatif tinggi. Baaklink dkk (2000) menyebutkan sensitivitas diagnostik berkisar 88,18%. Komplikasi biopsi forsep yang paling umum adalah pneumotoraks, *pulmonary haemorrhage* dan hemoptisis yang telah dilaporkan pada beberapa penelitian.¹⁴ Casoni dkk menyatakan komplikasi pneumotoraks akibat biopsi forsep relatif rendah (8%). Selanjutnya, FOB juga dapat digunakan untuk mengetahui ada tidaknya komplikasi pada pasca prosedur.¹⁵

Pada penelitian ini dari 14 subjek yang menjalani biopsi forsep, didapatkan ekspresi MAGE-A3 positif pada 5 subjek (35,7%) dari total seluruh subjek. Penegakkan histopatologi dari spesimen biopsi forsep memiliki tingkat keberhasilan diagnostik relatif tinggi ($>90\%$). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mazone dkk yang menyatakan bahwa hasil diagnostik rata-rata dari biopsi endobronkial adalah 80% (51-97%).¹⁶

Melanoma-associated antigen merupakan protoonkogen yang termasuk dalam famili *cancer/testis antigen* (CTA) yang fungsi biologinya masih belum banyak dimengerti. MAGE diketahui berperan pada proses onkogenesis dan penghambatan apoptosis dengan cara memblok siklus caspase yang berperan sebagai signal penginduksi suatu proses apoptosis pada suatu sel baik dari jalur intraseluler ataupun ekstraseluler.^{7,8}

Terdapat temuan yang mengejutkan bahwa gen MAGE diekspresikan dalam jaringan paru normal yang berdekatan pada pasien dengan KPKBSK. Ekspresi tersebut merupakan konsekuensi dari keberadaan tumor atau merupakan peristiwa awal dalam suatu tumorigenesis paru. Dilakukan analisis spesimen mantan perokok tanpa bukti

kanker paru yang terdaftar dalam salah satu uji coba kemoprevensi klinis. Di antara 14 spesimen yang dianalisis, sebanyak 5 subjek (41,7%) merupakan subjek dengan ekspresi MAGE-A3 positif.

Untuk memverifikasi bahwa ekspresi gen MAGE berasal dari sel-sel epitel paru, telah dilakukan proses hibridisasi mRNA *in situ* menggunakan *probe ribonucleic acid* (RNA) yang spesifik untuk masing-masing spesies MAGE mRNA. Beberapa sel tumor dan sel epitel bronkial normal yang berdekatan mengekspresikan gen MAGE, tetapi tidak ada sinyal yang ditemukan dalam sel stroma tumor yang berada pada parenkim paru. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan ekspresi gen MAGE pada kanker paru, dengan sebagian besar laporan menunjukkan ekspresi gen MAGE hanya pada 30-50% jaringan tumor paru.¹⁷

Banyak literatur baik dari Asia, Eropa dan Amerika menyebutkan ekspresi MAGE pada kanker paru sebesar 30-50%. Namun ekspresi MAGE-A3 pada KPKBSK hasilnya bervariasi, ada yang menyebutkan tinggi, ada juga yang rendah. Seperti penelitian Karimi dkk (2012) yang berhasil mendeteksi perbedaan ekspresi gen MAGE pada penderita kanker paru dan membuktikan ekspresi gen MAGE-A yang tertinggi pada KPKBSK, dimana 70% dari sampel mengekspresikan MAGE-A1 dan 85% mengekspresikan MAGE-A3.⁷

Pada penelitian ini 14 subjek terdiagnosis dengan KPKBSK. Dari 14 subjek didapatkan 6 subjek dengan jenis histopatologi adenokarsinoma (42,9%) dan 8 subjek (57,1%) karsinoma sel skuamosa. Dalam sampel tumor dari adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa, tingkat ekspresi gen MAGE adalah 35,7%. Tidak ada perbedaan yang bermakna antara ekspresi gen MAGE-A yang berbeda antara adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa dalam jaringan tumor.

Berdasarkan uji *Fisher's Exact* didapatkan nilai $P=0,063$ ($>0,05$), yang dapat berarti tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis histopatologi dengan ekspresi MAGE-A3. Hal ini bisa dikarenakan hasil kepositifan ekspresi MAGE-A3 hanya pada 5 subjek (33,3%) dari 14 subjek yang terdiagnosis

dengan KPKBSK. Tsai dkk (2007) menemukan 88% ekspresi gen MAGE pada KPKBSK, namun tingkat ekspresi MAGE-A3 hanya 13%.⁸

Temuan ini berbeda dengan penelitian Yanagawa dkk (2011) yang meneliti hubungan MAGE-A1 dan MAGE-A3 dengan jenis histopatologi pada KPKBSK yang melaporkan ekspresi MAGE-A3 positif pada 26 subjek (38,8%) dari 67 sampel KPKBSK dan hasil penelitiannya menunjukkan ada hubungan antara ekspresi MAGE-A3 dan jenis histopatologi ($P=0,003$) serta ekspresi MAGE-A3 positif lebih tinggi daripada karsinoma sel skuamosa.¹⁰

Penelitian ini hanya meneliti satu jenis MAGE saja yaitu MAGE-A3 positif hanya pada 5 dari 14 subjek yang terdiagnosis secara histopatologi dengan KPKBSK, dan hasil histopatologinya didominasi oleh jenis adenokarsinoma. Hal ini bisa menjadi salah satu penyebab penelitian ini tidak menemukan hubungan bermakna antara ekspresi MAGE-A3 dengan hasil histopatologi.

Hal ini juga diperkuat oleh penelitian-penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa ekspresi MAGE yang positif pada KPKBSK bisa bermacam-macam, seperti Groeper dkk (2006) yang mendapatkan bahwa ekspresi gen-gen CTA pada KPKBSK bisa berupa MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A10, MAGE-A12 dan NY-ESO-1.¹⁶

Thongprasert dkk (2016) di Asia Timur dan Asia Tenggara (Korea Selatan, Taiwan, Singapura dan Thailand) dengan jumlah sampel 377 sampel (KPKBSK) dominan adenokarsinoma, mendapatkan hasil ekspresi MAGE-A3 sebesar 26,4%. Ekspresi MAGE-A3 positif lebih tinggi pada karsinoma sel skuamosa daripada adenokarsinoma, sehingga disimpulkan kemungkinan terdapat hubungan antara ekspresi MAGE-A3 dan histopatologi tumor ($P=0,05$). Perbedaan karakteristik penderita KPKBSK di Asia timur dan Asia Barat yang menyebabkan perbedaan persentase kepositifan ekspresi MAGE-A3.¹⁸

Ada beberapa perbedaan mengenai kejadian ekspresi MAGE pada kanker paru dengan dua laporan sebelumnya. Weynants dkk melaporkan bahwa ekspresi MAGE-A1 dan -A3 diamati pada 35%

dan 33% subjek, sementara Shichijo dkk melaporkan bahwa ekspresi MAGE-A1 dan -A3 yang diamati masing-masing adalah 11% dan 38%. Tidak ada perbedaan seperti yang diamati pada penelitian Weynant dkk atau penelitian ini. Alasan perbedaan ini tidak diketahui, tetapi fakta bahwa gen keluarga MAGE memiliki kemiripan yang besar dalam urutan (MAGE-3 dan MAGE-6 adalah 98% identik pada tingkat nukleotida) sebagian dapat menjelaskan hasil. Data ini tidak mendukung kesimpulan bahwa sel-sel tumor yang mengekspresikan MAGE-3 dan HLA-A2 dihilangkan secara *in vivo* oleh CTL spesifik MAGE-3. Namun, temuan ini menunjukkan bahwa imunoterapi spesifik yang diarahkan ke antigen MAGE-3 mungkin berlaku untuk sekitar 10% pasien Jepang dengan kanker paru.¹⁷

Kanker juga menunjukkan variasi distribusi sitoplasma dan nukleus sehingga diduga bahwa perbedaan anggota famili MAGE-A menunjukkan perbedaan lokalisasi atau bahwa lokalisasi mekanisme kontrolnya spesifik pada sel tumor tertentu. Lokalisasi dapat menjadi faktor dalam menjelaskan keluaran ekspresi MAGE yang tergantung dari lokalisasi target MAGE atau protein yang berinteraksi yang relevan.^{19,20}

KESIMPULAN

Hasil ekspresi MAGE-A3 positif ditemukan pada 35,7% subjek, yaitu pada 4 subjek (66,7%) dengan adenokarsinoma dan 1 subjek (12,5%) karsinoma sel skuamosa. Nilai P dari uji *Fisher's exact* menunjukkan kecenderungan suatu ekspresi dari gen MAGE-A3 pada jenis histopatologi adenokarsinoma meskipun secara statistika tidak terdapat korelasi karena nilai dari uji korelasi antara ekspresi MAGE-A3 dengan hasil histopatologi ($P>0,05$).

DAFTAR PUSTAKA

1. Massion PP, Carbone DP. Biology of Non-Small Lung cancer. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King Jr TE, Schraufnagel DE, et al Editors. Murray and Nadel's Textbook of

- Respiratory Medicine; 5th edition. Philadelphia: Saunders, 2010. p.1108-82.
2. Asano H, Toyooka S, Tokumo M, Ichimura K, Aoe K, et al. Detection of EGFR gene mutation in lung cancer by mutant-enriched polymerase chain reaction assay. *Clin Cancer Res* 2006;12:43-8.
3. Pusat Data dan Informasi Kemetrian Kesehatan. Stop Kanker. [internet]. 2015. [Accessed on September 2018]. Available from www.depkes.go.id/infodatin-kanker
4. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. Non-Small Cell Lung Cancer Version 3. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015.
5. Ho MY, Tang SJ, Sun KH, Yang W. Immunotherapy for lung cancer. *J Biomed Biotechnol*. 2011;1:1-10.
6. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304:1497-500.
7. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. [internet] 2016. Available from: <http://cancer.org/research/cancerfactstatistics>.
8. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, Rossman MD, Kaiser LR, Kucharczuk JC, et al. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *AnnThorac Surg*. 2007;83:1140-4.
9. Shital P, Rujuta A, Sanjay M. Transbronchial needle aspiration cytology (TBNA) in endobronchial lesions: a valuable technique during bronchoscopy in diagnosing lung cancer and it will decrease repeat bronchoscopy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140:809–15.
10. Joshi M, Deshpande JD. Polymerase chain reaction: methods, principles and application. *Int Jour Biomed Res*. 2010;2:81-97.
11. Jang SJ, Soria JC, Wang L, Hassan KA, Morce RC, et al. Activation of melanoma antigen tumor antigens occurs early in lung carcinogenesis. *Cancer Res*. 2001;61:7959-63.
12. Noppen C, Luescher U, Zuber U, Spagnoli GC, Schaefer C. Detection of tumor-associated antigen gene expression in peripheral blood by RT-PCR in combination with the mRNA isolation kit for blood/bone marrow. *Biochemica*. 1997;4:11-3.
13. Meek DW, Mancar L. MAGE-A antigens as targets in tumour therapy. *J Lung Can*. 2012;324:126-32.
14. Valones MAA, Guimarães RL, Brandão LAC, de Souza PRE, Carvalho A de AT, et al. Principles and applications of polymerase chain reaction in medical diagnostic fields: a review. *Braz J Microbiol*. 2009;40:1-11.
15. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, Matthay RA. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Cli Chest Med*. 2002;23:137-58.
16. Weynants P, Lethé B, Brasseur F, Marchand M, Boon T. Expression of MAGE genes by non-small-cell lung carcinomas. *Int J Cancer*. 1994;56:826-9.
17. Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T, de Pas T, Zielinski M, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:822-35.
18. Casoni GL, Gurioli C, Chhajed PN, Chilosi M, Zompatori M, et al. The value of transbronchial lung biopsy using jumbo forceps via rigid bronchoscope in diffuse lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2008;69:59-64.
19. Miranda EI. MAGE, biological functions and potential clinical applications. *Leuk Res*. 2012;34:1121-2.

20. Hara I, Hara S, Miyake H, Yamnaka K, Nagai H, et al. Expression of MAGE genes in testicular germ cell tumours. *Urology*. 1999;53:843-7

Penyakit Virus Corona 2019

Diah Handayani, Dwi Rendra Hadi, Fathiyah Isbaniah, Erlina Burhan, Heidya Agustin

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

Abstrak

Penyakit virus corona 2019 (corona virus disease/COVID-19) sebuah nama baru yang diberikan oleh World Health Organization (WHO) bagi pasien dengan infeksi virus novel corona 2019 yang pertama kali dilaporkan dari kota Wuhan, Cina pada akhir 2019. Penyebaran terjadi secara cepat dan membuat ancaman pandemi baru. Pada tanggal 10 Januari 2020, etiologi penyakit ini diketahui pasti yaitu termasuk dalam virus ribonucleic acid (RNA) yaitu virus corona jenis baru, betacoronavirus dan satu kelompok dengan virus corona penyebab severe acute respiratory syndrome (SARS) dan middle east respiratory syndrome (MERS CoV). Diagnosis ditegakkan dengan risiko perjalanan dari Wuhan atau negara terjangkit dalam kurun waktu 14 hari disertai gejala infeksi saluran napas atas atau bawah, disertai bukti laboratorium pemeriksaan real time polymerase chain reaction (RT-PCR) COVID-19. World Health Organization membagi penyakit COVID-19 atas kasus terduga (suspect), probable dan confirmed, sedangkan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) mengklasifikasikan menjadi orang dalam pemantauan (ODP), pasien dalam pengawasan (PDP), orang tanpa gejala (OTG) dan pasien terkonfirmasi bila didapatkan hasil RT-PCR COVID-19 positif dengan gejala apapun. Bahan pemeriksaan dapat berupa swab tenggorok, sputum dan bronchoalveolar lavage (BAL). Hingga saat ini belum ada antivirus dan vaksin spesifik sehingga diberikan terapi suportif sesuai dengan derajat penyakit. Penyebaran penyakit diketahui melalui droplet dan kontak dengan droplet. Prognosis pasien sesuai derajat penyakit, derajat ringan berupa infeksi saluran napas atas umumnya prognosis baik, tetapi bila terdapat acute respiratory distress syndrome (ARDS) prognosis menjadi buruk terutama bila disertai komorbid, usia lanjut dan mempunyai riwayat penyakit paru sebelumnya. Pencegahan utama sekaligus tata laksana adalah isolasi kasus untuk pengendalian penyebaran. Masih diperlukan berbagai riset untuk mengatasi ancaman pandemi virus baru ini. (*J Respir Indo. 2020; 40(2): 119-29*)

Kata kunci: COVID-19, pandemi, SARS-CoV-2

Corona Virus Disease 2019

Abstract

Corona virus disease 2019 (COVID-19) is a new name given by World Health Organization (WHO) of 2019 novel corona virus infection, reported at the end of 2019 from Wuhan, China. The spread of infection occurs rapidly and creates a new pandemic threat. Etiology of COVID-19 was identified in 10 January 2020, a betacoronavirus, similar with severe acute respiratory syndrome (SARS) and middle east respiratory syndrome (MERS CoV). The clue diagnosis pathway of COVID-19 were history of travel from Wuhan or others infected countries within 14 days prior, and symptoms of acute respiratory illness (ARI) or lower respiratory infection (pneumonia) with the result of real time polymerase chain reaction (RT-PCR) specific for COVID-19. The WHO classified COVID-19 into suspect case, probable case and confirmed case. Indonesia Ministry of Health classified the case into in monitoring (ODP), patient under surveillance (PDP), people without symptom (OTG) and confirmed case. Specimens for detection COVID-19 could be acquired from nasal and nasopharynx swab, sputum and another lower respiratory aspirate including bronchoalveolar lavage (BAL). Management of COVID-19 consist of isolation and infection control, supportive treatment according to the disease severity which could be mild (acute respiratory infection) to severe pneumonia or acute respiratory distress syndrome (ARDS). Disease transmission is via droplets and contact with droplets. Currently, there is no antiviral and vaccine. Prevention is very important for this disease by limitation of transmission, identification and isolate patients. Prognosis is determined by severity of the disease and patient comorbidity. Information about this novel disease remains very few, studies are still ongoing and is needing further research to fight with this new virus. (*J Respir Indo. 2020; 40(2): 119-29*)

Keywords: COVID-19, pandemic, SARS-CoV-2

Korespondensi: Diah Handayani

Email: diahzulfitri@yahoo.com

PENDAHULUAN

Di awal tahun 2020 ini, dunia dikagetkan dengan kejadian infeksi berat dengan penyebab yang belum diketahui, yang berawal dari laporan dari Cina kepada *World Health Organization* (WHO) terdapatnya 44 pasien pneumonia yang berat di suatu wilayah yaitu Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China, tepatnya di hari terakhir tahun 2019 Cina. Dugaan awal hal ini terkait dengan pasar basah yang menjual ikan, hewan laut dan berbagai hewan lain. Pada 10 Januari 2020 penyebabnya mulai teridentifikasi dan didapatkan kode genetiknya yaitu virus corona baru.

Penelitian selanjutnya menunjukkan hubungan yang dekat dengan virus corona penyebab *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) yang mewabah di Hongkong pada tahun 2003,¹ hingga WHO menamakannya sebagai novel corona virus (nCoV-19).² Tidak lama kemudian mulai muncul laporan dari provinsi lain di Cina bahkan di luar Cina, pada orang-orang dengan riwayat perjalanan dari Kota Wuhan dan Cina yaitu Korea Selatan, Jepang, Thailand, Amerika Serikat, Makau, Hongkong, Singapura, Malaysia hingga total 25 negara termasuk Prancis, Jerman, Uni Emirat Arab, Vietnam dan Kamboja. Ancaman pandemik semakin besar ketika berbagai kasus menunjukkan penularan antar manusia (*human to human transmission*) pada dokter dan

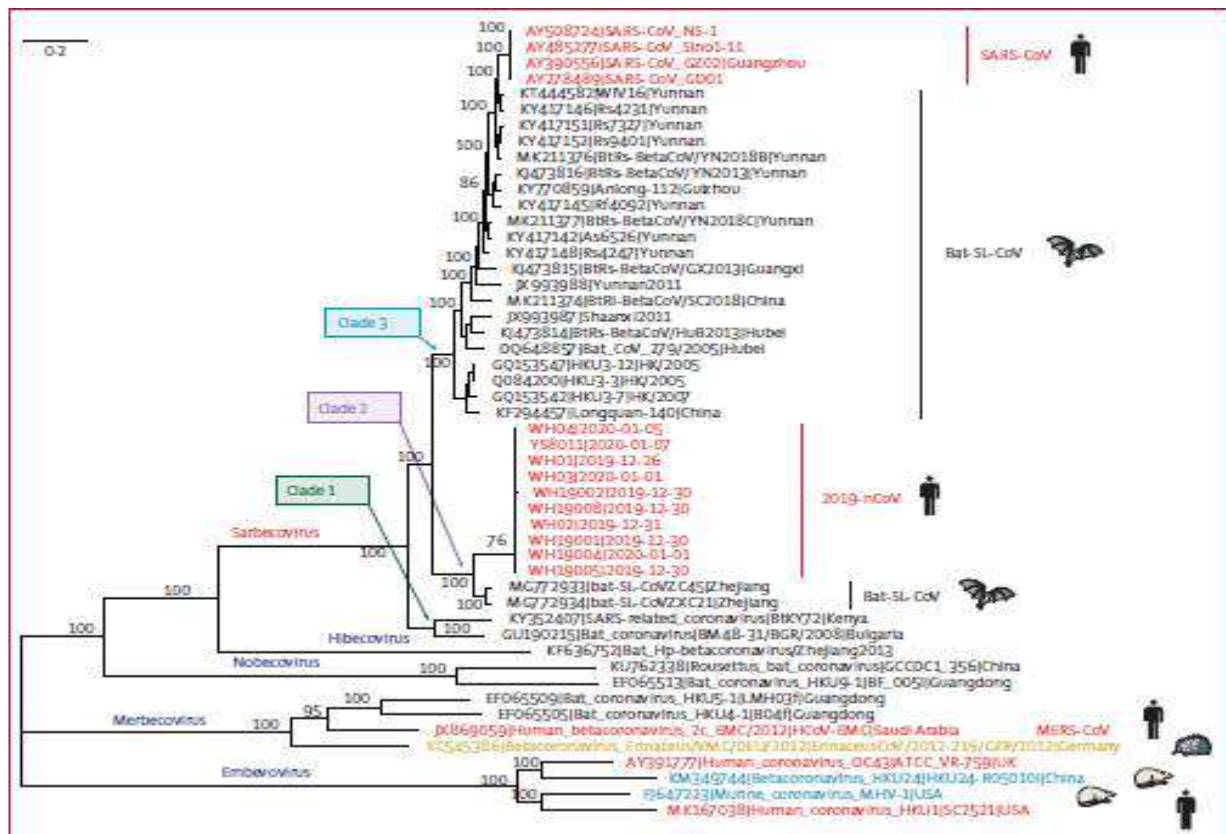
petugas medis yang merawat pasien tanpa ada riwayat berpergian ke pasar yang sudah ditutup.²⁻⁶

Laporan lain menunjukkan penularan pada pendamping wisatawan Cina yang berkunjung ke Jepang disertai bukti lain terdapat penularan pada kontak serumah pasien di luar Cina dari pasien terkonfirmasi dan pergi ke Kota Wuhan kepada pasangannya di Amerika Serikat. Penularan langsung antar manusia (*human to human transmission*) ini menimbulkan peningkatan jumlah kasus yang luar biasa hingga pada akhir Januari 2020 didapatkan peningkatan 2000 kasus terkonfirmasi dalam 24 jam. Pada akhir Januari 2020 WHO menetapkan status *Global Emergency* pada kasus virus Corona ini dan pada 11 Februari 2020 WHO menamakannya sebagai COVID-19.²⁻⁶ Gambar 1 menunjukkan alur waktu kejadian virus corona di dunia.

Informasi tentang virus ini tentunya masih sangat terbatas karena banyak hal masih dalam penelitian dan data epidemiologi akan sangat berkembang juga, untuk itu tinjauan ini merupakan tinjauan berdasarkan informasi terbatas yang dirangkum dengan tujuan untuk memberi informasi dan sangat mungkin akan terdapat perubahan kebijakan dan hal terkait lainnya sesuai perkembangan hasil penelitian, data epidemiologi dan kemajuan diagnosis dan terapi.²⁻⁶



Gambar 1. Alur waktu kejadian virus Corona^{3,5,7}

Gambar 2. Evaluasi filogenetik COVID-19 dengan berbagai virus corona⁹

EPIDEMIOLOGI

Hingga 28 Maret 2020, jumlah kasus infeksi COVID-19 terkonfirmasi mencapai 571.678 kasus. Awalnya kasus terbanyak terdapat di Cina, namun saat ini kasus terbanyak terdapat di Italia dengan 86.498 kasus, diikuti oleh Amerika dengan 85.228 kasus dan Cina 82.230 kasus. Virus ini telah menyebar hingga ke 199 negara. Kematian akibat virus ini telah mencapai 26.494 kasus. Tingkat kematian akibat penyakit ini mencapai 4-5% dengan kematian terbanyak terjadi pada kelompok usia di atas 65 tahun. Indonesia melaporkan kasus pertama pada 2 Maret 2020, yang diduga tertular dari orang asing yang berkunjung ke Indonesia. Kasus di Indonesia pun terus bertambah, hingga tanggal 29 Maret 2020 telah terdapat 1.115 kasus dengan kematian mencapai 102 jiwa. Tingkat kematian Indonesia 9%, termasuk angka kematian tertinggi.⁸

Berdasarkan data yang ada umur pasien yang terinfeksi COVID-19 mulai dari usia 30 hari hingga 89 tahun. Menurut laporan 138 kasus di Kota Wuhan, didapatkan rentang usia 37–78 tahun dengan rerata 56 tahun (42-68 tahun) tetapi pasien rawat ICU lebih

tua (median 66 tahun (57-78 tahun) dibandingkan rawat non-ICU (37-62 tahun) dan 54,3% laki-laki. Laporan 13 pasien terkonfirmasi COVID-19 di luar Kota Wuhan menunjukkan umur lebih muda dengan median 34 tahun (34-48 tahun) dan 77% laki laki.^{8,9}

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Patogenesis infeksi COVID-19 belum diketahui seutuhnya. Pada awalnya diketahui virus ini mungkin memiliki kesamaan dengan SARS dan MERS CoV, tetapi dari hasil evaluasi genomik isolasi dari 10 pasien, didapatkan kesamaan mencapai 99% yang menunjukkan suatu virus baru, dan menunjukkan kesamaan (identik 88%) dengan *bat-derived severe acute respiratory syndrome (SARS)-like coronaviruses*, bat-SL-CoVZC45 dan bat-SL-CoVZXC21, yang diambil pada tahun 2018 di Zhoushan, Cina bagian Timur, kedekatan dengan SARS-CoV adalah 79% dan lebih jauh lagi dengan MERS-CoV (50%). Gambar 2 menunjukkan evaluasi filogenetik COVID-19 dengan berbagai virus corona. Analisis filogenetik menunjukkan COVID-19 merupakan bagian dari subgenus Sarbecovirus dan

genus Betacoronavirus.⁹ Penelitian lain menunjukkan protein (S) memfasilitasi masuknya virus corona ke dalam sel target. Proses ini bergantung pada pengikatan protein S ke reseptor selular dan *priming* protein S ke protease selular. Penelitian hingga saat ini menunjukkan kemungkinan proses masuknya COVID-19 ke dalam sel mirip dengan SARS.⁴ Hal ini didasarkan pada kesamaan struktur 76% antara SARS dan COVID-19. Sehingga diperkirakan virus ini menarget *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) sebagai reseptor masuk dan menggunakan serine protease TMPRSS2 untuk *priming* S protein, meskipun hal ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.^{4,10}

Proses imunologik dari host selanjutnya belum banyak diketahui. Dari data kasus yang ada, pemeriksaan sitokin yang berperan pada ARDS menunjukkan hasil terjadinya badai sitokin (cytokine storms) seperti pada kondisi ARDS lainnya. Dari penelitian sejauh ini, ditemukan beberapa sitokin dalam jumlah tinggi, yaitu: *interleukin-1 beta* (IL-1 β), *interferon-gamma* (IFN- γ), *inducible protein/CXCL10* (IP10) dan *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP1) serta kemungkinan mengaktifkan T-helper-1 (Th1).^{1,4}

Selain sitokin tersebut, COVID-19 juga meningkatkan sitokin T-helper-2 (Th2) (misalnya, IL4 and IL10) yang mensupresi inflamasi berbeda dari SARS-CoV. Data lain juga menunjukkan, pada pasien COVID-19 di ICU ditemukan kadar *granulocyte-colony stimulating factor* (GCSF), IP10, MCP1, *macrophage inflammatory proteins 1A* (MIP1A) dan TNF α yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak memerlukan perawatan ICU. Hal ini mengindikasikan badai sitokin akibat infeksi COVID-19 berkaitan dengan derajat keparahan penyakit.^{1,4}

PENULARAN

Virus corona merupakan zoonosis, sehingga terdapat kemungkinan virus berasal dari hewan dan ditularkan ke manusia. Pada COVID-19 belum diketahui dengan pasti proses penularan dari hewan ke manusia, tetapi data filogenetik memungkinkan

COVID-19 juga merupakan zoonosis. Perkembangan data selanjutnya menunjukkan penularan antar manusia (*human to human*), yaitu diprediksi melalui droplet dan kontak dengan virus yang dikeluarkan dalam droplet. Hal ini sesuai dengan kejadian penularan kepada petugas kesehatan yang merawat pasien COVID-19, disertai bukti lain penularan di luar Cina dari seorang yang datang dari Kota Shanghai, Cina ke Jerman dan diiringi penemuan hasil positif pada orang yang ditemui dalam kantor. Pada laporan kasus ini bahkan dikatakan penularan terjadi pada saat kasus indeks belum mengalami gejala (asimtomatik) atau masih dalam masa inkubasi. Laporan lain mendukung penularan antar manusia adalah laporan 9 kasus penularan langsung antar manusia di luar Cina dari kasus index ke orang kontak erat yang tidak memiliki riwayat perjalanan manapun.^{2,11}

Penularan ini terjadi umumnya melalui droplet dan kontak dengan virus kemudian virus dapat masuk ke dalam mukosa yang terbuka. Suatu analisis mencoba mengukur laju penularan berdasarkan masa inkubasi, gejala dan durasi antara gejala dengan pasien yang diisolasi. Analisis tersebut mendapatkan hasil penularan dari 1 pasien ke sekitar 3 orang di sekitarnya, tetapi kemungkinan penularan di masa inkubasi menyebabkan masa kontak pasien ke orang sekitar lebih lama sehingga risiko jumlah kontak tertular dari 1 pasien mungkin dapat lebih besar.^{6,11-13}

DEFINISI

Berdasarkan Panduan Surveilans Global WHO untuk novel Corona-virus 2019 (COVID-19) per 20 Maret 2020, definisi infeksi COVID-19 ini diklasifikasikan sebagai berikut:¹⁴

1. Kasus Terduga (*suspect case*)
 - a. Pasien dengan gangguan napas akut (demam dan setidaknya satu tanda/gejala penyakit pernapasan, seperti batuk, sesak napas), DAN riwayat perjalanan atau tinggal di daerah yang melaporkan penularan di komunitas dari penyakit COVID-19 selama 14 hari sebelum onset gejala; atau

- b. Pasien dengan gangguan napas akut DAN mempunyai kontak dengan kasus terkonfirmasi atau *probable* COVID-19 dalam 14 hari terakhir sebelum onset; atau
 - c. Pasien dengan gejala pernapasan berat (demam dan setidaknya satu tanda/gejala penyakit pernapasan, seperti batuk, sesak napas DAN memerlukan rawat inap) DAN tidak adanya alternatif diagnosis lain yang secara lengkap dapat menjelaskan presentasi klinis tersebut.
2. Kasus *probable* (*probable case*)
 - a. Kasus terduga yang hasil tes dari COVID-19 inkonklusif; atau
 - b. Kasus terduga yang hasil tesnya tidak dapat dikerjakan karena alasan apapun.
 3. Kasus terkonfirmasi yaitu pasien dengan hasil pemeriksaan laboratorium infeksi COVID-19 positif, terlepas dari ada atau tidaknya gejala dan tanda klinis.

Kontak adalah orang yang mengalami satu dari kejadian di bawah ini selama 2 hari sebelum dan 14 hari setelah onset gejala dari kasus *probable* atau kasus terkonfirmasi

1. Kontak tatap muka dengan kasus *probable* atau terkonfirmasi dalam radius 1 meter dan lebih dari 15 menit;
2. Kontak fisik langsung dengan kasus *probable* atau terkonfirmasi;
3. Merawat langsung pasien *probable* atau terkonfirmasi penyakit Covid-19 tanpa menggunakan alat pelindung diri yang sesuai; atau
4. Situasi lain sesuai indikasi penilaian lokasi lokal.

Klasifikasi infeksi COVID-19 di Indonesia saat ini didasarkan pada buku panduan tata laksana pneumonia COVID-19 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI). Terdapat sedikit perbedaan dengan klasifikasi WHO, yaitu kasus suspek disebut dengan Pasien dalam Pengawasan (PdP) dan ada penambahan Orang dalam Pemantauan (OdP). Istilah kasus *probable* yang

sebelumnya ada di panduan Kemenkes RI dan ada pada panduan WHO saat ini sudah tidak ada. Berikut klasifikasi menurut buku Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disesase (COVID-19) per 27 Maret 2020¹⁴⁻¹⁶

1. Pasien dalam Pengawasan (PdP)^{15,16}
 - a. Orang dengan Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) yaitu demam ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) atau riwayat demam; disertai salah satu gejala/tanda penyakit pernapasan seperti: batuk/sesak nafas/sakit tenggorokan/pilek/pneumonia ringan hingga berat **DAN** tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan **DAN** pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat perjalanan atau tinggal di negara/wilayah yang melaporkan transmisi lokal.
 - b. Orang dengan demam ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) atau riwayat demam atau ISPA **DAN** pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi COVID-19.
 - c. Orang dengan ISPA berat/pneumonia berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit **DAN** tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan.
2. Orang dalam Pemantauan (OdP)¹⁶
 - a. Orang yang mengalami demam ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) atau riwayat demam; atau gejala gangguan sistem pernapasan seperti pilek/sakit tenggorokan/batuk **DAN** tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan **DAN** pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat perjalanan atau tinggal di negara/wilayah yang melaporkan transmisi lokal.
 - b. Orang yang mengalami gejala gangguan sistem pernapasan seperti pilek/sakit tenggorokan/batuk **DAN** pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi COVID-19.
3. Orang Tanpa Gejala (OTG)¹⁶

Seseorang yang tidak bergejala dan memiliki risiko tertular dari orang konfirmasi COVID-19. Orang tanpa gejala

merupakan seseorang dengan riwayat kontak erat dengan kasus konfirmasi COVID-19.

Kontak Erat adalah seseorang yang melakukan kontak fisik atau berada dalam ruangan atau berkunjung (dalam radius 1 meter dengan kasus pasien dalam pengawasan atau konfirmasi) dalam 2 hari sebelum kasus timbul gejala dan hingga 14 hari setelah kasus timbul gejala.

Termasuk kontak erat adalah:

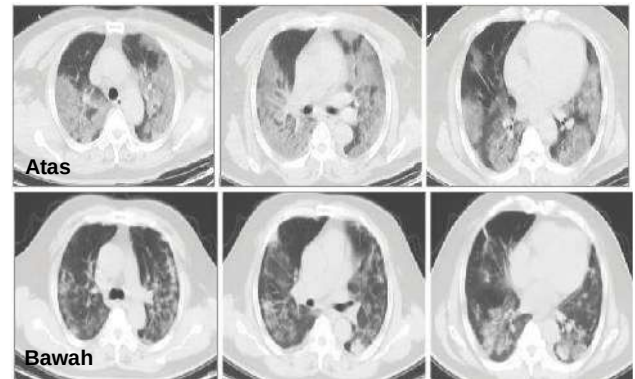
- Petugas kesehatan yang memeriksa, merawat, mengantar dan membersihkan ruangan di tempat perawatan kasus tanpa menggunakan alat pelindung diri (APD) sesuai standar.
 - Orang yang berada dalam suatu ruangan yang sama dengan kasus (termasuk tempat kerja, kelas, rumah, acara besar) dalam 2 hari sebelum kasus timbul gejala dan hingga 14 hari setelah kasus timbul gejala.
 - Orang yang bepergian bersama (radius 1 meter) dengan segala jenis alat angkut/kendaraan dalam 2 hari sebelum kasus timbul gejala dan hingga 14 hari setelah kasus timbul gejala.
4. Kasus Konfirmasi¹⁶

Pasien yang terinfeksi COVID-19 dengan hasil pemeriksaan tes positif melalui pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR).

DIAGNOSIS

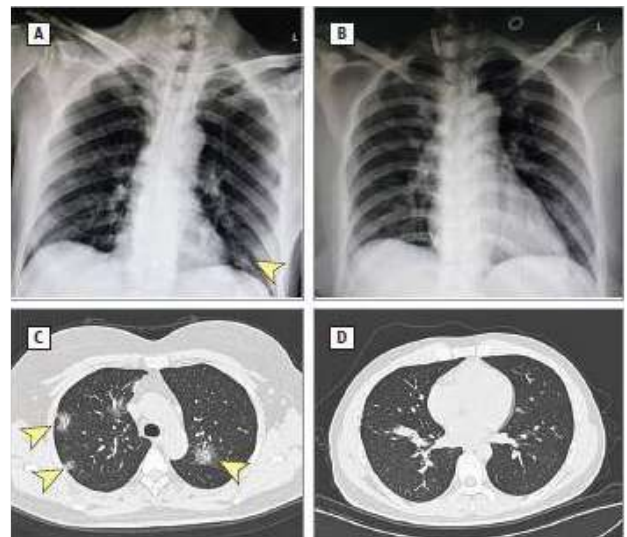
Diagnosis ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis terutama gambaran riwayat perjalanan atau riwayat kontak erat dengan kasus terkonfirmasi atau bekerja di fasyankes yang merawat pasien infeksi COVID-19 atau berada dalam satu rumah atau lingkungan dengan pasien terkonfirmasi COVID-19 disertai gejala klinis dan komorbid.^{15,17} Gejala klinis bervariasi tergantung derajat penyakit tetapi gejala yang utama adalah demam, batuk, mialgia, sesak, sakit kepala, diare, mual dan nyeri abdomen. Gejala yang paling sering ditemui hingga

saat ini adalah demam (98%), batuk dan mialgia.^{15,18,19}



Ket: atas = CT scan pada hari ke-5 perawatan
bawah = gambaran CT scan toraks pada hari ke-19 sejak onset dan diberikan terapi menggunakan extra corporeal membrane oxygenation (ECMO)

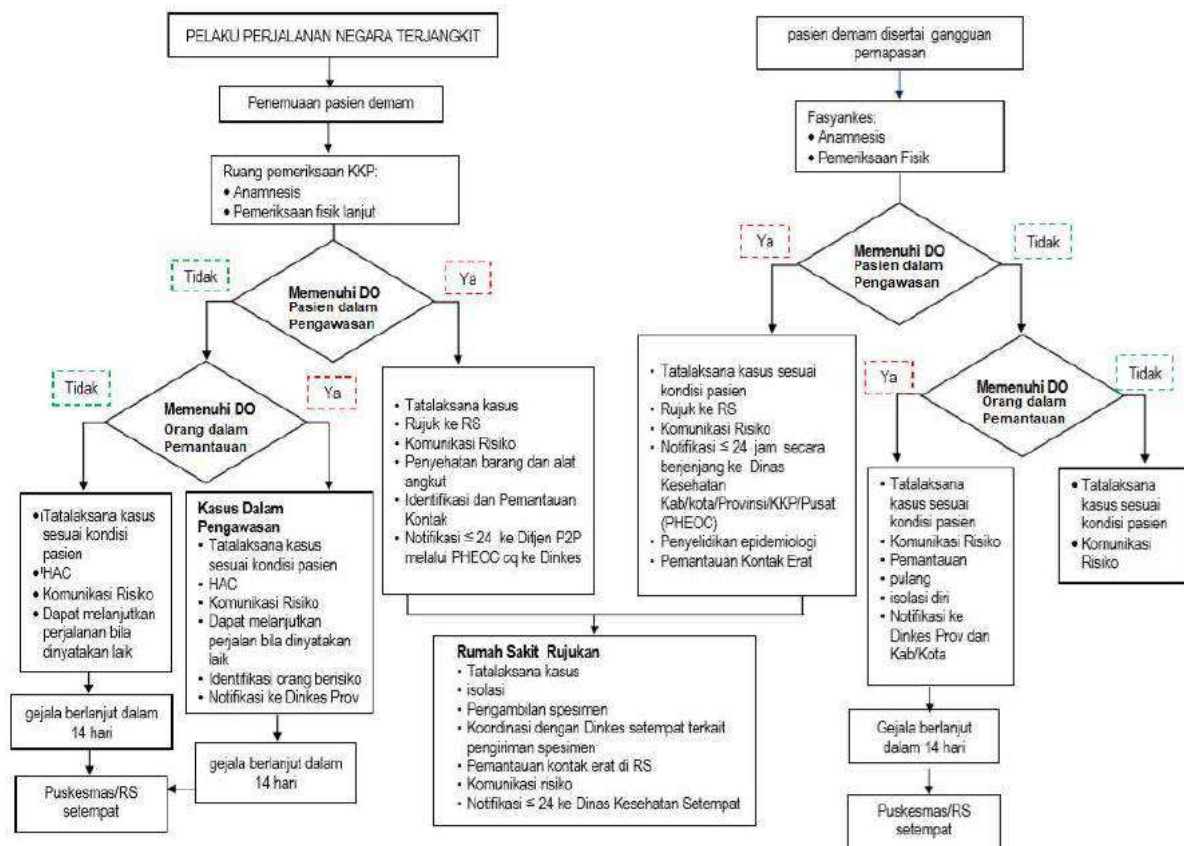
Gambar 3. Hasil CT scan toraks pasien di Kota Wuhan dengan COVID-19¹⁹



Ket: A= Foto toraks pada pasien 69 tahun, opasitas meningkat sedikit pada lobus bawah
B=Foto toraks normal pada pasien perempuan 32 tahun
C=CT scan perempuan 49 tahun, dengan gambaran *ground glass opacity bilateral*
D=Pasien laki-laki 34 tahun dengan hasil CT scan toraks normal.

Gambar 4. Hasil radiologi pasien positif COVID-19 di luar kota Wuhan dengan berbagai kondisi²¹

Pemeriksaan penunjang lain sesuai dengan derajat morbiditas. Pada pneumonia dilakukan foto toraks, bisa dilanjutkan dengan *computed tomography scan* (CT scan) toraks dengan kontras. Gambaran foto toraks pneumonia yang disebabkan oleh infeksi COVID-19 mulai dari normal hingga *ground glass opacity*, konsolidasi. CT scan toraks dapat dilakukan untuk melihat lebih detail kelainan, seperti gambaran *ground glass opacity*, konsolidasi, efusi pleura dan gambaran pneumonia lainnya.



Gambar 5. Alur tatalaksana dan rujukan pada pasien curiga infeksi COVID-19¹⁵

Gambar 3 menunjukkan hasil CT scan toraks pasien di Kota Wuhan dengan COVID-19 dan Gambar 4 menunjukkan hasil radiologi pasien positif COVID-19 di luar kota Wuhan dengan berbagai kondisi. Pemeriksaan laboratorium dapat dilakukan untuk membantu membedakan infeksi virus. Evaluasi 99 kasus pertama menunjukkan gambaran limfopenia, peningkatan *c-reactive protein* (CRP) meningkat, kadang disertai anemia, leukopenia seperti pada infeksi virus.^{15,18-20}

Pemeriksaan prokalsitonin (PCT) menunjukkan hasil normal kecuali bila dicurigai terjadinya infeksi bakteri maka PCT akan meningkat. Pemeriksaan lain dilakukan untuk melihat komorbid dan evaluasi kemungkinan komplikasi pneumonia yaitu fungsi ginjal, fungsi hati, albumin serta analisis gas darah (AGD), elektrolit, gula darah dan biakan kuman dan uji kepekaan untuk melihat kemungkinan penyebab bakteri atau bila dicurigai terjadi infeksi ganda dengan infeksi bakteri.^{15,17,18,20}

Diagnosis pasti atau kasus terkonfirmasi ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan ekstraksi RNA virus *severe acute respiratory syndrome*

coronavirus 2 (SARS-CoV-2). COVID-19 menggunakan *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) untuk mengekstraksi 2 gen SARS-CoV-2. Contoh uji yang dapat digunakan adalah dari sampel berupa swab tenggorok. Swab nasofaring baik untuk evaluasi influenza tetapi untuk virus corona lain swab nasofaring yang diambil menggunakan swab dari dacron atau rayon bukan kapas.²²

Contoh uji dari saluran napas bawah lebih baik dari pada yang diambil dari saluran napas atas terutama pada pasien dengan pneumonia, berupa sputum, aspirat trakea dan *bronchoalveolar lavage* (BAL) dengan memperhatikan pengendalian infeksi dan APD. Bila pasien menggunakan ventilasi mekanis dianjurkan untuk memprioritaskan contoh uji dari saluran napas bawah. Kelebihan contoh uji dari saluran napas bawah dapat digunakan juga untuk memeriksa biakan mikroorganisme dan jamur yang mungkin menyertai atau diagnosis banding. Identifikasi COVID-19 yang dilakukan pertama adalah pemeriksaan pan corona, yaitu termasuk HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 dan HCoV-

OC43, kemudian dilakukan pemeriksaan spesifik SARS-CoV-2.²²

Pemeriksaan ulang perlu dilakukan untuk menentukan respons terapi seiring proses perbaikan klinis. Bila didapatkan perbaikan klinis dan hasil RT-PCR negatif 2 kali berturut turut dalam 2-4 hari negatif pasien dinyatakan sembuh.¹⁵

TATA LAKSANA

Prinsip tatalaksana secara keseluruhan menurut rekomendasi WHO yaitu: Triase : identifikasi pasien segera dan pisahkan pasien dengan *severe acute respiratory infection* (SARI) dan dilakukan dengan memperhatikan prinsip pencegahan dan pengendalian infeksi (PPI) yang sesuai, terapi suportif dan monitor pasien, pengambilan contoh uji untuk diagnosis laboratorium, tata laksana secepatnya pasien dengan hipoksemia atau gagal nafas dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), syok sepsis dan kondisi kritis lainnya.²⁰

Hingga saat ini tidak ada terapi spesifik anti virus nCoV 2019 dan anti virus corona lainnya. Beberapa peneliti membuat hipotesis penggunaan baricitinib, suatu inhibitor janus kinase dan regulator endositosis sehingga masuknya virus ke dalam sel terutama sel epitel alveolar. Pengembangan lain adalah penggunaan rendesivir yang diketahui memiliki efek antivirus RNA dan kombinasi klorokuin, tetapi keduanya belum mendapatkan hasil. Vaksinasi juga belum ada sehingga tata laksana utama pada pasien adalah terapi suportif disesuaikan kondisi pasien, terapi cairan adekuat sesuai kebutuhan, terapi oksigen yang sesuai derajat penyakit mulai dari penggunaan kanul oksigen, masker oksigen. Bila dicurigai terjadi infeksi ganda diberikan antibiotika spektrum luas. Bila terdapat perburukkan klinis atau penurunan kesadaran pasien akan dirawat di ruang isolasi intensif (ICU) di rumah sakit rujukan dengan alur seperti algoritma di bawah ini.^{15,20,23-25} Berdasarkan derajat penyakit maka COVID-19 dapat dilihat pada Tabel 1.

Salah satu yang harus diperhatikan pada tata laksana adalah pengendalian komorbid. Dari gambaran klinis pasien COVID-19 diketahui

komorbid berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas. Komorbid yang diketahui berhubungan dengan luaran pasien adalah usia lanjut, hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular dan penyakit serebrovaskular^{18,19}

PENCEGAHAN

Pencegahan utama adalah membatasi mobilisasi orang yang berisiko hingga masa inkubasi. Pencegahan lain adalah meningkatkan daya tahan tubuh melalui asupan makanan sehat, memperbanyak cuci tangan, menggunakan masker bila berada di daerah berisiko atau padat, melakukan olah raga, istirahat cukup serta makan makanan yang dimasak hingga matang dan bila sakit segera berobat ke RS rujukan untuk dievaluasi.^{11,15,22}

Hingga saat ini tidak ada vaksinasi untuk pencegahan primer. Pencegahan sekunder adalah segera menghentikan proses pertumbuhan virus, sehingga pasien tidak lagi menjadi sumber infeksi. Upaya pencegahan yang penting termasuk berhenti merokok untuk mencegah kelainan parenkim paru.^{11,15,22}

Pencegahan pada petugas kesehatan juga harus dilakukan dengan cara memperhatikan penempatan pasien di ruang rawat atau ruang intensif isolasi. Pengendalian infeksi di tempat layanan kesehatan pasien terduga di ruang instalasi gawat darurat (IGD) isolasi serta mengatur alur pasien masuk dan keluar. Pencegahan terhadap petugas kesehatan dimulai dari pintu pertama pasien termasuk triase. Pada pasien yang mungkin mengalami infeksi COVID-19 petugas kesehatan perlu menggunakan APD standar untuk penyakit menular. Kewaspadaan standar dilakukan rutin, menggunakan APD termasuk masker untuk tenaga medis (N95), proteksi mata, sarung tangan dan gaun panjang (*gown*).^{11,15,20,22,26}

PROGNOSIS

Hingga saat ini mortalitas mencapai 2% tetapi jumlah kasus berat mencapai 10%. Prognosis bergantung pada derajat penyakit, ada tidaknya komorbid dan faktor usia.

Tabel 1. Derajat penyakit infeksi COVID-19^{15,20}

Derajat Penyakit	Uraian
<i>Uncomplicated illness</i>	Pasien dengan gejala non-spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala dan nyeri otot. Perlu waspada pada usia lanjut dan <i>imunocompromised</i> karena gejala dan tanda tidak khas.
Pneumonia ringan	• Pasien dengan pneumonia dan tidak ada tanda pneumonia berat. • Anak dengan pneumonia ringan mengalami batuk atau kesulitan bernapas disertai napas cepat (frekuensi napas pada usia <2 bulan ≥ 60 x/menit; 2–11 bulan ≥ 50 x/menit; 1–5 tahun ≥ 40 x/menit) dan tidak ada tanda pneumonia berat.
Pneumonia berat	Pasien remaja atau dewasa dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas, ditambah satu dari berikut ini: frekuensi napas >30 x/menit, <i>distress</i> pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO₂) $<90\%$ pada udara kamar. Pasien anak dengan batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini: • Sianosis sentral atau SpO₂ $<90\%$; • <i>Distress</i> pernapasan berat (seperti mendengkur, tarikan dinding dada yang berat); • Tanda pneumonia berat: ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang. Tanda lain dari pneumonia yaitu: tarikan dinding dada, takipnea (pada usia <2 bulan ≥ 60 x/menit; 2–11 bulan ≥ 50 x/menit; 1–5 tahun ≥ 40 x/menit; dan >5 tahun ≥ 30 x/menit). Diagnosis ini berdasarkan klinis; pencitraan dada yang dapat menyingkirkan komplikasi.
<i>Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i>	• Onset: baru terjadi atau perburukan dalam waktu satu minggu. Pencitraan dada (CT scan toraks, atau ultrasonografi paru): opasitas bilateral, efusi pluera yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, kolaps paru, kolaps lobus atau nodul. • Penyebab edema: gagal napas yang bukan akibat gagal jantung atau kelebihan cairan. Perlu pemeriksaan objektif (seperti ekokardiografi) untuk menyingkirkan bahwa penyebab edema bukan akibat hidrostatik jika tidak ditemukan faktor risiko. Kriteria ARDS pada dewasa: • ARDS ringan: 200 mmHg $<PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg (dengan PEEP atau <i>continuous positive airway pressure</i> (CPAP) ≥ 5 cmH₂O, atau yang tidak diventilasi) • ARDS sedang: 100 mmHg $<PaO_2 / FiO_2 \leq 200$ mmHg dengan PEEP ≥ 5 cmH₂O, atau yang tidak diventilasi) • ARDS berat: $PaO_2 / FiO_2 \leq 100$ mmHg dengan PEEP ≥ 5 cmH₂O, atau yang tidak diventilasi) • Ketika PaO_2 tidak tersedia, $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ mengindikasikan ARDS (termasuk pasien yang tidak diventilasi) Kriteria ARDS pada anak berdasarkan <i>Oxygenation Index</i> dan <i>Oxygenatin Index</i> menggunakan SpO₂: • $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg atau $SpO_2 / FiO_2 \leq 264$: Bilevel <i>noninvasive ventilation</i> (NIV) atau CPAP ≥ 5 cmH₂O dengan menggunakan <i>full face mask</i> • ARDS ringan (ventilasi invasif): $4 \leq \text{Oxygenation Index (OI)} < 8$ atau $5 \leq \text{OSI} < 7,5$ • ARDS sedang (ventilasi invasif): $8 \leq \text{OI} < 16$ atau $7,5 \leq \text{OSI} < 12,3$ • ARDS berat (ventilasi invasif): $\text{OI} \geq 16$ atau $\text{OSI} \geq 12,3$
Sepsis	Pasien dewasa: Disfungsi organ yang mengancam nyawa disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap dugaan atau terbukti infeksi*. Tanda disfungsi organ meliputi: perubahan status mental/kesadaran, sesak napas, saturasi oksigen rendah, urin output menurun, denyut jantung cepat, nadi lemah, ekstremitas dingin atau tekanan darah rendah, Ptekie/purpura/<i>mottled skin</i>, atau hasil laboratorium menunjukkan koagulopati, trombositopenia, asidosis, laktat yang tinggi dan hiperbilirubinemia. Pasien anak: terhadap dugaan atau terbukti infeksi dan kriteria <i>systemic inflammatory response syndrome</i> (SIRS) ≥ 2, dan disertai salah satu dari suhu tubuh abnormal atau jumlah sel darah putih abnormal.
Syok septik	Pasien dewasa: hipotensi yang menetap meskipun sudah dilakukan resusitasi cairan dan membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan <i>mean arterial pressure</i> (MAP) ≥ 65 mmHg dan kadar laktat serum >2 mmol/L. Pasien anak: hipotensi (TDS $<$ persentil 5 atau >2 SD di bawah normal usia) atau terdapat 2-3 gejala dan tanda berikut: perubahan status mental/kesadaran; takikardia atau bradikardia (frekuensi nadi <90 x/menit atau >160 x/menit pada bayi dan HR <70 x/menit atau >150 x/menit pada anak); waktu pengisian kembali kapiler yang memanjang (>2 detik) atau vasodilatasi hangat dengan <i>bounding pulse</i>; takipnea; <i>mottled skin</i> atau ruam petekie atau purpura; peningkatan laktat; oliguria; hipertermia atau hipotermia.

Ket:

* Jika ketinggian lebih tinggi dari 1000 meter, maka faktor koreksi harus dihitung sebagai berikut: $PaO_2/FiO_2 \times \text{Tekanan barometrik}/760$ * Skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) nilainya berkisar dari 0 - 24 dengan menilai 6 sistem organ yaitu pernapasan (hipoksemia didefinisikan oleh PaO_2/FiO_2 rendah), koagulasi (trombosit rendah), hati (bilirubin tinggi), kardiovaskular (hipotensi), sistem saraf pusat (penurunan tingkat kesadaran dengan *Glasgow Coma Scale*), dan ginjal (urin output rendah atau kreatinin tinggi). Diindikasikan sebagai sepsis apabila terjadi peningkatan skor Sequential SOFA ≥ 2 angka. Diasumsikan skor awal adalah nol jika data tidak tersedia.

KESIMPULAN

Infeksi COVID-19 yang disebabkan virus corona baru merupakan suatu pandemik baru dengan penyebaran antar manusia yang sangat cepat. Derajat penyakit dapat bervariasi dari infeksi saluran napas atas hingga ARDS. Diagnosis ditegakkan dengan RT-PCR, hingga saat ini belum ada terapi antivirus khusus dan belum ditemukan vaksin untuk COVID-19. Diperlukan pengembangan mengenai berbagai hal termasuk pencegahan di seluruh dunia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ceraolo C, Giorgi FM. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *J Med Virol*. 2020;92:522–8.
2. Zhou P, Yang X, Wang X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579. 2020;270–3.
3. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12:135.
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-1 coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*. [PrePrint] 2020. [cited 14 February 2020] Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>
5. World Health Organization. Novel Coronavirus (COVID-19) Situation Report - 25. [Internet]. 2020 [cited 14 February 2020] Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200214-sitrep-25-covid-19.pdf?sfvrsn=61dda7d_2
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382:727-33.
7. World Health Organization. Getting your workplace ready for COVID-19. [Internet]. 2020 [cited 3 March 2020] Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/getting-workplace-ready-for-covid-19.pdf>
8. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 68. [Internet]. 2020 [cited 28 March 2020] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
9. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395:565-74.
10. Gao K, Nguyen DD, Wang R, Wei G. Machine intelligence design of 2019-nCoV drugs. *bioRxiv*. [PrePrint] 2020. [cited 14 February 2020]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927889v1.full.pdf+html>
11. Liu T, Hu J, Kang M, Lin L, Zhong H, Xiao J, et al. Transmission dynamics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *bioRxiv*. [Preprint] 2020. [cited 14 February 2020] Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.01.25.919787>.
12. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):P514-23.
13. De Salazar PM, Niehus R, Taylor A, Buckee CO, Lipsitch M. Using predicted imports of 2019-nCoV cases to determine locations that may not be identifying all imported cases. [PrePrint] 2020. [cited 14 February 2020]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.04.20020495>
14. World Health Organization. Global surveillance for human infection with novel Coronavirus (2019-nCoV). [Internet]. 2020 [cited 20 March 2020] Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(COVID-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(COVID-19))

15. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (P2P) Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Kesiapsiagaan Menghadapi Infeksi Novel Coronavirus (2019-nCoV). Available from: <https://covid19.kemkes.go.id/downloads/#.Xtva kWgzblU> [Accessed 30 January 2020]
16. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (P2P) Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19) Revisi ke 3. [Internet] 2020. [cited 14 February 2020] Available from: <https://covid19.kemkes.go.id/downloads/#.Xtva kWgzblU>
17. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. [Internet]. 2020 [cited 19 March 2020]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, Cina. *Lancet*. 2020;395:497-506.
19. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323:1061-9.
20. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Geneva: WHO, 2020.
21. Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Dela Cruz CS, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China. *J Am Med Assoc*. 2020;323:1092-3.
22. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (Ncov) infection is suspected. [Internet] 2020. [cited 19 March 2020]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331495>
23. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:P473-5.
24. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395;E30-1.
25. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30:269-71.
26. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control*. 2007;35:S65-S164.

Indeks Penulis

A

Andre Prawira Putra	66
Arulita Ika Fibriana	88

B

Bintang YM Sinaga	82
Budi Jefri	82

D

Diah Handayani	120
Dwi Rendra Hadi	120

E

Elisna Syahrudin	97
Erlina Burhan	120
Erni Mudhiati	97

F

Fathiyah Isbaniah	120
Fitri Indrawati	88

G

Garinda Alma Duta	75
-------------------	----

H

Heidy Agustin	120
---------------	-----

I

Indah Septiani	88
Isnin Anang Marhana	113

J

Jamal Zaini	97
Jerry Indra Setiawan	103

M

Mahalul Azam	88
Menaldi Rasmin	66
Mia Elhidsi	97
Mokhammad Mukhlis	113

P

Parluhutan Siagian	82
Putri Chairani Eyanoer	82

S

Suradi	103
--------	-----

T

Tri Wahyu Astuti	75
------------------	----

W

Wahju Aniwidyaningsih	66
-----------------------	----

Y

Yusup Subagio Sutanto	103
-----------------------	-----

Z

Zam Zam Firmansyah	75
--------------------	----

Indeks Subjek

A

AEC tipe II	75, 80
Angka tahan hidup 1 tahun	97-101

B

Biopsi forsep	113-114, 116
Bronkoskopi diagnostik	66-70, 73, 113

C

COVID-19	120-130
----------	---------

D

Depresi	88-95
---------	-------

F

Foto toraks	82-86
-------------	-------

H

Hipoksemia	66-73
------------	-------

K

Kanker paru karsinoma bukan sel kecil	113-114
KL-6/MUC	75-81
KVP	103-111

L

Limfosit	75-80
----------	-------

M

MAGE-A3	113-118
<i>Multi-drug-resistance</i>	88

N

Neutrophil	75, 77-80
------------	-----------

P

Pandemi	120-121, 128
Pasar burung	75-80
Penyelam bukan profesional	103, 109-110
Penyelam profesional	103-111
Potong lintang	88-89, 93

S

SARS-CoV-2	120,126
------------	---------

T

Tuberkulosis	88-89, 95
Tuberkulosis paru	82
Tumor ganas	97
Tumor paru	66-67, 69-73
Tumor sel germinal mediastinum	97-101

V

VEP ₁	103-111
VEP ₁ /KVP	103-104, 106-111
Vitamin C	82-87



9 772620 316267