

JURNAL

# RESPIROLOGI

INDONESIA

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



Perbandingan antara Faktor Risiko Candidiasis Invasif dan 1,3- $\beta$ -D-Glucan pada Pasien Pneumonia Sepsis

Pengaruh Rehabilitasi Paru terhadap Durasi Sulih Antibiotik, Kadar Interleukin-10 dan Nilai Arus Puncak Ekspirasi pada Pasien Pneumonia Komunitas Rawat Inap

Pengaruh Pemberian Thymoquinone terhadap Kadar Interleukin-8, Nilai %VEP<sub>1</sub> dan Skor CAT pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil

Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) dalam Darah Pasien Tuberkulosis Paru dengan Penyakit Diabetes Melitus, Tuberkulosis Paru Tanpa Diabetes Melitus dan Orang Sehat di Medan

Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Waktu Konversi Sputum pada Pasien TB-MDR yang Menjalani Pengobatan dengan Panduan Jangka Pendek di RSUP H. Adam Malik, Medan

Perbandingan Sensitivitas Nilai Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR) Cairan Pleura dan Serum pada Pasien Efusi Pleura Eksudatif

Pengaruh Latihan Ekstremitas Bawah terhadap Skala Borg pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Faktor Risiko Kejadian Pneumonia Sangat Berat pada Anak

Asma pada Kehamilan: Mekanisme dan Implikasi Klinis

Asma Kerja pada Tenaga Kesehatan di Rumah Sakit

# 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  
Agus Dwi Susanto

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

Fanny Fachrucha

### **Wakil Pemimpin Redaksi**

Winariani

### **Anggota Redaksi**

Feni Fitriani  
Amira Permatasari Tarigan  
Jamal Zaini  
Farih Raharjo  
Mia Elhidsi  
Ginangjar Arum Desianti  
Irandi Putra Pratomo

### **Sekretariat**

Nindy Audia Nadira  
Suwondo  
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI  
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

### **Alamat Redaksi**

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung  
Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845  
Email : [editor@jurnalrespirologi.org](mailto:editor@jurnalrespirologi.org)  
Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

### **Diterbitkan Oleh**

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)  
Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

### **Jurnal Respirologi Indonesia**

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

## Petunjuk bagi Penulis

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

### Petunjuk pengiriman makalah

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

### Penulisan makalah

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

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

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

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

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

Contoh cara menuliskan rujukan

#### **Buku**

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

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

#### **Buku dengan editor**

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

#### **Jurnal**

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

#### **Tesis**

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

#### **Organisasi sebagai sumber**

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

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

#### **Materi Elektronik**

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

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

## Instruction for Authors

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

### Paper submission

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

### Paper preparation

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

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

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

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

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

The examples of references :

#### **Book**

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

#### **Book with editor**

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

#### **Journal**

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

#### **Thesis**

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

#### **Organization resources**

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

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

#### **Electronic resources**

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

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

# Surat Pernyataan Persetujuan Publikasi Artikel

Saya/kami yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : .....

Institusi : .....

Alamat : .....

No Telp /HP : .....

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

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

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

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

....., .....

(Penulis)

# JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

VOLUME 40, NOMOR 4, Oktober 2020

---

## DAFTAR ISI

---

### Artikel Penelitian

- Perbandingan antara Faktor Risiko Candidiasis Invasif dan 1,3- $\beta$ -D-Glucan pada Pasien Pneumonia Sepsis 192  
*Dwi Rosa Eka Agustina, Ungky Agus Setyawan, Teguh Rahayu Sartono*
- Pengaruh Rehabilitasi Paru terhadap Durasi Sulih Antibiotik, Kadar Interleukin-10 dan Nilai Arus Puncak Ekspirasi pada Pasien Pneumonia Komunitas Rawat Inap 198  
*Mariyatul Khtiayah, lin Noor Chozin, Suryanti Dwi Pratiwi, Rahmad, Harun Al Rasyid*
- Pengaruh Pemberian Thymoquinone terhadap Kadar Interleukin-8, Nilai %VEP<sub>1</sub> dan Skor CAT Pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil 210  
*Levana Kasumadewi, Suradi, Ana Rima Setijadi*
- Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) dalam Darah Pasien Tuberkulosis Paru dengan Penyakit Diabetes Melitus, Tuberkulosis Paru Tanpa Diabetes Melitus dan Orang Sehat di Medan 219  
*Eka Suhartika, Zainuddin Amir, Bintang Yinke Magdalena Sinaga, Putri C Eyanoeer*
- Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Waktu Konversi Sputum pada Pasien TB-MDR yang Menjalani Pengobatan dengan Panduan Jangka Pendek di RSUP H. Adam Malik, Medan 225  
*Diana Santy, Parluhutan Siagian, Bintang Yinke Magdalena Sinaga, Putri C Eyanoeer*
- Perbandingan Sensitivitas Nilai Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR) Cairan Pleura dan Serum pada Pasien Efusi Pleura Eksudatif 232  
*Indra Barata, Zainuddin Amir, Parluhutan Siagian, Putri C Eyanoeer, Zulfikar Lubis*
- Pengaruh Latihan Ekstremitas Bawah terhadap Skala Borg pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik 238  
*Ghamal Arif Hanafiah, Amira P Tarigan, Pandiaman Pandia, Putri C Eyanoeer*
- Faktor Risiko Kejadian Pneumonia Sangat Berat pada Anak 243  
*Retno Asih Setyoningrum, Hedi Mustiko*
- ### Tinjauan Pustaka
- Asma pada Kehamilan: Mekanisme dan Implikasi Klinis 251  
*Triya Damayanti, Sri Pudyastuti*
- Asma Kerja pada Tenaga Kesehatan di Rumah Sakit 262  
*Rahmad Budianto, Tri Wahyu Astuti*



# PERBANDINGAN ANTARA FAKTOR RISIKO CANDIDIASIS INVASIF DAN 1,3 $\beta$ -D-GLUCAN PADA PASIEN PNEUMONIA SEPSIS

Dwi Rosa Eka Agustina<sup>1</sup> Ungky Agus Setyawan<sup>1</sup> Teguh Rahayu Sartono<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

## Abstrak

**Latar belakang:** Candidiasis invasif (CI) terjadi pada pasien immunocompromised dan imunokompeten. Infeksi tersebut termasuk dalam infeksi aliran darah ke-4 di ICU. Pemilihan karakteristik pasien berdasarkan faktor risiko dalam pemeriksaan 1,3- $\beta$ -D-Glucan (BDG) memberikan nilai pembelajaran dalam penapisan CI. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai perbandingan faktor risiko CI dan kadar BDG dengan titik potong  $\geq 80$  pg/dl.

**Metode:** Penelitian potong lintang ini dilakukan pada 40 pasien pneumonia sepsis di ICU yang memiliki faktor risiko CI (kolonisasi multifokal, antibiotik spektrum luas, penggunaan kortikosteroid jangka panjang, dan status limfosit) di RSUD Saiful Anwar Malang.

**Hasil:** Terdapat 40 pasien dengan faktor risiko CI memiliki BDG positif, tetapi hanya 1 pasien (2,5%) memiliki candidemia dan 14 pasien (35%) memiliki Candida sp dari hasil biakan sputum. Perbandingan kadar BDG antara kelompok yang menggunakan antibiotik spektrum luas dan yang tidak adalah bermakna ( $P=0,020$ ). Regresi linier Rank Spearman pada limfosit  $<1.200$  sel/ $\text{mm}^3$  terhadap kadar BDG memiliki korelasi positif ( $r=2,7\%$ ,  $P=0,880$ ) sedangkan regresi linier pada limfosit  $\geq 1.200$  sel/ $\text{mm}^3$  memiliki korelasi negatif ( $r=-32,1\%$ ,  $P=0,428$ ).

**Kesimpulan:** Pasien pneumonia sepsis dengan faktor risiko Candida di ICU dapat memiliki superinfeksi dengan CI. Penggunaan antibiotik spektrum luas lebih mempengaruhi kadar BDG dibandingkan faktor risiko lain. (*J Respir Indo.* 2020; 40(4): 192-7)

**Kata kunci:** 1,3- $\beta$ -D-Glucan, sepsis, pneumonia, candidiasis invasif, faktor risiko

## THE COMPARISON BETWEEN RISK FACTORS OF INVASIVE CANDIDIASIS AND 1,3 $\beta$ -D-GLUCAN IN SEPTIC PNEUMONIA

### Abstract

**Background:** Invasive candidiasis (IC) occurs in immunocompromised and immunocompetent patients. It represents the 4th bloodstream infection in the ICU. Selection of patient characteristics based on risk factors in the 1,3 $\beta$ -D-Glucan (BDG) examination provided a learning value in IC screening. The aim of this study was to assess the comparison of risk factors for IC and BDG levels using a cut off value of  $\geq 80$  pg/dl.

**Method:** this cross-sectional study was conducted in 40 patients with septic pneumonia in ICU who had the risk factors of IC (multifocal colonization, broad-spectrum antibiotics, long term use of corticosteroids, and lymphocyte status) at Saiful Anwar Malang General Hospital.

**Results:** There were 40 patients with risk factors of IC had positive BDG, but only 1 patient (2,5%) had candidemia and 14 patients (35%) had Candida sp from sputum culture. Comparison of BDG levels between group which used broad-spectrum antibiotics and those that did not was significant ( $P=0.020$ ). Rank Spearman linear regression of the lymphocyte  $<1.200$  cells/ $\text{mm}^3$  on BDG levels had a positive correlation ( $r=2.7\%$ ,  $P=0.880$ ) while linear regression of the lymphocyte  $\geq 1.200$  cells/ $\text{mm}^3$  had a negative correlation ( $r=-32.1\%$ ,  $P=0.428$ ).

**Conclusion:** Septic pneumonia patients with Candida risk factors in the ICU might have superinfection with IC. The use of broad-spectrum antibiotics affected BDG levels more significant than other risk factors. (*J Respir Indo.* 2020; 40(4): 192-7)

**Keywords:** 1,3- $\beta$ -D-Glucan, sepsis, pneumonia, invasive candidiasis, risk factors

## PENDAHULUAN

*Candidiasis* invasif (CI) berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi terutama di ICU. *Candidemia* merupakan penyebab CI tersering dan dilaporkan merupakan penyebab dari infeksi aliran darah ke-4 dan ke-7 di Amerika Serikat serta Eropa.<sup>1</sup> *Candida albicans* merupakan spesies *Candida* yang dihubungkan dengan infeksi nosokomial CI di seluruh dunia. Isolasi dari *Candida* ditemukan 18-56% pada pasien yang diintubasi dan 57% pada kasus pneumonia bakterial. Peningkatan insiden dari CI disebabkan oleh penggunaan antibiotik spektrum luas dan agen immunosupresif, perawatan lama di rumah sakit serta ICU, diabetes, infeksi nosokomial bakteri, pembedahan, prosedur intra-abdomen, pankreatitis, ventilasi mekanis, nutrisi parenteral total, penggunaan alat medis seperti kateter vena sentral dan *shunt*, transplantasi serta kondisi *immunocompromised* seperti keganasan.<sup>2,3</sup>

Manifestasi klinis dari CI di ICU serupa dengan infeksi bakteri. Meskipun demikian, terdapatnya *Candida* pada sampel saluran nafas dapat merupakan bagian dari kolonisasi multifokal.<sup>2</sup> Ada beberapa skor prediksi seperti *Candida score*, indeks kolonisasi dan Ostrosky-Zeichner yang dapat mendiagnosis *possible* CI.<sup>4</sup> Baku emas untuk mendiagnosis CI adalah biakan darah, biakan cairan steril lain atau histopatologi, namun sensitivitasnya rendah (biasanya <50%) dan waktu untuk pertumbuhan jamur panjang. Metode non-biakan memberikan kesempatan untuk intervensi dini terutama pada pasien yang berisiko.<sup>5</sup> Pada *Surviving Sepsis Campaign Guidelines* 2012, penggunaan 1,3- $\beta$ -D-Glucan (BDG) diberikan rekomendasi 2B untuk diagnosis CI.<sup>6</sup> Pada penelitian Posteraro, kinerja BDG dengan kadar 80 pg/dl memiliki sensitivitas 92,9%, spesifisitas 93,7%, PPV 72,7% dan NPV 98,7%. Pemeriksaan BDG juga memiliki akurasi yang lebih baik dibandingkan dengan *Candida score*  $\geq 3$  dan indeks kolonisasi.<sup>7</sup>

Oleh karena manifestasi klinis jamur tidak spesifik, diagnosis dan tata laksana dari CI masih menjadi tantangan. Deteksi dini berdasarkan prediksi klinis dan pemeriksaan non-biakan dapat

meningkatkan luaran dari komplikasi terkait perawatan kesehatan. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan antara faktor risiko CI dengan kadar BDG serum menggunakan titik potong 80 pg/dl.

## METODE

### Pengumpulan Pasien dan Spesimen

Penelitian ini bersifat potong lintang yang dilakukan di perawatan intensif rumah sakit pendidikan tersier (RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang) pada bulan Juli 2018 hingga Februari 2019. Populasi dari penelitian ini adalah pasien dengan pneumonia kondisi sepsis berdasarkan nilai qSOFA dan SOFA  $\geq 2$ . Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik RSUD Dr. Saiful Anwar. Semua pasien dengan pneumonia kondisi sepsis yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam penelitian, meliputi: 1) Usia  $\geq 18$  tahun; 2) memiliki risiko CI, yaitu: kolonisasi multifokal, penggunaan antibiotik spektrum luas, penggunaan kortikosteroid jangka panjang, dan status limfosit; serta 3) pasien dan/atau keluarga pasien bersedia dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah pasien yang telah terdiagnosis CI sebelumnya dan telah memperoleh antijamur, pasien yang menjalani *renal replacement therapy*; dan pasien dengan riwayat pemberian albumin atau produk immunoglobulin.

### Definisi Pneumonia, Kondisi Sepsis dan Faktor Risiko Candidiasis Invasif

Pneumonia didefinisikan sebagai: a) demam  $>38,8^{\circ}\text{C}$  atau memiliki riwayat demam atau hipotermia  $<36^{\circ}\text{C}$ ; b) leukopenia (sel darah putih  $<5.000 \text{ sel/mm}^3$ ) atau leukositosis ( $>10.000 \text{ sel/mm}^3$ ); c) sekret trakeobronkial purulen; d) suara napas bronkial atau ronki; e) degradasi pertukaran gas; dan f) infiltrat baru dan persisten pada foto toraks.<sup>8</sup> Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi akibat respons pejamu terhadap infeksi. Disfungsi organ dapat diidentifikasi sebagai perubahan akut dari total nilai qSOFA atau SOFA  $\geq 2$  akibat infeksi.<sup>9</sup> Kolonisasi multifokal didefinisikan sebagai terdapatnya bukti jamur dari tempat yang tidak steril seperti urin, sputum, bilasan bronkoalveolar, atau

swab membran mukus.<sup>7</sup> Antibiotik spektrum luas merupakan antibiotik yang bekerja baik pada gram positif dan gram negatif.<sup>10</sup> Limfopenia didefinisikan sebagai total limfosit absolut <1.200 sel/mm<sup>3</sup>.<sup>11</sup>

**Evaluasi BDG dan Biakan Darah**

Sampel darah vena dan biakan darah dikumpulkan pada saat awal pemeriksaan untuk penyakit dasar yaitu pneumonia sepsis. Evaluasi BDG dilakukan dengan *Sincere Biotech assay*. Sampel BDG disimpan pada suhu -20°C dalam kulkas di laboratorium klinik RS Saiful Anwar dan pemeriksaan dilakukan sesuai dengan rekomendasi pabrik. Titik potong ≥80 pg/dl digunakan untuk mendiagnosis *candidemia* dibanding bakteremia. Hal ini serupa dengan penelitian Marinez-Jimenez, dkk. (sensitivitas 84%, spesifisitas 92%, PPV 87%, NPV 90%).<sup>12</sup>

**Analisis Statistik**

Analisis dilakukan menggunakan SPSS versi 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Data demografik dan karakteristik klinis pasien diuji dengan analisis univariat, uji Chi-Square, ANOVA atau Mann-Whitney. Korelasi variabel numerik dari faktor risiko Candida (status limfosit) dan kadar BDG diuji dengan Rank Spearman. Perbandingan antara kelompok faktor risiko dan kadar BDG diuji dengan *independent t-test*.

**HASIL**

Terdapat 40 sampel pasien pneumonia sepsis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Seluruh sampel memiliki hasil BDG positif yaitu ≥80 pg/dl, dengan 14 sampel (35%) memiliki *Candida sp.* dari hasil biakan sputum, tetapi hanya satu sampel yang memiliki *candidemia* (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Klinis

Karakteristik	n	%	Rerata BDG (pg/dl)	P	
<b>Usia (tahun)</b>					
• 18-64	30	75	426,25	±449,72	0,806
• ≥65	10	25	386,25	±416,42	
<b>Jenis Kelamin</b>					
• Laki-laki	28	70	383,69	±421,50	0,230
• Perempuan	12	30	492,21	±480,73	
<b>Pneumonia</b>					
• CAP	34	85	412,579	454,502	0,479
• HAP	4	10	236,343	211,760	
• VAP	2	5	838,455	12,070	

Karakteristik	n	%	Rerata BDG (pg/dl)	P	
<b>DM</b>					
• Negatif	30	75	396,97	±476,80	0,635
• Positif	10	25	474,09	±298,22	
<b>HIV</b>					
• Negatif	35	87,5	437,21	±449,98	0,429
• Positif	5	12,5	269,50	±328,07	
<b>PPOK</b>					
• Negatif	22	55	370,88	±378,71	0,475
• Positif	18	45	471,70	±504,42	
<b>Oral thrush</b>					
• Negatif	24	60	457,06	±444,20	0,476
• Positif	16	40	355,03	±432,04	
<b>Biakan sputum</b>					
• Gram negatif	17	42,5	527,59	±556,68	0,286
• Gram positif	9	22,5	239,83	±144,27	
• <i>Candida sp</i>	14	35	394,46	±373,72	
<b>Biakan darah</b>					
• Negatif	34	85	370,80	±411,99	0,219
• Gram negatif	3	7,5	533,33	±354,52	
• Gram positif	3	7,5	814,28	±706,65	
• <i>Candida sp</i>	1	2,5	1.512,98	.	

Kami membandingkan setiap kelompok dari faktor risiko CI dan kadar BDG menggunakan Mann-Whitney (Tabel 2). Kadar rerata BDG serum pada kelompok yang memiliki kolonisasi multifokal adalah 534,95±561,80, dan pada kedua kelompok yang tidak memiliki kolonisasi multifokal adalah 479,16±509,20. Perbandingan kadar BDG pada kelompok tersebut tidak bermakna (P=0,630).

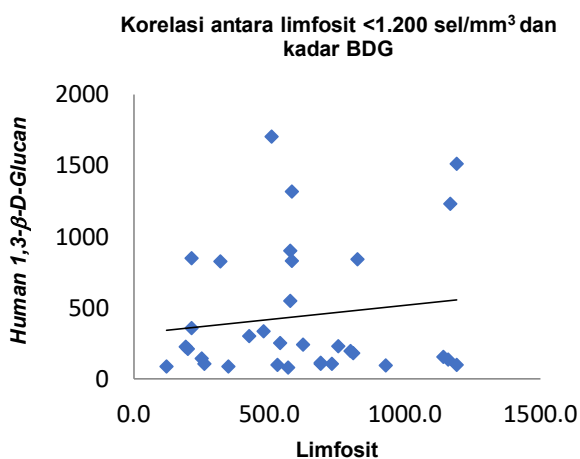
Kadar rerata BDG pada kelompok yang menggunakan antibiotik spektrum luas adalah 784,69±517,87 dan pada kelompok yang tidak menggunakan antibiotik spektrum luas pada saat *baseline* adalah 392,19±480,59. Perbandingan kadar BDG pada kedua kelompok tersebut bermakna (P=0,002).

Selanjutnya, kadar rerata BDG pada kelompok yang menggunakan kortikosteroid jangka panjang adalah 435,88±529,50 dan pada kelompok yang tidak menggunakan kortikosteroid jangka panjang adalah 516,53±513,12. Perbandingan kadar BDG pada kedua kelompok tersebut tidak bermakna (P=0,376). Kadar rerata BDG pada kelompok dengan status limfosit <1.200 sel/mm<sup>3</sup> adalah 529,40±543,50, dan pada kelompok dengan status limfosit ≥1.200 sel/mm<sup>3</sup> adalah 306,06±296,25. Perbandingan kadar BDG pada kedua kelompok limfosit tidak bermakna (P=0,485).

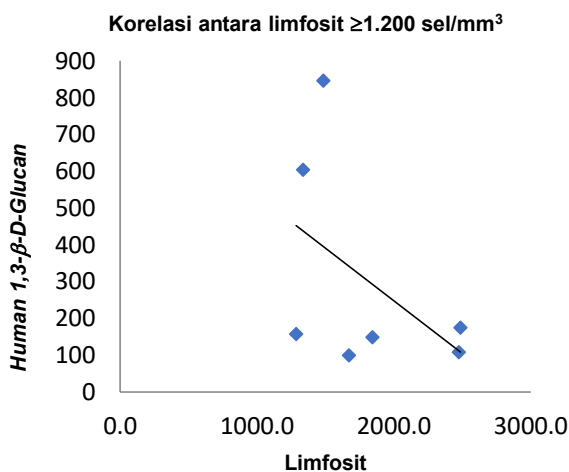
Tabel 2. Perbandingan Faktor Risiko Candidiasis Invasif dan Kadar BDG

Variabel	Kelompok	N	Rerata (pg/dl)	p
Kolonisasi Multifokal	Tidak ada	32	479,16±509,20	0,630
	Ada	8	534,95±561,80	
Antibiotik Spektrum Luas	Tidak pernah	30	392,19±480,59	0,020
	Pernah	10	784,69±517,87	
Kortikosteroid Jangka Panjang	Tidak pernah	26	516,53±513,12	0,376
	Pernah	14	435,88±529,50	
Status limfosit	<1.200	33	529,40±543,50	0,485
	≥1.200	7	306,06±296,25	

Korelasi antara limfosit <1.200 sel/mm<sup>3</sup> dan kadar BDG (Gambar 1) menunjukkan hasil dengan korelasi positif ( $r=2,7\%$ ) tetapi tidak bermakna ( $P=0,880$ ). Korelasi antara limfosit  $\geq 1.200$  sel/mm<sup>3</sup> (Gambar 2) menunjukkan korelasi negatif ( $r=32,1\%$ ) tetapi tidak bermakna ( $P=0,428$ ).



Gambar 1. Korelasi antara Limfosit <1.200 sel/mm<sup>3</sup> dan Kadar BDG



Gambar 2. Korelasi antara Limfosit  $\geq 1.200$  sel/mm<sup>3</sup> dan Kadar BDG

## PEMBAHASAN

Pada penelitian potong lintang ini, seluruh pasien sepsis pneumonia dengan faktor risiko CI memiliki kadar BDG positif  $\geq 80$  pg/dl. Beberapa faktor risiko CI di antaranya terdapat kolonisasi, penggunaan antibiotik spektrum luas, pembedahan intra-abdomen, pemberian agen immunosupresif, steroid, nutrisi parenteral, ventilasi mekanis, neoplasma padat, *prolonged ICU stay*, dan lain-lain. Meskipun demikian, hanya 4 faktor risiko yang diamati pada penelitian ini.<sup>4</sup> Hal ini sejalan dengan penelitian Leon, dkk. yang membuktikan manfaat dari BDG sebagai alat diagnostik CI.<sup>4</sup>

Rerata kadar BDG dalam perbandingan dari kelompok kolonisasi multifokal tidak bermakna, tetapi kedua kelompok tersebut memiliki kadar BDG positif. Del Bono, dkk. melaporkan bahwa beberapa pasien dengan kelompok kolonisasi multifokal lebih sering memiliki BDG positif (26%) daripada kelompok tanpa kolonisasi multifokal dan kelompok tanpa *candidemia*.<sup>13</sup> Posteraro, dkk. juga menunjukkan 10 dari 13 pasien dengan kadar BDG positif yang menunjukkan *proven* CI memiliki *Candida score*  $\geq 3$ . Kolonisasi oleh jamur tidak meningkatkan konsentrasi BDG, tetapi BDG dapat masuk ke dalam sirkulasi melalui mukosa pernapasan yang rusak dan menyebabkan hasil yang positif.<sup>7</sup>

Rerata kadar BDG terhadap perbandingan dari kelompok antibiotik adalah bermakna. *Candidemia* terjadi pada 70-80% pasien dengan penggunaan antibiotik spektrum luas. Terdapat beberapa penelitian seperti Pittet, dkk. tahun 1994; Dupont, dkk. tahun 2003; Paphitou, dkk. tahun 2005; Ostrosky-Zeichner, dkk. tahun 2011 dan Hermsen, dkk. tahun 2011 yang menggunakan komponen antibiotik spektrum luas sebagai faktor prediksi untuk CI.<sup>4</sup> Positif palsu pada BDG dapat terjadi pada pasien yang mendapatkan antibiotik beta laktam.<sup>14</sup>

Rerata kadar BDG terhadap perbandingan dengan kelompok kortikosteroid jangka panjang tidak bermakna, tetapi kedua kelompok memiliki kadar BDG yang positif. Glukokortikoid meningkatkan adhesi dari *Candida sp.* ke sel epitel. Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa glukokortikoid

meningkatkan *Candida albicans* dalam saluran pencernaan dan secara tidak langsung terjadi translokasi dari *Candida albicans* dari gastrointestinal ke dalam aliran darah.<sup>15</sup> Leon, dkk. melaporkan bahwa kortikosteroid tidak menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kadar BDG.<sup>16</sup> Stuck, dkk. melaporkan bahwa risiko infeksi jamur berhubungan dengan prednison *dose dependent*.<sup>17</sup>

Rerata kadar BDG terhadap perbandingan dengan kelompok status limfosit tidak bermakna, tetapi kedua kelompok memiliki kadar BDG yang positif. Peningkatan kadar BDG pada kondisi limfosit  $\geq 1.200$  sel/mm<sup>3</sup> atau pada pejamu yang imunokompeten dapat terjadi. Jamur dapat terhindar dari sistem imun alamiah dengan memicu sitokin anti-inflamasi.<sup>18</sup> Fleming, dkk. menyatakan bahwa kelompok risiko menengah/*intermediate* dengan insidens penyakit jamur invasif berkisar 10% pada pasien yang memiliki limfopenia selama <3 minggu.<sup>19</sup> Kadar BDG terhadap limfopenia memiliki korelasi positif tetapi tidak bermakna. Koga, dkk. menunjukkan bahwa kadar BDG tidak merefleksikan derajat keparahan dari penyakit, tetapi Shimizu, dkk. melaporkan bahwa kadar BDG dapat berkaitan dengan prognosis yang buruk pada pasien *immunocompromised*.<sup>20</sup> Di sisi lain, BDG terhadap kadar limfosit  $\geq 1.200$  sel/mm<sup>3</sup> memiliki korelasi negatif dan tidak bermakna. Hal ini karena CI lebih sering terjadi pada pejamu yang *immunocompromised*. Jaijakul, dkk. melaporkan bahwa *negative slope* dari kadar BDG menunjukkan respons yang baik terhadap terapi antijamur.<sup>21</sup>

## KESIMPULAN

Terdapat perbedaan kadar BDG yang bermakna pada kelompok yang mendapatkan antibiotik. Meskipun ditemukan bahwa faktor risiko lain tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap kadar BDG, kadar BDG di semua kelompok memiliki hasil yang positif. Seperti yang kita ketahui, BDG sensitif dalam mendeteksi infeksi jamur invasif, tetapi kurang spesifik. Walaupun BDG assay ini mahal dan tidak semua insitusi mampu memiliki pemeriksaan ini, BDG tampaknya dapat diandalkan

sebagai salah satu penunjang diagnostik. Kadar BDG harus diinterpretasikan dengan data klinis oleh dokter yang berpengalaman.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur. J. Intern. Med.* 2016;34:21-8.
2. Shamim S, Agarwal A, Ghosh BK, Mitra M. Fungal pneumonia in intensive care unit: when to suspect and decision to treatment: a critical review. *J Assoc Chest Physicians.* 2015;3(2):41.
3. Bongomin F, Gago S, Oladele R, Denning D. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J. Fungi.* 2017;3(4):57.
4. Ahmed A, Azim A, Baronia AK, Marak KR, Gurjar M. Risk prediction for invasive candidiasis. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18(10):682.
5. Mikulska M, Furfaro E, Viscoli C. Non-cultural methods for the diagnosis of invasive fungal disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(1):103-17.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165-228.
7. Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, Torelli R, Pennisi MA, Bello G, Maviglia R, Fadda G, Sanguinetti M, Antonelli M. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan assay, Candida score, and colonization index. *Crit Care.* 2011;15(5):R249.
8. PDPI. Pneumonia Komunitas. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Balai Penerbit FK UI. Jakarta. 2014.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM,

- Hotchkiss RS. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
10. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1445-56.
11. Monneret G, Venet F, Kullberg BJ, Netea MG. ICU-acquired immunosuppression and the risk for secondary fungal infections. *Med. Mycol.* 2011;49(Supplement\_1):S17-23.
12. Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Valerio M, Alonso R, Martos C, Guinea J, et al. Candida biomarkers in patients with candidaemia and bacteraemia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015;70(8):2354-61.
13. Del Bono V, Delfino E, Furfaro E, Mikulska M, Nicco E, Bruzzi P, et al. Clinical performance of the (1, 3)- $\beta$ -d-glucan assay in early diagnosis of nosocomial Candida bloodstream infections. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011;18(12):2113-7.
14. Liss B, Cornely OA, Hoffmann D, Dimitriou V, Wisplinghoff H. 1, 3- $\beta$ -d-Glucan contamination of common antimicrobials—authors' response. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016;71(10):2997-9.
15. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infection *Lancet*. 2003;362(9398):1828-38.
16. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, Balasini C, Utande-Vázquez A, de Molina FJ, Blasco-Navalproto MA, López MJ. Usefulness of the “Candida score” for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit. Care Med*. 2009;37(5):1624-33.
17. Migita K, Sasaki Y, Ishizuka N, Arai T, Kiyokawa T, Suematsu E, Yoshimura M, Kawabe Y, Matsumura R, Akagawa S, Mori S. Glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with newly diagnosed autoimmune disease. *Medicine*. 2013;92(5):285.
18. Badiie P, Zare M. Consideration of Invasive Fungal Infections in Immunocompetent Hosts. *Arch. Clin. Infect. Dis*. 2017;12(4).
19. Patterson TF, Donnelly JP. New Concepts in Diagnostics for Invasive Mycoses: Non-Culture-Based Methodologies. *J. Fungi*. 2019;5(1):9.
20. Koga M, Koibuchi T, Kikuchi T, Nakamura H, Miura T, Iwamoto A, et al. Kinetics of serum  $\beta$ -D-glucan after *Pneumocystis pneumonia* treatment in patients with AIDS. *Intern. Med. J.* 2011;50(13):1397-401.
21. Jaijakul S, Vazquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L. (1, 3)- $\beta$ -D-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin. Infect. Dis*. 2012;55(4):521-6.

# PENGARUH REHABILITASI PARU TERHADAP DURASI SULIH ANTIBIOTIK, KADAR INTERLEUKIN-10 DAN NILAI ARUS PUNCAK EKSPIRASI PADA PASIEN PNEUMONIA KOMUNITAS RAWAT INAP

Mariyatul Khtiptyah<sup>1</sup> lin Noor Chozin<sup>1</sup> Suryanti Dwi Pratiwi<sup>1</sup> Rahmad<sup>2</sup> Harun Al Rasyid<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

<sup>2</sup> SMF Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

<sup>3</sup> Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

## Abstrak

**Latar belakang:** Pneumonia merupakan peradangan akut parenkim paru dan menduduki urutan ketiga dari 30 penyebab kematian dunia. World Health Organization (WHO) memperkirakan kematian akibat pneumonia 1,6 juta jiwa setiap tahun. Durasi sulih antibiotik yang lama berhubungan dengan peningkatan angka morbiditas, infeksi nosokomial dan biaya. Penelitian ini bertujuan menilai pengaruh rehabilitasi paru dengan durasi sulih antibiotik dan kadar interleukin-10 (IL-10) pasien pneumonia komunitas rawat inap ruang non intensif sehingga rehabilitasi paru dapat rutin dilakukan sebagai terapi penunjang.

**Metode:** Penelitian dilakukan pada Mei-November 2019 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Sampel penelitian terdiri dari 40 pasien pneumonia komunitas rawat inap ruang non-intensif, dibagi menjadi 2 kelompok yang terdiri dari 20 orang setiap kelompok. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik consecutive simple random sampling. Pada kelompok perlakuan dilakukan rehabilitasi paru, yaitu latihan napas, teknik batuk efektif, tepuk tangan, drainase postural dan latihan otot pernafasan dengan alat insentif spirometri. Tindakan rehabilitasi paru dilakukan oleh Departemen Rehabilitasi Medik RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian ini juga mengukur kadar IL-10 dan APE pada hari nol dan kelima perawatan.

**Hasil:** Durasi sulih antibiotik yang mendapat rehabilitasi medik lebih singkat 5,05 hari ( $P < 0,001$ ). Kadar IL-10 kelompok terapi konvensional sebelum terapi 20,76 pg/ml dan setelah terapi 18,33 pg/ml ( $P = 0,852$ ). Kadar IL-10 kelompok yang mendapatkan terapi konvensional juga rehabilitasi medis sebelum perlakuan 27,38 pg/ml dan setelah perlakuan 13,74 pg/ml ( $P = 0,135$ ). Kadar IL-10 hari kelima antara kedua kelompok ( $P = 0,779$ ). Nilai APE kelompok terapi konvensional dan terapi konvensional juga rehabilitasi medis didapatkan peningkatan nilai APE secara bermakna ( $P < 0,001$ ), sedangkan nilai APE hari kelima antara kedua kelompok ( $P = 0,164$ ).

**Kesimpulan:** Rehabilitasi paru sebagai terapi penunjang bisa mempendek durasi sulih antibiotik lebih cepat sebesar 2.21 hari. Terdapat penurunan IL-10 pada hari kelima dibandingkan hari nol pada kedua kelompok tetapi tidak bermakna. Didapatkan peningkatan bermakna nilai APE hari kelima dibandingkan hari nol pada kedua kelompok namun nilai APE hari kelima antara kedua kelompok tidak bermakna. (*J Respir Indo. 2020; 40(4): 198-209*)

**Kata kunci:** pneumonia komunitas, interleukin-10, durasi sulih antibiotik, fisioterapi dada

## THE EFFECT OF PULMONARY REHABILITATION ON THE DURATION OF ANTIBIOTIC SWITCHES, IL-10 LEVELS AND PEFR VALUES IN HOSPITALIZED COMMUNITY PNEUMONIA PATIENTS

### Abstract

**Background:** Pneumonia is an acute inflammation of the lung parenchyma and ranked third of 30 causes of death in the world. WHO estimates the death caused by pneumonia is 1.6 million per year. Long duration of antibiotic switches is associated with increased morbidity, nosocomial infections and costs of healthcare. This study aims to assess the effect of pulmonary rehabilitation with the duration of antibiotic switches and interleukin-10 (IL-10) levels of pneumonia patients in non-intensive care thus pulmonary rehabilitation can be routinely use as adjuvant therapy.

**Methods:** The study was conducted in May-November 2019 at Saiful Anwar Hospital Malang, with 40 pneumonia patients in the non-intensive care and divided in two groups which contains of 20 patients. This study uses consecutive simple random sampling. In treatment group, pulmonary rehabilitation consists of breathing exercise, effective cough techniques, clapping, postural drainage and breathing muscle exercises with spirometry incentive tools. The pulmonary rehabilitation treatment was done by Medical Rehabilitation Department of Saiful Anwar Malang Hospital. IL-10 levels and PEFR values on the zero and fifth days of treatment were measured.

**Results:** The duration of antibiotic switches received pulmonary rehabilitation was shorter 5.05 days ( $P < 0.001$ ). The IL-10 level of conventional therapy group before therapy was 20.76 pg/ml and after therapy was 18.33 pg/ml ( $P = 0.852$ ). The IL-10 level of the group that received both conventional therapy and pulmonary rehabilitation before treatment was 27.38 pg/ml and after treatment was 13.74 pg/ml ( $P = 0.135$ ). IL-10 level of fifth day between the two groups ( $P = 0.779$ ). The PEFR values of the conventional therapy group and conventional therapy with pulmonary rehabilitation showed a significant increase PEFR value ( $P < 0.001$ ) while the fifth day PEFR value between the two groups ( $P = 0.164$ ).

**Conclusions:** Pulmonary rehabilitation as adjuvant therapy could shorten the duration of antibiotic switches by 2.21 days. There is a reduction in IL-10 level on the fifth day compared to day zero in both groups but not significant. There is a significant increase PEFR level on the fifth day compared to zero day in both groups but not significant. (*J Respir Indo. 2020; 40(4): 198-209*)

**Keywords:** community pneumonia, IL-10, duration of antibiotic switches, chest physiotherapy

**Korespondensi:** Mariyatul Khtiptyah  
Email: m.khtiptyah99@gmail.com

## PENDAHULUAN

Infeksi saluran napas bawah termasuk pneumonia berada di urutan ketiga dari 30 penyebab kematian dunia. Organisasi kesehatan dunia atau *World Health Organization* (WHO) memperkirakan kematian akibat pneumonia sebesar 1,6 juta jiwa setiap tahun terutama pada anak dan usia tua. Pneumonia merupakan penyebab kematian penyakit menular yang paling sering terjadi pada pasien dari segala usia dan menjadi penyebab kematian kedelapan di Amerika Serikat. Insiden pneumonia di negara maju seperti Amerika sebesar 12 kasus per 1.000 orang dengan tingkat kematian 15%.<sup>1</sup>

Data dari *South East Asian Medical Information Center (SEAMIC) Health Statistic*, pneumonia dan influenza merupakan penyebab kematian keenam di Indonesia. Kasus pneumonia di Indonesia termasuk dalam 10 besar penyakit rawat inap di Rumah Sakit (RS) dengan tingkat kematian kasar/*Crude Fatality Rate* (CFR) 7,6% paling tinggi dibandingkan penyakit lain.<sup>2</sup> Interleukin 10 (IL-10) adalah sitokin antiinflamasi kuat serta berperan penting dalam membatasi respons imun inang terhadap patogen sehingga dapat mencegah kerusakan pada inang/*host* dan mempertahankan homeostasis jaringan normal. Disregulasi IL-10 berhubungan dengan peningkatan imunopatologi dan risiko berkembangnya penyakit autoimun sebagai respons terhadap infeksi sehingga pemahaman dasar ekspresi gen IL-10 penting untuk mengetahui perkembangan penyakit dan resolusi respons inflamasi inang.<sup>3</sup>

Pemeriksaan faal paru merupakan pemeriksaan untuk mengetahui fungsi paru dalam keadaan normal atau tidak normal dan dikerjakan berdasarkan indikasi tertentu. Penurunan fungsi paru yang terjadi mendadak dapat menimbulkan gagal napas hingga kematian bagi pasien. Kadar Arus Puncak Ekspirasi (APE) merupakan salah satu penanda yang dapat diukur dengan spirometri. Kadar APE merupakan kecepatan aliran udara maksimal terjadi akibat tiupan paksa maksimal yang dimulai dengan paru keadaan inspirasi maksimal.<sup>30</sup>

Penelitian rehabilitasi paru dengan durasi

sulih terapi antibiotik hingga saat ini belum pernah dilakukan. Penelitian ini menilai penanda hayati antiinflamasi khususnya kadar IL-10 dan nilai APE pada pasien pneumonia komunitas rawat inap ruang non intensif di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini serta menganggap bahwa rehabilitasi paru merupakan faktor penting dalam tatalaksana pasien pneumonia komunitas rawat inap ruang non intensif. Durasi rawat inap lebih singkat dapat menghemat biaya untuk tatalaksana pasien pneumonia komunitas rawat inap ruang non intensif serta durasi sulih antibiotik lebih awal juga dapat menghemat biaya.

## METODE

Definisi operasional pasien pneumonia adalah pasien yang didiagnosis oleh dokter di Instalasi Gawat Darurat (IGD) atau ruang rawat inap non intensif dengan memiliki 2 atau 3 kriteria gejala klinis seperti demam  $>38,3^{\circ}\text{C}$ /riwayat demam atau suhu  $<36^{\circ}\text{C}$ , leukosit  $>10.000$  sel/ml atau  $<5000$  sel/ml, sekret trakeobronkial purulen, terdapat ronki atau suara napas bronkial, degradasi pertukaran gas dan terkonfirmasi radiologis gambaran infiltrat baru hingga konsolidasi disertai *air bronchogram* yang persisten  $>48$  jam.<sup>2</sup> Penelitian ini menggunakan metode eksperimental *pre post test control group design* pada pasien pneumonia komunitas rawat inap ruang non intensif di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Saiful Anwar Malang pada Juni-November 2019.

Sampel penelitian diperoleh dengan cara *consecutive sampling* pada pasien pneumonia komunitas rawat inap ruang non intensif di RS Dr. Saiful Anwar Malang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien berusia 18-65 tahun, bersedia mengikuti penelitian ini dan menandatangani lembar persetujuan/*informed consent*. Pasien HIV-AIDS, serebrovaskuler akut maupun kronik, kontraindikasi tindakan rehabilitasi paru, pneumonia terbukti resisten terhadap terapi empiris, TB paru dengan hemoptisis aktif atau riwayat hemoptisi dalam 3 bulan terakhir tidak diikutsertakan pada penelitian ini.



Pengambilan sampel dilaksanakan di IGD dan ruang rawat inap non intensif RS Dr. Saiful Anwar Malang setelah ada persetujuan pasien/keluarga pasien yang sudah menandatangani lembar persetujuan/*informed consent* di ruang Komunikasi, Informasi dan Edukasi (KIE) pada masing-masing ruangan. Sebanyak 40 pasien pneumonia komunitas yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia mengikuti penelitian akan dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok tanpa perlakuan yang mendapat terapi konvensional dan kelompok perlakuan terapi konvensional disertai rehabilitasi paru. Rehabilitasi paru terdiri dari tindakan fisioterapi dada meliputi tepuk tangan, batuk, teknik pernapasan dalam, drainase postural dan latihan otot inspirasi yang dilakukan dua kali dalam sehari selama masa perawatan oleh departemen rehabilitasi medik RS Saiful Anwar Malang. Kedua kelompok kemudian diukur kadar IL-10 dan nilai APE pada hari ke nol dan hari ke lima.

Pengolahan dan analisis data menggunakan perangkat lunak *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 24.0 dengan tingkat kepercayaan (TI) 95%,  $\alpha=0,05$ . Data hasil penelitian disajikan dalam bentuk mean  $\pm$  SD, kemudian dilakukan uji normalitas dengan Shapiro-Wilk dan Kolmogorov-Smirnov. Data pre dan pasca uji apabila nilai normalitas terpenuhi ( $P>0,05$ ) selanjutnya akan dilakukan uji statistik uji T berpasangan dengan alternatif Wilcoxon, sedangkan data bukan pre-posttest akan dianalisis dengan uji T independen dengan alternatif Mann-Whitney. Hubungan IL-10 dan derajat keparahan penyakit dinilai dengan uji korelasi Spearman.

## HASIL

Penelitian dilakukan mulai Juni sampai November 2019 di instalasi rawat inap RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Sebanyak 40 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, bersedia mengikuti penelitian dengan telah menandatangani *informed consent*. 40 pasien tersebut terdiri dari 20 pasien mendapatkan terapi konvensional (kelompok tanpa perlakuan) dan 20 pasien dengan terapi

tambahan rehabilitasi paru (kelompok perlakuan). Sebanyak 40 pasien dibagi menjadi 20 pasien kontrol dan 20 pasien dengan terapi tambahan rehabilitasi medik. Pada sampel tersebut didapatkan 26 orang laki-laki dan 14 orang perempuan yang terdistribusi merata pada kedua kelompok perlakuan. Pekerjaan terbanyak pasien adalah pengangguran (15 orang), pekerja swasta (10 orang), petani (6 orang), Ibu Rumah Tangga (IRT) (4 orang) dan lainnya (5 orang). Tingkat pendidikan pasien terdiri dari SD (20 orang), SMP (6 orang) dan SMA (14 orang).

Status merokok pasien terdiri dari merokok dan tidak merokok. Pasien merokok sebanyak 25 orang dan yang tidak merokok 15 orang. Distribusi perokok tersebar merata di kedua kelompok. Pada penelitian ini didapatkan 25 perokok dengan Indeks Brinkman/IB ringan (0 orang), sedang (10 orang) dan berat (15 orang). Rata-rata usia pasien pada kelompok kontrol adalah  $57,55 \pm 10,748$  tahun dan kelompok perlakuan adalah  $56,6 \pm 10,55$ . Didapatkan data usia pada kedua kelompok terdistribusi normal sehingga untuk mengetahui kebermaknaan dari perbedaan usia digunakan uji T independen dan didapatkan nilai  $P=0,779$ . Berdasarkan hasil uji T independen dapat disimpulkan tidak ada perbedaan usia bermakna antara kelompok tanpa perlakuan dan kelompok perlakuan. Karakteristik sosiodemografi pasien penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sosiodemografi Subjek Penelitian

Parameter	Tanpa perlakuan N=20 (%)	Perlakuan N=20 (%)	Total
Jenis kelamin			
Laki-laki	12 (30)	14 (35)	26
Perempuan	8 (20)	6 (15)	14
Usia			
Mean	57,5 $\pm$ 10,75	56,6 $\pm$ 10,55	
Pendidikan			
SD	10 (25)	7 (17,5)	17
SMP	3 (7,5)	4 (10)	7
SMA	7 (17,5)	9 (22,5)	16
Pekerjaan			
Tidak bekerja	9 (22,5)	6 (15)	15
Petani	2 (5)	4 (10)	6
IRT	3 (7,5)	1 (2,5)	4
Swasta dan lain-lain	4 (10)	6 (15)	10
	2 (5)	3 (7,5)	5
Merokok			
Ya	12 (30)	13 (32,5)	25
Tidak	8 (20)	7 (17,5)	15
Indeks Brinkman			
Ringan	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sedang	7 (28)	3 (12)	10
Berat	5 (20)	10 (40)	15

Karakteristik klinis yang didapatkan pada penelitian ini adalah data alergi pasien, komorbid, laju napas, leukosit, gejala batuk dan kelas risiko. Data laju napas, kelas risiko, leukosit dan gejala batuk dinilai hanya pada hari pertama pasien masuk rumah sakit. Pada penelitian ini tidak ada pasien yang memiliki riwayat alergi. Komorbid yang didapatkan adalah Penyakit Paru Obstruktif Kronis/PPOK (18 orang), tumor paru (16 orang), asma (2 orang), Diabetes Melitus (3 orang), gagal jantung (5 orang) dan komorbid lain (8 orang). Pasien juga dinilai *Pneumonia Severity Indeks* (PSI) saat awal masuk rumah sakit dan didapatkan 8 orang pasien masuk dalam kelas risiko 2, 15 orang kelas risiko 3 dan 17 orang kelas risiko 4. Data karakteristik keluhan/subjektif pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik Keluhan/Subjektif Subjek Penelitian

Parameter	Tanpa perlakuan N=20 (%)	Perlakuan N=20 (%)	Total
Leukosit			
Meningkat	13 (32,5)	11 (27,5)	24
Normal	7 (17,5)	9 (22,5)	16
Alergi			
Ya	0 (0)	0 (0)	0
Tidak	20 (50)	20 (50)	40
Batuk berdahak			
Ya	9 (22,5)	13 (32,5)	22
Tidak	11 (27,5)	7 (17,5)	18
Laju pernapasan			
<20	0 (0)	1 (2,5)	1
20-30	19 (47,5)	9 (22,5)	28
>30	1 (2,5)	10 (25)	11
Komorbid			
a. PPOK			
Ya	5 (12,5)	13 (32,5)	18
Tidak	15 (37,5)	7 (17,5)	22
b. Tumor paru			
Ya	11 (27,5)	5 (12,5)	16
Tidak	9 (22,5)	15 (37,5)	24
c. DM			
Ya	3 (7,5)	0 (0)	3
Tidak	17 (42,5)	20 (50)	37
d. Gagal jantung			
Ya	0 (0)	5 (12,5)	5
Tidak	20 (50)	15 (37,5)	35
e. Riwayat asma			
Ya	1 (2,5)	1 (2,5)	2
Tidak	19 (47,5)	19 (37,5)	38
Risk class gagal jantung			
I	0 (0)	0 (0)	0
II	0 (0)	8 (20)	8
III	8 (20)	7 (17,5)	15
IV	12 (30)	5 (12,5)	17
Score Port Mean			40

Pasien penelitian ini juga dibagi berdasarkan laju napas di hari pertama masuk rumah sakit dengan kategori <20x/menit (1 orang), 20-30x/menit (28

orang) dan >30x/menit (11 orang). Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan laju napas pada kedua kelompok. Keluhan batuk pada pasien dibagi menjadi batuk berdahak (22 orang) dan tidak berdahak (18 orang). Pada awal masuk pasien juga diperiksa darah lengkap dan didapatkan leukositosis (24 orang) dan leukosit normal (16 orang).

Durasi sulih antibiotik pada penelitian ini yaitu antibiotik injeksi diganti menjadi oral dihitung dalam satuan hari. Rerata waktu sulih antibiotik pada kelompok pasien yang dirawat konvensional adalah 7,26±1,327 hari dengan masa rawat inap terlama 10 hari dan paling singkat 5 hari. Pada kelompok yang mendapatkan terapi rehabilitasi medik memiliki rerata masa sulih antibiotik lebih singkat yaitu 5,05±0,686 hari dengan waktu tersingkat 4 hari dan paling lama 6 hari. Pada uji Mann-Whitney didapatkan perbedaan masa sulih antibiotik yang bermakna pada kedua kelompok tanpa perlakuan (p<0,001). Pada kelompok tanpa perlakuan didapatkan nilai median 7 hari sedangkan kelompok perlakuan lebih cepat sulih antibiotik dengan nilai median 5 hari dan didapatkan P<0,001 dari uji Mann-Whitney. Data analisis sulih antibiotik pada kedua kelompok tersebut dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Analisis Durasi Sulih Antibiotik Kelompok Tanpa Perlakuan

Durasi Rawat Inap	Kelompok Tanpa perlakuan	Kelompok Perlakuan
Rerata (+/-SD)	7,26±1,32 hari	5,05±0,686 hari
Median	7 hari	5 hari
Hasil Uji Mann-Whitney	p<0,001	

Kadar IL-10 pada kelompok tanpa perlakuan (terapi konvensional) hari ke nol sebelum diberikan terapi adalah 20,76±22,17pg/ml dan setelah diberikan terapi standar (antibiotik) hari kelima adalah 18,33±15,19pg/ml. Terdapat penurunan kadar IL-10 pada hari kelima dibandingkan hari ke nol pada kelompok tanpa perlakuan meskipun melalui uji Wilcoxon tidak didapatkan perbedaan bermakna secara statistik antara kadar IL-10 (P=0,852). Kadar IL-10 kelompok perlakuan (terapi konvensional dan rehabilitasi medik) hari ke nol adalah 27,38±43,45 pg/ml dan setelah mendapat rehabilitasi paru selama 5 hari dan setelah diberikan

terapi standar (antibiotik) adalah 13,74±11,05pg/ml. Terdapat penurunan kadar IL-10 pada hari kelima dibandingkan hari ke nol meskipun melalui uji Wilcoxon tidak didapatkan perbedaan bermakna kadar IL-10 pada hari ke nol dan ke lima pada kelompok intervensi ( $P=0,135$ ).

Kadar IL-10 hari ke-5 kelompok perlakuan adalah 18,32±15,19pg/ml sedangkan kelompok tanpa perlakuan adalah 13,74±11,05pg/ml. Dapat disimpulkan bahwa kadar IL-10 pada hari kelima lebih rendah pada kelompok perlakuan dibandingkan penurunan pada kelompok tanpa perlakuan meskipun melalui uji Mann-Whitney tidak didapatkan perbedaan bermakna kadar IL-10 hari ke-5 kelompok tanpa perlakuan dan perlakuan ( $P=0,779$ ). Berdasarkan data penelitian didapatkan selisih IL-10 hari nol antara kelompok tanpa perlakuan dan perlakuan tidak terlalu besar maka dilakukan uji beda untuk menentukan perbedaan tersebut bermakna secara statistik. Rata-rata kadar IL-10 pada hari ke nol kelompok perlakuan adalah 27,34±43,45 pg/ml sedangkan kelompok tanpa perlakuan 20,76±22,17pg/ml. Data tersebut kemudian dianalisis melalui uji Mann-Whitney didapatkan nilai  $P=0,779$  sehingga dapat disimpulkan tidak ada perbedaan bermakna kadar IL-10 hari ke nol kelompok tanpa perlakuan dan perlakuan.

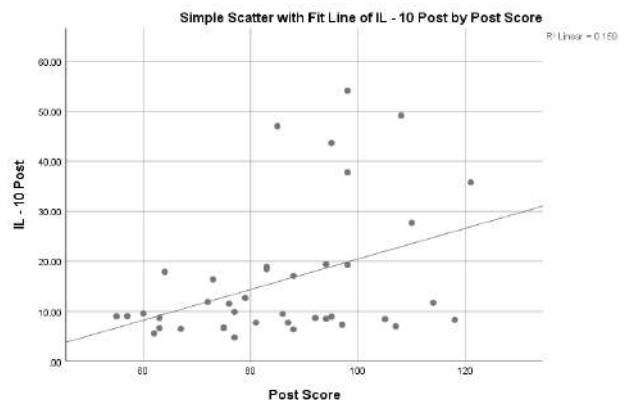
Pada penelitian ini juga didapatkan nilai median kadar IL-10 hari nol kelompok tanpa perlakuan sebesar 9,27pg/ml sedangkan kelompok perlakuan lebih tinggi dengan nilai median 13,70pg/ml. Nilai median kadar IL-10 hari kelima pada kelompok tanpa perlakuan adalah 10,29pg/ml sedangkan kelompok perlakuan lebih rendah dengan nilai median 9,49pg/ml. Terdapat nilai median kadar IL-10 lebih rendah pada kelompok tanpa perlakuan hari nol walaupun setelah diuji dengan analisis statistik tidak bermakna ( $P=0,852$ ) sedangkan pada kelompok perlakuan hari kelima didapatkan nilai median kadar IL-10 lebih rendah walaupun setelah diuji dengan analisa statistik tidak bermakna ( $P=0,135$ ). Data analisis kadar IL-10 pada hari ke nol dan kelima pada kelompok tanpa perlakuan dan dengan perlakuan dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Analisis Kadar IL-10 pada Hari Nol dan Hari Kelima Kelompok Tanpa Perlakuan dan Kelompok Perlakuan

Kadar IL-10	Kelompok Tanpa perlakuan	Kelompok Perlakuan
Hari Nol		
Rerata (+/- SD)	20,76±22,17 pg/ml	27,34±43,45 pg/ml
Median	9,27 pg/ml	13,70 pg/ml
Hari ke 5		
Rerata (+/- SD)	18,32±15,19 pg/ml	13,74±11,05 pg/ml
Median	10,29 pg/ml	9,49 pg/ml
Hasil Uji Wilcoxon	p=0,852	p=0,135
Hasil Uji Mann-Whitney	Hari ke-5 : p=0,779	

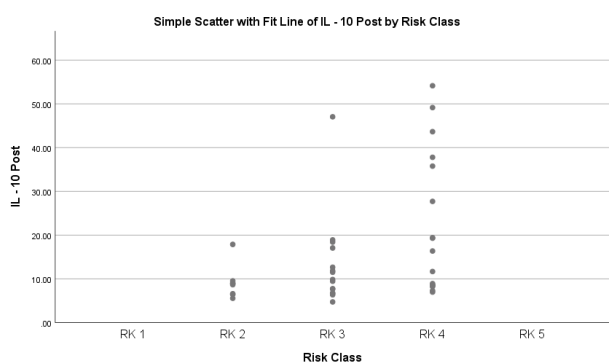
Rata-rata selisih IL-10 pada kelompok tanpa perlakuan adalah -2,43±21,69 sedangkan kelompok perlakuan adalah -13,60±43,43. Setelah dilakukan uji Shapiro-Wilk didapatkan bahwa kedua data tidak berdistribusi normal sehingga uji statistik yang digunakan adalah uji Mann-Whitney dan didapatkan nilai  $P=0,242$ . Berdasarkan hasil analisis statistik tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara selisih interleukin kelompok perlakuan dan tanpa perlakuan yang dapat disebabkan karena data *outlier* belum dieksklusi dan tidak semua pasien memiliki interleukin yang turun.

Hubungan antara IL-10 dan derajat keparahan penyakit pada penelitian ini dilakukan uji korelasi antara IL-10 dan *score port*. Berdasarkan analisis statistik dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk didapatkan data IL-10 tidak berdistribusi normal. Pada uji korelasi Spearman didapatkan nilai  $P=0,028$  dan  $r=0,348$  sehingga dapat disimpulkan IL-10 memiliki korelasi positif dengan keparahan penyakit yang bermakna secara statistik. Hasil analisis korelasi antara *score port* dan IL-10 dalam bentuk *scatter plot* dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Scatter Plot Korelasi Port Score dan IL-10

Penelitian ini juga menilai hubungan antara IL-10 dengan *risk class* pasien pneumonia dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk didapatkan data IL-10 maupun data *risk class* tidak berdistribusi normal sehingga dilakukan uji korelasi Spearman. Berdasarkan uji Spearman didapatkan nilai  $P=0,021$  dengan koefisien korelasi  $r=0,363$  sehingga dapat disimpulkan bahwa peningkatan IL-10 berkorelasi positif lemah dengan derajat keparahan penyakit. Korelasi antara *risk class* dan IL-10 dalam bentuk *scatter plot* dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Scatter Plot Korelasi Risk Class dan IL-10

Pada penelitian ini juga dilakukan penghitungan nilai IL-10 pada setiap *risk class* dan didapatkan pasien dengan pneumonia *risk class* 2 memiliki rata-rata IL-10 senilai  $9,06\pm 3,84$ , *risk class* 3 memiliki rata-rata IL-10  $13,11\pm 10,39$ , *risk class* 4  $21,88\pm 16,22$ . Rata-rata IL-10 setiap *risk class* tersebut dapat dilihat pada Tabel 5. Berdasarkan uji Shapiro-Wilk didapatkan nilai interleukin tidak berdistribusi normal pada semua kelompok sehingga dilakukan uji Kruskal-Wallis dan didapatkan nilai  $p=0,076$ . Berdasarkan hasil analisis statistik tersebut dapat disimpulkan tidak ada perbedaan bermakna antara interleukin pada *risk class* yang berbeda secara statistik yang dapat disebabkan oleh data *outlier* belum dieksklusi pada penelitian ini. Perbandingan nilai IL-10 pada *risk class* berbeda dan kebermaknaan secara statistik dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Perbandingan Nilai IL-10 pada Risk Class Berbeda

Risk class	IL-10	p
2	9,06±3,84	
3	13,11±10,39	0,076
4	21,88±16,22	

Pada kelompok tanpa perlakuan didapatkan nilai APE hari ke nol adalah  $124,5\pm 44,77$  L/menit dan meningkat pada hari kelima  $158\pm 54,25$  L/menit setelah mendapat terapi konvensional. Analisis statistik dengan menggunakan uji T berpasangan didapatkan nilai  $P<0,001$  sehingga disimpulkan bahwa terapi konvensional selama 5 hari dapat meningkatkan nilai APE secara bermakna. Pada kelompok perlakuan didapatkan nilai APE hari ke nol adalah  $139,5\pm 48,9$  L/menit dan meningkat pada hari ke-5  $185,0\pm 65,49$  L/menit setelah terapi rehabilitasi paru. Analisis statistik dengan menggunakan uji T berpasangan didapatkan nilai  $P<0,001$  sehingga disimpulkan bahwa terapi konvensional dan rehabilitasi paru selama 5 hari dapat meningkatkan nilai APE secara bermakna. Nilai rata-rata APE pada hari ke-5 kelompok perlakuan yaitu  $185\pm 65,49$  L/menit lebih tinggi dibandingkan kelompok tanpa perlakuan  $158\pm 54,25$  L/menit. Melalui uji T berpasangan didapatkan nilai  $P=0,164$ , secara statistik tidak bermakna.

Pada penelitian ini didapatkan nilai median hari ke nol kelompok tanpa perlakuan 120 L/menit sedangkan kelompok perlakuan lebih tinggi dengan nilai median 140 L/menit. Nilai median hari kelima kelompok tanpa perlakuan 145 L/menit sedangkan pada kelompok perlakuan lebih tinggi 175 L/menit. Pada penelitian ini didapatkan nilai median APE lebih tinggi pada kelompok perlakuan dibandingkan tanpa perlakuan dan bermakna secara statistik ( $P<0,001$ ). Analisis nilai APE pada hari ke nol dan kelima kelompok perlakuan dan tanpa perlakuan dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Analisis Nilai APE pada Hari Nol dan Hari Kelima Kelompok Tanpa Perlakuan dan Kelompok Perlakuan

APE	Kelompok Tanpa Perlakuan	Kelompok Perlakuan
Hari Nol		
Rerata (+/- SD)	124,5±44,77 L/menit	139,5±48,9 L/menit
Median	120 L/menit	140 L/menit
Hari ke 5		
Rerata (+/- SD)	158±54,25 L/menit	185±65,49 L/menit
Median	145 L/menit	175 L/menit
Hasil Uji T Berpasangan	$p<0,001$	$p<0,001$
Hasil Uji T Bebas	Hari ke-5 : $p=0,164$	

## PEMBAHASAN

Berdasarkan sejarah rehabilitasi paru terdiri dari kombinasi ekspirasi paksa (teknik *direct cough* atau *huff cough*), drainase postural, perkusi dan atau *shaking*. Rehabilitasi paru dapat meningkatkan pengeluaran lendir pasien dengan penyakit saluran pernafasan yang disertai tanda obyektif seperti retensi sekresi (ronki menetap, penurunan suara nafas) atau tanda subyektif dari kesulitan mengeluarkan dahak. Bagian terpenting dari rehabilitasi paru adalah batuk.<sup>4,5,6</sup> Rekomendasi *Infectious Diseases Society of America (IDSA)/American Thoracic Society (ATS)* pengobatan antibiotik harus dihentikan 48 jam setelah kondisi stabil yang berarti tidak lebih 5 hari pengobatan dan menentukan durasi pengobatan antibiotik berdasarkan respons klinis merupakan strategi lebih baik sehingga masa perawatan tidak lama. Perawatan lebih pendek juga menyebabkan resistensi antimikroba dan efek samping lebih sedikit, biaya lebih rendah dan peningkatan kepatuhan saat pengobatan.<sup>7</sup>

Dalam mengurangi durasi terapi antibiotik intravena terdapat tiga tahapan yaitu mobilisasi pasien lebih awal, penggunaan kriteria obyektif untuk beralih ke terapi antibiotik oral dan penggunaan kriteria yang telah ditentukan untuk memutuskan keluar dari rumah sakit. Pasien beralih dari intravena (IV) menjadi oral ketika mengalami perbaikan klinis dan memenuhi kriteria obyektif berikut seperti sudah mampu mendapatkan asupan oral, tanda vital stabil (suhu  $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$ , laju pernapasan  $\leq 24$  napas/menit, tekanan darah sistolik  $\geq 90$  mmHg tanpa vasopresor selama 8 jam). Rehabilitasi paru merupakan intervensi yang banyak digunakan pada pasien dengan penyakit saluran napas.<sup>7,8</sup>

Rata-rata durasi antibiotik disulih dari injeksi menjadi oral pada penelitian ini dihitung dalam satuan hari dengan rata-rata waktu pergantian antibiotik pada kelompok pasien dirawat konvensional adalah 7,26 hari sedangkan kelompok yang mendapatkan terapi rehabilitasi paru memiliki masa pergantian antibiotik lebih singkat 5,05 hari dengan waktu tersingkat 4 hari serta terlama 6 hari.

Pada penelitian ini pasien yang mendapatkan rehabilitasi paru durasi sulih antibiotik menjadi lebih cepat. Rehabilitasi paru membantu mengeluarkan dan mengurangi retensi sekresi di saluran napas yang bertujuan untuk meningkatkan pembersihan lendir, mengurangi risiko infeksi paru, memperlambat penurunan fungsi paru dan meningkatkan kualitas hidup.<sup>4</sup>

Nilai rata-rata kadar IL-10 pada kelompok tanpa perlakuan (terapi konvensional) sebelum diberikan terapi adalah 20,76 pg/ml dan setelah terapi 18,33 pg/ml. Analisis statistik dengan uji Wilcoxon didapatkan tidak ada perbedaan antara kadar IL-10 sebelum dan setelah terapi ( $P=0,852$ ). Kadar IL-10 pada kelompok yang mendapatkan terapi rehabilitasi paru sebelum perlakuan adalah 27,38 pg/ml dan setelah perlakuan adalah 13,74 pg/ml. Analisis statistik melalui uji Wilcoxon tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kadar IL-10 sebelum dan setelah rehabilitasi paru ( $P=0,135$ ). Analisis statistik melalui uji Mann Whitney tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kadar IL-10 hari 5 antara kelompok tanpa perlakuan dan rehabilitasi paru ( $P=0,779$ ).

Penelitian Zobel dkk mendapatkan hasil bahwa IL-10 merupakan penanda pneumonia komunitas berat dan sebagai karakteristik klinis akut dari kondisi keparahan pasien.<sup>9</sup> Glynn dkk menemukan bahwa kadar IL-10 pasien pneumonia komunitas lebih tinggi pada pasien yang memenuhi kriteria *systemic inflammatory responsesyndrome (SIRS)* dibanding pasien tidak SIRS.<sup>10</sup> Glynn dkk juga menemukan kadar IL-10 berhubungan dengan derajat berat pasien saat awal rawat inap.<sup>10</sup> Antunes dkk menyatakan bahwa peningkatan kadar dan peran IL-10 dalam serum berhubungan dengan hasil buruk pada pasien pneumonia komunitas dengan *Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* pada kondisi sepsis.<sup>11</sup> Calbo menemukan pada satu-satunya subyek meninggal (72 jam setelah inklusi penelitian) bahwa terdapat peningkatan bermakna IL-10 dengan waktu.<sup>12</sup> Kadar IL-10 yang tinggi dapat dipengaruhi dari mikroorganisme penyebab seperti virus.<sup>13</sup>

Kadar IL-10 dapat mengaktifkan limfosit pembunuh alami dan meningkatkan jumlah antigen tersedia untuk menstimulus sistem kekebalan tubuh.<sup>14</sup> Kadar IL-10 juga dapat menghambat sintesis sitokin proinflamasi dan menekan presentasi antigen dan waktu paruh serum normal dalam waktu beberapa jam.<sup>8,15</sup> Ryerson menyatakan bahwa terapi rehabilitasi paru merupakan bagian penting manajemen pasien penyakit pernapasan dan berperan aktif meningkatkan fungsi paru dan imunitas. Liu. W dkk juga menyatakan bahwa pasien yang menerima terapi rehabilitasi terjadi pemulihan lebih lanjut serta untuk meningkatkan imunitas.<sup>15,19</sup>

Eksresi IL-10 berhubungan dengan sitokin proinflamasi. Kadar IL-10 secara *in vitro* akan menghambat pematangan *Antigen Presenting Cell* (APC) dan menurunkan respon seluler sel efektor imun adaptif. Peningkatan kadar IL-10 diimbangi penghambatan pelepasan Monosit Inflamasi Protein-1 protein inflamasi (MIP-1a), MIP-1b dan *Monocyte Chemotactic Protein-1* (MCP-1), *Tumour Necrosis Factor-a* (TNF-a), IL-1b, IL-6 dan IL-8 dan fungsi sel-T.<sup>14</sup>

Proses inflamasi yang berhenti dan sistem imun kembali menjadi homeostasis muncul setelah kontrol infeksi dan dimediasi oleh sitokin anti-inflamasi seperti IL-10<sup>31</sup>. IL-10 diproduksi oleh CD4<sup>+</sup> T2-cell, monosit dan sel B sebagai upaya respons imun mengendalikan inflamasi. Kadar IL-10 meningkat bermakna pada kondisi sepsis<sup>32</sup>. Pada penelitian ini nilai dasar kadar IL-10 yang didapatkan berbeda pada kedua kelompok. Pada kelompok perlakuan terdapat nilai kadar IL-10 hari ke nol lebih tinggi dibandingkan tanpa perlakuan. Kadar IL-10 merupakan suatu penanda hayati inflamasi yang berhubungan dengan derajat berat pneumonia. Nilai PSI memberikan gambaran derajat berat pneumonia tetapi dalam penelitian ini didapatkan rerata kadar IL-10 hari ke nol lebih tinggi pada perlakuan. Setelah dilakukan analisis didapatkan selisih kadar IL-10 hari ke-nol antara perlakuan dan tanpa perlakuan tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik artinya hasil nilai dasar kadar IL-10 yang berbeda bisa dikarenakan simpang baku yang lebar antara pasien.

Otot yang membantu pernafasan dibagi menjadi otot inspirasi terdiri dari diafragma dan intercostalis eksterna sebagai otot utama dan sternokleidomastoideus sebagai tambahan. Otot rektus transversus dan oblik. Pelatihan kekuatan otot pernafasan/*Respiratory Muscle Strength Training* (RMST) membantu peningkatan kapasitas otot inspirasi dan ekspirasi terutama otot yang membantu pernafasan akan meningkatkan kekuatan dan *endurance* otot diafragma, menurunkan hiperinflasi paru sehingga menurunkan sesak nafas serta meningkatkan penghematan penggunaan otot pernafasan yang mengakibatkan penggunaan oksigen menurun dan toleransi latihan meningkat. McCarthy dkk menyatakan bahwa terapi rehabilitasi paru dapat memperbaiki dispneu dan meningkatkan fungsi motorik pasien secara efektif.<sup>20</sup>

Pada penelitian ini kelompok tanpa perlakuan didapatkan nilai APE hari ke nol adalah 124.5 L/menit dan meningkat pada hari kelima menjadi 158.0 L/menit setelah mendapat terapi konvensional, begitu juga pada perlakuan didapatkan nilai APE hari ke nol adalah 139.5 L/menit dan meningkat pada hari kelima menjadi 185.0 L/menit setelah terapi konvensional dan dilakukan rehabilitasi paru. Cecily dkk didapatkan hasil terdapat penurunan bermakna dispneu, peningkatan fungsi paru dan kualitas hidup pasien PPOK setelah latihan rehabilitasi paru. Dapat disimpulkan latihan pernapasan dalam adalah metode efektif dan ekonomis meningkatkan kapasitas fisis dan kesejahteraan umum pasien PPOK.

Liu dkk juga menyatakan bahwa rehabilitasi paru dapat memperbaiki sesak napas dan meningkatkan fungsi motorik pasien secara efektif.<sup>19</sup> Peningkatan kapasitas latihan sangat penting untuk pemulihan lebih lanjut pasien, serta untuk peningkatan imunitas. Hasil penelitian Liu sebagian berbeda dari McCarthy dkk. yang tidak menemukan bahwa terapi rehabilitasi paru dapat meningkatkan Volume Ekspirasi Paksa detik pertama (VEP<sub>1</sub>) yang mungkin disebabkan oleh objek penelitian berbeda, indeks gas darah pasien dengan pneumonia berat dievaluasi dalam penelitian ini dan didapatkan bahwa terapi rehabilitasi paru memiliki efek

peningkatan luar biasa pada tekanan parsial oksigen ( $\text{PaO}_2$ ), tekanan parsial karbondioksida ( $\text{PaCO}_2$ ) dan saturasi oksigen ( $\text{SaO}_2$ ) pasien.<sup>20</sup>

Beberapa penelitian juga menyatakan bahwa rehabilitasi paru dapat meningkatkan indeks gas darah secara efektif pada pasien pneumonia, dengan penyakit paru obstruktif kronis bahkan kanker paru sel non-kecil.<sup>21,22,23</sup> Semua penelitian tersebut telah membuktikan terapi rehabilitasi paru memiliki efek perbaikan pemulihan fungsi paru, meningkatkan fungsi paru serta indeks gas darah fungsi paru dan bermanfaat untuk kapasitas pertukaran antara oksigen dan karbondioksida dalam tubuh pasien.<sup>19</sup> McCarthy dkk menyatakan bahwa terapi rehabilitasi paru dapat memperbaiki dispneu dan meningkatkan fungsi motorik pasien secara efektif.<sup>20</sup>

Pada kedua kelompok penelitian didapatkan perbedaan karakteristik sosiodemografi didapatkan usia pasien laki-laki lebih dominan yang bisa disebabkan karena laki-laki lebih sering beraktivitas di luar rumah dan cenderung mengkonsumsi rokok memicu terjadi infeksi saluran napas. Secara biologis sistem pertahanan tubuh laki-laki dan perempuan berbeda. Organ paru pada perempuan memiliki daya hambat aliran udara lebih rendah dan daya hantar aliran udara lebih tinggi sehingga sirkulasi udara dalam pernafasan lebih lancar dan terlindung dari infeksi patogen.<sup>34</sup>

Pada nilai APE kelompok perlakuan didapatkan peningkatan tidak terlalu berbeda bermakna dari kelompok tanpa perlakuan yang dapat dipengaruhi dari faktor komorbid dasar setiap kelompok. Pada kelompok perlakuan didapatkan komorbid PPOK yang merupakan penyakit paru kronis ditandai dengan hambatan aliran udara di saluran nafas tidak sepenuhnya reversibel, progresif dan berhubungan dengan respons inflamasi abnormal terhadap partikel dan gas berbahaya sehingga terjadi peningkatan beban kerja pernafasan yang akan menimbulkan sesak nafas dan penurunan kualitas hidup.<sup>35</sup>

Pada penelitian ini didapatkan perbaikan klinis lebih cepat pada pasien kelompok perlakuan dengan komorbid PPOK dan terdapat durasi sulih antibiotik

lebih cepat dibandingkan kelompok tanpa perlakuan yang didapatkan komorbid tumor paru yang dapat disebabkan pada PPOK terjadi obstruksi dan hambatan aliran udara kronis dengan dilakukan rehabilitasi paru berupa latihan *breathing exercise* dapat mempercepat perbaikan klinis pasien, penurunan dispneu, penurunan konsumsi oksigen napas, memperbaiki ventilasi saluran pernafasan dan meningkatkan kemampuan kerja otot napas sehingga akan mengurangi spasme otot napas, membersihkan jalan napas dan melegakan saluran napas. Rehabilitasi paru bermanfaat terhadap peningkatan kapasitas fungsional dan kualitas hidup pasien PPOK.<sup>36</sup>

Cecily dkk terdapat hubungan antara kualitas hidup dengan pekerjaan, kebiasaan merokok, durasi penyakit pada pasien PPOK yang menjalani rehabilitasi medis. Hasil penelitian menyatakan bahwa setelah menjalani latihan pernafasan ada peningkatan bermakna ( $P < 0,001$ ) dalam parameter fungsional paru. Mean APE 156,49 dengan Standar Deviasi (SD) 63,4 pada kelompok perlakuan sebelum rehabilitasi paru dan setelah rehabilitasi paru mean 207,39 dengan SD=76,8 dan pada kelompok tanpa perlakuan APE mean 164,23 dengan SD 91,7.<sup>24</sup> Hasil ini sama dengan penelitian Holland AE pada latihan pernafasan pasien PPOK.<sup>25</sup> Penelitian ini juga mengungkapkan bahwa terdapat penurunan bermakna dalam tingkat dispneu dan peningkatan kualitas hidup pasien PPOK setelah menjalani latihan pernafasan. Terapi rehabilitasi paru merupakan bagian penting dari manajemen pasien penyakit pernafasan dan memainkan peran aktif dalam meningkatkan fungsi dan kekebalan paru pasien. Hasil penelitian ini juga menyatakan terapi rehabilitasi paru efektif meningkatkan MMEF dan PEF dan meningkatkan Kapasitas Vital (KV) dan  $\text{FEV}_1$  pasien sehingga memperbaiki fungsi ventilasi dan pertukaran gas paru.<sup>26</sup>

Beberapa penelitian telah melaporkan kekuatan dan daya tahan otot inspirasi dapat meningkat dengan pelatihan khusus sedangkan beberapa penelitian lain belum menemukan perubahan bermakna fungsi otot inspirasi.<sup>27,28</sup>

Perbedaan dalam penelitian mengenai efek pelatihan inspirasi dapat dikaitkan dengan perbedaan baik besar atau durasi pemuatan otot inspirasi sehingga pelatihan otot inspirasi spesifik telah ditemukan mampu meningkatkan fungsi otot inspirasi ketika intensitas dipantau dan melebihi 20% dari P<sub>I</sub>max.<sup>29</sup>

Ramirez dkk menyimpulkan terdapat tiga konsep utama yang berperan pada reabilitasi yaitu pertama respons otot. Penelitian menyatakan terjadi peningkatan kapasitas otot interkostal eksternal pasien PPOK setelah periode pelatihan jangka pendek.<sup>29</sup> Hasil yang sama juga ditemukan pada otot perifer pasien dengan PPOK setelah pelatihan otot umum ditunjukkan dalam kelompok otot inspirasi dari pasien dengan obstruksi aliran udara parah. Kedua terjadi perubahan fungsional dan struktural yang memungkinkan kita untuk berhipotesis bahwa peningkatan daya tahan dan kekuatan otot inspirasi setelah pelatihan khusus dapat dikaitkan dengan perubahan isoform dari MyHC (sebagaimana didapatkan oleh peningkatan serat yang mengekspresikan MyHC-I) dan peningkatan ukuran serat (terutama dalam serat tipe II). Faktor lain seperti adaptasi terhadap pembebanan inspirasi tambahan (misalnya terjadi penurunan dispneu), pembelajaran manuver spesifik, atau bahkan efek plasebo dapat berpartisipasi dalam meningkatkan kekuatan dan daya tahan otot inspirasi. Ketiga spesifisitas ditemukan bahwa pelatihan otot inspirasi memiliki efek fungsional dan struktural spesifik hanya pada otot terlatih. Fakta tersebut mendukung kesimpulan bahwa pelatihan inspirasi hanya memiliki efek spesifik pada otot terlatih dan memungkinkan untuk berhipotesis bahwa adaptasi struktural hanya terjadi pada otot inspirasi. Diafragma adalah yang paling penting dari otot inspirasi.<sup>29</sup>

## KESIMPULAN

Rehabilitasi paru dapat mempercepat durasi sulih antibiotik pasien pneumonia komunitas rawat inap ruang non intensif RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Penurunan Kadar IL-10 hari ke-5 dibandingkan hari ke nol kedua kelompok penelitian

pada pasien pneumonia komunitas rawat inap ruang non intensif RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tidak bermakna secara statistik ( $P>0,05$ ) dengan penurunan kadar IL-10 pada kelompok dengan rehabilitasi paru lebih besar.

Pada Penelitian ini didapatkan penurunan kadar IL-10 hari ke-5 kelompok rehabilitasi paru dibandingkan tanpa dilakukan rehabilitasi paru tetapi tidak bermakna secara statistik ( $P>0,05$ ).

Peningkatan APE hari kelima pada kedua kelompok pasien pneumonia komunitas rawat inap ruang non intensif di RSUD Saiful Anwar Malang pada kelompok rehabilitasi paru maupun tanpa perlakuan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Soedarsono. *Pneumonia*. In: Wibisono MJ, Winariani, Hariadi S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru. 2013. Surabaya: Departemen Ilmu Penyakit Paru FK Unair, Surabaya; 2013.p.153-74.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Pneumonia Komunitas: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2018.p.3-35.
3. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *CritRev Immunol*. 2012;32(1):23-63.
4. Van der Schans CP. Conventional chest physical therapy for obstructive lung disease. *Respir Care*. 2007;52(9):1198-206.
5. Chawla S, Narwal R, Rawat J. Comparison of inspiratory muscle training and rib raising technique in pulmonary diseases subjects. *Indian J Physiother Occup Ther*. 2013;7(2):145.
6. Stoller JK. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2015 Aug;12(8):1257-8.
7. Uranga A, España PP, Bilbao A, Quintana JM, Arriaga I, Intxausti M, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a



- multicenter randomized clinical trial. *JAMA intern Med.* 2016;176(9):1257-65.
8. Carratalà J, Garcia-Vidal C, Ortega L, Fernández-Sabé N, Clemente M, Albero G, et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2012 ;172(12):922-8.
  9. Zobel K, Martus P, Pletz MW, Ewig S, Prediger M, Welte T, et al. Interleukin 6, lipopolysaccharide-binding protein and interleukin 10 in the prediction of risk and etiologic patterns in patients with community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *BMC Pulm Med.* 2012;12(1):1-10.
  10. Glynn P, Coakley R, Kilgallen I, Murphy N, O'Neill S. Circulating interleukin 6 and interleukin 10 in community acquired pneumonia. *Thorax.* 1999;54(1):51-5.
  11. Antunes G, Evans SA, Lordan JL, Frew AJ. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J.* 200;20(4):990-5.
  12. Calbo E, Alsina M, Rodríguez-Carballeira M, Lite J, Garau J. Systemic expression of cytokine production in patients with severe pneumococcal pneumonia: Effects of treatment with a  $\beta$ -lactam versus a fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(7):2395-402.
  13. Menendez R, Reyes S, Martínez R, Sahuquillo-Arce JM, Marcos MA, Filella X, et al. Cytokine systemic pattern and causal microorganism in community acquired pneumonia. *D25 Community Acquired Pneumonia: controversies in management Am J Resp Crit Care.* 2010;181:A5480.
  14. Mocellin S, Panelli MC, Wang E, Nagorsen D, Marincola FM. The dual role of IL-10. *Trends immunol.* 2003;24(1):36-43.
  15. Ryerson CJ, Cayou C, Topp F, Hilling L, Camp PG, Wilcox PG, et al. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respir Med.* 2014;108(1):203-10.
  16. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *CSH Perspect Biol.* 2014;6(10):1-17.
  17. Mat-Nor MB, Ralib AM, Abdulah NZ, Pickering JW. The diagnostic ability of procalcitonin and interleukin-6 to differentiate infectious from noninfectious systemic inflammatory response syndrome and to predict mortality. *J Crit Care.* 2016;33:245-51.
  18. Boomer JS, Green JM, Hotchkiss RS. The changing immune system in sepsis: is individualized immuno-modulatory therapy the answer?. *Virulence.* 2014;5(1):45-56.
  19. Liu W, Mu X, Wang X, Zhang P, Zhao L, Li Q. Effects of comprehensive pulmonary rehabilitation therapy on pulmonary functions and blood gas indexes of patients with severe pneumonia. *Exp and Ther Med.* 2018;16(3):1953-7.
  20. McCarthy C, Brennan JR, Brown L, Donaghy D, Jones P, Whelan R, et al. Use of a care bundle in the emergency department for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:605-11.
  21. Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M, Winterkamp S, Schönheit-Kenn U, Neurohr C, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2013;42(2):444-53.
  22. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med.* 2014;108(2):329-37.
  23. Tokarski S, Tokarska K, Schwarz E, Obrebska A, Mejer A, Kowalski J. Blood gas analysis, blood saturation and chosen parameters of spirometric examination in NSCLC patients undergoing chemotherapy and pulmonary rehabilitation. *Pol Merkur Lekarski.* 2014;36(214):249-53.
  24. Cecily HSJ, Alotaibi AA. Effectiveness of breathing exercises on pulmonary function

- parameters and quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Health Sci Res.* 2013;3(11):80-5.
25. Holland AE, Hill CJ, Jones AY, McDonald CF. Breathing exercises for chronic obstructive pulmonary disease: review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(10):1-90.
26. Spruit MA, Pitta F, Garvey C, ZuWallack RL, Roberts CM, Collins EG, et al. Differences in content and organisational aspects of pulmonary rehabilitation programmes. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1326-37.
27. Paltiel W, Rasmi M, Noa BY, Avi D, Margalit W. The cumulative effect of long-acting bronchodilators, exercise, and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with advanced COPD: clinical investigations. *Chest.* 2000;118(3):672-8.
28. Guyatt G, Keller J, Singer J, Halcrow S, Newhouse M. Controlled trial of respiratory muscle training in chronic airflow limitation. *Thorax.* 1992;47(8):598-602.
29. Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Güell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, Sangenis M, Broquetas JM, Casan P, Gea J. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Res Crit Care Med.* 2002;166(11):1491-7.
30. Bakhtiar A, Tantri RIE. Faal paru dinamis. *J Respir.* 2017;3(3):57-64.
31. Tsirigotis P, Chondropoulos S, Gkirkas K, Meletiadiis J, Dimopoulou I. Balanced control of both hyper and hypo-inflammatory phases as a new treatment paradigm in sepsis. *J Thorac Dis.* 2016;8(5):312-6.
32. Biron BM, Ayala A, Lomas-Neira JL. Biomarker for sepsis: what is and what might be. *Biomark Insights.* 2015;10(S4):7-17.
33. Celli BR, Zuwallack RL. Pulmonary rehabilitation. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016.p.485-96.
34. Uekert SJ, Akan G, Evans M.D, Li Z, Roberg K, Tisler C, et al. Sex-related differences in immune development and the expression of atopy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(6):1375-81.
35. Khotimah, S. Latihan endurance meningkatkan kualitas hidup lebih baik dari pada latihan pernafasan pada pasien PPOK di BP4 Yogyakarta. *Sport and Fitness Journal.* 2013;1(1):20-32.
36. Basuki N, Setiawan. Peningkatan kemampuan fungsional penderita PPOM melalui program rehabilitasi paru di rumah sakit dan di rumah. *Jurnal Terpadu Ilmu Kesehatan.* 2014;3(1):57-63.

# PENGARUH PEMBERIAN THYMOQUINONE TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-8, NILAI %VEP<sub>1</sub> DAN SKOR CAT PADA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK STABIL

Levana Kasumadewi<sup>1</sup> Suradi<sup>1</sup> Ana Rima Setijadi<sup>1</sup>

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

## Abstrak

**Latar belakang:** Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit yang ditandai dengan gejala respiratorik serta hambatan aliran udara persisten saluran napas akibat abnormalitas alveoli dan/atau saluran napas yang disebabkan pajanan partikel atau gas berbahaya secara terus-menerus. Inflamasi saluran napas berperan penting dalam patogenesis PPOK. *Nigella sativa* dikenal dengan nama *habbatusauda* mengandung thymoquinone yang memiliki efek sebagai anti-inflamasi. Penurunan inflamasi saluran napas dapat dilihat berdasarkan penurunan presentasi kadar IL-8 plasma, mempertahankan optimalisasi nilai %VEP<sub>1</sub>, dan perbaikan klinis berdasarkan penurunan skor CAT.

**Metode:** Uji klinis eksperimental pretest dan posttest design dilakukan terhadap 40 pasien PPOK stabil di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen tanggal 29 Juni sampai 3 Agustus 2019. Subyek kelompok perlakuan (n=20) diberikan kapsul minyak thymoquinone 1 x 500 mg per hari selama 30 hari, kelompok kontrol (n=20) hanya mendapatkan terapi standar PPOK stabil.

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan terdapat penurunan secara tidak bermakna terhadap kadar IL-8 (P=0,052) dan nilai % VEP<sub>1</sub> (P=0,943) pada kelompok perlakuan. Sedangkan skor CAT menunjukkan penurunan secara bermakna pada kelompok perlakuan (P=0,0005).

**Kesimpulan:** Pemberian thymoquinone mampu menurunkan inflamasi berdasarkan penurunan kadar IL-8 dan dapat memperbaiki klinis pasien PPOK stabil yang terlihat pada penurunan skor CAT. (*J Respir Indo.* 2020; 40(4): 210-8)

**Kata kunci:** Thymoquinone, PPOK stabil, IL-8 plasma, %VEP<sub>1</sub>, Skor CAT

## THE EFFECT OF THYMOQUINONE ON INTERLEUKINE-8 LEVELS, %FEV<sub>1</sub> VALUE AND CAT SCORES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

## Abstract

**Background:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by respiratory symptoms and persistent airway obstruction due to alveoli and/or airway abnormalities caused by continuous exposure to harmful particles or gases. Airway inflammation plays an important role in the pathogenesis of COPD. *Nigella sativa*, known as *habbatusauda*, contains thymoquinone, which has an anti-inflammatory effect. Airway inflammation improvement was measured based on decreased plasma IL-8 level, maintain the optimization of %FEV<sub>1</sub> value and clinical improvement based on the decreased CAT score.

**Methods:** The pretest and posttest experimental clinical trial was carried out in 40 patients with stable COPD in the pulmonology outpatient clinics of Dr. Moewardi Surakarta and dr. Soehadi Prijonegoro Sragen Hospital from 29 June to 3 August 2019. Subjects were grouped into treatment group (n=20) receiving standard therapy along with thymoquinone oil capsules 500 mg/day and placebo group (n=20) receiving standard therapy only for 30 days.

**Results:** The study revealed statistically insignificant decreases of IL-8 level (P=0.052) and %FEV<sub>1</sub> value (P=0.943) in the treatment group, while CAT score showed significant decreases in the treatment group (P=0.0005).

**Conclusion:** Thymoquinone administration reduce inflammation as it can lower IL-8 level and improves the clinical condition of patients with stable COPD based on a decrease in CAT score. (*J Respir Indo.* 2020; 40(4): 210-8)

**Keywords:** Thymoquinone, stable COPD, plasma IL-8, %FEV<sub>1</sub>, CAT score

---

Korespondensi: Levana Kasumadewi  
Email: levanakasumadewi@gmail.com

## PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit yang dapat dicegah dan diobati yang ditandai dengan gejala respiratorik serta hambatan aliran udara persisten saluran napas akibat abnormalitas alveoli dan atau saluran napas yang disebabkan pajanan partikel atau gas berbahaya secara terus-menerus. Prevalensi PPOK meningkat setiap tahunnya dan masih menjadi masalah kesehatan global. Penyakit ini juga merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia. *World Health Organization* (WHO) tahun 2014 melaporkan 600 juta penduduk di dunia menderita PPOK.<sup>1</sup> Data riset kesehatan dasar tahun 2013 menunjukkan prevalensi PPOK di Indonesia mencapai 3,7% dari jumlah penduduk.<sup>2</sup> Saat ini PPOK menjadi penyakit keempat penyebab kematian di dunia dan diperkirakan menjadi penyakit tiga besar penyebab kematian pada tahun 2030. Hubungan faktor risiko merokok, infeksi, dan inflamasi sebagai penyebab PPOK belum dapat dijelaskan dengan baik.<sup>1</sup>

Patogenesis terjadinya PPOK yaitu proses inflamasi, stres oksidatif, ketidakseimbangan enzim protease dan antiprotease serta apoptosis. Inflamasi saluran napas berperan penting dalam patogenesis PPOK. Inflamasi disebabkan oleh adanya inhalasi partikel dan gas berbahaya yang menarik sel inflamasi ke saluran napas sehingga menyebabkan peradangan kronik. Proses inflamasi pada PPOK ditandai dengan peningkatan jumlah sel inflamasi. Sel inflamasi melepaskan mediator inflamasi diantaranya faktor kemotaktik, sitokin proinflamasi dan faktor pertumbuhan. Makrofag menghasilkan interleukin (IL)-8 yang merupakan faktor kemotaktik atau kemoatraktan paling kuat dan dapat menarik neutrofil ke dalam paru. Regulasi sekresi IL-8 diatur oleh faktor transkripsi *nuclear factor kappa β* (NFκβ). Faktor transkripsi NFκβ yang terdiri dari ikatan *inhibitor of kappa β* (Iκβ), protein (p) 50, dan p65 dalam keadaan tidak teraktivasi berada di sitosol. Asap rokok sebagai oksidan mengaktifkan enzim Iκβ *kinase* (IKK) yang menyebabkan NFκβ teraktivasi sehingga mengekspresikan mediator proinflamasi

antara lain IL-8, IL-6, LTB-4 dan TNF-α. Neutrofil yang diinduksi oleh IL-8 mengeluarkan protease *matrix metalloproteinase* (MMP) 9 yang berperan dalam degradasi matriks ekstraselular sehingga memicu terbentuknya emfisema. *Matrix metalloproteinase-9* dapat meningkatkan aktivitas *transformasi growth factor* (TGF) α dalam kelenjar submukosa sehingga terjadi hipersekresi mukus atau bronkitis kronik.<sup>3,4</sup>

Patologi yang terjadi pada PPOK yaitu bronkitis kronik dan emfisema. Patofisiologi utama yaitu didapatkan penurunan fungsi paru. Penurunan fungsi paru ditandai dengan penurunan volume ekspirasi paksa detik pertama terhadap nilai prediksi volume ekspirasi paksa detik pertama (%VEP<sub>1</sub>) yang menunjukkan terdapat obstruksi pada jalan napas. Pengukuran fungsi paru dapat menilai beratnya PPOK dan memantau perjalanan penyakit. Gejala klinis yang terjadi yaitu sesak napas progresif, batuk kronik dan batuk kronik berdahak.<sup>1,2,5</sup>

Pengobatan herbal sebagai terapi tambahan telah terbukti secara klinis pada PPOK. *Nigella sativa* yang dikenal dengan nama *habbatusauda* pada beberapa tahun terakhir banyak digunakan masyarakat sebagai pengobatan herbal. Kandungan utama *nigella sativa* ialah *thymoquinone* (TQ) yaitu sebesar 30-48%. *Thymoquinone* merupakan salah satu senyawa yang memiliki efek antikanker, antioksidan, anti-inflamasi, antidiabetes dan banyak digunakan pada penyakit pernapasan.<sup>6</sup> Penelitian El Gazzar dkk pada tahun 2007 menyebutkan bahwa TQ melemahkan respons proinflamasi sel mast yang di stimulasi oleh lipopolisakarida (LPS) dengan cara memodulasi transaktivasi NFκβ dan produksi TNF-α.<sup>7</sup> Senyawa *quercetin* dikategorikan sebagai *flavonoid* yang merupakan polifenol alami pada sumber makanan termasuk buah dan sayur. *Quercetin* bekerja sebagai anti-inflamasi mampu menurunkan IL-8 serum dan skor COPD *assessment test* (CAT) pada pasien PPOK stabil, namun belum terdapat penelitian mengenai peran TQ dalam menurunkan IL-8 pada PPOK.

Berdasarkan uraian di atas peneliti tertarik untuk mengetahui dan membuktikan peran TQ yang terkandung dalam *Nigella sativa* sebagai terapi

tambahan pada pasien PPOK stabil. Tujuan penelitian ini ialah mengetahui dan menganalisis pengaruh pemberian TQ terhadap kadar IL-8 serum, nilai %VEP<sub>1</sub>, serta skor CAT pasien PPOK stabil. Manfaat penelitian ini ialah dapat dijadikan dasar pertimbangan pemberian tambahan terapi TQ pada PPOK stabil sebagai terapi anti-inflamasi melalui penilaian kadar IL-8 serum sehingga mampu menurunkan gejala, menjaga fungsi paru optimal, mencegah eksaserbasi berulang dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

## METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis *quasi* eksperimental *pre* dan *posttest design* pada kelompok perlakuan dan kontrol. Penelitian dilakukan pada pasien PPOK stabil yang kontrol rawat jalan di poliklinik paru RSUD dr. Moewardi Surakarta dan RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen pada bulan Juni 2019 sampai jumlah sampel terpenuhi. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu pemilihan subyek penelitian yang datang berdasarkan kriteria inklusi kemudian dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subyek yang diperlukan terpenuhi. Penentuan sampel yang mendapat TQ dilakukan secara random dengan tabel *random*.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien PPOK stabil usia 40 tahun atau lebih dan bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien PPOK stabil dengan keganasan paru atau ekstraparu, pneumonia, gangguan fungsi hati berat, gangguan fungsi ginjal berat, tuberkulosis paru, penyakit gangguan jantung dan diabetes mellitus. Kriteria diskontinu adalah pasien mengundurkan diri atau meninggal dunia dan pasien mengalami efek samping berat TQ antara lain gangguan ginjal berat selama penelitian berlangsung.

Pasien PPOK stabil yang terdiagnosis dan memenuhi kriteria inklusi dijelaskan maksud dan tujuan penelitian. Pasien yang setuju diminta menandatangani *informed consent*. Sampel terdiri

dari 40 pasien PPOK stabil yang terbagi menjadi 20 pasien pada kelompok kontrol dan 20 pasien pada kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi standar PPOK stabil dan kapsul minyak TQ 1 x 500 mg selama 30 hari dan kelompok kontrol hanya mendapatkan terapi standar selama 30 hari. Kelompok kontrol dan perlakuan dilakukan pemeriksaan IL-8, mengisi kuesioner CAT dan spirometri pada awal dan akhir penelitian. Uji homogenitas karakteristik penelitian yang berupa variabel kualitatif dengan skala kategorik (nominal/ordinal) dilakukan menggunakan uji *Chi-square*. Uji homogenitas untuk variabel kuantitatif dengan skala numerik dilakukan menggunakan uji beda 2 *mean* yang jenis ujinya didasarkan pada distribusi data variabel karakteristik sampel. Data seluruh variabel di analisis menggunakan *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21 for Windows*. Analisis data berdistribusi normal dilakukan dengan uji beda *paired T-test* dan *independent sample T-test* sedangkan data berdistribusi tidak normal dilakukan dengan uji *Wilcoxon* untuk kelompok berpasangan atau uji *Mann-Whitney* untuk kelompok tidak berpasangan.

## HASIL

Sampel sebanyak 40 orang yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dibagi menjadi dua kelompok yaitu 20 orang kelompok perlakuan dan 20 orang kelompok kontrol. Karakteristik subjek penelitian yaitu umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, Indeks Brinkman (IB), Indeks Massa Tubuh (IMT), *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* dan skor group diukur dan dibandingkan antara kelompok perlakuan dan kontrol. Variabel karakteristik yang bersifat kualitatif dengan skala kategorik meliputi jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, derajat merokok (IB), IMT, GOLD dan skor grup, sementara variabel karakteristik yang bersifat kuantitatif dengan skala numerik adalah umur. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok		P
	Kontrol (n=20)	Perlakuan (n=20)	
Umur <i>mean</i> ± SD <sup>a</sup>	60,75±9,39	62,90±10,41	0,497
Jenis Kelamin <sup>b</sup>			0,723
Laki-laki	14 (70,0%)	15 (75,0%)	
Perempuan	6 (30,0%)	5 (25,0%)	
Pendidikan <sup>b</sup>			0,728
Tidak Sekolah	3 (15,0%)	4 (20,0%)	
SD	7 (35,0%)	7 (35,0%)	
SMP	5 (25,0%)	3 (15,0%)	
SMA	4 (20,0%)	6 (30,0%)	
Sarjana	1 (5,0%)	0 (0,0%)	
Pekerjaan <sup>b</sup>			0,709
Petani	5 (25,0%)	9 (45,0%)	
Buruh	6 (30,0%)	4 (20,0%)	
Pensiunan PNS	1 (5,0%)	1 (5,0%)	
Pedagang	2 (10,0%)	3 (15,0%)	
IRT	3 (15,0%)	1 (5,0%)	
Karyawan Swasta	3 (15,0%)	2 (10,0%)	
Derajat Merokok (IB) <sup>b</sup>			0,723
Tidak Merokok	6 (30,0%)	5 (25,0%)	
Ringan	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Sedang	14 (70,0%)	15 (75,0%)	
Berat	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Indeks Massa Tubuh (IMT) <sup>b</sup>			0,673
Underweight	4 (20,0%)	2 (10,0%)	
Normal	15 (75,0%)	17 (85,0%)	
Overweight	1 (5,0%)	1 (5,0%)	
Obesitas	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
GOLD <sup>b</sup>			0,386
1	2 (10,0%)	0 (0,0%)	
2	6 (30,0%)	8 (40,0%)	
3	9 (45,0%)	7 (35,0%)	
4	3 (15,0%)	5 (25,0%)	
Skor Group <sup>b</sup>			0,598
A	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
B	1 (5,0%)	0 (0,0%)	
C	1 (5,0%)	1 (5,0%)	
D	18 (90,0%)	19 (95,0%)	
IL-8 pretest <i>mean</i> ± SD <sup>c</sup>	13,06±5,33	19,62±12,14	0,056
%VEP <sub>1</sub> pretest <i>mean</i> ± SD <sup>c</sup>	46,50±21,21	42,56±16,09	0,529
CAT pretest <i>mean</i> ± SD <sup>a</sup>	18,15±5,21	18,65±5,92	0,778

Hasil uji homogenitas antara kelompok kontrol dan perlakuan untuk variabel umur diperoleh  $P=0,497$  ( $P>0,05$ ) yang berarti bahwa terdapat *mean* atau rata-rata yang sama antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Sedangkan hasil uji homogenitas variabel jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, IB, IMT, GOLD dan skor *group* menunjukkan bahwa variabel tersebut memiliki sebaran yang homogen antara kelompok kontrol dan perlakuan dengan  $P>0,05$ . Hasil analisis homogenitas menunjukkan bahwa semua variabel karakteristik yang kualitatif yaitu jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, IB, IMT, GOLD dan skor *group* memiliki proporsi yang tidak berbeda antara kelompok kontrol dan perlakuan.

Hasil perhitungan kadar IL-8 sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Kadar IL-8 pretest, posttest dan perubahan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Kelompok	Kadar IL-8			
	Pretest	Posttest	P	Δ (Posttest-Pretest)
Perlakuan	19,62±12,14	14,35±3,95	0,052 <sup>c</sup>	-5,26±12,02
Kontrol	13,06±5,33	17,00±6,99	0,004 <sup>b</sup>	3,94±5,34
p	0,056 <sup>d</sup>	0,149 <sup>a</sup>		

Uji beda 2 *mean* kadar IL-8 pretest dan posttest pada kelompok kontrol menggunakan uji T untuk sampel berpasangan. Hasil uji 2 *mean* kadar IL-8 pretest dan posttest pada kelompok kontrol diperoleh  $P=0,004$ . Nilai  $P<0,05$  menunjukkan bahwa terdapat peningkatan yang bermakna terhadap kadar IL-8 serum setelah diberikan terapi standar.

Uji beda 2 *mean* kadar IL-8 pretest dan posttest pada kelompok perlakuan digunakan uji *Wilcoxon*. Hasil uji 2 *mean* kadar IL-8 pretest dan

posttest pada kelompok perlakuan diperoleh  $P=0,052$ . Nilai  $P>0,05$  menunjukkan bahwa tidak terdapat penurunan kadar IL-8 serum yang bermakna setelah diberikan perlakuan.

Analisis di atas sesuai dengan hipotesis penelitian yang menyatakan bahwa terdapat pengaruh TQ terhadap penurunan kadar IL-8 serum pasien PPOK stabil. Kadar IL-8 pada pretest dan posttest kelompok perlakuan mengalami penurunan tetapi tidak bermakna secara statistik.

Hasil perhitungan nilai %VEP<sub>1</sub> pretest dan posttest pada kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Persen %VEP<sub>1</sub> pretest, posttest dan perubahan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Kelompok	%VEP <sub>1</sub>			
	Pretest	Posttest	P	Δ (Posttest-Pretest)
Perlakuan	42,56±16,09	42,36±14,43	0,943 <sup>p</sup>	-0,19±12,05
Kontrol	46,50±21,21	42,90±18,56	0,762 <sup>c</sup>	-3,60±16,92
P	0,529 <sup>d</sup>	0,738 <sup>d</sup>		

Uji beda 2 *mean* %VEP<sub>1</sub> pretest dan posttest pada kelompok kontrol menggunakan uji Wilcoxon diperoleh  $P=0,762$ . Nilai  $P>0,05$  menunjukkan bahwa terdapat penurunan %VEP<sub>1</sub> yang tidak bermakna setelah mendapatkan terapi standar. Uji beda 2 *mean* %VEP<sub>1</sub> pretest dan posttest pada kelompok perlakuan menggunakan uji T diperoleh  $P=0,943$ . Nilai  $P>0,05$  menunjukkan bahwa terdapat penurunan nilai %VEP<sub>1</sub> tidak bermakna setelah diberikan perlakuan. Analisis di atas tidak sesuai dengan hipotesis yang menyatakan terdapat pengaruh TQ dalam mempertahankan optimalisasi nilai %VEP<sub>1</sub> pasien PPOK Stabil.

Hasil perhitungan data skor CAT sebelum dan sesudah mendapatkan perlakuan pada kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Skor CAT pretest, posttest, dan perubahan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Kelompok	Skor CAT			
	Pretest	Posttest	P	Δ (Posttest-Pretest)
Perlakuan	18,65±5,92	13,70±4,24	0,000 <sup>b</sup>	-4,95±2,72
Kontrol	18,15±5,21	16,35±4,71	0,004 <sup>b</sup>	-1,80±2,42
P	0,778 <sup>a</sup>	0,069 <sup>a</sup>		

Skor CAT kelompok kontrol menggunakan uji T berpasangan pada pretest dan posttest perlakuan diperoleh  $P=0,004$ . Nilai  $P<0,05$  menandakan bahwa

terdapat penurunan bermakna terhadap skor CAT pada kelompok kontrol setelah mendapatkan terapi standar. Kelompok perlakuan digunakan uji beda 2 *mean* uji T untuk sampel berpasangan diperoleh  $P=0,0005$ . Nilai  $P<0,05$  menandakan bahwa terdapat penurunan yang bermakna terhadap Skor CAT pada kelompok perlakuan. Analisis di atas sesuai dengan hipotesis bahwa terdapat pengaruh TQ terhadap penurunan skor CAT pasien PPOK stabil.

## PEMBAHASAN

Karakteristik subjek penelitian ini didapatkan jenis kelamin laki-laki yaitu 15 orang (75,0%) pada kelompok perlakuan dan 14 orang (70,0%) pada kelompok kontrol. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI, 2016) menyebutkan bahwa prevalensi pasien PPOK banyak terjadi pada laki-laki, hal ini berhubungan dengan kebiasaan merokok dan lebih banyak laki laki yang bekerja diluar rumah sehingga terjadi peningkatan risiko pajanan polusi udara di luar. Dalam penelitian ini diketahui bahwa rerata umur subjek pada kelompok perlakuan (62,90±10,41) sedangkan pada kelompok kontrol (60,75±9,39). Hal ini sesuai dengan buku pedoman PPOK oleh PDPI tahun 2016 dan GOLD 2019 bahwa prevalensi PPOK meningkat sesuai dengan bertambahnya usia dan prevalensi tertinggi pasien PPOK didapatkan pada umur >60 tahun.<sup>1,5</sup>

Status merokok subjek penelitian paling banyak dengan IB sedang pada kelompok perlakuan sebesar 15 orang (75,0%) dan kontrol sebesar 14 orang (70,0%). Asap rokok, polusi udara, pajanan zat di tempat kerja, genetik, usia, jenis kelamin, tumbuh kembang paru, sosial ekonomi, infeksi paru berulang, asma dan bronkitis kronik merupakan faktor risiko PPOK. Penelitian ini didapatkan bahwa pasien PPOK mayoritas memiliki IB sedang, menurut Barnes tahun 2004 bahwa asap rokok merupakan faktor risiko yang kuat terhadap terjadinya PPOK.<sup>9</sup>

Tingkat pendidikan terbanyak pada kelompok kontrol dan perlakuan adalah Sekolah Dasar (SD). Pekerjaan terbanyak pada kelompok perlakuan ialah petani sebanyak 45,0% dan pada kelompok kontrol

ialah buruh sebanyak 30%. Riwayat pekerjaan dapat menentukan status sosio ekonomi seseorang. Menurut GOLD 2019 sosio ekonomi rendah merupakan faktor risiko PPOK.<sup>1</sup>

Pada penelitian ini pasien PPOK stabil diberikan kapsul minyak TQ dengan dosis 500 mg/hari dalam waktu 30 hari kemudian dilihat pengaruh TQ terhadap kadar IL-8 serum. Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-8 kelompok perlakuan setelah mengkonsumsi TQ mengalami penurunan dibandingkan sebelum mendapatkan perlakuan walaupun tidak bermakna, sedangkan pada kelompok kontrol kadar IL-8 mengalami peningkatan secara bermakna. Pemberian TQ mampu menurunkan kadar IL-8 serum pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol yang terjadi peningkatan kadar IL-8.

Penelitian ini tidak bisa dibandingkan dengan penelitian sebelumnya karena belum pernah ada penelitian tentang pengaruh TQ terhadap kadar IL-8 pada pasien PPOK. Mekanisme TQ sebagai anti-inflamasi pada PPOK adalah dengan melemahkan prostaglandin dan leukotrien, memodulasi proliferasi sel dan peradangan melalui pengaturan jalur NFκβ, menghambat aktivasi enzim IKK, menghambat aktivasi NFκβ, mengatur transkripsi TNFα, menginduksi ikatan NFκβ dan mengurangi kerusakan jaringan.<sup>10,11</sup>

Hasil penelitian menunjukkan terdapat penurunan kadar IL-8 setelah pemberian TQ 500 mg selama 30 hari tetapi tidak bermakna. Hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian yang menjelaskan bahwa TQ merupakan anti-inflamasi yang bekerja menghambat aktifitas NFκβ disitoserum melalui penghambatan aktivasi enzim IKK dan menginduksi ikatan Iκβ, p50, dan p6 sehingga dapat menghambat translokasi NFκβ ke nukleus dan menghambat ekspresi sitokin salah satunya yaitu IL-8.<sup>7</sup> IL-8 dikenal sebagai CXCL8 yaitu chemokine CXC yang merupakan kemoatraktan kuat untuk neutrofil yang berasal dari monosit, makrofag jaringan dan alveolar, epitel paru, sel otot polos jalan napas, eosinofil, fibroblas dan sel endotel.<sup>12</sup>

Sel inflamasi memproduksi protease dan inaktivasi antiprotease sehingga terjadi

ketidakseimbangan. Ketidakseimbangan protease dan antiprotease berperan dalam patogenesis emfisema.<sup>3</sup> Dikutip dari Wafaa dkk, penelitian Daldegan (2005) menyebutkan bahwa konsentrasi IL-8 serum lebih tinggi pada pasien PPOK dibandingkan pada pasien dengan asma atau pada individu kontrol yang sehat.<sup>12</sup>

Kadar IL-8 pada manusia tidak memiliki batasan nilai normal karena IL-8 dipengaruhi oleh banyak faktor yaitu adanya inflamasi, stress oksidatif, infeksi bakteri dan virus, sinar ultraviolet, aktivitas, obesitas, dan merokok.<sup>13</sup> Selanjutnya, penelitian Wihandani dkk (2009) juga menyebutkan bahwa kadar IL-8 pada orang sehat antara 10 pg/ml sampai 14 pg/ml.<sup>14</sup>

*Thymoquinone* memiliki efek yang luas pada PPOK, yaitu sebagai anti-inflamasi, antioksidan dan menginduksi apoptosis. *Thymoquinone* juga memiliki mekanisme kerja anti-inflamasi yang luas. Mekanisme anti-inflamasi pada TQ selain menghambat IL-8 juga menghambat sitokin proinflamasi lainnya yaitu IL-1β, IL-6 dan TNFα. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat penurunan IL-8 secara tidak bermakna pada kelompok perlakuan. Hal ini disebabkan banyak faktor inflamasi lain yang berperan dan IL-8 tidak dapat dihambat sepenuhnya oleh efek anti-inflamasi TQ.<sup>7</sup>

Penelitian Zhang dkk (2017) menyatakan bahwa serum IL-8 merupakan biomarker yang sensitif, mudah diukur dan murah untuk menggambarkan keadaan PPOK terutama saat eksaserbasi. Pada penelitian Zhang dkk juga didapatkan kadar IL-8 serum pada kelompok sehat dengan rata rata 9,45 pg/ml, kelompok PPOK stabil 51,60 pg/ml dan kelompok eksaserbasi 129 pg/ml. Pada studi ini dapat disimpulkan bahwa terjadi peningkatan kadar IL-8 pada pasien PPOK dan semakin meningkat pada eksaserbasi akut.<sup>15</sup>

Penelitian ini didasari oleh beberapa penelitian sebelumnya yang menganalisis efek anti-inflamasi dari TQ dengan dosis dan durasi pemberian yang berbeda beda. Penelitian Umar dkk (2012) mengatakan bahwa pemberian oral TQ pada tikus Wistar dalam kondisi arthritis rheumatoid dengan dosis 5-10 mg/kg selama 21 hari menyebabkan



penurunan bermakna mediator proinflamasi diantaranya IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  dan PGE<sub>2</sub>.<sup>16</sup> Penelitian Balaha dkk pada tahun 2015 menyatakan bahwa 4-10 mg/kg/hari ekstrak *nigella sativa* selama 30 hari dapat meningkatkan sitokin Th2 yaitu IL-4, IL5, serta IL-13 dan menurunkan sitokin Th1 yaitu IFN- $\gamma$  pada asma non eosinofilik.<sup>17</sup> Penelitian Hadi dkk (2014) menyatakan bahwa pemberian minyak TQ pada pasien artritis rheumatoid dengan dosis 500 mg selama 8 minggu dapat meningkatkan sitokin anti inflamasi IL-10 secara bermakna dan menurunkan sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  walaupun tidak bermakna.<sup>18</sup> Penelitian Yetkin dkk (2017) terhadap tikus Wistar albino yang diberi paparan asap rokok selama 3 bulan dan diberikan TQ secara intraperitoneal selama 21 hari memiliki kadar IL-8 serum yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa TQ dapat digunakan sebagai terapi kuratif dalam menurunkan kadar IL-8 serum.<sup>19</sup>

Penelitian ini terjadi penurunan nilai %VEP<sub>1</sub> kelompok perlakuan yaitu dari nilai pre 42,56 $\pm$ 16,09 dan nilai post 42,36 $\pm$ 14,43 namun tidak bermakna secara statistik (p=0,943). Pada kelompok kontrol didapatkan penurunan nilai %VEP<sub>1</sub> yaitu nilai pre 46,50 $\pm$ 21,21 dan nilai post 42,90 $\pm$ 18,56 dan penurunan nilai ini secara statistik tidak bermakna (P=0,762). Hasil penelitian tidak terdapat pengaruh yang bermakna pemberian TQ 500 mg selama 30 hari dapat mempertahankan optimalisasi %VEP<sub>1</sub> pasien PPOK stabil. Namun secara deskriptif pemberian TQ 500 mg selama 30 hari dapat memperkecil penurunan %VEP<sub>1</sub> dibandingkan dengan terapi standar saja (kontrol), dilihat dari  $\Delta$  IL-8 pada kelompok perlakuan -0,19 $\pm$ 12,05 dan  $\Delta$  IL-8 pada kelompok kontrol -3,60 $\pm$ 16,92.

Nilai %VEP<sub>1</sub> pada pemeriksaan fungsi paru untuk mengukur derajat obstruksi aliran udara. Nilai %VEP<sub>1</sub> merupakan persentase rasio volume udara yang dikeluarkan secara paksa pada detik pertama setelah inspirasi maksimal terhadap nilai prediksi. Nilai prediksi disesuaikan dengan usia, jenis kelamin, ras, dan tinggi badan. Perubahan inflamasi dan struktur saluran napas akan tetap berlangsung sesuai dengan beratnya penyakit walaupun sudah

berhenti merokok.<sup>1,2</sup> Volume ekspirasi paksa detik 1 per prediksi mampu menggambarkan derajat berat penyakit pasien PPOK. Penelitian Bhatt (2017) menjelaskan bahwa %VEP<sub>1</sub> dapat menggambarkan prediktor morbiditas, mortalitas dan frekuensi eksaserbasi serta dapat digunakan untuk evaluasi pengobatan pasien PPOK.<sup>20</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian TQ 500 mg selama 30 hari tidak dapat mempertahankan optimalisasi nilai %VEP<sub>1</sub>. Hal ini disebabkan karena TQ belum mampu menurunkan tingkat obstruksi, banyak faktor yang berpengaruh terhadap obstruksi saluran napas pada pasien PPOK diantaranya proses inflamasi yang dapat dilihat pada peningkatan sitokin proinflamasi IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  dan fibrosis atau perubahan struktur saluran napas yang bersifat ireversibel. *Air trapping* dan *remodelling* saluran napas akan menghasilkan emfisema. Emfisema menyebabkan penurunan tekanan elastis sehingga terjadi penyempitan dan peningkatan tahanan saluran napas. Pada pasien PPOK terjadi peningkatan aktivitas kolinergik akibat disfungsi neuronal reseptor muskarinik M2. Disfungsi reseptor muskarinik M2 menyebabkan pelepasan asetilkolin yang memicu kontraksi berlebih otot polos sehingga menyebabkan peningkatan obstruksi saluran napas.<sup>9,21</sup> Hambatan saluran napas pada PPOK dapat terjadi pada beberapa mekanisme yang tidak dapat sepenuhnya dihambat oleh aktifitas TQ.<sup>3</sup>

Sebagai perbandingan, penelitian Ahmad dkk (2009) menyebutkan bahwa pemberian TQ 0,1 mg/kgBB selama 14 hari dapat meningkatkan nilai arus puncak ekspirasi (APE) pada pasien asma.<sup>22</sup> Pada penelitian Boskabady dkk (2007) menyebutkan bahwa pemberian TQ 15 mg/kgBB selama 3 bulan dapat memperbaiki uji fungsi paru pada pasien asma.<sup>23</sup> Pada penelitian Koshak dkk (2017) diperoleh bahwa pemberian kapsul TQ 500 mg selama 4 minggu menunjukkan peningkatan nilai %VEP<sub>1</sub> secara tidak bermakna pada pasien asma.<sup>24</sup> Penelitian lain oleh Salem dkk (2017) menyebutkan bahwa pemberian TQ sebanyak 2 gr/hari selama 12 minggu dapat meningkatkan nilai %VEP<sub>1</sub> dan kapasitas vital paksa (KVP) secara bermakna pada pasien asma.<sup>25</sup>

Pada penelitian ini juga diperoleh bahwa skor CAT pada kelompok perlakuan sebelum (pre) didapatkan perlakuan adalah sebesar 18,65±5,92 dan setelah perlakuan (post) didapatkan hasil skor CAT sebesar 13,70±4,24. Hasil ini menunjukkan terjadi penurunan skor CAT secara bermakna ( $P=0,0005$ ). Hasil skor CAT pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol mengalami penurunan nilai skor CAT, tetapi penurunan yang paling banyak terjadi pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol.

Kuesioner CAT digunakan untuk menilai gejala PPOK yang lebih komprehensif dan dihubungkan dengan status kesehatan serta klinis pasien. Hasil skor CAT pada penelitian sesuai dengan hipotesis dan sesuai dengan penurunan inflamasi yang ditandai dengan penurunan kadar IL-8. Peran TQ pada PPOK adalah sebagai anti-inflamasi. Sebagai anti-inflamasi TQ bekerja dengan menghambat aktifitas NF- $\kappa$ B disitoserum yang dapat bertranslokasi ke nukleus dan mengekspresikan sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-8, LTB-4 dan TNF- $\alpha$ .<sup>7</sup> Pemberian TQ pada pasien PPOK mampu menghambat transkripsi NF- $\kappa$ B sehingga terjadi penurunan produksi mediator inflamasi antara lain penurunan kadar IL-8 serum. Penurunan mediator inflamasi akan menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas dan hipersekresi mukus sehingga mengurangi hambatan aliran udara dan terjadi perbaikan klinis yang ditandai dengan penurunan skor CAT, walaupun tidak disertai dengan peningkatan fungsi paru. Skor CAT juga tidak lepas dari faktor subyektif masing masing sampel sehingga masih dapat mempengaruhi penilaiannya.

Dari hasil penelitian dan beberapa penelitian sebelumnya bahwa banyak faktor yang berpengaruh terhadap efek TQ pada saluran napas. Efek TQ terhadap pasien PPOK belum didapatkan pada penelitian sebelumnya, sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan agar mendapatkan dosis TQ yang tepat dengan efek yang optimal.

## KESIMPULAN

Terapi tambahan TQ dapat menurunkan kadar

IL-8 serum secara tidak bermakna dan menurunkan skor CAT secara bermakna, tetapi tidak dapat mempertahankan optimalisasi nilai %VEP<sub>1</sub> pada pasien PPOK stabil. Terapi tambahan kapsul minyak TQ 500 mg pada pasien PPOK stabil dapat menurunkan gejala klinis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. USA: GOLD Science Committee University of Wisconsin; 2019. p. 4-95.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Penyajian Pokok-Pokok Hasil Riset Kesehatan Dasar 2013. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Jakarta: Litbang; 2013: 1-69.
3. Macnee W. ABC of chronic obstructive pulmonary disease pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *BMJ*. 2006;332:1202-4.
4. Suradi. Analisa gas darah. In: Rasmin M, Jusuf A, Amin M, Nawas MA, Rai IBN, Yunus F, et al, editors. Buku Ajar Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi. 1st ed. Jakarta: UI Press; 2017. p. 285-300.
5. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit paru obstruktif kronik diagnosis dan penatalaksanaan. Jakarta: UI Press; 2016. p. 1-88.
6. Woo CC, Kumar AP, Sethi G, Tan KH. Thymoquinone: potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem Pharmacol*. 2012;83:443-51.
7. El Gazzar MA, Mezayen RE, Nicolls MR, Dreskin SC. Thymoquinone attenuates proinflammatory responses in lipopolysaccharide-activated mast cells by modulating NF- $\kappa$ B nuclear transactivation. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2007;1770:556-64.
8. Sholihah M, Suradi, Aphridasari J. Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin 8 (IL-8) Dan Nilai COPD Assessment

- Test (CAT) Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Stabil. *J Respir Indo* 2019 april;39(2):103-12.
9. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:16-27.
  10. Siveen KS, Mustafa N, Li F, Kannaiyan R, Ahn KS, Kumar AP, et al. Thymoquinone overcomes chemoresistance and enhances the anticancer effects of bortezomib through abrogation of NFκB regulated gene products in multiple myeloma xenograft mouse model. *Oncotarget*. 2013;5:634-48.
  11. Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF-κβ, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab*. 2011;13:1-24.
  12. Wafaa S, Shirny El, Ayman S, Dib El, Nagy, Hala M, et al. A study of IL-6, IL-8, and TNF-α as inflammatory markers in COPD patients. *Egypt J Bronchol*. 2014;8:91-9.
  13. Anwar A, Massi MN, Patellongi IJ, Dewiyanti W. Levels of the proinflammatory cytokines: interleukin-8, interleukin-12, tumor necrosis factor-α in severe acne at Makassar. *Int J Biol Med Res*. 2015;6(1):4718-21.
  14. Wihandani DM, Dewi NA, Somia A. Sekresi interleukin-8 (il-8) dan hubungannya dengan tingkat keparahan penyakit infeksi dengue. *J Peny Dalam*. 2009;10:1-5.
  15. Zhang J, Bai C. The significance of serum interleukin-8 in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Tanaffos*. 2018;17(1):13-21.
  16. Umar S, Zargan J, Umar K, Ahmad S, Katiyar CK, Khan HA. Modulation of the oxidative stress and inflammatory cytokine response by thymoquinone in the collagen induced arthritis in Wistar rats. *Chem Biol Interact*. 2012;197:40-6.
  17. Balaha MF, Tanaka H, Yamashita H, Rahman MN, Inagaki N. Oral Nigella sativa oil ameliorates ovalbumin-induced bronchial asthma in mice. *Int Immunopharmacol*. 2012;14:224-31.
  18. Hadi V, Kheirouri S, Alizadeh M, Khabbazi A, Hosseini H. Effect of nigella sativa oil extract on inflammatory cytokine response and oxidative stress status in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AJP*. 2016;6:34-43.
  19. Yetkin NA, Buyukoglan H, Sonmez MF, Tutar N, Yilmaz I, Gulmez I. The protective effects of thymoquinone on lung damage developed by cigarette smoke. *Eur Respir J*. 2017;50:1-8.
  20. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, Cassano PA, Couper D, Jacobs DR, et al. Discriminative accuracy of FEV1: FVC thresholds for copd-related hospitalization and mortality. *JAMA*. 2019;321:2438-47.
  21. Lareau RN, Bonnie RN, Paula M. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;171:1-2.
  22. Ahmad J, Khan RA, Malik MA. A study of Nigella sativa oil in the management of wheeze associated lower respiratory tract illness in children. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2009;3(5):248-51.
  23. Boskabady MH, Javan H, Sajady M, Rakhshandeh H. The possible prophylactic effect of Nigella sativa seed extract in asthmatic patients. *Fun Clin Pharmacol*. 2007;21:559-66.
  24. Koshak A, Wei L, Koshak E, Wali S, Alamoudi O, Demerdash A, et al. Nigella sativa supplementation improves asthma control and biomarkers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res*. 2017;31:403-9.
  25. Salem AM, Bamosa AO, Qutub HO, Gupta RK, Badar A, Elnour A, et al. Effect of Nigella sativa supplementation on lung function and inflammatory mediators in partly controlled asthma: a randomized controlled trial. *Ann Saudi Med*. 2017;37:64-71.

# PERBEDAAN KADAR MALONDIALDEHID (MDA) DALAM DARAH PASIEN TUBERKULOSIS PARU DENGAN PENYAKIT DIABETES MELITUS, TUBERKULOSIS PARU TANPA DIABETES MELITUS DAN ORANG SEHAT DI MEDAN

*Eka Suhartika<sup>1</sup> Zainuddin Amir<sup>1</sup> Bintang Yinke Magdalena Sinaga<sup>1</sup> Putri C Eyanoe<sup>2</sup>*

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

<sup>2</sup>Departemen Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan

## **Abstrak**

**Latar belakang:** Ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan dalam tubuh dapat meningkatkan kadar Malondialdehid (MDA) pada pasien TB paru dan DM tipe 2, sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel dan memperburuk penyakit. Tubuh memiliki mekanisme perlindungan dari kerusakan yang disebabkan oleh peningkatan MDA melalui antioksidan enzimatik seperti SOD dan vitamin E. Penelitian ini bertujuan untuk meneliti perbedaan kadar MDA dalam darah pasien TB paru dengan DM tipe 2, TB paru tanpa DM tipe 2 dan orang sehat di Medan, Indonesia.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian analitik menggunakan pendekatan case-control dengan mengukur kadar MDA pada TB paru dengan pasien DM tipe 2, pasien TB paru tanpa DM tipe 2, dan orang sehat yang berobat di RSUD H. Adam Malik, Puskesmas, dan praktek dokter di Medan selama 4 bulan. Dilakukan pengambilan sampel darah dan pemeriksaan dengan ELISA kit. Data dianalisis dengan uji Kruskal Wallis dan Mann Whitney.

**Hasil:** Terdapat 75 pasien dalam penelitian ini dengan jumlah laki-laki 45 orang (60%) dan jumlah perempuan 30 orang (40%). Kelompok usia terbanyak dari subjek adalah 31-40 tahun dengan BMI normal (76%). Tingkat MDA tertinggi terdapat pada kelompok TB+DM yaitu 12,42 nmol/ml dibandingkan dengan pasien TB tanpa DM (3,75 nmol/ml) dan orang sehat (3,01 nmol/ml).

**Kesimpulan:** Tidak diperoleh perbedaan tingkat MDA yang bermakna secara statistik meskipun ditemukan perbedaan kadar MDA pada tiga kelompok tersebut dengan tingkat MDA pada kelompok TB+DM adalah yang tertinggi. (*J Respir Indo. 2020; 40(4): 219-24*)

**Kata kunci:** tuberkulosis paru, diabetes melitus tipe 2, malondialdehid

# DIFFERENCES OF MALONDIALDEHYDE (MDA) LEVELS IN BLOOD OF PULMONARY TUBERCULOSIS SUFFERERS WITH DIABETES MELLITUS, PULMONARY TUBERCULOSIS WITHOUT DIABETES MELLITUS AND HEALTHY PEOPLE IN MEDAN

## **Abstract**

**Background:** The imbalance between oxidants and antioxidants in the body can increase Malondialdehyde (MDA) in patients with pulmonary TB and type 2 DM, which causes cell damage and worsens the disease. The body has a protective mechanism from damage caused by increased MDA through enzymatic antioxidants such as SOD and vitamin E. This study aimed to examine the difference in MDA levels in the blood of pulmonary TB patients with type 2 DM, pulmonary tuberculosis without type 2 DM and healthy people in Medan, Indonesia.

**Methods:** This was an analytical study using a case-control approach by measuring MDA levels in pulmonary TB with type 2 DM patients, pulmonary TB patients and healthy people who were treated at H. Adam Malik General Hospital, Community Health Centers, and GP's practice in Medan for 4 months. Blood samples were taken and examined using the ELISA kit. Data were then analyzed using the Kruskal Wallis and Mann Whitney tests.

**Results:** There were 75 patients recruited in the study in which 45 were males (60%) and 30 were females (40%). The age group found the most was 31-40 years with normal BMI (76%). The highest MDA level was found in the TB+DM group at 12.42 nmol/ml compared to the TB patients (3.75 nmol/ml) and healthy people (3.01 nmol/ml).

**Conclusion:** There were no statistically significant differences in MDA levels although there was a difference found in the MDA levels among the three groups with MDA level in TB+DM group was shown to be the highest. (*J Respir Indo. 2020; 40(4): 219-24*)

**Keywords:** pulmonary TB, type 2 diabetes mellitus, malondialdehyde

---

**Korespondensi:** Bintang Yinke Magdalena Sinaga

**Email:** bintang@usu.ac.id

## PENDAHULUAN

Penyakit Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi kronik menular yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di dunia termasuk Indonesia. *World Health Organization (WHO)* dalam *Annual report on global TB Control 2003* menyatakan terdapat 22 negara yang dikategorikan sebagai *high-burden countries* terhadap TB. Indonesia termasuk peringkat ketiga setelah India dan China dalam menyumbang jumlah kasus TB di dunia. Estimasi angka insidens TB di Indonesia berdasarkan pemeriksaan sputum (basil tahan asam/BTA) positif adalah 128 per 100.000 untuk tahun 2003, sedangkan untuk tahun yang sama estimasi prevalensi TB adalah 295 per 100.000.<sup>1,2</sup>

Tuberkulosis sering ditemukan menyertai Diabetes Melitus (DM). Penyakit TB juga menyebabkan resistensi insulin dan 'brittle' diabetes. Penyakit TB diketahui menyebabkan DM lebih berat dan kronik dibanding non-diabetes.<sup>3</sup> Beberapa hal dianggap sebagai faktor predisposisi terjadinya hal ini yaitu pertama, akibat sistem imun pejamu yang menyebabkan peningkatan kuman TB.<sup>4</sup> Kedua, keberlangsungan infeksi yang lebih lama.<sup>5</sup> Ketiga, keluhan dan tanda klinis TB Paru lebih tersamar sehingga tidak pernah terdiagnosis atau dianggap sebagai TB Paru. Keempat, pada keadaan hiperglikemia pemberian obat pada umumnya tidak efektif.<sup>3</sup>

Malondialdehid (MDA) terbentuk dari peroksidasi lipid (*lipid peroxidation*) pada membran sel, yaitu reaksi antara radikal bebas dengan *Poly Unsaturated Fatty Acid (PUFA)*.<sup>6</sup> Stress oksidatif biasanya terjadi bila jumlah radikal bebas lebih tinggi dibandingkan jumlah antioksidan dalam tubuh. Pengukuran stress oksidatif tubuh dapat ditentukan dengan parameter MDA. Dalam keadaan metabolisme normal maka radikal bebas akan dinetralisasi secara fisiologis tetapi pada diabetes melitus dengan metabolisme glukosa terganggu maka pembentukan radikal bebas akan meningkat. Saat tubuh terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*, maka sistem imun akan merespon infeksi tersebut dengan fagositosis oleh makrofag melalui peristiwa

*respiratory burst*.<sup>7</sup> *Respiratory burst* menyebabkan peningkatan *Reactive Oxygen Species (ROS)*. Bila terjadi peningkatan ROS pada paru sedangkan kapasitas detoksifikasi antioksidan endogen tetap atau bahkan kurang (misalnya kondisi malnutrisi), maka terjadi ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan sehingga terjadi stres oksidatif pada pasien TB.<sup>8-11</sup>

Uraian di atas mendasari peneliti untuk mengetahui perbedaan kadar oksidatif stress (MDA) dalam darah pasien TB paru dengan DM tipe 2, pasien TB paru tanpa DM tipe 2 dan orang sehat di Medan, Sumatera Utara, Indonesia.

## METODE

Penelitian ini adalah penelitian analitik menggunakan pendekatan *case control* dengan mengukur kadar stress oksidatif pada kelompok pasien TB Paru disertai DM kemudian membandingkannya dengan hasil pengukuran kadar oksidatif stress pada kelompok TB paru tanpa DM serta pada orang sehat di Medan, Sumatera Utara, Indonesia selama 5 bulan (Desember 2017 hingga April 2018).

Penelitian ini melibatkan 75 orang subjek penelitian yang terdiri dari kelompok kasus yaitu 25 orang pasien TB paru yang disertai DM tipe 2, sedangkan kelompok kontrol mencakup 25 orang pasien TB paru tanpa DM tipe 2 dan 25 orang sehat. Pada subjek penelitian dilakukan pemeriksaan sputum BTA 3x DS dan pemeriksaan radiologi toraks serta pengukuran kadar gula darah sewaktu. Penegakan diagnosis TB paru berdasarkan anamnesis, BTA positif sputum hapusan langsung dan foto toraks. Penegakan diagnosis DM tipe 2 sesuai kriteria *American Diabetes Association 2015*.

Kriteria inklusi kelompok kasus adalah pasien TB paru disertai DM tipe 2, belum pernah mendapat OAT, usia 18-60 tahun, bersedia mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan tentang penelitian yang dinyatakan secara tertulis (*informed consent*), serta tidak disertai penyakit paru lain. Kriteria eksklusi kasus adalah pasien TB paru disertai DM yang memiliki komplikasi seperti penyakit ginjal,

penyakit jantung dan keganasan serta perempuan hamil dan menyusui

Kriteria inklusi untuk kontrol 1 adalah orang sehat berdasarkan anamnesis, tidak menderita DM, dan foto toraks yang tidak ada kelainan serta bersedia mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan tentang penelitian yang dinyatakan secara tertulis (*informed consent*) dan berusia 18-60 tahun. Kriteria eksklusi kelompok kontrol 1 adalah mempunyai penyakit lainnya berdasarkan anamnesis.

Kriteria inklusi kelompok kontrol 2 yaitu pasien TB paru tanpa DM kasus baru yang belum pernah diobati, usia 18-60 tahun, dan bersedia mengikuti

penelitian setelah mendapat penjelasan tentang penelitian yang dinyatakan secara tertulis (*informed consent*). Kriteria eksklusi kontrol 2 adalah perempuan hamil dan menyusui, serta menderita penyakit lain seperti DM tipe 2, penyakit ginjal, penyakit jantung serta penyakit keganasan.

Penelitian ini dilaksanakan dengan mengambil darah dari vena mediana cubiti pada subjek, dan mengukur kadar MDA menggunakan metode *enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)*. Data akan dianalisis menggunakan uji Anova dan Kruskal Wallis, dengan patokan nilai kebermaknaan <0,05. Hasil analisis akan ditampilkan dalam bentuk tabulasi.

## HASIL

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian berdasarkan Jenis Kelamin dan umur

Karakteristik	TB		Sehat		TB-DM		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Jenis Kelamin								
Laki-laki	16	64,0	13	52,0	16	64,0	45	60
Perempuan	9	36,0	12	48,0	9	36,0	30	40
Umur								
18-30 tahun	9	36	3	12	0	0	12	16
31-40 tahun	11	44	5	20	10	40	26	34,6
41-50 tahun	3	12	13	52	7	28	23	30,6
> 50 tahun	2	8	4	16	8	32	14	18,6
Total	25	100,0	25	100,0	25	100,0	75	100,0

Tabel 1 menunjukkan distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin dan umur. Ditemukan bahwa subjek laki-laki lebih banyak daripada perempuan pada ketiga kelompok yaitu masing-masing 45 orang (60,0%) dan 30 orang (40%). Kelompok umur terbanyak yaitu pada umur 31-40 tahun sebanyak 26 orang (34,6%).

Tabel 2 menunjukkan distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan kelompok IMT dan kadar MDA. Nilai IMT terbanyak yaitu IMT normal sebanyak 57 orang (76%). Kelompok kadar MDA terbanyak yaitu kadar MDA kategori tinggi sebanyak 70 orang (93,33%).

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian berdasarkan IMT dan Kadar MDA

		Kelompok			Total n (%)
		TB-DM n (%)	TB n (%)	Sehat n (%)	
IMT	Kurus	7 (28)	2 (8,69)	4 (16)	13 (17,3)
	Normal	18 (72)	2(95,65)	17 (68)	57 (76)
	Pre-obesitas	0 (0)	1 (4,32)	4 (16)	5 (6,6)
Kadar MDA	Rendah	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Normal	4 (16)	1 (4)	0 (0)	5 (6,66)
	Tinggi	21 (84)	24 (96)	25 (100)	70 (93,33)
	Total	25 (100,0)	25 (100,0)	25 (100,0)	75 (100,0)

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian berdasarkan P-value

Kelompok	Level MDA	p-value
	(mmol/ml) Mean±SD	
TB	3,75±3,55	
TB+DM	12,42±14,47	0,24
Sehat	3,01±0,64	

Tabel 4. Distribusi Kadar MDA pada Ketiga Kelompok

Kelompok	MDA (nmol/ml)
TB+DM vs TB	12,42 vs 3,75
TB+DM vs Sehat	12,42 vs 3,01
TB vs Sehat	3,75 vs 3,01

## PEMBAHASAN

Seseorang dengan penyakit DM memiliki risiko yang meningkat secara bermakna untuk perkembangan TB aktif sebanyak 3 kali lebih tinggi daripada seseorang tanpa DM. Mekanisme hubungan antara DM dengan TB masih belum jelas. Salah satu sumber peningkatan kadar MDA pada pasien DM adalah pembentukan lipid peroksidase dan akumulasi produk-produknya.<sup>12-14</sup> Seiring perkembangan teknologi dilakukan beberapa pendekatan untuk mencari suatu penanda hayati yang dapat dipakai sebagai prediktor awal dari penyakit misalnya TB dan TB+DM.<sup>15</sup> Di antara penanda hayati yang ada, MDA merupakan suatu produk lipid peroksidasi yang dapat dipercaya berdasarkan hasil penelitian BOSS (*Biomarker Oxidative Stress Study*) tahun 2002.<sup>16</sup>

Peningkatan kepekaan primer DM tipe 2 terhadap infeksi TB paru disebabkan oleh berbagai faktor, pada umumnya karena efek hiperglikemi yang sangat berperan dalam mudahnya pasien DM terkena TB paru. Hasil penelitian yang dilakukan Pranoto, dkk. di Rumah Sakit Dr. Sutomo Surabaya, adalah bahwa TB Paru sebagai salah satu komplikasi kronik penyakit DM.<sup>17</sup>

Dalam penelitian ini berdasarkan kelompok jenis kelamin pada total subjek penelitian ditemukan bahwa laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Demikian juga halnya pada masing-masing kelompok lebih banyak laki-laki daripada perempuan. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian

sebelumnya yang menyatakan bahwa kejadian TB+DM dan TB lebih banyak dialami oleh laki-laki dibandingkan perempuan.<sup>18,19</sup>

Dalam penelitian ini distribusi frekuensi berdasarkan kelompok umur pada total subjek penelitian didapati kelompok umur 31 tahun sampai 40 tahun lebih banyak daripada kelompok umur lainnya. Hal ini sesuai dengan *American Diabetes Association* yang mengatakan bahwa sekitar lima ribu orang di bawah usia 20 tahun terdiagnosis DM tipe 2 setiap tahunnya. Setidaknya 352 juta orang usia muda berisiko terkena DM tipe 2. Sebuah penelitian tahun 2012 yang diterbitkan "*Diabetes Care*" memperhitungkan potensi jumlah kasus diabetes di masa depan pada orang di bawah usia 20 tahun. Studi ini menemukan bahwa jumlah orang di bawah usia 20 tahun dengan DM tipe 2 meningkat hingga 49 persen pada tahun 2050 dan jumlah kasus DM tipe 2 pada anak-anak muda bisa meningkat hingga empat kali lipat.<sup>20,21</sup>

Distribusi frekuensi berdasarkan kelompok IMT pada total subjek penelitian menunjukkan bahwa IMT normal lebih banyak daripada IMT pre-obesitas dan IMT kurus. Nilai IMT normal pada masing-masing kelompok antara lain pada kelompok TB+DM memiliki IMT 18,90±22,71 kg/m<sup>2</sup>, kelompok TB memiliki IMT 17,63±26,40 kg/m<sup>2</sup>, kelompok kontrol sehat dengan IMT 17,42±26,67 kg/m<sup>2</sup>. Terlihat bahwa IMT pada kelompok TB+DM adalah yang paling kecil dibandingkan dengan kelompok lain. Di negara-negara berkembang, status gizi/IMT setiap orang mengalami peningkatan seiring dengan pertumbuhan ekonomi negara tersebut. Status gizi kurang yang kronik tersebut mungkin menjadi faktor risiko yang menggantikan predisposisi populasi DM. Demikian juga dengan intoleransi glukosa serta malnutrisi dari energi dan protein yang diketahui terkait dengan perubahan struktur dan semakin merusak fungsi dari sel beta pankreas.<sup>22,23,24</sup>

Dalam penelitian ini walaupun kadar MDA pada ketiga kelompok tidak bermakna secara statistik, tetapi didapatkan perbedaan hasil rerata kadar MDA pada kelompok TB+DM, TB tanpa DM dan kontrol sehat yakni kadar MDA pada kelompok TB+DM tertinggi dari ketiga kelompok (12,42 nmol/ml)

dibandingkan kadar MDA pada TB (3,75 nmol/ml) dan pada orang sehat (3,01 nmol/ml). Tampak juga bahwa kadar MDA pada pasien TB dan orang sehat hanya berbeda sedikit. Hal ini kemungkinan karena pada kelompok orang sehat, jumlah perokok juga banyak. Asap rokok mengandung lebih dari 4.700 bahan kimia beracun seperti tar, nikotin, karbon monoksida dan partikel lainnya yang terdiri dari 2 fase yaitu fase gas dan fase tar. Setiap fase mengandung radikal bebas yang banyak sehingga kadar MDA pada pasien yang terpajan asap rokok menunjukkan kadar yang lebih tinggi.<sup>25,26</sup> Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Lykkesfeldt tahun 2004 melaporkan bahwa perokok memiliki kadar MDA plasma yang lebih tinggi dibandingkan dengan bukan perokok.<sup>27</sup>

## KESIMPULAN

Dalam penelitian ini walaupun kadar MDA pada ketiga kelompok tidak bermakna secara statistik, tetapi didapatkan perbedaan hasil rerata kadar MDA pada kelompok TB+DM, TB tanpa DM dan kontrol sehat yaitu kadar MDA pada kelompok TB+DM adalah yang tertinggi dari ketiga kelompok.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull World Health Organ.* 1994;72(2):213-20.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2006 [cited 2019 Aug 4]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/144567>.
3. Sanusi H. Diabetes mellitus dan tuberkulosis paru. *Jurnal Medika Nusantara.* 2006;25(1):45-9.
4. Guptan A, Shah A. Tuberculosis and Diabetes: An Appraisal. *Ind J Tuberculosis.* 2000;47(3):3-8.
5. Acuña-Villaorduña C, Jones-López EC, Fregona G, Marques-Rodrigues P, Gaeddert M, Geadas C, et al. Intensity of exposure to pulmonary tuberculosis determines risk of tuberculosis infection and disease. *Eur Respir J.* 2018;51:1701578.
6. Mihardjal L, Lolong DB, Ghani L. Prevalensi diabetes melitus pada tuberkulosis dan masalah terapi. *Jurnal Ekologi Kesehatan.* 2015;14(4):350-8.
7. Kwiatkowska S, Piasecka G, Zieba M, Piotmoski W, and Nowak D. Increased serum concentration of conjugated malondialdehyde in patients with pulmonary tuberculosis. *Respir Med.* 1999;93:272-6.
8. Tostman A, Boeree MJ, Aarnouts RE, de Lange WC, Van der Ven AJAM, and Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;23:192-202.
9. Akiibinu MO, Ogunyemi OE, Arinola OG, Adenaike AF, Adegoke OD. Assessment of antioxidants and nutritional status of pulmonary tuberculosis patients in Nigeria. *Eur J Gen Med.* 2008;5(4):208-11.
10. Saraswathy SD, and Devi CSS. Antitubercular drugs induced hepatic oxidative stress and ultrastructural changes in rats. *BMC Infectious Disease.* 2012;12:85-92.
11. Taha DA, and Imad AJT. Antioxidant status, C-Reactive Protein and status in patient with pulmonary tuberculosis. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2010;10(3):361-9.
12. Gordon LA, Morrison EY, McGrowder DA, Young R, Fraser YTP, Zamora EM, Alexander-Lindo RL, Irving RR. Effect of exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type 2 diabetes. *BioMed Central.* 2008;8(21):1-10.
13. Moussa SA. Oxidative stress in diabetes mellitus. *Romanian J Biophys.* 2008;18(3):225-36.
14. Pour OR, Dagogo-Jack S. Prediabetes as a therapeutic target. *Clin Chem.* 2011;57(2):215-20.
15. Winarsi H. Antioksidan Alami dan Radikal Bebas: Potensi dan Aplikasinya dalam Kesehatan. Yogyakarta: Kanisius; 2007.p.19-23.
16. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem.* 2006;52(4):601-23.



17. Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, et al. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015. Jakarta: PB Perkeni. 2015.p.25-6.
18. Achanta S, Tekumalla RR, Jaju J, Purad C, Chepuri R, Samyukta R, et al. Screening tuberculosis patients for diabetes in a tribal area in South India. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Health Solution for the Poor in India. Public Health Action. 2013;3(1):44-7.
19. Fauziah DF, Basyar M, Manaf A. Insidensi tuberkulosis paru pada pasien diabetes melitus tipe 2 di ruang rawat inap penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. Jurnal Kesehatan Andalas. 2016;5(2):349-54.
20. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes 2018. Diabetes Care. 2018;41:S13–27.
21. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015;38:140–9.
22. Cai J, Ma A, Wang Q, Han X, Zhao S, Wang Y, et al. Association between Body Mass Index and diabetes mellitus in tuberculosis patients in China: A community based cross-sectional study. BMC Public Health. 2017;17:228.
23. Cegielski JP, Murray MDN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: Evidence from studies in humans and experimental animals. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(3):286-98.
24. Gupta S, Shenoy VP, Mukhopadhyay C, Bairy I, Muralidharan S. Role of risk factors and socio-economic status in pulmonary tuberculosis: A search for the root cause in patients in a tertiary care hospital South India. Trop Med Int Health. 2011;16(1):74-8.
25. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K. Tobacco smoke: involvement of reactive oxygen species and stable free radicals in mechanisms of oxidative damage, carcinogenesis and synergistic effects with other respirable particles. Int J Environ Res Public Health. 2009;6(2):445-62.
26. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: the MPOWER package. Geneva: World Health Organization. 2008 [cited 2019 Aug 10]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43818>.
27. Lykkesfeldt J, Viscovich M, Poulsen HE. Plasma malondialdehyde is induced by smoking: a study with balanced antioxidant profiles. Br J Nutr. 2004;92(2):203-6.
28. Suryohandono, Purnomo. Oksidan, Antioksidan, dan Radikal Bebas. Buku Naskah Lengkap Simposium Pengaruh Radikal Bebas Terhadap Penuaan dalam Rangka Lustrum IX FKUA 7 September 1955-2000 [cited 2019 Aug 10]:1-11. Available from: <https://adoc.pub/oksidan-antioksidan-dan-radikal-bebas.html>.
29. Gitawati R. Radikal bebas: sifat dan peranan dalam menimbulkan kerusakan atau kematian sel. Dalam: Cermin Dunia Kedokteran No. 102. Jakarta: PT. Kalbe Farma. 1995: p. 33-6.

# HUBUNGAN INDEKS MASSA TUBUH DENGAN WAKTU KONVERSI SPUTUM PADA PASIEN TB MDR YANG MENJALANI PENGOBATAN DENGAN PANDUAN JANGKA PENDEK DI RSUP H. ADAM MALIK MEDAN

Diana Santy<sup>1</sup> Parluhutan Siagian<sup>1</sup> Bintang Yinke Magdalena Sinaga<sup>1</sup> Putri C Eyoer<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Departemen Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan

## Abstrak

**Latar belakang:** Diperkirakan terdapat 10,4 juta insidens kasus TB di seluruh dunia, dengan 580.000 di antaranya merupakan kasus TB MDR pada tahun 2015, namun hanya 125.000 yang berhasil ditemukan dan diobati. World Health Organization mengeluarkan rekomendasi pengobatan dengan panduan jangka pendek 9-11 bulan yang memberikan hasil yang memuaskan dalam hal keberhasilan terapi, lebih mudah dikontrol dan murah dalam segi pembiayaan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan waktu konversi sputum pada pasien TB MDR yang menjalani pengobatan dengan panduan jangka pendek (Short Term Regimen/STR) dan untuk mengetahui hasil akhir pengobatan dengan STR di RSUP H. Adam Malik Medan, Sumatera Utara, Indonesia.

**Metode:** Desain penelitian adalah case series terhadap total 76 pasien TB MDR yang menjalani pengobatan dengan STR. Sampel diperoleh dari rekam medis isolasi paru dan poliklinik TB-MDR di RSUP H. Adam Malik Medan. Data dianalisis secara deskriptif untuk mengidentifikasi kecenderungan konversi dahak dari pengobatan sembilan bulan.

**Hasil:** Jumlah pasien dengan IMT normal 51,3% lebih banyak dibandingkan IMT kurus, sangat kurus dan tinggi. Waktu terjadinya konversi sputum adalah pada bulan kedua pengobatan. Semua kelompok kategori IMT mengalami konversi dan IMT normal lebih banyak jumlahnya. Pada akhir evaluasi pengobatan didapatkan angka kesembuhan sebesar 44,8%, drop out 28,9%, perubahan regimen 15,8%, meninggal 9,2%, dan pindah 1,3%.

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan bermakna antara IMT dengan waktu terjadinya konversi sputum pada pasien TB MDR. Status gizi yang baik merupakan prediktor keberhasilan pengobatan. (*J Respir Indo. 2020; 40(4): 225-31*)

**Kata kunci:** TB MDR, panduan jangka pendek, indeks massa tubuh, waktu konversi sputum

## THE CORRELATION OF BODY MASS INDEX WITH SPUTUM CONVERSION TIME IN MDR-TB PATIENTS UNDERGOING TREATMENT WITH SHORT TERM REGIMEN AT H. ADAM MALIK MEDAN GENERAL HOSPITAL

### Abstract

**Background:** It was estimated about 10.4 million incidence of TB cases worldwide, of which 580,000 were MDR TB cases in 2015, however, only 125,000 were successfully found and treated. The World Health Organization (WHO) issued a recommendation of 9-11 month Short Term Regimen (STR) guideline that could provide satisfactory results in terms of successful outcome, easier to control and also low-cost. The study aimed to analyze the correlation between Body Mass Index (BMI) and sputum conversion time in MDR TB patients undergoing treatment with STR and to determine the final treatment outcome using STR at H. Adam Malik Medan General Hospital, North Sumatra, Indonesia.

**Methods:** This was a case series study of a total 76 MDR TB patients undergoing treatment using STR. Samples were obtained from medical record of the pulmonary isolation ward and MDR TB clinic at H. Adam Malik Medan General Hospital. Data were analyzed descriptively to identify the trend in sputum conversion from nine months of treatment.

**Results:** The number of patients with normal BMI was 51.3% higher than those of low, very low and high BMI. The time to sputum conversion occurred in the second month of treatment. All groups of BMI categories experienced conversions and normal BMI was higher in number. At the end of the treatment evaluation, the cure rate was 44.8%, the drop out was 28.9%, the regimen change was 15.8%, died 9.2%, and moved 1.3%.

**Conclusion:** There was a significant correlation between BMI and sputum conversion time in MDR TB patients. Good nutritional status was a predictor of treatment success. (*J Respir Indo. 2020; 40(4): 225-31*)

**Keywords:** MDR TB, short term regimen, body mass index, sputum conversion time

---

Korespondensi: Parluhutan Siagian

Email: par\_siagian@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Pada tahun 2015 *World Health Organization* (WHO) memperkirakan terdapat 10,4 juta insidens kasus tuberkulosis (TB) di seluruh dunia, dengan 580.000 di antaranya merupakan kasus TB MDR (*multidrug resistant*) atau TB RR (*rifampicin resistant*). Dari perkiraan 580.000 kasus TB RO (resisten obat) tersebut hanya 125.000 yang berhasil ditemukan dan diobati. Diperkirakan oleh WHO terdapat sekitar 190.000 pasien TB RO akan meninggal karena tidak ada akses terhadap layanan TB RO yang efektif. Tata laksana TB RO yang tersedia saat ini membutuhkan periode waktu yang terlalu lama (minimal 20 bulan), memerlukan biaya yang besar, baik untuk program maupun pasien. Data surveilans TB RO di seluruh dunia juga menunjukkan hasil yang kurang memuaskan dalam hal angka keberhasilan pengobatan dengan panduan standar jangka panjang yaitu sekitar 50%.<sup>1</sup>

Pada bulan Mei 2016 WHO mengeluarkan rekomendasi penggunaan paduan pengobatan standar jangka pendek 9-11 bulan. Regimen pengobatan yang direkomendasikan WHO melalui uji STREAM menunjukkan bahwa penggunaan paduan pengobatan berbasis gatifloksasin dengan lama pengobatan fase intensif selama 4 bulan dan lama pengobatan fase lanjutan selama 5 bulan memberikan hasil yang memuaskan dalam hal keberhasilan terapi, lebih mudah dikontrol, mampu mengobati sampel dengan resistensi ofloksasin sebelumnya, dan murah dalam segi pembiayaan.<sup>2,3</sup>

Rekomendasi ini berdasarkan pada hasil kajian berbagai penelitian observasional di beberapa negara di Asia dan Afrika yang menunjukkan angka keberhasilan pengobatan panduan standar jangka pendek (*Short Term Regimen/STR*) yang mencapai 84% (Interval Kepercayaan (IK) 95%=79-87) dibandingkan dengan angka keberhasilan pengobatan menggunakan standar jangka panjang yang hanya mencapai 62% (IK 95%=53-70).<sup>3</sup>

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan Indeks Massa Tubuh/IMT (*Body Mass Index*) dengan waktu konversi sputum pada pasien TB RO dengan pengobatan STR dan

untuk mengetahui hasil akhir pengobatan dengan STR di RSUP H. Adam Malik Medan, Sumatera Utara, Indonesia. Penelitian ini diharapkan dapat menganalisis hubungan status gizi dengan waktu terjadinya konversi sputum dengan pengobatan STR dan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi keberhasilan pengobatan tersebut.

## METODE

Data akan dianalisis secara deskriptif untuk melihat distribusi frekuensi berdasarkan karakteristik demografis dan hasil analisis akan ditampilkan dalam bentuk tabulasi. Teknik pengambilan sampel menggunakan *total sampling* dengan seluruh subjek penelitian berjumlah 76 orang merupakan pasien TB MDR yang menjalani pengobatan STR.

Penelitian ini dilakukan di RSUP H. Adam Malik Medan periode waktu Oktober 2017 sampai dengan Januari 2019. Masing-masing kelompok subjek penelitian harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia ikut dalam penelitian yang dinyatakan secara tertulis setelah mendapatkan penjelasan mengenai penelitian ini (*informed consent*).

Kriteria inklusi adalah umur 18-65 tahun dan pasien TB MDR yang menjalani pengobatan STR. Kriteria eksklusi adalah menderita komplikasi atau penyulit seperti penyakit ginjal, penyakit jantung, dan penyakit hati serta keganasan; menderita TB ekstraparu dengan tanda klinis kelainan TB ekstraparu serta hasil histopatologi; pernah mendapatkan obat antituberkulosis (OAT) lini kedua selama >1 bulan; terbukti resisten terhadap fluorokuinolon/obat injeksi lini kedua; perempuan yang sedang hamil atau menyusui; memiliki kontak dengan pasien pre-XDR/XDR, tidak dapat mengikuti masa pengobatan selama 9 bulan.

Terhadap pasien dilakukan pengukuran IMT, pemeriksaan GeneXpert sputum untuk menegakkan diagnosis, evaluasi pengobatan dengan melakukan pemeriksaan BTA sputum *direct smear* serta biakan sputum dan uji kepekaan OAT lini kedua, pemeriksaan darah lengkap, kadar gula darah, fungsi ginjal, fungsi hati, T3, T4, TSH dan EKG pada

awal mulai pengobatan, serta pada bulan kedua, empat, enam dan sembilan masa pengobatan. Prosedur penelitian telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Peneliti Kesehatan.

## HASIL

Diperoleh subjek penelitian 76 orang yang sebagian besar berjenis kelamin laki-laki yakni 52 orang (68,4%). Kelompok usia terbanyak adalah 41-50 tahun sebanyak 30 orang (39,5%). Terdapat 39 orang (51,4%) dengan IMT normal.

Selain itu, sebanyak 36 orang (47,4%) mengikuti pengobatan lengkap sampai dengan 9 bulan. Konversi sputum menjadi negatif sebanyak 57 orang (89,1%) terjadi pada bulan kedua pengobatan pada semua kategori IMT.

Hasil akhir pengobatan pasien TB MDR dengan panduan STR yaitu sembuh 34 orang (44,8%), *drop out* 22 orang (28,9%), perubahan regimen pengobatan 12 orang (15,8%), dengan 4 orang terbukti resisten terhadap injeksi lini kedua/fluorokuinolon, pasien tidak konversi/mengalami reversi sputum 7 orang dan munculnya efek samping obat 1 orang. Pasien *exitus* 7 orang (9,2%). Pasien pindah 1 orang (1,3%).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik Demografi		n	%
Jenis Kelamin	Laki-laki	52	68,4
	Perempuan	24	31,6
Usia	18-30 tahun	12	15,8
	31-40 tahun	18	23,7
	41-50 tahun	30	39,5
	> 50 tahun	16	21
	Indeks Massa Tubuh	Sangat Kurus	21
	Kurus	14	18,4
	Normal	39	51,4
	Gemuk	2	2,6
Lama Waktu Pengobatan	0 - ≤ 2 Bulan	12	15,8
	2 - ≤ 4 Bulan	19	25
	4 - ≤ 6 Bulan	4	5,3
	6 - ≤ 9 Bulan	5	6,5
	≥ 9 Bulan	36	47,4
Hasil Akhir Pengobatan	<i>Drop Out</i>	22	28,9
	<i>Exitus</i>	7	9,2
	Perubahan Regimen	12	15,8
	Pindah	1	1,3
	Sembuh	34	44,8

Tabel 2 menunjukkan bahwa pada semua kategori IMT konversi sputum menjadi negatif di bulan ke-2 pengobatan. Pasien dengan IMT normal mengalami konversi sputum lebih banyak jumlahnya dibandingkan IMT sangat kurus, IMT kurus dan IMT gemuk.

Tabel 2. Status Kelompok IMT dan Waktu Konversi Sputum pada Pasien yang Mengikuti Pengobatan Lengkap

BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	Jumlah Pasien dengan Status Sputum							
	Bulan ke-0				Bulan ke-2			
	n (Positif)	%	n (Negatif)	%	n (Positif)	%	n (Negatif)	%
Sangat kurus	10	27.7	0	0.0	0	0.0	9	25.0
Kurus	2	5.6	0	0.0	0	0.0	3	8.3
Normal	22	61.1	0	0.0	1	2.8	21	58,3
Gemuk	2	5.6	0	0.0	0	0.0	2	5.6
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100.0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>1</b>	<b>2.8</b>	<b>35</b>	<b>97,2</b>

Tabel 3. Status Kelompok IMT Pasien dengan Hasil Akhir Pengobatan Panduan Jangka Pendek/STR

IMT (Kg/m <sup>2</sup> )	Sembuh		Drop Out		Perubahan Regimen		Exitus		Pindah	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sangat Kurus	3	8.9	6	27.2	4	33.4	3	43.0	0	0.0
Kurus	6	17.6	8	36.4	3	25.0	2	28.5	0	0.0
Normal	18	53.0	7	31.9	5	41.6	2	28.5	1	100.0
Gemuk	7	20.5	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>	<b>22</b>	<b>100.0</b>	<b>12</b>	<b>100.0</b>	<b>7</b>	<b>100.0</b>	<b>1</b>	<b>100.0</b>

Tabel 3 menunjukkan hasil akhir pengobatan pasien yang sembuh lebih banyak pada kelompok IMT normal. Pasien *drop out* lebih banyak ditemukan pada kelompok IMT kurus. Perubahan regimen pengobatan lebih banyak dijumpai pada IMT normal, sedangkan pasien yang *exitus* lebih banyak diobservasi pada IMT sangat kurus.

## PEMBAHASAN

Sejak zaman hippocrates penurunan berat badan dianggap konsekuensi dari penyakit TB. Penelitian Malawi menemukan bahwa rendahnya IMT pasien berhubungan dengan peningkatan keparahan penyakit paru. Hal ini membuat proses penyembuhan menjadi terhambat, bahkan berisiko mengalami kegagalan. Kegagalan konversi yang dialami oleh pasien dengan IMT buruk dapat terjadi karena malabsorpsi OAT. Rendahnya status gizi pasien mempengaruhi penurunan konsentrasi obat di plasma darah dan meningkatkan fungsi ginjal untuk melakukan pembuangan.<sup>4,5,6</sup>

Proses malabsorpsi terjadi karena perubahan morfologi pada sistem gastrointestinal yang diakibatkan oleh kondisi malnutrisi. Perubahan ini menyebabkan penurunan aktivitas enzim yang membantu proses penyerapan atau absorpsi. Sebagai akibatnya, efektivitas pengobatan TB menjadi tidak optimal sehingga dapat meningkatkan risiko kegagalan pengobatan pasien TB, bahkan dapat meningkatkan risiko kekambuhan. Perubahan berat badan selama masa pengobatan juga memiliki efek terhadap kecepatan perubahan terjadinya konversi sputum. Selain itu, kekurangan gizi merupakan faktor risiko penting untuk perkembangan TB, karena malnutrisi sangat mempengaruhi proses imunitas seluler (*cellular*

*mediated immunity/CMI*). Imunitas seluler tersebut merupakan prinsip pertahanan tubuh terhadap infeksi TB.<sup>6,7,8</sup>

Dari penelitian ini, berdasarkan distribusi frekuensi pasien TB MDR berdasarkan waktu terjadinya konversi sputum diperoleh bahwa pada semua kategori IMT terjadi konversi sputum di bulan ke-2 pengobatan. Pasien dengan IMT normal mengalami konversi sputum lebih banyak jumlahnya dibandingkan IMT sangat kurus, IMT kurus dan IMT gemuk. Dari penelitian ini juga didapati bahwa semua kelompok IMT mengalami konversi sputum pada bulan kedua pengobatan dengan panduan jangka pendek. Tidak tampak hubungan antara variasi kelompok IMT dengan waktu terjadinya konversi sputum. Penelitian ini serupa dengan hasil penelitian Tierney, dkk. di Lima, Peru pada tahun 1999-2002 yang menemukan bahwa pasien TB MDR sebanyak 92,5% (480 orang) mengalami konversi sputum pada median waktu 59 hari.<sup>7</sup>

Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian Hesselting, dkk. dan Kenangalem, dkk. yakni tidak ada hubungan bermakna antara status IMT dengan konversi sputum setelah pengobatan selama 2 bulan namun secara bermakna status IMT yang buruk dapat memprediksi kekambuhan TB dalam 24 bulan setelah selesai pengobatan.<sup>9-12</sup>

Dalam penelitian ini, berdasarkan distribusi frekuensi pasien TB MDR dari hasil akhir pengobatan STR didapati bahwa jumlah pasien yang sembuh dan menyelesaikan pengobatannya lengkap selama 9 bulan sebanyak 44,8% (34 orang). Pasien sembuh adalah pasien yang menjalani pengobatan lengkap sampai akhir pengobatan serta dinyatakan sembuh dengan evaluasi BTA *direct smear* dan biakan sputum. Pada penelitian ini pasien IMT

normal dan IMT gemuk lebih banyak dinyatakan sembuh. Dapat dilihat peningkatan status gizi yang dialami pasien setiap bulan evaluasi pengobatan. Status gizi yang baik merupakan suatu prediktor keberhasilan pengobatan (*successful outcome*).

Pasien *drop out* adalah pasien yang menghentikan regimen pengobatan dengan sebab apapun. Waktu yang paling banyak dijumpai pada kelompok pasien ini adalah di bawah dua bulan pengobatan, dengan status gizi buruk lebih banyak jumlahnya. Beberapa sebab pasien menghentikan pengobatan antara lain munculnya efek samping pengobatan dan tidak tampak perbedaan status kelompok IMT pada pasien yang mengalami efek samping. Sebab lainnya adalah faktor internal pasien (rendahnya dukungan keluarga dan keadaan ekonomi), faktor keterbatasan jumlah fasilitas kesehatan yang dapat melayani pengobatan STR serta masalah ketersediaan dan kualitas OAT MDR.

Perubahan regimen pengobatan yang terjadi pada pasien dengan status gizi buruk lebih cenderung berisiko mengalami kegagalan pengobatan dan keterlambatan konversi sputum. Hal ini dapat menjadi saran dan masukan untuk Kementerian Kesehatan RI yakni pengobatan menggunakan STR harus sangat selektif dalam menentukan kriteria IMT pasien; IMT sangat kurus (IMT <17 Kg/m<sup>2</sup>) harus dimasukkan sebagai kriteria eksklusi pengobatan.

Pada penelitian ini dijumpai penyebab *exitus* pada pasien adalah penyakit komorbid yang baru terlihat dan terdeteksi pada awal pengobatan serta keadaan malnutrisi berat yang memperburuk kondisi pasien dan secara tidak langsung menjadi penyebab kematian. Kematian terjadi terbanyak pada bulan ke-2 pengobatan

Penelitian Holtz, dkk. tahun 2006 menjelaskan faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan pengobatan TB MDR. Faktor-faktor tersebut adalah usia pasien (usia semakin tua akan memberikan respons pengobatan yang kurang baik), jenis kelamin (laki-laki sering mengalami keterlambatan konversi akibat kebiasaan merokok, minum alkohol dan kurangnya kepatuhan), jumlah bakteri pada awal diagnosis dan pengobatan (merupakan faktor

independen yang mempengaruhi konversi), status komorbid pasien (DM dan HIV membuat penurunan respons imunitas tubuh serta interaksi metabolisme rifampisin dan mudahnya terjadi resistensi OAT), status gizi yang berpengaruh dengan daya tahan tubuh terhadap penyakit, pengobatan yang kurang adekuat, riwayat OAT sebelumnya dan faktor hematologi.<sup>13-16</sup>

Penelitian meta-analisis Nunn, dkk. yang dipublikasi tahun 2019 membandingkan angka keberhasilan antara panduan jangka pendek dan panduan konvensional 20-24 bulan. Penelitian ini menemukan bahwa *favourable outcome* dilaporkan sebesar 79,8% dan kejadian efek samping obat sebesar 45,4% dalam kelompok panduan jangka panjang, sedangkan pada dalam kelompok panduan jangka pendek *favourable outcome* dijumpai sebesar 78,8% dan kejadian efek samping obat 48,2%. Oleh karena angka kejadian efek samping yang lebih besar pada kelompok STR maka pasien dipantau secara ketat dan sejumlah pasien menjalani perubahan panduan pengobatan. Kematian terjadi pada 8,5% pasien dalam kelompok panduan jangka pendek dan 6,4% pada kelompok panduan jangka panjang, sedangkan angka resistensi terhadap fluorokuinolon atau aminoglikosida masing-masing terjadi pada 3,3% dan 2,3%.<sup>17-22</sup>

Penelitian ini merupakan penelitian TB MDR yang dilakukan pertama kali di Indonesia dengan pengobatan STR yang mengikuti subjek penelitian pada proses perjalanan penyakitnya mulai dari awal ditegakkan diagnosis, evaluasi pengobatan dan hasil akhir pengobatan.

## KESIMPULAN

Semua kelompok IMT mengalami konversi sputum pada bulan kedua pengobatan STR. Tidak tampak hubungan antara variasi kelompok IMT dengan waktu terjadinya konversi sputum. Terlihat peningkatan status gizi yang dialami pasien di setiap bulan evaluasi pengobatan dan status gizi yang baik merupakan suatu prediktor keberhasilan pengobatan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Short Term Regimen for Multi Drug Resistance TB. Geneva: WHO Press. 2017: 8-20.
2. Persatuan Dokter Paru Indonesia. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Tuberkulosis di Indonesia. Jakarta; 2011:1-64.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pengobatan Pasien TB Resistan Obat dengan Panduan Jangka Pendek. Jakarta; 2017:1-43.
4. Kurbatova EV, Gammino VM, Bayona J, Becerra MC, Danilovitz M, Falzon D, et al. Predictors of sputum culture conversion among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(10):1335-43.
5. Bhargava A, Chatterjee M, Jain Y, Chatterjee B, Kataria A, Bhargava M, et al. Nutritional status of adult patients with pulmonary tuberculosis in rural central India and its association with mortality. *PLoS One.* 2013;8(10):e77979.
6. 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(3):286-98.
7. Tierney DB, Franke MF, Becerra MC, et al. Time to culture conversion and regimen composition in multidrug-resistant tuberculosis treatment. *PLoS One.* 2014;9(9):e108035.
8. Nyaki FS, Taksdal M, Mbuya AW, Sariko M, Lekule IA, et al. Predictors of Nutritional Status in Patients Treated for Multidrug-Resistant Tuberculosis at a Referral Hospital in Tanzania. *J Clin Infect Dis Pract.* 2016;1:115.
9. Velayutham B, Nair D, Kannan T, Padmapriyadarsini C, Sachdeva KS, Bency J, et al. Factors associated with sputum culture conversion in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(12):1671-76.
10. Putri FA, Burhan E, Nawas A, Soepandi PZ, Sutoyo DK, Agustin H, et al. Body mass index predictive of sputum culture conversion among MDR-TB patients in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(5):564-70.
11. Kenangalem E, Waramori G, Pontororing GJ, Sandjaja, Tjitra E, Maguire G, et al. Tuberculosis Outcomes in Papua, Indonesia: The Relationship with Different Body Mass Index Characteristics between Papuan and Non-Papuan Ethnic Groups. *PLoS ONE.* 2013;8(9): e76077.
12. Hesselning AC, Walzl G, Enarson DA, Carroll NM, Duncan K, Lukey PT, et al. Baseline sputum time to detection predicts month two culture conversion and relapse in non-HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(5):560-70.
13. Trauer JM, Achar J, Parpieva N, Khamraev A, Denholm JT, Falzon D, et al. Modelling the effect of short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Karakalpakstan, Uzbekistan. *BMC Med.* 2016;14(1):187.
14. Todar, K. *Todar's Online textbook of bacteriology.* [internet]. 2006 [cited 2018 Oct 28]. Available from: <http://www.textbookofbacteriology.net/>.
15. Zuliana I. 2009. Pengaruh Karakteristik Individu, Faktor Pelayanan Kesehatan dan Faktor Pengawas Menelan Obat terhadap Tingkat Kepatuhan Penderita TB Paru dalam Pengobatan di Puskesmas Pekan Labuhan Kota Medan. Skripsi. FKM Universitas Sumatera Utara Medan.
16. Sagwa E, Mantel-Teeuwisse AK, Ruswa N, Musasa JP, Pal S, Dhliwayo P, et al. The burden of adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis in Namibia. *South Med Rev.* 2012;5(1):6-13.
17. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PP, Chiang CY, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:353.
18. Moodley R, Godec TR; STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant

tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev.* 2016;25(139):29-35.

19. Jain K, Desai M, Solanki R, Dikshit RK. Treatment outcome of standardized regimen in patients with multidrug resistant tuberculosis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014;5(2):145-9.
20. Kendall EA, Fojo AT, Dowdy DW. Expected effects of adopting a 9 month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a population modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2017;5(3):191-9.
21. TB CARE I, UNAIDS (USA). International Standards for Tuberculosis Care. 3rd ed. San Fransisco: The Hague; 2014.
22. Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology.* 2011;120(2):103-10.



# PERBANDINGAN SENSITIVITAS NILAI RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (NLR) CAIRAN PLEURA DAN SERUM PADA PASIEN EFUSI PLEURA EKSUDATIF

Indra Barata<sup>1</sup> Zainuddin Amir<sup>1</sup> Parluhutan Siagian<sup>1</sup> Putri C Eyanoer<sup>2</sup> Zulfikar Lubis<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Departemen Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan

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

## Abstrak

**Latar belakang:** Keterlambatan diagnosis dan ketidakpatuhan dalam pengobatan tuberkulosis (TB) akan meningkatkan risiko terjadinya TB MDR. GeneXpert dianjurkan WHO sebagai alat diagnostik, namun ketersediaannya masih menjadi kendala dan belum dimiliki oleh semua sarana kesehatan. Nilai Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR) diduga dapat memperkirakan kemungkinan kasus TB. Penelitian ini bertujuan untuk menilai perbandingan sensitivitas nilai NLR cairan pleura dan serum pada pasien efusi pleura di RSUP H. Adam Malik Medan.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik yang memiliki desain uji diagnostik, dengan cara menghitung nilai sensitivitas serta spesifisitas NLR cairan pleura dan serum. Sampel dihitung dengan membandingkan hitung neutrofil absolut dan hitung limfosit absolut baik dari cairan pleura maupun serum.

**Hasil:** Sampel penelitian ini adalah sebanyak 78 pasien. Dalam penelitian ini NLR cairan pleura dengan nilai ambang batas 2,2 menunjukkan sensitivitas sebesar 74% dan spesifisitas 28%, sedangkan NLR serum dengan nilai ambang batas 7,0 menunjukkan sensitivitas sebesar 53% dengan spesifisitas 68%.

**Kesimpulan:** Sensitivitas NLR cairan pleura lebih besar dibandingkan serum, sedangkan spesifisitas NLR serum lebih besar dibandingkan cairan pleura. (*J Respir Indo. 2020; 40(4): 232-7*)

**Kata kunci:** rasio neutrofil-limfosit, tuberkulosis, NLR pleura, NLR serum

## SENSITIVITY COMPARISON OF PLEURAL FLUID AND SERUM NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO (NLR) VALUES IN EXUDATIVE PLEURAL EFFUSION PATIENTS

### Abstract

**Background:** Delay in diagnosis and non-compliance to tuberculosis (TB) treatment will increase the risk of MDR TB. WHO recommends GeneXpert as a diagnostic tool, however, the availability is still an obstacle and this tool is not owned by many health facilities. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) value was thought to be used to estimate the likelihood of TB cases. This study aimed to assess the sensitivity comparison of pleural fluid and serum NLR values in patients with pleural effusion at H. Adam Malik Medan General Hospital.

**Methods:** This was an analytical study with a diagnostic test design, by calculating the sensitivity and specificity of pleural fluid and serum NLR. The sample was calculated by comparing the absolute neutrophil count and the absolute lymphocyte count from both pleural fluid and serum.

**Results:** The sample of this study was 78 patients. In this study, pleural fluid NLR with a cut off value of 2.2 showed a sensitivity of 74% and specificity of 28%, whereas serum NLR with a cut off value of 7.0 produced a sensitivity of 53% and specificity of 68%.

**Conclusion:** The sensitivity of pleural fluid NLR was greater than that of serum, while the specificity of serum NLR was more superior than that of pleural fluid. (*J Respir Indo. 2020; 40(4): 232-7*)

**Keywords:** neutrophil-lymphocyte ratio, tuberculosis, pleural NLR, serum NLR

---

Korespondensi: Indra Barata  
Email: barataindra@yahoo.co.id

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang juga dikenal sebagai basil tahan asam (BTA). Menurut WHO pada tahun 2013 Indonesia merupakan negara ke-2 dengan jumlah pasien TB terbanyak di dunia setelah India.<sup>1,13</sup> Keterlambatan diagnosis dan ketidakpatuhan pengobatan mempunyai dampak yang besar karena pasien TB paru akan menularkan penyakitnya kepada orang-orang yang berada di sekitarnya, sehingga jumlah pasien akan semakin bertambah dan meningkatkan risiko terjadinya TB MDR.<sup>2,7</sup>

GeneXpert dianjurkan WHO sebagai alat diagnostik, namun ketersediaannya masih menjadi kendala dan belum dimiliki oleh semua sarana kesehatan.<sup>1</sup> Nilai Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR) diduga dapat memperkirakan kemungkinan kasus TB.<sup>3,8</sup> Penelitian ini ditujukan untuk menilai perbandingan sensitivitas nilai NLR cairan pleura dan serum pada pasien efusi pleura eksudatif di RSUP H. Adam Malik Medan.

Untuk mempercepat diagnosis dan tata laksana pasien TB khususnya pasien dengan efusi pleura, dapat dilakukan pemeriksaan NLR dari cairan pleura.<sup>14</sup> Pemeriksaan ini bisa dilakukan segera di laboratorium yang sederhana sekalipun dengan biaya yang sangat murah.<sup>3,12</sup> Nilai NLR dihitung dengan membagi hitung neutrofil absolut dengan hitung limfosit absolut.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain uji diagnostik yang dilakukan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, RSUP H. Adam Malik Medan. Pemeriksaan neutrofil serta limfosit serum dan cairan pleura dilakukan di Departemen Patologi Klinik RSUP H. Adam Malik Medan. Penelitian dilakukan selama kurun waktu 6 bulan dimulai sejak Januari 2019 sampai Juni 2019.

Data sekunder diambil dari rekam medis pasien efusi pleura yang dirawat di RSUP H. Adam Malik Medan. Sampel penelitian adalah sebanyak 78 pasien yang didiagnosis dengan efusi pleura.

Kriteria inklusi penelitian ini yaitu usia >18 tahun serta foto toraks menunjukkan gambaran efusi pleura dengan atau tanpa lesi TB aktif. Kriteria eksklusi yakni pasien efusi pleura yang mengalami gangguan koagulasi darah.

Hitung neutrofil absolut dan limfosit absolut cairan pleura diketahui dengan pemeriksaan analisis cairan pleura menggunakan mesin Sysmex N 1000 berprinsip *flow cytometry*, kemudian dihitung rasio dari neutrofil absolut dan limfosit absolut cairan pleura. Berdasarkan Kriteria *Light*, efusi dianggap eksudat jika memenuhi salah satu dari tiga kriteria berikut: Perbandingan protein cairan pleura dengan protein serum lebih dari 0,5, Perbandingan LDH cairan pleura dan LDH serum lebih dari 0,6, Perbandingan LDH cairan pleura dengan nilai maksimal LDH serum lebih dari 2/3.<sup>24</sup>

Data yang berhasil dikumpulkan lalu diolah dan dianalisis menggunakan perangkat lunak statistik, setelah itu dilakukan analisis deskriptif untuk melihat distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan karakteristik, serta memperoleh nilai rerata dan standar deviasi untuk variabel yang bersifat numerik. Langkah berikutnya adalah analisis inferensial untuk melihat nilai sensitivitas dan spesifisitas NLR dalam menegakkan diagnosis efusi pleura akibat TB berdasarkan nilai yang diperoleh dari kurva ROC.

## HASIL

Penelitian ini melibatkan 78 orang pasien efusi pleura yang terbagi atas 38 pasien TB dan 40 pasien keganasan. Subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin terdiri dari 30 orang perempuan (38.5%) dan 48 orang laki-laki (61.5%).

Pendidikan pasien efusi pleura yang terbanyak adalah tingkat SLTA yaitu sebanyak 33 orang (33,2%), dan yang terendah pada yang tidak sekolah yaitu sebanyak 2 orang (2,6%). Pekerjaan yang terbanyak dijumpai adalah wiraswasta sebanyak 32 orang (41%) dan yang paling sedikit sebagai guru, pendeta, sopir, dan nelayan yang masing-masing sebanyak 1 orang (1,3%).

Jenis cairan pleura eksudat lebih banyak

ditemukan daripada transudat yaitu sebanyak 64 sampel (82,1%) dibandingkan 14 sampel (17,9%).

Tabel 1. Distribusi Frekuensi berdasarkan Karakteristik

Karakteristik		N	%
Jenis kelamin	Laki-laki	48	61,5
	Perempuan	30	38,5
Pendidikan	Tidak sekolah	2	2,6
	SD	23	29,5
	SLTP	15	19,2
	SLTA	33	42,3
	S1	5	6,4
Pekerjaan	Pelajar	3	3,8
	Wiraswasta	32	41,0
	Petani	17	21,8
	Guru	1	1,3
	IRT	14	17,9
	Pegawai swasta	1	1,3
	PNS	3	3,8
	Pendeta	1	1,3
	Supir	1	1,3
	Nelayan	1	1,3
Jenis cairan pleura	Tidak bekerja	4	5,1
	Eksudat	64	82,1
	Transudat	14	17,9

Untuk dapat mengetahui besarnya sensitivitas dan spesifisitas nilai NLR cairan pleura dan serum dalam membedakan TB paru dengan kasus keganasan, maka nilai NLR disajikan dalam tabel 2x2 dengan menggunakan nilai <2,2 sebagai ambang batas NLR cairan pleura dan nilai >7 sebagai ambang batas NLR serum.

Tabel 2. Nilai Sensitivitas dan Spesifisitas NLR Serum pada Pasien Efusi Pleura Eksudatif

NL Ratio	TB		Diagnosis Malignancy		Total	
	N	%	N	%	N	%
<7	19	52,8	7	25,0	26	40,6
≥7	17	47,2	21	75,0	38	59,4
Total	36	100,0	28	100,0	64	100,0

Tabel 3. Nilai Sensitivitas dan Spesifisitas NLR Cairan Pleura Eksudatif

NL Ratio	TB		Diagnosis Malignancy		Total	
	N	%	N	%	N	%
<2,2	26	72,2	19	67,9	45	70,3
≥2,2	10	27,8	9	32,1	19	29,7
Total	36	100,0	28	100,0	64	100,0

## PEMBAHASAN

Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa 30 orang adalah perempuan (38.5%) dan 48 orang adalah laki laki (61.5%). Hal ini menunjukkan bahwa jenis kelamin laki-laki memiliki kecenderungan lebih besar untuk memiliki risiko penyakit infeksi ataupun keganasan khususnya pada laki-laki dewasa perokok. Penelitian yang dilakukan di Victoria Cancer Centre

mengatakan bahwa kanker paru lebih banyak ditemukan pada laki-laki yang mempunyai riwayat merokok dengan tingkat kematian yang lebih tinggi yakni sebanyak 13% dibanding perempuan.<sup>4,5</sup>

Penelitian ini menunjukkan laki-laki lebih banyak menderita kanker paru daripada perempuan. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya karena salah satu faktor risiko yang terbesar yaitu merokok.<sup>4,5</sup>

Pendidikan pasien yang yang terbanyak ditemukan adalah tingkat SLTA, sedangkan yang terendah adalah yang tidak sekolah. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, yakni orang dengan tingkat pendidikan yang tinggi lebih banyak terinfeksi TB paru. Hal ini disebabkan oleh interaksi antara *agent* (*Mycobacterium tuberculosis*), *environment* dan *host* (pejamu atau manusia) dengan berbagai faktor risiko seperti pendidikan, pendapatan, status gizi, imunitas dan sebagainya.<sup>6</sup>

Pekerjaan pasien yang menderita efusi pleura terbanyak adalah wiraswasta sebanyak 32 orang (41%) dan yang paling sedikit pada pasien yang memiliki pekerjaan sebagai guru, pendeta, sopir dan nelayan yang masing-masing sebanyak 1 orang (1,3%). Tidak terdapat hubungan yang signifikan terhadap hubungan antara pekerjaan dengan penyakit TB Paru dan malignansi yang mengakibatkan seseorang mengalami efusi pleura. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa responden bisa terpajan dengan faktor risiko TB paru selain faktor pekerjaan.<sup>6,9</sup>

Nilai ambang batas 2,2 untuk cairan pleura eksudatif memperoleh sensitivitas sebesar 72% dengan spesifisitas sebesar 32%. Pada nilai ambang batas 2,2 tidak diperoleh sensitivitas di atas 80% seperti yang didapatkan pada penelitian sebelumnya.<sup>3</sup> Hal ini mungkin disebabkan pada penelitian ini sampel yang digunakan tidak seluruhnya efusi pleura eksudatif dari pasien yang mengalami infeksi kronik atau keganasan saja, tetapi juga efusi pleura eksudatif dari berbagai penyakit kronik lainnya, atau saat pengambilan sampel pasien sudah mendapatkan pengobatan/terapi lainnya.<sup>3,9</sup>

Nilai spesifisitas pada penelitian ini sangatlah kecil. Hal ini sejalan dengan penelitian-penelitian sebelumnya sehingga NLR belum dapat digunakan sebagai baku emas diagnosis. Meskipun demikian, NLR dapat membantu menegakkan diagnosis apabila pemeriksaan baku emas mengalami kerancuan.<sup>3,10,11</sup>

Nilai ambang batas 7,0 untuk serum memperoleh sensitivitas sebesar 53% dengan spesifisitas 75%. Pada nilai ambang batas 7,0 tidak diperoleh sensitivitas di atas 80% seperti yang didapatkan pada penelitian sebelumnya (sensitivitas >80%). Hal ini disebabkan sampel serum pada penelitian ini tidak hanya diambil dari pasien dengan penyakit infeksi kronik murni atau keganasan saja, tetapi juga dari pasien dengan penyakit kronik lainnya. Berbeda dengan penelitian sebelumnya, sampel penelitian hanya pasien infeksi kronik atau keganasan saja tanpa penyakit kronik penyerta lainnya.<sup>3</sup>

Spesifisitas serum pada penelitian ini lebih besar daripada sensitivitasnya. Hal ini sejalan dengan penelitian-penelitian sebelumnya, walaupun nilai spesifisitas pada penelitian ini masih kurang dari 80%. Nilai NLR ini belum dapat digunakan sebagai baku emas untuk mendiagnosis, tetapi dapat membantu menegakkan diagnosis karena NLR merupakan salah satu parameter hematologi.<sup>3,8</sup>

#### KELEBIHAN DAN KEKURANGAN PENELITIAN

Penelitian ini masih memiliki beberapa kelemahan, di antaranya waktu pengambilan spesimen cairan pleura dan serum dari tiap sampel yang diperiksa tidaklah seragam. Idealnya, perhitungan NLR dilakukan di awal segera setelah pasien terdiagnosis efusi pleura, sebelum mendapatkan pengobatan. Hal ini bertujuan menurunkan peluang terjadinya bias nilai NLR yang dapat dipengaruhi oleh pengobatan. Kelemahan lain dari studi ini adalah penyetaraan sampel hanya dilakukan berdasarkan jenis kelamin, tanpa melakukan penyetaraan berdasarkan usia maupun awitan penyakit. Hal ini mungkin saja berpengaruh

terhadap besarnya jumlah neutrofil dan limfosit absolut, sehingga menjadi perancu dalam penelitian.

Saat pengambilan sampel juga tidak dibedakan apakah jenisnya eksudat atau transudat, selain itu juga tidak dibedakan apakah efusi pleura disebabkan oleh infeksi kronik atau keganasan saja, atau kemungkinan penyakit kronik lainnya. Segala hal ini dapat mempengaruhi hasil penelitian.

Penentuan sampel cairan pleura eksudatif hanya berdasarkan data dari laboratorium RSUP H. Adam Malik, yaitu jumlah total protein >3g/dl dan LDH >200U/L, bukan berdasarkan kriteria LIGHT (perbandingan protein cairan pleura dan protein serum >0,5; perbandingan LDH cairan pleura dan serum >0,6; dan perbandingan LDH cairan pleura dengan maksimal LDH serum lebih dari 2/3).

Meskipun demikian, penelitian ini merupakan penelitian pertama yang mencoba mengidentifikasi peran NLR dalam membedakan efusi pleura yang disebabkan oleh TB paru dengan keganasan. Hal ini tentunya dapat memberikan tambahan informasi bagi klinisi untuk menduga seorang pasien yang memiliki kecenderungan TB atau keganasan. Pemeriksaan ini juga dapat dilakukan segera di laboratorium yang sederhana sekalipun dengan waktu yang cepat dan biaya yang sangat murah.

#### KESIMPULAN

Perhitungan NLR cairan pleura dapat memiliki peran dalam diagnosis banding efusi pleura yang disebabkan oleh tuberkulosis, tapi bukan efusi malignan, parapneumonik dan paramalignan. Dalam konteks klinis yang sesuai, nilai NLR yang lebih rendah dari 2,2 lebih merujuk kepada efusi pleura yang disebabkan oleh tuberkulosis, sedangkan nilai NLR yang lebih tinggi dapat digunakan untuk mengobati TB pleura.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Course on MDR-TB. France: The World Medical Association; 2013.p.1-220.

2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pengobatan Pasien TB Resistant Obat. Jakarta: Kemenkes RI; 2016.p.78-113.
3. Akturk UA, Ernam D, Akbay MO, Koc ak ND, Ogur E, Irmak I. Role of The Neutrophil-lymphocyte Ratio in the Differential Diagnosis of exudative Pleural Effusion. Turkey: Clinics; 2016.71(10):611-6.
4. Hasibuan P & Soeroso NN. Buku Ajar Respiriologi FK USU: Kanker Paru. Medan: USU Press; 2017.p.398-401.
5. Colquhoun D, Cray M, Ikram R, Jensen P, Kyle C, Leathart C, McBain L, Reid J, Reith D, Tilyard M. Complete Blood Count in Primary Care. 7th ed. Dunedin, NZ: Best Practice Advocacy Centre; 2008. p.1-20.
6. Mileskin LR, Freimund AE. Improvement of Outcomes for Women With HIV Infection and Cervical Cancer. J Clin Oncol. 2016; 34(31):3749.
7. Purba T. Analisis Hubungan Antara Tingkat Pendidikan Dan Kontak Serumah Dengan Kejadian Tuberkulosis Paru Di Wilayah Kerja Puskesmas Ranotana Weru Kota Manado [thesis]. Manado: Universitas Sam Ratulangi.; 2016.
8. Hasan H. Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru: Tuberkulosis Paru. Surabaya: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Paru Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga; 2010.
9. Antin SS, KashinkuntiM, Darshana R, Dhananjaya M. Use of pleural fluid lymphocyte neutrophil ratio in addition to pleural fluid adenosine deaminase for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. Sch J App Med Sci: 2014. 2(2A):498-501.
10. Hidayat Kusnadi. Hubungan Jenis Leukosit dengan Kejadian Tuberkulosis di Balai Kesehatan Paru Masyarakat Makassar. Jakarta: Jurnal Tuberkulosis Indonesia; 2010;3(2):6-15.
11. Karthik K, Manickam K, Paramasivam T, Mani S, Dashprakash M. Neutrophils in tuberculosis: Will code be unlocked?. Vet World 2013 [cited 2012 Dec 01]: 6(2): 118-121. Available from: [www.veterinaryworld.org](http://www.veterinaryworld.org).
12. Li J et all. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Positively Correlates to Age in Healthy Population. China: Journal of Clinical Laboratory Analysis; 2015.29(6):437-43.
13. Salim DK, Mutlu H, Eryilmaz MK, Salim O, Musri FY, Tural D, et al. The Neutrophil/Lymphocyte Ratio may be an indicator of advanced disease in patients with non-small cell lung cancer. Adv Lab Med Int. 2012. p.142-8.
14. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Tuberkulosis di Indonesia. Jakarta: PDPI; 2011. p. 1-21.
15. Elizabeth MS Tobing, Widirahardjo. Characteristic of Patiens With Pleurall Effusion in RSUP H. Adam Malik Medan. Medan: E-Jurnal FK USU; 2013:10-13.
16. Lim JU, Yeo CD, Kang HS, Park CK, Kim JS, Kim JW, et al. Prognostic value of platelet count and lymphocyte to monocyte ratio combination in stage IV non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion. PLoS ONE. 2018:1-13.
17. Lee YS, Nam HS, Lim JH, Kim JS, Moon YS, Cho JH, et al. Prognostic impact of new score using neutrophil-to-lymphocyte ratios in the serum and malignant pleural effusion in lung cancer patient. BMC Cancer. 2017:1-8.
18. Yan Gu, Khan Zhai, Huan-Zhong Shi. Clinical Value of Tumor Markers for Determining Cause of Pleural Effusion. Chin Med J. 2016:1-6.
19. Verma A, Dagaonkar RS, Marshall D, Abisheganaden JM, Light RW. Differentiating Malignant from Tubercular Pleural Effusion by Cancer Ratio Plus (Cancer Ratio: Pleural Lymphocyte Count). Can Respir J. 2016:1-6.
20. Nikolić I, Kukulj S, Samaržija M, Jeleč V, Žarak M, Orehovec, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio help identify patients with lung cancer, but do not differentiate between lung cancer subtypes. CMJ. 2016:287-92.
21. Lee H, Um SJ, Kim YS, Kim DK, Jang AS, Choi HS, et al. Association of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Lung Function and Exacerbations in Patients with Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease. PLoS ONE. 2016:1-12.
22. Zhang H, Zhang L, Zhu K, Shi B, Yin Y, Zhu J, et al. Prognostic Significance of Combination of Preoperative Platelet Count and Neutrophil-Lymphocyte Ratio (COP-NLR) in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Based on a Large Cohort Study. PLoS ONE. 2016:1-16.
  23. Ozyurek et al. Prognostic Value of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Lung Cancer Cases. Asian Pac J Cancer Prev. 2017:1417-21.
  24. Light RW. Tuberculous pleural effusion. In: Light RW, ed. Pleural Diseases. 6th ed. New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.247-62.

# PENGARUH LATIHAN EKSTREMITAS BAWAH TERHADAP SKALA BORG PADA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK

Ghamal Arif Hanafiah<sup>1</sup> Amira P Tarigan<sup>1</sup> Pandiaman Pandia<sup>1</sup> Putri C Eyanoe<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Departemen Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan

## Abstrak

**Latar belakang:** Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) cenderung mengalami keluhan sesak napas, kelelahan otot tungkai dan kesulitan dalam usaha untuk beraktivitas yang berakibat pada penurunan kualitas hidup dan menghambat kegiatan sehari-hari. Keadaan ini pada akhirnya akan menyebabkan pasien lebih cepat mengalami kelelahan dan jatuh pada keadaan dekondisi. Skala Borg adalah salah satu tolak ukur untuk menilai tingkat intensitas aktivitas fisis menggunakan ukuran skala rasio. Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh latihan ketahanan ekstremitas bawah terhadap Skala Borg pasien PPOK.

**Metode:** Studi eksperimental kuasi dilakukan pada 20 pasien PPOK grup C dan D. Seluruh subjek penelitian menjalani latihan ketahanan ekstremitas bawah dengan mengayuh sepeda stasioner dengan dosis yang dihitung secara individual untuk masing-masing subjek, sebanyak 2 kali per minggu selama 4 minggu dengan durasi 5-20 menit tiap sesi latihan. Skala Borg dinilai sebelum dan setelah latihan dengan analisis statistik dilakukan dengan Uji Mann-Whitney.

**Hasil:** Terdapat pengaruh pada latihan ketahanan ekstremitas bawah terhadap Skala Borg pasien PPOK dalam penelitian ini dalam bentuk penurunan nilai Skala Borg bermakna pada parameter usaha, nilai Skala Borg pasien PPOK sebelum menjalani latihan adalah 9 (PPOK grup C) dan 15 (PPOK grup D) dan menurun menjadi 1 (PPOK grup C) dan 13 (PPOK grup D) setelah latihan. Pada parameter kaki lelah, nilai Skala Borg pasien PPOK sebelum menjalani latihan adalah 5 dan menurun menjadi 3 setelah latihan. Pada parameter sesak napas, nilai Skala Borg pasien PPOK sebelum menjalani latihan adalah 7 dan menurun menjadi 4 setelah latihan.

**Kesimpulan:** Terdapat perbaikan bermakna nilai Skala Borg pasien PPOK setelah menjalani program latihan ketahanan ekstremitas bawah. Tidak terdapat perbedaan bermakna Skala Borg antara Grup C dan Grup D setelah menjalani program latihan ketahanan ekstremitas bawah baik untuk penilaian usaha, kaki lelah, dan sesak napas. (*J Respir Indo.* 2020; 40(4): 238-42)

**Kata kunci:** Latihan ketahanan ekstremitas bawah, Skala Borg, PPOK

## EFFECT OF LOWER EXTREMITY EXERCISE ON THE BORG SCALE IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

### Abstract

**Background:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients tend to experience complaints shortness of breath, limb muscle fatigue and distress in an effort in activities that result in a decrease in quality of life and inhibit daily activities. This situation will eventually cause the patients to experience fatigue faster and fall into a deconditioning state. The Borg scale is a way to measure the intensity level of physical activity using a ratio scale size. This study aimed to assess the effect of lower limb endurance training on the Borg Scale of COPD patients.

**Methods:** A quasi-experimental study conducted on 20 patients with COPD group C and D. All research subjects underwent lower extremity resistance training by stationary bikes with doses calculated individually for each subject, 2 times per week for 4 weeks with duration of 5-20 minutes per training session. The Borg scale was assessed before and after training, with statistical analysis performed by the Mann Whitney-Test.

**Results:** There was an effect on lower extremity resistance training on the Borg Scale of COPD patients in this study in the form of a significant decrease in the Borg Scale value where in the effort parameters, the Borg Scale score of COPD patients before undergoing training was 9 (COPD group C) and 15 (COPD group D) and decreased to 1 (COPD group C) and 13 (COPD group D) after training. In the parameters of tired feet, the Borg Scale value of COPD patients before undergoing training is 5 and decreases to 3 after exercise. In the parameter of shortness of breath, the Borg Scale value of COPD patients before undergoing training is 7 and decreases to 4 after training.

**Conclusion:** There is a significant improvement in the value of the Borg Scale of COPD patients after undergoing a lower limb endurance training program. There were no significant Borg scale differences between Group C and Group D after undergoing a lower limb endurance training program both for assessment of effort, tired legs, and shortness of breath. (*J Respir Indo.* 2020; 40(4): 238-42)

**Keywords:** Lower extremity resistance training, Borg scale, COPD

---

Korespondensi: Amira Permatasari Tarigan

Email: amira@usu.ac.id

## PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Faktor risikonya ialah seperti faktor pejamu yang diduga berhubungan dengan kejadian PPOK, semakin banyaknya jumlah perokok khususnya pada kelompok usia muda, serta pencemaran udara di dalam ruangan maupun di luar ruangan dan di tempat kerja.<sup>1</sup> Pada tahun 2013, PPOK merupakan penyebab kematian ke-7 di Indonesia dengan angka kematian mencapai 3,1%. Angka ini diprediksi akan terus meningkat seiring dengan meningkatnya prevalensi perokok di Indonesia pada laki-laki sebanyak 67%.<sup>2,3</sup>

Pasien PPOK seringkali mengalami penurunan massa otot akibat terjadinya atrofi otot skeletal. Massa otot yang tersisa juga ternyata mengalami gangguan fungsi, inflamasi sistemik dan stres oksidatif yang diperkirakan berkontribusi dalam patogenesis abnormalitas ini. Hal ini menyebabkan pasien PPOK lebih mudah mengalami kelelahan bahkan untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Kelelahan pada otot-otot besar di ekstremitas bawah telah terbukti menjadi faktor dominan penyebab rendahnya tingkat mobilitas pasien PPOK. Penurunan aktivitas harian pada pasien PPOK justru akan semakin memperberat atrofi otot yang tengah berlangsung. Hal ini akan semakin memperburuk kualitas hidup pasien PPOK.<sup>1,4</sup>

Penatalaksanaan pada PPOK meliputi farmakologi dan non farmakologis. Penatalaksanaan non farmakologi memegang peranan penting untuk meningkatkan kualitas hidup pasien PPOK, salah satunya melalui program rehabilitasi medis. Upaya rehabilitasi medis pada pasien PPOK meliputi latihan otot pernapasan (fisioterapi dada) dan latihan ketahanan fisis (*endurance*).<sup>5</sup>

Sesak napas dan kelelahan otot merupakan gejala umum yang terjadi pada pasien sehat dengan keterbatasan latihan dan pasien dengan gangguan pernapasan. Kelelahan otot merupakan faktor yang menyebabkan keterbatasan latihan pada pasien sehat dan pasien dengan gangguan jantung-paru.

Pemeriksaan kuantitatif pada kedua gejala diatas dapat diperiksa dengan skala kategori seperti Borg. Skala Borg diperkenalkan pada tahun 1970 oleh Gunnar Borg dan dipergunakan secara luas sebagai indikator kelelahan otot, sesak napas dan usaha dalam melakukan aktivitas sehari-hari.<sup>6</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan Skala Borg pasien PPOK sebelum dan sesudah latihan ekstremitas bawah.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi eksperimental kuasi pada pasien PPOK stabil Grup C dan D di poliklinik Paru dan Unit Rehabilitasi Medis RS Universitas Sumatera Utara.

Kriteria inklusi adalah pasien PPOK yang bersedia menjadi sampel penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan setelah penjelasan dan berusia 40-70 tahun. Kriteria eksklusi adalah pasien PPOK yang tidak menjalani intervensi/perlakuan hingga selesai, pasien PPOK dengan kelainan kardiovaskular berat seperti sindrom koroner akut atau *acute on chronic heart failure* dan pasien PPOK yang menggunakan terapi oksigen jangka panjang.

Subjek penelitian yang telah memenuhi kriteria inklusi diperiksa terlebih dahulu tanda vital dan mendapatkan inhalasi salbutamol 2.5 mg serta melakukan peregangan otot sebelum latihan ketahanan ekstremitas bawah.

Latihan ketahanan ekstremitas bawah yang dilakukan pada penelitian ini berupa bersepeda statis menggunakan sepeda Monark<sup>im</sup>828E. Latihan dilakukan sebanyak 2 kali seminggu selama 4 minggu (total 8 sesi). Lama latihan di tingkatkan mulai dari 5 menit di sesi pertama hingga 20 menit di sesi terakhir.

Skala Borg dinilai sebelum pasien melakukan latihan ketahanan ekstremitas bawah dan setelah latihan di masing-masing sesi latihan. Skala yang dinilai berupa skala usaha, sesak napas, kelelahan otot tungkai. Seluruh prosedur penelitian telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan. Analisis statistik dilakukan dengan uji



beda rerata menggunakan *Statistic Package for Social Sciences 20* (SPSS 20) dengan nilai  $p < 0.05$  dinyatakan bermakna.

## HASIL

Subjek penelitian berjumlah 20 orang yang terdiri dari 6 orang PPOK grup C dan 14 orang PPOK grup D. Karakteristik subjek pada penelitian ini disajikan dalam Tabel 1. Sebaiknya masukkan karakteristik dasar seperti jenis kelamin dan usia.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Jumlah	
	n	%
Grup PPOK		
Grup C	6	30.0
Grup D	14	70.0
GOLD		
GOLD I	3	15.0
GOLD II	3	15.0
GOLD III	11	55.0
GOLD IV	3	15.0
CAT		
CAT<10	9	45.0
CAT>10	9	45.0

Keterangan: PPOK = penyakit paru obstruktif kronik, GOLD = *Global Inisiatif for Chronic Obstructive Lung Disease*. Kriteria GOLD 1-4 berdasarkan derajat obstruksi aliran udara yang dinilai dengan volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP<sub>1</sub>), CAT=COPD Assessment Test

Data dasar pada penelitian ini diperoleh melalui sampel pasien PPOK yang dilakukan penilaian Skala Borg sebelum mengikuti program latihan ketahanan ekstremitas bawah sesuai yang disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Gambaran Skala Borg pada Pasien PPOK

Subjek	Seluruh Subjek	Grup		
		C	D	
Usaha	Median	11	10	11.5
	Range	9-15	9-13	9-15
	p-value		0.07 <sup>a</sup>	
Kaki Lelah	Median	1	1.5	0.5
	Range	0-5	0-4	0-5
	p-value		0.96 <sup>b</sup>	
Sesak Napas	Median	2	1	3
	Range	0-7	0-4	0-7
	p-value		0.11 <sup>a</sup>	

a) Uji T-Independent

b) Uji Mann Whitney

Pada Tabel 2 terlihat tidak terdapat perbedaan bermakna Skala Borg antara Grup C dan Grup D pada tingkat usaha, kaki lelah, dan sesak napas. Selanjutnya, setelah melakukan latihan

ketahanan ekstremitas bawah terdapat perubahan yang bermakna ( $P < 0.05$ ) dari Skala Borg pada tingkat usaha, sesak napas dan kaki lelah, seperti yang terlihat pada Tabel 3.

Pada parameter usaha, nilai rentang Skala Borg pasien PPOK sebelum menjalani latihan adalah 9 dan 15, menurun menjadi 1 dan 13 setelah latihan. Pada parameter kaki lelah, nilai rentang sebelum latihan 0 dan 5 dan menurun menjadi 0 dan 3 setelah latihan. Pada parameter sesak napas, nilai rentang 0 dan 7 sebelum latihan dan menurun menjadi 0 dan 4 setelah latihan.

Tabel 3. Pengaruh Latihan Ketahanan Ekstremitas Bawah terhadap Skala Borg

Parameter	Sebelum latihan		Sesudah latihan		P
	median	range	median	range	
Usaha	11	9-15	11	1-13	0.002 <sup>a</sup>
Kaki Lelah	1	0-5	1	0-3	0.034 <sup>b</sup>
Sesak Napas	2	0-7	2	0-4	0.004 <sup>b</sup>

a) Uji T-Independent

b) Uji Mann Whitney

## PEMBAHASAN

Seluruh pasien yang menjadi subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki. Hal ini memberikan keuntungan dalam hal analisis data karena dapat mengurangi bias yang mungkin timbul akibat jenis kelamin terhadap perubahan Skala Borg pasien PPOK. Hal ini serupa dengan praktek sehari-hari bahwa pasien PPOK lebih banyak ditemukan pada laki-laki. Tingginya pasien PPOK pada laki-laki salah satunya diakibatkan karena faktor risiko merokok yang lebih tinggi 16 kali pada laki-laki (65,9%) dibandingkan perempuan (4,2%).<sup>7</sup>

Skala Borg adalah suatu skala untuk mengukur tingkat intensitas aktivitas fisis menggunakan ukuran skala rasio dan digunakan untuk mengukur sesak napas, kelelahan otot tungkai selama melaksanakan kegiatan/pekerjaan. Skala Borg merupakan penilaian secara subjektif dari usaha yang dilakukan selama berolahraga atau uji latih.<sup>8</sup> Skala Borg menuntut pembelajaran sebelumnya dari pasien sehingga mereka dapat membaca, menafsirkan dan menginformasikan nomor yang sesuai dengan intensitas gejala yang

mereka hadapi.<sup>11</sup> Pada pasien PPOK, sesak napas merupakan faktor penting yang membatasi aktivitas olahraga. Pada suatu studi didapatkan bahwa beberapa pasien PPOK harus menghentikan latihan karena kelelahan otot tungkai yang menyebabkan keterbatasan latihan pada pasien PPOK.<sup>9,10</sup>

Pada tahun 1991, Chida dkk melakukan studi manfaat dari *Ratings of Perceived Exertion* (RPE) Skala Borg sebagai indikator dari intensitas latihan pada pasien dengan PPOK. Subjek penelitian adalah laki-laki sehat paruh baya sebanyak 10 orang dengan PPOK dengan rata-rata  $VEP_1$  adalah 1,09 L. Penelitian dengan menggunakan sepeda ergometer statis dan RPE Skala Borg dilakukan dengan Skala Borg 15 poin. Kadar asam laktat di darah 15-19 pada Skala RPE meningkat pada pasien sehat ( $P<0,005$ - $P<0,001$ ), sedangkan derajat sesak napas pada nilai 11 sampai 19 pada Skala RPE lebih tinggi pada pasien dengan PPOK ( $P<0,05$ - $P<0,001$ ).<sup>13</sup>

Pada tahun 1999, Foglio dkk menyatakan bahwa Skala Borg Kategori rasio, umumnya digunakan untuk mengevaluasi efek latihan pada parameter sesak napas. Skala asli dan modifikasi memiliki rasio mulai dari 0 yaitu tidak sama sekali sampai 10 yaitu sangat berat dengan deskriptor dari 0 hingga 10. Skala Borg telah digunakan dalam program rehabilitasi paru untuk mengevaluasi parameter sesak napas sebelum, selama dan setelah latihan progresif.<sup>14</sup>

Pada tahun 2000, Kendrick dkk melakukan studi yang meneliti kegunaan dari Skala Borg dalam menilai sesak napas pada pasien PPOK di Amerika dengan *6 Minute Walk Test* (6MWT). Pada kelompok PPOK, rata-rata nilai Skala Borg menurun dari 6,0 sebelum latihan menjadi 3,0 setelah latihan. Pada studi ini didapatkan perubahan yang bermakna antara nilai Skala Borg dan perubahan APE sebelum dan sesudah latihan ( $P<0,001$ ).<sup>12</sup> Pada penelitian ini baik pada parameter usaha, kaki lelah dan sesak napas didapat nilai yang menurun sebelum latihan dibandingkan setelah latihan. Terdapat penilaian yang bermakna secara statistik ( $P<0,05$ ), pada parameter usaha, kaki lelah dan sesak napas.

Berbagai penelitian lain telah dilakukan untuk menilai apakah olahraga dapat memberikan manfaat

pada pasien PPOK stabil. Pada penelitian yang dilakukan oleh Tarigan dkk tahun 2017, olahraga latihan tubuh bagian atas yaitu senam sederhana menggunakan otot lengan atas dan bahu memberikan perbaikan pada fungsi paru, kapasitas fungsional, dan kualitas hidup pada pasien PPOK stabil disertai dengan penurunan derajat sesak napas<sup>15</sup>. Penelitian lain dengan olahraga gerak bawah menggunakan sepeda statis selama 8 minggu juga memberikan perbaikan pada fungsi paru pasien PPOK stabil meskipun tidak bermakna.<sup>16</sup>

## KESIMPULAN

Pada PPOK grup C dan PPOK grup D tidak didapatkan perbedaan bermakna terhadap penurunan nilai rentang Skala Borg namun didapatkan pengaruh dalam perbaikan untuk usaha, kaki lelah, dan sesak napas dalam bentuk penurunan nilai Skala Borg yang bermakna pada pasien PPOK sebelum dan sesudah latihan. Pemberian latihan ketahanan dengan intensitas yang lebih tinggi dan durasi yang lebih lama didapatkan perbaikan yang bermakna dan perbaikan kualitas hidup pada pasien PPOK setelah mendapatkan latihan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Pedoman praktis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FK UI. 2016.p.1-53.
2. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease [serial online] 2016 [cited 2016 Sept 11]. Available from <http://www.boldstudy.org/>.
3. WHO. Global Health Observatory: Indonesia. World Health Organization 2015 [cited 2015 Mar 16]. Available from: [http://who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/en/](http://who.int/gho/mortality_burden_disease/en/)
4. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:e15-e62.

5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. In: Agusti A, Celli BR, editors. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Capetown: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc; 2017. p. 1-123.
6. Stendardi L, Grazzini M, Gigliotti F, Lotti P, Scano G. Dyspnea and leg effort during exercise. *Respir Med.* 2005;99:933-42.
7. Tarigan AP, Syafiuddin T, Yunus F, Suradi. Association of Tumor Necrosis Factor Alpha and Lymphotoxin Alpha Gene Polymorphisms with the Presence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Acta Medica Indones - Indones J Intern Med.* 2015;47(4):283–90.
8. Borg G. Borg's Perceived Exertion and Pain Scales. In: Lane B, Rhoda J, editors. *Human Kinetics.* 1st ed. USA: Human Kinetics. 1998.p.1-91.
9. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146: 935-40.
10. Gosselink RIK, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:976-80.
11. Corcioli AC, Santos BV, Takara GN, Lorenzo VAP, Jamami M. Reported dyspnea and fatigue using different scales during the physical effort in COPD. *Fisioter Mov Curitiba.* 2017;30:207-17.
12. Kendrick KR, Baxi SC, Smith RM. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *J Emerg Nurs.* 2000;26:216-22.
13. Chida M, Inase N, Ichioka M, Miyazato I, Marumo F. Ratings of Perceived exertion in Chronic Obstructive Pulmonary Disease - a possible indicator for exercise training in patients with this disease. *Eur J Appl Physiol.* 1991;62:390-3.
14. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J.* 1999;13:125-32.
15. Tarigan AP, Ananda FR, Pandia P, Sinaga BY, Maryaningsih M, Anggriani A. The impact of upper limb training with breathing maneuver in lung function, functional capacity, dyspnea scale, and quality of life in patient with stable chronic obstructive of lung disease. *Maced J Med Sci.* 2019;7:567-72.
16. Tarigan AP, Pandia P, Mutiara E, Pradana A, Rhinsilva E, Efriyandi E. Impact of lower limb endurance training on dyspnea and lung functions in patients with COPD. *Maced J Med Sci.* 2018;6:2354-8.

# FAKTOR RISIKO KEJADIAN PNEUMONIA SANGAT BERAT PADA ANAK

Retno Asih Setyoningrum<sup>1</sup> Hedi Mustiko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

## Abstrak

**Latar belakang:** Pneumonia pada anak merupakan penyebab kematian dan kesakitan yang bermakna di negara berkembang. Sekitar 7-13% pasien pneumonia anak datang dengan pneumonia sangat berat dengan risiko kematian yang tinggi. Pengenalan faktor risiko diperlukan untuk intervensi dini dan tatalaksana yang lebih baik.

**Metode:** Penelitian analitik observasional dan pendekatan studi cross-sectional dengan subjek pasien pneumonia berusia 2-59 bulan yang dirawat di ruang Respirologi dan PICU Anak Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada bulan Januari 2017 sampai Desember 2018.

**Hasil:** Sebanyak 253 pasien terlibat dalam penelitian, 140 pasien dengan pneumonia sangat berat dan 113 pasien dengan pneumonia berat. Analisis faktor risiko independen dilakukan dengan uji Chi-square dan Continuity Correction. Faktor risiko independen yang mempengaruhi kejadian pneumonia sangat berat pada bayi dan anak adalah usia anak (PR=1,365;P=0,009;interval kepercayaan (IK) 95%=1,089-1,712), bayi berat lahir rendah (PR=1,380;P=0,010;IK 95%=1,115-1,708), prematuritas (PR=1,412;P=0,007;IK 95%=1,141-1,747), pemberian ASI eksklusif (PR=1,434;P=0,007;IK 95%=1,093-1,880), status gizi (PR=2,412;P<0,001;IK 95%=1,832-3,176), faktor komorbid (PR=1,902;P<0,001;IK 95%=1,485-2,435) dan faktor dugaan agen penyebab bakterial (PR=1,952;P<0,001;IK 95%=1,578-2,415).

**Kesimpulan:** Usia anak, prematuritas, bayi berat lahir rendah, status gizi, pemberian ASI eksklusif, faktor komorbid dan dugaan agen penyebab bakterial merupakan faktor risiko independen yang mempengaruhi kejadian pneumonia sangat berat pada bayi dan anak. (*J Respir Indo. 2020; 40(4): 243-50*)

**Kata kunci:** derajat keparahan pneumonia, sangat berat, faktor risiko

## RISK FACTORS OF VERY SEVERE PNEUMONIA INCIDENCE IN CHILDREN

### Abstract

**Background:** Childhood pneumonia is a significant cause of mortality and morbidity in developing countries. About 7-13% of childhood pneumonia present with very severe pneumonia with a high risk of mortality. Identification of risk factors is necessary for early intervention and better management.

**Methods:** Analytic observational study with a cross-sectional approach was conducted with subjects of pneumonia patients aged 2-59 months admitted in Respirology Ward and PICU Department of Pediatrics Dr. Soetomo Surabaya from January 2017 to December 2018.

**Results:** A total of 253 were roled in this study. Group with very severe pneumonia are 140 patients and 113 patients with severe pneumonia. Independent risk factors were analysed by chi-square test and Continuity Correction. Independent risk factors that influence the incidence of very severe pneumonia in infants and children are patient's age (PR=1.365;P=0.009;95% confidence interval (CI)=1.089-1.712), low birth weight (PR=1.380;P=0.010;95% CI=1.115-1.708), prematurity (PR=1.412;P=0.007;95% CI=1.141-1.747), exclusive breastfeeding (PR=1.434;P=0.007;95% CI=1.093-1.880), nutritional status (PR=2.412;P<0.001;95% CI=1.832-3.176), comorbid factors (PR=1.902;P<0.001;95% CI=1.485-2.435) and suspected bacterial causative agents (PR=1.952;P<0.001;95% CI=1.578-2.415).

**Conclusions:** Patient's age, prematurity, low birth weight, nutritional status, exclusive breastfeeding, comorbid factors and suspected bacterial causative agents are independent risk factors that influence the incidence of very severe pneumonia in children. (*J Respir Indo. 2020; 40(4): 243-50*)

**Keywords:** severity of pneumonia, very severe, risk factors

## PENDAHULUAN

Pneumonia pada anak merupakan penyebab kematian dan kesakitan yang bermakna di negara berkembang.<sup>1,2</sup> Berdasarkan manifestasi klinis pneumonia anak dibedakan derajat keparahannya menjadi pneumonia, pneumonia berat dan pneumonia sangat berat.<sup>3</sup> Sekitar 7-13% pasien pneumonia datang dengan pneumonia sangat berat dengan risiko kematian yang tinggi.<sup>1,4</sup>

*World Health Organization* (WHO) mengembangkan *Integrated Management of Childhood Illness* (IMCI) untuk mengurangi angka kematian dan kesakitan dengan berbagai intervensi medis yang bersifat kuratif dan preventif di fasilitas kesehatan, rumah dan di masyarakat pada pasien dengan sakit berat termasuk diare dan pneumonia sangat berat.<sup>2</sup> Identifikasi faktor risiko yang mempengaruhi kejadian pneumonia sangat berat dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya pneumonia sangat berat sehingga dapat bermanfaat dalam evaluasi dan tatalaksana pasien serta dalam fungsi terapi komunitas.<sup>5</sup>

## METODE

Studi ini adalah penelitian analitik observasional dengan desain penelitian potong lintang. Populasi penelitian adalah semua pasien pneumonia anak yang dirawat di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada bulan Januari 2017 sampai Desember 2018. Kriteria inklusi adalah pneumonia berat atau sangat berat pada anak usia 2-59 bulan. Subyek dieksklusikan bila ada riwayat rawat selama 48 jam sebelumnya di RS lain dan data rekam medis tidak lengkap. Besar sampel adalah jumlah seluruh pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

Variabel yang diteliti adalah usia anak, prematuritas, bayi berat lahir rendah (BBLR), malnutrisi, pemberian Air Susu Ibu (ASI) eksklusif, imunisasi, dugaan agen penyebab, pajanan asap

rokok, usia ibu, pendidikan ibu, jumlah anggota keluarga dalam satu rumah, status ekonomi dan ada tidaknya faktor komorbid pada pasien. Tingkat pendidikan ibu dikatakan rendah bila pendidikan tertinggi setara Sekolah Menengah Pertama (SMP). Dugaan agen penyebab pneumonia dinilai menggunakan *Bacterial Pneumonia Score* (BPS).<sup>6</sup> Diagnosis pneumonia ditegakkan bila ditemukan batuk dan kesulitan bernapas ditunjang hasil pemeriksaan foto polos dada. Pneumonia diklasifikasikan menjadi pneumonia berat bila didapatkan takipnea dan tarikan dinding dada bagian bawah ke dalam dan pneumonia sangat berat bila pneumonia berat disertai salah satu tanda bahaya (sianosis sentral, pucat, tidak mampu menyusu, letargi, kejang, *poor feeding*).<sup>3</sup> Analisis bivariat menggunakan analisis uji *chi square test*. Analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik untuk mengevaluasi peran faktor risiko terhadap kejadian pneumonia sangat berat. Besarnya peran faktor risiko akan ditampilkan dalam bentuk *adjusted odd ratio* (Adj. OR), interval kepercayaan (IK) 95% dan nilai kemaknaan (*P*). Hasil penelitian dianggap bermakna jika nilai  $P < 0,05$ . Etik penelitian dikeluarkan oleh Komite Etik RSUD Dr. Soetomo Surabaya No. 1536/KEPK/IX/2019.

## HASIL

Selama bulan Januari 2017 sampai Desember 2018 sebanyak 465 pasien terdiagnosis pneumonia, pasien yang tereksklusi berjumlah 212 pasien. Pasien tereksklusi karena data rekam medis tidak lengkap atau sudah dirawat di RS lain. Dari 253 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, sebanyak 140 pasien dengan pneumonia sangat berat dan 113 pasien dengan pneumonia berat.

Karakteristik sampel penelitian ini sebagian besar tidak mendapatkan ASI eksklusif, terpajan asap rokok dan dugaan penyebab pneumonia bukan bakteri (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Jumlah (n)	(%)
Usia anak		
• 2-5 bulan	125	49,4
• 6-59 bulan	128	50,6
Jenis kelamin		
• Laki-laki	141	55,7
• Perempuan	112	44,3
Bayi berat lahir rendah		
• BBLR	71	28,1
• Berat lahir normal	182	71,9
Prematuritas		
• Prematur	62	24,5
• Aterm	191	75,5
Pemberian ASI eksklusif		
• ASI eksklusif	86	34
• Tidak ASI eksklusif	167	66
Status imunisasi		
• Lengkap	138	54,5
• Tidak lengkap	115	45,5
Status gizi		
• Gizi buruk/kurang	131	51,8
• Gizi baik/lebih	122	48,2
Faktor komorbid		
• Ada faktor komorbid	127	50,2
• Tanpa faktor komorbid	126	49,8
Paparan asap rokok		
• Terpapar asap rokok	155	61,3
• Tidak terpapar asap rokok	98	38,7
Status ekonomi		
• Rendah	19	7,5
• Tinggi	234	92,5
Pendidikan ibu		
• Rendah	32	12,6
• Tinggi	221	87,4
Jumlah anggota keluarga dalam rumah		
• <7 orang	222	87,7
• ≥7 orang	31	12,3
Usia ibu		
• <19 tahun	17	6,7
• ≥19 tahun	236	93,3
Dugaan agen penyebab		
• Bakterial	94	37,2
• Non-bakterial	159	67,8

Faktor usia anak, kelahiran BBLR, prematuritas, pemberian ASI eksklusif, status gizi, penyakit komorbid dan faktor dugaan agen penyebab bakterial terbukti sebagai faktor risiko yang mempengaruhi kejadian pneumonia sangat

berat. status imunisasi, paparan asap rokok, usia ibu, pendidikan ibu, jumlah anggota keluarga dan status ekonomi tidak terbukti sebagai sebagai faktor risiko yang mempengaruhi kejadian pneumonia sangat berat (Tabel 2).

Tabel 2. Analisis Faktor Risiko yang Mempengaruhi Kejadian Pneumonia Sangat Berat

Karakteristik	Pneumonia berat	Pneumonia sangat berat	P	OR	IK 95%
Usia anak					
• 2-5 bulan	45(36%)	80(64%)	0,009	1,365	1,089-1,712
• 6-59 bulan	68(53,1%)	60(46,9%)			
Bayi berat lahir rendah					
• BBLR	22(31%)	49(69%)	0,010	1,380	1,115-1,708
• Berat lahir normal	91(50%)	91(50%)			
Prematuritas					
• Prematur	18(29%)	44(71%)	0,007	1,412	1,141-1,747
• Aterm	95(49,7%)	96(50,3%)			
Pemberian ASI eksklusif					
• ASI eksklusif	64(38,3%)	103(61,7%)	0,007	1,434	1,093-1,880
• Tidak ASI eksklusif	49(57%)	37(43%)			
Status imunisasi					
• Lengkap	69(50%)	69(50%)	0,081	1,235	0,991-1,539
• Tidak lengkap	44(38,3%)	71(61,7%)			
Status gizi					
• Gizi buruk/kurang	30(22,9%)	101(77,1%)	<0,001	2,412	1,832-3,176
• Gizi baik/lebih	83(68%)	39(32%)			
Faktor komorbid					
• Ada faktor komorbid	35(27,6%)	92(72,4%)	<0,001	1,902	1,485-2,435
• Tanpa faktor komorbid	78(61,9%)	48(38,1%)			
Paparan asap rokok					
• Terpapar asap rokok	67(43,2%)	88(56,8%)	0,653	1,070	0,849-1,349
• Tidak terpapar	46(46,9%)	52(53,1%)			
Status ekonomi					
• Rendah	6(31,6%)	13(68,4%)	0,341	1,261	0,909-1,749
• Tinggi	107(45,7%)	127(54,3%)			
Pendidikan ibu					
• Rendah	14(43,8%)	18(56,3%)	1,000	1,019	0,734-1,414
• Tinggi	99(44,8%)	122(55,2%)			
Jumlah anggota keluarga					
• ≥7 orang	11(35,5%)	20(64,5%)	0,366	1,194	0,895-1,592
• <7 orang	102(45,9%)	120(54,1%)			
Usia ibu					
• <19 tahun	4(23,5%)	13(76,5%)	0,118	1,421	1,064-1,897
• ≥19 tahun	109(46,2%)	127(53,8%)			
Dugaan agen penyebab					
• Bakterial	19(20,2%)	75(79,8%)	<0,001	1,952	1,578-2,415
• Non-bakterial	94(59,1%)	65(40,9%)			

Dari 13 faktor risiko, dilakukan uji regresi logistik terhadap faktor usia anak, kelahiran BBLR, prematuritas, pemberian ASI eksklusif, status gizi, usia ibu, penyakit komorbid dan faktor dugaan agen penyebab bakterial yang pada tahap akhir

didapatkan hasil hanya faktor risiko usia anak 2-5 bulan, status gizi kurang/buruk, faktor komorbid dan dugaan agen penyebab bakterial yang secara bersama-sama mempengaruhi kejadian pneumonia sangat berat pada anak.

Tabel 3. Analisis Multivariat Faktor Risiko yang Mempengaruhi Kejadian Pneumonia Sangat Berat

Faktor Risiko	P	Adj OR	IK 95%	
			Lower	Upper
Usia anak 2-5 bulan	0,002	2,633	1,411	4,914
Status gizi kurang/buruk	<0,001	5,757	3,232	10,254
Adanya faktor komorbid	<0,001	3,069	1,723	5,469
Dugaan penyebab bakteri	<0,001	4,392	2,227	8,664

## PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan usia anak sebagai faktor risiko pneumonia sangat berat. Studi Saha dkk menunjukkan usia anak sangat berpengaruh terhadap kejadian pneumonia sangat berat. Pada anak usia 2-5 bulan, proporsi kasus pneumonia sangat berat adalah 36,8% dibandingkan kasus pneumonia berat sebesar 24,7% ( $P<0,001$ ).<sup>7</sup> Studi di Cina menunjukkan pasien usia kurang dari 1 tahun merupakan faktor risiko morbiditas pada saluran pernapasan. Hal ini mungkin disebabkan sistem imun belum berkembang baik, saluran pernapasan yang masih sempit, *bronchial tree* yang relatif pendek dan perkembangan paru anak yang belum sempurna.<sup>8</sup>

Bayi berat lahir rendah dalam penelitian ini juga termasuk sebagai faktor risiko pneumonia sangat berat. Studi meta analisis oleh Jackson dkk, melaporkan hubungan bermakna antara BBLR dan kejadian infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) bawah yang berat ( $RR=3,2$ ;  $IK\ 95\%=1,0-9,9$ ).<sup>9</sup> Studi Rao dkk menyatakan anak BBLR memiliki risiko lebih tinggi terjadi pneumonia sangat berat dengan  $OR=1,5$ .<sup>5</sup> Studi Hemagiri dkk juga menunjukkan BBLR memiliki risiko terjadinya pneumonia berat ( $OR=1,5$ ;  $IK\ 95\%=1,1-2,7$ ). Hal ini mungkin disebabkan fungsi paru yang tidak baik dan sistem imun yang rendah pada pasien BBLR sehingga lebih rentan terkena infeksi saluran pernapasan berat.<sup>8</sup>

Faktor risiko seperti prematuritas pada penelitian ini juga termasuk sebagai faktor risiko pneumonia sangat berat. Studi di Filipina menemukan hubungan bermakna antara kelahiran prematur dengan pneumonia sangat berat ( $RR=1,9$ ;  $IK\ 95\%=1,1-3,1$ ).<sup>10</sup> Studi Jroundi dkk melaporkan riwayat kelahiran prematur menunjukkan hubungan bermakna dengan kejadian pneumonia sangat berat dan angka kematian

pneumonia ( $OR=2,50$ ;  $IK\ 95\%=1,24-5,04$ ).<sup>11</sup> Anak kelahiran prematur memiliki struktur paru belum sempurna sehingga mengganggu fungsi paru dan menyebabkan kegagalan pernapasan.<sup>12</sup>

Anak yang tidak mendapatkan ASI eksklusif merupakan salah satu faktor risiko pneumonia sangat berat. Studi Azab dkk menunjukkan rendahnya pemberian ASI eksklusif merupakan faktor penting dikaitkan dengan pneumonia sangat berat ( $P<0,01$ ).<sup>12</sup> Air susu ibu mempengaruhi sistem imun sistemik anak melalui berbagai mekanisme termasuk sebagai imunomodulator, maturasional, anti inflamasi dan anti mikroba sehingga anak yang tidak mendapatkan ASI eksklusif lebih mudah mendapatkan infeksi saluran pernapasan dan meningkatkan risiko kematian.<sup>9</sup>

Penelitian ini menunjukkan status imunisasi bukan sebagai faktor risiko pneumonia sangat berat. Studi meta analisis oleh Jackson dkk melaporkan hubungan bermakna antara status imunisasi yang tidak lengkap dan kejadian ISPA bawah berat dengan  $OR\ meta\ estimate=1,8$  ( $IK\ 95\%=1,3-2,5$ ).<sup>9</sup> Studi oleh Saha dkk menunjukkan status imunisasi berpengaruh terhadap kejadian pneumonia sangat berat. Pada anak dibawah usia 5 tahun, *Pneumococcal Conjugate Vaccine* (PCV) mengurangi pneumonia secara klinis sebanyak 7% di Gambia dan 4% di Amerika Serikat. Vaksin PCV juga menunjukkan penurunan bermakna terhadap kasus rawat inap akibat pneumonia.<sup>7</sup> Anak yang mendapatkan imunisasi secara lengkap memiliki risiko lebih rendah terjadinya pneumonia sangat berat.<sup>5</sup> Hemagiri dkk menunjukkan hubungan bermakna antara imunisasi dan risiko pneumonia sangat berat ( $OR=3,9$ ;  $IK\ 95\%=2,3-6,6$ ). Hal ini karena imunisasi campak dan pertusis bisa mencegah infeksi yang bisa menyebabkan pneumonia sebagai komplikasinya. Orangtua yang



memanfaatkan layanan imunisasi lebih memiliki kesadaran akan fasilitas perawatan kesehatan dan mampu mencari konsultasi awal untuk penyakit pada anak mereka.<sup>8</sup> Perbedaan hasil penelitian disebabkan penelitian ini menggunakan kriteria imunisasi lengkap berdasarkan Kementerian Kesehatan yang tidak mencakup vaksin PCV, sedangkan penelitian lain seperti penelitian Saha dkk dan Jackson dkk menggunakan PCV sebagai kriteria tambahan status imunisasi.

Status gizi kurang ataupun buruk dalam penelitian ini termasuk sebagai faktor risiko pneumonia sangat berat. Studi meta analisis oleh Jackson dkk melaporkan hubungan bermakna antara malnutrisi dan risiko ISPA bawah berat menggunakan analisis multivariat dengan OR *meta-estimate*=4,5 (IK 95%=2,1-9,5).<sup>9</sup> Studi Saha dkk menunjukkan bahwa faktor malnutrisi berpengaruh terhadap kejadian pneumonia sangat berat pada bayi dan anak. Pada anak dengan *Weight for Age Score* (WAZ)  $\leq 2$  standar deviasi (SD), proporsi anak pada kasus pneumonia sangat berat adalah 32,2% dibandingkan dengan kasus pneumonia berat sebesar 28,5% ( $P=0,02$ ).<sup>7</sup> Anak malnutrisi memiliki kelemahan otot akibat berkurangnya persediaan energi dalam otot, hal ini dapat memberikan respon yang tidak memadai terhadap kejadian hipoksia. Selain itu, perubahan struktur paru mengganggu fungsi dan menyebabkan kegagalan pernapasan. Menurunnya fungsi alveolar, berkurangnya produksi surfaktan, dan kolagen paru mungkin merupakan perubahan yang disebabkan oleh malnutrisi.<sup>13</sup>

Faktor komorbid dalam penelitian ini termasuk sebagai faktor risiko pneumonia sangat berat. Studi Saha dkk menunjukkan komorbid berpengaruh terhadap pneumonia sangat berat pada bayi dan anak. Pada anak dengan komorbid, proporsi kasus pneumonia sangat berat adalah 6,5% dibandingkan dengan kasus pneumonia berat sebesar 4,3% ( $P=0,004$ ).<sup>7</sup> Studi Onyango dkk menemukan anak dengan penyakit jantung sebagai faktor komorbid 4 kali lebih mungkin memiliki pneumonia sangat berat (OR=3,8;IK 95%=1,4-10,6).<sup>4</sup>

Anak yang mendapatkan pajanan asap rokok bukan sebagai faktor risiko pneumonia sangat berat.

Sebuah *systematic review* secara bermakna menunjukkan peningkatan risiko kematian terkait pneumonia (OR=1,5;IK 95%=1,2-1,9) pada pasien anak dengan pajanan asap rokok.<sup>14</sup> Hasil berbeda dilaporkan Hemagiri dkk bahwa kelompok yang terpajan asap rokok, yaitu 87 anak (32,2%) tidak menunjukkan hasil bermakna terhadap terjadinya pneumonia sangat berat.<sup>8</sup> Studi meta analisis Jackson dkk melaporkan tidak terdapat hubungan bermakna antara perokok di dalam rumah dan kejadian ISPA bawah berat dengan OR *meta-estimate*=2,4 (IK 95%=1,0-5,8).<sup>9</sup> Perbedaan hasil penelitian bisa disebabkan karena pada penelitian ini digunakan kriteria kualitatif saja terhadap anak yang terkena pajanan asap rokok, sedangkan penelitian oleh Murtagh dkk menggunakan kriteria kuantitatif terhadap pajanan asap rokok.

Status ekonomi rendah bukan sebagai faktor risiko pneumonia sangat berat. Studi oleh Hemagiri dkk sebaliknya justru menunjukkan hubungan bermakna antara kelas sosial dengan kejadian pneumonia sangat berat (OR=2,8;IK 95%=1,1-7).<sup>8</sup> Perbedaan hasil penelitian bisa disebabkan karena perbedaan metode penelitian, penelitian ini menggunakan kriteria status ekonomi rendah dengan kriteria gaji orangtua dibawah standar Kehidupan Hidup Layak sebesar Rp.825.000 perbulan,<sup>15</sup> sedangkan Hemagiri dkk menggunakan kriteria *Gross Domestic Product* (GDP) perkapita yang memiliki nilai lebih tinggi.

Tingkat pendidikan ibu yang rendah bukan sebagai faktor risiko pneumonia sangat berat. Studi meta analisis Sonogo dkk menyatakan tingkat pendidikan ibu yang rendah dikaitkan secara bermakna terhadap peningkatan risiko kematian akibat ISPA bawah (OR=1,43;IK 95%=1,13-1,82).<sup>14</sup> Studi meta analisis oleh Jackson dkk hubungan antara kurangnya pendidikan ibu dan kejadian ISPA bawah berat menunjukkan hasil tidak konsisten. Satu studi menunjukkan hubungan yang bermakna, tetapi lima studi justru menunjukkan hubungan yang tidak bermakna (OR=1,6;IK 95%=1,0-2).<sup>9</sup> Perbedaan hasil penelitian salah satunya bisa disebabkan perbedaan batasan operasional, pada penelitian ini kriteria pendidikan rendah adalah setara SMP, sedangkan

menurut studi Jackson dkk setara SMA.

Jumlah anggota keluarga dalam penelitian ini bukan sebagai faktor risiko pneumonia sangat berat. Studi Saha dkk menunjukkan bahwa jumlah anggota keluarga tidak berpengaruh terhadap kejadian pneumonia berat.<sup>7</sup> Studi meta analisis oleh Jackson dkk melaporkan hubungan bermakna antara jumlah anggota keluarga >7 orang per rumah dengan kejadian ISPA bawah berat dengan OR meta-estimate=1,9 (IK 95%=1,5-2,5).<sup>9</sup> Studi Rao dkk menyatakan hubungan bermakna antara jumlah anggota keluarga yang tinggi dan risiko terjadinya pneumonia sangat berat.<sup>5</sup> Studi oleh Azab dkk tidak melihat hubungan bermakna antara kondisi perumahan dan jumlah anggota keluarga dengan kejadian pneumonia sangat berat.<sup>12</sup> Perbedaan hasil bisa disebabkan karena perbedaan kriteria yang dipakai dalam penelitian ini kriteria batasan jumlah anggota keluarga lebih dari 7 orang didalam satu rumah,<sup>16</sup> sedangkan studi oleh Jackson dkk dan studi oleh Azab dkk menggunakan kriteria 5 dan 9 orang.

Usia ibu yang lebih muda dalam penelitian ini tidak terbukti sebagai faktor risiko pneumonia sangat berat. Anak dengan ibu yang berusia lebih muda (<19 tahun) cenderung memiliki pneumonia sangat berat dibandingkan dengan anak yang lahir dari ibu yang berusia lebih tua.<sup>12</sup> Hasil yang sama dilaporkan oleh Chen yang menunjukkan bahwa ibu yang berusia lebih tua memiliki kapasitas yang lebih baik dan berpengalaman dalam perawatan anak. Menunda pernikahan sampai usia 20 tahun atau lebih adalah hal penting untuk meningkatkan taraf kehidupan anak.<sup>17</sup> Meta analisis Sonogo dkk menyatakan ibu usia lebih muda juga terkait dengan peningkatan risiko kematian akibat ISPA bawah.<sup>14</sup> Perbedaan hasil bisa disebabkan perbedaan kriteria usia, pada penelitian ini digunakan kriteria usia ibu kurang dari 19 tahun, sedangkan Sonogo dkk dan Chen dkk menggunakan kriteria kurang dari 17 dan 20 tahun.

Faktor risiko lainnya yang mempengaruhi kejadian pneumonia sangat berat adalah dugaan agen penyebab bakteri. Sonogo dkk menyatakan terdapat hubungan yang bermakna antara

pneumonia akibat *Pneumocystis carinii* dengan risiko kematian akibat ISPA bawah (OR=4,79;IK 95%=2,67-8,61).<sup>14</sup> Huang dkk menyatakan bahwa 79% infeksi pada anak dengan pneumonia progresif, sebanyak 71% kasus disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae*. Pasien dengan pneumonia progresif dirawat dengan komplikasi berupa efusi pleura, pneumonia lobar dan empiema. Studi biopsi paru memastikan bahwa sebagian besar kematian akibat pneumonia disebabkan oleh bakteri.<sup>18</sup> Pada penelitian ini dan beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa dugaan agen penyebab bakterial merupakan faktor risiko terjadinya pneumonia sangat berat. Bakteri sebagai koinfeksi penting yang dapat berakibat fatal pada anak dengan infeksi primer berupa virus (misalnya influenza, campak) atau tuberkulosis.<sup>10</sup> Pneumonia sangat berat sering disebabkan oleh infeksi bakteri, terutama bakteri *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertusis*, dan *Staphylococcus aureus*.<sup>19</sup>

## KESIMPULAN

Usia anak 2-5 bulan, prematuritas, BBLR, status gizi kurang/buruk, tidak mendapatkan ASI eksklusif, adanya faktor komorbid dan dugaan penyebab bakterial merupakan faktor risiko *independent* yang mempengaruhi kejadian pneumonia sangat berat pada bayi dan anak.

Usia anak 2-5 bulan, status gizi kurang/buruk, adanya faktor komorbid dan dugaan penyebab bakterial secara bersama-sama merupakan faktor risiko yang mempengaruhi kejadian pneumonia sangat berat pada bayi dan anak.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. Bull World Health Organ. 2008;86:408-16.
2. World Health Organization. Pocket book of hospital care for children. Guidelines for the management of common illness. Geneva: WHO Press. 2013. p 75-86.

3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman tatalaksana pneumonia balita. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2015. p. 1-62.
4. Onyango D, Kikui G, Amukoye E, Omolo J. Risk factors of severe pneumonia among children aged 2-59 months in western Kenya: a case control study. *Pan Afr Med J*. 2012;13:45.
5. Rao M, Kumar R, Deepti B. The clinical profile of severe pneumonia and study if the role of risk factors associated with severe pneumonia in children aged between 6 months to 5 years. *Sch J App Med Sci*. 2017;5(8D):3238-47.
6. Moreno L, Krishnan JA, Duran P, Ferrero F. Development and validation of a clinical prediction rule to distinguish bacterial from viral pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(4):331-7.
7. Saha S, Hasan M, Kim L, Farrar JL, Hossain B, Islam M, et al. Epidemiology and risk factors for pneumonia severity and mortality in Bangladeshi children <5 years of age before 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction. *BMC Public Health*. 2016;16(1):1233.
8. Hemagiri K, Sameena A, Aravind K, Wahid K, Vasanta S. Risk factors for severe pneumonia in under five children – A hospital based study. *Int J Res Heal Sci*. 2014;2(1):47-57.
9. Jackson S, Mathews KH, Pulanic D, Falconer R, Rudan I, Campbell H, et al. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*. 2013;54(2):110-21.
10. Nguyen TKP, Tran TH, Roberts CL, Fox GJ, Graham SM, Marais BJ. Risk factors for child pneumonia - focus on the Western Pacific Region. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:95-101.
11. Jroundi I, Mahraoui C, Benmessaoud R, Moraleda C, Tligui H, Seffar M, et al. Risk factors for a poor outcome among children admitted with clinically severe pneumonia to a university hospital in Rabat, Morocco. *Int J Infect Dis*. 2014;28:164-70.
12. Azab SFAH, Sherief LM, Saleh SH, Elsaheed WF, Elshafie MA, Abdelsalam SM. Impact of the socioeconomic status on the severity and outcome of community-acquired pneumonia among Egyptian children: a cohort study. *Infect Dis Poverty*. 2014;3:14.
13. Murtagh P, Cerqueiro C, Halac A, Avila M, Salomón H, Weissenbacher M. Acute lower respiratory infection in Argentinian children: a 40 month clinical and epidemiological study. *Pediatr Pulmonol*. 1993;16(1):1-8.
14. Sonogo M, Pellegrin MC, Becker G, Lazzerini M. Risk factors for mortality from acute lower respiratory infections (ALRI) in children under five years of age in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015;10(1):e0116380.
15. Badan Pusat Statistik. Kebutuhan hidup minimum/layak selama sebulan. 2017 [cited 2020 Jan 14]. Available from: <http://www.bps.go.id/LinkTableDinamis/view/id/1212>.
16. Fonseca Lima EJ da, Mello MJG, Albuquerque M de FPM de, Lopes MIL, Serra GHC, Lima DEP, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in children under five years of age in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Brazil: a case control study. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):157.
17. Chen E, Martin AD, Matthews KA. Trajectories of socioeconomic status across children's lifetime predict health. *Pediatrics*. 2007;120(2):e297-303.
18. Huang CY, Chang L, Liu CC, Huang YC, Chang LY, Huang YC, et al. Risk factors of progressive community-acquired pneumonia in hospitalized children: a prospective study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015;48(1):36-42.
19. Nohynek H, Madhi S, Grijalva CG. Childhood bacterial respiratory diseases: past, present, and future. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(10 Suppl):S127-32.

# Asma Pada Kehamilan: Mekanisme dan Implikasi Klinis

Triya Damayanti<sup>1</sup> Sri Pudyastuti<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

<sup>2</sup> Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

## Abstrak

Kehamilan pada asma dapat mempengaruhi perubahan status klinis pasien asma. Data menunjukkan sepertiga pasien asma dengan kehamilan mengalami perburukan, sepertiga tidak berubah dan sisanya menjadi lebih baik. Fungsi paru, pola ventilasi dan pertukaran gas dipengaruhi secara biokimia (hormonal) dan mekanik selama proses kehamilan yang sehat. Mekanisme dasar pengaruh ibu hamil dengan asma meliputi hipoksia, inflamasi, pengobatan kortikosteroid, riwayat eksaserbasi, ibu merokok dan perubahan fungsi plasenta. Keadaan hormonal selama kehamilan sangat berbeda dibandingkan saat tidak hamil serta mengalami perubahan selama kehamilan. Perubahan-perubahan tersebut memberikan pengaruh terhadap fungsi paru. Prinsip dasar pengobatan asma pada ibu hamil adalah memberikan terapi optimal sehingga dapat mempertahankan asma yang telah terkontrol dan kesehatan serta kualitas hidup ibu dan janin yang normal selama kehamilan. (*J Respir Indo. 2020; 40(4): 251-61*)

**Kata kunci:** kehamilan, asma, hormonal, fungsi paru

## Asthma in Pregnancy: Mechanism and Clinical Implication

### Abstract

Asthma in pregnancy can influence clinical status of an asthma patient. Study showed that one third of asthma patients were worsening, one third stable and one third improving. During pregnancy, lung function, ventilation pattern and gas diffusion are influenced by biochemistry (hormonal) and mechanic. Mechanism in pregnancy with asthma including hypoxia, inflammation, corticosteroids therapy, history of exacerbation, smoking mother and changes in placenta function. Hormonal status during pregnancy is different with non-pregnancy woman which hormonal level changes through the pregnancy time. Those changes can influence lung function in pregnancy. Treatment of asthma in pregnancy is giving optimal asthma therapy, therefore it can improve asthma control, also the quality of life of a mother and her fetus during pregnancy. (*J Respir Indo. 2020; 40(4): 251-61*)

**Keywords:** pregnancy, asthma, hormonal, lung function

---

**Korespondensi:** Triya Damayanti

**Email:** tria\_94@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Asma adalah penyakit kronik yang prevalensinya semakin meningkat di dunia. Beberapa penelitian membuktikan bahwa asma berdampak selama proses kehamilan dan kehamilan dapat mempengaruhi perubahan status klinis pasien asma. Kehamilan dengan asma merupakan masalah kesehatan dengan prevalensi diperkirakan meningkat pada dua dekade belakangan ini. Prevalens asma pada ibu hamil di Amerika Serikat didapatkan peningkatan sekitar 3,7-8,4% pada tahun 1997-2001.<sup>1-3</sup>

Efek kehamilan pada asma bervariasi dan tidak dapat diprediksi. Perubahan faal paru, fluktuasi hormonal dan aspek imunologi interaksi antara ibu dan janin mungkin mempunyai peran dalam tingkat kontrol asma pada ibu hamil. Data menunjukkan sepertiga pasien asma dengan kehamilan mengalami perburukan, sepertiga tidak berubah dan sisanya menjadi lebih baik.<sup>4-6</sup>

Murphy dkk melaporkan eksaserbasi sering terjadi karena faktor infeksi virus pada traktus respirasi (34%), ketidaktaatan menggunakan *inhaled corticosteroids*/ICS (29%) sedangkan memberatnya asma umumnya disertai infeksi traktus respirasi atau urinarius (69%). Pengaruh kehamilan terhadap serangan asma pada setiap penderita asma tidaklah sama bahkan pada seorang penderita asma serangannya tidak sama pada kehamilan pertama dan berikutnya. Hubungan antara asma dan preeklamsi, serta asma dan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) adalah paling sering ditemukan pada penelitian kohort prospektif dan kasus kontrol.<sup>1</sup>

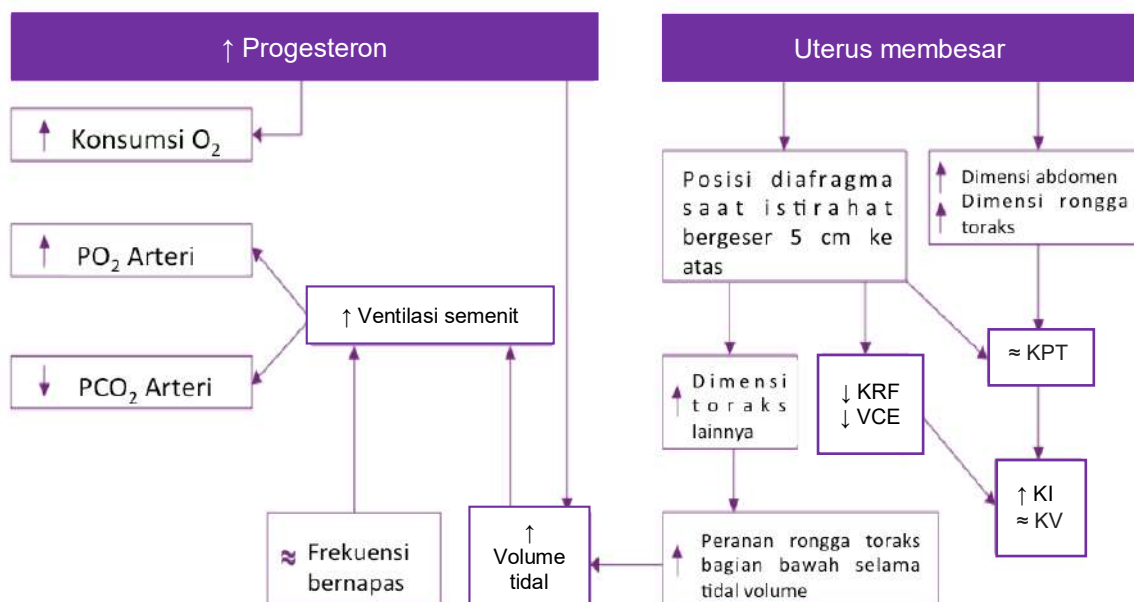
Penelitian meta analisis hubungan asma pada kehamilan dengan BBLR (<2500 g) dilakukan pada subjek yang menggunakan ICS. Sebanyak 1453 subjek asma dalam 4 penelitian tanpa menggunakan ICS selama kehamilan dan >156.000 subjek bukan asma didapatkan peningkatan risiko BBLR bermakna pada subjek hamil dengan asma (Risiko Relatif/RR=1,55; interval kepercayaan (IK) 95%=1,28-1,87;  $P<0,00001$ ) sedangkan pada subjek hamil dengan asma jika menggunakan ICS tidak didapatkan peningkatan risiko BBLR (RR=1,19; IK

95%=0,97-1,45;  $P=0,1$ ).<sup>1,4</sup>

Berdasarkan penelitian meta analisis di atas diharapkan penggunaan ICS selama kehamilan dapat melindungi kejadian BBLR pada ibu hamil dengan asma. Hubungan antara kelahiran prematur dan asma pada 18 penelitian didapatkan RR perempuan dengan asma adalah 1,41 (IK 95%=1,23-1,62) dibandingkan perempuan tanpa asma. Perempuan dengan asma juga berisiko mendapatkan janin BBLR sebesar 46%, 22% peningkatan risiko janin kecil tidak sesuai usia kehamilan serta 54% peningkatan risiko preeklamsi.<sup>1,4</sup> Pengaruh asma pada ibu dan janin sangat bergantung dari frekuensi dan derajat berat serangan asma. Semakin berat serangan asma yang dialami ibu hamil maka risiko hipoksia pada ibu dan janin juga akan semakin besar.

Keadaan hipoksia jika tidak segera diatasi akan memberikan pengaruh buruk pada janin seperti abortus, persalinan prematur dan berat janin tidak sesuai umur kehamilan atau pertumbuhan janin terhambat. Derajat berat ringan asma dapat berubah selama kehamilan sehingga memerlukan pengaturan jenis dan dosis obat asma yang dipakai. Kondisi asma yang tidak terkontrol dapat menimbulkan masalah pada bayi yaitu peningkatan kematian perinatal, pertumbuhan janin terhambat, lahir prematur, peningkatan operasi *caesar*, BBLR dan perdarahan pasca partus.<sup>7</sup>

Data penelitian kasus kontrol menyatakan serangan asma terjadi dalam 12 bulan sebelumnya merupakan faktor risiko persalinan prematur yang dapat menurunkan reaktivitas dan agregasi platelet melalui peningkatan Siklus Adenosin Monofosfat (SAMP). Risiko preeklamsi juga meningkat pada ibu hamil dengan asma persisten sedang sampai berat dan teofilin dikatakan dapat menurunkan risiko preeklamsi. Prognosis bayi yang lahir dari ibu dengan asma terkontrol sebanding dengan prognosis bayi yang lahir dari ibu tanpa asma sehingga detajet terkontrol asma selama kehamilan penting untuk mencegah keadaan tidak diinginkan baik pada ibu dan janin.<sup>8</sup>



Gambar 1. Pengaruh Hormonal dan Mekanik pada Ibu Hamil terhadap Fungsi Paru<sup>9</sup>

Keterangan : KRF: Kapasitas Residu Fungsional; VCE: Volume Cadangan Ekspirasi; KPT: Kapasitas Paru Total; KI: Kapasitas Inspirasi; KV: Kapasitas Vital

## FISIOLOGI PERNAPASAN PADA KEHAMILAN

Selama proses kehamilan sehat kondisi fungsi paru, pola ventilasi dan pertukaran gas dipengaruhi secara biokimia (hormonal) dan mekanik yang dapat dilihat pada Gambar 1. Perubahan ventilasi paru yang paling berperan selama kehamilan adalah perubahan fisiologis hormonal. Hormon yang berperan yaitu progesteron, estrogen dan prostaglandin. Progesteron meningkat bertahap selama kehamilan dari 25 ng/ml pada usia kehamilan enam minggu sampai 150 ng/ml pada usia kehamilan 37 minggu. Progesteron menginduksi pusat napas primer dengan meningkatkan sensitivitas pusat napas terhadap karbondioksida. Progesteron mengubah tonus otot polos jalan napas sehingga terjadi bronkodilatasi dan mediasi hiperemi dan edem mukosa sehingga menyebabkan kongesti nasal. Ventilasi semenit (*minute ventilation*) meningkat akibat efek kadar progesteron meningkat. Peningkatan ventilasi semenit terutama disebabkan peningkatan volume tidal dan frekuensi pernapasan. Kapasitas residu fungsional dapat menurun sampai 10-25% akibat penurunan volume cadangan ekspirasi dan volume residual akibat pembesaran uterus dan posisi diafragma bergeser ke atas.<sup>5,9</sup>

Estrogen juga meningkat selama kehamilan sehingga jumlah dan sensitivitas reseptor

progesteron dalam hipotalamus dan medula meningkat. Peningkatan estrogen selama trimester ketiga dapat meningkatkan produksi mukus, hiperemi dan edem mukosa jalan napas. Prostaglandin juga akan menstimulus otot polos uterus selama persalinan. Prostaglandin F2α dapat meningkatkan tahanan jalan napas dengan menyebabkan bronkokonstriksi sedangkan Prostaglandin E1 dan E2 bronkodilatasi.<sup>5,10</sup>

Uterus yang makin membesar menyebabkan perubahan volume paru dan dinding dada selama kehamilan. Pembesaran uterus menimbulkan tekanan abdominal akhir ekspirasi meningkat sehingga diafragma bergerak ke atas. Perubahan ini menimbulkan tekanan negatif pleura (tekanan esofagus) meningkat sehingga saluran napas kecil menutup lebih awal yang mengakibatkan penurunan kapasitas residu fungsional dan volume cadangan ekspirasi serta perubahan konfigurasi dinding dada. Tinggi rongga toraks menjadi lebih pendek tetapi dimensi dinding toraks sisi lainnya meningkat supaya kapasitas paru total tetap konstan.<sup>5,9</sup>

Perubahan fisiologis, hormonal serta anatomi selama kehamilan dapat meningkatkan kerja napas dan menjadikan proses bernapas untuk dua orang (ibu dan janin, bahkan lebih bila kembar) merupakan suatu hal yang perlu diperhatikan. Pada saat ini

asma seharusnya bukan menjadi masalah bagi pasien hamil karena telah tersedia obat-obat asma relatif aman. Derajat terkontrolnya asma melalui obat pengontrol dapat meminimalkan risiko ibu dan janin.<sup>2,5</sup>

## PERUBAHAN FAAL PARU SELAMA KEHAMILAN

Parameter fungsi paru pada uji spirometri selama kehamilan dalam batas normal yaitu Kapasitas Vital Paksa (KVP), Volume Ekspirasi Paksa detik pertama (VEP<sub>1</sub>) dan Arus Puncak Ekspirasi (APE). Volume Cadangan Ekspirasi (VCE) menurun secara perlahan dan terdapat penurunan 8-40% pada kondisi aterm. Kapasitas Residu Fungsional (KRF) juga menurun 9,5-25% sementara Kapasitas Inspirasi (KI) meningkat saat yang sama agar Kapasitas Paru Total (KPT) dapat tetap dipertahankan. Tahanan jalan napas cenderung menurun selama kehamilan terutama akhir kehamilan sebagai akibat pengaruh hormonal merelaksasi otot polos trakeobronkus. Komplains paru, kapasitas difusi dan tekanan rekoil statis paru tidak berubah selama kehamilan. Fungsi pernapasan tidak berbeda pada kehamilan tunggal atau kembar.<sup>5,11</sup> Sims dkk mendapatkan bahwa tidak ditemukan perubahan rasio VEP<sub>1</sub>/KV pada 12 ibu hamil bukan asma dan 27 ibu hamil dengan asma saat istirahat dan latihan. Beckmann juga melaporkan tidak didapatkan perubahan nilai APE yang dibuat tiap trimester pada 22 ibu hamil dengan asma.<sup>1</sup>

## PENGARUH ASMA TERHADAP KEHAMILAN

Pengaruh asma terhadap kehamilan bervariasi tergantung derajat berat ringan asma. Asma derajat berat dapat mempengaruhi hasil akhir kehamilan seperti peningkatan insidens abortus, kelahiran prematur, janin BBLR dan hipoksia neonatus. Mekanisme yang mendasari pengaruh ibu hamil dengan asma meliputi hipoksia, inflamasi, pengobatan kortikosteroid, riwayat eksaserbasi, ibu merokok, dan perubahan fungsi plasenta yang dapat dilihat pada Gambar 1.<sup>1</sup>

Hipoksia dapat berperan dalam BBLR, preeklampsia, kelainan bawaan, abortus spontan dan

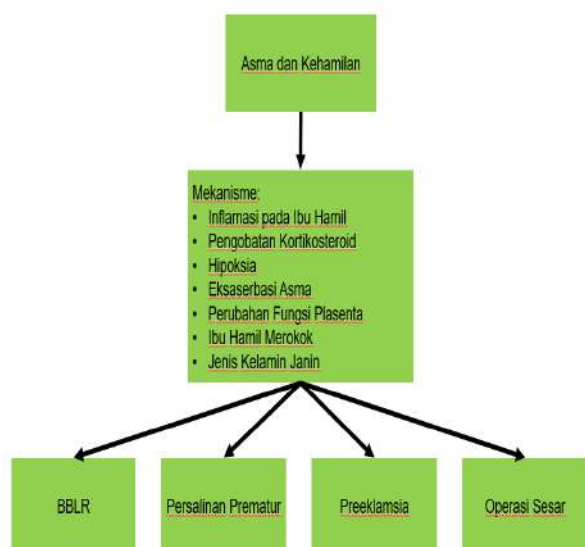
plasenta previa pada ibu hamil dengan asma. Penurunan tekanan oksigen (PO<sub>2</sub>) sedikit saja pada ibu hamil yang sedang serangan asma dapat berdampak kepada janin karena kurva disosiasi oksigen janin mencuram pada rentang saturasi oksigen 50%. Hubungan antara oksigenasi ibu dan janin dapat diperlihatkan dengan pemberian oksigen kepada ibu yang sedang masa persalinan ternyata dapat meningkatkan nilai O<sub>2</sub> umbilikus.<sup>1,5</sup>

Plasenta memegang peran penting dan dapat mempengaruhi pertumbuhan janin pada ibu hamil dengan asma melalui aliran darah di plasenta untuk suplai nutrisi ke janin dan aktivitas enzim 11beta-hidroksisteroid dehidrogenase tipe 2 (11β-HSD2) yang melindungi janin dari glukokortikoid ibu. Transisi kortisol dari ibu ke janin dikontrol oleh enzim 11β-HSD2 yang menginaktivasi kortisol menjadi kortison sehingga tidak dapat berikatan dengan reseptor glukokortikoid. Hilangnya aktivitas enzim 11β-HSD2 dapat menyebabkan lebih dari 10-20% glukokortikoid ibu ke sirkulasi janin sehingga meningkatkan kadar kortisol darah pada janin. Pada plasenta ibu hamil dengan asma yang tidak menggunakan ICS didapatkan penurunan bermakna aktivitas enzim 11β-HSD2 yang berhubungan dengan penurunan pertumbuhan janin.<sup>1,11</sup>

Pelepasan mediator inflamasi dari ibu hamil dengan asma juga dapat berperan dalam mekanisme terjadi BBLR dan persalinan prematur. Penelitian Murphy dkk. pada ibu hamil dengan asma mendapatkan peningkatan rasio sel *T-helper* (Th) 2: Th1 di plasenta ibu hamil yang tidak menggunakan ICS. Merokok juga sering dihubungkan dengan kejadian BBLR terutama pada ibu hamil dengan asma dibanding bukan asma. Hipereaktivitas otot polos bronkus dan miometrium diperkirakan berperan dalam kejadian persalinan prematur ibu dengan asma sehingga penanganan asma selama kehamilan untuk mencegah terjadi serangan dapat meningkatkan hasil akhir perinatal.<sup>1</sup>

Penggunaan ICS dalam tatalaksana asma dengan kehamilan. Banyak penelitian membuktikan bahwa tidak didapatkan efek samping bermakna penggunaan ICS terhadap pertumbuhan janin pada

ibu hamil dengan asma. Tatalaksana asma dengan ICS dapat menghindari kejadian tidak diinginkan selama kehamilan.<sup>1</sup>



Gambar 2. Pengaruh Ibu Hamil dengan Asma terhadap Kelahiran<sup>1</sup>

## PENGARUH KEHAMILAN TERHADAP ASMA

Konsensus selama bertahun-tahun sejak tahun 1976 menyatakan bahwa sepertiga ibu hamil dengan asma akan mengalami perburukan asma selama kehamilan, sepertiganya akan membaik dan lainnya akan menetap namun tidak dipahami dengan jelas mekanisme yang mendasari.<sup>1,5</sup> Hasil konsensus tersebut diduga berhubungan dengan keterlibatan hormon sirkulasi meningkat pada ibu hamil, perubahan respons reseptor beta2 adrenergik atau jenis kelamin janin yang dapat dilihat pada Gambar 2.<sup>1</sup>

Banyak penelitian telah dilakukan pada ibu hamil dengan asma namun didapatkan hasil bervariasi walaupun demikian jelas menunjukkan bahwa kehamilan dapat memberikan efek terhadap asma. Serangan asma yang mengancam nyawa ibu hamil pada banyak kasus yang dilaporkan sehingga membutuhkan terminasi kehamilan trimester pertama dapat menyelamatkan sang ibu dalam 24 jam setelah terminasi. Perempuan yang memulai kehamilan dengan asma berat akan mengalami asma lebih berat selama masa kehamilan dibandingkan dengan asma yang lebih ringan.<sup>1</sup>

## MEKANISME PENGARUH KEHAMILAN TERHADAP ASMA

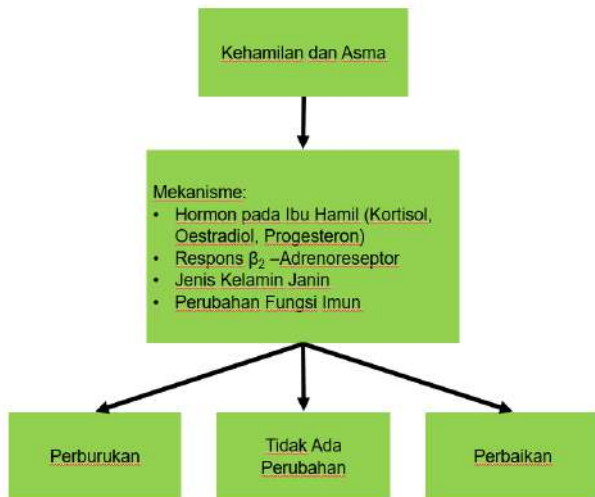
Keadaan hormonal selama kehamilan sangat berbeda dengan tidak hamil dan mengalami perubahan selama kehamilan. Perubahan ini akan memberikan pengaruh terhadap fungsi paru. Pada saat kehamilan terjadi peningkatan kadar estrogen dan progesteron. Progesteron meningkat dan stabil sampai dengan trimester pertama kehamilan. Pada usia kehamilan tiga bulan kadar progesteron meningkat secara linear dapat mencapai 900% lebih tinggi saat akhir gestasi dan estrogen juga meningkat hingga mencapai puncaknya pada trimester akhir. Paralel dengan kondisi ini, ibu hamil dengan asma didapatkan perbaikan gejala asma selama kehamilan dengan angka kejadian serangan paling rendah selama 4 minggu terakhir kehamilan. Sejumlah penelitian hewan percobaan mendapatkan hasil bahwa progesteron dan estrogen dapat menurunkan kontraktilitas dan meningkatkan relaksasi otot polos bronkus.<sup>1,9,12</sup>

Progesteron diketahui dapat meningkatkan ventilasi semenit selama kehamilan normal, merelaksasi otot polos sehingga dapat berperan dalam perbaikan dan perlindungan terhadap serangan asma selama kehamilan. Progesteron memberikan pengaruh awal dengan meningkatkan sensitifitas terhadap karbondioksida (CO<sub>2</sub>) yang menyebabkan hiperventilasi ringan disebut sebagai dispneu selama kehamilan. Pengaruh total progesteron selama kehamilan karena peningkatan kadar hingga 50-100 kali dari keadaan tidak hamil masih menjadi perdebatan berbagai temuan klinis.<sup>1,9</sup>

Kadar kortisol bebas dan total plasma meningkat selama kehamilan. Peningkatan kadar kortisol ini memberikan efek perbaikan atau perlindungan terhadap serangan asma selama kehamilan karena sifat antiinflamasi kortisol namun kenyataan tidak demikian. Beberapa ibu hamil refrakter terhadap kortisol meskipun terjadi peningkatan kadar dalam serum 2-3 kali lipat yang mungkin disebabkan terjadi kompetisi pada reseptor glukokortikoid oleh progesteron, deoksikortikosteron



dan aldosteron yang meningkat selama kehamilan.<sup>1,13,14</sup>



Gambar 3. Perubahan Kondisi Asma Ibu Selama Kehamilan<sup>1</sup>

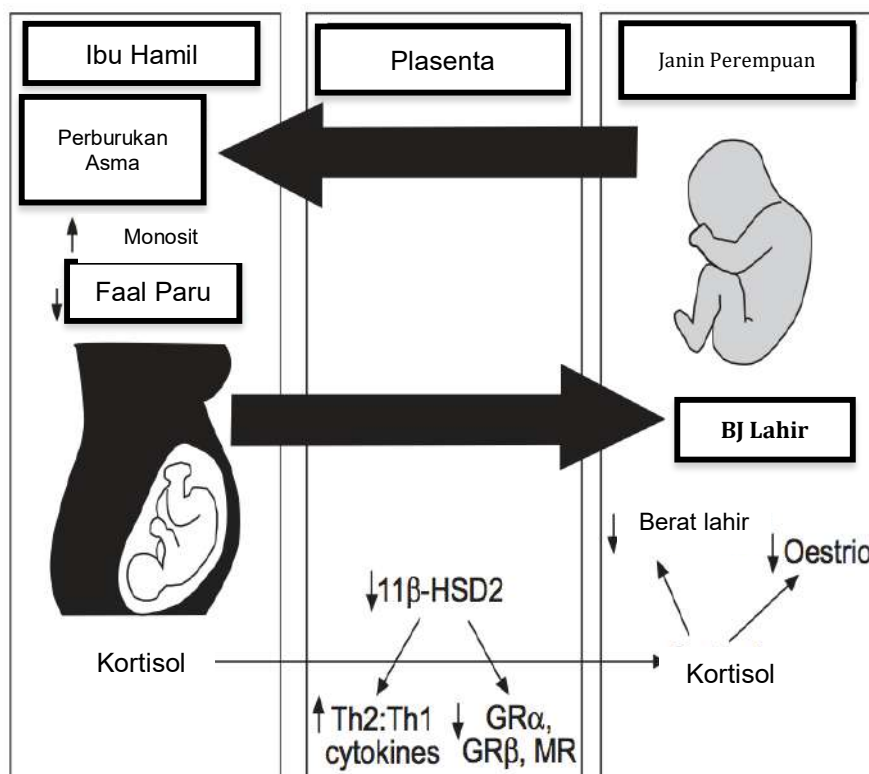
Semua tipe prostaglandin akan meningkat dalam serum maternal selama kehamilan, terutama menjelang persalinan aterm. Peningkatan kadar metabolit prostalandin PGF2-Alfa yang merupakan suatu bronkokonstriktor kuat dalam serum sebesar 10%-30% tidak selalu memberikan pengaruh buruk pada pasien asma selama persalinan.<sup>15</sup> Eksaserbasi serangan asma sering terjadi pada trimester III atau saat persalinan sehingga sering menimbulkan pendapat pengaruh perubahan faktor hormonal yaitu penurunan progesteron dan peningkatan prostaglandin. Pada persalinan seksio sesarea didapatkan risiko timbul serangan asma mencapai 18 kali lipat dibandingkan pervaginam.<sup>15</sup>

Hingga saat ini masih menjadi pertanyaan apakah jenis kelamin janin dalam kandungan ibu dapat mempengaruhi perjalanan asma ibu hamil. Pada ibu hamil yang menggunakan ICS terdapat peningkatan dosis secara bermakna dari trimester pertama ke trimester ketiga hanya pada yang hamil janin berjenis kelamin perempuan (n=41) yang mungkin disebabkan karena peningkatan inflammasi berhubungan dengan jenis kelamin janin. Mekanisme yang mendasari diasumsikan berhubungan dengan perbedaan ekspresi protein atau steroid, pematangan paru, sel-sel plasenta atau Asam Deoksiribonukleat/Deoxyribo Nucleic Acid (DNA) janin ke ibu antara janin laki-laki dengan perempuan. Penelitian saat ini sedang mencari hubungan antara

ibu hamil, fungsi plasenta dan perkembangan janin yang dapat dilihat pada Gambar 3. Pada ibu hamil dengan janin perempuan terdapat perburukan gejala asma ibu hamil dengan peningkatan kebutuhan ICS dan jumlah monosit meningkat bermakna. Aktivitas enzim plasenta 11 $\beta$ -HSD2 menurun bermakna pada ibu hamil menyebabkan kortisol dari ibu bergerak ke janin perempuan. Perubahan fungsi plasenta sebagai akibat dari penurunan aktivitas 11 $\beta$ -HSD2 terjadi peningkatan rasio mRNA sitokin Th2:Th1 dan penurunan ekspresi reseptor glukokortikoid dan mineralokortikoid. Perubahan metabolisme kortisol plasenta juga mempengaruhi penurunan perkembangan janin dan menekan fungsi hipotalamus-pituitari-adrenal yang terlihat dari konsentrasi oestriol menurun pada darah tali pusat janin perempuan.<sup>1</sup>

#### PERUBAHAN GEJALA ASMA SELAMA KEHAMILAN

Beberapa penelitian telah banyak dilakukan sejak tahun 1967 mengenai perubahan gejala asma selama kehamilan. Schatz dkk dengan jumlah subjek 336 ibu hamil mendapatkan 35% terjadi perburukan gejala asma, 33% tidak ada perubahan dan 28% terjadi perbaikan gejala asma. Penelitian dari Gluck&Gluck mendapatkan hubungan antara peningkatan serum imunoglobulin E (IgE) dan perburukan gejala asma selama kehamilan.<sup>1</sup> Penelitian terbaru menunjukkan bahwa gejala asma dapat juga dipengaruhi oleh janin. Beecroft dkk dengan uji prospektif tersamar meneliti 34 ibu hamil dengan asma sedang dan berat yang mendapatkan terapi asma secara teratur mendapatkan hasil bahwa ibu hamil dengan janin perempuan secara bermakna mengeluhkan gejala sesak napas, terbangun malam hari, perburukan gejala batuk dibandingkan ibu hamil dengan janin laki-laki dilaporkan lebih banyak mengalami perbaikan gejala asma. Penelitian Beecroft dkk memiliki kelemahan karena dilakukan dengan jumlah subjek yang kecil sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut menggunakan jumlah subjek yang lebih besar.<sup>1</sup>



Gambar 4. Interaksi Ibu Hamil dengan Plasenta dan Janin pada Kehamilan dengan Asma<sup>1</sup>

Keterangan : BJ: Berat Janin; 11β-HSD2: 11beta-hidroksisteroid dehidrogenase tipe 2; Th: *T-helper*; GRα: *Glucocorticoid receptor alpha*; GRβ: *Glucocorticoid receptor beta*

## SERANGAN ASMA SELAMA KEHAMILAN

Ibu hamil dengan asma selama kehamilan sekitar 1,6% dirawat dan 12,6% terdapat kunjungan ke unit gawat darurat karena asma. Stenius-Aarniala mendapatkan bahwa 9,3% yang mendapat serangan asma selama kehamilan lebih banyak ditemukan pada ibu hamil yang tidak menggunakan ICS. Serangan asma biasanya timbul pada sekitar minggu 21-24 usia kehamilan dan tatalaksana asma yang tepat pada serangan asma ringan tidak akan mempengaruhi kehamilan dan persalinan.<sup>1</sup>

Pada penelitian menggunakan subjek ibu hamil dengan asma lebih dari 1700 menilai hubungan antara derajat berat asma dengan perubahan perjalanan asma selama kehamilan. Serangan asma terjadi pada lebih dari 50% dari kelompok asma sangat berat dan hanya 12% pada asma ringan selama kehamilan. Schatz dkk mendapatkan bahwa sekitar 10% ibu hamil dengan asma mengalami gejala asma ringan saat persalinan. Penelitian multi-senter yang lebih besar mendapatkan hasil bahwa gejala asma saat persalinan sekitar 17,9% dari

seluruh subjek dan sekitar 46% ibu hamil dengan asma sangat berat mengalami serangan asma selama persalinan.<sup>1</sup>

Sesak yang dialami oleh ibu hamil dapat disebabkan karena proses kehamilan namun juga karena gangguan paru, jantung atau hematologi sehingga perlu dipikirkan diagnosis banding sesak selama kehamilan yang dapat dilihat pada Tabel 1. Diagnosis banding sesak selama kehamilan dapat menentukan apakah sesak yang muncul akibat serangan asma saat kehamilan yang biasa terjadi pada 60-70% ibu hamil atau akibat lain. Diagnosis dan diagnosis banding yang tepat dapat menentukan tatalaksana sesak selama kehamilan yang adekuat dan terarah.<sup>10</sup>

Diagnosis banding sesak pada kehamilan, antara lain asma, PPOK, gagal jantung kronik, *gastroesophageal reflux disease*, penyakit paru interstitial, anemia, infeksi paru, edem paru, disfungsi pita suara, emboli paru atau emboli amniotik, pneumotoraks, panik atau kecemasan, serta tirotoksikosis.

## TATALAKSANA ASMA PADA KEHAMILAN

Tatalaksana asma pada kehamilan sama dengan tanpa kehamilan. Manajemen tatalaksana asma yang menjadi pedoman di Indonesia mengikuti pedoman dari Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) dan *Global Initiative for Asthma* (GINA).<sup>16,17</sup>

Sebagian besar perempuan hamil dengan asma mengurangi atau menghentikan pengobatan selama kehamilan yang mengakibatkan kurangnya kepatuhan dalam menggunakan obat asma dan infeksi virus sering menjadi pencetus serangan asma saat kehamilan. Prinsip dasar pengobatan asma pada ibu hamil adalah memberikan terapi optimal sehingga dapat mempertahankan asma yang telah terkontrol bertujuan untuk mempertahankan kesehatan dan kualitas hidup ibu serta pertumbuhan janin yang normal selama kehamilan. Pasien asma harus diberikan informasi jelas mengenai potensi komplikasi asma yang dapat terjadi dan perubahan fungsi paru selama masa kehamilan. Edukasi dan penggunaan obat inhalasi secara tepat merupakan faktor terpenting menghindari pencetus asma dan segera berkonsultasi ke dokter jika muncul gejala asma.<sup>5,8,18</sup>

Mengontrol asma pada kehamilan bertujuan untuk mencegah eksaserbasi akut, mencegah hipoksemia dan gangguan janin serta menghindari kebutuhan obat yang berlebihan. Semua obat asma secara umum dapat dipakai saat kehamilan kecuali komponen alfa-adrenergik, bromfeniramin dan epinefrin. Obat inhalasi kortikosteroid inhalasi sangat bermanfaat untuk mengontrol asma dan mencegah serangan akut terutama saat kehamilan. Obat inhalasi agonis beta-2, leukotrien dan teofilin dengan kadar yang termonitor dalam darah terbukti tidak meningkatkan kejadian abnormalitas janin. Pemilihan obat asma pada pasien yang hamil dianjurkan berupa obat inhalasi dan sebaiknya memakai obat-obat asma yang pernah dipakai pada kehamilan sebelumnya yang sudah terdokumentasi dan terbukti aman.<sup>1,7</sup>

Telah banyak bukti keamanan penggunaan obat asma selama kehamilan yaitu beta2 agonis kerja cepat, teofilin dan ICS. Keamanan steroid oral

untuk asma selama kehamilan masih belum jelas seperti terlihat pada dua penelitian kohort prospektif berkala besar yang mendapatkan hubungan antara penggunaan steroid oral dan peningkatan risiko persalinan prematur. Penelitian yang ada tidak didapatkan perubahan perkembangan janin pada ibu hamil yang menggunakan beklometason, budesonid atau flutikason dibandingkan dengan kontrol namun hingga saat ini belum ada studi spesifik meneliti pengaruh beta2 agonis kerja lama (salmeterol, formoterol) secara tunggal atau kombinasi dengan ICS selama kehamilan.<sup>1</sup>

Eksaserbasi akut yang terjadi harus segera diatasi agresif dengan pemberian oksigen, agonis beta-2 kerja singkat secara nebulisasi dan kortikosteroid sistemik jika ada indikasi. Pasien dan keluarga diupayakan berperan aktif dalam mencegah eksaserbasi melalui kontrol lingkungan dan melakukan pengobatan sesuai perencanaan yang dibicarakan bersama antara dokter, pasien dan keluarga.<sup>1,4</sup>

Tatalaksana asma intermiten, persisten ringan, persisten sedang dan persisten berat selama kehamilan tidak berbeda dengan tanpa kehamilan. Pasien dengan asma intermiten dapat menggunakan inhalasi beta-2 agonis untuk menghilangkan gejala dan tidak memerlukan obat pengontrol. Asma persisten ringan diberikan inhalasi kortikosteroid dosis rendah atau teofilin lepas lambat selain beta-2 agonis. Pada asma persisten sedang diberikan inhalasi kortikosteroid dosis sedang ditambah bronkodilator kerja lama untuk mengontrol gejala asma. Pada asma persisten berat memerlukan tatalaksana terapi yang lebih kompleks dan obat-obatan yang optimal yaitu kortikosteroid dosis tinggi dikombinasi dengan inhalasi beta-2 agonis kerja lama atau teofilin lepas lambat. Terapi eksaserbasi akut asma pada pasien dengan kehamilan sama dengan yang tidak hamil termasuk pemberian kortikosteroid sistemik.<sup>18,19</sup>

## TATALAKSANA ASMA SAAT PERSALINAN

Setiap pasien asma dengan kehamilan disarankan selalu menggunakan obat pengontrol

asma saat persalinan walaupun asma biasanya tenang selama persalinan. Arus puncak ekspirasi (APE) harus tetap dinilai saat masuk dan interval fase persalinan. Pemberian *stress-dose* steroid (seperti hidrokortison 100 mg setiap 8 jam secara intravena) sebaiknya diberikan selama persalinan dan dalam 24 jam setelah persalinan jika kortikosteroid sistemik telah diberikan dalam 4 minggu sebelumnya untuk mencegah krisis adrenal.<sup>18</sup>

Eksaserbasi asma pada saat persalinan sangat jarang terjadi sehingga operasi saesaria hanya dilakukan bila ada indikasi obstetri. Hipoksemia pada ibu dan janin biasanya dapat diatasi dengan tatalaksana medis optimal. Pembedahan regional lebih dianjurkan dibandingkan bius umum. Penggunaan prostaglandin F<sub>2</sub>-alfa pada pasien asma dengan kehamilan harus hati-hati karena berisiko memicu bronkokonstriksi.<sup>8</sup>

Prostaglandin E<sub>2</sub> atau E<sub>1</sub> dapat digunakan untuk *cervical ripening*, tatalaksana abortus spontan atau induksi atau perdarahan postpartum namun 15-methyl PGF<sub>2</sub>-Alfa dan metilergonovin dapat menyebabkan bronkospasme. Magnesium sulfat yang merupakan bronkodilator dan beta-adrenergik seperti terbutalin dapat digunakan untuk tatalaksana persalinan prematur. Analgesi epidural mempunyai keuntungan menurunkan konsumsi oksigen dan ventilasi semenit selama persalinan. Meperidin dapat melepaskan histamin tetapi sangat jarang menyebabkan bronkospasme selama kehamilan. Sebesar 2% insidens bronkospasme telah dilaporkan dengan penggunaan anestesi regional.<sup>8,18</sup>

## OBAT ASMA PADA KEHAMILAN

### β<sub>2</sub>-Agonis Kerja Singkat

Obat *short acting β<sub>2</sub>-agonist* (SABA) adalah terapi utama pelega saat terjadi serangan asma pada semua derajat berat asma. Obat SABA bekerja dengan menstimulus reseptor β<sub>2</sub> pada jalan napas sehingga terjadi relaksasi otot polos dan bronkodilatasi. Obat ini mempunyai onset kerja cepat (5-15 menit) dan masa kerja pendek (3-6 jam) sehingga digunakan sebagai obat pelega. Obat SABA masuk dalam kategori C pada daftar obat

kehamilan namun dari hasil penelitian *telaah sistematis American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* dan *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* berkesimpulan bahwa penggunaan SABA sebagai pelega serangan asma dikategorikan aman untuk kehamilan. Banyak penelitian menemukan tidak didapatkan hubungan antara penggunaan SABA di trimester pertama ketika organogenesis terjadi dengan BBLR, kelahiran usia kehamilan rendah atau malformasi kongenital utama. Terdapat beberapa penelitian yang menemukan hubungan minor antara penggunaan SABA dengan malformasi jantung, bibir sumbing dan gastroskisis. Kelemahan penelitian mereka adalah tidak melaporkan apakah ibu hamil terkontrol atau tidak dan derajat berat asma yang merupakan faktor risiko kelahiran dengan kelainan. Salbutamol atau albuterol direkomendasikan sebagai obat pelega pada kehamilan. Para ibu hamil harus diedukasi pentingnya selalu menyediakan salbutamol sebagai obat pelega bila dibutuhkan. Salbutamol dapat digunakan 2-6 puff dengan 20 menit interval sampai dengan 2 dosis bila ada keluhan sesak dan bila sesak tidak berkurang atau ada penurunan aktivitas janin maka harus segera mencari bantuan medis.<sup>7,10</sup>

### Kortikosteroid Inhalasi (*Inhaled Corticosteroids/ICS*)

Kortikosteroid inhalasi merupakan obat pelega utama pasien asma persisten, demikian juga untuk ibu hamil dengan asma persisten. Penggunaan ICS secara teratur dapat menurunkan nilai gejala asma, angka serangan dan frekuensi gejala. Kortikosteroid inhalasi dapat mengontrol inflamasi pada asma dengan menghambat sel inflamasi dan mempunyai masa kerja 24 jam sampai 2 minggu. Kortikosteroid inhalasi sebaiknya digunakan secara teratur sehingga dapat bekerja optimal. Efek samping lokal yang paling sering terjadi akibat penggunaan ICS yaitu kandidiasis oral sehingga disarankan selalu kumur air setiap kali selesai menggunakan kortikosteroid inhalasi. Efek sistemik pada penggunaan ICS biasanya berhubungan dengan penggunaan jangka panjang dosis tinggi.

Kortikosteroid inhalasi termasuk kategori C obat kehamilan namun dipertimbangkan aman digunakan ibu hamil untuk dosis rendah dan sedang.<sup>6,7,10</sup>

### **Kombinasi Kortikosteroid Inhalasi dan Long Acting $\beta$ 2-Agonist (LABACs)**

Obat golongan LABA diindikasikan pada asma persisten sebagai terapi tahap berikutnya dengan ICS dosis rendah atau saat gejala pada ibu hamil dengan asma tidak terkontrol dengan ICS dosis sedang. Obat LABA lebih disarankan daripada menambahkan teofilin atau *Leukotriene Receptor Antagonists* (LTRA) sebagai obat pengontrol. Mekanisme kerja dan efek samping LABA sama dengan SABA tapi masa kerjanya lebih lama sekitar 5,5 sampai 10 jam. Penggunaan LABA pada pasien asma harus bersamaan dengan ICS. Kombinasi ICS dan LABA masuk kategori C obat kehamilan dan penggunaannya masih diperdebatkan. Penelitian telaah sistematis yang mendukung keamanannya mendapatkan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara ICS dan LABA dengan malformasi kongenital, BBLR, kelahiran prematur atau janin kecil tidak sesuai usia kehamilan pada beberapa penelitian utama yang sudah ada.<sup>7,10</sup>

### ***Leukotriene Receptor Antagonist* (LTRA)**

Obat golongan *leukotriene receptor antagonist* (LTRA) adalah montelukast dan zafirlukast merupakan terapi alternatif obat pengontrol untuk asma persisten. Mekanisme kerja LTRA dengan menghambat ikatan leukotrien dengan reseptor sehingga terjadi edem jalan napas, kontraksi otot polos dan inflamasi. Efek samping penggunaan LTRA antara lain sakit kepala, nyeri perut, eksim, laringitis, sakit gigi dan *dizziness*. Obat LTRA termasuk obat kehamilan kategori B. Penelitian tentang keamanan penggunaan montelukast pada kehamilan tidak menemukan kejadian keguguran ataupun kematian janin.<sup>6,7,10</sup>

### **Kortikosteroid Oral**

Kortikosteroid oral diberikan pada pasien serangan asma atau asma persisten berat sulit

dikontrol yang telah mendapatkan paduan pengobatan lain namun tidak ada respons. Penggunaan kortikosteroid oral harus dikombinasikan dengan obat pengontrol lain. Kortikosteroid oral merupakan agonis reseptor glukokortikoid yang menghambat proses inflamasi. Efek samping penggunaan kortikosteroid oral dapat terjadi retensi sodium dan cairan, hiperglikemia, peningkatan tekanan darah dan sakit kepala. Kortikosteroid oral masuk kategori C obat kehamilan dan penelitian yang ada menunjukkan peningkatan efek samping dihubungkan dengan penggunaan obat ini. Penggunaan kortikosteroid oral harus mempertimbangkan risiko untuk setiap kasus yang ada seperti peningkatan risiko kelahiran prematur, BBLR dan preeklamsia. Asma yang tidak terkontrol juga dapat membahayakan janin sehingga ketika penggunaan kortikosteroid oral tidak bisa dihindarkan, maka dosis dan lama terapi harus dibatasi disertai monitoring ketat.<sup>7,10</sup>

### **KESIMPULAN**

Pengaruh asma pada ibu dan janin dipengaruhi frekuensi dan berat serangan asma yang mengakibatkan hipoksia pada ibu dan janin. Keadaan hipoksia yang tidak segera diatasi akan memberikan pengaruh buruk berupa abortus, persalinan prematur dan berat janin tidak sesuai dengan umur kehamilan atau pertumbuhan janin terhambat. Prinsip dasar pengobatan asma pada ibu hamil adalah memberikan terapi optimal sehingga dapat mempertahankan asma terkontrol sehingga kesehatan dan kualitas hidup ibu dan janin yang normal selama kehamilan dapat tercapai.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanism and treatment implications. *Eur Respir Rev.* 2005;25:731-50.
2. Gaga M, Zervas E. Breathing for two: pregnancy, asthma and respiratory failure. *Eur Respir Rev.* 2014;23:5-7.

3. Murphy VE. Managing asthma in pregnancy. *Breathe*. 2015;11:258-67.
4. Murphy VE, Schatz. Asthma in pregnancy: a hit for two. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 64-8.
5. Maselli DJ, Adams SG, Peters JI, Levine SM. Management of asthma during pregnancy. *Ther Adv Respir Dis*. 2013;7:87-100.
6. Namazy JA, Schatz M. Management of asthma during pregnancy: optimizing outcomes and minimizing risk. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39:29-35.
7. Mangunegoro H, Widjaja A, Sutoyo DK, Yunus F, Padjnaparamita, Suryanto E, et al. Asma: Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. 2004.
8. Sutoyo DK, Setyanto DB, Rengganis I, Yunus F, Sundaru H. Pedoman tatalaksana asma. Dewan Asma Indonesia. Jakarta. 2011.
9. LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy. *Breathe*. 2015;11:297-301.
10. Shedd GC, Hays CN. The pregnant patient with asthma: Assessment and management. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2016;12:1-6.
11. Causevic M, Mohaupt M. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in pregnancy and preeclampsia. *Molecular Aspects of Medicine*. 2007;28:220-6.
12. Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S, Waterer GW. The impact of estrogen and progesterone on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90:284-91.
13. Arora VK, Chachra V. Asthma in Pregnant Women. *Indian J Allergy Asthma Immunol*. 2011;25:115-23.
14. R. Hariadi. Ilmu Kedokteran Fetomaternal. Najoan Nan Warouw. Asma Bronkiale Dalam Kehamilan. Himpunan Kedokteran Fetomaternal. Surabaya. 2004: p. 549-58.
15. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. Pulmonary disorders: Asthma. In: Cunningham FG, editors. *Williams Obstetrics*. 24<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014. p. 6059-73.
16. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan asma di Indonesia. Jakarta: PDPI; 2019.
17. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2019) [cited 2020 Mar 27]. Available from: <https://ginasthma.org/GINA-2019-main-report-June-2019-wms/>.
18. Busse W, Clouter M, Dombrowski M, Nelson HS, Reed M, Schatz M, et al. Managing asthma during pregnancy: Recommendations for pharmacologic treatment. Update 2004. National asthma education and prevention program 2004.
19. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2014;69:i1-i192.

# ASMA KERJA PADA TENAGA KESEHATAN DI RUMAH SAKIT

Rahmad Budianto<sup>1</sup> Tri Wahyu Astuti<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

<sup>2</sup> Supervisor SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

## Abstrak

Asma kerja merupakan asma onset dewasa yang dipicu oleh pajanan spesifik atau pajanan kombinasi yang bersumber dari tempat kerja. Asma kerja diklasifikasikan menjadi sensitizer-induced occupational asthma atau asma kerja alergi yang disebabkan oleh pajanan atau sensitisasi oleh agen penyebab yang memicu reaksi imunologis; dan irritant-induced occupational asthma atau asma kerja non-alergi yang disebabkan oleh bahan yang bersifat iritan terhadap saluran napas. Asma kerja dapat terjadi pada tenaga kesehatan khususnya yang bekerja di rumah sakit. Di rumah sakit terdapat berbagai pajanan dari bahan-bahan, obat-obatan, dan peralatan kesehatan yang dapat menginduksi timbulnya asma bagi tenaga kesehatan. Diagnosis asma kerja ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan penunjang spirometri, uji hiper-responsivitas bronkus, exhaled nitric oxide, dan tes imunologis, serta pemeriksaan penanda hayati. Tatalaksana asma kerja dilakukan melalui tatalaksana umum dengan menghindari pajanan, terapi farmakologis dan imunoterapi. Sedangkan pencegahan asma kerja meliputi pencegahan primer, sekunder (surveilans medis), dan tersier (pencegahan kecacatan melalui sistem kompensasi). (*J Respir Indo.* 2020; 40(4): 262-9)

**Kata kunci:** Asma kerja, bahan sensitisasi, bahan iritan, tenaga kesehatan, rumah sakit

## OCCUPATIONAL ASTHMA IN HOSPITAL HEALTHCARE WORKER

### Abstract

Occupational asthma is defined as an adult onset of asthma triggered by specific exposures or combinations from the workplace. Occupational asthma is classified into a sensitizer-induced occupational asthma or allergic occupational asthma caused by exposure or sensitization by a causative agents induced by immunological reactions; and irritant-induced occupational asthma or non-allergic occupational asthma caused by agents that are irritative to the airway. Occupational asthma can occur in health workers at hospitals. In the hospital there are various exposure of agents, medicines, and health equipments which can induce the asthma symptoms for health workers. The diagnosis of occupational asthma established by history taking, physical examination, supporting examination (spirometry, bronchial hyper-responsiveness test, exhaled nitric oxide, and immunological tests), and biomarker test. Management of occupational asthma includes principle management by avoiding exposure, pharmacological therapy, and immunotherapy. Precautions taken by primary, secondary (medical surveillance) and tertiary prevention (prevention of disability through worker's compensation system). (*J Respir Indo.* 2020; 40(4): 262-9)

**Keywords:** occupational asthma, sensitizer, irritant, health worker, hospital

## PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit saluran napas kronik yang ditandai dengan mengi (*wheezing*), batuk, dan sesak napas. Banyak pajanan yang dapat memicu timbulnya asma, salah satunya adalah pajanan di tempat kerja. Asma terkait pekerjaan (*work-related asthma*) merupakan asma yang disebabkan atau dipicu oleh faktor-faktor yang berhubungan dengan pekerjaan. Asma terkait pekerjaan meliputi asma kerja (*occupational asthma*) dan asma yang diperburuk oleh faktor pekerjaan (*work-exacerbated asthma*).<sup>1</sup>

Diantara penderita asma dewasa yang ada saat ini, diperkirakan 9% diantaranya adalah tenaga kesehatan yang mengalami asma terkait kerja. Sebanyak 37,5% diantara pasien tersebut mengalami asma yang dipicu atau diperburuk oleh pajanan di tempat kerja.<sup>2</sup> Berdasarkan data *National Health International Survey* (NHIS) tahun 1997-2004 diketahui sebesar 11,5% penderita asma terkait pekerjaannya di bidang kesehatan. Sebanyak 42,3% dari penderita asma tersebut terkait pekerjaannya di sarana kesehatan secara umum dan 40,2% lainnya terkait dengan pekerjaannya di rumah sakit.<sup>1</sup>

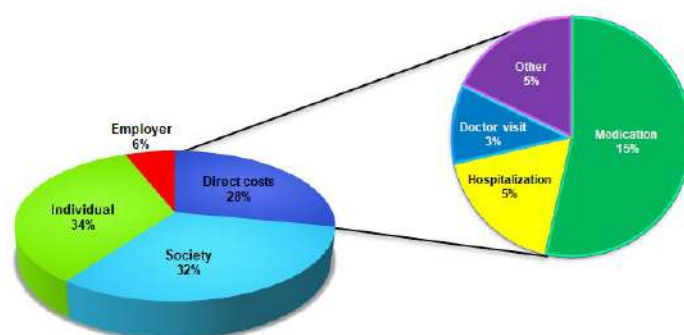
## DEFINISI

Menurut konsensus *The American College of Chest Physician* (ACCP), asma kerja didefinisikan sebagai asma *de novo* atau kambuhnya asma yang sebelumnya tenang (*quiescent*) (contohnya asma yang dialami saat anak-anak atau asma yang terjadi pada masa lampau yang mengalami remisi) yang diinduksi akibat sensitisasi terhadap bahan tertentu di tempat kerja (inhalasi protein dengan berat molekul tinggi >10 kDa) atau bahan kimia (bahan dengan berat molekul rendah <2 kDa) yang disebut dengan *sensitizer-induced occupational asthma* (OA) atau pajanan inhalasi oleh bahan iritan di tempat kerja yang disebut dengan *irritant-induced occupational asthma*.<sup>3</sup>

## EPIDEMIOLOGI ASMA KERJA DI BIDANG KESEHATAN

Sebanyak 37,5% tenaga kesehatan dengan asma terkait pekerjaan mengalami asma yang diperburuk oleh pajanan di tempat kerja.<sup>2</sup> Penelitian yang dilakukan oleh White *et al.* (2013) menunjukkan

hasil yang konsisten dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya yang menyimpulkan bahwa tenaga kesehatan memiliki prevalensi tinggi mengalami asma dibandingkan pekerja di luar bidang kesehatan. Berdasarkan data *National Health International Survey* (NHIS) tahun 1997-2004 diketahui sebesar 11,5% penderita mengalami asma terkait pekerjaannya di bidang kesehatan. Sebanyak 42,3% dari penderita asma tersebut terkait pekerjaannya di sarana kesehatan secara umum dan 40,2% lainnya terkait dengan pekerjaannya di rumah sakit.<sup>1</sup> Gambar 1 menunjukkan distribusi pembiayaan asma kerja di Eropa.



Gambar 1. Distribusi Pembiayaan Asma Kerja di Eropa<sup>4</sup>

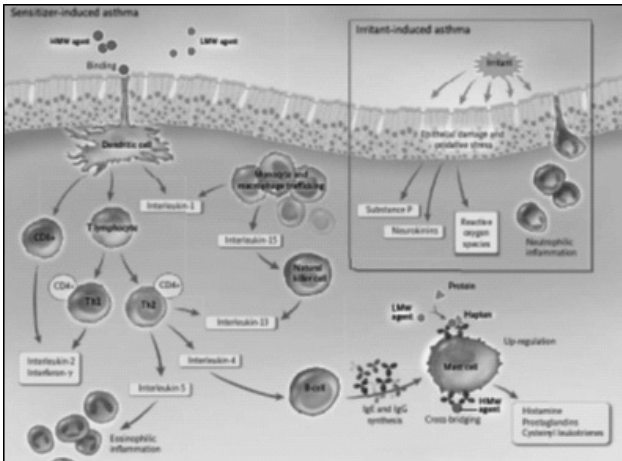
## KLASIFIKASI ASMA KERJA

Secara umum asma kerja diklasifikasikan menjadi *sensitizer-induced occupational asthma* dan *irritant-induced occupational asthma*. *Sensitizer-induced occupational asthma* atau disebut pula dengan *allergic occupational asthma* merupakan asma kerja yang disebabkan oleh sensitisasi alergen yang terdapat di lingkungan kerja, dengan gambaran klinis yang tampak dalam periode laten setelah mengalami pajanan dan sensitisasi oleh agen penyebab. Agen-agen penyebab tersebut dapat meliputi sebagian besar oleh agen *high molecular weight* (HMW) dan *low molecular weight* (LMW) dengan mekanisme yang diperantarai oleh Immunoglobulin E (IgE). *Sensitizer-induced occupational asthma* merupakan asma kerja yang paling sering terjadi, diperkirakan sebesar 90% kasus dari seluruh kejadian asma kerja. *Irritant-induced occupational asthma* disebut juga dengan *non-allergic occupational asthma* merupakan asma kerja yang terjadi akibat pajanan bahan yang bersifat



iritan terhadap saluran napas, tanpa terdapat sensitisasi bahan tertentu.<sup>5</sup>

## PATOFISIOLOGI ASMA KERJA



Gambar 2. Mekanisme Patofisiologi *Sensitizer-Induced OA* dan *Irritant-Induced OA*<sup>5</sup>

Berdasarkan Gambar 2 di atas dapat diketahui bahwa HMW berperan sebagai antigen. Setelah antigen dipresentasikan oleh sel dendritik, limfosit T berdiferensiasi menjadi beberapa sel efektor dengan beberapa sub tipe yaitu sel *T helper* tipe 1 (Th1) dan dan sel *T helper* tipe 2 (Th2) dengan mengaktifasi sel CD4+. Sel CD4+ yang diaktifasi oleh antigen kemudian memicu sel Th1 dan sel Th2 untuk mensekresikan beberapa sitokin fungsional. Sel Th1 memproduksi interferon- $\gamma$  dan interleukin-2. Sel Th2 melepaskan beberapa jenis sitokin antara lain interleukin-4, interleukin-5, dan interleukin-13 yang mengaktifkan sel B untuk memicu sintesis IgE, merekrut sel mast, dan memicu peningkatan eosinofil. Sel CD8+ yang juga diaktifasi oleh antigen yang dipresentasikan oleh sel dendritik melepaskan interleukin-2 dan interferon- $\gamma$  turut berperan dalam tingkat keparahan penyakit dan inflamasi eosinofilik. Adanya kompleks ikatan antara IgE dan antigen akan memicu sel mast untuk melepaskan histamin, prostaglandin dan *cysteinyl leukotrienes*.<sup>5</sup>

Jejas yang terjadi pada epitel saluran napas memainkan peran penting dalam patogenesis *irritant-induced asthma*. Stres oksidatif merupakan mekanisme yang mengakibatkan kerusakan epitel. Inhalasi bahan iritan menginduksi pelepasan senyawa oksigen reaktif oleh jaringan epitel. Selanjutnya terjadinya pelepasan neuropeptida dari

neuron terminal yang mengakibatkan inflamasi neurogenik ditandai dengan pelepasan substansi P dan neurokinin.<sup>5</sup>

## JENIS PAJANAN PEMICU ASMA TERKAIT PEKERJAAN

### Produk Disinfektan

Disinfektan yang saat ini digunakan untuk melakukan disinfeksi tingkat tinggi pada alat-alat kesehatan meliputi *glutaraldehyde*, *orthophthaldehyde* (OPA), hidrogen peroksida, dan *peracetic acid*-hidrogen peroksida. Fujita dkk. menemukan kasus asma terkait kerja akibat pajanan OPA pada perawat di unit endoskopi.<sup>1</sup>

### Produk Pembersih (*Cleaning Product*)

Beberapa studi telah mengkaji hubungan antara risiko terjadinya gangguan pernapasan akibat pajanan produk pembersih dan disinfeksi pada sarana kesehatan. Delclos dkk. menemukan risiko dua kali lipat kejadian asma pada tenaga kesehatan di Texas yang menggunakan produk pembersih pada permukaan bangunan dan tenaga kesehatan yang menggunakan produk pembersih dan disinfeksi pada instrumen medis.<sup>1</sup>

### *Natural Rubber Latex* (NRL)

Di sarana kesehatan, NRL digunakan pada peralatan kesehatan (antara lain selang kateter, selang NGT, dan torniquet) dan alat pelindung diri (misalnya sarung tangan). Serbuk yang terdapat di dalam sarung tangan dapat menjadi perantara transmisi udara protein NRL yang merupakan antigen pemicu sensitisasi IgE pada tenaga kesehatan. Risiko alergi lateks dapat diturunkan dengan menghilangkan serbuk pada sarung tangan dan mengganti dengan sarung tangan non-lateks.<sup>1</sup>

### Produk-Produk Farmasi

Beberapa pajanan obat yang dapat menimbulkan gangguan respirasi antara lain antibiotik beta laktam (sefalosporin), vankomisin, antimalaria (hidroksiklorokuin), antineoplastik (*etoposide*, *mitoxantrone*), *porcine pancreatic amylase*, biodiastase, dan obat-obatan anestesi (*succinylcholine*, *sevoflurane*, dan *isoflurane*). Sensitivitas terhadap obat-obatan tersebut dapat terjadi melalui kontak topikal dengan kulit

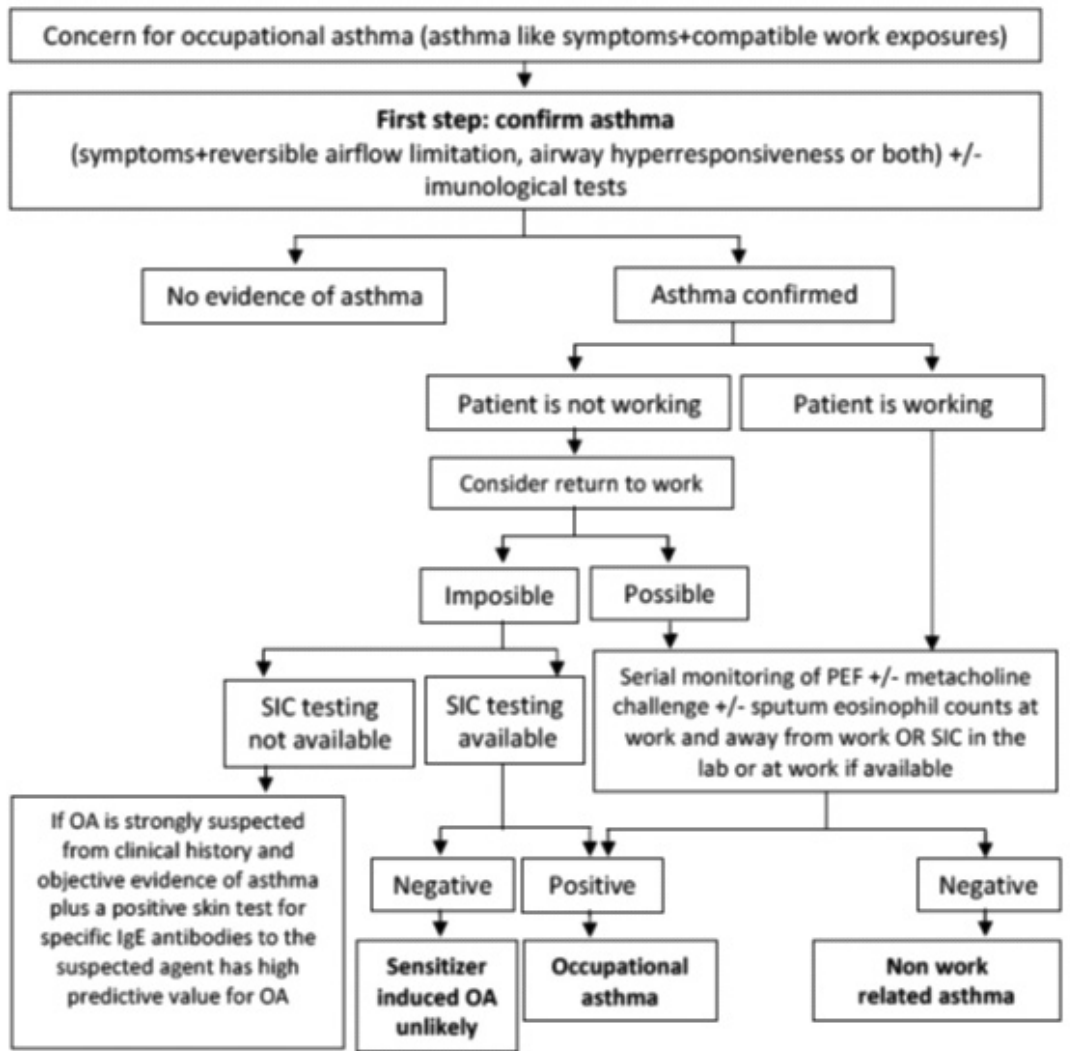
atau inhalasi obat yang dapat memicu timbulnya asma pada tenaga kesehatan tersebut.<sup>1</sup>

**Diisocyanates**

Suojalehto dkk. melaporkan dua kasus asma terkait kerja pada perawat akibat pajanan *methylene diphenyl diisocyanate* (MDI) yang terdapat pada

plester balut (*plaster cast*) orthopedi. Kedua perawat tersebut memiliki hasil uji IgE spesifik yang negatif dan hasil *skin prick test* yang negatif terhadap *diisocyanates* dan lateks. Diagnosis ditegakkan berdasarkan hasil uji inhalasi spesifik terhadap MDI.<sup>1</sup>

**DIAGNOSIS ASMA KERJA**



Ket: APE = Arus Puncak Ekspirasi

Gambar 3. Alur Diagnosis Asma Kerja<sup>6</sup>

### Program Komputerisasi Oasys-2

Program Oasys-2 merupakan instrumen analisis arus puncak ekspirasi (APE) berbasis program komputer yang tersedia secara gratis melalui situs [www.occupationalasthma.com](http://www.occupationalasthma.com). Program ini pertama kali dikembangkan pada tahun 1995 oleh Gannon dkk. Program ini menggunakan analisis diskriminan apakah nilai APE kerja-istirahat-kerja atau istirahat-kerja-istirahat memiliki pola yang terkait dengan efek dari pekerjaan yang dilakukan. Berdasarkan skala baku dari rekaman APE (1 cm=20 l/mnt), hasil pemeriksaan APE berdasarkan sistem komputerisasi Oasys dikelompokkan ke dalam skor visual dengan rentang skor 0 (tidak terbukti asma terkait pekerjaan) sampai skor 100 (terbukti asma terkait pekerjaan). Skor visual tersebut kemudian dikelompokkan menjadi 4 grup antara lain grup 1 = skor 0 (*no effect of work*), grup 2 = skor 1-49 (*possible work effect*), grup 3 = skor 50-99 (*probable work effect*), dan grup 4 = skor 100 (*definite work effect*). Skor tersebut kemudian dilakukan analisis determinan dan didapatkan nilai *cut off* 2.51. Skor Oasys  $\geq 2.51$  merupakan baku emas terjadinya asma kerja.<sup>7</sup>

### Specific Inhalation Challenge (SIC)

Pemeriksaan SIC dianggap sebagai baku emas diagnosis asma kerja meskipun memiliki banyak keterbatasan, salah satunya adalah ketersediaannya yang masih kurang. Pemeriksaan SIC dilakukan di laboratorium khusus bagi pekerja yang terpapar dengan bahan tertentu di tempat kerja untuk mengetahui reaktivitas saluran napas terhadap paparan tersebut. *The European Respiratory Society (ERS) task force on occupational asthma* mengeluarkan konsensus mengenai pemeriksaan SIC pada tahun 2014. Konsensus tersebut menjelaskan secara detail tentang dasar-dasar pelaksanaan dan interpretasi tes SIC. Meskipun saat ini belum ada uji diagnostik definitif asma kerja, tes SIC dianggap sebagai *reference standard* atau baku emas dalam mendiagnosis asma kerja.<sup>6,8</sup>

### Pemeriksaan Biomarker Asma Kerja

Berbagai penelitian saat ini dilakukan untuk mencari *marker* (penanda) biologis dan genetik yang berperan untuk memudahkan diagnosis asma kerja. Penanda biologis dan genomik dapat mengidentifikasi kerentanan dari tiap-tiap pekerja. Penanda tersebut meliputi:<sup>9</sup>

#### 1. Penanda biologis

##### a. Penanda sputum

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Talini dkk. (2015) yang meneliti 39 pasien asma kerja yang dimonitor sejak 1990 sampai 2009 dan masih terpapar dengan bahan dari tempat kerja, sebanyak 23 pasien tersensitisasi bahan LMW dan 16 pasien terpapar senyawa HMW. Seluruh sampel memiliki hasil pemeriksaan SIC yang positif. Pada analisis multivariat, didapatkan bahwa pada paparan kronis memiliki nilai eosinofil sputum yang lebih tinggi secara bermakna ( $\geq 3\%$ ) memiliki korelasi dengan penurunan bermakna nilai FEV<sub>1</sub>.<sup>10</sup>

##### b. Penanda serum

Eosinofilia dalam darah memiliki keterkaitan dengan inflamasi saluran napas eosinofilik sehingga pemeriksaan *eosinophilic cationic protein* (ECP) merupakan salah satu penanda dari asma kerja.<sup>11</sup>

#### 2. Penanda genetik

Kerentanan seorang individu menderita asma merupakan hasil interaksi yang kompleks antara gen dan lingkungan. Kejadian diturunkannya asma secara herediter diperkirakan sebesar 60%. Berdasarkan hal tersebut, tampak jelas bahwa faktor genetik sendiri tidak dapat menetapkan seseorang menderita asma. Asma kerja dianggap sebagai model terbaik untuk mengkaji interaksi antara gen dan lingkungan.<sup>12</sup>

## TATALAKSANA ASMA KERJA

Tatalaksana yang dapat dilakukan agar asma kerja tidak terjadi ialah dengan menghindari bahan pemicu asma dan menggantinya dengan bahan lain untuk menghilangkan risiko asma yang muncul. Bila substitusi tidak mungkin dilakukan, dapat dilakukan perbaikan ventilasi di tempat kerja, perubahan proses kerja, atau memindahkan pekerja tersebut ke Tabel 1. Tatalaksana Asma Kerja

lokasi atau fungsi tugas yang berbeda. Tatalaksana pasien yang menderita asma terkait dengan pekerjaan bergantung pada jenisnya masing-masing baik pada *sensitizer-induced OA*, *irritant-induced OA* atau asma yang diperberat akibat kerja.<sup>13</sup> Tatalaksana asma kerja secara umum ditampilkan pada Tabel 1.

Karakteristik	<i>Sensitizer-Induced OA</i>	<i>Irritant-Induced OA</i>	Asma yang diperberat akibat kerja atau pasien mempunyai asma
Gejala	Terapi asma*	Terapi asma*	Optimalisasi terapi asma*
Pajanan	Cegah pajanan agen penyebab lebih lanjut	Cegah pajanan kadar tinggi iritan, pertimbangan perlindungan personal atau perubahan tempat kerja	Menurunkan pajanan iritan di tempat kerja, pertimbangkan perlindungan di tempat kerja, turunkan pajanan asap rokok dan alergen lingkungan yang berkaitan
Bertahan di tempat kerja	Tidak <sup>^</sup>	Dapat dilakukan dengan tindak lanjut medis ketat <sup>#</sup>	Dapat dilakukan dengan tindak lanjut medis ketat
Kompensasi	Inisiasi klaim kompensasi; informasikan pemerintah mengenai kasus sentinel asma kerja untuk melakukan pemeriksaan kebersihan dan pengawasan medis	Inisiasi klaim kompensasi	Belum ditetapkan
Tindakan lainnya	Larangan merokok di tempat kerja	Larangan merokok di tempat kerja	Larangan merokok di tempat kerja

\*Terapi asma sesuai dengan panduan *Global Initiative for Asthma* (GINA)

<sup>^</sup>Pada keadaan pajanan lateks, pengurangan pajanan berhubungan dengan perbaikan klinis dan penurunan akibat sosioekonomi dibandingkan penghentian pajanan.

<sup>#</sup>Terutama setelah pajanan terhadap iritan yang juga merupakan sensitisasi.

## PENCEGAHAN ASMA KERJA

Pencegahan asma kerja baik primer, sekunder, maupun tersier dapat menurunkan insidensi dan tingkat keparahan asma kerja. Pencegahan primer merupakan bentuk pencegahan yang ideal. Tindakan yang dilakukan ialah menghindari pajanan bahan-bahan yang dapat memicu asma pada pekerja.<sup>14</sup>

Salah satu upaya yang dilakukan dalam pencegahan sekunder adalah surveilans medis pada asma kerja menggunakan perangkat kuisioner. Perangkat kuisioner yang digunakan saat ini adalah menggunakan *the Occupational Asthma Screening Questionnaire-11 items* (OASQ-11) yang diadaptasi dari kuisioner *the European Respiratory Health Survey*.<sup>15</sup>

Pencegahan tersier meliputi tatalaksana

medis asma kerja untuk meminimalisir dampak dari penyakit serta pemberian kompensasi bagi pekerja. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa penghilangan pajanan bahan sensitif dapat memberikan prognosis yang terbaik. Hasil terbaik akan diperoleh bila diagnosis dini dari asma kerja ditegakkan pada stadium yang masih ringan.<sup>14</sup>

## IMPAIRMENT AND DISABILITY

Meskipun istilah "*impairment*" dan "*disability*" sering tertukar, akan tetapi istilah tersebut tidak sama. Pada tahun 1980, Badan Kesehatan Dunia/*World Health Organization* (WHO) mengeluarkan pernyataan yang mendefinisikan istilah "*impairment*" sebagai "segala kehilangan atau abnormalitas struktur dan fungsi psikologis, fisiologis atau

anatomis". Sedangkan "*disability*" didefinisikan sebagai "segala hambatan atau kekurangan yang diakibatkan oleh *impairment* sehingga seseorang tidak mampu melakukan aktivitas harian yang secara umum dianggap normal".<sup>16</sup>

Untuk meminimalkan dampak *impairment* dan *disability* yang terjadi akibat pekerjaan, diperlukan sistem kompensasi bagi pekerja. Pihak medis dan manajemen perusahaan harus berkoordinasi tentang pelaksanaan sistem kompensasi tersebut. Beberapa sistem kompensasi pekerja meliputi:<sup>17</sup>

- a. *Short-term disability (STD) insurance*
- b. *Long-term disability (LTD) insurance*
- c. *Workers Compensation (WC)*
- d. *Independent medical evaluation*
- e. *Social Security Disability Insurance (SSDI)*

## KESIMPULAN

Asma kerja didefinisikan sebagai penyakit yang ditandai dengan hambatan dan/atau hiperresponsivitas saluran napas akibat proses inflamasi yang terkait dengan penyebab atau kondisi pada lingkungan kerja serta tidak distimulasi oleh faktor di luar lingkungan kerja. Asma kerja terdiri atas *sensitizer-induced occupational asthma* dan *irritant-induced occupational asthma*.

Sebanyak 15% asma pada dewasa terkait dengan pekerjaan dan 9% diantaranya terjadi pada tenaga kesehatan. Tenaga kesehatan didefinisikan sebagai orang-orang yang bekerja di sarana kesehatan baik yang dibayar maupun tidak dibayar, yang terpapar dengan pasien, kontaminan tubuh pasien, kontaminan peralatan dan bahan medis, lingkungan medis, dan udara. Bahan pajanan yang menyebabkan asma kerja terdiri atas agen HMW dan LMW yang banyak digunakan oleh tenaga kesehatan.

Diagnosis asma kerja ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan penunjang (spirometri, uji hiper-responsivitas bronkus, *exhaled nitric oxide*, *specific inhalation challenge*, dan tes imunologis) dan pemeriksaan biomarker.

Tatalaksana asma kerja meliputi tatalaksana utama dengan menghindari/mengurangi pajanan

agen penyebab asma, terapi farmakologis, dan imunoterapi. Pencegahan asma kerja meliputi pencegahan primer (menghindari pajanan agen penyebab asma), sekunder (*surveillans medis*) dan tersier (pencegahan *impairment/disability* melalui sistem kompensasi bagi pegawai/pekerja).

## DAFTAR PUSTAKA

1. Mazurek JM, Weissman DN. Occupational respiratory allergic diseases in healthcare workers. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2016;16(11):77.
2. White MGE, Mazurek JM, Moorman MJE. Asthma in Health Care Workers: 2008 and 2010 Behavioral Risk Factor Surveillance System Asthma Call-Back Survey. *J Occup Environ Med.* 2013;55(12):1463.
3. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. *CHEST.* 2008;134(3\_suppl):1S 41S.
4. Jinhai H. The economic burden of occupational asthma in Europe: Umeå International School of Public Health; 2010.
5. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Eng J Med.* 2014;370(7):640-9.
6. Vandenplas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(1):6-18.
7. Moore V, Jaakkola M, Burge S. A systematic review of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma. *Eur Respir J.* 2011;38(Suppl 55):p4941.
8. Trivedi V, Apala DR, Iyer VN. Occupational asthma: diagnostic challenges and management dilemmas. *Current opinion in pulmonary medicine.* 2017;23(2):177-83.
9. Dominguez-Ortega J, Barranco P, Rodríguez-Pérez R, Quirce S. Biomarkers in occupational asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2016;16(9):63.
10. Talini D, Novelli F, Bacci E, Bartoli M, Cianchetti S, Costa F, et al. Sputum eosinophilia is a determinant of FEV<sub>1</sub> decline in occupational

- asthma: results of an observational study. *BMJ open*. 2015;5(1):e005748.
11. Hur G-Y, Park H-S. Biological and genetic markers in occupational asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2015;15(1):488.
  12. Friedman-Jimenez G, Harrison D, Luo H, editors. Occupational asthma and work-exacerbated asthma. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2015: Thieme Medical Publishers.
  13. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(3):280-305.
  14. Tarlo SM, Liss GM. Prevention of occupational asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2010;10(4):278-86.
  15. Pralong JA, Moullec G, Suarhana E, Gérin M, Gautrin D, L'Archevêque J, et al. Screening for occupational asthma by using a self-administered questionnaire in a clinical setting. *J Occup Environ Med*. 2013;55(5):527-31.
  16. Anastasiou D, Kauffman JM, editors. The social model of disability: Dichotomy between impairment and disability. *The Journal of Medicine and Philosophy: A Forum for Bioethics and Philosophy of Medicine*; 2013: Oxford University Press.
  17. Cowl CT. Occupational asthma: review of assessment, treatment, and compensation. *Chest*. 2011;139(3):674-81.

## Indeks Penulis

### A

Amira P Tarigan 238  
Ana Rima Setijadi 210

### B

Bintang Yinke Magdalena Sinaga 219, 225

### D

Diana Santy 225  
Dwi Rosa Eka Agustina 192

### E

Eka Suhartika 219

### G

Ghamal Arif Hanafiah 238

### H

Harun Al Rasyid 198  
Hedi Mustiko 243

### I

Iin Noor Chozin 198  
Indra Barata 232

### L

Levana Kasumadewi 210

### M

Mariyatul Khipiyah 198

### P

Pandiaman Pandia 238  
Parluhutan Siagian 225, 232  
Putri C Eyaner 219, 225,  
232, 238

### R

Rahmad Budianto 262  
Rahmad 198  
Retno Asih Setyoningrum 243

### S

Sri Pudyastuti 251  
Suradi 210  
Suryanti Dwi Pratiwi 198

### T

Teguh Rahayu Sartono 192  
Triya Damayanti 251  
Tri Wahyu Astuti 262

### U

Ungky Agus Setyawan 192

### Z

Zainuddin Amir 219, 232  
Zulfikar Lubis 232

## Indeks Subjek

<b>%</b>		<b>L</b>	
%VEP <sub>1</sub>	210-218	Latihan Ketahanan Ekstremitas Bawah	238-240
<b>1</b>		<b>M</b>	
1,3-β-D-Glucan	192-193, 195	Malondialdehid	219-224
<b>A</b>		<b>N</b>	
Asma Kerja	262-269	NLR Pleura	232
Asma	251-261	NLR Serum	232, 234
<b>B</b>		<b>P</b>	
Bahan Iritan	262-264	Panduan Jangka Pendek	225, 228-230
Bahan Sensitisasi	262	Pneumonia	192-197
<b>C</b>		Pneumonia Komunitas	198-200, 204, 207
Candidiasis Invasif	192-197	PPOK Stabil	210-212, 214-218
<b>D</b>		PPOK	238-241
Derajat Keparahan Pneumonia	243	<b>R</b>	
Diabetes Melitus Tipe 2	219-224	Rasio Neutrofil-Limfosit	232-237
Durasi Sulih Antibiotik	198-209	Rumah Sakit	262-269
<b>F</b>		<b>S</b>	
Faktor Risiko	192-197, 243-250	Sangat Berat	243-250
Fisioterapi Dada	198, 200	Sepsis	192-197
Fungsi Paru	251, 253-255, 258	Skala Borg	238-242
<b>H</b>		Skor CAT	210-218
Hormonal	251-256	<b>T</b>	
<b>I</b>		TB MDR	225-231
IL-8 Plasma	210	Tenaga Kesehatan	262-269
Indeks Massa Tubuh		Thymoquinone	210-218
Interleukin-10	198-209	Tuberkulosis Paru	219-224
<b>K</b>		Tuberkulosis	232-233, 235-236
Kehamilan	251-261	<b>W</b>	
		Waktu Konversi Sputum	225-231



## UCAPAN TERIMA KASIH KEPADA REVIEWER TAHUN 2020

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

- 1. Prof. dr. Faisal Yunus, Ph.D, Sp.P(K), FCCP, FISR**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta)
- 2. Prof. dr. Wiwien Heru Wiyono, Ph.D, Sp.P(K)**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta)
- 3. Prof. dr. Elisna Syahrudin, Ph.D, Sp.P(K)**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta)
- 4. Prof. Dr. dr. Suradi, Sp.P(K), MARS**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta)
- 5. Prof. Dr. dr. Reviono, Sp.P(K)**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta)
- 6. Dr. dr. Agus Dwi Susanto, Sp.P(K), FISR, FAPSR**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta)
- 7. Dr. dr. Erlina Burhan, MSc, Sp.P(K)**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta)
- 8. Dr. dr. Harsini, Sp.P(K)**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta)
- 9. Dr. dr. Soedarsono, Sp.P(K)**  
(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya)

**10. Dr. dr. Daniel Maranatha, Sp.P(K)**

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

**11. Dr. dr. Budi Yanti, Sp.P(K)**

(Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh)

**12. dr. Bintang Yinke Magdalena Sinaga, M.Ked(Paru), Sp.P(K)**

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

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

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

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

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

**15. dr. Fariz Nurwidya, Sp.P, Ph.D, FAPSR**

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

**16. Fajaria Nurcandra, SKM, M.Epid**

(Program Studi Kesehatan Masyarakat, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Pembangunan Nasional Veteran, Jakarta)

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

**Redaksi**

