

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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



Hubungan Antara Hasil Pemeriksaan GenXpert® Cairan Pleura dengan Histopatologi Biopsi Pleura Pada Pasien Efusi Pleura Tuberkulosis

Pengaruh Teh Hijau Terhadap Jumlah Neutrofil Absolut Darah, MMP-9 Serum, %VEP₁, dan Skor CAT Penderita PPOK Stabil

Pengaruh Inhalasi Magnesium Sulfat Terhadap Respons Bronkodilator, Kadar Substansi P dan Perbaikan Klinis Pasien PPOK Eksaserbasi Akut

Pengaruh Vitamin C Terhadap Kadar Interleukin-6 Plasma, MDA Plasma dan Lama Rawat Inap Penderita PPOK Eksaserbasi Akut

Korelasi Faal Hemostasis dengan Tumor Marker Pada Pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil dengan Kemoterapi

Pengaruh Azitromisin Dosis Rendah Terhadap Lama Waktu Perbaikan Klinis, Kadar IL-8 dan Neutrofil Sputum Penderita Pneumonia

Studi Pendahuluan: Profil Peningkatan Kadar PAI-1 pada Pasien Kanker Paru yang Mendapat Kemoterapi

Gagal Napas Pada Pneumonia dengan Ketoasidosis Diabetik (KAD)

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

Sekretariat

Ade Lies Oktorita

Irandi Putra Pratomo

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

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

Alamat Redaksi

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

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

Email : editor@jurnalrespirologi.org

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

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

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

Jurnal Respirologi Indonesia

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

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

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

Petunjuk bagi Penulis

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

Petunjuk pengiriman makalah

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

Penulisan makalah

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

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

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

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

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

Contoh cara menuliskan rujukan

Buku

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

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

Buku dengan editor

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

Jurnal

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

Tesis

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

Organisasi sebagai sumber

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

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

Materi Elektronik

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

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

Instruction for Authors

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

Paper submission

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

Paper preparation

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

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

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

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

8. Graphics should be made professionally, photographed with sharp and clear printing on the glossy paper, black and white. If the pictures/ graph/illustration have been previously published, it should be written "copied from" (names of authors and references/ number in the list of references), accompanied with written permission from the publisher. Graphics should be explained in the back regarding number of the pictures in accordance with the text, name/title of the picture, names of authors. The number of table and picture should not exceed 6 pieces.

9. References.

The number of references should not exceed 40. References should be taken from publications within the last 10 years. References of the Journal Respiriology Indonesia should be included on-topic written.

10. References should follow the Vancouver style, numbered consecutively in the order of their appearance in the text. References numbers in the text are written in details as references, written as superscript, after punctuation marks (period, comma, etc.). In references, list all names of authors, except if more than six persons, write as follows: name of the first six, followed by et al. Avoid using references as abstract or personal communication. If using references that is still in the process of publication, add "in press". Principally, references should be followed the International Committee of Medical Journal Editors, that is Vancouver style, that was revised in 1997, and could be written in British medical Journal vol. 314, 5th January 1997.

The examples of references :

Book

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

Book with editor

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

Journal

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

Thesis

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

Organization resources

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

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

Electronic resources

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

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

Surat Pernyataan Persetujuan Publikasi Artikel

Saya/kami yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Institusi :

Alamat :

No Telp /HP :

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

.....

.....

.....

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

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

.....,

(Penulis)

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

VOLUME 38, NOMOR 1, Januari 2018

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Hubungan Antara Hasil Pemeriksaan GenXpert® Cairan Pleura dengan Histopatologi Biopsi Pleura Pada Pasien Efusi Pleura Tuberkulosis 1
Sheilla Matheos, Isnin Anang Marhana, Anny Setijo Rahaju
- Pengaruh Teh Hijau Terhadap Jumlah Neutrofil Absolut Darah, MMP-9 Serum, %VEP₁, dan Skor CAT Penderita PPOK Stabil 7
Hendrastutik Apriningsih, Suradi, Yusup Subagio Sutanto
- Pengaruh Inhalasi Magnesium Sulfat Terhadap Respons Bronkodilator, Kadar Substansi P dan Perbaikan Klinis Pasien PPOK Eksaserbasi Akut 16
Prima Karita Sari, Suradi, Jatu Aphridasari
- Pengaruh Vitamin C Terhadap Kadar Interleukin-6 Plasma, MDA Plasma dan Lama Rawat Inap Penderita PPOK Eksaserbasi Akut 24
Fadlia Yulistiana, Suradi, Reviono
- Korelasi Faal Hemostasis dengan Tumor Marker Pada Pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil dengan Kemoterapi 33
Ganda M. Leonard Samosir, Parluhutan Siagian, Putri Chairani Eyanoer
- Pengaruh Azitromisin Dosis Rendah Terhadap Lama Waktu Perbaikan Klinis, Kadar IL-8 dan Neutrofil Sputum Penderita Pneumonia 39
Leonardo H. Simandjuntak, Reviono, Harsini
- Studi Pendahuluan: Profil Peningkatan Kadar PAI-1 pada Pasien Kanker Paru yang Mendapat Kemoterapi 48
Ria Siska Myrnasari, Triwahju Astuti, Suryanti Dwi Pratiwi
- ### Laporan Kasus
- Gagal Napas Pada Pneumonia dengan Ketoasidosis Diabetik (KAD) 57
Novita Maulidiyah, Sri Indah Indriani, Prasenhadi, Menaldi Rasmin

Hubungan Antara Hasil Pemeriksaan GenXpert® Cairan Pleura dengan Histopatologi Biopsi Pleura Pada Pasien Efusi Pleura Tuberkulosis

Sheilla Matheos¹, Isnin Anang Marhana¹, Anny Setijo Rahaju²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

²Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Abstrak

Latar Belakang: Efusi pleura tuberkulosis merupakan salah satu jenis TB ekstra paru dengan persentase terbanyak kedua setelah limfadenitis TB, dimana penegakan diagnosis pastinya masih merupakan suatu tantangan. Biopsi pleura merupakan prosedur yang masih digunakan sebagai gold standar dalam mendiagnosis efusi pleura TB. GenXpert® adalah salah satu alat uji terkomputerisasi berdasarkan amplifikasi asam nukleat yang secara otomatis mendeteksi kuman TB dan resistensi rifampisin. Tujuan penelitian ini adalah melihat hubungan antara hasil pemeriksaan GenXpert® cairan pleura dengan hasil histopatologi biopsi pleura pada pasien dengan efusi pleura TB.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain analitik observasional dengan rancangan cross-sectional yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada Maret-Juni 2017. Analisis statistik yang digunakan adalah uji chi-square dan koefisien kontingensi. GenXpert® cairan pleura diperiksa dari 23 pasien efusi pleura TB dan juga dilakukan analisis hasil histopatologi spesimen biopsi pleura pada 23 pasien tersebut.

Hasil: Hasil histopatologi biopsi pleura positif pada 4 subjek efusi pleura TB dan hasil GenXpert® positif pada 6 subjek. Didapatkan hubungan yang bermakna antara hasil GenXpert® cairan pleura dengan histopatologi biopsi pleura pada pasien efusi pleura TB ($P=0,040$) dengan kekuatan hubungan sedang ($P=0,014$). Sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan GenXpert® cairan pleura pada pasien efusi pleura TB adalah 75,0% dan 84,2%.

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang bermakna antara nilai GenXpert® cairan pleura dengan hasil histopatologi biopsi pleura pada pasien efusi pleura tuberkulosis. (*J Respir Indo 2018; 38(1): 1-6*)

Kata Kunci: efusi pleura; efusi pleura TB; GenXpert®; biopsi pleura.

Correlation Between Pleural Fluid GenXpert® and Histopathology Finding of Pleural Biopsy in Tuberculous Pleural Effusion

Abstract

Backgrounds: Tuberculosis pleural effusion is the most common extrapulmonary TB after lymphadenitis TB, but a definite diagnosis is still a challenge. Pleural biopsy has historically been the gold standard procedure for the diagnosis of pleural tuberculosis. GenXpert® is a computerize test based in nucleic acid amplification that automatically detect MTB and rifampicin resistance. This study aimed to prove the correlation between pleural fluid GenXpert® and histopathological findings of pleural biopsy in patients with pleural tuberculosis.

Methods: This study used an observational analytic design with a cross-sectional design conducted in Dr. Soetomo Hospital, Surabaya in March-June 2017. Statistic analysis was using chi square test and contingency coefficient. The pleural GenXpert® was tested in 23 patients with pleural effusion and their biopsy specimens underwent histopathological analysis.

Results: Histopathological findings of pleural biopsy was positive in 4 subjects and pleural fluid GenXpert® resulted positive in 6 subjects. There was significant correlation between pleural fluid GenXpert® and histopathological findings of specimen pleural biopsy in patients with pleural tuberculosis ($P=0.040$) with moderate strength ($P=0.014$). Sensitivity and specificity of pleural fluid GenXpert® were 75.0% and 84.2% respectively.

Conclusions: There was significant correlation between pleural fluid GenXpert® and histopathological findings of pleural biopsy in patients with pleural tuberculosis. (*J Respir Indo 2018; 38(1): 1-6*)

Keywords: pleural effusion, TB pleural effusion, GenXpert®, pleural biopsy.

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih menjadi penyebab kesakitan dan kematian utama, khususnya di negara-negara berkembang. Tuberkulosis sering bermanifestasi ke organ-organ lain. Manifestasi ke pleura berupa pleuritis atau efusi pleura menjadi salah satu manifestasi TB ekstra paru yang paling sering terjadi selain limfadenitis TB. Sekitar 30% infeksi aktif *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) bermanifestasi ke pleura. Menurut Jing dkk efusi pleura TB terjadi pada 10% penderita yang tidak diobati, dimana hasil tes tuberkulin positif dan sebagai komplikasi dari TB paru primer. Menurut Siebert dkk efusi pleura dapat terjadi pada 5% pasien dengan TB. Biasanya efusi pleura yang disebabkan oleh TB selain bersifat eksudatif juga bersifat limfositik.¹

Diagnosis pasti efusi pleura TB masih sulit ditegakkan. Biopsi pleura sampai saat ini masih dipakai sebagai prosedur baku emas untuk diagnosis efusi pleura TB. Salah satu teknik pemeriksaan TB yang terbaru adalah pemeriksaan *GeneXpert*®. Prinsip utama teknik ini adalah amplifikasi DNA kuman sehingga deteksi dapat dilakukan. Kelebihannya adalah identifikasi MTB dapat dilakukan dengan cepat dan tidak memerlukan jumlah spesimen yang banyak. Namun, penggunaannya pada efusi pleura TB masih diketahui terbatas dan kebanyakan dilakukan pada daerah non-endemik TB.¹

Penelitian ini memeriksa hasil *GeneXpert*® dari sampel cairan pleura pada penderita efusi pleura TB dan membandingkan dengan hasil pemeriksaan histopatologi dari jaringan biopsi pleura pada pasien dengan efusi pleura TB. Diharapkan hasil penelitian ini akan dapat menambah data tentang kegunaan *GeneXpert*® pada efusi pleura TB.

METODE

Penelitian ini bersifat analitik observasional menggunakan desain potong lintang, dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada Maret-Juni 2017. Sampel penelitian merupakan pasien efusi pleura TB yang memenuhi kriteria inklusif.

Sampel pada penelitian ini adalah semua pasien efusi pleura di ruangan rawat inap dan rawat jalan RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pemeriksaan *GeneXpert*® cairan pleura dan biopsi pleura.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah dewasa (usia ≥ 18 tahun), pria dan wanita, pasien efusi pleura TB dan terduga TB, bersedia serta menandatangani surat persetujuan (*informed consent*). Sedangkan kriteria eksklusi dalam adalah pasien efusi pleura TB yang telah mendapatkan pengobatan TB lebih dari 2 bulan, empiema, pasien dengan penyakit HIV/AIDS dan autoimun dan adanya kontraindikasi tindakan biopsi pleura.

Pengambilan sampel menggunakan cara *consecutive sampling*. Cara pengambilan sampel ini termasuk jenis non-probabilitas terbaik, setiap penderita yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai kurun waktu tertentu, sehingga jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi yaitu sebanyak 23 sampel.

Analisa data digunakan untuk membuktikan adanya hubungan *GeneXpert*® cairan pleura dengan hasil histopatologi biopsi pleura pasien efusi pleura TB. Hasil penelitian ditunjukkan sebagai rerata $\pm$ standar deviasi (SD). Analisis statistik yang digunakan adalah uji *Chi-square* dan koefisien kontingensi.

Penelitian dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pemeriksaan *GeneXpert*® cairan pleura dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya sedangkan pemeriksaan histopatologi biopsi pleura dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

Etika penelitian dikeluarkan oleh Komite Etik RS Dr. Soetomo Surabaya. Pengolahan data menggunakan perangkat lunak komputer. Untuk mengetahui korelasi antar variabel digunakan rumus korelasi *Chi-square* dan korelasi *Spearman*.

HASIL

Subjek pada penelitian ini adalah penderita efusi pleura TB dengan jumlah total 23 subjek. Rentang usia subjek penelitian adalah berkisar

antara 20 sampai 74 tahun dengan rerata usia $48,57 \pm 17,378$ tahun. Didapatkan jumlah subjek penelitian laki-laki lebih banyak dibanding perempuan. Perincian kelompok penderita efusi pleura TB laki-laki adalah sebanyak 13 subjek (56,5%), sedangkan perempuan sebanyak 10 subjek (43,5%).

Seluruh subjek penelitian memiliki keluhan subjektif, dengan keluhan terbanyak adalah batuk lama (91,3%), diikuti oleh keringat malam (73,9%), sesak napas (69,6%) dan penurunan berat badan (69,6%). Keluhan lainnya adalah nyeri dada (39,1%), demam (12,9%), dan batuk darah (8,7%).

Dari 23 subjek didapatkan 20 subjek (87,0%) dengan efusi pleura unilateral, dimana 11 subjek (47,8%) dengan efusi pleura kanan dan 9 subjek (39,2%) dengan efusi pleura kiri. Sebanyak 3 subjek memiliki efusi pleura bilateral. Dari foto toraks 23 subjek, 12 subjek (52,2%) menampakkan kelainan yang lain yaitu berupa fibroinfiltrat (24,8%), kavitas multipel (4,3%) dan campuran fibroinfiltrat dan kavitas multipel (13,0%).

Hasil analisis cairan pleura dari 23 subjek subjek penelitian menunjukkan 20 subjek dengan dominan sel mononuklear (MN) dengan rerata 90,17%. Rerata hasil glukosa adalah 86 mg/dL, protein 5,29 g/dL dan LDH adalah 866,39 U/L.

Pemeriksaan hapusan BTA sputum dilakukan pada 10 subjek (43,47%), dimana 8 subjek didapatkan hasil negatif dan 2 subjek didapatkan hasil positif. Sisa 13 subjek (56,5%) tidak dapat dilakukan pemeriksaan hapusan BTA sputum karena tidak didapatkan bahan sputum untuk pemeriksaan. Sedangkan dari hapusan BTA cairan pleura, 19 subjek (82,6%) didapatkan hasil negatif dan sisanya 4 subjek (17,4%) didapatkan hasil positif. Pemeriksaan kultur kuman MTB dari cairan pleura didapatkan 2 subjek (8,7%) dengan hasil positif dan 10 subjek (43,5%) tidak didapatkan pertumbuhan kuman.

Hasil pemeriksaan *GeneXpert®* dari cairan pleura subjek penelitian didapatkan hasil positif pada 6 subjek (26,1%) dan didapatkan hasil negatif pada 17 subjek (73,9%). Dari 23 subjek penelitian, 7 subjek

(30,43%) memiliki pemeriksaan mikrobiologi yang positif. Pemeriksaan mikrobiologis positif berupa hapusan BTA sputum didapatkan pada 1 subjek, hapusan BTA sputum dan *GeneXpert®* positif pada 1 subjek, hapusan BTA cairan pleura dan *GeneXpert®* pada 3 subjek, kultur cairan pleura dan *GeneXpert®* pada 1 subjek, dan 1 subjek lainnya dengan BTA dan kultur cairan pleura serta *GeneXpert®* positif.

Hasil pemeriksaan histopatologi dari bahan biopsi jaringan pleura subjek penelitian didapatkan hasil positif pada 4 subjek (17,4%) dan didapatkan hasil negatif pada 19 subjek (82,6%).

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan *GeneXpert®* Cairan Pleura dengan Histopatologi Biopsi Pleura

<i>GeneXpert®</i>	Histo PA		P	Koefisien Kontingensi
	Positif	Negatif		
Positif	3 (75,0%)	3 (15,8%)	0,040*	0,455
Negatif	1 (25,0%)	16 (84,2%)		

Ket: * menggunakan uji *Fisher's exact*

Dari 23 subjek penelitian didapatkan hasil *GeneXpert®* cairan pleura yang positif pada 6 subjek (26,1%) dan didapatkan hasil histopatologi biopsi pleura yang positif pada 4 subjek (17,4%). Dari 6 subjek yang memiliki hasil *GeneXpert®* positif, 3 subjek diantaranya juga memiliki hasil histopatologi positif. Sedangkan 3 subjek lainnya memiliki hasil histopatologi negatif. Satu subjek penelitian memiliki hasil *GeneXpert®* negatif tetapi hasil histopatologinya positif. Sedangkan sisa 16 subjek memiliki hasil negatif baik dari pemeriksaan *GeneXpert®* cairan pleura, maupun histopatologi biopsi pleura.

Hasil uji *Fisher's exact* didapatkan nilai bermakna ($P < 0,05$) berarti terdapat hubungan yang bermakna antara *GeneXpert®* cairan pleura dengan histopatologi biopsi pleura. Kekuatan hubungan *GeneXpert®* cairan pleura dengan histopatologi biopsi pleura diukur menggunakan koefisien kontingensi dengan kekuatan hubungan sedang.

Dari 23 subjek penelitian, yang memiliki hasil kultur cairan pleura adalah 12 subjek. Dari 12 subjek ini didapatkan hasil *GeneXpert®* cairan pleura yang positif pada 5 subjek (41,6%), dan didapatkan hasil kultur cairan pleura yang positif pada 2 subjek. Kedua

subjek ini juga memiliki hasil *GeneXpert*® cairan pleura yang positif. Tujuh subjek memiliki hasil negatif baik dari pemeriksaan *GeneXpert*® cairan pleura, maupun kultur cairan pleura.

Tabel 2. Nilai Sensitivitas dan Spesifisitas *GeneXpert*® Cairan Pleura Terhadap Histopatologi Biopsi Pleura

Nilai Diagnostik <i>GeneXpert</i> ® cairan pleura	Nilai	IK 95%
Sensitivitas	75,0%	19,41-99,37%
Spesifisitas	84,2%	60,42-96,62%
Nilai Prediktif Positif	50,0%	23,46-76,54%
Nilai Prediktif Negatif	94,1%	74,35-98,88%

Berdasarkan penghitungan statistik, didapatkan nilai sensitivitas *GeneXpert*® cairan pleura adalah 75,0%. Nilai spesifisitas *GeneXpert*® cairan pleura adalah 84,2%. Sedangkan nilai prediktif positifnya adalah 50,0% dan nilai prediktif negatifnya adalah 94,1%.

PEMBAHASAN

Subjek pada penelitian ini adalah penderita efusi pleura TB dengan jumlah total 23 subjek. Rentang usia subjek penelitian adalah berkisar antara 20 sampai 74 tahun dengan rerata usia $48,57 \pm 17,378$ tahun. Pasien efusi pleura TB cenderung berusia lebih muda daripada pasien TB paru. Tetapi pada negara berkembang usia penderita efusi pleura TB cenderung lebih tua. Suatu analisis epidemiologi di Amerika Serikat menunjukkan bahwa rerata usia penderita efusi pleura TB adalah 49 tahun, dimana 50% penderita berusia kurang dari 45 tahun dan 30% berusia lebih dari 65 tahun. Sebaliknya pada negara-negara dengan insiden TB yang tinggi, dimana jumlah kasus infeksi primer kemungkinan lebih banyak, usia penderita lebih muda, dengan rerata usia 34 tahun.^{2,3,4}

Subjek pada penelitian ini memiliki rerata usia yang lebih tua, dapat disebabkan karena tempat penelitian yaitu RSUD Dr. Soetomo adalah merupakan rumah sakit rujukan utama untuk Jawa Timur dan Indonesia bagian timur sehingga kasus umum masih bisa ditangani oleh fasilitas kesehatan lain. Hal ini menyebabkan karakteristik penderita efusi pleura TB di RSUD Dr. Soetomo tidak bisa mencerminkan gambaran sebenarnya di Jawa Timur

atau Indonesia. Didapatkan jumlah subjek penelitian laki-laki lebih banyak dibanding perempuan. Perincian kelompok penderita efusi pleura TB laki-laki adalah sebanyak 13 subjek (56,5%) sedangkan perempuan sebanyak 10 subjek (43,5%). Menurut Porcel, usia pleura TB memang lebih dominan terjadi pada pria dibanding wanita.⁴

Seluruh subjek penelitian memiliki keluhan subjektif, dengan keluhan terbanyak adalah batuk lama (91,3%), diikuti oleh keringat malam (73,9%), sesak napas (69,6%) dan penurunan berat badan (69,6%). Keluhan lainnya adalah nyeri dada (39,1%), demam (12,9%) dan batuk darah (8,7%). Hal ini sejalan dengan berbagai penelitian lain yang menunjukkan bahwa penderita efusi pleura TB dapat menunjukkan berbagai variasi gejala seperti demam, batuk, nyeri dada pleuritik, keringat malam, sesak napas, penurunan berat badan dan lemah badan.^{2,3}

Dari 23 subjek didapatkan 20 subjek (87,0%) dengan efusi unilateral, dimana 11 subjek (47,8%) dengan efusi pleura kanan dan 9 subjek (39,2%) dengan efusi pleura kiri. Tiga subjek memiliki efusi pleura bilateral. Dari foto toraks 23 subjek, 12 subjek (52,2%) menampakkan kelainan yang lain yaitu berupa fibroinfiltrat (24,8%), kavitas multipel (4,3%), dan campuran fibroinfiltrat dan kavitas multipel (13,0%). Hal ini sesuai dengan berbagai penelitian lain yang menunjukkan bahwa kebanyakan kasus efusi pleura TB bersifat efusi unilateral, dimana pada foto toraks 20% sampai 50% kasus menunjukkan adanya lesi pada paru dan pada CT scan lesi paru tampak pada 86% kasus. Hal ini tergantung pada kondisi efusi pleura TB yang terjadi merupakan infeksi primer atau reaktivasi, dimana angka ini akan lebih tinggi.^{2,3,4}

Hasil analisis cairan pleura dari 23 subjek penelitian menunjukkan 20 subjek dengan dominan sel mononuklear (MN) dengan rerata 90,17%. Rerata hasil glukosa adalah 86 mg/dL, dan hasil protein rerata 5,29 g/dL. Rerata level LDH adalah 866 U/L. Efusi pleura TB umumnya bersifat eksudat dengan sel mononuklear yang predominan (MN>50%) pada 90% kasus. Walaupun pada awal 2 minggu pertama penyakit, analisis cairan pleura dapat menunjukkan

sel polimorfonuklear (PMN) yang predominan. Konsentrasi protein cairan pleura >5 g/dL tampak pada lebih dari 70% kasus, dan level glukosa yang rendah (<60 mg/dL) tampak pada lebih dari 25% kasus. Level LDH meningkat pada kurang lebih 75% kasus, dimana nilainya seringkali lebih dari 500 U/L.^{4,5}

Pemeriksaan hapusan BTA sputum dilakukan pada 10 subjek (43,47%), dimana 8 subjek didapatkan hasil negatif dan 2 subjek didapatkan hasil positif. Dari 13 subjek (56,5%) lainnya tidak dapat dilakukan pemeriksaan hapusan BTA sputum karena tidak didapatkan bahan sputum untuk pemeriksaan. Sedangkan dari hapusan BTA cairan pleura, 19 subjek (82,6%) didapatkan hasil negatif, dan 4 subjek (17,4%) lainnya didapatkan hasil positif. Pemeriksaan kultur kuman MTB dari cairan pleura didapatkan 2 subjek (8,7%) dengan hasil positif, 10 subjek (43,5%) tidak didapatkan pertumbuhan kuman. Pemeriksaan hapusan BTA dari bahan sputum spontan memang memiliki sensitivitas yang rendah yaitu berkisar 0-30%. Pasien yang tidak menunjukkan lesi paru hanya menunjukkan kisaran 4-7%. Pemeriksaan mikroskopis hapusan BTA dari bahan cairan pleura menunjukkan hasil positif pada kurang dari 10% kasus. Kultur dari cairan pleura memiliki sensitivitas antara 12-70% dan memiliki kelemahan yaitu membutuhkan waktu yang lama, lebih dari 8 minggu, untuk menunjukkan hasil.^{2,5}

Hasil pemeriksaan *GeneXpert®* dari cairan pleura subjek penelitian didapatkan hasil positif pada 6 subjek (26,1%) dan didapatkan hasil negatif pada 17 subjek (73,9%). Beberapa penelitian telah mencoba mengevaluasi performa *GeneXpert®* menggunakan sampel cairan pleura. Secara umum, penelitian-penelitian ini menunjukkan spesifisitas yang tinggi, bahkan mencapai 100% tetapi memiliki sensitivitas yang rendah antara 15% sampai 44%.^{2,3} Suatu meta-analisis dari 24 penelitian yang bertujuan menentukan akurasi *GeneXpert®* dari sampel cairan pleura untuk deteksi efusi pleura TB dengan total 2.846 pasien menunjukkan sensitivitas sebesar 51,4% dan spesifisitas 98,6% dengan menggunakan kultur sebagai standar.³¹ Meta-analisis lainnya dari

20 penelitian menyimpulkan hasil yang serupa, yaitu pemeriksaan ini menunjukkan spesifisitas yang tinggi (97%) tetapi memiliki sensitivitas yang rendah dan bervariasi (rerata 62%).⁵

Nilai sensitivitas pemeriksaan *GeneXpert®* cairan pleura yang rendah ini diduga disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu: (1) adanya substansi inhibitor pada cairan pleura atau dalam darah yang tercampur dalam cairan pleura; (2) jumlah kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang sedikit di dalam cairan pleura; (3) defek teknis saat ekstraksi asam nukleat. Hal tersebut menyebabkan bervariasinya hasil dari berbagai penelitian.⁶

Pada penelitian ini, dari 23 subjek penelitian, yang memiliki hasil kultur cairan pleura adalah 12 subjek. Dari 12 subjek ini didapatkan hasil *GeneXpert®* cairan pleura yang positif pada 5 subjek (41,6%) dan didapatkan hasil kultur cairan pleura yang positif pada 2 subjek. Kedua subjek ini juga memiliki hasil *GeneXpert®* cairan pleura yang positif. Tujuh subjek memiliki hasil negatif baik dari pemeriksaan *GeneXpert®* cairan pleura, maupun kultur cairan pleura.

Selain dari ditemukannya kuman MTB dalam bahan sputum atau cairan pleura, penegakan diagnosis pasti dari efusi pleura tuberkulosis adalah dengan ditemukannya granuloma dari sel epiteloid dan atau nekrosis kaseosa dari bahan biopsi pleura.⁷ Pemeriksaan biopsi pleura selama 50 tahun terakhir ini merupakan cara yang paling umum untuk menegakkan diagnosis efusi pleura TB. Granuloma dari jaringan pleura parietal dapat ditemukan pada 50-97% pasien yang memiliki efusi pleura TB. Walaupun granuloma dapat tampak pada penyakit yang lain, seperti infeksi jamur, sarkoidosis atau penyakit vaskulitis autoimun, lebih dari 95% kasus disebabkan oleh TB.^{3,4} Hasil pemeriksaan histopatologi dari bahan biopsi jaringan pleura subjek penelitian didapatkan hasil positif pada 4 subjek (17,4%) dan didapatkan hasil negatif pada 19 subjek (82,6%). Rendahnya nilai temuan ini dapat disebabkan karena jumlah pengambilan biopsi hanya satu sampai dua kali pengambilan spesimen per pasien. Tetapi mengingat kemungkinan terjadi

komplikasi akibat tindakan biopsi pleura yang invasif maka terdapat keterbatasan untuk prosedur pengambilan.

Berdasarkan penghitungan statistik, didapatkan nilai sensitivitas *GeneXpert*® cairan pleura adalah 75,0%. Nilai spesifisitas *GeneXpert*® cairan pleura adalah 84,2%. Sedangkan nilai prediksi positifnya adalah 50,0% dan nilai prediksi negatifnya adalah 94,1%.

Dari 23 subjek penelitian didapatkan hasil *GeneXpert*® cairan pleura yang positif pada 6 subjek (26,1%) dan didapatkan hasil histopatologi biopsi pleura yang positif pada 4 subjek (17,4%). Dari 6 subjek yang memiliki hasil *GeneXpert*® positif, 3 subjek diantaranya juga memiliki hasil histopatologi positif. Tiga subjek lainnya memiliki hasil histopatologi negatif. Satu subjek penelitian memiliki hasil *GeneXpert*® negatif tetapi hasil histopatologinya positif. Sedangkan 16 subjek lainnya memiliki hasil negatif, baik dari pemeriksaan *GeneXpert*® cairan pleura maupun histopatologi biopsi pleura.

Hasil uji *Fisher's exact* didapatkan nilai bermakna ($P < 0,05$) berarti terdapat hubungan yang bermakna antara *GeneXpert*® cairan pleura dengan histopatologi biopsi pleura. Kekuatan hubungan *GeneXpert*® cairan pleura dengan histopatologi biopsi pleura diukur menggunakan koefisien kontingensi dengan kekuatan hubungan sedang.

Penelitian dari Christopher dkk di Amerika Serikat, hanya 2 subjek yang memiliki hasil *GeneXpert*® cairan pleura positif dari 24 subjek dengan pemeriksaan histopatologi ditemukan granuloma (sensitivitas 8,3%).⁸ Namun, kebanyakan penelitian mengenai performa *GeneXpert*® cairan pleura menggunakan kultur sebagai standar referensi, jarang yang menggunakan pemeriksaan histopatologi dari biopsi pleura.

Dari penelitian ini didapatkan nilai sensitivitas pemeriksaan *GeneXpert*® cairan pleura terhadap histopatologi biopsi pleura adalah 75% dan spesifisitas 84,2% sehingga pemeriksaan ini dapat digunakan dalam penegakan diagnosis efusi pleura TB.

KESIMPULAN

Hasil pemeriksaan *GeneXpert*® dari cairan pleura subyek penelitian didapatkan hasil positif sebanyak 26,1%. Hasil pemeriksaan histopatologi dari bahan biopsi jaringan pleura subyek penelitian didapatkan hasil positif sebanyak 17,4%. Terdapat hubungan yang bermakna antara *GeneXpert*® cairan pleura dengan histopatologi biopsi pleura dengan kekuatan hubungan sedang. Nilai sensitivitas *GeneXpert*® cairan pleura terhadap histopatologi biopsi pleura adalah 75,0%. Nilai spesifisitas *GeneXpert*® cairan pleura adalah 84,2%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chen M, Yu W, Lam C, et al. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase activity in tubercular pleurisy. *Clinica Chimica Acta*. 2004;341:101-107.
2. Ferreiro L, San Jose E, Valdes L. Tuberculous Pleural Effusion. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:435-43.
3. Jeon D. Tuberculous pleurisy: an update. *Tuberc Respir Dis*. 2014;76:153-9.
4. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. *Lung*. 2009;187:263-70.
5. Vorster MJ, Allwood BW. Tuberculous pleural effusion: advances and controversies. *J Thorac Dis*. 2015;7:981-91.
6. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess*. 2007;11:1-196.
7. Zhai K, Long Y, Shi HZ. Tuberculous Pleural Effusion. *J Thorac Dis*. 2016;8:E486-E494.
8. Christopher D, Schumacher S. Performance of Xpert MTB/RIF on pleural tissue for the diagnosis of pleural tuberculosis. *Eur Respir J*. 2013;42:1427-9.

Pengaruh Teh Hijau Terhadap Jumlah Neutrofil Absolut Darah, MMP-9 Serum, %VEP₁, dan Skor CAT Penderita PPOK Stabil

Hendrastutik Apriningsih, Suradi, Yusup Subagio Sutanto

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

Abstrak

Latar Belakang: Penyakit paru obstruktif kronik merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia. Asap rokok dan partikel berbahaya menyebabkan stres oksidatif yang mengaktifkan nuclear factor- κ B meningkatkan pengeluaran gen-gen inflamasi antara lain neutrofil dan matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). Epigallocatechin-3 gallate (EGCG) teh hijau mempunyai efek anti-inflamasi yang dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada PPOK stabil.

Metode: Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh EGCG teh hijau terhadap jumlah neutrofil absolut darah, MMP-9 serum, %VEP₁, dan skor CAT penderita PPOK stabil. Uji klinis eksperimental dengan desain pre-test dan post-test terhadap 30 penderita PPOK stabil di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada Februari-April 2017. Sampel diambil secara consecutive sampling yang dibagi dalam 2 kelompok yaitu perlakuan (n=15) mendapat terapi standar dan kapsul teh hijau 2x500mg/hari selama 28 hari dan kontrol hanya mendapat terapi standar (n=15). Penurunan derajat inflamasi diukur dengan pemeriksaan neutrofil darah dan MMP-9 serum, perbaikan derajat obstruksi diukur dengan %VEP₁ dan perbaikan klinis diukur dengan skor CAT yang dilakukan saat datang ke poliklinik paru dan 28 hari berikutnya.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan bermakna (P=0,135) penurunan jumlah neutrofil absolut darah kelompok perlakuan (-662,45±1446,80 μ L) dibanding kontrol (413,79±2292,90 μ L), penurunan kadar MMP-9 serum (P=0,413) kelompok perlakuan (-324,34±333,56 ng/ml) dibanding kontrol (-181,21±577,52 ng/ml), nilai % VEP₁ (P=0,236) kelompok perlakuan (2,56±10,77), dibanding kontrol (-4,30±19,12), dan terdapat perbedaan bermakna (P=0,034) skor CAT kelompok perlakuan (-1,07±1,16) dibanding kontrol (-0,20±1,08).

Kesimpulan: Penambahan kapsul teh hijau 2x250 mg/hari selama 28 hari menurunkan bermakna skor CAT, menurunkan tidak bermakna jumlah neutrofil absolut darah, MMP-9 serum dan %VEP₁. (J Respir Indo 2018; 38(1): 7-15)

Kata Kunci: PPOK stabil, epigallocatechin-3-gallate, jumlah neutrofil absolut darah, %VEP₁, skor CAT.

Effects of Green Tea to Absolute Neutrophil Count, MMP-9, %VEP₁, and COPD Assessment Test Scores Stable COPD Patients

Abstract

Backgrounds: Chronic obstructive pulmonary disease is the leading cause morbidity and mortality worldwide. Cigarette smoke and noxious agent causing oxidative stress activated nuclear factor- κ B then increase inflammatory genes releases. Epigallocatechin-3-gallate green tea have antiinflammatory effect which can be use as addition therapy for stable COPD.

Methods: This study aimed to analyze the effect of EGCG to absolute neutrophil count (ANC), serum MMP-9, %FEV₁, and CAT score stable COPD patients. Clinical trials of experimental with pre-test and post-test design was conducted on 30 patients in Dr. Moewardi Hospital Surakarta from February-April 2017. Samples were taken by consecutive sampling divided into treatment group (n=15) received standard therapy and green tea capsule 2x500mg/day during 28 days and control group received only standard therapy (n=15). Decreased inflammation measured by ANC and serum MMP-9, improvement of obstruction measured by %FEV₁, and clinic improvement measured by CAT score.

Results: There were no significant differences (P=0.135) decrease ANC treatment group (-662.45±1446.80 μ L) compared control (413.79±2292.90 μ L), decrease serum MMP-9 (P=0.413) treatment group (-324.34±333.56 ng/ml) compared control (-181.21±577.52 ng/ml), %FEV₁ (P=0.236) treatment group (2.56±10.77), compared control (-4.30±19.12), and significant difference (P=0.034) CAT score treatment group (-1.07±1.16) compared control (-0.20±1.08).

Conclusions: The addition of green tea capsule 2x500 mg/day during 28 days was significantly lowered CAT score, decreasing ANC, serum MMP-9 and increasing %FEV₁ but not significant. (J Respir Indo 2018; 38(1): 7-15)

Keywords: stabel COPD, Epigallocatechin-3-gallate, absolute neutrophil count, %FEV₁, CAT score.

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit umum yang dapat dicegah dan diobati dengan gejala respirasi dan keterbatasan aliran udara persisten akibat kelainan saluran napas dan/atau alveolar, biasanya disebabkan oleh pajanan bermakna partikel atau gas berbahaya. Keterbatasan aliran udara kronik pada PPOK disebabkan oleh gabungan penyakit saluran napas kecil (bronkiolitis obstruktif) dan destruksi parenkim (emfisema), dimana kontribusi tersebut relatif bervariasi antara individu satu dengan yang lain.¹ Epidemiologi PPOK diprediksi menjadi penyebab ketiga kematian dan penyebab disabilitas kelima di dunia tahun 2020.^{1,2}

Kerusakan jaringan paru pasien PPOK merupakan interaksi kompleks antara stres oksidatif, proteolisis matriks ekstraselular, inflamasi dan apoptosis. Asap rokok dan partikel berbahaya lainnya menyebabkan inflamasi saluran napas dalam beberapa menit atau jam setelah terjadi pejanan. Salah satu manifestasi awal adalah terjadi penarikan sel-sel inflamasi sistemik ke dalam saluran napas.³ Asap rokok dan partikel berbahaya menyebabkan stres oksidatif yang mengaktivasi *nuclear factor-κB* (NF-κB) meningkatkan pengeluaran gen-gen inflamasi.^{3,4}

Dimer NF-κB terdapat inaktif dalam sitoplasma sel terikat oleh inhibitor NF-κB (IκB). Fosforilasi oleh kompleks IκB *kinase* (IKK) menyebabkan degradasi IκB sehingga ikatan antara NF-κB dan IκB terputus menyebabkan NF-κB bebas dan mengalami translokasi ke dalam nukleus kemudian terjadi transkripsi gen-gen inflamasi antara lain *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), *interleukin-6* (IL-6), dan IL-8 menyebabkan inflamasi saluran napas pada PPOK. Peningkatan jumlah neutrofil dalam saluran napas berkaitan dengan derajat berat PPOK. Neutrofil mensekresi *serin protease* antara lain *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) yang berperan dalam destruksi alveolar menyebabkan emfisema dan mengaktivasi *tumor growth factor-α* (TGF-α) memicu hipersekresi mukus.^{5,6}

Salah satu langkah dalam terapi PPOK adalah menekan inflamasi untuk mencegah komplikasi

inflamasi tersebut.⁷ Terapi anti-inflamasi jangka panjang diharapkan mampu menurunkan progresifitas penyakit.⁸ Resistensi terhadap glukokortikoid merupakan salah satu penyebab terapi anti-inflamasi yang tersedia saat ini kurang efektif pada PPOK.⁹ Teh hijau mengandung polifenol utama yaitu *flavonols* yang dikenal sebagai *catechins* memiliki efek potensial pada berbagai penyakit.^{5,10} Efek anti-inflamasi EGCG dengan menghambat fosforilasi IKK mencegah degradasi IκB sehingga tidak terjadi translokasi NF-κB ke dalam nukleus.¹⁰

METODE

Penelitian ini dilakukan di Poliklinik RSUD Dr. Moewardi, Surakarta pada Februari-April 2017. Metode yang dilakukan adalah uji klinis eksperimental dengan desain *pre-test* dan *post-test*. Sampel diambil secara *consecutive sampling* sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. Sampel terdiri dari 30 penderita PPOK stabil yang dibagi menjadi 15 orang pada kelompok perlakuan dan 15 orang pada kelompok kontrol.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah penderita PPOK stabil yang bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah penderita PPOK stabil dengan keganasan, pneumonia, memiliki gangguan fungsi hati, memiliki riwayat alergi teh hijau. Kriteria diskontinu yaitu penderita mengundurkan diri, meninggal dunia atau mengalami efek samping pemberian teh hijau.

Penderita PPOK stabil yang terdiagnosis dan memenuhi kriteria inklusi dijelaskan tujuan penelitian dan diminta menandatangani *informed consent* jika setuju. Dilakukan pencatatan identitas, anamnesis, pemeriksaan fisik, pengambilan sampel darah vena ±6 mL (pemeriksaan jumlah neutrofil darah dan MMP-9), spirometri (penilaian %VEP₁) dan pengisian kuesioner CAT. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi standar PPOK stabil dan kapsul teh hijau 2x500 mg/hari selama 28 hari sedangkan kelompok kontrol mendapatkan terapi standar selama 28 hari. Setelah 28 hari, penderita akan diminta lagi untuk pengambilan darah, spirometri dan pengisian

kuesioner CAT. Data yang telah dikumpulkan akan dilakukan uji normalitas. Data yang berdistribusi normal dianalisis dengan uji beda rerata berpasangan dan uji beda rerata tidak berpasangan sedangkan data berdistribusi tidak normal dianalisis dengan uji *Wilcoxon* atau uji *Mann-Whitney*.

HASIL

Penelitian melibatkan 30 subjek penderita PPOK stabil yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kontrol. Karakteristik subjek penelitian ini sebagian besar laki-laki, baik pada kelompok perlakuan maupun kontrol (93,3%). Rerata umur subjek pada kelompok perlakuan 63,47±9,64 tahun sedangkan pada kelompok kontrol 66,13±10,12 tahun.

Indeks Brinkman paling banyak dalam kategori sedang, baik pada kelompok perlakuan (40,0%)

maupun kontrol (80,0%). Derajat obstruksi paling banyak adalah berat, baik pada kelompok perlakuan (53,3%) maupun kontrol (40,0%). Penderita PPOK stabil didominasi oleh kelompok D baik pada kelompok perlakuan (75%) dan kontrol (75%). Indeks massa tubuh paling banyak adalah kategori normal pada kelompok perlakuan (73,3%) dan kontrol (80,0%). Frekuensi eksaserbasi paling banyak 2 kali dalam 1 tahun pada kelompok perlakuan dan kontrol (60,0%). Penyakit komorbid paling banyak pada kelompok perlakuan adalah HHD sebanyak 3 orang (20%), sedangkan pada kelompok kontrol paling banyak HHD, yaitu ada 6 orang (40,0%).

Rerata jumlah neutrofil absolut (*pre*) subjek pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki nilai $P=0,852$. Rerata kadar MMP-9 serum (*pre*) subjek pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki nilai $P=0,751$.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok		P
	Perlakuan	Kontrol	
Jenis Kelamin ^c	Laki-laki 14 (93,3%)	14 (93,3%)	1,000
Umur ^a	Perempuan 1 (6,7%)	1 (6,7%)	
	63,47±9,64	66,13±10,12	0,339
Pendidikan ^d	Tidak Sekolah 3 (20,0%)	0 (0,0%)	0,338
	SD 4 (26,7%)	5 (33,3%)	
	SMP 4 (26,7%)	2 (13,3%)	
	SMA 0 (0,0%)	6 (40,0%)	
	PT 4 (26,7%)	2 (13,3%)	
	Buruh 1 (6,7%)	3 (20,0%)	
Pekerjaan ^c	IRT 2 (13,3%)	0 (0,0%)	0,252
	Pensiun 1 (6,7%)	3 (20,0%)	
	Petani 5 (33,3%)	1 (6,7%)	
	PNS 3 (20,0%)	3 (20,0%)	
	Sopir 0 (0,0%)	1 (6,7%)	
	Swasta 3 (20,0%)	4 (26,7%)	
Indeks Brinkman ^d	Tidak Merokok 1 (6,7%)	1 (6,7%)	0,637
	Ringan 4 (26,7%)	0 (0,0%)	
	Sedang 6 (40,0%)	12 (80,0%)	
	Berat 4 (26,7%)	2 (13,3%)	
	Tidak Ada 1 (6,7%)	0 (0,0%)	
	Ringan 3 (20,0%)	3 (20,0%)	
Derajat Obstruksi	Sedang 2 (13,3%)	2 (13,3%)	0,310
	Berat 8 (53,3%)	6 (40,0%)	
	Sangat Berat 1 (6,7%)	4 (26,7%)	
	Kurang 3 (20,0%)	1 (6,7%)	
	Normal 11 (73,3%)	12 (80,0%)	
	Lebih 1 (6,7%)	2 (13,3%)	
IMT ^d	CHF 0 (0,0%)	1 (6,7%)	0,262
	Gastritis 0 (0,0%)	1 (6,7%)	
	HHD 3 (20,0%)	6 (40,0%)	
	Hipertensi 1 (6,7%)	0 (0,0%)	
	IHD 1 (6,7%)	0 (0,0%)	
	LBP 0 (0,0%)	2 (13,3%)	
Komorbid ^c	Tidak Ada 10 (66,7%)	5 (33,3%)	0,193
Skor CAT <i>Pre</i> ^a	14,07±3,84	14,67±3,75	0,669
%VEP ₁ <i>Pre</i> ^a	48,65±22,63	58,03±28,70	0,329
Neutrofil <i>Pre</i> ^b	5300,63±2860,62	4841,24±1202,58	0,852
MMP9 <i>Pre</i> ^a	1413,67±557,42	1347,57±572,97	0,751

Ket: a. Data numerik berdistribusi normal, uji beda rerata tidak berpasangan, c. Data kategorik (nominal), uji *Chi-square* atau uji *Fisher exact*,

b. Data numerik tidak berdistribusi normal, uji *Mann-Whitney*, d. Data kategorik (ordinal), uji *Mann-Whitney*.

Tabel 2. Perbandingan Jumlah Neutrofil Absolut Darah Sebelum dan Sesudah Terapi Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	Jumlah Neutrofil Absolut Darah				Keterangan
	Pre-test (Rerata±SD)	Post-test (Rerata±SD)	P	Selisih Median (min-maks)	
Perlakuan (Teh hijau kapsul)	5300,63±2860,62	4638,19±1977,07	0,713 ^c	-455,10 (-3889 - 1394)	Penurunan
Kontrol	4841,24±1202,58	5255,03±2280,61	0,691 ^c	266,70 (-2844,6 - 5561)	Peningkatan
P	0,852 ^a	0,419 ^a		0,135 ^b	

Ket: ^aUji Mann-Whitney ^bUji beda rerata berpasangan ^cUji Wilcoxon

Tabel 3. Perbandingan Kadar MMP-9 Serum Sebelum dan Sesudah Terapi Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	Kadar MMP-9 Serum				Keterangan
	Pre-test (Rerata±SD)	Post-test (Rerata±SD)	P	Selisih Median (min-maks)	
Perlakuan (Teh hijau kapsul)	1413,67±557,42	1089,33±366,59	0,002 ^b	-324,34±333,56	Penurunan
Kontrol	1347,57±572,97	1166,35±507,86	0,244 ^b	-181,21±577,52	Penurunan
P	0,751 ^a	0,638 ^a		0,413 ^a	

Ket: ^aUji beda rerata tidak berpasangan ^bUji beda rerata berpasangan

Tabel 4. Perbandingan %VEP₁ Sebelum dan Sesudah Terapi Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	%VEP ₁				Keterangan
	Pre-test (Rerata±SD)	Post-test (Rerata±SD)	P	Selisih Median (min-maks)	
Perlakuan (Teh hijau kapsul)	48,65±22,63	51,21±22,54	0,373 ^c	3,00 (-14,92 - 20,88)	Peningkatan
Kontrol	58,03±28,70	53,73±37,67	0,394 ^d	-1,31 (-52,90 - 19,35)	Penurunan
P	0,329 ^a	0,663 ^b		0,236 ^a	

Ket: ^aUji beda rerata tidak berpasangan ^bUji Mann-Whitney ^cUji beda rerata berpasangan ^dUji Wilcoxon

Tabel 5. Perbandingan Skor CAT Sebelum dan Sesudah Terapi Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	Skor CAT				Keterangan
	Pre-test (Rerata±SD)	Post-test (Rerata±SD)	P	Selisih (Rerata±SD)	
Perlakuan (Teh hijau kapsul)	14,07±3,84	13,00±4,21	0,003 ^c	-1,07±1,16	Penurunan
Kontrol	14,67±3,75	14,47±4,16	0,518 ^d	-0,20±1,08	Penurunan
P	0,669 ^a	0,452 ^b		0,034 ^b	

Ket: ^aUji beda rerata tidak berpasangan ^bUji Mann-Whitney ^cUji beda rerata berpasangan ^dUji Wilcoxon

Rerata %VEP₁ (*pre*) subjek pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki nilai $P=0,329$. Rerata skor CAT (*pre*) subjek pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki nilai $P=0,669$. Disimpulkan bahwa karakteristik dasar subjek penelitian antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna (homogen) seperti pada Tabel 1.

Diketahui terjadi penurunan jumlah neutrofil darah pada kelompok perlakuan dan peningkatan pada kelompok kontrol. Pada kelompok perlakuan didapatkan penurunan tidak bermakna secara statistik jumlah neutrofil absolut darah ($P=0,713$). Sedangkan kelompok kontrol terjadi kenaikan jumlah neutrofil absolut tetapi tidak bermakna secara statistik ($P=0,691$). Uji beda rerata tidak berpasangan antara selisih jumlah neutrofil absolut darah kelompok perlakuan dan kontrol mendapatkan nilai $P=0,135$. Disimpulkan bahwa tidak terdapat pengaruh yang bermakna antara pemberian teh hijau kapsul 1000 mg terhadap penurunan jumlah neutrofil

absolut darah penderita PPOK stabil ($P=0,135$) (Tabel 2).

Diketahui terjadi penurunan skor CAT yang bermakna ($P=0,002$) pada kelompok perlakuan. Penurunan kadar MMP-9 kelompok perlakuan lebih banyak terjadi dibandingkan pada kontrol walaupun tidak bermakna secara statistik ($P=0,413$) (Tabel 3). Kelompok perlakuan mengalami kenaikan %VEP₁ setelah terapi yang tidak bermakna secara statistik ($P=0,373$). Sedangkan kelompok kontrol mengalami penurunan nilai %VEP₁ setelah terapi yang tidak bermakna secara statistik ($P=0,394$). Perbandingan perubahan nilai rerata %VEP₁ setelah terapi antara kelompok perlakuan dan kontrol tidak bermakna secara statistik ($P=0,236$) (Tabel 4).

Hasil pemeriksaan skor CAT kelompok perlakuan setelah terapi mengalami penurunan yang bermakna secara statistik ($P=0,003$), tetapi kelompok kontrol mengalami penurunan yang tidak bermakna secara statistik ($P=0,518$). Perbandingan rerata penurunan skor CAT setelah terapi antara kelompok

perlakuan dan kontrol adalah bermakna secara statistik ($P=0,034$) (Tabel 5).

PEMBAHASAN

Subjek pada penelitian ini adalah penderita efusi pleura TB dengan jumlah total 23 subjek. Rentang usia subjek penelitian adalah berkisar antara 20 sampai 74 tahun dengan rerata usia $48,57 \pm 17,378$ tahun. Pasien efusi pleura TB cenderung berusia lebih muda daripada pasien TB paru. Tetapi pada negara berkembang usia penderita efusi pleura TB cenderung lebih tua. Suatu analisis epidemiologi di Amerika Serikat menunjukkan bahwa rerata usia penderita efusi pleura TB adalah 49 tahun, dimana 50% penderita berusia kurang dari 45 tahun dan 30% berusia lebih dari 65 tahun. Sebaliknya pada negara-negara dengan insiden TB yang tinggi, dimana jumlah kasus infeksi primer kemungkinan lebih banyak, usia penderita lebih muda, dengan rerata usia 34 tahun.^{2,3,4} Subjek pada penelitian ini memiliki rerata usia yang lebih tua, dapat disebabkan karena tempat penelitian yaitu RSUD Dr. Soetomo adalah merupakan rumah sakit rujukan utama untuk Jawa Timur dan Indonesia bagian timur sehingga kasus umum masih bisa ditangani oleh fasilitas kesehatan lain. Hal ini menyebabkan karakteristik penderita efusi pleura TB di RSUD Dr. Soetomo tidak bisa mencerminkan gambaran sebenarnya di Jawa Timur atau Indonesia.

Penelitian ini melibatkan 30 pasien PPOK stabil terbagi menjadi dua kelompok, 15 pasien kelompok kontrol dan 15 pasien kelompok perlakuan. Sebagian besar sampel dalam penelitian ini adalah laki-laki sebesar 93,33%. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Widayanto (2015) di RSUD Dr. Moewardi yang menunjukkan hasil 81,25% responden berjenis kelamin laki-laki dan 18,75% berjenis kelamin perempuan.¹¹ Penyakit obstruktif kronik lebih banyak diderita oleh laki-laki dibandingkan perempuan akibat peningkatan kebiasaan merokok pada laki-laki. Peningkatan risiko pejanan polusi udara di luar dan di dalam ruangan meningkatkan risiko terjadinya PPOK pada laki-laki dan perempuan.¹² Rerata rerata umur (tahun) subjek

pada kelompok perlakuan ($63,47 \pm 9,64$), sedangkan pada kelompok kontrol ($66,13 \pm 10,12$). Rerata umur subjek penelitian Widayanto (2014) bahwa rerata umur subjek penelitian adalah $67,00 \pm 9,76$ pada kelompok perlakuan dan $67,08 \pm 8,56$ pada kelompok kontrol.¹¹ Prevalensi PPOK di setiap negara meningkat seiring umur, dan prevalensi tertinggi didapatkan pada umur >60 tahun.¹¹ Peningkatan risiko mengalami PPOK adalah 2-3 kali pada usia tua. Dua hipotesis yang dipercaya mengenai peningkatan risiko PPOK pada usia tua adalah umur berhubungan dengan perubahan struktur dan fungsi paru, pada usia tua struktur dan fungsi paru menurun meningkatkan kerentanan mengalami PPOK. Faktor lain yang berperan adalah akumulasi pejanan gas dan partikel berbahaya selama hidup menyebabkan kerusakan pada paru dan mempermudah mengalami PPOK.¹³

Indeks Brinkman paling banyak dalam kategori sedang, yaitu ada 6 orang (40,0%) pada kelompok perlakuan dan 12 orang (80,0%) pada kelompok kontrol. Obstruksi paling banyak dalam kategori berat yaitu ada 8 orang (53,3%) pada kelompok perlakuan dan 6 orang (40,0%) pada kelompok kontrol. Merokok merupakan penyebab utama PPOK, 85% kasus PPOK adalah perokok.¹⁴ Asap rokok merupakan salah satu penyebab utama timbulnya gejala respirasi dan gangguan fungsi paru. Hubungan antara merokok dengan PPOK merupakan hubungan dosis dan respons, semakin banyak jumlah batang rokok yang dihisap dan semakin lama kebiasaan merokok dilakukan maka akan semakin tinggi risiko untuk menderita PPOK.¹⁵

Indeks massa tubuh (IMT) subjek penelitian sebagian besar adalah *normoweight* yaitu 11 orang (73,3%) pada kelompok perlakuan dan 12 orang (80,0%) pada kelompok kontrol. Tingkat pendidikan subjek penelitian pada kelompok perlakuan paling banyak adalah SD, SMP, dan PT masing-masing ada 4 orang (26,7%) sedangkan kelompok kontrol paling banyak adalah SMA ada 6 orang (40,0%). Riwayat pekerjaan subjek penelitian terbanyak adalah petani yaitu ada 5 orang (33,3%) pada kelompok perlakuan, dan pada kelompok kontrol paling banyak swasta

yaitu ada 7 orang (43,8%). Status sosioekonomi rendah berkaitan dengan peningkatan risiko PPOK, tetapi komponen yang menyebabkan belum jelas. Terdapat hubungan kuat antara risiko terbentuknya PPOK berhubungan terbalik dengan status sosioekonomi. Pejanan polusi udara dalam dan luar ruangan, kepadatan penduduk, nutrisi rendah, infeksi, dan faktor lain yang berkaitan terhadap status sosioekonomi rendah.¹

Komorbid paling banyak pada kelompok perlakuan adalah HHD sebanyak 3 orang (20%) dan pada kelompok kontrol adalah HHD, yaitu ada 6 orang (40,0%). Keterbatasan aliran udara pada PPOK memiliki efek pada fungsi kardiak dan pertukaran udara menyebabkan konsekuensi sistemik. Inflamasi PPOK menyebabkan *spill-over* mediator-mediator inflamasi ke dalam sirkulasi sistemik memicu manifestasi sistemik. Inflamasi sistemik juga menginisiasi perburukan penyakit komorbid antara lain *ischaemic heart disease*, gagal jantung, osteoporosis, dan depresi. Penyakit komorbid pada PPOK menyebabkan peningkatan rawat inap, kematian, dan biaya.¹⁶

Hasil penelitian diketahui bahwa tidak terdapat pengaruh yang bermakna pemberian teh hijau kapsul 1000 mg terhadap penurunan jumlah neutrofil absolut darah penderita PPOK stabil ($P=0,135$). Akan tetapi secara deskriptif pemberian teh hijau kapsul 1000 mg lebih baik dalam menurunkan jumlah neutrofil absolut darah dibandingkan dengan kontrol.

Neutrofil terdapat dalam epitel bronkus, kelenjar bronkus, dan otot polos bronkus yang mengalami peningkatan produksi selama ada stimulus sehingga ditemukan dalam sputum dan BAL pasien PPOK.¹⁷ Mekanisme terjadinya neutrofilia sistemik adalah adanya *spill over* neutrofil saluran napas ke sirkulasi sistemik, selain itu stimulus inflamasi secara langsung memicu peningkatan produksi neutrofil oleh sumsum tulang.¹⁸ Pasien PPOK terjadi peningkatan migrasi neutrofil ke saluran napas yang dipicu oleh kemoatraktan kuat antara lain IL-8 dan LTB₄. *Epigallocatechin-3-gallate* menekan aktivasi NF- κ B dengan menghambat aktivitas IKK, mencegah degradasi I κ B sehingga I κ B

tetap mengikat NF- κ B, sehingga tidak terjadi translokasi NF- κ B ke dalam nukleus, menyebabkan penurunan produksi mediator inflamasi antara lain neutrofil.¹⁹

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian teh hijau kapsul 1000 mg dapat menurunkan jumlah neutrofil absolut darah lebih rendah dibandingkan dengan terapi standar saja, akan tetapi tidak berbeda bermakna secara statistik. Penyebab tidak bermakna diantaranya adalah terjadi stimulus produksi neutrofil dalam sel otot polos dan kelenjar bronkus oleh pejanan yang masih terus berlangsung sedangkan EGCG tidak memiliki mekanisme aksi pada sel otot polos dan kelenjar bronkus. Selain itu inflamasi mampu memicu secara langsung produksi neutrofil oleh sumsum tulang sehingga terjadi neutrofilia dalam sirkulasi yang tidak mampu di hambat oleh EGCG.

Hasil penelitian diketahui bahwa tidak terdapat pengaruh yang bermakna pemberian teh hijau kapsul 1000 mg terhadap penurunan kadar MMP-9 serum penderita PPOK stabil ($P=0,413$). Akan tetapi secara deskriptif pemberian teh hijau kapsul 1000 mg lebih baik dalam menurunkan jumlah neutrofil absolut darah dibandingkan dengan kontrol. Menurut Brajer dkk (2008), MMP-9 merupakan MMP elastolitik utama, yang responsif untuk remodeling dan perbaikan jaringan melalui degradasi membran basalis kolagen tipe IV dan matriks protein lainnya. Makrofag dan neutrofil merupakan sel utama yang mengeluarkan MMP-9, tetapi sel-sel lain juga mampu mengeluarkan MMP-9 antara lain sel epitel dan sel limfosit. Pada PPOK, MMP-9 dapat digunakan sebagai biomarker yang diukur dari darah perifer yang dapat menggambarkan progresivitas penyakit.²⁰

Hambatan proses translokasi NF- κ B ke dalam nukleus oleh EGCG menyebabkan penurunan produksi sitokin proinflamasi meliputi ICAM-1, IL-8, IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan menghambat aktivasi MMP-9.¹⁹ Penelitian Kim dkk (2006) menjelaskan bahwa EGCG efektif menghambat produksi IL-8, membatasi derajat inflamasi saluran napas sehingga akan menurunkan penarikan neutrofil ke dalam saluran

napas. Penurunan penarikan neutrofil menyebabkan penurunan produksi MMP-9. *Epigallocatechin-3-gallate* juga secara langsung mampu menghambat produksi MMP-9.²¹

Penyebab tidak bermakna diantaranya adalah MMP-9 sebagian besar disintesis oleh neutrofil selama maturasi dalam sumsum tulang dan terikat dalam permukaan neutrofil. Saat terjadi inflamasi pada PPOK, mampu secara langsung memicu sumsum tulang melepaskan neutrofil dalam sirkulasi yang otomatis juga terjadi pelepasan banyak MMP-9 oleh neutrofil tersebut, dimana mekanisme ini tidak mampu dihambat oleh EGCG. Selain itu EGCG tidak mampu menghentikan sintesis MMP-9 oleh sel limfosit, sel otot polos dan sel endotel saluran napas yang dipicu oleh inflamasi.

Hasil penelitian diketahui bahwa tidak terdapat pengaruh yang bermakna pemberian teh hijau kapsul 1000 mg terhadap peningkatan %VEP₁ penderita PPOK stabil ($P=0,236$). Akan tetapi secara deskriptif pemberian teh hijau kapsul 1000 mg pada terapi standar lebih baik dibandingkan dengan terapi standar saja (kontrol). Pemberian teh hijau kapsul 1000 mg sebagai antiinflamasi menyebabkan penurunan sitokin proinflamasi saluran napas penderita PPOK stabil. Penurunan inflamasi akan mengurangi obstruksi saluran napas melalui perbaikan %VEP₁ dari hasil pemeriksaan spirometri. *The Morgen study* tahun 1994-1997 meneliti asupan *catechins*, *flavonols*, dan *flavones* berhubungan dengan fungsi paru dan gejala klinis pasien PPOK, dimana sumber *catechin* pada penelitian ini adalah selain teh. Hasil penelitian adalah *catechins* berhubungan independen dengan %VEP₁ dan 3 gejala PPOK (batuk kronik, sesak napas dan produksi dahak kronik).¹⁰

Hasil penelitian ini diketahui bahwa terdapat pengaruh yang bermakna pemberian teh hijau kapsul 1000 mg terhadap penurunan skor CAT penderita PPOK stabil ($P=0,034$). Peran EGCG pada PPOK salah satunya adalah sebagai antiinflamasi. Penurunan produksi sitokin menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas dan hipersekresi mukus sehingga akan mengurangi hambatan aliran

udara dan penurunan gejala yang dapat dinilai dengan penurunan skor CAT. Hal ini dibuktikan dengan pemberian teh hijau mampu menurunkan skor CAT penderita PPOK stabil dan bermakna secara statistik ($P=0,034$).

Pada penelitian ini didapatkan penurunan skor CAT pada kelompok perlakuan dan kontrol secara statistik dinyatakan bermakna, dengan demikian pemberian teh hijau kapsul 1000 mg pada pasien PPOK berpengaruh terhadap penurunan skor CAT. Sedangkan pengaruh pemberian teh hijau kapsul 1000 mg terhadap penurunan nilai %VEP₁, jumlah neutrofil absolut darah, dan MMP-9 serum penderita PPOK stabil tidak bermakna secara statistik. Hal ini dapat dijelaskan bahwa EGCG tidak mampu menghambat sepenuhnya inflamasi pada PPOK karena mekanisme kerja EGCG adalah pada makrofag alveolar, sel epitel dan fibroblast. Sedangkan sel-sel inflamasi tidak hanya dikeluarkan oleh sel-sel tersebut.

Keterbatasan pada penelitian ini antara lain seharusnya dilakukan pengukuran kadar plasma EGCG dalam darah untuk mengetahui dengan tepat efek antiinflamasinya akan tetapi karena keterbatasan sarana dalam penelitian ini tidak dilakukan. Seharusnya dilakukan pemeriksaan neutrofil sputum untuk mengetahui penurunan derajat inflamasi saluran napas, akan tetapi pemeriksaan neutrofil sputum saat ini sudah tidak tersedia di Indonesia.

KESIMPULAN

Terapi tambahan kapsul teh hijau 2x500 mg/hari selama 28 hari pada pasien PPOK stabil mampu menurunkan bermakna skor CAT penderita PPOK stabil. Menurunkan kadar neutrofil absolut darah, MMP-9 serum dan %VEP₁ meskipun secara statistik tidak bermakna, akan tetapi secara deskriptif pemberian kapsul teh hijau 1000 mg menyebabkan penurunan jumlah neutrofil absolut, MMP-9 serum, skor CAT dan peningkatan %VEP₁. Sedangkan kelompok kontrol terjadi peningkatan jumlah neutrofil absolut darah dan penurunan %VEP₁ sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian teh hijau

disarankan pada pasien PPOK stabil.

Disarankan agar dilakukan pengukuran kadar plasma EGCG untuk mengetahui dosis antiinflamasi yang tepat sehingga diperoleh hasil bermakna EGCG sebagai antiinflamasi dalam menurunkan jumlah neutrofil absolut darah, MMP-9 plasma dan %VEP₁ serta mempertimbangkan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memeriksa kadar IL-8 plasma atau *leucotriene B4*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017 report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2017. p.1-81.
2. Barnes P. Why more research into molecular and cellular mechanisms of copd is needed. In: Barnes P. (eds) Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Cellular and Molecular Mechanisms. 1st edition. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005. p.1-16.
3. Tudor R, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest. 2012;122:2749-55.
4. Fooladi A, Yazdani S, Nourani MR. Lung and systemic inflammation in COPD. In: Ong KC. (eds) Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Concepts and Practice. IntechOpen, 2012.
5. Syed D, Afaq F, Kweon M, Bhatia N, Spiegelman V, Mukhtar H. Green tea polyphenol EGCG suppresses cigarette smoke condensate induced NF-kB activation in normal human bronchial epithelial cells. Oncogene. 2007;26:673-82.
6. Higashimoto, Iwata T, Okada M, Satoh H, Fukuda K, Tohda Y. Serum biomarker as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2009;103:1231-8.
7. Ardestani, M & Zaerin, O. Role of serum interleukin 6, albumin, and C-reactive protein in COPD patients. Tanaffos. 2015;14:134-40.
8. Schuliga M. NF-kappaB signaling in chronic inflammation airway disease. Biomolecules. 2015;5:1266-83.
9. Cazzola M, Page C, Calzetta L. Emerging anti-inflammatory strategies for COPD. Eur Respir J. 2012;40:724-41.
10. Tabak C, Arts I, Smit H, Heederic D, Kromhout D. Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones, the MORGEN study. Am J respir Crit Care Med. 2001;164:61-4.
11. Widayanto, Suradi, Setijadi A. Pengaruh furosemid inhalasi terhadap kadar interleukin-8 plasma dan skor CAT pasien PPOK eksaserbasi akut. J Respir Indo. 2015;36:1-10.
12. WHO. 2017. Burden of COPD. World Health Organization. [Cited 2017 April 23th]. Available from: www.who.int/respiratory/copd/burden.
13. Fukuchi, Y. The aging lung and chronic obstructive pulmonary disease, similarity and difference. Proc Am Thorac Soc. 2009;1:570-2.
14. Brashier, B & Kodgule, R. Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Supplement to Japi. 2012;60:17-21.
15. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit paru obstruktif kronik. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2016. p.1-111.
16. Barnes P, Celli B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2009;33:1165-85.
17. Chung, K & Adcock, I. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. Eur Respir J. 2008;31:1334-56.
18. Bailey K, Goraya J, Rennard S. The role of systemic inflammation in COPD. In: Nici L., ZuWallack R. (eds) Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Respiratory Medicine. New Jersey: Humana Press, 2012.

19. Singh B, Shankar S, Srivastava R. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol.* 2012;12:1807-21.
20. Linder R. Serum metalloproteinase-9 is related to COPD severity and symptoms-cross-sectional data from a population based cohort-study. *Respir Res.* 2015;16:28.
21. Kim I. Inhibition of IL-8 production by green tea polyphenols in human nasal fibroblast and A549 epithelial cells. *Biol Pharm Bull.* 2006;29:1120-5.

Pengaruh Inhalasi Magnesium Sulfat Terhadap Respons Bronkodilator, Kadar Substansi P dan Perbaikan Klinis Pasien PPOK Eksaserbasi Akut

Prima Karita Sari, Suradi, Jatu Aphridasari

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

Abstrak

Latar belakang: Inhalasi $MgSO_4$ memiliki efek bronkodilator dan antiinflamasi, mampu memblokir kanal kalsium dan menghambat substansi P. Penelitian ini ditujukan untuk menganalisis pengaruh inhalasi magnesium sulfat terhadap respons bronkodilator, kadar substansi P dan perbaikan klinis pasien PPOK eksaserbasi akut.

Metode: Penelitian uji klinis kuasi eksperimen dengan desain pre-test dan post-test pada 42 pasien PPOK eksaserbasi akut yang dirawat di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RS Paru Ario Wirawan Salatiga pada Maret–April 2017 secara consecutive sampling. Variabel bebas adalah inhalasi magnesium sulfat dosis 150 mg tiap 20 menit sebanyak 3 kali selama serangan, sedangkan variabel tergantung adalah respons bronkodilator, kadar substansi P, dan perbaikan klinis pasien PPOK eksaserbasi akut.

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna ($P=0,009$) penurunan nilai APE kelompok perlakuan ($111,76\pm12,37$) dibanding kelompok kontrol ($141,18\pm24,21$). Terdapat perbedaan bermakna ($P=0,0001$) penurunan skor CAT kelompok perlakuan ($-14,88\pm1,75$) dibanding kelompok kontrol ($-9,00\pm1,17$). Terdapat perbedaan bermakna ($P=0,0001$) penurunan kadar substansi P kelompok perlakuan ($-1305,92\pm417,91$) dibanding kelompok kontrol ($-355,95\pm206,25$).

Kesimpulan: Penambahan inhalasi $MgSO_4$ 150 mg saat eksaserbasi meningkatkan nilai APE, menurunkan kadar substansi P dan menurunkan skor CAT yang bermakna secara statistik. (*J Respir Indo 2018; 38(1): 16-23*)

Kata Kunci: inhalasi $MgSO_4$, kadar substansi P, PPOK eksaserbasi akut.

Effect of Inhaled Magnesium Sulphate on Bronchodilating Response, Levels of Substance P and Clinical Improvement of Acute Exacerbations COPD Patients

Abstract

Background: Inhaled magnesium sulphate has a bronchodilator and antiinflammatory effect by block the calcium channels and inhibiting substance P. This study aimed to analyze the effect of magnesium sulfate inhalation on bronchodilator response, substance P levels, and clinical improvement on AECOPD patients.

Methods: A quasi-experimental clinical trial, pre-test and post-test design with 34 acute exacerbation of COPD patients who are hospitalized in emergency room on Dr. Moewardi Hospital, Surakarta and Ario Wirawan Hospital, Salatiga on March-April 2017 used consecutive sampling. The independent variable is inhaled magnesium sulphate dose of 150 mg 3 times every 20 minutes when the patients was admitted in emergency room, while the dependent variables are peak expiratory flow rate, the plasma levels of substance P and CAT score acute exacerbation of COPD patients.

Results: There was a significant difference ($P=0.009$) decrease of PEFR value of treatment group (111.76 ± 12.37) compared to control group (141.18 ± 24.21). There was a significant difference ($P=0.0001$) decrease in CAT score of treatment group (-14.88 ± 1.75) compared to control group (-9.00 ± 1.17). There was a significant difference ($P=0.0001$) treatment group (-1305.92 ± 417.91) than control group (-355.95 ± 206.25).

Conclusions: The addition of $MgSO_4$ inhalation of 150 mg during exacerbation increased PEFR, decreased the level of P substance, and decreased the CAT score with statistically significant results. (*J Respir Indo 2018; 38(1): 16-23*)

Keywords: $MgSO_4$ inhalation, substance P, acute exacerbation of COPD.

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan gejala respiratorik persisten dan keterbatasan aliran udara berhubungan dengan abnormalitas saluran napas dan/atau alveoli biasanya disebabkan paparan signifikan oleh partikel atau gas *noxious*. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit paru kronik yang menyebabkan lebih dari 3 juta orang meninggal pada tahun 2012 setara dengan 6% kematian secara global per tahun.^{1,2}

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) terjadi akibat inflamasi, stres oksidatif, apoptosis dan ketidakseimbangan protease antiprotease. Inflamasi kronik menyebabkan kerusakan jaringan parenkim berakibat emfisema, gangguan mekanisme pertahanan berakibat fibrosis saluran napas kecil, pelepasan netrofil elastase yang memicu kelenjar pada saluran napas memproduksi mukus berakibat hipersekresi mukus dan bronkokonstriksi.^{2,3}

Diagnosis PPOK dipertimbangkan pada pasien usia >40 tahun dengan keluhan sesak napas, batuk kronik atau produksi sputum, riwayat paparan terhadap faktor risiko dan ditegakkan dengan spirometri. Konfirmasi hambatan aliran udara persisten berdasar pada nilai VEP₁/KVP pasca bronkodilator <0,70. Infeksi dan polutan menyebabkan inflamasi akut pada paru dan saluran napas sehingga inflamasi bertambah berat.¹

Perburukan gejala respiratorik, peningkatan hiperinflasi paru, peningkatan inflamasi saluran napas, penurunan fungsi paru berakibat perburukan obstruksi disebut dengan PPOK eksaserbasi akut.³ Inflamasi akut merangsang mekanisme neurogenik sehingga saraf sensorik saluran napas melepaskan *acetylcholine* dan substansi P. *Acetylcholine* (Ach) berikatan dengan reseptor *muscarinic* 3 (M3) menyebabkan bronkokonstriksi. Substansi P menyebabkan kebocoran mikrovaskuler dan sekresi mukus yang memperberat obstruksi.^{4,5} Respons bronkodilator pada PPOK eksaserbasi akut dapat diukur dengan pemeriksaan arus puncak ekspirasi.⁶

Bronkokonstriksi pada PPOK terjadi akibat ikatan kalsium dan kalmodulin yang mengaktivasi *myosin light chain kinase* (MLC kinase) sehingga terjadi kontraksi otot polos. Hambatan pada kanal kalsium sel otot polos mengurangi jumlah kalsium yang berikatan dengan kalmodulin sehingga terjadi relaksasi otot polos.^{7,8} Amplifikasi inflamasi dan stres oksidatif pada PPOK eksaserbasi mencetuskan mekanisme kompleks yang mengakibatkan perburukan gejala klinis.⁹ Skor *COPD Assessment Test* (CAT) dapat digunakan untuk menilai derajat eksaserbasi. Skor CAT yang tinggi menggambarkan fungsi paru yang jelek. Skor CAT sederhana dan mempunyai validitas tinggi.¹⁰

Penatalaksanaan PPOK berdasarkan GOLD 2017 secara umum yaitu berhenti merokok, terapi farmakologis, non farmakologis dan terapi lain. Terapi untuk penderita PPOK tidak dapat menyembuhkan tetapi dapat memperlambat progresivitas penyakit. Salah satu terapi farmakologis pada PPOK yaitu bronkodilator.

Bronkodilator merupakan terapi yang mengubah variabel VEP₁ atau mengubah nilai spirometri dengan menurunkan tonus otot polos saluran napas. Terapi farmakologis untuk PPOK eksaserbasi akut yaitu bronkodilator, kortikosteroid, antibiotik, simtomatik. Bronkodilator yang digunakan pada PPOK yaitu agonis β_2 , antikolinergik, metilxantin dan kortikosteroid. Peningkatan dosis bronkodilator secara nebulisasi bermanfaat pada kondisi PPOK eksaserbasi akut tetapi tidak bermanfaat secara bermakna pada kondisi PPOK stabil.^{1,2}

Efek menguntungkan bronkodilator terjadi karena penggunaan bronkodilator mengurangi hiperinflasi dan merelaksasi otot polos bronkus. Inhalasi antikolinergik merupakan salah satu bronkodilator penting untuk PPOK. Tonus kolinergik adalah satu satunya komponen yang bersifat reversibel pada PPOK. Anti-kolinergik menghambat refleks bronkokonstriksi oleh kolinergik tetapi tidak memiliki efek hambat pada mediator inflamasi.¹¹ Terapi menggunakan nebulisasi anti-kolinergik cukup efektif untuk bronkodilatasi pasien eksaserbasi akut

tetapi respons terapi yang diharapkan minimal sehingga masih ada pasien yang membutuhkan rawat inap. Magnesium sulfat diketahui sebagai agen bronkodilator dan menghambat mediator inflamasi yaitu substansi P.¹²

Magnesium sulfat ($MgSO_4$) adalah sediaan berbentuk kristal atau serbuk tidak berbau, tidak berbau, terasa pahit dan sejuk. Magnesium sulfat dilarutkan dalam cairan injeksi hingga berupa solusi kemudian disaring sampai terpisah dari endapan lalu disterilisasi dan dimasukkan dalam ampul steril yang disegel. Magnesium merupakan ion yang esensial untuk mempertahankan potensial listrik melewati membran sel sehingga memodulasi tonus dan diameter bronkus.¹² Peningkatan konsentrasi magnesium merelaksasi otot polos dan menurunkan transmisi neuromuskuler kolinergik. Magnesium mempunyai efek bronkodilator dan antiinflamasi dengan cara *calcium channel blocker* dan menghambat pelepasan substansi P oleh ujung saraf. Penggunaan magnesium bersama dengan bronkodilator meningkatkan kerja bronkodilator.¹³

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan pengaruh inhalasi magnesium sulfat sebagai terapi tambahan pada terapi standar PPOK eksaserbasi anti-inflamasi melalui penilaian kadar substansi P serta pengaruh inhalasi magnesium sulfat pada nilai arus puncak ekspirasi untuk melihat respons bronkodilator akibat pemberian inhalasi magnesium sulfat dan skor CAT untuk melihat dampak pemberian inhalasi magnesium sulfat terhadap perbaikan klinis penderita PPOK eksaserbasi.

METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis menggunakan desain kuasi experimental dengan pendekatan *pre-test* dan *post-test* pada kelompok intervensi dan kontrol. Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RS Paru Ario Wirawan Salatiga pada 15 Maret - 28 April 2017. Sebanyak 34 pasien PPOK eksaserbasi akut yang dirawat di IGD dijadikan sampel diperoleh dengan cara *consecutive sampling*, yaitu pemilihan subjek penelitian sesuai urutan kedatangan pasien secara

bergantian (antara kelompok perlakuan dan kontrol) yang memenuhi kriteria hingga jumlah subjek terpenuhi.

Diagnosis PPOK eksaserbasi akut ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis dan radiologis. Gejala klinis PPOK eksaserbasi berupa perburukan gejala (sesak bertambah, peningkatan jumlah sputum atau purulensi sputum) dibanding kebiasaan kondisi harian. Umur lebih dari 40 tahun, berdasarkan selisih hari kelahiran dengan ulang tahun terakhir pada saat penelitian dan bersedia ikut dalam penelitian. Pasien PPOK dengan penyakit hepar, gagal jantung, kanker paru, sepsis, tuberkulosis, dan infeksi HIV dieksklusi dari penelitian. Subjek diberhentikan dari penelitian apabila mengundurkan diri, meninggal dunia dan muncul efek samping dari pemberian inhalasi magnesium sulfat (pusing, hipotensi dan penurunan refleks *deep tendon*). Penelitian telah mendapat persetujuan Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Subjek yang memenuhi kriteria inklusi diberikan edukasi, dicatat identitas, riwayat merokok, penyakit lain yang diderita, dan lainnya pada formulir yang disediakan. Data awal subjek diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium darah dan foto toraks. Subjek kemudian dibagi menjadi 2 kelompok secara random. Kelompok pertama mendapatkan terapi standar dan tambahan inhalasi magnesium sulfat 150 mg/20 menit secara berurutan sebanyak 3 kali (selanjutnya disebut sebagai kelompok perlakuan). Sedangkan kelompok kedua mendapatkan terapi standar PPOK eksaserbasi akut tanpa tambahan inhalasi magnesium sulfat (selanjutnya disebut sebagai kelompok kontrol).

Subjek kemudian dihitung nilai APE, skor CAT serta diambil darah vena untuk pemeriksaan kadar substansi P. Inhalasi diberikan dengan alat nebulizer kompresor. Setelah dilakukan 3 kali nebulisasi, maka dilakukan penilaian ulang nilai APE, skor CAT serta pengambilan ulang darah vena untuk pemeriksaan kadar substansi P. Respons terapi setelah pemberian inhalasi magnesium sulfat diukur berdasarkan peningkatan nilai APE, penurunan

kadar substansi P serta perbaikan klinis pasien dengan penurunan skor CAT.

Pemeriksaan APE dilakukan dengan alat Phillips Respironics Hs755. Pemeriksaan kadar substansi P dilakukan di Laboratorium Klinik RS Dr. Moewardi Surakarta menggunakan teknik *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Skor CAT terdiri 8 item kuisioner tervalidasi untuk mendeteksi dan mengukur akibat gejala PPOK terhadap status kesehatan pasien.

Analisis data menggunakan SPSS 21. Data karakteristik sampel yang diukur dilakukan uji homogenitas sebagai syarat kelayakan prosedur eksperimen menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Variabel karakteristik yang berbentuk kategorik dideskripsikan dengan angka frekuensi dan presentase, serta

dilakukan uji beda antara kedua kelompok dengan uji *Chi-square*. Variabel karakteristik yang berbentuk numerik dideskripsikan dengan nilai rerata dan standar deviasi, serta dilakukan uji beda antara kedua kelompok dengan *independent samples t-test* apabila memenuhi syarat normalitas atau uji *Mann-Whitney* jika tidak memenuhi syarat normalitas.

HASIL

Penelitian melibatkan 35 subjek dimana 1 subjek pada kelompok perlakuan dieksklusi karena menolak pengambilan darah vena *post* terapi. Sehingga total subjek penelitian 34 orang yang kemudian dibagi menjadi 17 orang kelompok perlakuan dan 17 orang kelompok kontrol.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Karakteristik		Kelompok		P
		Perlakuan	Kontrol	
Jenis Kelamin ^c	Laki-laki	13 (76,5%)	12 (70,6%)	0,697
	Perempuan	4 (23,5%)	5 (29,4%)	
Umur ^a		66,23±11,36	63,58±9,40	0,214
	SD	15 (88,2%)	16 (94,1%)	
Pendidikan ^f	SMP	2 (11,8%)	0 (0,0%)	0,600
	D3	0 (0,0%)	1 (5,9%)	
	IRT	4 (23,5%)	4 (23,5%)	
	Pensiun	0 (0,0%)	1 (5,9%)	
Pekerjaan ^f	Petani	10 (58,8%)	3 (17,7%)	0,088
	Wiraswasta	1 (5,9%)	4 (23,5%)	
	Swasta	2 (11,8%)	2 (11,8%)	
	Buruh	0 (0,0%)	3 (17,6%)	
	Tidak Merokok	5 (29,4%)	5 (29,4%)	
Indeks Brinkman ^d	Ringan	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,826
	Sedang	6 (35,3%)	5 (29,4%)	
	Berat	6 (35,3%)	7 (41,2%)	
IMT ^d	Kurang	5 (29,4%)	4 (23,5%)	0,443
	Normal	9 (52,9%)	8 (47,1%)	
	Lebih	3 (17,7%)	5 (29,4%)	
Derajat Eksaserbasi ^d	Derajat 1	12 (70,6%)	10 (58,8%)	0,480
	Derajat 2	5 (29,4%)	7 (41,2%)	
Frekuensi Eksaserbasi ^d	1 Kali	9 (52,9%)	10 (58,8%)	0,771
	2 Kali	6 (35,3%)	5 (29,4%)	
	3 Kali	2 (11,8%)	2 (11,8%)	
	Hipertensi Grade II	4 (23,5%)	2 (11,8%)	
Komorbid ^c	HHD	1 (5,9%)	1 (5,9%)	0,615
	HNP Servikal	0 (0,0%)	1 (5,9%)	
	DM Tipe II	0 (0,0%)	1 (5,9%)	
	Tidak Ada	12 (70,6%)	12 (70,6%)	
Skor APE Pre ^b		70,00±15,00	80,00±12,74	0,185
Skor CAT Pre ^b		25,35±2,62	24,00±2,29	0,516
Kadar SPE Pre ^a		2080,08±588,75	1082,72±509,51	0,458

Ket: a. Data numerik berdistribusi normal, uji beda rerata tidak berpasangan, c. Data kategorik (nominal), uji *Chi-square* atau uji *Fisher exact*,

b. Data numerik tidak berdistribusi normal, uji *Mann-Whitney*, d. Data kategorik (ordinal), uji *Mann-Whitney*.

Tabel 2. Perbandingan Nilai APE Sebelum dan Sesudah Terapi Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	Nilai APE			Selisih (Rerata±SD)	Keterangan
	Pre-test (Rerata±SD)	Post-test (Rerata±SD)	P		
Perlakuan (MgSO ₄)	70,00±15,00	111,76±12,37	0,0001 ^b	41,76±2,63	Peningkatan
Kontrol	80,00±12,75	141,18±24,21	0,0001 ^b	61,18±11,46	Peningkatan
P	0,185 ^a	0,0001 ^a		0,009 ^a	

Ket: ^aUji *Mann-Whitney*

^bUji *Wilcoxon*

Tabel 3. Perbandingan Skor CAT Sebelum dan Sesudah Terapi Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	Skor CAT				Keterangan
	Pre-test (Rerata±SD)	Post-test (Rerata±SD)	P	Selisih (Rerata±SD)	
Perlakuan (MgSO ₄)	25,35±2,62	10,47±0,87	0,0001 ^b	-14,88±1,75	Penurunan
Kontrol	24,00±2,29	15,00±1,12	0,0001 ^b	-9,00±1,17	Penurunan
P	0,516 ^a	0,0001 ^a		0,0001 ^a	

Ket: ^aUji Mann-Whitney

^bUji Wilcoxon

Tabel 4. Perbandingan Kadar Substansi P Sebelum dan Sesudah Terapi Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Kelompok	Kadar Substansi P				Keterangan
	Pre-test (Rerata±SD)	Post-test (Rerata±SD)	P	Selisih (Rerata±SD)	
Perlakuan (MgSO ₄)	2080,9±588,76	774,16±170,85	0,0001 ^b	-1305,92±417,91	Penurunan
Kontrol	1082,72±509,52	726,77±303,27	0,007 ^b	-355,95±206,25	Penurunan
P	0,458 ^a	0,185 ^a		0,0001 ^a	

Ket: ^aUji Mann-Whitney

^bUji Wilcoxon

Diketahui bahwa jenis kelamin pada penelitian ini sebagian besar laki-laki pada kelompok perlakuan (76,5%) maupun kontrol (70,6%). Rerata umur subjek pada kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan kontrol nilai $P=0,214$. Rerata skor CAT (*pre*) subjek pada kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan kontrol nilai $P=0,516$. Indeks massa tubuh (IMT) subjek sebagian besar normal, baik pada kelompok perlakuan (52,9%) maupun kontrol (47,1%). Tingkat pendidikan subjek paling banyak adalah sekolah dasar, baik pada kelompok perlakuan (88,2%) maupun kontrol (94,1%). Riwayat pekerjaan subjek penelitian terbanyak adalah petani (58,8%) pada kelompok perlakuan sedangkan kontrol adalah ibu rumah (23,5%) dan wiraswasta (23,5%).

Status merokok subjek paling banyak adalah Indeks Brinkman (IB) berat, baik pada kelompok perlakuan (35,3%) maupun kontrol (41,2%). Derajat eksaserbasi berdasarkan kriteria *Winnipeg* paling banyak derajat 1 pada kelompok perlakuan (70,6%) dan kontrol (58,8%). Frekuensi eksaserbasi terbanyak yaitu 1 kali dalam setahun pada kelompok perlakuan (52,9%) dan kontrol (58,8%). Rerata kadar substansi P (*pre*) subjek kelompok perlakuan adalah 2080,08±588,75 sedangkan kontrol 1082,72±509,51 dengan nilai $P=0,458$. Semua variabel memiliki nilai $P>0,05$ sehingga disimpulkan bahwa karakteristik dasar subjek penelitian antara kelompok perlakuan dengan kontrol secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna (homogen) seperti pada Tabel 1.

Diketahui distribusi data nilai APE *pre-post* pada kelompok perlakuan dan kontrol tidak memenuhi syarat normalitas sehingga digunakan uji

Wilcoxon. Pada kelompok perlakuan maupun kontrol didapatkan nilai $P=0,0001$ yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna nilai APE *pre* dan *post* pada kelompok perlakuan maupun kontrol dengan besar perubahan nilai APE (selisih *post-pre*) menunjukkan kenaikan. Diketahui pemberian MgSO₄ terhadap nilai APE *post* pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki pengaruh yang bermakna ($P=0,0001$) dengan perubahan yang bermakna pada nilai APE *pre-post* pada kelompok perlakuan dan kontrol ($P=0,009$) (Tabel 2).

Distribusi data antara skor CAT *pre-post* pada kelompok perlakuan dan kontrol tidak memenuhi syarat normalitas sehingga digunakan uji *Wilcoxon*. Pada kelompok perlakuan maupun kontrol didapatkan nilai $P=0,0001$ yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna skor CAT *pre* dan *post* pada kelompok perlakuan maupun kontrol dengan besar perubahan skor CAT (selisih *post-pre*) menunjukkan penurunan. Diketahui pemberian MgSO₄ terhadap skor CAT *post* pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki pengaruh yang bermakna ($P=0,0001$) dengan perubahan yang bermakna pada skor CAT *pre-post* pada kelompok perlakuan dan kontrol ($P=0,0001$) (Tabel 3).

Distribusi data antara kadar substansi P *pre-post* pada kelompok perlakuan dan kontrol tidak memenuhi syarat normalitas sehingga digunakan uji *Wilcoxon*. Pada kelompok perlakuan ($P=0,0001$) maupun kontrol ($P=0,007$) diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna kadar substansi P *pre* dan *post* dengan besar perubahan kadar substansi P (selisih *post-pre*) menunjukkan penurunan. Diketahui

pemberian $MgSO_4$ terhadap kadar substansi P *post* pada kelompok perlakuan dan kontrol memiliki pengaruh yang bermakna ($P=0,0001$) dengan perubahan yang bermakna pada kadar substansi P *pre-post* pada kelompok perlakuan dan kontrol ($P=0,0001$) (Tabel 4).

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan pada 34 subjek diketahui bahwa jenis kelamin pada penelitian ini sebagian besar laki-laki. Hasil penelitian sejalan dengan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Yulistiana (2016) di RSUD Soehadi Pridjonegoro terhadap 34 penderita PPOK eksaserbasi didapatkan 10 orang pada kelompok perlakuan dan 14 orang pada kelompok kontrol.¹⁴ Prevalensi penderita PPOK banyak terjadi pada laki-laki karena berhubungan dengan kebiasaan merokok, namun saat ini angka kejadian PPOK antara laki-laki dan perempuan hampir sama terkait dengan perubahan pola merokok.¹ Rerata umur subjek penelitian hampir sama antara kelompok perlakuan dan kontrol. Usia merupakan faktor risiko terjadinya PPOK tetapi mekanismenya belum jelas dipahami.^{1,2}

Indeks massa tubuh (IMT) subjek penelitian sebagian besar memiliki nilai normal baik pada kelompok perlakuan dan kontrol. Status sosioekonomi seseorang digambarkan dari riwayat pendidikan dan riwayat pekerjaan. Risiko terjadinya PPOK berbanding terbalik terhadap status sosioekonomi. Paparan terhadap polusi udara didalam dan luar ruangan, pemukiman padat penduduk, nutrisi buruk, infeksi atau faktor lain terkait status sosioekonomi merupakan kondisi yang dialami seseorang dengan status sosioekonomi rendah yang diduga meningkatkan risiko terjadinya PPOK tetapi mekanismenya belum dapat dijelaskan. Kebiasaan merokok merupakan faktor risiko utama penyebab PPOK. Asap rokok mempunyai prevalensi yang tinggi sebagai penyebab keluhan respirasi dan abnormalitas fungsi paru. Hubungan antara merokok dengan PPOK merupakan hubungan dosis dan respons yaitu semakin banyak jumlah batang rokok

yang dihisap dan semakin lama kebiasaan merokok dilakukan maka akan semakin tinggi risiko untuk menderita PPOK.^{1,2}

Faktor komorbid pada penelitian ini antara lain hipertensi grade 2, *hypertensive heart disease*, diabetes melitus tipe 2, dan hernia nucleo pulposus servikal. Prognosis penyakit penderita PPOK dipengaruhi oleh faktor komorbid. Beberapa komorbid dapat timbul secara independen maupun terkait secara langsung dengan PPOK. Faktor komorbid pada PPOK terjadi akibat inflamasi sistemik.¹

Pengaruh inhalasi magnesium sulfat terhadap respons bronkodilator dianalisis secara statistik dengan membandingkan nilai APE *pre test* dan *post test* antara kelompok perlakuan dan kontrol. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol. Respons bronkodilator pada kelompok perlakuan didapatkan rerata perubahan nilai APE yang lebih kecil. Magnesium sulfat mempunyai efek sebagai bronkodilator dengan menghambat kanal kalsium sehingga terjadi bronkodilatasi sehingga akan mengurangi hambatan aliran udara dan mempercepat pemulihan gejala PPOK eksaserbasi.^{15,16,17} Dengan demikian pemberian inhalasi magnesium sulfat memberikan perbaikan klinis yang sama dengan terapi standar.

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa rerata besar perubahan kadar substansi P kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol dan secara statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna. Pengaruh pemberian nebulisasi magnesium sulfat terhadap kadar substansi P secara statistik berpengaruh secara bermakna.

Magnesium sulfat mempunyai bahan aktif utama berupa magnesium mempunyai efek sebagai antiinflamasi melalui hambatan pelepasan substansi P dari ujung saraf eferen. Hambatan pelepasan substansi P dapat mengurangi substansi P yang berikatan dengan reseptor neurokinin 1 pada kelenjar saluran napas sehingga mengurangi hipersekresi mukus.^{13,16,18} Dengan demikian disimpulkan

nebulisasi magnesium sulfat berpengaruh secara bermakna menurunkan kadar substansi P pada penderita PPOK eksaserbasi.

Hasil penelitian menunjukkan perubahan penurunan skor CAT kelompok perlakuan sama banyak dengan kelompok kontrol dan bermakna secara statistik. Subjektifitas penderita dapat mempengaruhi penilaian terhadap skor CAT. Tingkat pendidikan yang rendah pada penelitian ini didapatkan angka terbanyak adalah tingkat SD dapat mempengaruhi pemahaman terhadap pengisian skor CAT. Skor CAT merupakan skor untuk mendeteksi dan mengukur gejala PPOK terhadap status kesehatan penderita secara klinis. Saat kondisi eksaserbasi skor CAT nilainya akan meningkat yang menggambarkan derajat berat eksaserbasi dan terkait dengan fungsi paru dan lama perawatan.¹⁰

Nebulisasi magnesium sulfat mempunyai efek sebagai bronkodilator melalui hambatan terhadap kanal kalsium dan antiinflamasi melalui hambatan terhadap pengeluaran substansi P oleh ujung sel saraf eferen pada saluran napas sehingga ikatan substansi P dengan reseptor neurokinin 1 berkurang dan hipersekresi mukus menurun. Hambatan terhadap kanal kalsium mengurangi kalsium yang berikatan dengan kalmodulin sehingga terjadi relaksasi otot polos. Relaksasi otot polos menyebabkan bronkodilatasi.^{19,20,21} Bronkodilatasi dan penurunan hipersekresi mukus akan mengurangi hambatan aliran udara dan penurunan gejala yang dapat dinilai dengan penurunan skor CAT. Hal ini dibuktikan dengan adanya perbedaan yang bermakna pada pemberian nebulisasi magnesium sulfat terhadap penurunan skor CAT. Pada kelompok yang diberikan terapi tambahan nebulisasi magnesium sulfat mengalami penurunan skor CAT lebih banyak dibandingkan tanpa terapi tambahan.

Penelitian ini semua variabel dan karakteristik tidak terdapat adanya perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa sampel pada kedua kelompok termasuk homogen. Nilai APE, kadar substansi P, dan skor CAT pada kelompok perlakuan dan kontrol secara statistik tidak berbeda yang

bermakna. Sehingga dapat disimpulkan bahwa nilai APE, kadar substansi P, dan skor CAT adalah homogen.

Secara deskriptif pada kelompok perlakuan terjadi penurunan nilai APE, kadar substansi P, dan skor CAT yang secara statistik dinyatakan bermakna. Pada kelompok kontrol terjadi penurunan nilai APE, kadar substansi P, dan skor CAT, tetapi secara statistik penurunan kadar substansi P pada kelompok kontrol tidak bermakna. Perbedaan besarnya penurunan nilai APE, kadar substansi P, dan skor CAT pada kelompok perlakuan dan kontrol secara statistik dinyatakan bermakna. Sehingga pemberian inhalasi magnesium sulfat pada pasien PPOK eksaserbasi berpengaruh terhadap penurunan nilai APE, kadar substansi P, dan skor CAT.

KESIMPULAN

Pemberian inhalasi magnesium sulfat 150 mg dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan penderita PPOK eksaserbasi untuk menurunkan terjadinya inflamasi dan mempercepat perbaikan klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017 (accessed 2 May 2017).
2. Amin M, Yunus F, Antariksa B, Djajalaksana S, Wiyono WH, Sutoyo DK, et al. Dalam: Amin M, editor. Penyakit Paru Obstruktif Kronik. Jakarta: Universitas Indonesia; 2016. p.8-49.
3. Brashier BB, Kodgule R. Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). J Assoc Physicians India. 2012;60:17-21.
4. Barnes PJ, Cosio MG. Cells and mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon. 2006;38:130-58.

5. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;29:1224-38.
6. Pothirat C, Chaiwong W, Phetsuk N, Liwsrisakun C, Bumroongkit C, Deesomchok A, et al. Peak expiratory flow rate as a surrogate for forced expiratory volume in 1 second in COPD severity classification in Thailand. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1213.
7. Webb RC. Smooth muscle contraction and relaxation. *Advances in physiology education*. 2003;27:201-6.
8. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, Goode T, Bredin CP, Shanahan F. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cellular Physiol*. 2004;201:167-80.
9. Wisnuwardhani D. Hiperreaktivitas bronkus pada penyakit paru obstruktif kronik. *Cermin Dunia Kedokteran*, 2013;40:579-84.
10. Tu YH, Zhang Y, Fei GH. Utility of the CAT in the therapy assessment of COPD exacerbations in China. *BMC Pulm Med*. 2014;14:42.
11. Soetedjo FA, Margono BP. Peran antikolinergik sebagai bronkodilator. *Majalah Kedokteran Respirasi*. 2011;2:12.
12. Akhtar MI, Ullah H, Hamid M. Magnesium, a drug of diverse use. *J Pak Med Assoc*. 2011;61:1220.
13. De Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95:1-46.
14. Yulistiana F, Suradi, Reviono, Sutanto YS, Raharjo AF, Makhabah DN. Pengaruh vitamin C terhadap kadar interleukin 6 plasma, MDA plasma, dan lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi. *J Respir Indo*. 2016;36:157-66.
15. Coates AL, Leung K, Vecellio L, Schuh S. Testing of nebulizers for delivering magnesium sulfate to pediatric asthma patients in the emergency department. *Respir Care*. 2011;56:314-8.
16. Emerman CL, Cydulka RK. Use of expiratory flow rate in emergency department evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Emergency Medicine* 1996; 27:159-63.
17. Bhatt SP, Khandelwal P, Nanda S, Stoltzfus JC, Fioravanti GT. Serum magnesium is an independent predictor of frequent readmissions due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2008;102:999-1003.
18. Edwards L, Shirtcliffe P, Wadsworth K, Healy B, Jefferies S, Weatherall M, et al. Use of nebulised magnesium sulphate as an adjuvant in the treatment of acute exacerbations of COPD in adults a randomised double blind placebo controlled trial. *Thorax*. 2013;6:1-6.
19. Comert S. Role of magnesium sulphate in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Respiratory Research*. 2015;1:10-2.
20. Emerman CL, Cydulka RK. Use of expiratory flow rate in emergency department evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Emergency Medicine* 1996; 27:159-63.
21. Silajiya D, Modi U, Varlekar N, Vyas NJ. Immediate effect of magnesium sulphate nebulization in post operative cardiac patients with COPD. *Internationale Journal of Therapies and Rehabilitation Research*. 2016;5:52-4.

Pengaruh Vitamin C Terhadap Kadar Interleukin-6 Plasma, MDA Plasma dan Lama Rawat Inap Penderita PPOK Eksaserbasi Akut

Fadlia Yulistiana, Suradi, Reviono

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

Abstrak

Latar Belakang: Eksaserbasi adalah kondisi akut ditandai perburukan gejala yang membutuhkan perubahan terapi. Peningkatan inflamasi saluran napas dan paru saat eksaserbasi menyebabkan peningkatan kadar IL-6 dan MDA plasma serta menyebabkan sebagian besar pasien butuh perawatan di rumah sakit. Vitamin C adalah antioksidan vitamin berefek antiinflamasi dan antioksidan sehingga dapat ditambahkan pada terapi PPOK eksaserbasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh vitamin C terhadap kadar IL-6, MDA plasma dan lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi akut.

Metode: Penelitian ini adalah uji klinis eksperimental dengan pendekatan pre-test and post-test. Subjek terdiri dari 33 penderita PPOK eksaserbasi yang dirawat di RSUD Soehadi Pridjonegoro Sragen pada Oktober-November 2015 yang dipilih dengan cara purposive sampling. Subjek dibagi dua kelompok yaitu kelompok perlakuan ($n=16$) mendapatkan terapi tambahan vitamin C 1x1000 mg/hari dan kelompok kontrol ($n=17$) mendapat terapi tambahan NaCl 0,9% 5mL. Kadar IL-6 dan MDA plasma plasma diukur saat masuk dan saat kriteria pemulangan terpenuhi. Lama rawat inap dihitung berdasarkan jumlah hari perawatan di rumah sakit.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap penurunan kadar IL-6 plasma ($P=0,379$), kadar MDA plasma ($P=0,27$) dan lama rawat inap ($P=0,24$) kelompok vitamin C dibanding kontrol.

Kesimpulan: Penambahan vitamin C 1x1000 mg/hari selama rawat inap tidak bermanfaat terhadap penurunan kadar IL-6 dan lama rawat inap penelitian ini. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 24-32)

Kata kunci: vitamin C, PPOK eksaserbasi akut, IL-6 plasma, MDA plasma, lama rawat inap.

Effect of Vitamin C to The Plasma Level of Interleukin-6, Plasma MDA and Length of Hospitalization of COPD Exacerbation Patient

Abstract

Background: Exacerbation is an acute condition characterized by worsening of symptoms that require a change in therapy. Increased inflammation of the airways and lungs during exacerbations causes an increase in plasma IL-6 and MDA levels and causes most patients needed treatment at the hospital. Vitamin C is an antioxidant vitamin that has anti-inflammatory and antioxidant effects so that it can be added to COPD exacerbations therapy. This study aims to determine the effect of vitamin C on plasma IL-6, plasma MDA levels and length of hospitalization of acute exacerbation of COPD patients.

Methods: This research is an experimental study with pre-test and post-test design. Subjects consisted of 33 patients with exacerbation of COPD were treated at the Soehadi Pridjonegoro Hospital Sragen in October-November 2015 which were selected by purposive sampling. Subjects were divided into two groups, the treatment group ($n=16$) received vitamin C therapy 1x1000 mg/day and the control group ($n=17$) received 5 mL of NaCl 0.9%. Levels of IL-6 plasma and plasma MDA was measured on admission and at discharge criteria are met. Length of hospitalization is calculated based on the number of days' patients in hospital.

Results: There was no statistically significant difference to decreased of IL-6 plasma level ($P=0.379$), MDA plasma level ($P=0.27$) and length of hospitalization ($P=0.24$) between treatment and control group.

Conclusions: The addition of vitamin C 1x1000 mg/day during hospitalization is not helpful to decreased in levels of plasma IL-6, plasma MDA and length of hospitalization in this study. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 24-32)

Keywords: vitamin C, acute exacerbation of COPD, plasma IL-6, plasma MDA, length of hospitalization.

PENDAHULUAN

Eksaserbasi akut pada Penyakit Paru Kronis Obstruktif (PPOK) adalah kondisi akut ditandai dengan perburukan gejala respiratorik berupa batuk, sesak, dan perubahan produksi dahak penderita dibanding biasanya sehingga memerlukan perubahan intervensi pengobatan.¹ Belum terdapat data akurat mengenai prevalensi PPOK eksaserbasi baik secara global dan di Indonesia. Di Amerika Serikat, rerata eksaserbasi penderita PPOK sebanyak 1,3 kali setiap tahunnya. Terjadinya eksaserbasi meningkatkan risiko mortalitas sebanyak 102%.²

Berdasarkan penelitian Suradi dkk (2012) sejak 1 Januari sampai 31 November 2011 didapatkan 65 penderita PPOK eksaserbasi yang di rawat inap di bangsal paru RS dr. Moewardi Surakarta.³ Eksaserbasi PPOK memiliki dampak negatif. Eksaserbasi PPOK meningkatkan inflamasi saluran napas, mempercepat penurunan fungsi paru, meningkatkan penurunan kualitas hidup penderita, dan meningkatkan risiko mortalitas. Hal tersebut menyebabkan peningkatan kebutuhan rawat inap, peningkatan kebutuhan akan obat-obatan, dan meningkatkan biaya perawatan.⁴

Patogenesis PPOK melibatkan 4 mekanisme dasar yaitu stres oksidatif, inflamasi, ketidakseimbangan protease-antiprotease, dan apoptosis. Keempat mekanisme tersebut mengalami peningkatan saat eksaserbasi.⁵ Inflamasi PPOK melibatkan sistem imun alamiah dan adaptif, sel-sel struktural saluran napas dan sel-sel inflamasi, serta dihasilkan berbagai macam mediator inflamasi sehingga menimbulkan respons berupa perubahan struktur saluran napas, obstruksi saluran napas, dan gejala.

Peningkatan inflamasi selama eksaserbasi PPOK meningkatkan kadar Interleukin (IL)-6. Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi penghubung sistem imun alamiah dan adaptif yang bersifat stabil. Interleukin-6 bersifat multifungsi, berperan penting tidak hanya pada sistem imun tetapi juga pada berbagai macam proses biologi. Interleukin 6 merupakan pengatur utama respons

inflamasi akut, serta berperan mengatur respons inflamasi lokal dan sistemik. Sel utama penghasil IL-6 adalah neutrofil dan makrofag.⁶ Pada PPOK, kadar IL-6 plasma berkorelasi positif dengan peningkatan kadar *C-reactive protein* (CRP), peningkatan terjadinya inflamasi sistemik, adanya penyakit komorbid PPOK (kardiovaskuler, osteoporosis, depresi, resistensi insulin), penurunan fungsi sel epitel saluran napas, mortalitas, tingkat keparahan eksaserbasi, dan gejala penyakit. Kadar IL-6 berkorelasi negatif dengan fungsi paru dan kondisi klinis penderita, dan *outcome* penderita.⁷

Peningkatan stres oksidatif saat eksaserbasi menyebabkan peningkatan produksi aldehyd reaktif hasil *lipoperoxidation* (LPO) membran lipid. *Malondialdehyde* (MDA) merupakan salah satu hasil LPO membran lipid dan dapat digunakan sebagai penanda stres oksidatif PPOK khususnya saat eksaserbasi.^{5,8} Pengukuran kadar MDA banyak digunakan karena memiliki metode pemeriksaan paling praktis dibandingkan pengukuran kadar aldehyd reaktif penanda stres oksidatif lainnya, memiliki nilai kepercayaan tinggi, dapat digunakan sebagai penanda prognosis, dan dapat digunakan sebagai penanda penilaian keberhasilan terapi pada penderita PPOK eksaserbasi akut.⁸ Peningkatan kadar MDA penderita PPOK berkorelasi negatif terhadap fungsi paru dan nilai %VEP₁ prediksi.⁹

Pedoman pengobatan standar internasional penderita PPOK stabil dan eksaserbasi telah disusun oleh *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD). Pedoman terapi tersebut telah melalui uji klinis dan pembuktian yang lama. Pemberian terapi standar tidak menghentikan progresivitas penyakit sehingga kerusakan saluran napas dan paru yang bersifat ireversibel tetap berlangsung walaupun lebih lambat dibandingkan penderita yang tidak menerima terapi standar. Pemberian terapi tambahan ditujukan untuk lebih memperlambat kerusakan, menghentikan kerusakan, atau untuk menggantikan kerusakan yang telah terjadi. Dasar pemberian terapi tambahan tetap mengacu pada patogenesis PPOK yaitu inflamasi, stres oksidatif, ketidakseimbangan protease-

antiprotease, dan apoptosis.¹⁰ Terapi PPOK eksaserbasi umumnya ditujukan untuk mempercepat perbaikan kerusakan saluran napas, mempercepat pemulihan fungsi paru, dan menurunkan lama rawat inap sehingga biaya perawatan akan lebih rendah.¹¹

Vitamin C merupakan salah satu vitamin larut air dan penting pada proses metabolisme yang bermanfaat sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan dapat berfungsi meningkatkan sistem imun.¹² Mekanisme antioksidan vitamin C mampu sebagai *free radical scavenging* yang menyumbangkan elektronnya ke molekul radikal bebas sehingga menjadi stabil, sedangkan vitamin C menjadi bentuk radikal yang relatif stabil dan tidak reaktif. Vitamin C juga dapat menghambat proses peroksidasi lipid.^{12,13} Antiinflamasi vitamin C dengan menghambat aktivitas faktor transkripsi *nuclear factor kappa* (NF- κ B) dan menghambat kerja ROS secara langsung.¹⁴ Vitamin C meningkatkan dan memperkuat sistem imun dengan merangsang aktivitas antibodi dan sel imun fagosit dan neutrophil.⁵

METODE

Penelitian ini dilakukan di RSUD Soehadi Pridjonegoro Sragen bulan Oktober-November 2015. Metode yang dilakukan adalah uji klinis eksperimental dengan pendekatan *pre-test and post-test*. Sampel diambil secara *purposive sampling*. Sampel terdiri dari 34 penderita PPOK eksaserbasi terdiri dari kelompok perlakuan ($n=17$) mendapatkan terapi tambahan vitamin C 1x1000 mg/hari dan kelompok kontrol ($n=17$) mendapat terapi tambahan NaCl 0,9% 5mL selama perawatan.

Kriteria inklusi adalah penderita PPOK eksaserbasi akut yang telah terdiagnosis secara klinis, umur >40 tahun, bersedia mengisi kuesioner, bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah penderita PPOK eksaserbasi akut yang memerlukan perawatan ICU dan ventilator, dengan diare, gagal ginjal, kanker, menerima terapi antioksidan tambahan lain selama penelitian berlangsung dan mempunyai riwayat alergi vitamin C. Kriteria diskontinu terdiri dari penderita yang mengundurkan

diri atau meninggal dunia serta mengalami efek samping pemberian vitamin C dan pemberian injeksi larutan NaCl 0,9%.

Penderita PPOK eksaserbasi yang datang ke Instalasi Gawat Darurat Soehadi Pridjonegoro Sragen dilakukan pencatatan identitas, anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium dasar dan *rontgen* toraks. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi dijelaskan tujuan penelitian dan diminta menandatangani *informed consent* jika setuju. Penderita akan diambil darah vena ± 5 mL untuk diperiksa kadar IL-6 plasma, MDA plasma dan dicatat jam masuk perawatan.

Penderita yang masuk dalam kelompok perlakuan mendapatkan terapi standar eksaserbasi dan injeksi vitamin C 1x1000 mg/hari selama perawatan dan kelompok kontrol mendapatkan terapi standar dan injeksi NaCl 0,9% sebanyak 5 mL/hari selama perawatan. Penderita yang mengalami perbaikan klinis, memenuhi kriteria pemulangan dan diperbolehkan pulang oleh dokter diambil darah vena kembali sebanyak ± 5 mL untuk diperiksa kadar IL-6 plasma, MDA plasma dan dihitung jumlah hari perawatannya.

Data yang terkumpul dilakukan uji normalitas untuk melihat distribusi. Analisis data yang berdistribusi normal menggunakan *paired t-test* dan *independent sample t-test*. Sedangkan data yang berdistribusi tidak normal menggunakan uji *Wilcoxon* dan uji *Mann-Whitney*.

HASIL

Penelitian ini melibatkan 34 subjek penderita PPOK eksaserbasi dan dibagi menjadi 2 kelompok yang terdiri dari 17 subjek pada kelompok vitamin C dan 17 subjek pada kelompok kontrol. Terdapat 1 subjek kelompok vitamin C yang tidak melanjutkan penelitian karena pindah perawatan ke rumah sakit lain atas permintaan keluarga.

Berdasarkan Tabel 1, sebagian besar subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki ($n=24$), baik pada kelompok vitamin C (62,5%) maupun kontrol (82,4%). Rerata umur kelompok kontrol ($73,06 \pm 12,26$ tahun) lebih besar dibandingkan vitamin C ($67,51 \pm 10,78$

tahun) dengan nilai $P=0,177$. Indeks masa tubuh (IMT) kelompok vitamin C (75,0%) dan kontrol (52,9%) sebagian besar normal. Sebagian besar subjek berpendidikan akhir sekolah dasar (SD), baik kelompok vitamin C (68,8%) maupun kontrol (52,9%). Sebagian besar subjek adalah petani terdiri dari 9 orang (56,3%) kelompok vitamin C dan 12 orang (76,6%) kontrol. Sebagian besar kelompok vitamin C (62,5%) dan kontrol (88,2%) merupakan perokok dengan Indeks Brinkman berat.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian.

Karakteristik	Vitamin C	Kontrol	P
Jenis Kelamin			
Laki-laki	10 (62,5 %)	14 (82,4 %)	0,201
Perempuan	6 (37,3 %)	3 (17,6 %)	
Umur	67,5±10,77	73,06±12,26	0,176
Indeks Masa Tubuh			
Kurang (<18,5)	3 (18,8 %)	7 (41,2 %)	0,368
Normal (18,5-25)	12 (75,0 %)	10 (52,9 %)	
Obesitas (>25)	1 (6,3 %)	1 (5,9 %)	
Status Pendidikan			
Tidak sekolah	2 (12,5 %)	6 (35,3 %)	0,366
SD	11 (68,8 %)	9 (52,9 %)	
SMP	1 (6,3 %)	0 (0%)	
SMA	2 (12,5 %)	2 (11,8 %)	
Pekerjaan			
Pedagang	1 (6,3 %)	2 (11,8 %)	0,568
Petani	9 (56,3 %)	12 (70,6 %)	
Ibu Rumah Tangga	5 (31,3 %)	2 (11,8 %)	
Tukang Batu	1 (6,3 %)	1 (5,9 %)	
Status Merokok			
Tidak merokok	6 (37,5 %)	2 (11,8 %)	0,085
Merokok	10 (62,5 %)	15 (88,2 %)	
IB ringan (0-199)	0 (0%)	0 (0%)	
IB sedang (200-599)	0 (0%)	0 (0%)	
IB berat (>600)	10 (100 %)	15 (100 %)	
Derajat Eksaserbasi			
Derajat 1 (berat)	9 (56,3 %)	12 (70,6 %)	0,392
Derajat 2 (sedang)	7 (43,8 %)	5 (29,4 %)	
Derajat 3 (ringan)	0 (0%)	0 (0%)	
Frekuensi Eksaserbasi 1 tahun sebelumnya			
1 kali/tahun	2 (12,5 %)	3 (17,6 %)	0,680
≥2 kali/tahun	14 (87,5 %)	14 (82,4 %)	
Skor CAT Pra Perlakuan	33,82±4,02	34,35±3,90	0,698
Penyakit Komorbid			
Tidak ada komorbid	0 (0%)	2 (11,8 %)	0,081
Ada komorbid	16 (100 %)	15 (88,2 %)	
Hipertensi	7 (43,8 %)	4 (23,5 %)	
CHF	0 (0%)	4 (23,5 %)	
CPC	2 (12,5 %)	1 (5,9 %)	
Aritmia	0 (0%)	1 (5,9 %)	
Iskemik	3 (18,5 %)	0 (0%)	
Pneumonia	4 (25,0 %)	5 (29,4 %)	

Ket: IB=Indeks Brinkman CAT=COPD assessment test
Derajat Eksaserbasi menggunakan Kriteria *Winnipeg*

Tipe eksaserbasi berdasarkan kriteria *Winnipeg* terbanyak adalah tipe 1 pada kelompok vitamin C (56,3%) dan kontrol (70,6%). Sebagian besar subjek penelitian mengalami riwayat eksaserbasi ≥2 kali dalam 1 tahun sebelumnya, baik kelompok vitamin C (87,5%) maupun kontrol (82,4%). Rerata skor CAT pra-perlakuan kelompok kontrol

(34,35±3,90) lebih tinggi dibandingkan vitamin C (33,81±4,02) dengan nilai $P=0,698$. Penyakit komorbid yang paling banyak dimiliki kelompok vitamin C adalah hipertensi (43,8%) sedangkan pada kontrol adalah pneumonia (29,4%).

Tabel 2. Kadar IL-6 Plasma dan MDA Plasma Pra Perlakuan Pada Kelompok Vitamin C dan Kontrol

Variabel Pra Perlakuan	Vitamin C	Kontrol	P
Kadar IL-6 plasma (pg/mL)	20,99±25,95	19,96±38,59	0,93
Kadar MDA plasma (μM/L)	18,94±4,71	20,06±2,25	0,38

Ket: $P>0,05$ = tidak berbeda bermakna; $P\leq 0,05$ = berbeda bermakna; $P\leq 0,01$ = berbeda sangat bermakna

Tabel 2 menunjukkan rerata kadar IL-6 plasma pra perlakuan pada kelompok vitamin C (20,99±25,95 pg/mL) lebih tinggi dibandingkan kontrol (19,96±25,95 pg/mL) dengan nilai $P=0,93$ ($P>0,05$). Sedangkan rerata kadar MDA plasma pra perlakuan lebih tinggi pada kelompok kontrol (20,06±2,25 μM/L) dibandingkan vitamin C (18,94±4,72 μM/L) dengan nilai $P=0,384$ ($P>0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik terhadap rerata kadar IL-6 dan kadar MDA plasma pra perlakuan pada kelompok vitamin C dan kontrol.

Dari Tabel 3 diketahui rerata kadar IL-6 plasma pada kelompok vitamin C ($P=0,38$) maupun kontrol ($P=0,84$) pra perlakuan lebih tinggi dibandingkan pasca perlakuan dengan nilai. Hal ini menunjukkan bahwa kadar IL-6 plasma pra dan pasca perlakuan pada kelompok vitamin C maupun kontrol tidak berbeda bermakna secara statistik.

Sedangkan rerata kadar MDA plasma pada kelompok vitamin C ($P=0,49$) maupun kontrol ($P=0,02$) pra perlakuan lebih tinggi dibandingkan pasca perlakuan. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa kadar MDA plasma pra dan pasca perlakuan pada kelompok vitamin C tidak berbeda bermakna secara statistik, sedangkan pada kelompok kontrol terdapat perbedaan bermakna secara statistik.

Perubahan yang terjadi selama penelitian dapat diketahui dengan menghitung selisih nilai pasca perlakuan dengan nilai pra perlakuan pada kelompok vitamin C dan kontrol. Tabel 4 menunjukkan selisih rerata (pasca-pra perlakuan) kadar IL-6 plasma dan kadar MDA plasma pada kelompok vitamin C dan kontrol.

Tabel 3. Kadar IL-6 Plasma dan MDA Plasma Pra-Paska Perlakuan Pada Kelompok Vitamin C dan Kontrol

Variabel	Vitamin C			Kontrol		
	Pra	Pasca	P	Pra	Pasca	P
Kadar IL-6 plasma (pg/mL)	20,99±25,95	13,10±25,73	0,38	19,96±38,59	2,77±2,22	0,84
Kadar MDA plasma (µM/L)	18,94±4,71	17,92±3,70	0,49	20,06±2,25	17,25±3,67	0,02

Ket: $P>0,05$ = tidak berbeda bermakna

$P\leq 0,05$ = berbeda bermakna

$P\leq 0,01$ = berbeda sangat bermakna

Dari Tabel 4 diketahui terjadi penurunan rerata kadar IL-6 plasma dan kadar MDA plasma pada kedua kelompok. Penurunan rerata kadar IL-6 plasma lebih besar pada kelompok kontrol dibandingkan vitamin C dengan hasil analisis statistik tidak berbeda bermakna ($P=0,47$). Hal yang sama juga terlihat pada penurunan rerata kadar MDA plasma pada kelompok kontrol yang lebih tinggi dibandingkan kelompok vitamin C dengan hasil analisis statistik tidak berbeda bermakna ($P= 0,27$).

Tabel 4. Selisih Rerata (Pasca-Pra Perlakuan) Kadar IL-6 Plasma dan MDA Plasma Pada Kelompok Vitamin C dan Kontrol

Variabel Selisih	Vitamin C	Kontrol	P
Kadar IL-6 plasma (pg/mL)	-7,89±34,83	-17,19±38,46	0,47
Kadar MDA plasma (µM/L)	-0,86±5,59	-2,81±4,31	0,27

Ket: $P>0,05$ = tidak berbeda bermakna; $P\leq 0,05$ = berbeda bermakna; $P\leq 0,01$ = berbeda sangat bermakna

Rerata lama rawat inap pada kelompok vitamin C lebih singkat dibandingkan kontrol dengan nilai $P=0,24$. Hal ini berarti tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik terhadap lama rawat inap (Tabel 5).

Tabel 5. Lama Rawat Inap Pada Kelompok Vitamin C dan Kontrol

Variabel	Vitamin C	Kontrol	P
Lama rawat inap	4,88±2,13	5,88±2,64	0,24

Ket: $P>0,05$ = tidak berbeda bermakna; $P\leq 0,05$ = berbeda bermakna; $P\leq 0,01$ = berbeda sangat bermakna

PEMBAHASAN

Kondisi eksaserbasi PPOK berhubungan dengan patogenesisnya. Patogenesis PPOK melibatkan 4 mekanisme dasar yaitu stres oksidatif, inflamasi, ketidakseimbangan protease-antiprotease, dan apoptosis. Mekanisme dasar tersebut menyebabkan kerusakan saluran napas dan paru yang bersifat ireversibel.⁵ Eksaserbasi PPOK memperberat derajat PPOK, perbaikan gejala dan perbaikan fungsi paru butuh waktu lebih lama, memerlukan perawatan di rumah sakit (RS), meningkatkan beban sosio ekonomi, meningkatkan angka mortalitas, dan memperburuk prognosis. Sehingga secara keseluruhan akan berdampak

negatif terhadap kualitas hidup penderita.¹⁵ Paparan berbagai macam partikel dan gas beracun serta bahan organik menyebabkan peningkatan respons imun ditandai dengan peningkatan jumlah sel inflamasi utamanya makrofag dan neutrofil. Rangsangan sel makrofag dan sel epitel akibat ROS menghasilkan berbagai macam kemokin, sitokin, dan ROS yang berkontribusi terhadap terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif meningkatkan pengerahan mediator inflamasi di saluran napas sehingga menyebabkan ketidakseimbangan sistem oksidan-antioksidan. Amplifikasi inflamasi dan stres oksidatif di saluran napas PPOK eksaserbasi mencetuskan mekanisme kompleks yang mengakibatkan perburukan gejala respirasi. Pemberian antioksidan dan antiinflamasi merupakan target terapi yang rasional.^{8,16}

Vitamin C merupakan salah satu vitamin larut air yang memiliki efek antara lain sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan dapat meningkatkan sistem imun.¹² Efek antioksidan vitamin C sebagai *free radical scavenging* dan menghambat proses peroksidasi lipid.^{12,13} Efek antiinflamasi vitamin C dengan menghambat aktivitas faktor transkripsi NF-κB.¹⁴ Pemberian vitamin C pada penelitian ini diharapkan mampu menurunkan kadar IL-6 plasma dan MDA plasma, sehingga dapat mempercepat perbaikan klinis dan memperpendek lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi akut.

Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi yang diproduksi saat fase akut. Kadar IL-6 meningkat saat eksaserbasi dibandingkan saat stabil akibat pengaruh peningkatan inflamasi selama eksaserbasi. Peningkatan kadar IL-6 ini berhubungan dengan perburukan gejala klinis, penurunan fungsi paru, dan peningkatan risiko mortalitas.¹⁷ Pengaruh vitamin C terhadap kadar IL-6 plasma pada subjek PPOK eksaserbasi belum pernah dilakukan sebelumnya. Efek vitamin C terhadap kadar IL-6 plasma pernah dilakukan pada subjek yang berbeda misalnya pada

subjek PPOK stabil, rematoid artritis, pneumonia, infark miokard, kanker, penderita pasca operatif, dan subjek dengan latihan. Vitamin C diketahui memiliki efek anti inflamasi. Berdasarkan penelitian Carcamo dkk (2004) diketahui bahwa bentuk vitamin C yang teroksidasi (DHA) dapat menghambat aktivitas enzim *inhibitor of nuclear kappa B kinase* dengan menghambat aktifitas IKK- β , IKK- α , dan p-38 MAPK.¹⁴ Penambahan terapi injeksi vitamin C 1x 1000 mg secara intravena selama perawatan pada penelitian ini terbukti dapat menurunkan rerata kadar IL-6 plasma tetapi penurunan tersebut tidak bermakna secara statistik, sehingga pemberian vitamin C pada penelitian ini tidak bermanfaat. Peneliti menduga hal ini dapat dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain penyebab eksaserbasi, penyakit komorbid, kadar vitamin C dalam darah sebelum penelitian dimulai, diet yang dimakan, dan dosis yang digunakan.

Penelitian Hurst dkk (2006) diketahui terdapat perbedaan yang bermakna terhadap peningkatan kadar IL-6 plasma penderita PPOK yang sedang mengalami eksaserbasi dibandingkan kondisi stabilnya.¹⁸ Penelitian oleh Wedzicha dkk (2013) menyebutkan bahwa peningkatan kadar IL-6 selama eksaserbasi PPOK berhubungan dengan terjadinya *common cold* yang utamanya disebabkan oleh infeksi *Rhinovirus*.¹⁹ Mikirova dkk (2012) melakukan penelitian terhadap 45 penderita kanker (kanker prostat, payudara, paru, pancreas, tiroid, limfoma, dan kulit).²⁰ Penderita diberikan injeksi vitamin C dosis tinggi (7,5-50 g/hari) setelah terapi standar. Didapatkan hasil penurunan kadar IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 α , IL-2, dan CRP pasca perlakuan dengan hasil uji beda yang bermakna secara statistik saat dibandingkan kadarnya sebelum terapi.

Kondisi komorbid dapat menjadi faktor perancu terhadap kadar IL-6 plasma karena penyakit komorbid juga dapat menginduksi terjadinya inflamasi. Mekanisme yang mendasari hubungan antara PPOK dengan komorbid belum dapat dipahami sepenuhnya.²¹

Vitamin C merupakan salah satu oksidan vitamin penting untuk kesehatan. Vitamin C bersifat

larut dalam air, mudah diekskresi dan tidak disintesis oleh tubuh sehingga harus didapatkan dari luar (makanan atau bentuk sintetisnya). Jenis makanan yang berbeda memberikan kandungan vitamin C yang berbeda pula. Makanan yang mengandung banyak vitamin C antara lain buah dan sayuran. Setiap 100mg tomat, jeruk dan buah kiwi masing-masing mengandung vitamin C sebanyak 165-252 mg, <1-116 mg, dan 29-80 mg.²²

Pada penelitian kali ini tidak dilakukan identifikasi penyebab eksaserbasi, tidak dilakukan pengukuran kadar plasma vitamin C sebelum penelitian, tidak dilakukan pemisahan terhadap faktor komorbid, dan tidak dilakukan penghitungan diet yang mengandung vitamin C dalam makanan subjek penelitian. Hal inilah yang oleh peneliti diduga sebagai penyebab penurunan kadar IL-6 plasma tidak berbeda bermakna secara statistik. Hal ini memungkinkan dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih besar dan dosis pemberian lebih besar.

Amplifikasi inflamasi pada saat eksaserbasi PPOK menyebabkan peningkatan jumlah dan aktivitas sel inflamasi, peningkatan produksi sitokin dan kemokin proinflamasi, peningkatan kerusakan struktur saluran napas dan paru, sehingga akan terjadi peningkatan gejala. Vitamin C mempunyai efek antioksidan utama sebagai *free radical scavenging* dan antiinflamasi melalui hambatan NF- $\kappa\beta$. Penambahan vitamin C pada terapi standar akan membantu meningkatkan hambatan pengeluaran sitokin dan kemokin proinflamasi.¹⁴ Penurunan jumlah sitokin proinflamasi menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas, edema dan hipersekresi mukus yang akan mengurangi hambatan aliran udara selanjutnya menurunkan gejala PPOK eksaserbasi dan pemendekan lama rawat inap.⁸

Malondialdehyde adalah senyawa aldehid reaktif produk akhir peroksidasi lipid membran sel. Peningkatan beban stres oksidatif selama eksaserbasi akut PPOK terjadi akibat peningkatan produksi ROS (endogen dan eksogen) yang menyebabkan perubahan permeabilitas membran sel, hilangnya selektivitas pertukaran ion, dan

pelepasan isi organel. Reaksi peroksidasi lipid membran sel menghasilkan produk akhir berupa aldehid reaktif, salah satunya adalah MDA. Vitamin C adalah antioksidan poten. Vitamin C bekerja sebagai *ROS scavenger* dan berfungsi sebagai senyawa radikal antara dalam metabolisme tubuh misalnya dalam metabolisme *α-tocopherol*.²³

Penelitian pengaruh penambahan vitamin C terhadap kadar MDA plasma pada subjek PPOK eksaserbasi akut belum pernah dilakukan sebelumnya. Pada penelitian ini, secara statistik tidak terjadi penurunan yang bermakna terhadap kadar MDA plasma setelah pemberian vitamin C 1x1000 mg selama perawatan penderita PPOK eksaserbasi akut dibandingkan kelompok kontrol. Peneliti menduga bahwa hal ini dipengaruhi oleh penyakit komorbid, kadar vitamin C plasma, diet, dan lama pemberian.

Resensi yang dilakukan oleh Singh dkk (2014) menyatakan bahwa MDA adalah biomarker penting penanda peroksidasi lipid yang dihasilkan oleh kerusakan komponen sel akibat stres oksidatif.²⁴ Stres oksidatif berhubungan dengan berbagai jenis pola penyakit seperti hipertensi, diabetes melitus, arterosklerosis, gagal jantung, dan kanker. Kadar MDA diketahui meningkat pada berbagai penyakit yang secara patogenesis disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif. Sehingga pengukuran kadar MDA cocok digunakan untuk menentukan terjadinya stres oksidatif pada berbagai penyakit yang berhubungan dengan stress oksidatif.

Kadar MDA plasma berbeda antara penderita PPOK stabil, PPOK eksaserbasi akut, dan kontrol sehat. Hal ini dipengaruhi oleh kadar vitamin C plasmanya. Penelitian Tug dkk (2004) menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik terdapat kadar MDA plasma dan kadar vitamin C plasma antara penderita PPOK eksaserbasi akut jika dibandingkan dengan penderita PPOK stabil dan kontrol.²⁵ Kadar MDA plasma penderita PPOK eksaserbasi akut adalah tertinggi ($2,4 \pm 0,7$ nmol/mL) jika dibandingkan kelompok PPOK stabil ($1,2 \pm 0,4$ nmol/mL) dan kontrol ($0,9 \pm 0,2$ nmol/mL). Sedangkan kadar plasma vitamin C penderita PPOK eksaserbasi

akut adalah yang terendah ($5,0 \pm 2,2$ µg/mL) jika dibandingkan subjek PPOK stabil ($7,5 \pm 2,7$ µg/mL) dan kontrol ($11,0 \pm 2,9$ µg/mL). Hal ini menunjukkan bahwa kadar plasma vitamin C yang rendah pada penderita PPOK eksaserbasi akut menyebabkan peningkatan kadar MDA plasma.

Kanani NJ dkk (2012) melakukan penelitian untuk mengetahui efikasi terapi antioksidan (vitamin C dan E) terhadap 65 penderita PPOK stabil yang mendapat terapi standar (15 orang perokok dan 50 orang bukan perokok). Penderita dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok pertama mendapat terapi standar dan vitamin C 500 mg/hari, kelompok kedua mendapat terapi standar dan vitamin E 200 mg/hari, dan kelompok ketiga mendapat terapi standar dan kombinasi vitamin C 500 mg/hari serta vitamin E 200 mg/hari. Masing-masing diberikan selama 3 bulan. Penelitian tersebut didapatkan hasil yang berbeda bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa terapi antioksidan vitamin dapat menurunkan kadar MDA serum ketiga kelompok penderita. Pada penelitian ini terdapat penurunan rerata kadar MDA plasma kelompok vitamin C tetapi tidak bermakna secara statistik sehingga efek antioksidan vitamin C (1x1000 mg/hari selama rawat inap) tidak bermanfaat pada subjek penelitian ini. Hal ini memungkinkan dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih besar dan dosis pemberian lebih besar.

Penelitian pengaruh penambahan vitamin C terhadap lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi belum pernah peneliti temukan sebelumnya. Rerata lama rawat inap pada penelitian lebih rendah pada kelompok vitamin C ($4,88 \pm 2,13$ hari) dibandingkan kelompok kontrol ($5,88 \pm 2,64$ hari) tetapi nilai tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik ($P=0,24$). Rata-rata rawat inap pada penelitian ini lebih singkat dibandingkan rerata rawat inap penderita PPOK eksaserbasi yang dirawat di RSUD Moewardi Surakarta tahun 2011 ($8,2 \pm 4,1$ hari).³ Lama rawat inap berhubungan dengan gejala klinis, semakin cepat membaik gejala klinis maka semakin cepat penderita dapat dipulangkan atau lama rawat inap penderita makin pendek. Gejala klinis pada penelitian ini diukur dengan menilai skor

CAT. Pada penelitian ini penurunan skor CAT lebih besar terjadi pada kelompok vitamin C dibandingkan kelompok kontrol, sehingga hal ini sejalan jika lama rawat inap penderita pada kelompok vitamin C lebih pendek dibandingkan kelompok kontrol.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini bahwa didapatkan penurunan rerata kadar IL-6 plasma dan MDA plasma serta pemendekan lama rawat inap pasca penambahan vitamin C 1x1000 mg/hari selama hari perawatan penderita PPOK eksaserbasi, dengan rerata penurunan kadar IL-6 plasma dan MDA plasma kelompok vitamin C lebih kecil dibandingkan kelompok kontrol dan tidak berbeda bermakna secara statistik. Sedangkan pemendekan rerata lama rawat inap kelompok vitamin C lebih besar dibanding kontrol tetapi secara statistik tidak berbeda bermakna. Maka peneliti menyimpulkan bahwa penambahan vitamin C 1x1000 mg/hari selama hari perawatan subjek penderita PPOK eksaserbasi pada penelitian ini tidak bermanfaat.

Untuk mengetahui tingkat kemaknaan yang lebih baik mengenai pengaruh injeksi vitamin C terhadap kadar IL-6 plasma dan kadar MDA plasma, dan lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi, sebaiknya melakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan pengelompokan sampel yang lebih ketat (misalnya penyebab eksaserbasi infeksi atau non infeksi), pemeriksaan kadar vitamin C plasma sebelum penelitian, memperhitungkan diet subjek penelitian selama menjalani penelitian, serta mempertimbangkan penelitian menggunakan dosis vitamin C yang lebih besar dengan subjek penelitian yang memiliki derajat eksaserbasi yang sama pada setiap subjek menggunakan sarana laboratorium yang bekerja 24 jam.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. 2014. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease update 2015.. [Cited 2016 January 5th]. Available from:

http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf

2. Evensen AE. Management of COPD Exacerbations. [Cited 2016 februari 10th]. Available from: www.aaafp.org/afp.
3. Suradi. Peran kadar IL-1 β , IL-12, IFN- γ dan IL-10 terhadap kadar elastase MMP-9 pada emfisema paru. [Disertasi] Surabaya: Universitas Airlangga, 2004.
4. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel ARC, Jones PW, Hurst JR. Usefulness of chronic obstructive pulmonary disease assessment test to evaluate severity of COPD exacerbation. *Am J Crit Care Med*. 2012;185:1218-24.
5. Cavalcante AG, Brain PF. The role of oxidative stress in COPD: current concepts and perspectives. *J Bras Pneumol*. 2009;35:1227-37.
6. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6:a016295.
7. Kubera J, Hammerman K, Williams CMM, Hubeau C. Interleukin-6 neutralization alleviates acute exacerbation-like disease in a model of cigarette smoke-induced pulmonary inflammation. *J Inflamm (Lond)*. 2013;10:P33.
8. Roca M, Verduri A, Corbetta L, Clini B, Fabbri LM, Beghe B. Mechanism of acute exacerbations of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:510-21.
9. Antuz B, Harnasi G, Drozdovszky O, Barta I. Monitoring oxidative stress during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations using malondialdehyde. *Respirology*. 2013;19:74-9.
10. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12:543-59.
11. Desai U, Gothi D, Joshi JM. COPD exacerbation: clinical management options. *Indian Journal of Clinical Medicine*. 2012;3:1-15.

12. Adikwu E, Deo O. Hepatoprotective effect of vitamin C (ascorbic acid). *Pharmacology & Pharmacy*. 2013;4:84-92.
13. Anitra CC, Margreet C M. Synthetic or food derived vitamin C are they equally bioavailable? *Nutrients*. 2013;5:4284-304.
14. Carcamo JM, Pedraza A, Ojeda OB, Zhang B, Sanchez R, Golde DW. Vitamin C is kinase inhibitor: dehydroascorbic acid anhibits IK β α kinase β . *Mol Cell Biol*. 2004;8:6645-52.
15. Vijayan VK. Chronic obstructive pulmonary disease. *Indian Journal of Medical Research*. 2013;137:251-69.
16. Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Thorac Soc*. 2007;4:512-21.
17. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8:1281-90.
18. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TMA, Bllello JA, Hagan GW, et al. Use plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:867-74.
19. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med*. 2013;11:1-10.
20. Mikirova N, Rogera A, Casciari J, Taylor P. Effect of high dose intravenous ascorbic acid on the level of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Research in Inflammation*. 2012;1:26-32.
21. Moraes MR, Costa AC, Correx KS, Kipnis APJ, Rabahi MF. Interleukin-6 and interleukin-8 blood level's poor association with the severity and clinical profile of ex-smokers with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;4:735-43.
22. Ge M, O'Reilly A, Baillie N, Twentyman G, Sturt J, Fitzpatrick M, et al. Vitamin C: evidence, application and commentary. *New Zeal Fam Physician*. 2008;35:312-8.
23. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr*. 2003;22:18–35.
24. Singh Z, Karthigesu IP, Singh P, Kaur R. Use of malondialdehyde as a biomarker for assessing oxidative stress in different disease pathologies: a review. *Iranian J Publ Health*. 2014;43:7-16.
25. Tug T, karatas F, Terzi SM. Antioksidant vitamins (A, C and E) and malondialdehyde levels in acute exacerbation and stable periods of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Invest Med*. 2004;27:123-8.

Korelasi Faal Hemostasis dengan Tumor Marker Pada Pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil dengan Kemoterapi

Ganda M. Leonard Samosir¹, Parluhutan Siagian¹, Putri Chairani Eyanor²

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

²Unit Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Sumatera Utara

Abstrak

Latar Belakang: Terdapat aktivitas subklinis berupa koagulasi dan fibrinolisis pada pasien dengan kanker paru. Peningkatan nilai parameter hemostatis sering dijumpai pada pasien kanker paru yang berhubungan dengan prognosis kanker paru. Pada praktek onkologi, penggunaan serum tumor marker berguna dalam mendiagnosa dan menentukan jenis patologi dari kanker paru. Tumor marker dapat merefleksikan stage kanker paru dan prognosinya. Tujuan dari penelitian ini untuk menilai korelasi antara kedua parameter tersebut pada pasien kanker paru bukan sel kecil dengan kemoterapi.

Metode: Penelitian ini merupakan observasional analitik dengan desain potong lintang. Penelitian dilakukan di RSUP Haji Adam Malik, Medan pada 1 Januari 2015 sampai dengan 31 Mei 2016. Pemeriksaan darah faal hemostasis (PT, INR, APTT, TT, D-dimer) dan serum tumor marker (CEA, Cyfra21-1, NSE) dilakukan pada 41 pasien kanker paru bukan sel kecil sebelum kemoterapi siklus pertama dan setelah menjalani 4 atau 6 siklus kemoterapi.

Hasil: Penelitian ini mengikutsertakan 41 pasien kanker paru bukan sel kecil (31 adenocarcinoma, 10 karsinoma sel skuam), 35 laki-laki (85,4%) dan 3 wanita (14,6%) dengan rerata umur 56,7 tahun. Semua pasien diberikan platinum based therapy sebagai pedoman kemoterapi lini pertama (gemcitabin dan karboplatin pada 27 pasien, paklitaksel dan karboplatin pada 10 pasien, vinorelbin dan karboplatin pada 4 pasien). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna dari nilai parameter hemostasis terhadap nilai serum tumor marker sebelum dan sesudah kemoterapi. Terdapat korelasi negatif yang tidak bermakna dari nilai parameter hemostasis terhadap nilai serum tumor marker pada pasien kanker paru bukan sel kecil setelah kemoterapi.

Kesimpulan: Terdapat korelasi negatif yang tidak bermakna dari nilai parameter hemostasis terhadap nilai serum tumor marker pada pasien kanker paru bukan sel kecil setelah kemoterapi. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 33-38)

Kata Kunci: faal hemostasis, serum tumor marker, kanker paru bukan sel kecil

Correlation of Hemostatic Parameter with Lung Tumor Marker in Non-Small Cell Lung Cancer Patient with Chemotherapy

Abstract

Backgrounds: There is a subclinical activation of coagulation and fibrinolysis system in patient with lung cancer. Alterations in hemostatic system are seen frequently in lung cancer correlated with the prognosis of disease. In oncology practice, the use of tumor markers may be helpful in the diagnosis and pathologic classification of tumors. Tumor marker may reflect both, stage of the disease and prognosis. Aim of this research is to assess the correlation of these parameters in patient non-small cell lung cancer with chemotherapy.

Methods: This research is an analytic observational with a cross sectional design. The research was conducted at RSUP Haji Adam Malik, Medan from January 1, 2015 to May 31, 2016. Blood test examination was performed to measure the hemostatic parameter (PT, INR, APTT, TT, D-dimer) and serum tumor marker (CEA, Cyfra21-1, NSE) of 41 non-small cell lung cancer patients before first cycle of chemotherapy and after fourth or sixth cycles of chemotherapy.

Results: The study comprised 41 patients of non-small cell lung cancer (31 adenocarcinoma, 10 squamous cell carcinoma). There were 35 men (85,4%) and 3 women (14,6%) with mean age of 56,7 years. For all patients, we give a platinum based therapy as first line chemotherapy (gemcitabine and carboplatin regimen in 27 patients, paclitaxel and carboplatin in 10 patients, vinorelbine and carboplatin in 4 patients). There is no significant difference of hemostatic parameter and serum tumors marker values before chemotherapy against after chemotherapy values. And there is a weak negative correlation of hemostatic parameter against serum tumor marker on non-small cell lung cancer patients with chemotherapy.

Conclusion: There is a weak negative correlation of hemostatic parameter against serum tumor marker in non-small cell lung cancer patients with chemotherapy. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 33-38)

Keywords: hemostatic parameter, serum tumor marker, non-small cell lung cancer

Korespondensi: Ganda M. Leonard Samosir

Email: gandaleonardsamosir@gmail.com

PENDAHULUAN

Prevalensi kanker paru di negara maju sangat tinggi, di USA tahun 1999 sampai 2012 dilaporkan terdapat 1 juta kasus baru setiap tahunnya dengan 582.000 kematian Di Inggris prevalensi kejadiannya mencapai 40.000/tahun, sedangkan di Indonesia menduduki peringkat 4 kanker terbanyak, di RS. Kanker Dharmas Jakarta tahun 1998 menduduki urutan ke-3 sesudah kanker payudara dan leher rahim.^{1,2}

Penyakit keganasan dalam perkembangannya dapat menyebabkan terjadinya perdarahan atau thrombosis. Peningkatan hemostatik cukup sering terjadi pada pasien kanker dan tingkat koagulasi dan aktivasi fibrinolisis ditemukan berhubungan dengan progresivitas penyakit tumor itu sendiri. Pengeluaran sel tumor dan begitu juga faktor-faktor koagulasi secara langsung menyebabkan aktifnya jalur koagulasi dan formasi dari thrombin atau aktivasi plasminogen yang mengaktifasi sistem fibrinolisis. Thrombin membentuk formasi fibrin yang mana akan menjadi *growth factor* dari sel tumor dan memfasilitasi angiogenesis dari tumor.³

Tumor marker digunakan untuk skrining dan deteksi awal kanker dan juga untuk memonitoring terapi kanker paru, terutama pasien stadium lanjut. Jika penanda tumor yang diperiksa spesifik dengan jenis kanker paru akan sangat mudah untuk mengetahui respon terapi daripada harus melakukan pemeriksaan radiologi yang biasanya membutuhkan harga yang relatif mahal.^{4,5}

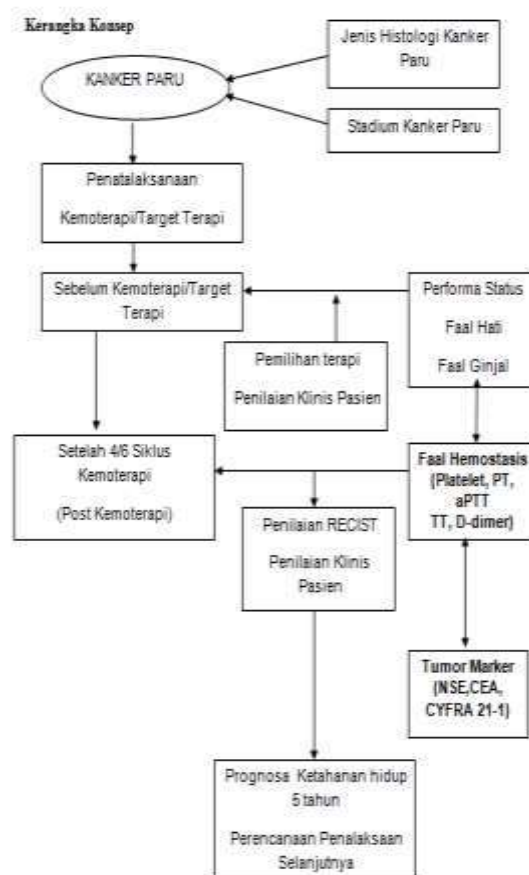
Dengan terjadinya aktivitas koagulasi pada pasien-pasien kanker paru terutama pada pasien kanker paru bukan sel kecil (KPBSK) dan kemampuan serum tumor marker menambah kecurigaan terhadap kanker dan memprediksi prognosis kanker dengan kemoterapi sehingga peneliti ingin menilai korelasi antara kedua parameter ini pada pasien KPBSK yang menjalani kemoterapi.

METODE

Penelitian ini dilakukan di RSUP Haji Adam Malik, Medan dalam kurun waktu 17 bulan dimulai pada 1 Januari 2015 sampai dengan 31 Mei 2016.

Penelitian ini merupakan studi analitik dengan desain *one group pretest-posttest* untuk mengetahui perbedaan dan hubungan antara faal pendarahan (parameter hemostatis) dan tumor marker pada pasien KPBSK dengan kemoterapi, serta menghitung kekuatan korelasi keduanya.

Sebanyak 41 orang penderita KPBSK yang ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, gambaran foto toraks dan pemeriksaan CT scan toraks dengan kontras, kemudian dilakukan pemeriksaan sitologi maupun histopatologi melalui tindakan bronkoskopi untuk mendapatkan sedian sel yang nantinya akan menentukan jenis kanker paru.



Gambar 1. Kerangka Konsep

Seluruh subjek akan dilakukan pemeriksaan darah sebelum kemoterapi pertama (sebelum bulan pertama kemoterapi) dan pada akhir kemoterapi (bulan ke-4 atau bulan ke-6). Pemeriksaan darah yang dilakukan berupa pemeriksaan faal hemostatis dan tumor marker KPBSK yaitu PT, INR, APTT, TT, D-dimer dan NSE, Cyfra 21-1, CEA seperti pada Gambar 1.

Hasil penelitian dianalisis menggunakan software SPSS dengan melakukan uji normalitas terlebih dahulu, kemudian dilakukan uji komparatif data sebelum dan setelah kemoterapi yang dilanjutkan dengan uji korelasi. Dengan uji diatas akan diketahui apakah data-data diatas memiliki asosiasi ataupun hubungan dan seberapa kuat hubungan masing-masing variabel.

HASIL

Sebanyak 41 subjek mengikuti penelitian ini, di mana subjek laki-laki lebih banyak dari perempuan yaitu sebanyak 35 subjek (85,4%) laki-laki dibanding dengan 6 subjek wanita (14,6%). Rerata usia subjek adalah 56,7 tahun, terdiri dari 29 subjek (70,7%) berusia 40-60 tahun, 12 subjek (29,3%) berusia >60 tahun dan tidak ada subjek berusia <40 tahun. Sebanyak 25% subjek memiliki kanker jenis sel skuamous dan 75% memiliki kanker jenis adenokarsinoma dengan rincian stage I-II sebanyak 3 subjek (7,3%), stage III sebanyak 15 subjek (36,6%) dan stage IV sebanyak 23 subjek (56,1%).

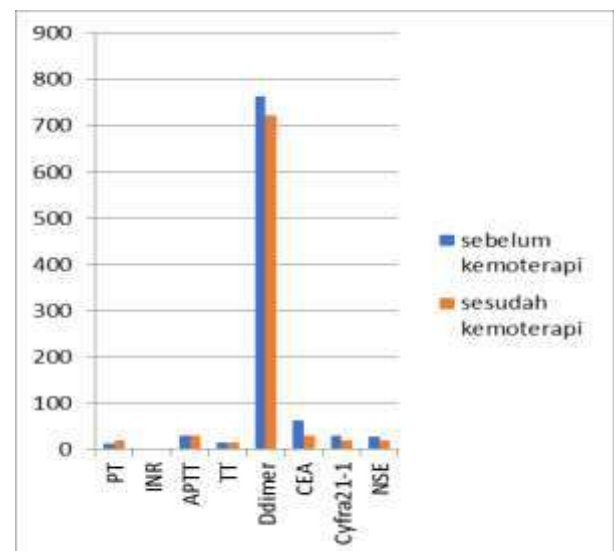
Tabel 1. Distribusi Frekuensi pasien berdasarkan karakteristik

Kategori	N	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	35	85,4
Perempuan	6	14,6
Usia		
<40 Tahun	0	0,0
40-60Tahun	29	70,7
>60 Tahun	12	29,3
Jenis Sel Tumor		
Adenokarsinoma	31	75,6
Karsinoma sel skuamous	10	24,4
Stage		
I-IIb	3	7,3
IIIa-IIIb	15	36,6
IV	23	56,1
Riwayat Merokok		
Merokok	35	85,4
Tidak pernah merokok	6	14,6
Indeks Brinkman		
Ringan	0	0
Sedang	3	7,3
Berat	32	78,1
Jenis Kemoterapi		
Gemcitabin dan Karboplatin	27	65,9
Paklitaksel dan Karboplatin	10	24,4
Vinorelbin dan Karboplatin	4	9,8

Terdapat 35 subjek (85,5%) sebelumnya pernah merokok dan 6 subjek (14,6%) tidak pernah merokok. Berdasarkan Indeks Brinkman, kategori sedang berjumlah 3 subjek (7,3%) dan kategori berat berjumlah 32 subjek (78,1%). Jenis kemoterapi yang

digunakan adalah kemoterapi lini pertama dengan *platinum based therapy* dengan Gemcitabin dan Karboplatin pada 27 subjek (65,9%), Paklitaksel dan Karboplatin pada 10 subjek (24,4%) serta Vinorelbin dan Karboplatin pada 4 subjek (9,8%) seperti pada Tabel 1.

Dari pemeriksaan parameter hemostasis sebelum kemoterapi, diperoleh rerata nilai PT=13,3, INR=0,96, APTT=30,3, TT=14,56, D-dimer=763,6, CEA=62,66, Cyfra 21-1=29,51 dan NSE=27,90. Sedangkan hasil pemeriksaan hemostasis parameter setelah kemoterapi diperoleh rerata nilai rerata PT=14,9, INR=1,06, APTT=30,6, TT=15,4, D-dimer=721,6, CEA=30,56, Cyfra 21-1=19,2 dan NSE=19,84. Perbandingan rerata nilai parameter hemostasis dan serum tumor marker dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Perbandingan Rerata Nilai Parameter Hemostasis dan Serum Tumor Marker Sebelum dan Sesudah Kemoterapi

Berdasarkan hasil Uji *Mann-Whitney* pada Tabel 2, diketahui bahwa nilai parameter hemostasis dan serum tumor marker yang berbeda bermakna secara statisti sebelum dan sesudah kemoterapi adalah PT, INR, D-dimer dan NSE.

Tabel 2. Parameter Hemostasis dan Serum Tumor Marker

Nilai Parameter	P
PT	0,01*
INR	0,02*
APTT	0,82
TT	0,28
D-dimer	0,04*
CEA	0,85
Cyfra 21-1	0,69
NSE	0,02*

Ket: *bermakna secara statistik ($P < 0,05$)

Dari uji korelasi *Spearman* diperoleh bahwa tidak ada satupun yang berkorelasi bermakna secara statistik dengan rentang nilai koefisien korelasi (-0,4980) – 0,270 seperti pada Tabel 3.

Tabel 3. Korelasi antara Nilai Parameter Hemostasis terhadap Tumor Marker Pada Pasien KPBSK dengan Kemoterapi

Nilai Parameter		CEA	NSE	Cyfra 21-1
PT	Koef. Korelasi	-0,233	-0,298	-0,480
	P	0,143*	0,059*	0,768*
INR	Koef. Korelasi	-0,237	-0,228	-0,010
	P	0,136*	0,152*	0,951*
APTT	Koef. Korelasi	-0,195	-0,135	0,138
	P	0,221*	0,401*	0,391*
TT	Koef. Korelasi	-0,069	-0,027	0,270
	P	0,669*	0,865*	0,088*
D-dimer	Koef. Korelasi	-0,178	-0,047	-0,048
	P	0,264*	0,769*	0,766*

Ket: *Uji korelasi *Spearman*

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini ditemukan sebanyak 85% dari subjek berjenis kelamin laki-laki dan memiliki reraata usia 57 tahun. Hal ini sesuai dengan beberapa literatur dan penelitian sebelumnya yang menyebutkan prevalensi tumor paru lebih tinggi pada laki-laki dan memiliki rata-rata usia diatas 40 tahun. Berdasarkan jenis sel kanker, jenis adenokarsinoma mencapai 75% dari seluruh subjek, dan 25% lainnya memiliki jenis sel skuamous. Pada beberapa penelitian sebelumnya juga menyebutkan prevalensi jenis kanker sel adeno lebih tinggi dari sel skuamous.⁴

Pada penelitian ini, disebutkan PT, INR, D-dimer dan NSE terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai sebelum kemoterapi dibandingkan dengan setelah kemoterapi ($P < 0,05$). Namun, pada variabel APTT, TT, CEA dan Cyfra 21-1 diketahui tidak terdapat perbedaan nilai yang bermakna pada nilai sebelum dan sesudah kemoterapi ($P > 0,05$). Korelasi antara PT dengan tumor marker memberikan hubungan terbalik yang lemah pada nilai CEA, NSE dan hubungan yang moderat pada Cyfra 21-1 dengan nilai P tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang nyata antara nilai PT dengan nilai tumor marker pasien sesudah kemoterapi. Hasil ini sesuai dengan penelitian oleh Faruk pada pasien dengan kanker yang menjalani kemoterapi menyebutkan PT akan

memanjang pada keadaan kanker stadium lanjut,⁶ dan sebagai respon kemoterapi serum tumor marker akan menurun.⁵

Korelasi antara INR dengan tumor marker memberikan hubungan terbalik yang lemah pada nilai CEA, NSE dan Cyfra 21-1 dengan nilai P tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang nyata antara nilai INR dengan nilai tumor marker pasien sesudah kemoterapi. Hasil ini sesuai dengan penelitian oleh Faruk pada pasien dengan kanker yang menjalani kemoterapi menyebutkan INR akan memanjang pada keadaan kanker stadium lanjut dan sebagai respon kemoterapi serum tumor marker akan menurun⁶, dan penelitian di Amerika Serikat juga menyebutkan INR meningkat setelah pemberian kemoterapi lini pertama pada pasien-pasien kanker payudara⁷.

Korelasi antara APTT dengan tumor marker memberikan hubungan terbalik yang lemah pada nilai CEA dan NSE dengan nilai P tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang nyata antara nilai APTT dengan nilai tumor marker pasien sesudah kemoterapi. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya pada pasien dengan kanker yang menjalani kemoterapi menyebutkan APTT akan memanjang pada keadaan stadium lanjut dengan kemoterapi,^{6,8} dan sebagai respon kemoterapi serum tumor marker akan menurun.⁵

Korelasi APTT dengan Cyfra 21-1 memberikan hubungan lurus yang lemah dengan nilai P tidak bermakna. Hal ini dikarenakan Cyfra 21-1 adalah marker yang kuat terhadap kanker paru tetapi marker ini tidak memiliki nilai korelasi yang kuat pada salah satu jenis histologi kanker paru, tetapi ada penelitian lain menyebutkan marker ini memiliki korelasi pada jenis histologi karsinoma sel skuamous. Pada penelitian ini disebutkan bahwa jenis karsinoma skuamous sel cukup sedikit.^{5,9}

Korelasi antara TT dengan tumor marker memberikan hubungan terbalik yang kurang berarti pada nilai CEA dan NSE, dengan nilai P tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang nyata antara nilai TT dengan nilai tumor marker pasien sesudah kemoterapi. Hasil ini

sesuai dengan penelitian sebelumnya pada pasien dengan kanker yang menjalani kemoterapi menyebutkan TT akan memanjang pada keadaan stadium lanjut dan sebagai respon kemoterapi serum tumor marker akan menurun.⁶ Korelasi TT dengan Cyfra 21-1 memberikan hubungan lurus yang lemah dengan nilai *P* tidak bermakna. Diketahui bahwa Cyfra 21-1 adalah marker yang kuat terhadap kanker paru tetapi marker ini tidak memiliki nilai korelasi yang kuat pada salah satu jenis histologi kanker paru, tetapi ada penelitian lain menyebutkan marker ini memiliki korelasi pada jenis histologi karsinoma sel skuamous. Pada penelitian ini disebutkan bahwa jenis karsinoma skuamous sel cukup sedikit.^{5,9}

Korelasi antara D-dimer dengan tumor marker memberikan hubungan terbalik yang lemah pada nilai CEA. Selain itu, hubungan D-dimer kurang berarti dengan NSE dan Cyfra 21-1 dengan nilai *P* tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang nyata antara nilai D-dimer dengan nilai tumor marker pasien sesudah kemoterapi. Hasil ini sesuai dengan penelitian di Turki pada pasien dengan kanker yang menjalani kemoterapi menyebutkan D-dimer akan memanjang pada keadaan stadium lanjut dan bila ditemukannya adanya tanda-tanda metastase dan sebagai respon kemoterapi serum tumor marker akan menurun.^{5,10}

Pasien kanker yang menjalani kemoterapi akan beresiko meningkatnya kejadian koagulasi 16% dan komplikasi tromboemboli akan meningkat pada 3 bulan pertama kemoterapi.⁷ Beberapa literatur juga menyebutkan bahwa kemoterapi akan memperpanjang PT, APTT dan meningkatkan D-dimer setelah kemoterapi dan membaik setelah 7 hari dan kembali seperti sebelum terapi 2 bulan setelah siklus kemoterapi selesai. Penurunan sintesa antikoagulan oleh hati dan penurunan fibrinolisis oleh beberapa jaringan dapat terjadi selama kemoterapi.⁸ Disimpulkan bahwa adanya hubungan terbalik pada kedua variabel ini.

KESIMPULAN

Dari 41 pasien KPBSK yang dilakukan kemoterapi di RSUP H. Adam Malik, Medan diketahui

jenis kelamin terbanyak adalah laki laki dengan rerata usia subjek 56,7 tahun dengan 35 subjek diantaranya adalah perokok. Jenis histologi terbanyak adalah adenokarsinoma dengan jenis kemoterapi yang banyak digunakan adalah lini pertama dengan *platinum based therapy* menggunakan Gemitabin dan Karboplatin. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada nilai faal hemostasis dan serum tumor marker sebelum dan sesudah kemoterapi siklus 4 atau 6. Terdapat korelasi negatif yang tidak bermakna pada nilai faal hemostasis dan serum tumor marker. Hasil yang berbeda terlihat antara APTT dengan Cyfra 21-1 dan TT dengan Cyfra 21-1 dan NSE dengan korelasi positif yang bermakna.

Disarankan agar dilakukannya penelitian baru yang mampu menjelaskan korelasi parameter hemostasis terhadap tumor marker berdasarkan jenis kelamin, usia, jenis histologi sel dan jenis kemoterapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Buku ajar Penyakit Dalam FK UI: Dasar-dasar hemostasis dan thrombosis pada kanker. Jakarta: FK UI; 2006
2. U.S. Cancer Statistics-working Group. United State Cancer statistics 1999-2012: incidence and mortality web-based report. Atlanta: Center of diseases Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2015. Available at: www.cdc.gov/uscs
3. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. J Thromb Haemost. 2013;11:223-33.
4. Stieber P, Nap M. National academy of clinical biochemistry guidelines for the use of tumor markers in lung cancer. NACB: Practice Guidelines And Recommendations For Use Of Tumor Markers In The Clinic Lung Cancer (Section 3P); 2006
5. Molina R, Filella X, Augé JM, Fuentes R, Bover I, Rifa J, et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis:

comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumour Biol.* 2003;24:209-18.

6. Tas F, Kilic L, Serilmez M, Keskin S, Sen F, Duranyildiz D. Clinical and prognostic significance of coagulation assays in lung cancer. *Respir Med.* 2013;107:451-7.
7. Anthony Letai, David J Kuter. *Cancer, Coagulation and anticoagulation.* Boston: Hematology Oncology Departement; 1999.
8. Kvolik S, Jukic M, Matijevic M, Marjanovic K, Glavas-Obrovac L. An overview of coagulation disorders in cancer patients. *Surg Oncol.* 2010;19:e33-46.
9. Mumbarkar PP, Raste AS, Ghadge MS. Significance of tumor markers in lung cancer. *Indian J Clin Biochem.* 2006;21:173-6.
10. Komurcuoglu B, Ulusoy S, Gayaf M, Guler A, Ozden E. Prognostic Value of Plasma D-Dimer Levels in Lung Carcinoma. *Tumori Journal.* 2011;97:743-8.

Pengaruh Azitromisin Dosis Rendah Terhadap Lama Waktu Perbaikan Klinis, Kadar IL-8 dan Neutrofil Sputum Penderita Pneumonia

Leonardo H. Simandjuntak, Reviono, Harsini

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

Abstrak

Latar Belakang: Pneumonia merupakan inflamasi akut parenkim paru yang disebabkan oleh mikroorganisme. Inflamasi yang terjadi merupakan respons imun penting saat terjadinya infeksi bakteri. Respons imun yang terjadi akan menginduksi makrofag alveolar mengeluarkan IL-8 yang memediasi perpindahan neutrofil ke dalam alveolar untuk mengeluarkan reactive oxygen species (ROS) dan protease. Azitromisin dosis rendah memiliki efek antiinflamasi yang digunakan pada penyakit inflamasi kronis di paru sehingga penggunaannya pada pneumonia menarik untuk dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian azitromisin dosis rendah terhadap lama waktu perbaikan klinis, kadar IL-8 dan neutrofil sputum penderita pneumonia.

Metode: Penelitian ini adalah uji klinis eksperimental dengan pretest and post-test design. Subjek penelitian adalah pasien pneumonia yang dirawat di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Juli – Agustus 2016. Sampel diambil secara consecutive sampling sebanyak 30 pasien. kelompok perlakuan (n=15) mendapatkan terapi tambahan azitromisin 250 mg/hari dan kelompok kontrol (n=15) mendapat tambahan plasebo.

Hasil: Pemberian azitromisin dosis rendah secara statistik bermakna menurunkan kadar IL-8 (penurunan = $-90,31 \pm 89,30$; $P=0,002$) dan Neutrofil sputum (penurunan = $-35,73 \pm 25,25$; $P=0,0001$) pasien pneumonia. Terdapat perbedaan bermakna secara statistik ($P=0,0001$) terhadap lama waktu perbaikan klinis antara kelompok perlakuan ($3,87 \pm 0,64$ hari) dan kontrol ($5,60 \pm 0,91$ hari).

Kesimpulan: Penambahan azitromisin 250 mg/hari selama rawat inap menyebabkan penurunan kadar IL-8 serum, Neutrofil sputum, dan berpengaruh terhadap lama waktu perbaikan klinis penderita pneumonia. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 39-47)

Kata kunci: azitromisin dosis rendah, pneumonia, IL-8 serum, neutrofil sputum, lama waktu perbaikan klinis

Effect of Low Dose Azithromycin Towards The Long Period of Clinical Improvement, Level of IL-8 And Sputum Neutrophil of Pneumonia Patients

Abstract

Backgrounds: Pneumonia is an acute inflammation of the lung parenchyma caused by microorganisms. Inflammation is an immune response that occurs when bacterial infection. The immune response that occurs will induce alveolar macrophages secrete IL-8 which mediates the movement of neutrophils into the alveolar to release reactive oxygen species (ROS) and protease. Low-dose azithromycin has anti-inflammatory effects that are used on a chronic inflammatory disease of the lung, so its use in pneumonia interesting to do. This study aimed to determine the effect of low-dose azithromycin towards the long period of clinical improvement, level of IL-8 and sputum neutrophil of pneumonia patients.

Method: This research is an experimental study with pretest and post-test design. Subjects were patients with pneumonia who were treated at the Hospital Dr. Moewardi Surakarta in July - August 2016. Samples were taken by consecutive sampling as many as 30 patients. treatment group (n = 15) received additional therapy of azithromycin 250 mg / day and the control group (n = 15) received additional placebo.

Result: Supplementation of low-dose azithromycin was significantly reduced levels of IL-8 (reduction = -90.31 ± 89.30 ; $P=0.002$) and sputum neutrophil (reduction = -35.73 ± 25.25 ; $P=0.0001$) in pneumonia patients. There is a statistically significant difference ($P=0.0001$) of the long period of clinical improvement between treatment groups (3.87 ± 0.64 days) and control (5.60 ± 0.91 days).

Conclusion: Supplementation 250 mg/day of azithromycin during hospitalization led to decreased levels of IL-8 serum, sputum neutrophil, and affect the long period of clinical improvement in pneumonia patients. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 39-47)

Keywords: low-dose azithromycin, pneumonia, IL-8, sputum neutrophil, long period of clinical improvement

Korespondensi: Leonardo H. Simandjuntak

Email: leoaudryo@gmail.com

PENDAHULUAN

Pneumonia merupakan penyakit infeksi saluran napas bawah yang banyak terjadi dan menjadi penyebab kematian dan kesakitan terbanyak di dunia. Infeksi saluran napas bawah termasuk pneumonia komunitas menduduki urutan ke-3 dari 30 penyebab kematian di dunia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) mendefinisikan pneumonia sebagai suatu peradangan parenkim paru disebabkan mikroorganisme selain *Mycobacterium tuberculosis* yang bersifat akut.¹

Data dari beberapa rumah sakit di Indonesia tahun 2012 menunjukkan bahwa penyebab terbanyak pneumonia komunitas di ruang rawat inap dari bahan sputum adalah kuman gram negatif seperti *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* dan *Pseudomonas aeruginosa*.¹ Holter dkk melakukan pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) pada 267 pasien rawat inap pneumonia komunitas untuk mencari etiologi CAP dengan hasil terbanyak yaitu *Streptococcus pneumoniae*.²

Inflamasi akut yang terjadi pada pneumonia adalah respons imun yang penting saat terjadinya infeksi bakteri. Bakteri patogen mengeluarkan produk yang disebut *pathogen associated molecular pattern* (PAMP) untuk dikenali oleh *pattern recognition receptors* (PRRs) seperti *toll like receptor* (TLR) yang terdapat di permukaan makrofag alveolar, hal ini akan menginduksi produksi sitokin proinflamasi seperti *tumour necrosis factor- α* (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) dan kemokin seperti Interleukin-8 (IL-8). Mediator inflamasi akan bekerja pada jaringan target termasuk pembuluh darah paru untuk menginduksi ekstrasvasi neutrofil ke jaringan.³

Pertumbuhan mikroorganisme di paru tidak akan terjadi dalam keadaan sehat, apabila terjadi ketidakseimbangan antara daya tahan tubuh, mikroorganisme dan lingkungan menyebabkan mikroorganisme masuk sampai menimbulkan penyakit. Risiko terjadinya infeksi di paru tergantung pada kemampuan mikroorganisme untuk mencapai dan merusak permukaan epitel saluran napas. Mikroorganisme memiliki beberapa cara dalam

mencapai permukaan saluran napas, yaitu melalui inokulasi langsung, penyebaran melalui pembuluh darah, inhalasi bahan aerosol dan kolonisasi pada permukaan mukosa. Kolonisasi merupakan cara mikroorganisme untuk mencapai permukaan saluran napas yang terbanyak.⁴

Bakteri gram negatif memiliki membran luar yang tidak dimiliki oleh bakteri gram positif. Membran luar memiliki peran utama untuk melindungi bakteri dari lingkungan luar dan stabilisasi membran dalam. Bakteri gram negatif memiliki lapisan peptidoglikan yang tipis. Membran luar memiliki lapisan lipid yang disebut lipid A. Lipopolisakarida (LPS) merupakan komponen utama dari membran luar bakteri dan senyawa penting yang menentukan kelangsungan hidup bakteri. Lipopolisakarida terdiri dari tiga bagian berbeda yaitu lipid A, inti (*core*) yang terdiri dari dua atau lebih 2-keto-3-deoksi asam oktanoat (KDO) terkait dengan lipid A dan antigen O.^{5,6}

Lipopolisakarida akan berikatan dengan protein membentuk *lipopolysaccharide binding protein* (LBP) yang dapat langsung mengaktifkan sistem imun seluler dan humoral. *lipopolysaccharide binding protein* akan bereaksi dengan makrofag alveolar melalui TLR4 dengan perantara reseptor CD14, selanjutnya sinyal melalui *myeloid differentiation primary response gene 88* (MyD88) menginduksi aktivasi *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B) makrofag dan mengekspresikan berbagai macam sitokin proinflamasi yaitu *tumour necrosis factor- α* (TNF- α), IL-1 β , IL-6 dan IL-8.⁷ Interleukin-8 sebagai kemoatraktan meningkatkan adhesi neutrofil dengan sel endotel dan menyebabkan migrasi neutrofil ke dalam alveoli. Neutrofil akan bermigrasi dan mengeluarkan enzim protease, defensin, hidrogen peroksida yang akan membunuh bakteri.^{8,9}

Eksotoksin yang diproduksi oleh bakteri gram positif bertindak sebagai superantigen, disamping itu bakteri gram positif mengandung sejumlah komponen dinding sel yang imunogenik seperti *lipoteichoic acid* (LTA). Superantigen dapat merusak integritas membran sel imun secara langsung. Eksotoksin yang berperan sebagai superantigen tidak seperti antigen lain, superantigen berikatan

langsung dengan bagian terluar molekul MHC II pada APC dan rantai β ($V\beta$) dari reseptor sel T (TCR) yang akan mengaktivasi sel T untuk mengeluarkan substansi dari T-helper 1 (Th1) yaitu IFN- γ , IL-2 dan IL-12. Interferon- γ mengaktifkan makrofag untuk meningkatkan fagositosis dan mengeluarkan TNF- α , IL-1 β , IL-6 dan IL-8. Aktivasi sel T juga mengeluarkan substansi sel Th2 untuk meregulasi antibodi dalam melawan organisme ekstraseluler. Limfosit Th2 akan mengekspresikan IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10. Dalam keadaan normal sitokin yang dihasilkan oleh Th1 dan Th2 akan selalu membuat keseimbangan, adakalanya saling memacu tetapi juga saling menghambat.^{7,10,11}

Migrasi neutrofil dari kapiler paru ke alveoli harus melalui endotel pembuluh darah yang memakan waktu 2-5 menit dan basal membran yang membutuhkan waktu lebih lama (5-15 menit). Selektin, integrin dan kemokin bekerja bersama untuk mengatur interaksi leukosit-endotel yang diperlukan dalam migrasi neutrofil ke jaringan. Proses migrasi neutrofil memiliki beberapa tahapan yaitu menggulir, aktivasi, adhesi dan migrasi.¹² Neutrofil menggulir atas pengaruh ikatan antara selektin dan endotel dengan musin pada permukaan neutrofil. Kemokin (IL-8) di produksi oleh makrofag setelah terpajan bakteri patogen, peningkatan kemokin akan menyebabkan peningkatan afinitas integrin. Integrin adalah molekul adhesi yang terdiri dari rantai α dan β . Rantai β (CD18) diekspresikan oleh neutrofil dan berpasangan dengan rantai α (CD11). Molekul CD11/CD18 mengikat ligan termasuk *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). kemokin yang dilepaskan ke permukaan sel endotel akan berikatan dengan reseptor spesifik yang terdapat di permukaan neutrofil. Interleukin-8 memacu perubahan integrin.^{12,13}

Aktivitas antiinflamasi dari azitromisin dicapai melalui penghambatan produksi neutrofil dan kemoatraktan (IL-8). Sitokin dan kemokin merupakan regulator kunci dari respons inflamasi yang terdiri dari komponen proinflamasi (TNF- α , GM-CSF, IL-1, IL-6, IL-8 dan IFN) dan antiinflamasi (IL-10). Azitromisin, eritromisin, klaritromisin dapat menurunkan produksi

dan sekresi IL-8 oleh makrofag alveolar dengan cara menghambat Nf- κ B. Azitromisin terbukti menghambat kemotaksis dan infiltrasi neutrofil ke dalam saluran napas, menekan sintesis dan sekresi mukus dengan menghambat ekspresi gen *muc5ac*.^{14,15}

Pengobatan pneumonia terdiri atas antibiotik dan pengobatan suportif. Pemberian antibiotik pada penderita pneumonia sebaiknya didasarkan pada data mikroorganisme dan hasil uji kepekaan. Pemberian terapi tambahan seperti antiinflamasi ditujukan untuk mempercepat pebaikan klinis Penderita dan diharapkan dapat menurunkan mortalitas.^{4,16}

METODE

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta bulan Juli 2016 sampai memenuhi jumlah subjek sampel. Metode yang dilakukan adalah uji klinis eksperimental dengan *pretest and post-test design*. Sampel diambil secara *consecutive sampling*. Sampel terdiri dari 30 penderita pneumonia terdiri dari kelompok perlakuan (n=15) mendapatkan terapi tambahan azitromisin 250 mg/hari dan kelompok kontrol (n=15) mendapat terapi empirik ditambah plasebo selama perawatan.

Kriteria inklusi adalah penderita pneumonia komunitas, HCAP, umur lebih dari 18 tahun, sepsis, bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah Penderita *Hospital acquired pneumonia* pneumonia nosokomial, pasien dalam pengobatan menggunakan azitromisin, gangguan fungsi ginjal akut/kronik, penyakit infeksi selain pneumonia, hamil dan menolak berpartisipasi. Kriteria diskontinyu terdiri dari muncul efek samping berat dari azitromisin selama penelitian, meninggal dunia selama *follow up* dan mengundurkan diri.

Penderita pneumonia yang datang ke RSUD Dr. Moewardi, Solo dan dirawat sebagai subjek diberikan penjelasan tentang penelitian yang akan dilakukan, selanjutnya penandatanganan lembar persetujuan jika pasien bersedia ikut penelitian. Pasien yang bersedia ikut dalam penelitian dan

memenuhi kriteria inklusi diberikan edukasi, dicatat identitasnya, riwayat penyakit, riwayat merokok dan lainnya seperti tercantum dalam formulir yang disediakan.

Data awal yang digunakan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang seperti laboratorium dan foto toraks. Derajat keparahan pada pneumonia komunitas dinilai menggunakan skoring PSI. Penderita diambil darah vena ± 3 mL untuk diperiksa kadar IL-8 serum, kemudian sputum ditampung untuk pemeriksaan neutrofil dan dicatat jam masuk perawatan. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi empirik atau definitif ditambah dengan azitromisin 250 mg/hari yang diberikan 1-2 jam sesudah makan selama perawatan dan kelompok kontrol mendapatkan terapi empirik atau definitif ditambah plasebo selama perawatan. Penderita yang mengalami perbaikan klinis, diambil darah vena kembali sebanyak 3 mL untuk diperiksa kadar IL-8 serum, neutrofil sputum, dan dihitung lama hari mencapai perbaikan klinis.

Analisis data berdistribusi normal dilakukan dengan *paired t-test* dan *independent t-test* sedangkan data berdistribusi tidak normal dilakukan dengan uji *Wilcoxon* atau uji *Mann-Whitney*.

HASIL

Penelitian dilakukan pada bulan Juli hingga Agustus 2016, dari 36 penderita pneumonia yang datang sebanyak 2 penderita masuk kriteria diskontinyu dan 4 penderita masuk dalam kriteria eksklusi sehingga tidak diikutsertakan dalam penelitian, dengan demikian jumlah penderita pneumonia yang diikutsertakan dalam penelitian sebanyak 30 orang, masing-masing 15 orang pada kelompok perlakuan dan kontrol.

Tabel 1 menunjukkan karakteristik dasar subjek penelitian. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan hasil bahwa subjek berjenis kelamin perempuan pada kelompok kontrol ada 5 orang (33.3%), dan kelompok perlakuan ada 5 orang (33.3%), subjek dengan jenis kelamin laki-laki pada kelompok kontrol ada 10 orang (66.7%) dan pada

kelompok perlakuan ada 10 orang (66.7%). Hasil uji mendapatkan nilai $P=1,000$ sehingga tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada karakteristik jenis kelamin antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Rata-rata umur (tahun) subjek pada kelompok perlakuan adalah $51,59 \pm 13,22$, sedangkan pada kelompok kontrol $56,73 \pm 13,58$. Nilai $P=0,335$ yang berarti bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara umur subjek pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Rerata kadar leukosit pada kelompok perlakuan (15660 ± 9645) dan kelompok kontrol (11366 ± 5151) dengan nilai $P=0,319$.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok		P
	Perlakuan	Kontrol	
Jenis Kelamin ^a			
Perempuan	5 (33.3%)	5 (33.3%)	1.000
Laki-laki	10 (66.7%)	10 (66.7%)	
Umur ^c	51.59 ± 13.22	56.73 ± 13.58	0.335
Riwayat Merokok ^a			
Tidak Merokok	6 (40.0%)	5 (33.3%)	0.705
Merokok	9 (60.0%)	10 (66.7%)	
IMT ^b			
<18.5	4 (26.7%)	6 (40.0%)	0.890
18.5-22.9	10 (66.7%)	6 (40.0%)	
>22.9	1 (6.7%)	3 (20.0%)	
Riwayat Perawatan ^b			
Tidak	5 (33.3%)	2 (13.3%)	0.390
Ya	10 (66.7%)	13 (86.7%)	
Leukosit ^d	15660 ± 9645	11366 ± 5151	0.319
Kultur Sputum ^a			
Acinetobacter sp	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0.977
Enterobacter cloacae	1 (6.7%)	1 (6.7%)	
Escherichia coli	1 (6.7%)	1 (6.7%)	
Klebsiella pneumonia	2 (13.3%)	2 (13.3%)	
Streptococcus mitis	1 (6.7%)	0 (0.0%)	
Pseudomonas sp	1 (6.7%)	1 (6.7%)	
Lain-lain	4 (26.7%)	3 (20.0%)	
No Growth	3 (20.0%)	5 (33.3%)	
Komorbid ^a			
Bekas TB	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0.707
Bronkiektasis	1 (6.7%)	0 (0.0%)	
DM	1 (6.7%)	0 (0.0%)	
HHD	1 (6.7%)	1 (6.7%)	
Keganasan	3 (20.0%)	4 (26.7%)	
Lain-lain	4 (26.7%)	2 (13.3%)	
PPOK	1 (6.7%)	4 (26.7%)	
Sepsis	2 (13.3%)	2 (13.3%)	

Ket: ^a=Data kategorik nominal menggunakan uji *Chi Square*; ^b=Data kategorik ordinal menggunakan uji *Mann-Whitney*; ^c=Data numerik berdistribusi normal menggunakan uji *independent t*; ^d=Data numerik tidak berdistribusi normal menggunakan uji *Mann-Whitney*

Pada variabel riwayat merokok, IMT, riwayat perawatan, leukosit, kultur sputum, dan penyakit penyerta memiliki nilai $P>0,05$, sehingga tidak ada perbedaan yang bermakna pada karakteristik dasar subjek penelitian antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol (secara statistik homogen).

Tabel 2. Perbedaan kadar IL-8 pre, post dan selisih post-pre kelompok perlakuan dan kontrol

Kelompok	IL-8 (pg/ml)			P
	Pre	Post	Post-Pre	
Perlakuan	132,36±103,47	42,05±46,33	-90,31±89,30	0,002 ^d
Kontrol	123,82±110,17	113,53±107,08	-10,29±53,47	0,307 ^d
P	0,575 ^b	0,025 ^b	0,006 ^a	

Keterangan: Hasil pengamatan kadar IL-8 dideskripsikan dengan *mean*± SD, nilai negatif pada selisih (post – pre) berarti penurunan. ^a uji beda kelompok tidak berpasangan lulus syarat normalitas (*independent sampel t test*), ^b uji beda kelompok tidak berpasangan tidak lulus syarat normalitas (*mann whitney*).^cuji beda kelompok berpasangan lulus syarat normalitas (*pair sampel t test*). ^duji beda kelompok berpasangan tidak lulus syarat normalitas (*wilcoxon rank test*). Perubahan dinyatakan bermakna apabila uji menghasilkan *P*<0,05.

Tabel 3. Perbedaan kadar neutrofil sputum pre, post dan selisih post-pre kelompok perlakuan dan kontrol

Kelompok	Neutrofil (%)			P
	Pre	Post	Post-Pre	
Perlakuan	70,67±19,01	34,93±13,56	-35,73±25,25	0,000 ^c
Kontrol	68,07±26,23	58,93±23,11	-9,13±35,48	0,336 ^c
P	0,758 ^a	0,009 ^a	0,025 ^a	

Keterangan: Hasil pengamatan kadar Neutrofil dideskripsikan dengan *mean*± SD, nilai negatif pada selisih (post – pre) berarti penurunan. ^a uji beda kelompok tidak berpasangan lulus syarat normalitas (*independent sampel t test*), ^b uji beda kelompok tidak berpasangan tidak lulus syarat normalitas (*mann whitney*).^cuji beda kelompok berpasangan lulus syarat normalitas (*pair sampel t test*). ^duji beda kelompok berpasangan tidak lulus syarat normalitas (*wilcoxon rank test*). Perubahan dinyatakan bermakna apabila uji menghasilkan *P*<0,05.

Tabel 2 menunjukkan perbedaan kadar IL-8 pre, post dan selisih post-pre kelompok perlakuan dan kontrol. Uji normalitas sebaran data kadar IL-8 pre-post antara kelompok perlakuan dan kontrol menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Sebaran data normal menggunakan *paired T test* (kelompok berpasangan) dan *independent T test* (kelompok tidak berpasangan), sebaliknya bila didapatkan sebaran data tidak normal maka digunakan uji *Wilcoxon* (berpasangan) dan uji *Mann-Whitney* (tidak berpasangan). Berdasarkan Uji *Shapiro-Wilk*, distribusi data hasil pengamatan kadar IL-8 tidak lulus syarat normalitas, sehingga uji beda kelompok tidak berpasangan dengan *Mann Whitney*, uji beda kelompok berpasangan dengan uji *Wilcoxon Rank Test*. Sedangkan selisih pre-post berdistribusi normal sehingga uji beda kelompok tidak berpasangan dengan *Independent Sampel t Test*.

Kadar IL-8 pre kelompok perlakuan didapatkan rerata 132,36±103,47 dan post rata-rata 42,05±46,33. Selisih perubahan kadar IL-8 post-pre kelompok perlakuan didapatkan mengalami penurunan rerata -90,31±89,30. Kadar IL-8 pre kelompok kontrol didapatkan rerata 123,82±110,17 dan post rerata 113,53±107,08. Selisih perubahan kadar IL-8 post-pre kelompok kontrol mengalami penurunan rerata -10,29±53,47. kelompok perlakuan mengalami penurunan rerata kadar IL-8 -90,31±89,30 yang bermakna secara statistik

(*P*=0,002), sedangkan pada kelompok kontrol juga mengalami penurunan rerata kadar IL-8 -10,29±53,47 tetapi tidak bermakna secara statistik (*P*=0,307). Perbandingan selisih penurunan tersebut menunjukkan perbedaan yang bermakna (*P*=0,006). Perbandingan hasil pengamatan kadar IL-8 post didapatkan bahwa kelompok perlakuan mendapatkan hasil rerata 42,05±46,33 lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol 113,53±107,08.

Perbedaan kadar neutrofil sputum pre, post dan selisih post-pre kelompok perlakuan dan kontrol seperti terlihat pada Tabel 3. Kadar neutrofil pre kelompok perlakuan didapatkan rerata 70,67±19,01 dan post rerata 34,93±13,56. Selisih perubahan kadar neutrofil akhir dan awal (post-pre) kelompok perlakuan didapatkan mengalami penurunan rerata -35,73±25,25. Kadar neutrofil pre kelompok kontrol didapatkan rerata 68,07±26,23 dan post rerata 58,93±23,11. Selisih perubahan kadar neutrofil (post-pre) kelompok kontrol didapatkan mengalami penurunan rerata -9,13±35,48.

Berdasarkan tabel tersebut diketahui bahwa kelompok perlakuan mengalami penurunan kadar neutrofil rata-rata (-35,73±25,25) yang bermakna secara statistik (*P*=0,0001), sedangkan pada kelompok kontrol mengalami penurunan kadar neutrofil tetapi tidak bermakna secara statistik (*P*=0,336) dengan penurunan rerata -9,13±35,48 dan perbandingan selisih penurunan tersebut

menunjukkan perbedaan yang bermakna ($P=0,025$). Perbandingan hasil pengamatan kadar neutrofil post didapatkan bahwa kelompok perlakuan mendapatkan hasil kadar neutrofil lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol ($P=0,009$).

Tabel 4. Perbandingan lama waktu perbaikan klinis antara kelompok perlakuan dan kontrol

Variabel	Perlakuan	Kontrol	P
Lama waktu perbaikan klinis	3,87±0,64	5,60±0,91	0,0001

Keterangan: Lama waktu perbaikan klinis pada kelompok perlakuan dan kontrol berdistribusi normal sehingga uji beda sampel tidak berpasangan menggunakan uji *independent sampel t test*. Perbedaan dinyatakan bermakna apabila uji menghasilkan $P<0,05$.

Tabel 4 menunjukkan perbedaan lama waktu perbaikan klinis pada kelompok perlakuan dan kontrol. Lama waktu perbaikan klinis kelompok perlakuan rerata 3,87±0,64 hari sedangkan lama waktu perbaikan klinis pada kelompok kontrol rerata 5,60±0,91. Berdasarkan tabel tersebut maka diketahui terdapat perbedaan yang bermakna lama waktu perbaikan klinis dalam hari antara kelompok perlakuan (3,87±0,64) dan kontrol (5,60±0,91), secara statistik didapat nilai $P<0,05$.

PEMBAHASAN

Penatalaksanaan pneumonia bertujuan eradikasi patogen penyebab dan menghilangkan gejala klinis dengan pemberian antimikroba sebagai terapi utama. Pertumbuhan mikroorganisme di paru tidak akan terjadi dalam keadaan sehat, apabila terjadi ketidakseimbangan antara respons imun tubuh, mikroorganisme dan lingkungan menyebabkan mikroorganisme masuk sampai menimbulkan penyakit.¹ Respons imun yang menghasilkan reaksi inflamasi untuk mengeliminasi mikroba patogen dibutuhkan untuk mengatasi infeksi, tetapi inflamasi yang berlebihan dan terus menerus terjadi dapat menyebabkan kerusakan organ.¹⁷ Pemberian antiinflamasi dalam hal ini azitromisin dosis rendah sebagai terapi tambahan diperlukan untuk menekan inflamasi yang berlebihan dan berkepanjangan.

Selama terjadinya proses inflamasi, berbagai jenis sel-sel inflamasi diaktifkan. Proses inflamasi

tersebut mengeluarkan sitokin dan mediator untuk mengatur sel-sel inflamasi. Infeksi bakteri yang menyerang pertahanan paru memicu inflamasi akut dan melibatkan imunitas bawaan dan adaptif. Sistem imun bawaan mengenali patogen melalui reseptor yang dinamakan *pattern recognition receptors* (PRRs). *Pattern recognition receptors* juga terdiri dari *nucleotide oligomerization domain* (NOD)-like receptors (NLRs) yang berfungsi sebagai regulator respons imun bawaan terhadap mikroba patogen. Stimulasi NLRs mengaktifkan protein kinase dan *nuclear factor-kappa B* (NF-κB). Aktivasi NF-κB akan memproduksi kemokin, molekul adesi dan sitokin proinflamasi. Aktivasi ini menyebabkan pelepasan Interleukin 8 (IL-8) yang menarik neutrofil ke tempat infeksi. Interleukin 8 meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada endotel kapiler, selanjutnya memediasi perpindahan neutrofil ke dalam alveolar. Neutrofil yang bermigrasi ke dalam alveolar menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS), protease dan *reactive nitrogen species* (RNS).^{7,18,19}

Azitromisin dikenal sebagai antimikroba yang dalam berbagai penelitian *invivo* dan *invitro* memiliki aktivitas antiinflamasi. Azitromisin menghambat sintesis protein bakteri dengan terikat pada subunit 50S di ribosom bakteri. Aktivitas antiinflamasi dari azitromisin dicapai melalui penghambatan produksi neutrofil dan kemoatraktan (IL-8).^{14,20} Penelitian Stellari dkk mengatakan bahwa azitromisin sebagai antiinflamasi menghambat NF-κB mengeluarkan sitokin proinflamasi dan kemokin. Penelitian lain yaitu Vrancic dkk mendapatkan bahwa azitromisin menghambat fosforilasi IκB dan aktivasi NF-κB. Verleden dkk pada penelitiannya mendapatkan penurunan kadar IL-8 dari bilasan bronkus setelah pemberian azitromisin 250 mg selama 5 hari kemudian dilanjutkan tiga kali seminggu selama 3 bulan.²¹⁻²³ Pemberian azitromisin pada penelitian ini diharapkan dapat menurunkan kadar IL-8 serum dan neutrofil sputum sehingga dapat mempercepat waktu perbaikan klinis penderita pneumonia.

Interleukin-8 (IL-8) merupakan kemokin pertama yang disekresi oleh makrofag untuk mengaktifkan neutrofil pada saat inflamasi. Kemokin

inflamasi diinduksi oleh respons terhadap infeksi. Penelitian pengaruh azitromisin 250 mg/hari terhadap kadar IL-8 belum pernah dilakukan pada pasien pneumonia sebelumnya. Efek azitromisin terhadap kadar IL-8 pernah dilakukan pada penyakit-penyakit kronis seperti asma, *cystic fibrosis* dan PPOK. Penambahan azitromisin 250 mg/hari melalui oral selama perawatan, pada penelitian ini terbukti dapat menurunkan rerata kadar IL-8 serum dimana dari hasil penelitian didapatkan kelompok perlakuan mengalami penurunan rerata kadar IL-8 ($-90,31 \pm 89,30$) yang bermakna secara statistik ($P=0,002$). Penurunan rerata kadar IL-8 serum ini sejalan dengan penelitian-penelitian sebelumnya dan teori yang menyebutkan efek antiinflamasi azitromisin dapat menurunkan IL-8 melalui penghambatan NF- κ B.

Neutrofil merupakan sel fagosit pertama yang dikerahkan ke tempat bakteri masuk dan berkembang dalam tubuh. Neutrofil berada dalam sirkulasi 7-10 jam sebelum bermigrasi ke jaringan dan hidup selama beberapa hari dalam jaringan. Neutrofil disebut juga leukosit polimorfonuklear (PMN), banyak terdapat di sirkulasi sel darah putih dan memediasi fase awal reaksi inflamasi.^{24,25} Respons inflamasi oleh karena infeksi bakteri di parenkim paru menyebabkan migrasi neutrofil dari kapiler paru. Produksi IL-8 akan mengaktifkan neutrofil di sirkulasi untuk bermigrasi ke dalam alveolar, dalam perjalanan proses ini neutrofil berubah dari bentuk tidak aktif menjadi aktif. Aktivasi neutrofil menyebabkan sekresi protein bakterisidal dan ROS.²⁶

Penelitian pengaruh azitromisin 250 mg/hari terhadap kadar neutrofil sputum pada subjek pneumonia belum pernah dilakukan sebelumnya. Pada penelitian ini terjadi penurunan kadar neutrofil sputum kelompok perlakuan rerata ($-35,73 \pm 25,25$) yang bermakna secara statistik ($P=0,000$). Peneliti menduga hal ini dipengaruhi oleh turunnya kadar IL-8. Sebagaimana diketahui produksi IL-8 akan mengaktifkan neutrofil di sirkulasi untuk bermigrasi ke dalam alveolar, dalam perjalanan proses ini neutrofil berubah dari bentuk tidak aktif menjadi aktif.

Penelitian pengaruh penambahan azitromisin 250 mg/hari terhadap lama waktu perbaikan klinis Penderita pneumonia belum pernah peneliti temukan sebelumnya. Rerata lama waktu perbaikan klinis kelompok perlakuan $3,87 \pm 0,64$ hari sedangkan kelompok kontrol $5,60 \pm 0,91$ hari. Hasil penelitian menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik ($P=0,000$) antara kelompok perlakuan dan kontrol, oleh karena itu lama waktu perbaikan klinis kelompok perlakuan lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol. Penurunan respons inflamasi diharapkan dapat mempercepat lama waktu perbaikan klinis.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan pemberian azitromisin 250 mg/hari selama rawat inap dapat menurunkan kadar IL-8 serum, neutrofil sputum dan mempercepat lama waktu perbaikan klinis penderita pneumonia. Disarankan perlu dipertimbangkan penggunaan azitromisin dosis rendah sebagai terapi tambahan pada penderita pneumonia dan sebaiknya perlu dipertimbangkan untuk melakukan penelitian dengan sarana laboratorium 24 jam kerja.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pneumonia komunitas. Edisi II. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Balai Penerbit FKUI. Jakarta; 2014. p.1-52.
2. Holter JC, Muller F, Samdal HH, Marthinsen JB, Jenum PA, Ueland T, et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. BMC Infect Dis. 2015;15:64.
3. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. Cell. 2010;140:771-6.
4. Soedarsono. Pneumonia. In: Wibisono MJ, Hariadi S, Winariani, editors. Buku ajar ilmu penyakit paru. 2nd edition. Surabaya:

- Departemen ilmu penyakit paru FK UNAIR; 2010. p. 149-79.
5. Silhavy TJ, Kahne D, Walker S. The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2:a000414.
 6. Van Amersfoort ES, Van berkel TJC, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clinical Microbiol Rev*. 2003;3:379-414.
 7. Moldoveanu B, Otmishi P, Jani P, Walker J, Sarmiento X, Guardiola J, et al. Inflammatory mechanisms in the lung. *J Inflamm Res*. 2009;2:1-11.
 8. Balamayooran G, Batra S, Fessler MB, Happel KI, Jeyaseelan S. Mechanism of neutrophil accumulation in the lungs against bacteria. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;43:5-16.
 9. Samitas K, Gaga M, Chorianopoulos D. Immunological mechanisms in the lung. *Pneumon*. 2007;20:274-84.
 10. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis. *Virulence*. 2014;5:213-8.
 11. Guntur H. Sitokin yang berperan dalam SIRS dan sepsis. In: Diding, editor. *SIRS, sepsis, dan syok septik (imunologi, diagnosis, penatalaksanaan)*. Sebelas Maret University Press. Surakarta; 2008. p.19-30.
 12. Abbas AK. Cells and tissues of the immune system. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editors. *Cellular and molecular immunology*. 7th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012a. p. 15-34.
 13. Mizgerd JP. Molecular mechanisms of neutrophil recruitment elicited by bacteria in the lungs. *Immunology*. 2002;14:123-32.
 14. Steel HC, Theron AJ, Cockeran R, Anderson R, Feldman C. Pathogen and host directed anti-inflammatory activities of macrolide antibiotics. *Mediators of inflammation*. 2015. [Cited 2015 Oktober 10th]. Available from: <http://www.hindawi.com>.
 15. Kanoh S and Rubin BK. Mechanism of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:590-615.
 16. Irfan M, Farooqi J, Hasan R. Community acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:1-11.
 17. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2008;358, pp. 716-727.
 18. Abbas AK. *Innate immunity*. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editors. *Cellular and molecular immunology*. 7th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012b. p. 55-88.
 19. Craig A, Mai J, Cai S, Jeyaseelan S. Neutrophil recruitment to the lungs during bacterial pneumonia. *Infection and Immunity*. 2009;77:568-75.
 20. Chambers HF. Antimicrobial agents: Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th edition. McGraw-Hill; 2001. p.1239-65.
 21. Stellari FF, Sala A, Donofrio G, Ruscitti F, Caruso P, Topini TM, et al. Azithromycin inhibits nuclear factor- κ B activation during lung inflammation: an in vivo imaging study. *Pharma Res Per*. 2014;2:1-9.
 22. Vrancic M, Banjanac M, Nujic K, Bosnar M, Murati T, Munic V, et al. Azithromycin distinctively modulates classical activation of human monocytes in vitro. *Br J Pharmacol*. 2011;165:1348-60.
 23. Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:566-70.
 24. Baratawidjaja KG and Rengganis I. Sel-sel sistem imun nonspesifik. In: Ambara, editor. *Imunologi dasar*. 10th ed. Jakarta: Badan penerbit FK UI; 2012. p.57-89.
 25. Abbas AK. Cells and tissues of the immune system. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editors. *Cellular and molecular immunology*. 7th

edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012c.
p.15-34.

26. Bordon J, Aliberti S, Fernandez-Botran R, Uriarte SM, Rane MJ, Duvvuri P, et al. Understanding the roles of cytokines and neutrophil activity and neutrophil apoptosis in the protective versus deleterious inflammatory response in pneumonia. *Int J Infect Dis.* 2013;17:76-83.

Studi Pendahuluan: Profil Peningkatan Kadar PAI-1 pada Pasien Kanker Paru yang Mendapat Kemoterapi

Ria Siska Myrnasari, Triwahju Astuti, Suryanti Dwi Pratiwi

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

Abstrak

Latar Belakang: Kanker paru memiliki angka kematian tertinggi di dunia. Tatalaksana kanker paru memerlukan biomarker untuk mengevaluasi respons kemoterapi. Kadar Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) pada keganasan dengan prognosis buruk >14 ng/ml. Peningkatan kadar PAI-1 berhubungan dengan stadium, metastasis, dan prognosis kanker paru. Pemberian kemoterapi diduga dapat menurunkan kadar PAI-1. Tujuan penelitian ini menganalisa profil kadar PAI-1 pada pasien kanker paru sebelum dan setelah kemoterapi siklus ke-3 dan siklus ke-6 serta perubahannya berdasarkan jenis kanker paru dan Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).

Metode: Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2016 sampai dengan Desember 2017 di RSSA Malang. Desain penelitian adalah kohort terhadap 18 pasien kanker paru. Kadar PAI-1 diukur dengan metode ELISA pada 18 pasien kanker paru stadium III atau IV sebelum (PAI-1 (1)) dan setelah kemoterapi siklus ke-3 (PAI-1(2)), serta 9 pasien setelah kemoterapi siklus ke-6 (PAI-1 (3)). Rerata kadar PAI-1 disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.

Hasil: Kadar PAI-1 (1) $2,151 \pm 0,564$ ng/ml, PAI-1 (2) $1,951 \pm 0,534$ ng/ml, dan PAI-1 (3) $1,647 \pm 0,495$ ng/ml. Kadar PAI-1 pada pasien non-small cell lung carcinoma (NSCLC) $1,658 \pm 0,562$ ng/ml sedangkan pasien small cell lung carcinoma (SCLC) $1,609 \pm 0,244$ ng/ml. Kadar PAI-1 (2) pada partial response $1,784 \pm 0,363$ ng/ml, pada stable disease $1,980 \pm 0,304$ ng/ml, dan progressive disease $2,020 \pm 0,635$ ng/ml. Sedangkan kadar PAI-1 (3) pada partial response $1,427 \pm 0,324$ ng/ml dan pada progressive disease $2,085 \pm 0,532$ ng/ml.

Kesimpulan: Kadar PAI-1 pada pasien kanker paru stadium III dan IV setelah kemoterapi lebih rendah dibandingkan sebelum kemoterapi, dan menunjukkan perubahan yang sesuai dengan respon menurut RECIST. Kadar PAI-1 pada NSCLC lebih tinggi dibandingkan SCLC. (*J Respir Indo 2018; 38(1): 48-56*)

Kata kunci: kanker paru, kemoterapi, PAI-1, RECIST

Preliminary Study: Increased Profile of PAI-1 in Lung Cancer Patients Receiving Chemotherapy

Abstract

Background: Lung cancer has the highest mortality rate in the world. Lung cancer management requires biomarkers to evaluate the chemotherapy response. Levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) in malignancy >14 ng/ml shows poor prognosis. Increased levels of PAI-1 are associated with stage, metastasis, and prognosis of lung cancer. The chemotherapy is thought to decrease PAI-1 levels. The aim this study is analyze the profile of PAI-1 levels before and after 3rd and 6th chemotherapy cycle and their changes by type of lung cancer and Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).

Methods: This research was conducted from December 2016 to December 2017 at RSSA Malang. The study design was a cohort of 18 lung cancer patients. PAI-1 levels were measured by ELISA in 18 lung cancer stage III or IV patients before (PAI-1(1)) and after 3rd chemotherapy cycle (PAI-1(2)), and 9 patients after 6th chemotherapy cycle (PAI-1(3)). Average PAI-1 levels are presented in tables and graphs.

Result: PAI-1(1) $2,151 \pm 0,564$ ng/ml, PAI-1(2) $1,951 \pm 0,534$ ng/ml, and PAI-1(3) $1,647 \pm 0,495$ ng/ml. PAI-1 levels in non-small cell lung carcinoma (NSCLC) were $1,658 \pm 0,562$ ng/ml and small cell lung carcinoma (SCLC) were $1,609 \pm 0,244$ ng/ml. Levels of PAI-1(2) in partial response $1,784 \pm 0,363$ ng/ml, stable disease $1,980 \pm 0,304$ ng/ml, and progressive disease $2,020 \pm 0,635$ ng/ml. Levels of PAI-1(3) in the partial response $1,427 \pm 0,324$ ng/ml and in progressive disease $2,085 \pm 0,532$ ng/ml.

Conclusions: PAI-1 levels in patients with stage III and IV lung cancer after chemotherapy were lower than before chemotherapy, and showed changes corresponding to the response according to RECIST. PAI-1 levels in NSCLC are higher than SCLC. (*J Respir Indo 2018; 38(1): 48-56*)

Keywords: lung cancer, chemotherapy, PAI-1, RECIST

Korespondensi: Ria Siska Myrnasari

Email: riamyrnasari@gmail.com

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyakit keganasan tersering di seluruh dunia, dengan angka kematian tertinggi di antara semua penyakit kanker. Insidens kanker paru di Indonesia pada tahun 2014 menempati urutan pertama dari 5 kanker terbanyak pada laki-laki sedangkan pada perempuan, kanker paru menempati urutan keempat terakhir di antara 5 kanker utama.^{1,2} Ada kebutuhan mendesak akan biomarker yang dapat membantu pemilihan terapi yang tepat serta *follow up* bagi penderita kanker paru. Peran sistem *Plasminogen Activator* (PA) dalam invasi dan progresi neoplasia masih sangat terbatas pembahasannya.³ PAI-1 merupakan petanda inflamasi nonspesifik baru dan berperan dalam membantu menentukan progresi, prognosis dan mortalitas penyakit paru dan menjadi penghubung antara mekanisme molekular dan proses inflamasi. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk menentukan apakah PAI-1 dapat digunakan untuk memantau terapi dan keputusan panduan terapi.^{4,5}

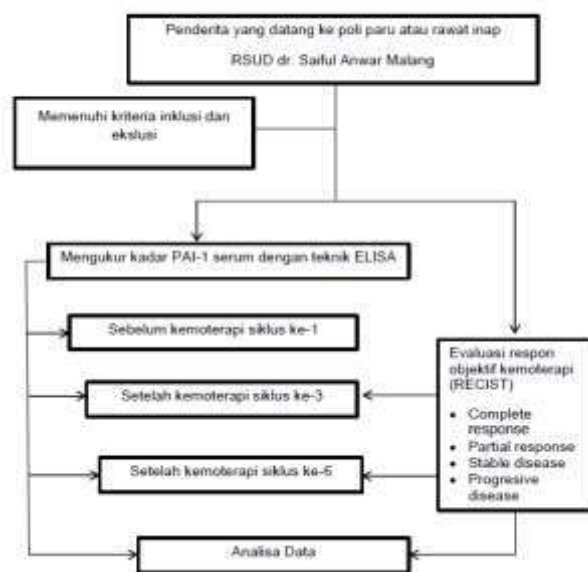
Penelitian yang telah dilakukan di RS Saiful Anwar Malang oleh Hasanah pada tahun 2015 didapatkan penurunan kadar PAI-1 pada pasien kanker paru sesudah kemoterapi 4-6 siklus (Hasanah, 2015). Berdasarkan penelitian tersebut maka diperlukan penelitian lanjutan dengan desain kohort mengenai kadar PAI-1 pasien kanker paru yang mendapat kemoterapi untuk mengetahui apakah sistem uPA dalam hal ini khususnya PAI-1 dapat dijadikan sebagai biomarker untuk monitoring dan evaluasi keberhasilan pemberian kemoterapi.

METODE

Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2016 sampai dengan Desember 2017. Setiap prosedur telah disetujui komite etik dan subjek yang terlibat telah menandatangani *informed consent*. Desain penelitian adalah penelitian kohort terhadap 18 pasien kanker paru yang berobat di RSSA Malang Indonesia. Pasien diikuti dan diukur kadar PAI-1 sebelum dan sesudah kemoterapi ke-3, dan 9 pasien yang bertahan sampai pada pemberian kemoterapi ke-6. Kriteria inklusi meliputi: penderita kanker paru

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) stadium III dan IV ataupun *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) yang belum mendapat kemoterapi kemudian diikuti sampai dengan penderita mendapat kemoterapi siklus ke-3 dan ke-6, berusia ≥ 40 tahun. Kriteria eksklusi meliputi: penderita kanker paru yang belum tegak histopatologinya, penderita kanker paru dengan gejala infeksi, menderita diabetes mellitus, serta disertai penyakit kardiovaskuler.

Prosedur pengambilan dan pengumpulan data mengikuti alur yang ditunjukkan pada gambar 1. Data yang diperoleh dicatat pada lembar penelitian kemudian diolah dan dilakukan analisis serta interpretasi. Analisa data hasil penelitian dilakukan dengan menggunakan uji statistik *t-test* dan *anova two way*. Analisa statistik menggunakan SPSS seri 21.



Gambar 1. Alur penelitian

HASIL

Penelitian ini melibatkan 18 pasien kanker paru yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Terdapat 18 pasien kanker paru yang diikuti sejak sebelum kemoterapi pertama sampai kemoterapi siklus ketiga, dan dari 18 pasien tersebut, tersisa 9 pasien kanker paru yang diikuti sampai dengan kemoterapi siklus keenam. Berdasarkan jenis kanker paru, terdapat 15 pasien NSCLC (83,3%) dan 3 pasien SCLC (16,7%). Berdasarkan stadium kanker paru, jenis NSCLC terdiri dari 3 pasien (16,7%)

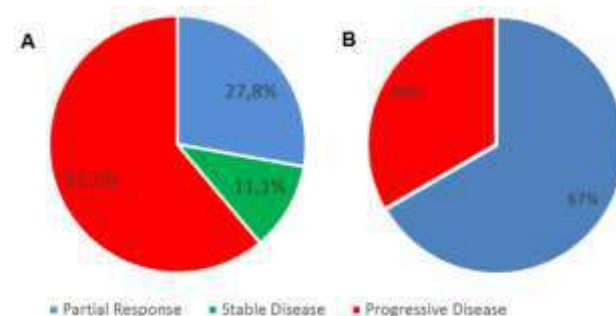
stadium IIIA, 2 pasien (11,1%) stadium IIIB, dan 10 pasien (55,5%) stadium IV; sedangkan jenis SCLC yang terdiri dari 3 pasien (16,7%) berada pada stadium IV (*extensive stage*). Karakteristik dari subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik data dasar 18 pasien kanker paru

Karakteristik	Frekuensi	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki-laki	16	88,9%
Perempuan	2	11,1%
Usia (tahun)		
40-49	3	16,7%
50-59	5	27,8%
60-69	6	33,3%
70-79	2	11,1%
80-89	2	11,1%
Keturunan kanker (genetik)		
Ada	2	11,1%
Tidak ada	16	88,9%
Pendidikan		
SD	3	16,7%
SMP	5	27,7%
SMA/STM/PGA/SPG	8	44,4%
D1	1	5,6%
S1	1	5,6%
Pekerjaan		
Petani	7	38,9%
PNS/Pensiunan PNS	3	16,7%
Pembuat mebel	1	5,6%
Cleaning service	1	5,6%
Karyawan pabrik kertas	1	5,6%
Mekanik rel KA	1	5,6%
Kurir barang (ekspedisi)	1	5,6%
Tukang bangunan	1	5,6%
Peternak burung	1	5,6%
Ibu rumah tangga	1	5,6%
Riwayat Merokok		
Perokok aktif	13	72,2%
Perokok pasif	5	27,8%
Tidak merokok	0	0%
Indeks Brinkman		
Ringan (0-199)	2	15,38
Sedang (200-599)	6	46,15
Berat (>600)	5	38,46
Jenis Kanker Paru		
NSCLC	15	83,3
SCLC	3	16,7
Histopatologi		
Non-small cell lung cancer (NSCLC)		
Adenocarcinoma	9	50,0
Squamous cell carcinoma	5	27,2
Large cell carcinoma	1	5,6
Small cell lung cancer (SCLC)	3	16,1
Stadium		
Non-small cell lung cancer (NSCLC)		
IIIA	3	16,7
IIIB	2	11,1
IV	10	55,5
Small cel lung cancer (SCLC)		
IV (<i>extensive stage</i>)	3	16,7

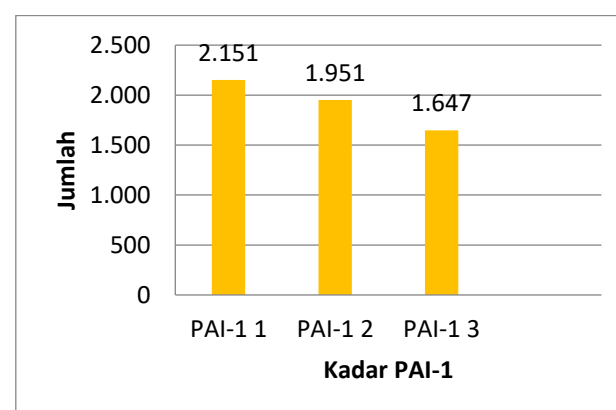
Pasien kanker paru yang telah mendapatkan kemoterapi baik kemoterapi ke-3 maupun ke-6 dilakukan evaluasi dengan menilai respon objektif berdasarkan RECIST. Setelah kemoterapi siklus ke-3, didapatkan respons kemoterapi berdasarkan

RECIST sebagai berikut: tidak ada pasien yang mencapai *complete response* (CR); 5 pasien (27,8%) *partial response* (PR); 2 pasien (11,1%) *stable disease* (SD); dan 11 pasien (61,1%) menjadi *progressive disease* (PD). Sedangkan respons kemoterapi berdasarkan RECIST pada pasien setelah kemoterapi siklus ke-6 adalah sebagai berikut: tidak ada pasien yang mencapai CR, 6 pasien (66,7%) PR, tidak terdapat SD, dan 3 pasien (33,3%) menjadi PD; seperti yang tergambar pada Gambar 2.



Gambar 2. Respons kemoterapi berdasarkan RECIST setelah kemoterapi siklus ke-3 (A) dan siklus ke-6 (B)

Gambar 3 menunjukkan kadar PAI-1 pada 18 pasien kanker paru yang mengalami penurunan sebelum kemoterapi, setelah kemoterapi siklus ke-3 dan setelah kemoterapi siklus ke-6.



Gambar 3. Kadar PAI-1 pada pasien kanker paru sebelum kemoterapi

Rerata kadar PAI-1(1), PAI-1(2), dan PAI-1(3) ditunjukkan pada Tabel 2. Kadar PAI-1 pasien kanker paru sebelum menjalani kemoterapi adalah $2,151 \pm 0,564$ ng/ml, setelah kemoterapi siklus ke-3 sebesar $1,951 \pm 0,534$ ng/ml, dan $1,647 \pm 0,495$ ng/ml setelah kemoterapi siklus ke-6. Terjadi penurunan kadar PAI-1 setelah kemoterapi.

Tabel 3. Kadar PAI-1 berdasarkan RECIST pada pasien kanker paru setelah kemoterapi siklus ke-3 dan ke-6

RECIST setelah kemoterapi	PAI-1 (1) (ng/ml) (Rerata±SD)	PAI-1 (2) (ng/ml) (Rerata±SD)	PAI-1 (3) (ng/ml) (Rerata±SD)
Ke-3 (n=18)			
Complete Response (n = 0)	-	-	-
Partial Response (n = 5)	1,740±0,771	1,784±0,363	-
Stable Disease (n = 2)	2,359±0,174	1,980±0,304	-
Progressive Disease (n = 11)	2,300±0,428	2,020±0,635	-
Ke-6 (n=9)			
Complete Response (n = 0)	-	-	-
Partial Response (n = 6)	1,686±0,745	1,735±0,468	1,427±0,324
Stable Disease (n = 0)	-	-	-
Progressive Disease (n = 3)	2,333±0,211	2,204±0,440	2,085±0,532

Tabel 2. Spektrum kadar PAI-1 sebelum kemoterapi, setelah kemoterapi siklus ke-3, dan siklus ke-6

Kadar PAI-1 (Rerata±SD)	PAI-1 (1) (ng/ml) (n = 18)	PAI-1 (2) (ng/ml) (n = 18)	PAI-1 (3) (ng/ml) (n = 9)
Kanker Paru	2,151±0,564	1,951±0,534	1,647±0,495
NSCLC	2,208±0,577	1,990±0,571	1,658±0,562
SCLC	1,862±0,477	1,753±0,271	1,609±0,244

Kadar PAI-1(1), PAI-1(2), dan PAI-1(3) berdasarkan jenis kanker paru juga dirangkum dalam Tabel 2. Rerata kadar PAI-1(1) pada pasien NSCLC 2,208±0,577 ng/ml sedangkan pada pasien SCLC adalah 1,862±0,477 ng/ml. Rerata kadar PAI-1(2) pada pasien NSCLC 2,208±0,577 sedangkan pada pasien SCLC adalah 1,753±0,271 ng/ml; dan rerata kadar PAI-1(3) pada pasien NSCLC 1,647±0,495 ng/ml sedangkan pada pasien SCLC adalah 1,609±0,244 ng/ml. Hasil yang didapatkan dari data penelitian menunjukkan kadar PAI-1(1), PAI-1(2), dan PA-1(3) pada pasien NSCLC lebih tinggi dibanding kadar PAI-1(1), PAI-1(2), dan PAI-1(3) pada pasien SCLC.

Nilai PAI-1(1), dan PAI-1(2) berdasarkan RECIST pada pasien sebelum kemoterapi dan setelah kemoterapi siklus ke-3 dijelaskan dalam tabel 3. Setelah kemoterapi siklus ke-3, tidak ada pasien yang mencapai *complete response*. Pada 5 pasien didapatkan RECIST *partial response* dengan kadar PAI-1(1) 1,740±0,771 ng/ml dan PAI-1(2) 1,784±0,363 ng/ml. Pada 2 pasien lainnya didapatkan RECIST *stable disease* dengan kadar PAI-1(1) 2,359±0,174 ng/ml dan PAI-1(2) 1,980±0,304 ng/ml. Sedangkan pada 11 pasien didapatkan RECIST *progressive disease* dengan kadar PAI-1(1) 2,300±0,428 ng/ml dan PAI-1(2) 2,020±0,635 ng/ml.

Nilai PAI-1(1), PAI-1(2), dan PAI-1(3) berdasarkan RECIST pada pasien setelah

kemoterapi siklus ke-6 juga dijelaskan dalam tabel 3, pada tabel tersebut dapat dilihat tidak ada pasien dengan RECIST *complete response* dan *stable disease* setelah kemoterapi siklus ke-6. Pada 6 pasien didapatkan RECIST *partial response* dengan kadar PAI-1(1) 1,686±0,745 ng/ml, PAI-1(2) 1,735±0,468 ng/ml, dan PAI-1(3) 1,427±0,324 ng/ml. Pada 3 pasien lainnya didapatkan RECIST *progressive disease* dengan kadar PAI-1(1) 2,333±0,211 ng/ml, PAI-1(2) 2,204±0,440 ng/ml, dan PAI-1(3) 2,085±0,532 ng/ml.

PEMBAHASAN

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin pada studi ini, jumlah laki-laki yang menderita kanker paru lebih banyak daripada perempuan yaitu laki-laki sebanyak 16 orang (88,9%) dan perempuan sebanyak 2 orang (11,1%). Hal ini sesuai dengan data epidemiologi, dimana risiko terjadinya kanker paru sekitar 4 kali lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan.⁷ WHO pada tahun 2014 mencatat insidens kanker paru di Indonesia dimana terdapat 25.322 kasus baru pada laki-laki dan 9.374 kasus baru pada perempuan, sehingga kanker paru menempati urutan pertama dari 5 kanker terbanyak pada laki-laki sedangkan pada perempuan, kanker paru menempati urutan keempat dari 5 kanker terbanyak pada perempuan.¹

Berdasarkan karakteristik usia pada studi ini, penderita kanker paru terbanyak berusia 60-69 tahun yaitu sebanyak 6 orang (33,3%). Hal ini sesuai dengan literatur bahwa setelah usia 40 tahun, risiko menderita kanker paru meningkat setiap tahunnya.²

Pada studi ini, dari anamnesa didapatkan 2 pasien (11,1%) memiliki riwayat keturunan kanker

sedangkan 16 pasien lainnya (88,9%) tidak memiliki riwayat keturunan kanker. Tidak semua kanker paru mempunyai dasar keturunan kanker, sebab terdapat beberapa kanker yang terjadi secara sporadis atau tanpa ada riwayat keluarga yang menderita kanker. Kanker tersebut bukan diakibatkan mutasi pada *germline* atau gen yang rentan terhadap kanker, akan tetapi lebih disebabkan oleh perubahan genetik somatik yang didapat.^{3,4}

Berdasarkan latar belakang pendidikan pada studi ini, pendidikan terakhir pasien kanker paru yang terbanyak adalah SMA atau yang sederajat yaitu sebanyak 8 orang (44,4%). Latar belakang pendidikan juga berperan sebagai salah satu faktor yang meningkatkan kejadian merokok pada remaja yang pada akhirnya dapat meningkatkan insidens kanker paru. Hal ini sesuai dengan penelitian mengenai determinan perilaku merokok pada remaja yang diteliti oleh Alamsyah dan Nopianto, yang mendapatkan hasil sebagai berikut: siswa yang memiliki pengetahuan rendah merupakan faktor risiko perilaku merokok; siswa yang tidak mengikuti kegiatan ekstrakurikuler di sekolah berisiko lebih tinggi berperilaku merokok dibanding siswa yang mengikuti kegiatan ekstrakurikuler; dan sebagian besar remaja berperilaku merokok karena terpapar iklan rokok.⁵ Data pada studi ini juga sesuai dengan Risesdas tahun 2013 yaitu bahwa angka perokok setiap hari tertinggi terdapat pada tamatan SMA sebesar 28,7%.⁶

Berdasarkan riwayat pekerjaan pada studi ini, mayoritas pasien bekerja sebagai petani yaitu sebanyak 7 orang (38,9%). Indonesia merupakan negara agraris dimana sektor pertanian berperan penting untuk perekonomian nasional. Hal ini dapat ditunjukkan dari banyaknya penduduk atau tenaga kerja yang hidup atau bekerja dalam sektor pertanian. Untuk meningkatkan mutu dan produksi pertanian digunakan pestisida, dimana pestisida merupakan bahan kimia yang berguna tetapi juga dapat berdampak buruk diantaranya adalah kanker paru.^{7,8,9} Selain akibat pestisida, data dari Risesdas tahun 2013 menyatakan bahwa petani merupakan perokok setiap hari yang tertinggi yaitu sebesar

44,5% dibandingkan mereka yang tidak bekerja, pegawai maupun wiraswasta.⁶

Berdasarkan riwayat merokok pada studi ini, terdapat 13 pasien (72,2%) yang merupakan perokok aktif dengan indeks Brinkman terbanyak pada kelompok sedang (200-599 batang rokok/tahun) yaitu sebanyak 6 orang (46,15%). Seperti yang telah diketahui bersama, merokok merupakan faktor risiko terpenting penyebab kanker paru. Asap rokok mengandung lebih dari 300 bahan kimia dimana 40 di antaranya dikenal sebagai karsinogenik poten antara lain NNK (*Nicotine-derived Nitrosamine Ketone*) dan PAH (*Poly-cyclic Aromatic Hydrocarbons*) yang dapat menginduksi karsinoma paru.³

Pada studi ini, terdapat 5 pasien (27,8%) yang merupakan perokok pasif. Data pada studi ini sesuai dengan data dari *American Cancer Society* yang menyatakan bahwa 20% penderita kanker paru di Amerika Serikat tidak pernah merokok.¹⁰ Beberapa etiologi kanker paru pada bukan perokok antara lain usia, *enviromental tobacco smoke* atau perokok pasif, asap masakan, diet, kerentanan genetik yang diturunkan, paparan karsinogen di tempat kerja dan lingkungan, faktor hormonal, penyakit paru yang telah ada sebelumnya, dan virus onkogenik.¹¹

Untuk kepentingan pemilihan jenis terapi, kanker paru secara umum terbagi menjadi 2 jenis, yaitu NSCLC dan SCLC. Jenis NSCLC merupakan jenis yang terbanyak yaitu meliputi 87% dari seluruh kanker paru.^{12,13,14} Sesuai dengan literatur, jenis kanker paru pada studi ini terdiri dari 15 pasien NSCLC (83,3%) dan 3 pasien SCLC (16,7%). Hal ini juga sesuai dengan profil tumor tahun 2015 di Irna 1 RS Saiful Anwar, Malang dimana terdapat kanker paru jenis NSCLC sebesar 85% dan jenis SCLC sebesar 15%.¹⁵

Pada studi ini, gambaran histopatologi pasien dengan jenis NSCLC terdiri dari 9 pasien (50%) *adenocarcinoma*, 5 pasien (27,2%) *squamous cell carcinoma*, dan 1 pasien (5,6%) *large cell carcinoma*, sedangkan jenis SCLC terdiri dari 3 pasien (16,7%). Berdasarkan literatur, yang termasuk dalam NSCLC antara lain adenokarsinoma, *squamous cell*

carcinoma, dan *large cell carcinoma*; dimana *adenocarcinoma* mewakili 40% dan *squamous cell carcinoma* mewakili 20-30%; sedangkan jenis SCLC mewakili 15% dari keseluruhan kanker paru.^{12,14}

Berdasarkan stadium kanker paru pada studi ini, jenis NSCLC terdiri dari 3 pasien (16,7%) stadium IIIA, 2 pasien (11,1%) stadium IIIB, dan 10 pasien (55,5%) stadium IV; sedangkan jenis SCLC yang terdiri dari 3 pasien (16,7%) berada pada stadium IV (*extensive stage*). Pada studi ini, baik pada NSCLC maupun SCLC, stadium terbanyak adalah stadium IV. Penemuan kanker paru pada stadium dini akan sangat membantu penderita, walaupun pada kenyataannya, gambaran kasus terbanyak adalah penderita datang di saat stadium penyakit sudah lanjut karena gejala kanker paru yang tidak spesifik.¹³ Secara umum di Indonesia, kasus kanker paru terdiagnosis ketika penyakit telah berada pada stadium lanjut, demikian juga berdasarkan profil tumor tahun 2015 di Irna 1 RS Saiful Anwar, Malang, stadium IV merupakan stadium terbanyak pada saat pasien datang berobat yaitu sebesar 92,7%.¹⁵

Studi ini mendata respons objektif kemoterapi pasien berdasarkan RECIST, baik setelah kemoterapi siklus ke-3 maupun siklus ke-6. Pada studi ini, digunakan RECIST PDPI, yaitu 1. Respons komplit (*complete response*, CR) bila pada evaluasi, tumor hilang 100% dan keadaan ini menetap lebih dari 4 minggu; 2. Respons sebagian (*partial response*, PR) bila pengurangan ukuran tumor >50% tetapi <100%; 3. Menetap (*stable disease*, SD) bila ukuran tumor tidak berubah atau mengecil >25% tetapi <50%; dan 4. Tumor progresif (*progressive disease*, PD) bila terjadi penambahan ukuran tumor <25% atau muncul tumor/lesi baru di paru atau di tempat lain.¹³

Pada studi ini, terdapat 18 pasien yang telah menjalani kemoterapi siklus ke-3 dengan evaluasi respons kemoterapi berdasarkan RECIST sebagai berikut: 5 pasien PR (27,8%), 2 pasien SD (11,1%), dan 11 pasien PD (61,1%). Dari 18 pasien yang diikuti, terdapat 9 pasien yang meninggal dunia setelah kemoterapi siklus ke-3 dengan RECIST sebagai berikut: 1 PR, 2 SD, dan 6 PD. Dengan

demikian, hanya 9 pasien yang dapat diikuti dan berhasil menyelesaikan kemoterapi hingga siklus ke-6. Adapun evaluasi respons kemoterapi berdasarkan RECIST setelah kemoterapi siklus ke-6 (dibandingkan dengan CT scan toraks awal sebelum kemoterapi) sebagai berikut: 6 pasien PR (66,7%) dan 3 pasien PD (33,3%). Pasien kanker paru pada umumnya berobat pada stadium yang sudah lanjut, dimana sesuai dengan studi ini, tidak ada pasien yang mencapai *complete response* berdasarkan RECIST baik setelah kemoterapi siklus ke-3 maupun siklus ke-6, karena sejak awal pasien sudah berada pada stadium lanjut (mayoritas stadium IV), dimana tujuan pengobatan Berdasarkan literatur kemoterapi pada stadium lanjut bukan lagi sebagai terapi kuratif melainkan paliatif.^{16, 17}

PAI-1 telah diajukan sebagai marker prognostik yang berhubungan dengan prognosis buruk pada banyak kanker, dan mampu secara optimal membedakan antara pasien berisiko tinggi dan berisiko rendah¹⁸, walaupun Offersen *et al.* pernah berpendapat sebaliknya, bahwa uPA dan PAI-1 tidak dapat memberikan informasi prognostik.¹⁹ Berdasarkan literatur, pasien berisiko rendah adalah pasien dengan kadar uPA dan PAI-1 yang rendah (uPA ≤ 3 ng/mg dan PAI-1 ≤ 14 ng/mg). Pada kelompok pasien ini tidak diberikan terapi sistemik adjuvan dan menunjukkan prognosis yang sangat baik dengan 10-year *disease-free survival* (DSF) sebesar 87%. Sedangkan prognosis buruk didapatkan pada pasien dengan kadar uPA > 3 ng/mg dan/atau PAI-1 > 14 ng/mg. Sementara Ferroni *et al* (2014) menetapkan nilai prognostik plasma PAI-1 > 30 ng/ml mempunyai prognosis yang buruk berdasarkan *Overall Survival* dan *Relapse-Free Survival*.^{20,21}

Pada studi ini, dilakukan pengukuran kadar PAI-1 (1), (2) dan (3) pada serum darah pasien dengan hasil sebagai berikut: PAI-1(1) $2,151 \pm 0,564$ ng/ml, PAI-1(2) $1,951 \pm 0,534$ ng/ml, dan PAI-1(3) $1,647 \pm 0,495$ ng/ml. Berdasarkan jenis kankernya maka rerata kadar PAI-1 yang diperoleh adalah PAI-1(1) pada pasien NSCLC $2,208 \pm 0,577$ ng/ml sedangkan pada pasien SCLC adalah $1,862 \pm 0,477$

ng/ml. Rerata kadar PAI-1(2) pada pasien NSCLC $1,990 \pm 0,571$ ng/ml sedangkan pada pasien SCLC adalah $1,753 \pm 0,271$ ng/ml; dan rerata kadar PAI-1(3) pada pasien NSCLC $1,658 \pm 0,562$ ng/ml sedangkan pada pasien SCLC adalah $1,609 \pm 0,244$ ng/ml. Hasil yang didapatkan dari data penelitian menunjukkan kadar PAI-1(1), PAI-1(2), dan PAI-1(3) pada pasien NSCLC lebih tinggi dibanding kadar PAI-1(1), PAI-1(2), dan PAI-1(3) pada pasien SCLC. Selain itu tampak penurunan kadar PAI-1 setelah pemberian kemoterapi. Kadar PAI-1 pada studi ini sesuai dengan studi yang telah dilakukan oleh Hasanah pada tahun 2015, dimana terjadi penurunan yang bermakna kadar suPAR dan PAI-1 pada pasien kanker paru sesudah kemoterapi 4-6 siklus.²²

Penurunan kadar PAI-1 setelah kemoterapi pada studi ini sesuai dengan hipotesis penelitian kami, yaitu didapatkan kadar PAI-1 yang lebih rendah dibandingkan dengan sebelum kemoterapi, meskipun tidak bermakna.

Pada studi ini, peneliti ingin mengetahui kadar PAI-1 berdasarkan RECIST pada pasien kanker paru sebelum kemoterapi, setelah kemoterapi siklus ke-3, dan siklus ke-6. Dari 18 pasien yang menjalani kemoterapi sampai siklus ke-3, didapatkan respons objektif berdasarkan RECIST sebagai berikut: 5 pasien PR, 2 pasien SD, dan 11 pasien PD. Kemudian dari 18 pasien tersebut, tersisa 9 pasien yang menyelesaikan kemoterapi sampai siklus ke-6 dengan hasil RECIST (dibandingkan dengan CT scan toraks awal sebelum kemoterapi), yaitu 6 pasien PR dan 3 pasien PD.

Berdasarkan analisis *t-test*, didapatkan bahwa ada perbedaan nilai namun tidak bermakna antara kadar PAI-1 berdasarkan RECIST pada pasien kanker paru sebelum dan setelah kemoterapi siklus ke-3, maupun sebelum dan setelah kemoterapi siklus ke-6 ($P > 0,05$). Kadar PAI-1 berdasarkan RECIST pada studi ini sesuai dengan hipotesis penelitian kami, yaitu pada pasien kanker paru sesudah kemoterapi dengan respons yang lebih baik didapatkan penurunan kadar PAI-1 dibandingkan dengan respons yang kurang baik. Saat ini, respons kemoterapi dinilai secara radiologis, biasanya

dengan CT scan atau MRI. Kriteria respons untuk tumor solid yang diterapi dengan agen sitotoksik adalah kriteria RECIST, yaitu berdasarkan perubahan ukuran tumor. Tetapi kriteria RECIST menjadi tidak sesuai pada beberapa situasi, antara lain kanker yang sudah menyebar sampai ke pleura menjadi sulit untuk diukur. Pada keadaan tersebut, kriteria RECIST tidak dapat membantu dalam menilai respons terapi.²³

Di samping itu, pasien kanker paru pada umumnya berobat pada stadium yang sudah lanjut, dimana sesuai dengan studi ini, tidak ada pasien yang mencapai *complete response* berdasarkan RECIST. Dimana tujuan pengobatan kemoterapi pada stadium lanjut bukan lagi sebagai terapi kuratif melainkan paliatif, yaitu untuk mengurangi atau menghilangkan gejala yang diakibatkan oleh perkembangan sel kanker sehingga diharapkan akan meningkatkan kualitas hidup penderita kanker paru.^{16,17}

Offersen *et al.* melaporkan bahwa uPA dan PAI-1 tidak berhubungan dengan parameter klinis maupun patologis (jenis histopatologi), stadium (klasifikasi T dan N), dan usia), serta harapan hidup pasien secara keseluruhan. Komponen sistem aktivasi plasminogen hanya merupakan beberapa faktor yang berperan selama perkembangan tumor, sehingga dapat disimpulkan masih banyak faktor lain yang berperan selama perkembangan tumor.¹⁹

Pada penelitian ini didapatkan penurunan pada kadar PAI-1 pasien kanker paru stadium III dan IV setelah kemoterapi siklus ke-3 dan siklus ke-6 dibandingkan sebelum kemoterapi. Rerata kadar PAI-1 setelah kemoterapi tidak menunjukkan perubahan yang sesuai dengan respons menurut RECIST.

KESIMPULAN

Respons kemoterapi berdasarkan RECIST pada pasien setelah kemoterapi siklus ke-6 adalah tidak ada pasien yang mencapai CR, PR, tidak terdapat SD, dan menjadi PD. Rerata kadar PAI-1(2) pada pasien NSCLC lebih tinggi dibandingkan pasien SCLC. Rerata kadar PAI-1(3) pada pasien NSCLC

lebih tinggi dibandingkan pasien SCLC. Nilai PAI-1(1), PAI-1(2), dan PAI-1(3) berdasarkan RECIST pada pasien setelah kemoterapi siklus ke-6 terlihat tidak ada pasien dengan RECIST *complete response* dan *stable disease*.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Cancer Country Profiles 2014: Indonesia. 2014. Available from: http://www.who.int/cancer/country-profiles/idn_en.pdf.
2. Jusuf A, Yahya WS, Hermansyah E. Epidemiologi Kanker Paru: *Dasar-Dasar Diagnosis Kanker Paru*. Edisi I. Jakarta: Universitas Indonesia (UI-Press); 2017: p. 1-9.
3. Dang T, Carbone D. Cancer of the Lung. *Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer. Principles and Practice of Oncology*. 8th Ed. Lippicott Williams & Wilkins; 2008; p. 887-966.
4. Taufik FF, Susanto AD, Simarmata E, Faisal HD, Jusuf A. Faktor Risiko Kanker Paru. *Dasar-Dasar Diagnosis Kanker Paru*. Edisi I. Jakarta: Universitas Indonesia (UD Press); 2017: p. 11-23.
5. Alamsyah A, Nopianto. Determinan Perilaku Merokok pada Remaja. *Journal Endurance*. 2017; 2(1):25-30. Available from: <http://ejournal.kopertis10.or.id/index.php/endurance/article/view/1372>.
6. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kemkes RI. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Kemkes RI. Jakarta. 2013: Hal. 134. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/geral/Hasil%20Risikesdas%202013.pdf>.
7. Sulistyoningrum SC. *Gangguan Kesehatan Akut Petani Pekerja Akibat Pestisida di Desa Kedung Rejo Kecamatan Megaluh Kabupaten Jombang*. [Skripsi]. Tidak diterbitkan, Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta. 2008. Available from: https://repository.usd.ac.id/2458/2/038114048_Full.pdf.
8. Yuantari MG. *Dampak Pestisida Organoklorin terhadap Kesehatan Manusia dan Lingkungan serta Penanggulangannya*. Makalah disajikan dalam Seminar Nasional "Peran Kesehatan Masyarakat dalam Pencapaian MDG's di Indonesia" di Semarang, 12 April 2011. Available from: <http://www.kelair.bppt.go.id/Sitpa/Artikel/Artikel/OCsRev.pdf>.
9. Freeman LE. Pesticides and cancer: *World Cancer Report WHO 2014*, (Online) 2014. p. 157. Available from: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>.
10. American Cancer Society. *Lung Cancer Risks for Non-smokers*, (Online) 2017. Available from: <https://www.cancer.org/latest-news/why-lung-cancer-strikes-nonsmokers.html>.
11. McCarthy WJ, Meza R, Jeon J, Moolgavkar S. Lung cancer in never smokers Epidemiology and risk prediction models. *Risk Anal*. 2012; 32 (suppl 1): S69-S84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3485693/>.
12. Brambilla E, Travis WD. Lung Cancer: *World Cancer Report WHO 2014*, (Online) 2014. p.350-361. Available from: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>.
13. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Kanker Paru (Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil): Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia; 2016: p. 1-50.
14. Grapatsas K, Leivaditis V, Tsilogianni Z, Haussmann E, Kaplunov V, Dahm M, et al. Epidemiology, risk factors, symptomatology, TNM classification of Non Small Cell Lung Cancer. An overview while waiting the 8th TNM classification. *Oncomedicine*. 2017; 2:14-23. Available from: <http://www.oncm.org/v02p0014.htm>.

15. Listyoko AS, Herman, Adhi F, Merdekawati RD. *Profil Tumor Paru pada IRNA 1 RS Saiful Anwar Malang Tahun 2015*. Makalah disajikan dalam Presentasi Profil Tumor 2015, SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUB RSSA, Malang, 21 Desember 2017.
16. Jusuf A, Syahrudin E, Hudoyo A. Kemoterapi Kanker Paru. *J Respir Indo*. 2009; 29: 219-27. Available from: <http://jurnalrespirologi.org/jurnal/Okto09JRI/Kemoterapi%20paru%20last%20check10.pdf>.
17. Ferrel B, Koczywas M, Grannis F, Harrington A. Palliative Care in Lung Cancer. *Surg Clin North Am*. 2011; 91(2):403-ix. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3655433/>.
18. Magnussen S., Rikardsen O.G., Hadler-Olsen E., Uhlin-Hansen L., Steigen S.E., Svineng G. 2014. Urokinase Plasminogen Activator Receptor (uPAR) and Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Are Potential Predictive Biomarkers in Early Stage Oral Squamous Cell Carcinomas (OSCC). *PLoS ONE*. 9(7): e101895.
19. Offersen BV, Pfeiffer P, Andreasen P, Overgaard J. Urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type-1 in nonsmall-cell lung cancer: Relation to prognosis and angiogenesis. *Lung Cancer*. 2006; 56: 43-50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17207889>.
20. Duffy M.J., McGowan P., Harbeck N., Thomssen C., Schmitt M. 2014. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Research*, 16:428.
21. Ferroni P., Roselli M., Portarena I., Formica V., Riondino S., LaFarina F., et al. 2014. Plasma Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Levels in Breast Cancer – Relationship with Clinical Outcome. *Anticancer Research* 34: 1153-62.
22. Hasanah M. Kadar suPAR dan PAI-1 pada Pasien Kanker Paru Sebelum dan Sesudah Kemoterapi. [Tugas Akhir]. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang. 2015
23. Amin S, Bathe OF. Response biomarkers: re-envisioning the approach to tailoring drug therapy for cancer. *BMC Cancer*. 2016; 16: 850. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27814715>.

Gagal Napas Pada Pneumonia dengan Ketoasidosis Diabetik (KAD)

Novita Maulidiyah¹, Sri Indah Indriani¹, Prasenoahadi¹, Menaldi Rasmin²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/
RSUD Dr. Seotomo, Surabaya

²Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUP Persahabatan, Jakarta

Abstrak

Laju insidens tahunan KAD diperkirakan antara 4,6 sampai 8 per 1000 pasien dengan diabetes. Berdasarkan hasil pemeriksaan fisis, pasien di diagnosis sebagai pneumonia dengan KAD. Angka kematian pneumonia komunitas pada rawat jalan 2%, rawat inap 5-20%, lebih meningkat pada pasien di ruang intensif yaitu lebih dari 50%. Masalah pada pasien adalah pneumonia. Sehingga terjadi disfungsi paru yang menyebabkan overload. Infeksi yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas mungkin berhubungan dengan infeksi *Streptococcus* (grup B, *S. pneumoniae*), *Legionella* dan infeksi virus (influenza). Infeksi yang paling sering ditemukan adalah pneumonia dan infeksi saluran kemih yang mencakup antara 30% sampai 50% kasus. Oleh sebab itu, pilihan terapi antimikrobal empirik pada pasien diabetes dengan bukti pneumonia stafilokokal (sesuai dengan hasil smear sputum atau berhubungan dengan infeksi jaringan lunak) sebaiknya dipandu dengan prevalensi MRSA pada institusi terkait. Gagal napas merupakan penyulit dari KAD dan meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas. Berdasarkan nasal carriage rate yang tinggi, terjadi peningkatan risiko infeksi pneumonia stafilokokal pada pasien diabetes. Pneumonia komunitas adalah peradangan akut akibat infeksi pada parenkim paru yang didapat di masyarakat. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 57-63)

Kata Kunci: gagal napas, pneumonia, ketoasidosis diabetik

Respiratory Failure in Pneumonia with Diabetic Ketoacidosis (DKA)

Abstract

The annual incidence rate of KAD is estimated to be between 4.6 and 8 per 1000 patients with diabetes. Based on the results of the physical examination, the patient was diagnosed as pneumonia with KAD. The mortality rate for community pneumonia on outpatients was 2%, inpatients was 5-20%, more so in patients in intensive care that was more than 50%. The problem in the patient is pneumonia. Resulting in pulmonary dysfunction which causes overload. Infections that can increase morbidity and mortality may be associated with *Streptococcus* infection (group B, *S. pneumoniae*), *Legionella* and viral infections (influenza). The most common infections are pneumonia and urinary tract infections which account for between 30% and 50% of cases. Therefore, the choice of empiric antimicrobial therapy in diabetic patients with evidence of staphylococcal pneumonia (consistent with sputum smear results or associated soft tissue infection) should be guided by the prevalence of MRSA in the associated institutions. Respiratory failure is a complication of KAD and increases the mortality rate. and morbidity. Based on the high nasal carriage rate, there is an increased risk of staphylococcal pneumonia infection in diabetic patients. Community pneumonia is acute inflammation due to infection of the lung parenchyma acquired in the community. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 57-63)

Keywords: respiratory failure, pneumonia, diabetic ketoacidosis

Korespondensi: Novita Maulidiyah

Email: vita_fk02@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

American Diabetes Association (ADA) mendefinisikan ketoasidosis diabetik (KAD) sebagai suatu trias yang terdiri dari ketonemia, hiperglikemia dan asidosis. Laju insidens tahunan KAD diperkirakan antara 4,6 sampai 8 per 1000 pasien dengan diabetes. Sedangkan insidens DM tipe 2 sendiri di Indonesia diperkirakan berkisar antara 6-8% dari total penduduk.¹ Infeksi tetap merupakan faktor pencetus paling sering untuk KAD, namun beberapa penelitian terbaru menunjukkan penghentian atau kurangnya dosis insulin dapat menjadi faktor pencetus penting. Infeksi yang paling sering ditemukan adalah pneumonia dan infeksi saluran kemih yang mencakup antara 30% sampai 50% kasus. Penyakit medis lainnya yang dapat mencetuskan KAD adalah penyalahgunaan alkohol, trauma, emboli paru dan infark miokard pada KAD.¹

Pneumonia komunitas adalah peradangan akut akibat infeksi pada parenkim paru yang didapat di masyarakat. Pneumonia komunitas merupakan salah satu penyakit infeksi yang banyak terjadi dan juga penyebab kematian dan kesakitan terbanyak di dunia. Pneumonia komunitas menduduki urutan ketiga dari 30 penyebab kematian di dunia. Angka kematian pneumonia komunitas pada rawat jalan 2%, rawat inap 5-20%, lebih meningkat pada pasien di ruang intensif yaitu lebih dari 50%. Angka kematian pada pasien rawat jalan 1% dan pada pasien rawat inap meningkat menjadi sekitar 25% sehingga diperlukan tatalaksana adekuat dan optimal untuk mencegah peningkatan angka kematian.²

Gagal napas merupakan gangguan pertukaran gas antara udara dengan sirkulasi yang terjadi di pertukaran gas intrapulmoner atau gangguan gerakan gas masuk keluar paru. Gangguan pertukaran gas menyebabkan hipoksemia primer, oleh karena kapasitas difusi CO₂ jauh lebih besar dari O₂ dan karena darah yang mengalami hipoventilasi dapat di kompensasi dengan meningkatkan ventilasi bagian paru yang normal. Pada pneumonia berat dapat menyebabkan terjadinya ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) ditandai oleh hipoksemia berat, corakan infiltrat difus pada foto

toraks dan *compliance* paru menurun tanpa gagal jantung kongestif.³

ILUSTRASI KASUS

Seorang perempuan berusia 40 tahun datang ke RSUP Persahabatan dengan keluhan sesak napas sejak 1 hari sebelum masuk rumah sakit. Terdapat keluhan batuk sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit, batuk dengan dahak berwarna kuning. Demam sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Tidak didapatkan keluhan mual(-), muntah(-), nafsu makan menurun(-), keringat malam(-), BB menurun (-). Riwayat penyakit dahulu Hipertensi (-), Asma(-), TB(-), DM sejak 5 tahun yang lalu kontrol ke RS awalnya mengkonsumsi glibenclamid dan 1 tahun terakhir mendapat insulin.

Pada pemeriksaan fisis saat masuk IGD RS didapatkan dengan kesan tampak sakit berat, napas 34x/menit, nadi 110x/menit, suhu 38,5°C, saturasi perifer 90% O₂ NRM dan tekanan 150/80 mmHg. Pada pemeriksaan, kepala leher dalam batas normal. Pada pemeriksaan toraks pergerakan dada simetris, perkusi sonor di kedua hemitoraks, auskultasi suara napas bronkovesikuler di kedua hemitoraks, ronki di kedua hemitoraks, mengi tidak ada. Pemeriksaan jantung dalam batas normal. Abdomen dalam batas normal. Ekstremitas dalam batas normal.

Berdasarkan hasil pemeriksaan fisis, pasien di diagnosis sebagai pneumonia dengan KAD. Masalah pada pasien adalah pneumonia. Pasien mendapat terapi rehidrasi cairan RL 1 L, drip lasix 5 mg/jam, paracetamol 3 x 1 gr iv, ranitidin 2 x 50 mg iv, inhalasi combivent+pulmicort dan ceftriaxon 2x1 gr.

Saat observasi di IGD, didapatkan pasien mengalami sesak bertambah dan pasien gelisah sehingga dilakukan tindakan intubasi dan terpasang ventilator dengan moda *synchronized intermittent mandatory ventilation* (SIMV), volume tidal 380cc, waktu inspirasi (*time inspiration*: Ti) 1,2, *pressure support* (PS) 10, fraksi oksigen (FiO₂) 60%, *positive end expiratory pressure* (PEEP) 6 dan frekuensi napas (RR) 14. Pasien menjalani pemeriksaan laboratorium darah seperti terdapat pada Tabel 1 serta foto toraks seperti pada Gambar 1 dan Gambar

2. Foto toraks di evaluasi saat di rawat di ICU seperti pada Gambar 3.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Darah

Indikator Pemeriksaan	Hasil
Darah Perifer Lengkap	
Hemoglobin	14,7 g/dL
Hematokrit	44,2 %
Leukosit	15,400/ μ L
Neutrofil	84,9%
Trombosit	319.000/ μ L
Analisa gas darah	
pH	7,24
pCO ₂	22,5
pO ₂	97,6
HCO ₃	9,7
BE	-17,90
SaO ₂	96,5
Kimia Darah Dan Elektrolit	
SGOT / SGPT	33 / 37 U/L
Ureum/ Kreatinin	34 / 0,7 U/L
Gula Darah Sewaktu	323 mg/dL
Natrium	129 mEq/L
Kalium	5,2 mEq/L
Klorida	99 mEq/L
Aseton	Positif
Procalcitonin	25,68
HbA1c	11
lactat	1,7



Gambar 1. Tampak fibroinfiltrat di bagian bawah paru kanan (01 Oktober 2017)



Gambar 2. Tampak infiltrat pada kedua paru dengan konsolidasi multifokal terutama di sentral paru (02 oktober 2017)



Gambar 3. Tampak konsolidasi luas pada kedua paru bagian tengah bawah (04 Oktober 2017)

PEMBAHASAN

Ketoasidosis diabetikum adalah suatu kegawatdaruratan yang merupakan komplikasi dari diabetes melitus yang ditandai hiperglikemia, asidosis dan ketosis. Infeksi tetap merupakan faktor pencetus paling sering untuk KAD, namun beberapa penelitian terbaru menunjukkan penghentian atau kurangnya dosis insulin dapat menjadi faktor pencetus penting. Infeksi yang paling sering ditemukan adalah pneumonia dan infeksi saluran kemih yang mencakup antara 30-50% kasus. Penyakit medis lainnya yang dapat mencetuskan KAD adalah penyalahgunaan alkohol, trauma, emboli pulmoner dan infark miokard pada KAD.^{1,4}

Hiperglikemia dan Sistem Imun

Hiperglikemia akan melemahkan fungsi neutrofil dan monosit (makrofag). Hal ini penting terutama dalam peran membatasi invasi bakteri piogenik dan bakteri lainnya. Adherensi dan fagositosis tergantung pada pengenalan molekul spesifik pada permukaan bakteri, termasuk glikoprotein bakteri, begitu juga komplemen dan IgG yang di produksi sebagai akibat dari respon imun terhadap infeksi. Pergerakan sel fagosit menuju ke lokasi infeksi secara umum akan mengalami penurunan pada pasien diabetes tetapi kondisiakan membaik bila gula darah terkontrol dengan baik.⁵

Perubahan Mikrosirkulasi

Mikrosirkulasi yang sehat merupakan hal penting untuk mengatasi infeksi. Perubahan fungsi endotel kapiler, sel darah merah yang tidak elastis dan perubahan kurva disosiasi oksigen yang terjadi sebagai akibat hiperglikemia kronik, merupakan faktor yang memberikan efek pada kemampuan *host* dalam melawan infeksi. Tidaklah mengherankan apabila pasien diabetes dengan komplikasi memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena infeksi dibandingkan dengan pasien non-diabetes atau diabetes tanpa komplikasi. Penurunan suplai oksigen ke jaringan sebagai akibat perubahan mikrovaskuler menjadi predisposisi terhadap infeksi mikro organisme anaerobik yang dapat tumbuhcepat pada kondisi tersebut.^{5,6}

Pneumonia

Pneumonia didefinisikan sebagai peradangan akut parenkim paru yang disebabkan oleh mikroorganisme (bakteri, virus, jamur, parasit). Diagnosis pneumonia didapatkan dari anamnesis, pemeriksaan fisis, foto toraks dan laboratorium. Diagnosis pasti pneumonia komunitas ditegakkan jika foto toraks didapatkan infiltrat (*air bronchogram*) ditambah beberapa gejala batuk, perubahan karakteristik sputum/purulen, suhu tubuh $\geq 38^\circ\text{C}$, nyeri dada, sesak, pada pemeriksaan fisis dapat ditemukan tanda-tanda konsolidasi, suara napas bronkial, ronki, dan leukosit ≥ 10.000 atau < 4000 .²

Peningkatan frekuensi infeksi mungkin berhubungan dengan infeksi *Staphylococcus aureus* dan organisme Gram negatif seperti *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* dan *Acinetobacter*. Infeksi yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas mungkin berhubungan dengan infeksi *Streptococcus* (grup B, S, *pneumonia*), *Legionella* dan infeksi virus (influenza). Infeksi virus pada pasien diabetes sering mengalami komplikasi dengan pneumonia bakterial. Bakteri anaerobik dapat menimbulkan pneumonia sebagai akibat kelainan esofagus (motilitas), kelainan motilitas silier, dan melemahnya reaktifitas bronkiolar (*clearance mechanism*).⁵

Peningkatan Frekuensi Infeksi *Staphylococcus*

Staphylococcus merupakan patogen utama yang menjadi etiologi baik pada *community-acquired pneumonia* dan pneumonia nosokomial pada pasien diabetes. Berdasarkan *nasal carriage rate* yang tinggi, terjadi peningkatan risiko infeksi pneumonia stafilokokal pada pasien diabetes. Sampai 30% pasien diabetes memiliki karier *Staphylococcus aureus* di hidungnya apabila dibandingkan dengan hanya 11% pada individu yang sehat. Meskipun *carriage rate* pernah dilaporkan lebih tinggi pada pasien diabetes yang mendapatkan terapi suntikan insulin dibandingkan dengan yang mendapatkan obat hipoglikemik oral atau hanya melakukan diet saja, kelihatannya hal tersebut lebih dipengaruhi oleh derajat kontrol gula darah. *Nasal carriage rate Staphylococcus aureus* secara langsung berhubungan dengan kadar *glycosylated haemoglobin* (A1c).^{7,8}

Pneumonia akibat *Staphylococcus aureus* dapat terjadi primer, setelah terjadi aspirasi organisme dari saluran napas atas, atau sekunder akibat penyebaran secara hematogen dari lokasi infeksi di tempat jauh. Struktur kulit dan jaringan lunak merupakan lokasi yang paling sering terjadi infeksi baru kemudian terjadi penyebaran secara hematogen, diikuti oleh kejadian endokarditis. Meskipun pneumonia akibat *Staphylococcus aureus* secara tipikal terlihat sebagai proses akut dengan gambaran konsolidasi lobar atau segmental, gambarannya sulit dibedakan dari pneumonia tipe lain secara klinik maupun radiologik. Diabetes memberikan risiko komplikasi bakteremia pada pneumonia *Staphylococcus aureus*, dengan peningkatan mortalitas pada pasien.⁹

Masalah yang penting dalam tatalaksana pneumonia *Staphylococcus aureus* adalah infeksi akibat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Pneumonia yang diakibatkan oleh MRSA biasanya terjadi bilateral dan multilobar. Angka kematian adalah 38%. Oleh sebab itu, pilihan terapi antimikrobal empirik pada pasien diabetes dengan bukti pneumonia stafilokokal (sesuai dengan hasil *smear* sputum atau berhubungan dengan infeksi

jaringan lunak) sebaiknya dipandu dengan prevalensi MRSA pada intitusi terkait.¹⁰

Gagal Napas

Gagal napas merupakan penyulit dari KAD dan meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas. Kondisi yang menyebabkan terjadinya gagal napas karena KAD disebabkan karena menurunnya potasium, magnesium, fosfat, edem paru hidrostatik dan non hidrostatik. Pada DM terjadi perubahan struktur, fungsi dari paru, dan organ lainnya. Melibatkan perubahan dinding alveoli, kapiler paru, dan perubahan fungsional termasuk penurunan volume paru, penurunan elastisitas paru, dan penurunan volume kapiler paru yang menyebabkan gangguan difusi. Sehingga terjadi disfungsi paru yang menyebabkan overload. Menurunnya tekanan osmotik koloid serum dapat meningkatkan perpindahan cairan dari intravaskuler ke interstitial yang menyebabkan sesak napas. Infeksi saluran napas merupakan pemicu utama KAD. Asidosis metabolik akan menginduksi hiperventilasi melalui stimulasi kemoreseptor perifer dan pusat pernapasan di batang otak, yang kemudian akan menurunkan tekanan parsial karbon dioksida.¹¹

Faktor risiko gagal napas pada ketoasidosis diabetik, antara lain:¹¹

1. Deplesi primer dari ion intraseluler
2. Kalium
3. Magnesium
4. Fosfat
5. Edema paru
6. Hidrostatik (kardiogenik)
7. *Non hydrostatic (adult respiratory distress syndrome)*
8. Infeksi saluran pernapasan
9. Pneumonia
10. Infeksi saluran napas
11. Penyakit *Miscellaneous*
12. Kelainan Neuromukular
13. Bukan penyakit infeksi saluran pernapasan
14. Lain lain

Pada keadaan sepsis yang disebabkan karena infeksi menyebabkan inflamasi dan peningkatan suhu. Setiap peningkatan suhu 1°C terjadi peningkatan 15% metabolisme tubuh, yang menyebabkan volume oksigenasi meningkat. *Delivery* oksigen didapatkan dari perkalian *cardiac output* dan oksigen content dalam arteri. *Cardiac output* meningkat di dapat dari peningkatan stroke volume dan peningkatan denyut jantung. Penggunaan inotropik seperti dobutamin, digoxin, epinefrin dan aminofilin dapat membantu menurunkan *cardiac output*. Penurunan curah jantung pada kondisi syok kardiogenik atau septik adalah penyebab kelelahan pernapasan yang menyebabkan hipoventilasi alveolar yang berat dan *bradypnoea*.¹²

Hipoksemia akut dapat menyebabkan berbagai masalah termasuk aritmia jantung dan koma. PaO₂ rendah yang kronis dapat ditoleransi oleh penderita yang mempunyai cadangan kerja jantung adekuat. Hipoksia alveolar (PAO₂<60 mgHg) dapat menyebabkan vasokonstriksi alveolar paru dan meningkatnya resistensi vaskular paru dalam beberapa minggu sampai berbulan-bulan menyebabkan hipertensi pulmonal.³ Hiperkapnea dapat menyebabkan asidemia. Menurunnya pH otak yang akut meningkatkan *drive* ventilasi. Dengan berjalannya waktu, kapasitas buffer diotak meningkat dan akhirnya terjadi penumpukan terhadap rangsangan turunnya pH diotak dengan akibatnya *drive* menurun. Hiperkapnea juga menyebabkan dilatasi pembuluh darah otak dan peningkatan tekanan kranial. Asidemia yang terjadi bila hebat (pH<7,3) menyebabkan vasokonstriksi alveolar paru, dilatasi vaskuler sistemik, kontraktilitas miokard menurun, hiperkalemia, hipotensi dan kepekaan jantung meningkat sehingga dapat terjadi aritmia yang mengancam jiwa.³

Pasokan energi ke otot inspirasi juga tergantung pada kemampuan otot untuk meningkatkan aliran darah dengan peningkatan kerja. Diafragma memiliki kapasitas yang lebih besar untuk meningkatkan aliran darah dari otot rangka lainnya. Namun, jumlah aliran darah otot inspirasi

ditingkatkan dapat dipengaruhi oleh intensitas dan durasi kontraksi otot. Jika terjadi kontraksi otot pernapasan sepanjang siklus pernapasan seperti yang terjadi pada asma, aliran darah secara keseluruhan untuk otot-otot berkurang dari yang dibutuhkan. Selain itu, konsentrasi hemoglobin dan saturasi oksihemoglobin mempengaruhi pasokan energi aerobik ke otot. Kondisi yang ditandai dengan ketidakmampuan otot, seperti sepsis, keracunan sianida, kebutuhan energi berkurang dan deplesi glikogen, berpotensi menyebabkan kelelahan otot pernapasan.¹²

Syok sepsis sering berkaitan dengan disfungsi makrosirkulasi yang menyebabkan hipotensi arteri, gangguan mikrosirkulasi, serta penurunan ekstraksi oksigen dan nutrisi oleh jaringan perifer. Kadar asam laktat dapat menjadi penanda hipoperfusi jaringan dan dapat membantu menilai respon resusitasi pada pasien sepsis dan syok septik. Namun perlu diingat bahwa kondisi sepsis sendiri dapat meningkatkan kadar laktat tanpa melalui jalur hipoperfusi. Kondisi sepsis dapat secara langsung mengakibatkan disfungsi mitokondria. Pada *non-cardiogenic* (ARDS) dan *cardiogenic* edema paru, kebutuhan energi meningkat karena peningkatan elastisitas dan hiperventilasi, sedangkan pasokan energi berkurang akibat hipoksemia serta curah jantung yang rendah yang menyebabkan kegagalan otot pernapasan. perfusi menurun, penurunan kekuatan dan efisiensi otot akibat hiperinflasi menyebabkan menurunkan kapasitas otot pernapasan ditambah dengan peningkatan beban mekanik semakin mempermudah terjadi kelelahan otot pernapasan yang menyebabkan terjadinya gagal napas.¹²

KESIMPULAN

Penyakit medis yang dapat mencetuskan KAD adalah penyalahgunaan alkohol, trauma, emboli paru dan infark miokard pada KAD. Pneumonia komunitas adalah peradangan akut akibat infeksi pada parenkim paru yang didapat di masyarakat. Angka kematian pada pasien rawat jalan 1% dan pada pasien rawat inap meningkat menjadi sekitar 25%

sehingga diperlukan tatalaksana adekuat dan optimal untuk mencegah peningkatan angka kematian. Gagal napas merupakan gangguan pertukaran gas antara udara dengan sirkulasi yang terjadi di pertukaran gas intrapulmoner atau gangguan gerakan gas masuk keluar paru. Adherensi dan fagositosis tergantung pada pengenalan molekul spesifik pada permukaan bakteri, termasuk glikoprotein bakteri, begitu juga komplemen dan IgG yang di produksi sebagai akibat dari respon imun terhadap infeksi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sumantri S. Pendekatan diagnostik dan tatalaksana ketoasidosis diabetikum. Jakarta: Internal Medicine Department; 2009. p.1-30.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pneumonia komunitas. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. 2014. p.1-3
3. Hariadi S, Amin M, Pradjoko I, Koesenoprodjo W. Gagal napas. In: Palilingan JF. Buku ajar paru. Surabaya: Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK UNAIR; 2010. p.203-6
4. Gotera W, Budiya DGA. Penatalaksanaan ketoasidosis diabetik (KAD), Jurnal Penyakit Dalam. 2011;11:126-128
5. Ljubic S, Balachandran A, et al. Pulmonary infection in diabetes mellitus. Diabetologia Croatica. 2005;33:115-24.
6. Vracko R, Thoring D, Huang TW. Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries. Am Rev Respir Dis. 1979;97:3-83.
7. Lipsky BA, Pecoraro RE, Chen MS, et al. Factors affecting staphylococcal colonization among NIDDM outpatient. Diabetes Care. 1987;40:3-9.
8. Navarro J, Rainisio M, Harms HK, et al. Factors associated with poor pulmonary function: cross sectional analysis of data from ERCF. Eur Respir J. 2001;29:8-305.

9. Boyko EJ, Lipsky BA, Sandoval R, et al. NIDDM and prevalence of nasal *S.aureus* colonization. *Diabetes care*. 1989;189-93.
10. Iwahara T, Ichiyama S, Nada T, et al. Clinical and epidemiological investigations of nosocomial pulmonary infections caused by MRSA. *Chest*. 1994;826-31.
11. Konstantinov NK, Rohrscheib M, Agaba EI. Respiratory failure in diabetic ketoacidosis. *World J Diabetes*. 2015;6:1009-23.
12. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur Respir J*. 2003;22:1-5

Indeks Penulis

A

Anny Setijo Rahaju 1

F

Fadlia Yulistiana 24

G

Ganda M. Leonard Samosir 33

H

Harsini 39

Hendrastutik Apriningsih 7

I

Isnin Anang Marhana 1

J

Jatu Aphridasari 16

L

Leonardo H. Simandjuntak 39

M

Menaldi Rasmin 57

N

Novita Maulidiyah 57

P

Parluhutan Siagian 33

Prasenhadi 57

Prima Karita Sari 16

Putri Chairani Eyanoer 33

R

Reviono 24, 39

Ria Siska Myrnasari 48

S

Sheilla Matheos 1

Sri Indah Indriani 57

Suradi 7, 16, 24

Suryanti Dwi Pratiwi 48

T

Triwahju Astuti 48

Y

Yusup Subagio Sutanto 7

Indeks Subjek

%		L	
%VEP ₁	7-10, 13-14	Lama rawat inap	24, 26, 28-31
		Lama waktu perbaikan klinis	39, 44-45
A		M	
Azitromisin dosis rendah	39, 44-45	MDA plasma	24, 26-28, 30-31
B		N	
Biopsi pleura	1-6	Neutrofil sputum	39, 42-45
E		P	
Efusi pleura	1-6	PAI-1	48-51, 53-56
Efusi pleura TB	1-6	Pneumonia	39-42, 44-46, 57-60, 62
Epigallocatechin-3-gallate	1	PPOK eksaserbasi akut	16-18, 24, 28, 30
F		PPOK stabil	7-14
Faal hemostasis	33-34, 37	R	
G		RECIST	48, 50-51, 53-55
Gagal napas	57-59, 61-62	S	
Genxpert®	1	Serum tumor marker	33-37
I		Skor CAT	7, 9-10, 13-14
IL-6 plasma	24-29, 31	V	
IL-8 serum	39,42, 44-45	Vitamin C	24, 26-32
Inhalasi MgSO ₄	16		
J			
Jumlah neutrofil absolut darah	7, 10, 12-14		
K			
Kadar substansi P	16,18-22		
Kanker paru	48-56		
Kanker paru bukan sel kecil	33-34		
Kemoterapi	48-51, 53-56		
Ketoasidosis diabetik	57-59, 61-62		

