

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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



Gangguan Respirasi dan Faal paru pada Pemulung di Bantargebang, Bekasi

Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* Terhadap Kadar suPAR dan Neutrofil serta Kapasitas Difusi Paru pada Pasien PPOK Stabil yang mengalami *Mucscle Wasting*

Perbandingan Pengaruh Asap Rokok Elektrik dan Asap Rokok Konvensional Terhadap Histopatologi Pulmo Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Proporsi Pasien Kanker Paru dengan Riwayat Keterlambatan Diagnosis Akibat Didiagnosis sebagai Tuberkulosis Paru

Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin 8 dan Skor CAT Penderita PPOK Stabil

Hubungan Kadar Adiponektin Serum dan Nilai Volume Ekspirasi Paksa detik Pertama (VEP₁) pada Pasien Asma

Hubungan Kejadian Ansietas Dan Depresi Dengan Kualitas Hidup pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis

Hiperkoagulasi pada Kanker Paru

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

Irandi Putra Pratomo

Sekretariat

Yolanda Handayani

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

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

Alamat Redaksi

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

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

Email : editor@jurnalrespirologi.org

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

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

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

Jurnal Respirologi Indonesia

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

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

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

Petunjuk bagi Penulis

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

Petunjuk pengiriman makalah

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

Penulisan makalah

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

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

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

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

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

Contoh cara menuliskan rujukan

Buku

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

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

Buku dengan editor

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

Jurnal

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

Tesis

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

Organisasi sebagai sumber

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

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

Materi Elektronik

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

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

Instruction for Authors

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

Paper submission

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

Paper preparation

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

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

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

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

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

9. References.

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

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

The examples of references :

Book

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

Book with editor

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

Journal

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

Thesis

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

Organization resources

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

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

Electronic resources

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

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

Surat Pernyataan Persetujuan Publikasi Artikel

Saya/kami yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Institusi :

Alamat :

No Telp /HP :

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

.....

.....

.....

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

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

.....,

(Penulis)

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

VOLUME 39, NOMOR 2, April 2019

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Gangguan Respirasi dan Faal paru pada Pemulung di Bantargebang, Bekasi
Dita Kurnia Sanie, Agus Dwi Susanto, Fahrial Harahap 70
- Perbandingan Pemberian Ekstrak *Ophioccephalus striatus* terhadap Kadar suPAR dan Neutrofil serta Kapasitas Difusi Paru (D_{LCO}) pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Stabil yang mengalami *Muscle Wasting*
Sasongko Adhi Nugroho, Teguh Rahayu Sartono, Susanthy Djajalaksana, Harun Al Rasyid 79
- Perbandingan Pengaruh Asap Rokok Elektrik dan Konvensional terhadap Histopatologi Paru Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)
Yoan Asri Triantara, Inggit Almira, Sarwan Adi Kusumo, Muhammad Fajar, Dicky Darmawan, Dwi Winarni 88
- Proporsi Pasien Kanker Paru dengan Riwayat Keterlambatan Diagnosis Akibat Didiagnosis sebagai Tuberkulosis Paru
Cut Yulia Indah Sari, Faisal Yunus, Elisna Sjahrudin 92
- Pengaruh Pemberian *Quercetin* Terhadap Kadar Interleukin 8 (IL8) Dan Nilai COPD Assessment Test (CAT) Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Stabil
Maratus Sholihah, Suradi, Jatu Aphridasari 103
- Korelasi Hubungan Kadar Adiponektin Serum dan Nilai Volume Ekspirasi Paksa detik Pertama (VEP_1) pada Pasien Asma
Mulyadi Subarjo, Muhammad Amin 113
- Hubungan Kejadian Ansietas dan Depresi dengan Kualitas Hidup pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis
Dessy Mizarti, Deddy Herman, Yessy S Sabri, Amel Yanis 121
- Tinjauan Pustaka**
- Hiperkoagulasi pada Kanker Paru
Annisa Dian Harlivasari, Elisna Syahrudin 130

Gangguan Respirasi dan Faal Paru pada Pemulung di Bantar Gebang, Bekasi

Dita Kurnia Sanie, Agus Dwi Susanto, Fahrial Harahap

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

Abstrak

Latar Belakang: Para pekerja di lingkungan tempat pembuangan akhir (TPA) mempunyai risiko tinggi terhadap gangguan kesehatan. Prevalens gangguan respirasi dan faal paru meningkat pada pekerja pengumpul sampah. Belum terdapat data mengenai gangguan respirasi dan faal paru pada pemulung, khususnya di daerah Bantar Gebang, Bekasi.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain cross-sectional dan dilakukan pada pemulung yang bekerja dan tinggal di kelurahan Ciketing Udik, TPA Bantar Gebang, Bekasi pada bulan Januari - Maret 2015 dengan pengisian kuesioner dan pemeriksaan spirometri.

Hasil: Jumlah sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi 108 subjek. Gangguan respirasi terdapat pada 92 subjek (85,2%) meliputi batuk kronik 73 subjek, sesak napas 65 subjek, berdahak 57 dan mengi 19 subjek. Gangguan faal paru terdapat pada 18 subjek (16,7%) berupa obstruksi ringan 3 subjek (2,8%), restriksi ringan 11 subjek (10,2%) dan campuran 4 subjek (2,8%). Hasil analisis diperoleh bahwa terdapat hubungan bermakna antara masa kerja dengan gangguan respirasi dan faal paru.

Kesimpulan: Terdapat gangguan respirasi dan faal paru pada pemulung di Bantar Gebang, Bekasi. (*J Respir Indo 2019; 39(2): 70-8*)

Kata kunci: gangguan respirasi, faal paru, pemulung

Respiratory Disorders and Lung Function Impairments of the Scavengers in Bantar Gebang, Bekasi

Abstract

Background: The workers in the landfill have high risk of health problems. The prevalence of respiratory disorders and lung function increases in waste collection workers. There has been no data on respiratory disorders and lung function in scavengers, especially in Bantar Gebang, Bekasi.

Methods: This study used a cross-sectional design to the scavengers who work and live in Ciketing Udik, Bantar Gebang, Bekasi. Conducted in January-March 2015, doing interview with questionnaires, and spirometry examination.

Results: The number of samples that suitable with the inclusion criteria are 108 subjects. Respiratory disorders are 92 subjects (85.2%). The respiratory disorders consist of 73 subjects with chronic cough, 65 subjects due to shortness of breath, 57 with phlegm and 19 wheezing. Lung function impairments consist of 18 (16.7%) subjects in the form of mild obstruction 3 (2.8%) subjects, mild restriction 11 (10.2%) subjects and mixed 4 (2.8%) subjects. Results of the analysis show that there is a significant relationship between duration of working with respiratory disorders and lung function impairments.

Conclusion: There is respiratory disorders and lung function impairments of the scavengers in Bantar Gebang, Bekasi. (*J Respir Indo 2019; 39(2): 70-8*)

Key words: lung function, respiratory disorders, scavengers

Korespondensi: Agus Dwi Susanto

Email: agus_ds2000@yahoo.com

PENDAHULUAN

Sampah erat kaitanya dengan kesehatan masyarakat, karena dari sampah akan hidup berbagai mikroorganisme penyebab penyakit dan serangga sebagai penyebar penyakit. Sampah juga dapat menyebabkan pencemaran lingkungan, yaitu masuknya substansi berbahaya ke dalam lingkungan sehingga kualitasnya menurun serta fungsinya tidak sesuai dengan peruntukannya dan merubah tatanan lingkungan. Dampak sampah bagi manusia dan lingkungan sangat besar. Pencemaran lingkungan akibat perindustrian maupun rumah tangga sangat merugikan manusia secara langsung maupun tidak langsung. Pengelolaan sampah yang baik bukan saja untuk kepentingan kesehatan tetapi juga untuk keindahan lingkungan.¹

Upaya pemerintah dalam menangani dan mengelola sampah yang dilakukan antara lain dengan menyediakan berbagai tempat pembuangan sampah sementara dan mencari serta menetapkan lokasi tempat pembuangan sampah akhir (TPA). Pada kenyataannya pengelolaan sampah masih merupakan permasalahan yang belum dapat diselesaikan dengan baik di berbagai kawasan terutama di kota besar seperti Jakarta. Sampah yang membusuk umumnya mengeluarkan gas seperti metana (CH_4) dan karbondioksida (CO_2) serta senyawa lainnya. Gas tersebut secara global merupakan salah satu penyebab menurunnya kualitas lingkungan udara karena mempunyai efek yang menyebabkan peningkatan suhu dan menyebabkan hujan asam. Senyawa tersebut juga menyebabkan bau tidak sedap serta mengganggu kesehatan.²

Para pekerja di lingkungan TPA mempunyai risiko tinggi terhadap gangguan kesehatan. Pekerja tersebut terpajan dengan berbagai faktor risiko seperti debu, bioaerosol, bahan kimia yang disebabkan oleh pembakaran limbah padat, kebisingan, kondisi iklim yang tidak menguntungkan, sinar ultraviolet dan stres mekanik yang membuat rentan terhadap penyakit tertentu. Semakin banyak bukti bahwa pajanan bioaerosol dapat menyebabkan gangguan kesehatan seperti gangguan pernapasan. Pajanan tersebut dapat meningkatkan gangguan pernapasan dan

sering menyebabkan gejala mirip flu serta penyakit paru obstruktif kronik (PPOK).³

Pada beberapa penelitian pemulung atau para pekerja di TPA menunjukkan gangguan sistem pernapasan. Hal tersebut dikarenakan sifat pekerjaan mereka sering terpajan sejumlah besar limbah rumah tangga maupun limbah komersial. Penelitian yang dilakukan oleh Neghab dkk terhadap pengumpul sampah di daerah selatan Iran menyatakan bahwa terjadi peningkatan prevalens gangguan pernapasan dan penurunan nilai volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP_1) dan rasio volume ekspirasi paksa detik pertama dengan kapasitas vital paksa (VEP_1/KVP) pada tukang sampah. Temuan ini sejalan dengan penelitian Halim Issever dkk bahwa terdapat gangguan obstruksi yang ditandai dengan penurunan VEP_1 dan rasio VEP_1/KVP meskipun nilai kapasitas paru total (KPT) dan kapasitas vital paksa (KVP) normal atau meningkat.^{3,4}

Prevalens gangguan respirasi seperti produksi dahak, batuk produktif, mengi dan sesak napas secara signifikan lebih tinggi pada pengumpul sampah disbanding kelompok kontrol. Pekerjaan sebagai pengumpul sampah meningkatkan risiko relatif gejala batuk produktif sebesar 9,22, produksi dahak sebesar 9,22, mengi sebesar 2,84 dan sesak napas sebesar 2,06 kali lipat. Temuan serupa telah dilaporkan oleh Hanssen dkk menunjukkan bahwa prevalens gangguan respirasi secara signifikan lebih tinggi di kalangan pengumpul sampah di kota Copenhagen dibandingkan kelompok kontrol.⁵ Prevalens bronkitis kronis pada pemulung dari Nagpur dan Karnataka di India juga didapatkan lebih tinggi.³ Penelitian oleh Roopa dkk pada *conservancy workers* di Chennai, India menyatakan bahwa terjadi peningkatan prevalens gejala dan gangguan fungsi respirasi.⁶

Penurunan faal paru tersebut bertambah dengan meningkatnya durasi bekerja yang menunjukkan bahwa pajanan tempat kerja dapat memberikan kontribusi signifikan terhadap gangguan tersebut. Pajanan polusi udara termasuk debu, zat inhalasi berbahaya dan bioaerosol dari berbagai sumber limbah menjadi masalah kesehatan utama bagi pekerja. Pekerjaan yang berhubungan dengan

limbah maupun sampah berpotensi menyebabkan gangguan kesehatan terhadap pekerja karena tidak ada kesadaran serta kontrol terhadap penggunaan alat pelindung diri (APD).⁶ Hasil pemantauan pengelolaan Tempat Pembuangan Sampah Terpadu (TPST) Bantar Gebang yang dilakukan oleh Badan Pengelolaan Lingkungan Hidup (BPLH) menyimpulkan bahwa kualitas udara masih mengandung gas CH₄ di lokasi TPST Bantar Gebang yang menyebabkan telah terjadi peningkatan CH₄ dalam lingkungan udara bebas di sekitar TPST.⁷

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan informasi mengenai gangguan respirasi dan faal paru yang terjadi pada pemulung di Bantar Gebang serta faktor-faktor yang mempengaruhinya seperti usia, jenis kelamin, status gizi, pendidikan, kebiasaan merokok, jarak rumah, penggunaan APD, lama paparan dan masa kerja.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang atau *cross sectional study*. Penelitian dilakukan di RT 01/RW 05, kelurahan Ciketing Udik, Bantar Gebang, Bekasi. Waktu penelitian dilakukan pada bulan Januari–Maret 2015. Populasi target adalah pemulung di wilayah kota Bekasi. Populasi terjangkau adalah seluruh populasi target yang tinggal di kelurahan Ciketing Udik, Bantar Gebang. Sampel penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian. Sampel akan dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok yang terpajan <10 tahun dan kelompok yang terpajan >10 tahun. Jumlah sampel yang dibutuhkan adalah 97 orang, dibulatkan menjadi 100 orang, kemudian dibagi menjadi kelompok yang terpajan <10 tahun dan kelompok yang terpajan >10 tahun.

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu setiap populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan sebagai sampel sampai memenuhi besar sampel yang dibutuhkan. Kriteria inklusi penelitian adalah laki-laki maupun perempuan, berusia >14 tahun, dapat

melakukan pemeriksaan uji faal paru dengan baik, bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani formulir persetujuan dan bersedia menyelesaikan prosedur penelitian. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah hasil spirometri tidak dapat diterima yaitu tidak *acceptable* dan *reproducible*. Subjek diberikan kuesioner dan dilakukan pemeriksaan spirometri. Kuesioner dasar diperlukan untuk mendapatkan data identitas responden, data sosiodemografi, dan data terkait gangguan respirasi menggunakan kuesioner berdasarkan standar *American Thoracic Society* meliputi keluhan batuk kronik, berdahak kronik, sesak napas dan mengi.⁸

Data mengenai sampel udara diperoleh dari hasil pemeriksaan Badan Pengelolaan Lingkungan Hidup Daerah (BPLHD) Provinsi Daerah Khusus Ibukota (DKI) Jakarta pada bulan Juni 2014 serta pemeriksaan bioaerosol yang dilakukan bulan Maret 2015 dengan menggunakan alat *bioaerosol sampler*.

HASIL

Penelitian ini dilakukan pada pemulung yang tinggal dan bekerja di lingkungan TPST Bantar Gebang, Bekasi. Sampel yang berhasil dikumpulkan adalah 120 sampel namun hanya 108 sampel yang memenuhi kriteria penelitian, 9 subjek tidak melengkapi pemeriksaan dan 3 subjek hasil pemeriksaan spirometri tidak dapat diterima.

Karakteristik subjek penelitian meliputi jenis kelamin, kelompok usia, status gizi, tingkat pendidikan, kebiasaan merokok, jarak rumah, lama paparan dan masa kerja, karakteristik tersebut dapat dilihat pada Tabel 1. Jenis kelamin subjek penelitian paling banyak perempuan 80 subjek (74,1%) dan laki-laki 28 subjek (25,9%). Usia subjek penelitian sebagian besar berada pada kelompok usia >35 tahun (52,8%) dengan median 37 tahun, usia terendah 17 tahun dan usia tertinggi 70 tahun. Status gizi ditetapkan berdasarkan indeks masa tubuh (IMT), sebagian besar subjek memiliki berat badan normal (55,6%) dengan median 22,64, IMT terendah 14,53 dan IMT tertinggi 37,78. Tingkat pendidikan yang ditempuh oleh subjek paling banyak

adalah Sekolah Dasar (SD) sebesar 78 subjek (72,2%). Sebagian besar subjek bukan perokok 75 (69,4%) dan hanya 33 subjek (30,6%) yang perokok. Jarak rumah pada kelompok ≤ 200 meter sebanyak 81 subjek (75%) dan kelompok >200 meter 27 subjek (25%). Masa kerja dibagi dalam 2 kelompok yaitu, ≤ 10 tahun sebanyak 49 subjek (45,4%) dan >10 tahun sebanyak 59 subjek (54,6%) dengan nilai median 12 tahun, masa kerja minimal 1 tahun dan masa kerja maksimal 25 tahun. Lama pajanan dibagi dalam 2 kelompok yaitu 1-6 jam/hari dan >6 jam/hari. Frekuensi terbanyak pada kelompok >6 jam/hari yaitu sebesar 60 subjek (55,6%). Sebanyak 108 subjek (100%) tidak menggunakan APD, sehingga tidak dapat dianalisis secara statistik.

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik subjek	Jumlah	Persen (%)
Jenis Kelamin		
Perempuan	80	74,1
Laki-laki	28	25,9
Usia		
15-35 tahun	51	47,2
>35 tahun	57	52,8
Status gizi		
Gizi normal	60	55,6
Gizi abnormal		
Berat badan kurang	10	9,3
Berat badan lebih	31	28,7
Obesitas	7	6,5
Tingkat pendidikan		
Tidak sekolah	21	19,4
Sekolah		
SD	78	72,2
SMP	7	6,5
SMA	2	1,9
Riwayat merokok		
Bukan perokok	75	69,4
Perokok		
IB ringan	15	13,9
IB sedang	18	16,7
Jarak rumah		
≤ 200 meter	81	75
>200 meter	27	25
Masa kerja		
≤ 10 tahun	49	45,4
>10 th	59	54,6
Lama pajanan		
1-6 jam/hari	48	44,4
>6 jam/hari	60	55,6
Penggunaan APD		
Ya	0	0
Tidak	108	100

Ket: SD=sekolah dasar; SMP=sekolah menengah pertama;
IB=indeks Brinkman; APD=alat pelindung diri;
SMA=sekolah menengah atas.

Berdasarkan wawancara terhadap subjek serta pengisian kuesioner didapatkan subjek yang mengalami keluhan respirasi sebanyak 92 subjek

(85,2%) mengalami gangguan respirasi dan 16 subjek (14,8%) yang tidak mengalami gangguan respirasi. Gangguan respirasi yang dikeluhkan oleh subjek penelitian meliputi batuk kronik 73 subjek, sesak napas 65 subjek, berdahak 57 dan mengi atau napas berbunyi 19 subjek. Subjek penelitian yang hanya mengalami keluhan tunggal berupa batuk sebesar 7 subjek (6,5%), berdahak sebesar 2 subjek (1,9%) dan sesak napas sebesar 12 subjek (11,1%). Subjek yang memiliki 2 keluhan sebanyak 32 subjek dengan dominasi keluhan batuk dan dahak sebesar 18 subjek (16,6%). Pasien yang memiliki 3 keluhan sebanyak 21 subjek dengan dominasi keluhan berupa batuk, berdahak dan sesak napas sebesar 19 subjek (17,6%). Subjek yang memiliki semua keluhan respirasi berupa batuk, berdahak, sesak dan mengi sebanyak 16 subjek (14,8%) dan yang tidak memiliki keluhan respirasi tersebut ada 16 subjek (14,8%).

Tabel 2. Gangguan respirasi

Gangguan respirasi	Jumlah	Persen (%)
Dengan gangguan respirasi	92	85,2
Batuk	7	6,5
Dahak	2	1,9
Sesak	14	12,9
Mengi	0	0
Batuk & dahak	18	16,6
Batuk & sesak	11	10,2
Dahak & sesak	2	1,9
Sesak & mengi	1	0,9
Batuk, dahak & sesak	19	17,6
Batuk, sesak & mengi	2	1,9
Batuk, dahak, sesak & mengi	16	14,8
Tidak ada gangguan respirasi	16	14,8

Hasil pemeriksaan faal paru dengan spirometri pada subjek pemulung didapatkan gangguan faal paru pada 18 subjek (16,7%) dan sisanya 90 subjek (83,3%) memiliki faal paru normal.

Kelainan faal paru yang didapatkan berupa obstruksi ringan 3 subjek (2,8%), restriksi ringan 11 subjek (10,2%) dan campuran 4 subjek (3,7%). Sebaran data nilai fungsi KVP memiliki distribusi tidak normal dengan nilai median 2490 ml, nilai terendah 990 ml dan tertinggi 4490 ml sedangkan nilai persen KVP per prediksi (%KVP) memiliki distribusi normal dengan rerata $92,28 \pm 14,93\%$. Nilai rata-rata VEP_1 adalah 2238,15 ml dengan SD 565,12 sedangkan VEP_1 per prediksi (% VEP_1) memiliki median 88,78% dengan nilai minimal 39,03

dan maksimal 132,75%. Nilai median VEP_1/KVP adalah 88,66% dengan nilai terendah 62,37% dan tertinggi 99,57%. Arus puncak ekspirasi (APE) memiliki nilai median 6,01 Lt/det dengan nilai minimal 1,48 Lt/det dan nilai maksimal 11,44 Lt/det. Hasil nilai faal paru tersebut dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan spirometry

Parameter spirometri	Nilai spirometri	
	Mean $\pm$ SD	Median (min-maks)
KVP	-	2490 (990-4490)
%KVP	92,28% $\pm$ 14,93	-
VEP_1	2238,15 $\pm$ 565,11	-
% VEP_1	-	88,78 (39,03-132,75)
VEP_1/KVP	88,66 (62,37-99,57)	-
APE	6,01 (1,48-11,44)	-

Ket: KVP= kapasitas vital paksa; VEP_1 =volume ekspirasi paksa detik pertama; VEP_1/KVP =rasio volume ekspirasi paksa detik pertama dengan kapasitas vital paksa; APE=arus puncak ekspirasi

Hasil analisis gangguan respirasi dengan variabel bebasnya didapatkan bahwa subjek yang banyak mengalami gangguan respirasi paling banyak pada kelompok perempuan yaitu sebesar 67 subjek, usia >35 tahun sebesar 54 subjek, mengenyam pendidikan sebesar 73 subjek, status gizi normal sebesar 53 subjek, kelompok tidak merokok sebesar 62 subjek, jarak rumah ≤ 200 meter sebesar 69 subjek, lama pajanan >6 jam/hari sebesar 53 subjek dan masa kerja >10 tahun sebesar 55 subjek.

Berdasarkan analisis pada Tabel 4 hanya kelompok usia ($P=0,003$) dan masa kerja ($P=0,010$) yang memiliki hubungan bermakna dengan *odd ratio* (OR) masing-masing 0,618 dan 4,459. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa kelompok usia >35 tahun memiliki risiko 0,6 kali dan masa kerja >10 tahun memiliki risiko 4 kali lebih besar mengalami gangguan respirasi.

Sebaran subjek menurut hasil penelitian pemeriksaan faal paru didapatkan kelainan faal paru sebanyak 13 subjek berjenis kelamin perempuan dan 10 subjek pada kelompok usia >35 tahun. Kelainan paru sebagian besar dialami pada kelompok sekolah sebanyak 12 subjek. Status gizi yang mengalami kelainan faal paru terbanyak pada kelompok gizi normal 11 subjek. Berdasarkan riwayat merokok, kelainan fungsi paru terbanyak terjadi pada kelompok tidak merokok 13 subjek.

Kelainan faal paru didominasi pada lama kerja >6 jam/hari, masa kerja >10 tahun dan jarak rumah ≤ 200 meter dari TPA. Hasil analisis pemeriksaan faal paru terhadap karakteristik subjek dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 4. Hubungan antara karakteristik subjek dan gangguan respirasi

Variabel bebas	Gangguan respirasi		OR (IK 95%)	P
	Ya	Tidak		
Jenis kelamin				
Laki-laki	25	3	0,618	0,758*
Perempuan	67	13	(0,612-2,354)	
Usia				
15-35 tahun	38	13	6,158	0,003
>35 tahun	54	3	(1,641-28,102)	
Pendidikan				
Tidak sekolah	19	2	0,549	0,733*
Sekolah	73	14	(0,115-2,626)	
Status gizi				
Normal	53	9	1,747	0,303
Abnormal	39	7	(0,593-5,098)	
Kebiasaan merokok				
Tidak merokok	62	13	0,477	0,381*
Merokok	30	3	(0,126-1,801)	
Jarak rumah				
≤ 200 meter	69	12	1,000	1,000*
>200 meter	23	4	(0,293-3,408)	
Lama pajanan				
1-6 jam	39	9	1,747	0,303
>6 jam	53	7	(0,599-5,098)	
Masa kerja				
≤ 10 tahun	37	12	4,459	0,010
>10 tahun	55	4	(1,335-14,893)	

Ket: *uji fisher

Analisis bivariat antara faal paru dengan pendidikan didapatkan nilai $P=0,113$ sehingga tidak terdapat hubungan bermakna. Hubungan antara faal paru dengan jenis kelamin ($P=1,000$), status gizi ($P=0,603$), kelompok usia ($P=0,796$), jarak rumah ($P=0,231$), kebiasaan merokok ($P=0,779$) dan lama pajanan ($P=0,299$) secara statistik juga tidak memiliki hubungan yang bermakna. Hanya masa kerja ($P=0,031$) yang memiliki hubungan bermakna dengan faal paru.

Hasil analisis masa kerja dengan faal paru didapatkan nilai $P<0,05$ dengan $OR=3,5$ dan indeks kepercayaan (IK) 95% 1,07-11,45, yang berarti bahwa pemulung dengan masa kerja lebih dari 10 tahun mempunyai kemungkinan 3,5 kali mengalami gangguan faal paru atau probabilitas pemulung dengan masa kerja lebih dari 10 tahun mengalami gangguan faal paru adalah 77,8%.

Berdasarkan hasil analisis bivariat faal paru terhadap variabel bebas terdapat 3 variabel yang dapat dilakukan analisis multivariat ($P<0,25$) yaitu

kategori pendidikan, masa kerja dan jarak rumah. Hasil analisis multivariat didapatkan bahwa variabel yang berpengaruh terhadap faal paru adalah masa kerja dengan $P=0,022$, $OR=0,244$ dan $IK\ 95\%=0,073-0,817$ (Tabel 6) sehingga dapat ditarik kesimpulan makin besar masa kerja maka makin kecil nilai faal paru.

Tabel 5. Hubungan antara karakteristik subjek dan faal paru

Variabel bebas	Fungsi paru		OR (IK 95%)	P
	Normal	Abnormal		
Jenis kelamin				
Laki-laki	43	8	1,144	0,796
Perempuan	47	10	(0,413-3,164)	
Usia				
15-35 tahun	23	5	0,893	1,000*
>35 tahun	67	13	(0,287-2,777)	
Pendidikan				
Tidak sekolah	15	6	2,500	0,113*
Sekolah	75	12	(0,811-7,708)	
Status gizi				
Normal	49	11	1,315	0,603
Abnormal	41	7	(0,467-3,699)	
Kebiasaan merokok				
Tidak merokok	62	13	1,174	0,779
Merokok	28	5	(0,382-3,612)	
Jarak rumah				
≤200 meter	65	16	0,325	0,231*
>200 meter	25	2	(0,070-1,517)	
Lama pajanan				
1-6 jam	42	6	1,750	0,299
>6 jam	48	12	(0,604-5,071)	
Masa kerja				
≤10 tahun	45	4	3,500	0,031
>10 tahun	45	14	(1,070-11,453)	

Ket: *uji fisher

Tabel 6. Hasil analisis multivariat faal paru

Variabel bebas	OR (IK 95%)	P
Pendidikan	1,675 (0,497-5,646)	0,405
Jarak rumah	3,907 (0,812-18,796)	0,089
Masa kerja	0,244 (0,073-0,817)	0,022

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gangguan respirasi dan faal paru yang terjadi pada pemulung yang bekerja di TPST Bantar Gebang. Pemeriksaan dilakukan di kelurahan Ciketing Udik, Bantar Gebang, Bekasi pada bulan Januari–Maret 2015 meliputi anamnesis, pemeriksaan fisis, spirometri, foto toraks dan pengambilan sampel udara.

Karakteristik jenis kelamin subjek penelitian paling banyak adalah perempuan 80 subjek (74,1%) dan laki-laki 28 subjek (25,9%). Usia subjek penelitian sebagian besar berada pada kelompok usia >35 tahun (52,8%) dengan median 37 tahun,

serta usia terendah 17 tahun dan usia tertinggi 70 tahun. Penelitian yang dilakukan oleh Roopa dkk terhadap pekerja di sektor pengelolaan sampah di Chennai, India yang terdiri dari 100 penyapu & 78 pengangkut sampah memiliki karakteristik subjek usia dengan nilai rata-rata dan SD pada penyapu $44,64 \pm 8,61$ dan pengangkut sampah $44,01 \pm 6,61$.⁶

Pada penelitian yang dilakukan oleh Gwisai dkk terhadap 32 pemulung dan pekerja TPA di Lobatse, Botswana didapatkan 53,1% berjenis kelamin laki-laki dan 46,9% perempuan dengan kelompok usia terbanyak 35-39 tahun sebanyak 34,4%, diikuti oleh kelompok usia 40-49 tahun sebanyak 28,1% dan sebanyak 18 subjek (56,3%) mengeyam pendidikan tingkat dasar.⁹ Tingkat pendidikan yang ditempuh oleh subjek pada penelitian ini paling banyak adalah Sekolah Dasar sebesar 78 (72,2%) subjek, sama dengan penelitian oleh Gwisai dkk.⁹ Status gizi ditetapkan berdasarkan indeks masa tubuh (IMT), sebagian besar subjek pada penelitian ini memiliki berat badan normal (55,6%) dengan median 22,64 serta nilai IMT terendah 14,53 dan tertinggi 37,78 sedangkan nilai rata-rata dan SD IMT pada penelitian yang dilakukan oleh Roopa dkk adalah $23,1 \pm 4,52$ serta $21,39 \pm 3,83$.⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Abdou pada pekerja di TPA Jeddah, Saudi Arabia diperoleh 27,7% memiliki masa kerja selama 4 tahun, dengan masa kerja yang paling lama 7 tahun (6,9%).¹⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Nehgab dkk diperoleh nilai rata-rata dan SD lama kerja pada pengumpul sampah di Iran adalah $15,07 \pm 6,76$ dan sebanyak 64 subjek (60%) adalah perokok.³ Sebagian besar subjek penelitian ini adalah bukan perokok 75 subjek (69,4%) dan hanya 33 subjek (30,6%) perokok. Masa kerja sebagian besar subjek lebih dari 10 tahun sebanyak 59 (56,4%) orang dengan nilai median 12 tahun serta masa kerja minimal 1 tahun dan maksimal 25 tahun.

Berdasarkan wawancara terhadap subjek serta pengisian kuesioner didapatkan sebesar 92 subjek (85,2%) yang mengalami gangguan respirasi dan 16 subjek (14,8%) tidak mengalami gangguan respirasi.

Gangguan respirasi yang dikeluhkan oleh subjek penelitian ini meliputi batuk kronik 73 subjek, sesak napas 65 subjek, berdahak 57 dan mengi atau napas berbunyi 19 subjek. Hal tersebut serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Nehgab dkk bahwa prevalens gangguan respirasi yang terjadi berupa dahak, batuk produktif, mengi dan sesak napas secara signifikan lebih sering terjadi pada pengumpul sampah dibanding kontrol ($P<0,05$).³

Penelitian oleh Hansen dkk juga menyatakan bahwa masalah respirasi mengalami peningkatan pada pengumpul sampah dibandingkan kontrol di Copenhagen. Hal tersebut dapat disebabkan akibat pajanan gas buang kendaraan dan aerosol yang mengandung mikroorganisme pada sampah.⁵ Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa pajanan terhadap bioaerosol di TPA berhubungan dengan risiko besar mengalami gangguan saluran napas atas dan bawah serta penyakit paru kronik.¹¹

Pada penelitian ini didapat kelompok usia >35 tahun dan masa kerja >10 tahun memiliki hubungan bermakna dengan gangguan respirasi. Pada kelompok usia >35 tahun memiliki risiko 6 kali lebih besar dibandingkan usia <35 tahun dan masa kerja >10 tahun memiliki risiko 4 kali lebih besar mengalami gangguan respirasi dibandingkan masa kerja ≤ 10 tahun. Hal tersebut dapat disebabkan karena dengan bertambahnya usia dan makin lama pajanan terhadap sampah atau partikel berbahaya maka akan menyebabkan penurunan faal pertahanan tubuh sehingga mudah mengalami gangguan respirasi.

Hasil pemeriksaan faal paru dengan spirometri pada subjek pemulung didapatkan 18 subjek (16,7%) kelainan dan 90 subjek (83,3%) memiliki faal paru normal. Kelainan faal paru yang didapatkan berupa obstruksi ringan sebesar 3 subjek (2,8%), restriksi ringan sebesar 11 subjek (10,2%) dan campuran sebesar 4 subjek (2,8%). Berdasarkan penelitian oleh Neghab dkk, nilai VEP_1 dan rasio VEP_1/KVP secara signifikan mengalami penurunan dibandingkan kontrol, hal tersebut dikarenakan pada pengumpul sampah terjadi gangguan faal paru kronik yang irrevesibel.³

Penelitian serupa oleh Ranjan Ray dkk terhadap pekerja sampah kota atau Municipal Solid Waste Workers (MSWW) menunjukkan peningkatan gangguan faal paru yang signifikan.¹² Penelitian yang dilakukan oleh Athanasiou dkk terjadi peningkatan gejala pada sistem pernapasan dan penurunan nilai KVP yang signifikan pada pekerja sampah di kota dibandingkan dengan kontrol, hal tersebut disebabkan para pekerja mengalami inflamasi saluran napas akibat pajanan sampah.¹³ Zuskin dkk melaporkan nilai aliran ekspirasi paksa/*forced expiratory flow* (FEF) 50 dan FEF 25 berkurang akibat obstruksi saluran napas kecil.¹⁴ Penurunan serupa terhadap parameter fungsi paru pada pengumpul sampah juga dilaporkan oleh Heldal dkk.¹⁵

Berdasarkan analisis statistik yang dilakukan oleh Issever dkk terhadap riwayat merokok dengan kejadian obstruksi saluran napas pada pekerja di pusat penyimpanan limbah padat di Istanbul tidak terdapat hubungan yang bermakna.⁴ Pada penelitian ini, kelainan fungsi paru terbanyak terjadi pada kelompok tidak merokok dan sama dengan penelitian Issever bahwa tidak didapatkan hubungan bermakna antara kedua variabel tersebut. Hal tersebut dikarenakan jumlah subjek yang merokok lebih sedikit dibandingkan yang tidak merokok sehingga tidak dapat disimpulkan mengenai hubungan tersebut.

Penelitian oleh Roopa dkk memperlihatkan bahwa nilai fungsi paru berbeda pada kelompok masa kerja.⁶ Para pekerja dibagi dalam 3 kelompok berdasarkan durasi kerja, yaitu ≤ 10 tahun, 10-20 tahun dan >20 tahun. Fungsi paru mengalami penurunan secara signifikan pada kelompok masa kerja >20 tahun.⁶ Hal tersebut serupa dengan penelitian ini bahwa kelainan fungsi paru pada penelitian ini didominasi pada masa kerja >10 tahun dan jarak rumah ≤ 200 meter dari TPST. Pada penelitian ini terdapat hubungan bermakna ($p=0,022$) antara fungsi paru dengan masa kerja. Nilai OR masa kerja adalah 3,5 dan IK 95%=1,07-11,45, yang berarti bahwa pemulung dengan masa kerja lebih dari 10 tahun mempunyai kemungkinan 3,5 kali mengalami gangguan fungsi paru atau

probabilitas pemulung dengan masa kerja lebih dari 10 tahun mengalami gangguan fungsi paru adalah 77.8%.

Hasil analisis regresi logistik diperoleh kesimpulan bahwa makin besar masa kerja maka makin kecil nilai fungsi paru. Makin lama pajanan terhadap sampah atau partikel berbahaya dapat menyebabkan kerusakan saluran napas yang berulang sehingga risiko mengalami penurunan fungsi paru lebih besar.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan seperti jumlah sampel yang banyak didominasi oleh perempuan karena pengambilan sampel dilakukan pada pagi sampai sore. Sebagian pemulung laki-laki masih banyak yang bekerja juga menolak mengikuti penelitian sehingga sebaran subjek menjadi tidak homogen dan dapat menyebabkan bias karena kebiasaan merokok mayoritas terjadi pada laki-laki. Keterbatasan lain adalah tidak ada data dasar mengenai gangguan respirasi, dan fungsi paru sebelum bekerja sebagai pemulung, tidak terdapat *negative control* terhadap jumlah mikroorganisme udara di tempat lain yang dikatakan sehat, tidak dilakukan pemeriksaan sampel mikroorganisme pada pemulung serta desain penelitian *cross sectional* sehingga belum dapat disimpulkan apakah gangguan respirasi dan fungsi paru yang terjadi semata-mata akibat pajanan sampah atau karena faktor lain.

KESIMPULAN

Sebanyak 92 subjek (85,2%) mengalami gangguan respirasi, meliputi batuk kronik 73 subjek, sesak napas 65 subjek, berdahak 57 subjek dan mengi 19 subjek. Terdapat 18 subjek (16,7%) yang memiliki kelainan fungsi paru dan 90 subjek (83,3%) normal. Kelainan fungsi paru yang didapatkan berupa obstruksi ringan 3 subjek (2,8%), restriksi ringan 11 subjek (10,2%) dan campuran 4 subjek (2,8%). Kelompok usia dan masa kerja memiliki hubungan bermakna dengan gangguan respirasi. Masa kerja memiliki hubungan bermakna dengan fungsi paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Pengelola Lingkungan Hidup. Sampah dan upaya penanggulangannya. [Internet]. 2012 [cited 29 November 2013]. Available from: <http://www.bplh.bekasikota.go.id/read/120/sampah-dan-upaya-penanggulangannya>.
2. Tobing IS. Dampak sampah terhadap kesehatan lingkungan dan manusia. Dalam Tobing IS, ed. Lokakarya aspek lingkungan dan legalitas pembuangan sampah serta sosialisasi pemanfaatan sampah organik sebagai bahan baku pembuatan kompos. Jakarta; 2005.
3. Neghab M, Khodaparast KF, Hassanzadeh J, Ahmadzadeh F. Assessment of respiratory symptoms and lung functional impairments among a group of garbage collectors. *Int J Occup Hyg*. 2013;5:76-81.
4. Issever H, Ozyildirim BA, Ince N, Ince H, Bayraktarlı R, Isik E, et al. Respiratory functions of the people working in solid waste storage centers in Istanbul. *Nobel Med*. 2011;7:29-36.
5. Hansen J, Ivens UI, Breum NO, Nielsen M, Würtz H, Poulsen OM, et al. Respiratory symptoms among Danish waste collectors. *Ann Agric Environ Med*. 1997;4:69-74.
6. Roopa S, Padmavathi R, Akolkar A, Sankar S, Ravishankar P, Vijayalakshmi T, et al. Respiratory functions of conservancy workers working in solid waste management sector of Chennai, India. *F1000 Res*. 2013;67:1-6.
7. Badan Pengelola Lingkungan Hidup. Laporan pemantauan pengelolaan TPA Sumur Batu dan TPA Bantar gebang. [Internet]. 2012 [cited 2013 November 29]. Available from <http://bekasikota.go.id/read/6195/laporan-pemantauanpengelolaan-tpa-sumur-batu-dan-tpa-bantar-gebang>.
8. American Thoracic Society. Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiological research. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118:1-53.
9. Gwisai RD, Areola O, segosebe E. Respiratory and occupational health problems of scavengers and landfill employees in a municipal landfill site in

- Lobatse, Botswana. *J of Sustain Developin Africa*.2014;16:37-51.
10. Abdou MHM. Health Impacts on Workers in Landfill in Jeddah City, Saudi Arabia. *J Egypt Public Health Assoc*. 2007;82:319-29.
 11. Fewtrell L. Municipal Solid Waste and Health. Research report for Regional Visions of Integrated Sustainable Infrastructure Optimised for Neighbourhoods (ReVISIONS), CREH, Aberystwyth University,2012.
 12. Rouse JR. Seeking common ground for people: livelihoods, governance and waste. *Habitat Int*. 2006;30:741-53.
 13. Athanasiou M, Makrynos G, Dounia G. Respiratory health of municipal solid wasteworkers. *Occup Med*. 2010;60:618-23.
 14. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, Kern J, Pavicic D, Budak A. Airway function and respiratory symptoms in sanitation workers. *J Occup EnvironMed*.1996;38:522-7.
 15. Heldal KK, Halstensen AS, Thorn J, Eduard W, Halstensen TS. Airway inflammation in waste handlers exposed to bioaerosols assessed by induced sputum. *Eur Respir J*. 2003;21:641–5.

Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Kadar suPAR dan Neutrofil serta Kapasitas Difusi Paru (D_{LCO}) pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Stabil yang mengalami Muscle Wasting

Sasongko Adhi Nugroho¹, Teguh Rahayu Sartono¹, Susanthi Djajalaksana¹, Harun Al Rasyid²

¹ Departmen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSU Dr. Saiful Anwar, Malang

² Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang.

Abstrak

Latar belakang: Muscle wasting adalah salah satu manifestasi ekstra paru yang mempengaruhi kualitas hidup pasien PPOK. Muscle wasting disebabkan oleh ketidakseimbangan metabolisme protein otot rangka. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada neutrofil, suPAR, kapasitas difusi paru (D_{LCO}) dan kualitas hidup pada pasien PPOK stabil dengan muscle wasting.

Metode: Penelitian klinis dengan metode quasi experimental pada 32 pasien PPOK stabil dengan muscle wasting di Poli Paru Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang, berdasarkan kriteria The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016, Bioelectrical impedance analysis (BIA) dengan fat-free mass (FFM) $<14,6$ kg/m dan Indeks Massa Tubuh (IMT) $<18,5$ kg/m². Pengukuran kadar soluble urokinase-type plasminogen activator (suPAR) dilakukan dengan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), neutrofil dengan analisis darah, D_{LCO} dengan body pletysmography, dan skor COPD assessment test (CAT) sebagai parameter kesehatan PPOK. Pemeriksaan kualitas hidup dilakukan sebelum dan sesudah intervensi ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu.

Hasil: Terjadi penurunan skor CAT yang bermakna ($18,34 \pm 8,031$ sampai $10,81 \pm 7,66$, $p = 0,000$), penurunan suPAR yang tidak bermakna ($3,93 \pm 2,04$ pg/mL menjadi $3,77 \pm 1,67$ pg/mL, $p = 0,67$), penurunan neutrofil tidak bermakna ($61,74 \pm 11,54\%$ sampai $60,86 \pm 10,46\%$, $p = 0,619$) dan peningkatan D_{LCO} yang tidak bermakna ($53,73 \pm 24,56\%$ sampai $56,06 \pm 25,93\%$, $p = 0,369$). Terdapat korelasi negatif yang lemah antara suPAR terhadap skor CAT ($r = 0,44$; $p = 0,813$) dan D_{LCO} ($r = -0,170$; $p = 0,352$), serta korelasi positif lemah antara suPAR terhadap neutrofil ($r = 0,167$; $p = 0,370$).

Kesimpulan: Pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK stabil dengan muscle wasting selama 12 minggu dapat menurunkan kadar suPAR dan neutrofil dan meningkatkan D_{LCO} secara tidak bermakna. Terjadi penurunan skor CAT yang bermakna. Tidak ada korelasi antara perubahan suPAR, neutrofil, D_{LCO} sampai nilai CAT. (J Respir Indo 2019; 39(2): 79-87)

Kata kunci: *Ophiocephalus striatus*, PPOK, muscle wasting, suPAR, neutrofil

The Effect of *Ophiocephalus Striatus* Extract on suPAR, Neutrophil Levels and Lung Diffusion Capacity (D_{LCO}) in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients with Muscle Wasting

Abstract

Background: Muscle wasting is one of the extrapulmonary manifestation which influence quality of life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients. It caused by imbalance of protein metabolism in skeletal muscle. This study aimed to evaluate the effect of *Ophiocephalus striatus* extract on neutrophil count, soluble urokinase-type plasminogen activator (suPAR) level, diffusion capacity of lung for carbon monoxide (D_{LCO}) and quality of life in stable COPD patients with muscle wasting.

Methods: Clinical pre and post quasi experimental study was conducted to 32 stable muscle-wasted COPD patients from Pulmonary Outpatient Clinic Saiful Anwar Hospital Malang, determined by The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016, Bioelectrical impedance analysis (BIA) dengan fat-free mass (FFM) <14.6 kg/m and Body Mass Index (BMI) <18.5 kg/m², measurements of suPAR levels by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), neutrophil count with blood analysis, D_{LCO} with bodyplethysmography and CAT score as health-parameters COPD quality of life were performed before and after intervention of 3000 mg *Ophiocephalus striatus* extract for 12 weeks.

Results: There were significant decreased of CAT score (18.34 ± 8.031 to 10.81 ± 7.66 , $p = 0.000$), insignificant decreased of suPAR (3.93 ± 2.04 pg/mL to 3.77 ± 1.67 pg/mL, $p = 0.67$), insignificant decreased of neutrophil ($61.74 \pm 11.54\%$ to $60.86 \pm 10.46\%$, $p = 0.619$), insignificant increased of D_{LCO} ($53.73 \pm 24.56\%$ to $56.06 \pm 25.93\%$ $p = 0.369$). There were weak negative correlations between suPAR to CAT score ($r = 0.44$; $p = 0.813$) and D_{LCO} ($r = -0.170$; $p = 0.352$), weak positive correlation between suPAR to neutrophil ($r = 0.167$; $p = 0.370$).

Conclusion: Twelve weeks supplementation of *Ophiocephalus striatus* extract in stable COPD patients with muscle wasting insignificantly decrease suPAR and neutrophil levels and increase D_{LCO} , but significant on CAT scores. No correlation between changes in suPAR, neutrofil, D_{LCO} to CAT scores. (J Respir Indo 2019; 39(2): 79-87)

Keywords: *Ophiocephalus striatus* extract, COPD, muscle wasting, suPAR, Neutrophil

PENDAHULUAN

Muscle wasting sebagai komorbid utama pada pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah manifestasi ekstra paru yaitu terjadi penurunan yang cukup bermakna pada struktur dan fungsi otot skeletal pasien PPOK dan berhubungan dengan komplikasi dan mortalitasnya. Penelitian oleh Schols dkk. tahun 2014 menunjukkan bahwa sekitar 50% dari pasien PPOK derajat ringan sampai berat mengalami penurunan berat badan yang berhubungan dengan *muscle wasting*. Kelemahan otot skeletal berhubungan dengan *wasting fat-free mass* (FFM) pada ekstremitas, otot-otot pernapasan, dan massa diafragma yang menyebabkan penurunan kekuatan dan ketahanan. Hal ini menyebabkan peningkatan *gas-trapping*, penurunan kapasitas difusi, dan kapasitas latihan pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.¹⁻³

Terkait dengan disfungsi otot rangka, penelitian yang dilakukan oleh Vogiatzis dkk. menemukan penurunan serat otot rangka tipe 1 dan 2a, peningkatan serat otot rangka tipe 2b, penurunan ukuran serat otot, serta menghilangnya kapiler dan enzim oksidatif pada pasien PPOK dengan *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) II-IV.⁴ Beberapa faktor yang berperan dalam terjadinya *muscle wasting* pada pasien PPOK yaitu obstruksi saluran napas, *disuse*, hipoksemia, malnutrisi, penggunaan glukokortikoid jangka panjang, stres oksidatif dan inflamasi sistemik. *Muscle wasting* tersebut terjadi akibat ketidakseimbangan antara sintesis protein dan degradasi protein. Beberapa penelitian tentang *muscle wasting* pada pasien PPOK umumnya terfokus kepada faktor degradasi protein, sedangkan penurunan sintesis protein pada *muscle wasting* yang diduga sebagai konsekuensi dari inflamasi kronik yang terjadi belum mendapat perhatian luas.^{5,6}

Pada PPOK terjadi peningkatan sel limfosit CD8+, neutrofil dan makrofag yang ketiganya mampu mengeluarkan sitokin proinflamasi. Peningkatan neutrofil pada inflamasi kronis akan mensekresi *urokinase plasminogen activator* (uPA) yang berikatan dengan *urokinase plasminogen activator receptor* (uPAR). uPAR yang larut disebut *Soluble Urokinase-*

type Plasminogen Activator Receptor (suPAR). Kadar suPAR akan meningkat pada inflamasi yang disebabkan infeksi maupun non infeksi yang dapat berpengaruh pada saluran napas dan otot rangka.⁸⁻¹⁰

Pada PPOK peningkatan suPAR dapat menyebabkan fibrosis saluran napas.^{8,10} Kondisi tersebut berpengaruh terhadap fungsi paru, yang dapat kita ukur dengan pemeriksaan kapasitas difusi paru dengan *Bodyplethysmography*. Kapasitas difusi karbon monoksida (DLCO) merupakan pemeriksaan untuk mengukur kemampuan perpindahan gas melewati epitel alveolus dan endotel kapiler.¹¹

Kadar suPAR yang meningkat juga dapat menginduksi kerusakan otot (*muscle wasting*) melalui aktivasi matriks metaloproteinase (MMP) yang akan menyebabkan proteolisis *extra cellular matrix* (ECM) yang merupakan komponen otot rangka.⁷

Ekstrak ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*) atau *Channa striata* mengandung berbagai nutrisi seperti asam amino dan asam lemak, berbagai vitamin dan mineral, imunoglobulin, omega 3, omega 6, dan omega 9. Fraksi utama yang terkandung adalah protein berupa albumin 30,2% ($2,17 \pm 0,14$ mg/dL) dan kualitas albumin dari ikan gabus lebih baik daripada albumin dalam putih telur.^{12,13} Selain itu terdapat asam amino esensial Leusin bagian dari *branched chain amino acids* (BCAA), yang berperan dalam mencegah penyusutan otot dan merangsang sintesis otot skeletal serta pengaturan kadar gula darah.¹⁴ Kandungan lain yaitu *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) pada ekstrak ikan gabus diketahui dapat menurunkan sitokin inflamasi melalui aktivasi *peroxisome proliferators-activator receptor-gamma* (PPAR- γ) yang mencegah aktivitas NF κ B sebagai faktor transkripsi sitokin pro inflamasi.¹⁵

Hubungan antara suPAR dan kapasitas difusi paru (DLCO), suplemen nutrisi dalam sirkulasi dengan *muscle wasting* pada PPOK masih dalam penelitian. Penilaian terhadap *muscle wasting* tersebut penting dipahami dalam penatalaksanaan PPOK sehingga dapat dipertimbangkan strategi baru sebagai bagian dari evaluasi dan manajemen terapi yang memberikan hasil yang lebih baik.¹⁶

METODE

Penelitian dilakukan secara semi eksperimental terhadap 32 pasien PPOK stabil dengan komorbid *muscle wasting* yang berobat di poliklinik Paru RS dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang. Subjek penelitian dipilih secara konsekutif *sampling* berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi penelitian.

Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien laki-laki usia 40 hingga 65 tahun; penderita PPOK stabil yang memenuhi kriteria GOLD 2016 yaitu populasi A, B, C dan D yang didiagnosis di Poliklinik Paru RS dr. Saiful Anwar Malang dengan pemeriksaan foto toraks, spirometri dan pengisian beberapa kuesioner yang telah divalidasi dan berkaitan dengan penelitian; pasien tetap menggunakan terapi pemeliharaan dengan obat yang biasa digunakan oleh pasien; mempunyai komorbid *muscle wasting* dan bersedia mengikuti penelitian.

Kriteria inklusi yaitu pasien PPOK yang memiliki penyakit lain seperti diabetes melitus, gagal ginjal kronis, gagal jantung kronis, keganasan, diabetes, disfungsi tiroid, kelainan hati dan *cerebrovascular accident* (CVA); sedang mendapatkan terapi nutrisi atau steroid sistemik; Pasien PPOK yang mengalami eksaserbasi dalam 12 minggu terakhir atau terdapat gejala di saluran pernapasan. Kriteria eksklusi yaitu pasien yang dalam masa intervensi dan observasi menyatakan mundur dari penelitian ini atau yang tidak bisa dihubungi lagi; pasien yang tidak datang kembali selama masa intervensi dan observasi 12 minggu; dan mengalami eksaserbasi selama masa intervensi.

Subjek menjalani pemeriksaan spirometri, *bioelectrical impedance analysis* (BIA) dan mengisi kuisisioner *COPD Assesment Test* (CAT) di Poli Paru RSSA. Subjek penelitian kemudian menjalani pengambilan sampel darah untuk dikirim ke Laboratorium Sentral dan Laboratorium Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (FKUB) Malang dan menjalani pemeriksaan kapasitas difusi paru (D_{LCO}) di Ruang *Body Plethysmography* RSSA. Seluruh pemeriksaan dilakukan pada awal dan akhir suplementasi. Subjek penelitian diberikan suplementasi ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3x2 kapsul/hari

selama 12 minggu yang diberikan setiap bulan saat subjek kontrol rutin. Setiap bulan dievaluasi keluhan dan respons terhadap suplementasi. Subjek yang mengalami eksaserbasi selama perlakuan dieksklusi.

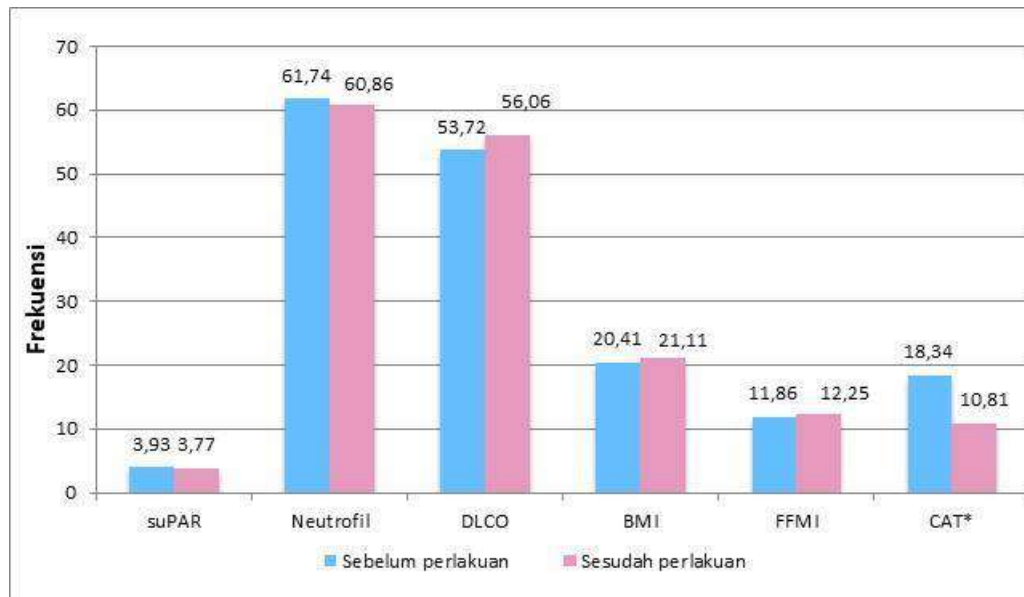
Seluruh data penelitian dilakukan uji distribusi normalitas data menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap kadar suPAR dan neutrofil digunakan uji T berpasangan (*paired T test*) dan uji *Wilcoxon*. Sementara untuk mengetahui hubungan antara variabel digunakan korelasi *Pearson* atau korelasi *Spearman*.

HASIL

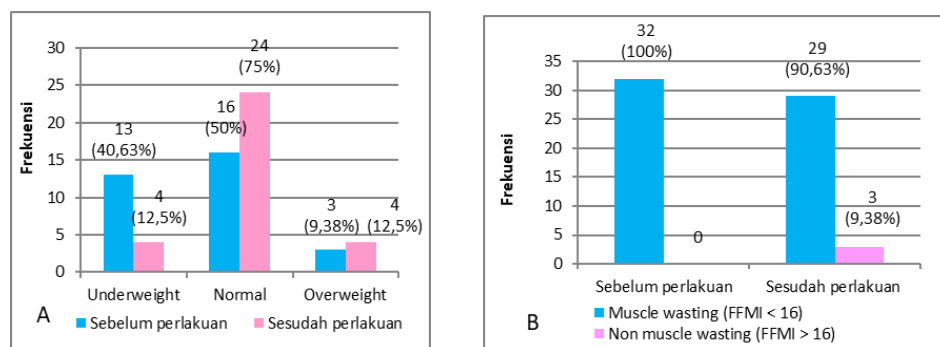
Sebanyak 32 dari total 34 pasien PPOK yang berobat rawat jalan di poliklinik paru RS. Dr. Saiful Anwar Malang bulan Januari–Maret 2017 diikutsertakan dalam penelitian ini. Hal ini disebabkan 2 pasien tidak memenuhi kriteria inklusi.

Tabel 1. Karakteristik Sosiodemografi dan Klinis Subjek

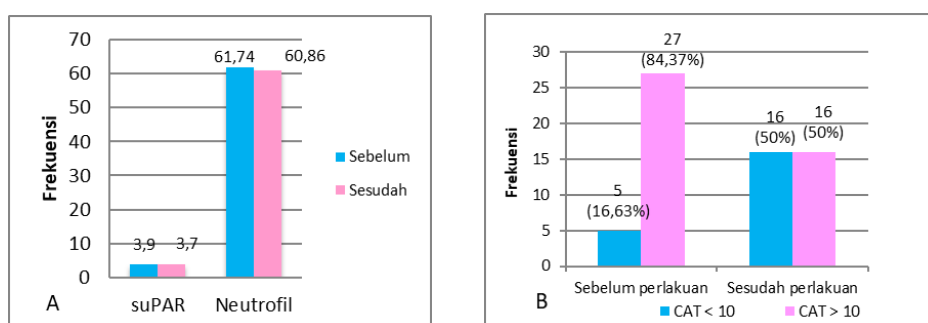
Karakteristik	N	Persentase (%)
Usia (tahun)		
•45-50	1	3,13
•51-60	6	18,75
•61-70	25	78,13
Pendidikan		
•Sekolah Dasar (SD)	6	18,75
•Sekolah Menengah Pertama (SMP)	2	6,25
•Sekolah Menengah Atas (SMA)/sederajat	21	65,63
•Diploma	1	3,13
•Sarjana	2	6,25
Pekerjaan		
•Pegawai Swasta	3	9,38
•Pensiunan PNS	17	53,13
•Petani	4	12,50
•Wiraswastawan	6	18,75
•Tidak bekerja	2	6,25
Indeks Brinkmann		
•Ringan (0-199)	4	12,5
•Sedang (200-599)	13	40,63
•Berat (≥ 600)	15	46,87
Derajat hambatan aliran udara		
•GOLD I	2	6,25
•GOLD II	14	43,75
•GOLD III	12	37,50
•GOLD IV	4	12,50
Populasi Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK)		
•A	3	9,38
•B	9	28,13
•C	2	6,25
•D	18	56,25
Indeks Massa Tubuh (IMT)		
•Underweight ($\leq 18,5$)	13	40,63
•Normoweight (18,5-24,9)	16	50,00
•Overweight (≥ 25)	3	9,38
Fat Free Mass Index (FFMI)		
•Muscle wasting (≤ 16)	32	100
•Non muscle wasting (> 16)	0	0



Gambar 1. Pengaruh pemberian Ekstrak *Ophioccephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu terhadap sitokin inflamasi, fungsi paru, antropometri, dan skor CAT (* $p < 0,05$)



Gambar 2. A) Pengaruh ekstrak *Ophioccephalus striatus* terhadap perubahan jumlah subjek berdasarkan kategori IMT; B) Pengaruh ekstrak *Ophioccephalus striatus* terhadap perubahan jumlah subjek berdasarkan kategori FFMI



Gambar 3. A) Pengaruh ekstrak *Ophioccephalus striatus* terhadap sitokin suPAR dan neutrofil; B) Pengaruh ekstrak *Ophioccephalus striatus* terhadap perubahan skor CAT

Tabel 1 menunjukkan karakteristik sosio-demografi subjek penelitian. Dari 32 subjek penelitian, distribusi usia terbanyak adalah antara 61-70 tahun yaitu 25 orang (78,13%) dan seluruh subjek berjenis kelamin laki-laki (100%). Sebagian besar subjek adalah lulusan Sekolah Menengah Atas (SMA) sebanyak 21 orang (65,63%) dan

sebagian subjek adalah pensiunan Pegawai Negeri Sipil sebanyak 17 orang (53,13%).

Berdasarkan karakteristik klinis, mayoritas subjek penelitian adalah perokok berat (Indeks Brinkmann ≥ 600) sebanyak 15 orang (46,87%). Derajat hambatan aliran udara terbanyak adalah GOLD II sebanyak 14 orang (43,75%) dan populasi

D sebanyak 18 orang (56,25%). Menurut Indeks Massa Tubuh (IMT), mayoritas pasien masih berada pada kelompok *normoweight*, yaitu 16 orang (50%) tetapi bila diukur *fat free mass index* (FFMI), maka seluruh subjek penelitian sudah mengalami penurunan massa otot atau *muscle wasting* (100%).

Tabel 2. Pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu terhadap sitokin inflamasi, fungsi paru, antropometri, dan skor CAT

Variabel	Rerata		P
	Sebelum perlakuan	Setelah perlakuan	
suPAR (pg/mL)	3,93±2,04	3,77±1,67	0,67
Neutrophil (%)	61,74±11,54	60,86±10,46	0,619
D _{LCO} (% prediksi)	53,72±24,56	56,06±25,93	0,369
Volume residual (liter)	3,29±0,81	3,21±0,93	0,566
IMT (kg/m ²)	20,41±3,57	21,11±3,91	0,125
FFMI	11,86±2,04	12,25±2,27	0,186
Skor CAT	18,34±8,031	10,81±7,664	0,000*

Ket: *p<0,05; D_{LCO}: kapasitas difusi paru;
IMT: indeks massa tubuh; FFMI: *fat free mass index*;
suPAR: *soluble urokinase-type plasminogen activator*;
CAT: *COPD assessment test*

Tabel 3. Uji korelasi antara suPAR, neutrofil, DLCO, IMT, FFMI, dan CAT

Variabel		P	Korelasi (r)
suPAR	DLCO	Sebelum perlakuan	0,459
		Setelah perlakuan	0,136
Neutrofil	DLCO	Sebelum perlakuan	0,352
		Setelah perlakuan	-0,170
suPAR	FFMI	Sebelum perlakuan	0,597
		Setelah perlakuan	-0,097
suPAR	IMT	Sebelum perlakuan	0,795
		Setelah perlakuan	-0,049
Neutrofil	FFMI	Sebelum perlakuan	0,099
		Setelah perlakuan	-0,297
Neutrofil	IMT	Sebelum perlakuan	0,702
		Setelah perlakuan	0,070
suPAR	CAT	Sebelum perlakuan	0,081
		Setelah perlakuan	-0,313
Neutrofil	CAT	Sebelum perlakuan	0,333
		Setelah perlakuan	-0,177
DLCO	CAT	Sebelum perlakuan	0,123
		Setelah perlakuan	0,278
suPAR		Sebelum perlakuan	0,302
		Setelah perlakuan	0,188
Neutrofil		Sebelum perlakuan	0,439
		Setelah perlakuan	-0,004
DLCO		Sebelum perlakuan	0,142
		Setelah perlakuan	0,44
suPAR		Sebelum perlakuan	0,239
		Setelah perlakuan	0,214
Neutrofil		Sebelum perlakuan	0,747
		Setelah perlakuan	-0,060
DLCO		Sebelum perlakuan	0,602
		Setelah perlakuan	0,096
suPAR		Sebelum perlakuan	0,633
		Setelah perlakuan	-0,088

Ket: D_{LCO}: kapasitas difusi paru; CAT: *COPD assessment test*
IMT: indeks massa tubuh; FFMI: *fat free mass index*;
suPAR: *soluble urokinase-type plasminogen activator*;

Tabel 2 menunjukkan efek pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3x2 kapsul selama 12 minggu terhadap subjek penelitian menyebabkan peningkatan IMT dan DLCO secara tidak bermakna dengan $P=0,125$ dan $P=0,369$ secara berurutan. Terjadi penurunan tidak bermakna pada FFMI ($p=0,186$), suPAR ($P=0,67$), neutrofil ($P=0,619$), dan volume residual ($P=0,566$), namun terjadi perbaikan skor CAT secara bermakna ($P=0,000$).

Tabel 3 menunjukkan hasil uji korelasi antar variabel sebelum dan setelah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu yang memperlihatkan bahwa korelasi antar variabel tidak berkorelasi secara bermakna.

PEMBAHASAN

Subjek pada penelitian ini seluruhnya berjenis kelamin laki-laki, berusia 45-65 tahun, terbanyak pada rentang usia 61-70 tahun dengan tujuan agar faktor hormonal serta proses *aging* tidak mempengaruhi hasil penelitian.¹⁶⁻¹⁹

Pajanan terhadap rokok diwakili dengan Indeks Brinkmann (IB). Pada penelitian ini didapatkan hasil terbanyak adalah pasien dalam rentang pajanan berat (IB berat) sebesar 46%. Hal ini seiring dengan data Kementerian Kesehatan yang menunjukkan peningkatan prevalens perokok dari 27% pada tahun 1995 menjadi 36,3% pada tahun 2013.²⁰ Pada populasi perokok terjadi peningkatan gejala gangguan pernapasan dan penurunan fungsi paru setiap tahun. Hal ini diikuti oleh peningkatan angka mortalitas dibandingkan pada populasi bukan perokok. Hal yang sama terjadi pada populasi perokok pasif/*environmental tobacco smoke* (ETS).¹⁶

Faktor ekonomi dan pendidikan dapat mempengaruhi terjadinya PPOK.²¹ Kemiskinan dapat menjadi faktor risiko terjadinya PPOK akibat pajanan polusi ruangan maupun diluar ruangan, perumahan yang padat, kejadian infeksi, kelengkapan nutrisi, dan lain-lain. Sebagian besar tingkat pendidikan pada subjek penelitian ini adalah setingkat SMA/ sederajat (65,63%) dan diikuti dengan setingkat SD (18,75%). Tingkat pendidikan akan mempengaruhi jenis pekerjaan, kemampuan mendapatkan informasi, dan upaya penerapan hidup sehat. Pada penelitian ini diperoleh data pekerjaan terbanyak adalah pensiunan pegawai negeri sipil (PNS) (53,13%). Hal ini terkait dengan jangkauan dari pelayanan kesehatan yang lebih mudah diperoleh sebagai PNS atau pensiunan PNS.

Penelitian ini menemukan bahwa pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu cenderung dapat menurunkan penanda

inflamasi suPAR ($P=0,67$) dan neutrofil ($P=0,619$). Penelitian yang dilakukan oleh Hosseini dkk. Menemukan bahwa pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu dapat memperbaiki penanda inflamasi neutrofil dan suPAR. Penelitian yang dilakukan oleh Schols dkk. tahun 2014 menemukan bahwa pemberian PUFA n-3 yang banyak terdapat pada minyak ikan dan berfungsi sebagai antiinflamasi dapat menyebabkan penurunan monosit, kemotaksis neutrofil dan menurunkan produksi sitokin proinflamasi, sehingga akan menghambat terjadinya *muscle wasting*.³

Penurunan kadar suPAR sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu pada penelitian ini seiring dengan penelitian yang dilakukan oleh Tavenier dkk. pada tahun 2017 yang memberikan intervensi nutrisi tinggi protein (1,7g/kgBB/hari) dan pemberian 18,8g protein/hr selama 3 minggu pada pasien yang mengalami gejala *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) selama perawatan. Pemberian intervensi tersebut menyebabkan penurunan bermakna kadar suPAR ($P<0,05$).²²

Sugawara dkk. melakukan penelitian dengan pemberian suplementasi berupa omega 3 PUFAs 0,6 gram dan vitamin A 24µg serta latihan rehabilitasi selama 12 minggu dengan intensitas rendah pada pasien dengan PPOK. Pemberian suplementasi dan latihan rehabilitasi tersebut menurunkan kadar CRP, TNFα, IL-6, IL-8 dan suPAR sehingga terjadi perbaikan pada otot rangka atau saluran napas.²³

Semua subjek (100%) dalam penelitian ini mengalami *muscle wasting* yang ditandai dengan berkurangnya massa non-lemak (*Fat Free Mass Index*/FFMI <16 kg/m²) dan peningkatan lemak tubuh namun IMT tidak berubah. Pasien PPOK membutuhkan energi lebih banyak sebagai sumber tenaga untuk usaha bernapas karena otot yang digunakan untuk bernapas membutuhkan kalori 10 kali lebih banyak dibandingkan seseorang yang bukan penderita PPOK.^{7,8}

Malnutrisi pada PPOK terjadi karena meningkatnya kebutuhan energi dari kerja otot

pernapasan, hipoksemia kronik dan hiperkapnia yang menyebabkan hipermetabolisme. Kehilangan berat badan 10 - 20% akan menurunkan kemampuan sistem kekebalan tubuh yang berakibat pada peningkatan morbiditas dan mortalitas, bahkan penurunan berat badan sebesar 40% dapat menyebabkan kematian.^{7,8} Kadar albumin serum berhubungan dengan aktifitas fisik, Katsura dkk, menemukan bahwa albumin serum yang rendah dapat menjadi faktor risiko untuk prognosis yang buruk pada penderita PPOK.²⁴

Ekstrak ikan gabus yang dikenal dengan nama ilmiah *Ophiocephalus striatus* mengandung berbagai nutrisi seperti asam amino dan asam lemak, berbagai vitamin dan mineral, imunoglobulin, omega 3, omega 6, dan omega 9. Fraksi utama yang terkandung dalam ekstrak ikan gabus adalah protein dengan 30,2% albumin.^{13,25}

Pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg suplementasi selama 12 minggu dapat meningkatkan IMT dan FFMI secara tidak bermakna, namun dapat memperbaiki kondisi *muscle wasting*. Hal ini ditunjukkan dengan data perubahan FFMI pada 9,38% (3 orang) subjek penelitian, yang keluar dari kondisi *muscle wasting*. Hal yang perlu diperhatikan dalam pemberian nutrisi pasien PPOK adalah kecenderungan peningkatan massa lemak daripada massa otot pada pasien PPOK, sehingga perlu diperhatikan komposisi makanan yang dibutuhkan. Dalam hal ini asam amino seperti leusin sebagai bagian dari asam amino rantai cabang/*branched chain amino acid* (BCAA) dapat merangsang sintesis protein otot dan menghambat proteolisis protein.

Pada pasien dengan PPOK, terjadi penurunan leusin dalam plasma. Leusin adalah bagian dari BCAA yang merupakan asam amino penting untuk sintesis protein, regenerasi jaringan dan proses metabolisme. Proses metabolisme leusin adalah melalui jalur *mammalian target of rapamycin* (mTOR) dan *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) pada sintesis protein otot.^{26,27}

Fungsi paru pada subjek penelitian meningkat secara tidak bermakna. Hal ini senada dengan

penelitian yang dilakukan oleh Thomashow pada tahun 2014 dengan suplementasi nutrisi Omega-3 PUFA selama 6 bulan. Pemberian Omega-3 PUFA selama 6 bulan tidak meningkatkan fungsi paru secara bermakna, yang diukur dengan kemampuan VEP₁ dan difusi paru.²⁸ Berbeda dengan keduanya, hasil penelitian yang dilakukan oleh Hsieh dkk pada tahun 2015 menunjukkan perubahan yang signifikan dalam perbaikan fungsi paru dengan memberikan nutrisi lemak tinggi pada pasien PPOK dengan hiperkapnia.²⁹

Ketidakseimbangan dari faktor-faktor, metabolisme protein, stress oksidatif serta proses inflamasi turut berperan dalam terjadinya *muscle wasting*. Proses ini lebih lanjut mempengaruhi struktur dan fungsi otot. Pada pasien PPOK, *muscle wasting* tidak hanya terjadi di otot rangka, tetapi juga di otot pernapasan, sehingga mempengaruhi proses respirasi dan fungsi paru.³⁰ Penurunan massa tubuh berhubungan erat dengan fungsi paru, penurunan kekuatan otot pernapasan, serta kapasitas difusi paru.³¹

Suplementasi nutrisi PUFA Omega-3 tidak terbukti memperbaiki fungsi paru, baik yang diukur dengan VEP₁ maupun kapasitas difusi paru.²⁸ Hal ini diduga karena kelainan fungsi paru, terutama hambatan aliran udara yang terjadi pada PPOK bersifat ireversibel sehingga terapi yang tidak bertujuan bukanlah untuk memperbaiki fungsi paru, tetapi untuk memperlambat progresivitasnya.³²

Menurut Gea dkk. pemberian *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu terbukti dapat memperbaiki kondisi *muscle wasting* serta menurunkan sitokin inflamasi sehingga dapat menghambat progresivitas kerusakan saluran napas yang didukung oleh perbaikan D_{LCO} seperti pada penelitian ini yang menemukan peningkatan D_{LCO} dengan nilai ($P=0,36$).³⁰

Dalam penelitian ini, tidak ada hubungan yang bermakna antara semua variabel. Hal ini mungkin disebabkan oleh banyaknya proses yang berperan dalam terjadinya *muscle wasting*. Sitokin lain yang berperan dalam terjadinya *muscle wasting* antara lain: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TGF- β dan suPAR sehingga sulit untuk melihat korelasi hanya dari satu

sitokin saja. Peran nutrisi, dan aktifitas fisik juga berpengaruh terhadap *muscle wasting*.

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg/hari selama 12 minggu pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting* dapat menurunkan secara tidak bermakna penanda inflamasi suPAR dan neutrofil, (D_{LCO}), serta kondisi *muscle wasting* (FFMI dan IMT) namun dapat meningkatkan secara bermakna kualitas hidup dari subjek penelitian yang ditunjukkan dengan penurunan skor CAT. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan intervensi berupa kombinasi pemberian suplementasi nutrisi dengan rehabilitasi medis berupa latihan fisis. Suplementasi nutrisi oral dalam bentuk ekstrak *Ophiocephalus striatus* perlu diberikan pada pasien PPOK dengan komorbid *muscle wasting* sebagai salah satu bentuk penatalaksanaan komprehensif untuk meningkatkan kualitas hidup pasien PPOK.

DAFTAR PUSTAKA

1. Debigare R, Cote CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164:1712-17.
2. Wüst RC, Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD Patients. Int J Chron Obstruct Pulmo Dis. 2007; 2:289-300.
3. Schols AMJW, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr. 2005;82:53-9.
4. Vogiatzis I, Terzis G, Nanas S, Stratakis G, Simoes DC, Gerogiadou O, et al. Skeletal muscle adaption to interval training in patients with advanced COPD. Chest. 2005;128:3838-45
5. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta analysis. Thorax. 2004;59:574-80.

6. Langen RC, Schols AM, Kelders MC, van der Velden JL, Wouters EF, Janssen-Heininger YM. Muscle wasting and impaired muscle regeneration in a Murine model of Chronic Pulmonary Inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35:689-96.
7. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:1165-85.
8. Barnes PJ. Nutritional effects in COPD. *Clinics in chest medicine: Chronic obstructive pulmonary disease*. National Heart and Lung Institute, London. 2014; 118: 3546-56.
9. Xie J, Yang X, Shi J. A new inflammation marker of chronic obstructive pulmonary disease-adiponectin. *World J Emerg Med*. 2010;1:190-5
10. Vanaudenaerde BM, Verleden SE, Vos R, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Geenens R, et al. Innate and adaptive interleukin-17 producing lymphocytes in chronic inflammatory lung disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:977-86.
11. Rachel and Booker. *Vital Lung Function: Your Essential References on Lung Function Testing*. London: GBR. Class Publishing. 2007, p.75-84.
12. Munfatahatin N. Pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus terhadap kenaikan berat badan pasien rawat jalan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) di Rumah Sakit Paru Jember (Penelitian eksperimental). [Skripsi]. Jember: Bagian Farmasi Komunitas Fakultas Farmasi Universitas Jember; 2010.
13. Mustafa A, Widodo MA, Kristianto Y. Albumin and zinc content of snakehead fish (*Channa striata*) extract and its role in health. *International Journal of Science and Technology*. 2012;1:1-8.
14. Yang YC, Zhang N, Van Crombruggen K, Hu GH, Hong SL, Bachert C. Transforming growth factor beta 1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling. *Allergy*. 2012; 67:1193-202.
15. Draper E, Reynolds CM, Canavan M, Mills KH, Loscher CE, Roche HM. Omega-3 fatty acids attenuate dendritic cell function via NF-κB independent of PPARγ. *J Nutr Biochem*. 2011;22:784-90.
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. 2016: 1-17.
17. Lim S, Lam DCL, Muttalif AR, Yunus F, Wongtim S, Lan LTT, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Asia-Pacific region: the EPIC Asia population-based survey. *Asia Pac Fam Med*. 2015;14:1-11.
18. Iriani V, Muktiati NS, Djajalaksana S, Renata R, Nugroho SA. Pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap kadar TNF-α dan TGF-β1 serta kapasitas difusi paru dan kualitas hidup pada pasien PPOK stabil yang mengalami Muscle wasting [Tesis]. Malang: Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya; 2017.
19. British Lung Foundation. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Statistics*. <https://statistics.blf.org.uk/copd>. 2017.
20. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *HTTS 2016: Suarakan kebenaran jangan bunuh dirimu dengan candu rokok*. [Internet]. 2016. Available from: <http://www.depkes.go.id/article/view/16060300002/https-2016-suarakan-kebenaran-jangan-bunuh-dirimu-dengan-candu-rokok.html>
21. Peabody JW, Schau B, Lopez-Vidriero M, Vestbo J, Wade S, Iwbal A. COPD: A prevalence estimation model. *Respirology*. 2005;10:594-602.
22. Tavenier, Elraheem SE, Shidfar F. Energy and protein intake and its relationship with pulmonary function in sepsis patients. *Acta Medica Iranica*. 2017;48:274-9.
23. Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, Kiyokawa N, Watanabe T, Fujii S, et al. Effects of nutritional supplementation combined with

- low-intensity exercise ini malnourished patients with COPD. *Respir Med.* 2010;104:1883-9.
24. Zaky DSE, Naiem M, Eid HA, Adawy ZR, Abd-Elraheem SE, Mohamed ZAZ. Circulating surfactant protein-D as a biomarker of severity in stable chronic obstructive pulmonary diseases. *Egyp J Chest Dis Tuberc.* 2014;63:533-59.
 25. PT Royal Medicalink Pharmalab. Produk PT Royal Medicalink Pharmalab VipAlbumin. [cited March 15th 2016]. Available from: <http://www.royalmedica.com/Produk/Vip1.html>.
 26. Layman DK, Walker DA. Potential importance of leucine in treatment of obesity and the metabolic syndrome. *J Nutr.* 2006;136:319S-23S.
 27. Du M, Shen QW, Zhu MJ, Fors SP. Leucine stimulates mammalian target of rapamycin signaling in C2C12 myoblasts in part through inhibition of adenosine monophosphate activated protein kinase. *J Anim Sci.* 2007; 85:919–27.
 28. Tomashow MA, Yip NH, Parikh M, Burkart KM, Lo Cascio CM, Shimbo D, et al. Randomization to omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and endothelial function in chronic obstructive pulmonary disease: The COD-fish pilot randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;189:53-63.
 29. Hsieh MJ, Yang TM, Tsai YH. Nutritional supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc.* 2016;115:595-601.
 30. Gea J, Agusti A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol* 2013;114:1222-34.
 31. Jagoe RT, Engelen MP. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;46:52s-63s.
 32. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012:80-5.

Perbandingan Pengaruh Asap Rokok Elektrik dan Konvensional terhadap Histopatologi Paru Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Yoan Asri Triantara, Inggit Almira, Sarwan Adi Kusumo, Muhammad Fajar, Dicky Darmawan, Dwi Winarni

Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga, Surabaya

Abstrak

Latar belakang: Jumlah batang rokok yang dihisap perhari memiliki rerata sebanyak 12,3% batang pada tahun 2013. Kenaikan harga rokok konvensional pada tahun 2016 membuat sebagian perokok konvensional beralih ke rokok elektrik (vapor) karena dianggap lebih aman bagi kesehatan. Indikasi kerusakan paru yaitu meningkatnya jumlah makrofag alveolar dan struktur paru yang dipicu oleh zat dalam pajanan asap rokok. Penelitian ini bertujuan mengetahui perbandingan pengaruh asap rokok elektrik dan konvensional terhadap histopatologi paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan coba.

Metode: Sebanyak 32 ekor tikus putih dibagi dalam empat kelompok (kontrol, rokok konvensional, rokok elektrik 0 miligram (mg) nikotin dan rokok elektrik 3 mg nikotin) yang terpajan selama 35 hari (30x2 menit, pagi dan sore hari).

Hasil: Kelompok terpajan asap rokok konvensional memiliki rerata jumlah makrofag terbanyak kemudian kelompok asap rokok elektrik dengan kadar nikotin 0 mg, asap rokok elektrik dengan kadar nikotin 3 mg dan kontrol. Uji Brown Forsythe dilanjutkan dengan uji Games-Howell menyatakan terdapat perbedaan bermakna setiap kelompok perlakuan kecuali pada kelompok terpajan asap rokok elektrik dengan kadar nikotin 3 mg dan konvensional. Berdasarkan karakteristik histopatologis yang digunakan, asap konvensional dan rokok elektrik 3 mg nikotin menyebabkan kerusakan histopatologis paru tikus putih lebih besar dibandingkan rokok elektrik 0 mg nikotin dan kontrol.

Kesimpulan: Pajanan asap rokok konvensional menyebabkan kerusakan terbesar paru *Rattus norvegicus* berdasarkan makrofag alveolar dan histopatologis namun tidak berbeda bermakna dengan pajanan asap rokok elektrik dengan kadar nikotin 3 mg. Rokok elektrik dengan kadar nikotin 0 mg menyebabkan kerusakan rendah sama dengan kontrol berdasarkan histopatologis. (*J Respir Indo* 2019; 39(2): 88-91)

Kata kunci: Rokok konvensional, rokok elektrik, paru, histopatologi.

The Comparison Effect of Electrical Cigarette and Conventional Cigarette Smoke toward White Rat's (*Rattus norvegicus*) Lung Histopathology

Abstract

Background: The number of cigarettes smoked per day has an average of 12,3% of cigarettes in 2013. The increase of the conventional cigarettes price in 2016 made some conventional smokers switch to electrical cigarettes because more safety than conventional. One of the indicators of pulmonary damage is the increase of alveolar macrophage that cause pulmonary structural change triggered by substances in the cigarette.

Methods: Thirty two of white rat were divided into four groups (control, conventional cigarette, electrical cigarette with 0 miligram (mg) nicotine, and electrical cigarette with 3 mg nicotine) and were exposed for 35 days (30x2 minutes; in the morning and evening).

Results: The group exposed to conventional cigarette smoke has the highest average number of macrophages than the cigarette smoke group with nicotine levels of 0 mg, electric cigarette with 3 mg nicotine and control. Brown Forsythe test continued with Games-Howell post hoc test indicates that there are significant mean difference between each group except between group exposed to electric cigarette smoke with 3 mg nicotine and exposed to conventional cigarette smoke. Based on the indicator assumption of lymphoid infiltration and thickening and fusion of the alveolar, the smoke of conventional cigarette and electric cigarette with 3 mg nicotine caused more histopathological damage to the white rat's lungs than of conventional cigarette than the smoke of electric cigarette with 0 mg nicotine and those in the control group.

Conclusion: The exposure of conventional cigarette smoke caused the highest damage to *Rattus norvegicus*' pulmo according to macrophage alveolar and histopathological indicator, but not significantly different with the exposure of electrical cigarette with 3 mg nicotine. The exposure of electrical cigarette with 0 mg nicotine caused minor damage equals to control group based on histopathological indicator.

(*J Respir Indo* 2019; 39(2): 88-91)

Keywords: conventional cigarette, electric cigarette, lung, histopathology

Korespondensi: Dwi Winarni

Email: dwiwinarni44@gmail.com

PENDAHULUAN

Merokok merupakan salah satu kebiasaan buruk di Indonesia dan dapat menyebabkan masalah kesehatan. Rata-rata sebanyak 12,3% rokok dihisap pada tahun 2013 yang setara dengan satu bungkus rokok setiap hari.¹ Pernyataan pemerintah mengenai kenaikan harga rokok pada tahun 2016 menyebabkan migrasi perokok ke rokok elektrik karena dianggap lebih aman namun belum didukung oleh penelitian terpercaya. Merokok dapat menyebabkan beberapa penyakit pada paru seperti kanker, bronkitis akut dan Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK). Paparan asap rokok subkronik menyebabkan kerusakan silia epitel disertai metaplasia bronkus, hiperplasi kelenjar dan peningkatan jumlah makrofag alveolar.²

Radikal bebas yang terdapat dalam asap rokok menyebabkan perubahan struktur paru. Indikator kerusakan paru adalah peningkatan makrofag alveolar. Makrofag alveolar merupakan sel imunokompeten pada paru. Peningkatan jumlah makrofag alveolar dapat disebabkan oleh stress oksidatif. Stress oksidatif berlebih menyebabkan inflamasi pada jaringan yang akan mengaktifkan sel makrofag alveolar. Radikal bebas yang terdapat dalam asap rokok juga dapat menyebabkan ketidakseimbangan protease dan antiprotease sehingga terjadi penurunan jaringan paru.^{3,4} Penelitian ini bertujuan membandingkan pengaruh asap rokok elektrik dan konvensional terhadap penanda jumlah makrofag alveolar dan histopatologi paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan coba.

METODE

Sebanyak 32 dua tikus putih (*Rattus norvegicus*) diaklimatisasi selama dua minggu dan dibagi ke dalam empat kelompok penelitian (kontrol (Kn), rokok konvensional dengan kadar nikotin 2,4 mg (Kv), rokok elektrik dengan kadar nikotin 0 mg (E0), dan rokok elektrik dengan kadar nikotin 3 mg (E3)) dengan delapan hewan coba setiap kelompok. Prosedur kerja telah disetujui etik oleh *Animal Care and Use Committee* (ACUC), Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga. Paparan asap rokok dilakukan di Rumah Hewan, Fakultas Sains dan

Teknologi, Universitas Airlangga melalui *smoking pump chamber* selama 30 menit untuk setiap kelompok pada pagi dan sore hari selama 35 hari sejak bulan April-Mei 2017. Dosis nikotin disamakan dan distandarisasi pada 0,3 mg setiap hewan coba. Setelah 35 hari tikus putih diujicoba dan dilakukan pengambilan organ untuk pembuatan sediaan histopatologi di Laboratorium Histologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga.

HASIL

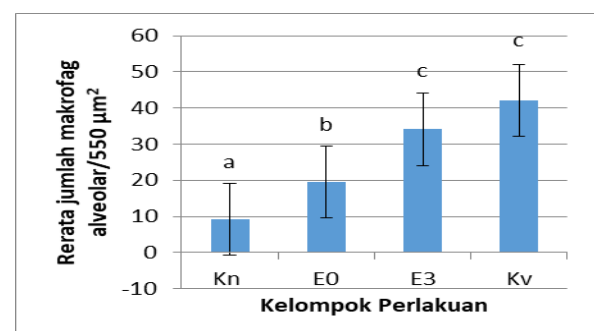
Data deskriptif makrofag alveolar pada penelitian ini dianalisis menggunakan uji one sample *Kolmogorov-Smirnov* untuk menguji normalitas data dan *Levene Statistic* untuk homogenitas varian dengan $\alpha=0,05$. Data deskriptif makrofag alveolar dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Data jumlah makrofag alveolar /550 μm setelah perlakuan

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maksimum
Kn	8	9,25	2,55	5	13
E0	8	19,50	6,65	11	27
E3	8	34,12	10,53	15	46
Kv	8	42,12	13,25	25	69

Kelompok perlakuan: Kontrol (Kn), Rokok elektrik 0 mg nikotin (E0), Rokok elektrik 3 mg nikotin (E3), dan Rokok konvensional (Kv).

Hasil uji menunjukkan data berdistribusi normal dan tidak homogen. Uji *Brown Forsythe* dilanjutkan dengan uji *Games-Howell post hoc* didapatkan perbedaan yang bermakna antara rerata tiap kelompok, kecuali pada kelompok E3 dan Kv yang dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Perbedaan rerata jumlah makrofag alveolar antar tiap kelompok penelitian. Kelompok perlakuan: Kontrol (Kn), Rokok elektrik 0 mg nikotin (E0), Rokok elektrik 3 mg nikotin (E3), dan Rokok konvensional (Kv).

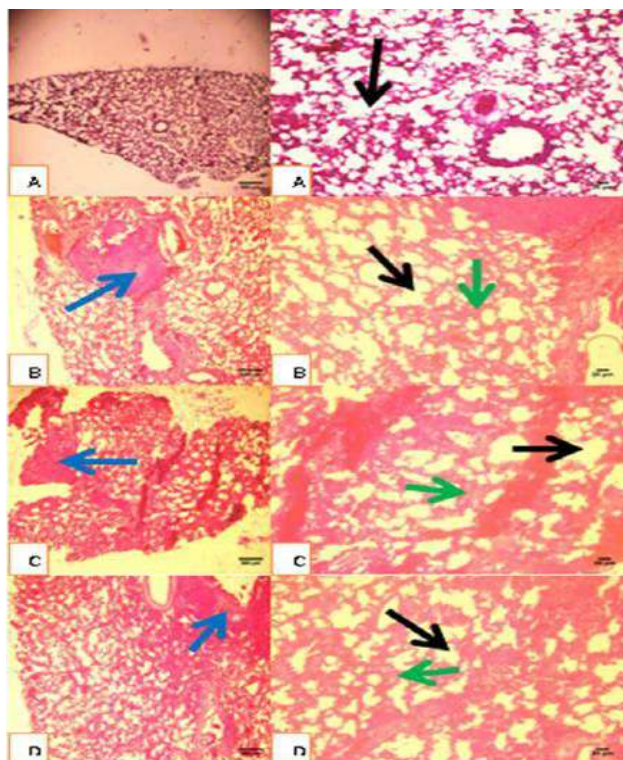
Sediaan histopatologi dari tiap kelompok penelitian dibuat dengan menggunakan metode paraffin dan diwarnai dengan Hematoksin-Eosin

kemudian diamati di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 40x dan 100x. Gambaran sediaan histologi penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 2. Pada penelitian ini dinilai pelebaran lumen bronkus, penebalan dinding bronkus serta infiltrasi limfosit pada kelompok hewan coba kontrol, rokok elektrik dengan 0 mg nikotin, rokok elektrik 3 mg nikotin dan rokok konvensional. Data deskriptif pengamatan histopatologi penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Data deskriptif pengamatan histopatologi

	Pelebaran Lumen Alveolus	Penebalan Dinding Alveolus	Infiltrasi Limfosit
Kn	1	1	1
E ₀	1	1	1
E ₁	2	2	2
Kv	2	2	2

Kelompok perlakuan: Kontrol (Kn), Rokok elektrik 0 mg nikotin (E₀), Rokok elektrik 3 mg nikotin (E₃), dan Rokok konvensional (Kv). Skoring: tidak ada (0), jumlah sedikit (1), dan jumlah banyak (2)



Gambar 2. Mikrofoto sediaan histopatologi dari Kelompok perlakuan: A. Kontrol (Kn), B. Rokok elektrik 0 mg nikotin (E₀), C. Rokok elektrik 3 mg nikotin (E₃), dan D. Rokok konvensional (Kv).; E: penebalan dinding alveolus; F: infiltrasi limfosit; G: pelebaran lumen alveolus.

PEMBAHASAN

Peningkatan jumlah makrofag alveolar terjadi Makrofag alveolar berfungsi dengan cara melepaskan

radikal bebas seperti nitrit oksida (NO) dan akan memfagosit partikel debu serta partikel mikroorganisme patogen yang masuk ke dalam alveoli paru.⁵ Makrofag juga berperan dalam formasi sistem imun sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) yang bertugas untuk mengeliminasi mikroorganisme patogen saat menginvasi tubuh. Makrofag juga akan mengeluarkan interleukin, *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan kemokin. Interleukin dan TNF akan mengaktifkan sistem kekebalan tubuh sistemik lalu menarik leukosit ke lokasi inflamasi. Aktivasi makrofag alveolar akan melepaskan faktor kemotatik sehingga neutrofil teraktivasi untuk mengeluarkan protease yang akan menghancurkan jaringan parenkim dan menyebabkan elastisitas berlebih pada paru sehingga terjadi kerusakan inding alveoli dan hipersekresi mukus.⁶ Perbedaan yang tidak bermakna antara kelompok E₃ dan Kv dapat disebabkan oleh senyawa berbahaya (nikotin, PG dan tar) dalam asap rokok yang dihirup oleh tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Emfisema, bronkitis, pneumonia, histositis pulau Langerhans, luka pada saluran pernafasan termasuk fibrosis submukosa dan adventisia, jaringan bronkus yang bertambah serta berhubungan dengan Limfoid dan penebalan dinding arteri dikenal sebagai gambaran histologi pada perokok.⁷ Pelebaran lumen alveoli menandakan terjadinya emfisema yaitu kondisi paru bertambah besar disertai kerusakan dinding alveoli. Kerusakan tersebut disebabkan akibat asetilkolin yang terhambat karena asap rokok sehingga menyebabkan jumlah asetilkolin bertambah. Jumlah asetilkolin akan menstimulasi bronkiolus untuk berkonstriksi sehingga terjadi kerusakan dan pelebaran lumen alveolus.⁸ Sel radang yang mengelompok dapat menyebabkan penebalan dinding alveoli.⁹ Infiltrasi limfosit atau *bronchi associated lymphoid tissue* (BALT) adalah akumulasi sel limfoid yaitu pengelompokan sel limfosit B utamanya di folikel dan limfosit T lebih ke tepi disekitar vena dinding bronkiolus.¹⁰ Penebalan dinding disertai lumen alveoli dapat menyebabkan gangguan pertukaran oksigen (O₂) yang akan mempengaruhi sirkulasi darah.¹¹ Infiltrasi limfosit yang akan bertambah dapat

menjadi penanda senyawa berbahaya dalam asap rokok akan dihilangkan oleh sistem imun limfosit.¹²

Gambaran histopatologis pada kelompok E₃ dan Kv didapatkan kerusakan dengan jumlah banyak pada setiap penanda. Kelompok E₀ yang tidak mengandung nikotin juga didapatkan kerusakan dengan jumlah sedikit. Kerusakan struktur senyawa beracun yang terdapat di asap rokok.¹³ Nikotin bukan merupakan faktor tunggal penyebab kerusakan paru namun kadar PG dan VG pada rokok elektrik dan tar pada rokok konvensional juga memiliki peran penting.¹⁴ Pada pengamatan kelompok Kn didapatkan pelebaran lumen dan penebalan dinding alveoli dalam jumlah sedang disertai infiltrasi limfosit dalam jumlah sedikit. Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya penyakit atau gangguan pada sistem respirasi, salah satunya adalah partikel debu.¹⁵

KESIMPULAN

Pajanan asap rokok konvensional menyebabkan kerusakan terbesar pada paru *Rattus norvegicus* berdasarkan penanda makrofag alveolar dan histopatologis, namun tidak berbeda bermakna dengan pajanan asap rokok elektrik dengan kadar nikotin 3 mg. Rokok elektrik dengan kadar nikotin 0 mg dapat menyebabkan kerusakan rendah yang sama dengan kelompok kontrol berdasarkan penanda histopatologis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan, Republik Indonesia. Hasil Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI; 2013: p.1-261.
2. Kristianti, Cita. Pengaruh tempe kedelai terhadap struktur histopatologis bronkus dan bronkiolus tikus (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang dipapar asap rokok subakut. [Tugas Akhir]. Malang: Universitas Brawijaya; 2004.
3. Tanuwihardja RK, Susanto AD. Rokok elektrik (*electronic cigarette*). J. Respir Indo. 2012;32:53-61.
4. Westenberger BJ. Evaluation of e-cigarette. Departement of Helath and Human Services Food and Drug Administration, Center of Drug Evaluation and Research Division of Pharmaneutical Analysis. 2009.
5. Ismiyanti, M. Efek antioksidan vitamin C terhadap tikus (*Rattus norvegicus*) jantan akibat pemaparan asap rokok. [Thesis]. Bogor: Institut Pertanian Bogor; 2009.
6. Lenzatti M, Lopes A, Ferreira TS, de Moura RS. Mate tea ameliorates emphysema in cigarette smoke-exposed mice. Exp Lung R. 2011;37:246-57.
7. Franks TJ, Galvin JR. smoking-related "interstitial" lung disease. Arch Pathol Lab Med. 2015;139.
8. Nurliani A, Rusmiati, Santoso HB. Efek antioksidan ekstrak bulbus bawang dayak (*Eleutherine palmifolia*) pada Gambaran histopatologis paru-paru tikus yang dipapar asap rokok. Bioscientiae 2012;9:60-9.
9. Tohomi KL, Iswahyudi, Wahdaningsih S. Aktifitas antioksidan ekstrak etanol daun buas-buas (*Premna cordifolia* Linn.) terhadap gambaran histopatologi paru tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan pasca pemaparan asap rokok. J. Trop. Pharm. Chem. 2014;2.
10. Pabst R, Tscherning T. Bronchus-associated lymphoid tissue, an entry site for antigens for successful mucosal vaccinations? Am J Respir Cell Mol Biol 2010;43:137-41.
11. Yunus F. Faal Paru dan olahraga. J Respir Indon 1997;17:100-5.
12. Tyastuti EM, Sutarno, Kusmardi. Proliferasi limfosit T dan viabilitas sel tumor mammae mencit secara in vitro. Bioteknologi 2006;3.
13. Triana N. Gambaran histologis pulmo mencit jantan (*Mus musculus* L.) setelah dipapari asap rokok elektrik. [Skripsi]. Medan: Universitas Sumatera Utara, 2013.
14. Joel. Smoking's impact on the lungs. 2011.
15. Epler GR. Environmental and occupational lung disease. 2000.

Proporsi Pasien Kanker Paru dengan Riwayat Keterlambatan Diagnosis Akibat Didiagnosis sebagai Tuberkulosis Paru

Cut Yulia Indah Sari, Faisal Yunus, Elisna Sjahrudin

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

Abstrak

Latar belakang: Di negara endemik tuberkulosis (TB), kanker paru seringkali terlambat didiagnosis akibat sebelumnya didiagnosis sebagai TB paru. Hal ini menjadi perhatian besar karena diagnosis dini kanker paru dapat meningkatkan ketahanan hidup pasien dengan peluang pembedahan yang lebih besar atau dengan modalitas kemoradioterapi yang dapat dipilih. Penelitian ini bertujuan mengetahui proporsi pasien kanker paru yang mengalami keterlambatan diagnosis karena sebelumnya didiagnosis sebagai tuberkulosis paru.

Metode: Penelitian potong lintang ini dilakukan di RS Persahabatan. Subjek penelitian adalah semua pasien kanker paru yang telah tegak didiagnosis secara histopatologi sejak September 2012 hingga Februari 2013 dengan jumlah total 100 pasien. Keterlambatan diagnosis ditetapkan apabila pasien didiagnosis sebagai TB paru dan mendapat Obat Anti Tuberkulosis (OAT) lebih dari satu bulan sejak awal gejala ditemukan. Dilakukan anamnesis pada semua pasien dan foto toraksnya didokumentasikan.

Hasil: Sebanyak 41 dari 100 pasien kanker paru didiagnosis sebagai TB paru dan riwayat mendapat OAT. Terdapat 29 dari 41 orang tersebut memperoleh OAT lebih dari satu bulan. Seluruh 29 kasus tersebut terdiri dari 21 laki-laki dan 8 perempuan dengan rerata usia 51,5 tahun. Hasil PA terdiri dari 28 kasus Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) dan satu kasus Kanker Paru Karsinoma Sel Kecil (KPKSK) serta seluruhnya berada di stage lanjut (6 kasus stage III dan 22 kasus stage IV). Pemeriksaan sputum basil tahan asam (BTA) hanya dilakukan pada 9 kasus dan seluruhnya BTA negatif. Rerata lama pemberian OAT adalah $4,5 \pm 0,4$ bulan. Tenaga kesehatan yang memberikan OAT adalah dokter umum sebanyak 13 orang, dokter spesialis paru sebanyak 12 orang dan dokter spesialis penyakit dalam sebanyak 4 orang. (*J Respir Indo* 2019; 39(2): 92-102)

Kata kunci: Kanker paru, keterlambatan diagnosis, tuberkulosis paru.

Proportion of Patients Pulmonary Cancer with History of Slow Diagnosis Due to Diagnosis as Lung Tuberculosis

Abstract

BackgroundS: In tuberculosis (TB) endemic countries, the diagnosis delay in lung cancer is due to initially misdiagnosed as pulmonary tuberculosis. The major concern that rose since early diagnosis of lung cancer could improve survival by tumor resectability chance and chemo-radiotherapy modality options. This study objective was to find out the proportion of lung cancer diagnosis delay due initially to misdiagnosed as pulmonary TB.

Methods: The cross-sectional study was held in Persahabatan Hospital and the subjects were histopatologically proven lung cancer patients between September 2012 to February 2013 involving totally 100 patients. The diagnosis delay were determined as whether the patients had been diagnosed as pulmonary tuberculosis and received anti-tuberculosis treatment (ATT) more than one month since current symptoms onset. All patients were interviewed and all chest X-rays were documented.

Results: Forty one of 100 patients were diagnosed as pulmonary TB and 29 of 41 patients received ATT more than one month. It consisted of 21 men and 8 women with the mean age of 51.5 years old. The cytology and histopatological biopsy revealed 28 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) cases, and One Small Cell Lung Cancer (SCLC) case with all case were in end stage condition (6 cases in stage III and 22 cases in stage IV). Pre-referral sputum Acid Fast Bacilli (AFB) was conducted in only 9 cases with all negative results. Mean duration of ATT taken was 4.5 ± 0.4 months. The ATT were given by 13 general practitioners, 12 pulmonologists and 4 internists. (*J Respir Indo* 2019; 39(2): 92-102)

Keywords: Lung cancer, diagnosis delay, pulmonary tuberculosis.

Korespondensi: Cut Yulia Indah Sari

Email: c.yulia92@gmail.com

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan kanker penyebab utama kematian pada laki-laki dan ke dua pada perempuan di seluruh dunia. Menurut data WHO tahun 2008, jumlah pasien kanker paru ada sebanyak 13% (1,6 juta) dan jumlah kematian sebesar 18% (1,4 juta) dari seluruh kasus keganasan.¹ Belum ada data epidemiologi kanker paru di Indonesia. Jumlah kasus tumor ganas intratoraks di Rumah Sakit Persahabatan cukup sering ditemukan. Kecepatan kanker paru di rumah sakit tersebut adalah 0,06% dari jumlah seluruh pasien rawat jalan dan 1,6% dari seluruh pasien rawat inap.²

Insidens kanker paru pada laki-laki cenderung menetap sejak tahun 1970 namun terjadi peningkatan pada perempuan karena kebiasaan merokok. Banyak kasus ditemukan terlambat untuk ditangani, hanya 20% pasien kanker paru menjalani prosedur operasi yang merupakan satu-satunya terapi kuratif kanker paru.^{3,4} Prognosis kanker paru masih buruk dengan angka tahan hidup 5 tahun sekitar 10 % namun bila ditemukan pada *stage* dini dan menjalani prosedur operasi angka tahan hidup 5 tahunnya akan meningkat menjadi 75-80%.^{5,6} Menurut penelitian sebelumnya banyak pasien kanker paru yang datang berobat ke RS Persahabatan mengalami keterlambatan diagnosis karena sebelumnya dianggap dan diobati sebagai TB paru. Belum diketahui berapa lama pasienmendapat terapi OAT, apakah dilakukan evaluasi terapi terhadap pengobatan tersebut dan apakah *International Standard for TB Care* (ISTC) telah dilaksanakan dengan baik.

Penelitian ini secara umum bertujuan mengetahui proporsi pasien kanker paru yang berobat ke RS Persahabatan dan mengalami keterlambatan penegakan diagnosis karena sebelumnya didiagnosis dan diobati sebagai TB paru, sedangkan secara khusus untuk mengetahui karakteristik pasien kanker paru yang memiliki riwayat pengobatan TB sebelum didiagnosis sebagai kanker paru; mengetahui keluhan utama yang dirasakan pasien kanker paru; mengetahui

gambaran foto toraks pasien kanker paru saat mendapat terapi OAT; mengetahui seberapa banyak pemeriksaan sputum BTA dilakukan, lama pemberian OAT dan tenaga medis yang memberikan OAT; serta mengetahui sebaran karakteristik pasien kanker paru berdasarkan jenis kanker, *stage*, dan tampilan umum (PS).

METODE

Penelitian ini menggunakan studi potong lintang dengan jumlah sampel minimal yang dibutuhkan 74 subjek namun dalam penelitian ini dibulatkan menjadi 100 subjek. Kriteria Inklusi pada penelitian ini adalah semua pasien kanker paru tegak diagnosis baik secara histopatologi maupun sitologi selama September 2012 hingga Februari 2013 di RS Persahabatan. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu pasien tidak bersedia mengikuti penelitian.¹²

HASIL

Total subjek yang didapat dalam rentang waktu penelitian adalah 100 subjek. Selanjutnya dilakukan anamnesis mengenai keluhan dan riwayat OAT, pengambilan data gambaran foto toraks, jenis histologi serta *stage* kanker paru. Mengenai OAT ditanyakan lama pemberian, evaluasi pemberian dan tenaga kesehatan yang memberikan. Semua gambaran foto toraks subjek dinilai dan didokumentasikan. Data diolah menggunakan program SPSS 11.

Jumlah seluruh subjek penelitian ini sebanyak 100 subjek terdiri dari 76 subjek laki-laki (76%) dan 24 orang perempuan (24%). Pasien termuda berusia 29 tahun dan tertua berusia 79 tahun dengan nilai median 54 tahun. Kelompok usia pasien <40 tahun berjumlah 9 subjek (9%), 40-60 tahun berjumlah 66 subjek (66%), >60 tahun berjumlah 25 subjek (25%). Tingkat pendidikan pada penelitian ini dibagi menjadi tiga kelompok yaitu rendah (tidak pernah sekolah sampai dengan SD), menengah (SMP sampai dengan SMA) dan tinggi (akademi sampai dengan pasca-sarjana). Sebagian besar pasien kanker

paru pada penelitian ini memiliki tingkat pendidikan menengah yaitu sebanyak 59 subjek (59%) dengan pekerjaan terbanyak adalah tidak tetap (69%). Sebanyak 72 subjek (72%) pasien kanker paru memiliki kebiasaan merokok. Pasien yang merokok dibagi menjadi 3 kriteria menurut Indeks Brinkman (IB) yakni IB ringan 6 subjek (6%), sedang 28 subjek (28%) dan berat 38 subjek (38%).

Penelitian ini mencatat keluhan utama pasien kanker paru saat pertama kali timbul gejala. Keluhan utama terbanyak adalah sesak napas sebanyak 36 subjek (36%). Keluhan lain diluar respirasi yang ditemui yaitu berat badan turun sebanyak 12 subjek (12%), nyeri bahu 1 subjek (1%) dan suara serak 1 subjek (1%).

Sebanyak 41 subjek (41%) memiliki riwayat OAT dan yang memiliki lama pemberian >1 bulan sebanyak 29 subjek (29%). Berdasarkan ada tidaknya evaluasi setelah pemberian OAT, didapatkan bahwa sebagian besar subjek (34%) tidak dievaluasi. Pasien yang diperiksa sputum BTA sejumlah 11 subjek (26,8%) dan yang tidak periksa sejumlah 30 subjek (73,2%).

Gambaran foto toraks terbanyak yang ditemukan pada subjek penelitian ini saat didiagnosis dan diobati sebagai TB paru adalah massa saja sebanyak 40 subjek (40%) dan yang paling sedikit adalah efusi pleura dengan konsolidasi yaitu 3 subjek (3%).

Data penelitian ini menunjukkan jenis pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKSK) didapatkan pada 4 subjek (4%) dan KPKBSK pada 96 subjek (96%). Dengan *staging* berdasarkan TNM versi tahun 2007 diperoleh bahwa *stage* I dan II tidak ditemukan pada subjek, *stage* IIIA didapatkan pada 6 subjek (6,2%), *stage* IIIB didapatkan pada 16 subjek (16,7%) dan *stage* IV pada 74 subjek (77,1%). Berdasarkan *performance status* (PS) atau tampilan umum menurut kriteria WHO didapatkan PS1 sebanyak 33 subjek (33%), PS2 sebanyak 52 subjek (52%), PS3 sebanyak 15 subjek (15%) dan PS4 tidak ada.

Penelitian ini mencatat tenaga kesehatan yang memberikan OAT terdiri dari dokter umum yakni sebanyak 16/41 orang (39%), dokter spesialis

paru sebanyak 19/41 orang (46%) dan dokter spesialis penyakit dalam 6/41 orang (15%).

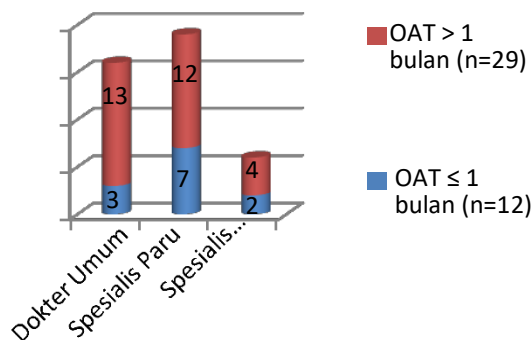
Tabel 1. Sebaran karakteristik pasien kanker paru

Variabel	n	%
Karakteristik Demografi		
Jenis Kelamin		
Laki-laki	76	76,0
Perempuan	24	24,0
Tingkat Pendidikan		
Rendah	21	21,0
Menengah	59	59,0
Tinggi	20	20,0
Pekerjaan		
PNS	10	10,0
Pekerjaan tidak tetap	69	69,0
Tidak bekerja	21	21,0
Domisili		
Jakarta	61	61,0
Luar Jakarta	39	39,0
Riwayat merokok		
Tidak	28	28,0
Ya	72	72,0
Keluhan Utama		
Sesak napas	36	36,0
Batuk	22	22,0
Nyeri dada	18	18,0
Berat badan turun	12	12,0
Batuk darah	10	10,0
Nyeri di bahu	1	1,0
Suara serak	1	1,0
Riwayat Pemberian OAT		
Riwayat OAT		
Ya	41	41,0
Tidak	59	59,0
Lama pemberian OAT (n=41)		
≤1 bulan	12	29,3
>1 bulan	29	70,7
Evaluasi OAT		
Ada	7	17,1
Tidak ada	34	82,9
Pemeriksaan sputum BTA		
Periksa	11	26,8
Tidak diperiksa	30	73,2
Foto Toraks		
Massa saja	40	40,0
Efusi pleura saja	22	22,0
Konsolidasi inhomogen	14	14,0
Efusi pleura dengan massa	9	9,0
Konsolidasi homogeny	8	8,0
Nodul	4	4,0
Efusi pleura dengan konsolidasi	3	3,0
Jenis, Stage dan Tampilan Umum		
Jenis tumor		
KPKSK	4	4,0
KPKBSK	96	96,0
Histopatologi sub jenis KPKBSK		
Adenokarsinoma	63	65,6
Karsinoma sel skuamosa	20	20,8
Karsinoma sel besar	5	5,2
KPKBSK	2	2,1
Karsinoid atipik	5	5,2
Undifferentiated	1	1,1
Stage KPKBSK:		
I-II	0	0,0
III-IV	96	100,0
Performance status (PS)		
1-2	85	85,0
3-4	15	15,0

Ket: PNS=pegawai negeri sipil; OAT=obat anti tuberkulosis
KPKSK=kanker paru karsinoma bukan sel kecil;
BTA=basil tahan asam.

Tenaga kesehatan yang memberikan OAT lebih dari 1 bulan adalah dokter umum 13/29 orang (45%), dokter spesialis paru 12/29 orang (41%) dan dokter spesialis penyakit dalam 4/29 orang (14%). Tenaga kesehatan yang memberikan OAT ≤ 1 bulan yakni dokter umum sebanyak 3 orang, dokter spesialis paru 7 orang dan dokter spesialis penyakit dalam 2 orang.

Pemberian OAT >1 bulan sampai dengan ≤ 2 bulan yaitu dokter umum 1 orang, dokter spesialis paru 5 orang dan dokter spesialis penyakit dalam 1 orang. Pemberian lebih dari 2 bulan hingga ≤ 6 bulan yaitu oleh dokter umum 9 orang, dokter spesialis paru 7 orang, dokter spesialis penyakit dalam 2 orang. Lama pengobatan OAT >6 bulan hanya ditemukan diberikan oleh dokter umum yaitu sebanyak 3 orang sedangkan pemberian OAT lebih dari 6 bulan dan disertai injeksi Streptomisin ditemukan diberikan oleh dokter spesialis penyakit dalam yaitu 1 orang.



Gambar 1. Proporsi Tenaga Kesehatan yang Memberikan OAT

Tabel 2. Riwayat pemberian OAT berdasarkan tenaga kesehatan pemberi OAT

Variabel	Dokter Umum	Dokter Spesialis Paru	Dokter Spesialis Penyakit Dalam
Evaluasi OAT			
Ada	1/16	5/19	1/6
Tidak ada	15/16	14/19	5/6
Sputum BTA			
Periksa	4/16	6/19	1/6
Tidak diperiksa	12/16	13/19	5/6

Ket: OAT=obat anti tuberkulosis BTA=basil tahan asam.

Berdasarkan ada tidaknya evaluasi pemberian OAT yang dilakukan tenaga kesehatan didapatkan dokter spesialis paru paling banyak melakukan evaluasi terapi terhadap pasiennya yaitu 5 dari 19 subjek (26%), sedangkan dokter umum paling sedikit melakukan evaluasi terapi yaitu 1 dari 16 subjek (6%). Dokter spesialis paru

juga yang paling banyak menganjurkan pemeriksaan sputum BTA terhadap pasien kanker paru yang dicurigai TB yaitu sebanyak 6 dari 19 subjek (32%).

Pasien kanker paru yang memiliki riwayat pengobatan TB >1 bulan pada penelitian ini terdiri dari laki-laki sejumlah 21 orang (72,4%) dan perempuan sejumlah 8 orang (27,6%) dengan rerata usia 51,5 tahun dan nilai tengah 53 tahun. Berdasarkan tingkat pendidikan diperoleh 4 subjek (13,8%) memiliki tingkat pendidikan rendah, tingkat pendidikan menengah sebanyak 17 subjek (58,6%) dan tingkat pendidikan tinggi 8 subjek (27,6%). Sebanyak 3 subjek (10,4%) bekerja sebagai PNS, 15 subjek (51,7%) pekerjaannya tidak tetap sedangkan 11 subjek (37,9%) tidak bekerja.

Berdasarkan wilayah tempat tinggal, tercatat sebanyak 17 subjek (58,6%) berdomisili di Jakarta sisanya 12 subjek (41,4%) berasal dari luar Jakarta. Terdapat 8 subjek (27,6%) yang tidak memiliki riwayat merokok sedangkan yang memiliki riwayat merokok 21 subjek (72,4%) dengan IB ringan 2 orang (6,9%), IB sedang 8 orang (27,6%) dan IB berat 11 orang (37,9%).

Semua pasien kanker paru yang memiliki riwayat pengobatan OAT lebih dari 1 bulan dalam penelitian ini tercatat memiliki keluhan utama terbanyak adalah sesak napas sebanyak 13 orang (44,8%). Sedangkan pada pasien dengan riwayat OAT kurang dari satu bulan keluhan utama terbanyak adalah batuk sebesar 5 orang (41,7%).

Pasien kanker paru dengan riwayat OAT >1 bulan memiliki jenis kanker dominan KPKBSK yaitu sebanyak 28 subjek (96,5%). *Stage* tumor yang dicatat yaitu tidak ada subjek dengan *stage* I dan II, 1 subjek (3,6%) dengan *stage* IIIA, 5 subjek (17,8%) dengan *stage* IIIB dan *stage* IV sebanyak 22 subjek (78,6%). Tampilan umum/*performance status* (PS) yang tampak adalah PS1 sejumlah 11 subjek (37,9%), PS2 sejumlah 16 subjek (55,2%), PS3 sejumlah 2 subjek (6,9%) dan PS 4 tidak ada.

Berdasarkan gambaran foto yang tampak pada saat pertama kali pasien mendapat OAT yang

terbanyak adalah konsolidasi sejumlah 8 orang (28%), massa saja sebanyak 5 orang (17%) dan konsolidasi homogen sebanyak 5 orang (17%). Konsolidasi inhomogen merupakan gambaran foto toraks yang terbanyak yang tidak dilakukan evaluasi terapi yaitu sebanyak 10 orang (29,4%), diikuti dengan massa saja sebanyak 7 orang (20,6%).

Tabel 3. Sebaran Karakteristik Pasien Kanker Paru yang Diberikan OAT ≤ 1 Bulan dan OAT >1 Bulan.

Variabel	OAT ≤ 1 bulan (n=12)		OAT >1 bulan (n=29)	
	n	%	n	%
Karakteristik Demografi				
Jenis kelamin				
Laki-laki	10	83,3	21	72,4
Perempuan	2	16,7	8	27,6
Tingkat pendidikan				
Rendah	2	16,7	4	13,8
Menengah	9	75,0	17	58,6
Tinggi	1	8,3	8	27,6
Pekerjaan				
PNS	1	8,4	3	10,4
Pekerjaan tidak tetap	4	33,3	15	51,7
Tidak bekerja	7	58,5	11	37,9
Domisili				
Jakarta	9	75,0	17	58,6
Luar Jakarta	3	25,0	12	41,4
Riwayat merokok				
Tidak	4	33,3	8	27,6
Ya	8	66,7	21	72,4
Keluhan Utama				
Batuk	5	41,7	4	13,8
Batuk darah	0	0,0	5	17,2
Nyeri dada	1	8,3	5	17,2
Sesak napas	4	33,3	13	44,8
Berat badan turun	2	16,7	2	6,9
Nyeri di bahu	0	0,0	0	0,0
Suara serak	0	0,0	0	0,0
Foto Toraks				
Massa saja	35	87,5	5	17,2
Efusi pleura saja	19	47,5	3	10,3
Konsolidasi inhomogen	6	15,0	8	27,6
Efusi pleura dengan massa	6	15,0	3	10,3
Konsolidasi homogen	3	7,5	5	17,2
Nodul	2	5,0	2	6,9
Efusi pleura dengan konsolidasi	0	0,0	3	10,4
Jenis, Stage dan Tampilan Umum				
Jenis tumor				
KPKSK	3	75,0	1	3,5
KPKBSK	68	70,8	28	96,5
Histopatologi sub jenis KPKBSK				
Adenokarsinoma	41	65,1	22	78,6
Karsinoma sel skuamosa	15	75,0	5	17,8
Karsinoid atipik	4	80,0	1	3,6
Stage KPKBSK:				
I-II	0	0,0	0	0
III-IV	68	70,8	28	100
Performance status (PS)				
I-II	58	68,2	27	93,1
III-IV	13	86,7	2	6,9

Ket: PNS=pegawai negeri sipil; OAT=obat anti tuberkulosis
KPKSK=kanker paru karsinoma bukan sel kecil.

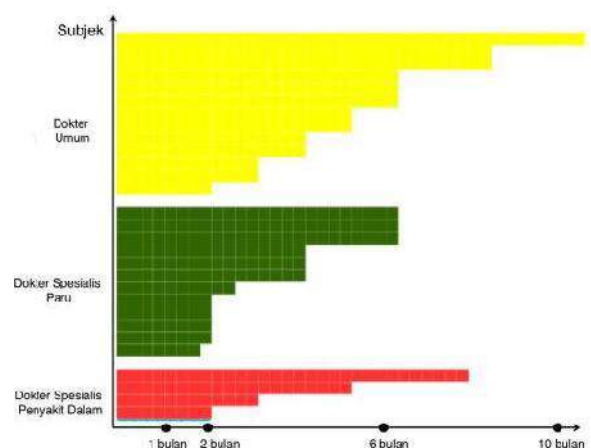
Analisis data karakteristik lama pemberian OAT pada pasien kanker paru dihubungkan dengan stage dan PS didapatkan stage I-IIIA dengan lama OAT ≤ 1 bulan sebanyak 1 subjek dan OAT >1 bulan sebanyak 1 orang sedangkan stage IIIB-IV dengan lama OAT ≤ 1 bulan sebesar 10 subjek dan OAT >1 bulan sebesar 27 subjek. Berdasarkan perhitungan statistik hubungan antara lama pemberian OAT dengan stage didapatkan nilai $P>0,05$ ($P=0,437$) maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara lama pemberian OAT dengan stage kanker paru.

Hubungan lama pemberian OAT dengan tampilan umum didapatkan PS 1-2 dengan lama OAT ≤ 1 bulan sebanyak 10 subjek dan OAT >1 bulan sebanyak 27 subjek sedangkan PS 3-4 dengan lama OAT ≤ 1 bulan sebanyak 2 subjek dan OAT >1 bulan sebanyak 2 subjek. Pada perhitungan statistik hubungan antara lama pemberian OAT dengan PS didapatkan nilai $P>0,05$ ($P=0,219$) sehingga disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara lama pemberian OAT dengan PS.

Tabel 4. Hubungan antara stage dan tampilan umum dengan lama pemberian OAT.

Variabel	Riwayat pemberian OAT		P
	≤1 bulan	>1 bulan	
Stage KPKBSK:			
I-II	1	1	0,437*
III-IV	10	27	
Performance status (PS)			
1-2	10	27	0,219*
3-4	2	2	

Ket: *Uji Fisher; OAT=obat anti tuberkulosis;
KPKSK=kanker paru karsinoma bukan sel kecil.



Gambar 2. Durasi Pemberian OAT serta Tenaga Kesehatan yang Memberikan

PEMBAHASAN

Kelompok subjek laki-laki yang ditemukan pada penelitian ini lebih besar dibandingkan dengan kelompok perempuan. Didapatkan subjek laki-laki sebanyak 76 orang (76%) dan perempuan sebanyak 24 orang (24%). Hal ini sesuai dengan kenyataan bahwa kanker paru lebih banyak ditemukan pada laki-laki daripada perempuan. Penelitian epidemiologi secara global menunjukkan bahwa kanker paru lebih sering ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan.^{7,8} Hasil penelitian ini juga tidak berbeda jauh dengan penelitian Majidiah dkk yang menunjukkan subjek kanker paru dengan jenis kelamin laki-laki adalah sebanyak 54 orang (69,2%) lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu sebanyak 24 orang (30,8%).⁹ Tingginya jumlah pasien laki-laki dengan kanker paru berkaitan dengan kebiasaan merokok di Indonesia dengan prevalens sebesar 67,4% sedangkan pada perempuan sebesar 4,5% menurut laporan *Global Adult Tobacco Survey* (GATS) 2011.¹⁰

Pada penelitian ini didapatkan usia termuda adalah 29 tahun dan tertua adalah 79 tahun dengan nilai tengah usia adalah 54 tahun. Rerata usia adalah 52,8 tahun dan SD $\pm 1,06$ tahun. Hasil uji normalitas variabel usia memiliki nilai $P=0,81$ sehingga disimpulkan bahwa variabel usia berdistribusi normal. Kelompok usia 41-60 tahun merupakan kelompok usia terbanyak yakni sejumlah 66 subjek (66%). Secara umum jumlah pasien kanker paru berdasarkan kelompok usia ini berhubungan dengan faktor risiko kanker paru serta menunjukkan hubungan dengan kebiasaan merokok dan usia mulai merokok.¹¹

Tingkat pendidikan pasien terbanyak adalah menengah (SMP sampai SMA) yaitu 59% dengan mayoritas pasien kanker paru tamat SMA sebanyak 40 subjek (40%). Sedangkan pasien dengan pendidikan tinggi diperoleh sebanyak 20 subjek (20%) dan pasien yang tidak sekolah sebanyak 4 subjek (4%). Data ini tidak berbeda jauh dengan data proporsi angka partisipasi murni di tingkat SD mencapai 94,7% pada tahun 2008

menurut Badan Pusat Statistik (BPS) seperti dikutip dari *Stalker*. Dengan tingkat pendidikan yang baik diharapkan terdapat hubungan yang baik antara dokter dan pasien sehingga diharapkan segala bentuk komunikasi informasi dan edukasi berkaitan dengan penyakit keganasan dapat tersampaikan dengan baik. Kondisi ini tentu berbeda dengan kondisi masyarakat di luar negeri yang menunjukkan tingkat pendidikan mempengaruhi tingkat pemahaman terhadap penyakit yang dialami.

Pada penelitian ini pekerjaan subjek paling banyak ada di sektor informal dengan tingkat pendapatan yang tidak tetap yaitu sebanyak 69 subjek (69%). Sebanyak 21 subjek (21%) tidak bekerja dan termasuk di dalam kelompok ini adalah ibu rumah tangga sebanyak 18 subjek (18%). Hanya 10 subjek (10%) yang bekerja sebagai pegawai negeri sipil. Gambaran demografik ini menunjukkan bahwa mayoritas pasien yang datang ke RS Persahabatan berasal dari golongan kelas menengah ke bawah. Hal ini diasumsikan karena RS Persahabatan melayani pasien dengan pembiayaan dari Jaminan Kesehatan Masyarakat (Jamkesmas) ataupun Jaminan Kesehatan Daerah (Jamkesda).

Hampir sebagian besar pasien berdomisili di Jakarta yaitu sebanyak 61 subjek (61%). Tingginya angka pasien yang berasal dari luar Jakarta (39%) berkaitan dengan status RS Persahabatan sebagai pusat rujukan nasional untuk penyakit respirasi. Sebanyak 72 subjek (72%) pasien kanker paru memiliki riwayat merokok. Subjek dengan riwayat merokok paling banyak memiliki IB berat yakni 38 subjek (38%). Banyaknya subjek laki-laki yang merokok dibandingkan dengan perempuan dikaitkan dengan kebiasaan merokok pada laki-laki di Indonesia yang ditopang faktor budaya. Stigma yang kurang baik apabila perempuan merokok menentukan rendahnya prevalens merokok pada perempuan.

Keluhan utama pasien kanker paru saat pertama kali timbul gejala adalah sesak napas yaitu 36 subjek (36%), batuk 22 subjek (22%), nyeri dada 18 subjek (18%), berat badan

turun 12 subjek (12%) dan batuk darah 10 subjek (10%). Hasil ini kurang lebih sama dengan hasil penelitian Ellis PM dan Vandermeer R yang mendapatkan keluhan terbanyak adalah sesak napas pada 20 subjek (40%), batuk pada 21 subjek (40%), nyeri dada pada 12 subjek (23%) dan batuk darah pada 11 subjek (21%). Keluhan sesak napas yang muncul berkaitan dengan perjalanan penyakit. Makin membesarnya ukuran tumor akan menyebabkan gangguan fungsi paru dan menimbulkan manifestasi gejala sesak napas.¹²

Keluhan lain diluar respirasi yang ditemui yaitu berat badan turun sebanyak 12 subjek (12%). Penurunan berat badan paling banyak ditemukan berkaitan dengan perjalanan penyakit keganasan yang mencapai prevalens 50-80%. Proses ini berkaitan dengan produksi sitokin, faktor pencetus proteolisis, gangguan metabolisme serta gangguan penurunan asupan nutrisi yang diatur di hipotalamus.^{13,14} Gejala kanker paru dapat menyerupai gejala TB paru sehingga sebagian subjek kanker paru terdiagnosis TB paru. Temuan ini tidak jauh berbeda dengan penelitian di India yang menemukan kemiripan gejala kanker paru di negara endemik TB sehingga menjadi salah satu faktor penyebab keterlambatan diagnosis.¹⁵

Data penelitian ini menunjukkan jenis sel kanker pasien adalah KPKSK sebesar 4 orang (4%) dan KPKBSK sebesar 96 orang (96%). *Staging* berdasarkan TNM versi tahun 2007 didapatkan *stage* I dan II tidak ada pada subjek penelitian, *stage* IIIA sejumlah 6 orang (6,2%), *stage* IIIB sejumlah 16 orang (16,7%) dan *stage* IV sejumlah 74 orang (77,1%). Berdasarkan PS menurut kriteria WHO didapatkan PS1 sebanyak 33 orang (33%), PS2 sebanyak 52 orang (52%), PS3 sebanyak 15 orang (15%) dan PS4 tidak ada. Penelitian serupa dilakukan oleh Font dkk yang mendapatkan pasien kanker paru dengan PS0 sebanyak 8,3%, PS1 sebanyak 8,3%, PS2 sebanyak 45,8%, PS3 sebanyak 29,2% dan PS4 sebanyak 8,3%.¹⁵

Sebanyak 41 subjek (41%) dengan kanker paru memiliki riwayat OAT. Lama pemberian OAT yang dinilai cukup dalam mengevaluasi perjalanan penyakit ke arah infeksi atau ke arah keganasan

sesuai dengan pedoman diagnosis dan penatalaksanaan kanker paru adalah 1 bulan. Sehingga lama pemberian OAT >1 bulan dijadikan batas keterlambatan diagnosis. Pasien yang mengalami keterlambatan diagnosis adalah 29 subjek dengan demikian proporsi pasien yang mengalami keterlambatan diagnosis adalah 29%.

Tenaga kesehatan pemberi OAT adalah dokter umum ditemukan pada 16 subjek (16/41), dokter spesialis paru pada 19 subjek (19/41) dan dokter spesialis penyakit dalam pada 6 subjek (6/41). Pemberian OAT >1 bulan oleh dokter umum ditemukan pada 13/29 subjek (45%) dengan lama pemberian OAT hingga 10 bulan. Sementara itu, pemberian OAT >1 bulan oleh dokter spesialis paru ditemukan pada 12/29 subjek (41%) dengan lama pemberian OAT hingga 6 bulan sedangkan oleh dokter spesialis penyakit dalam ditemukan pada 4/29 subjek (14%) dengan lama pemberian OAT hingga 7,5 bulan disertai injeksi Streptomisin.

Lebih banyak pasien berobat ke dokter umum dikarenakan mayoritas pasien saat pertama kali merasakan keluhan akan berobat ke pusat pelayanan kesehatan primer (puskesmas) dan bila tidak ada perbaikan baru dirujuk ke dokter paru. Mengenai banyaknya dokter paru yang memberikan OAT >1 bulan (41%), peneliti berasumsi kemungkinan karena pasien tidak kontrol kembali ke dokter, meneruskan pengobatan OAT sendiri dan tidak melakukan pemeriksaan lanjutan yang dianjurkan misalnya CT-scan, mengingat penelitian ini tidak melakukan konfirmasi silang kepada dokter paru tentang alasan pemberian OAT.

Berdasarkan ada tidaknya evaluasi pemberian OAT yang dilakukan tenaga kesehatan didapatkan dari penelitian ini, dokter spesialis paru adalah yang paling banyak melakukan evaluasi terapi terhadap pasiennya yakni ditemukan pada 5 dari 19 subjek (26%). Dokter umum paling sedikit melakukan evaluasi terapi yaitu ditemukan pada 1 dari 16 subjek (6%). Dokter spesialis paru juga yang paling banyak menganjurkan pemeriksaan sputum BTA terhadap pasien kanker paru yang awalnya dicurigai TB yaitu terhadap 6 dari 19 subjek (32%) sedangkan dokter spesialis penyakit dalam paling

sedikit menganjurkan pemeriksaan sputum BTA yaitu sebanyak 1 dari 6 subjek (16%).

Sementara itu pemeriksaan sputum BTA tidak dilakukan pada 30 subjek (30/41). Pemeriksaan sputum BTA dengan hasil negatif ditemukan pada 11 subjek (11/41). Hal ini dapat menjadi bahan evaluasi sejauh mana *International Standard for TB Care* (ISTC) sudah diterapkan. Menurut ISTC standar 4, pasien dengan foto toraks yang dicurigai TB tetap harus menjalani pemeriksaan dahak secara mikroskopik karena secara etiologi diagnosis TB melalui pemeriksaan dahak memiliki kesahihan dan tingkat kepercayaan yang tinggi.¹⁶

Penelitian ini menemukan pasien yang mendapat OAT ≤ 1 bulan sebanyak 12 subjek, sedangkan data evaluasi terapi OAT yang dilakukan dokter hanya ditemukan secara keseluruhan pada 7 subjek. Hal ini disebabkan oleh beberapa alasan seperti pasien ada yang menghentikan sendiri terapi OAT akibat merasakan keluhan seperti mual dan muntah, pasien tidak merasakan perbaikan serta bertambah lemah setelah minum OAT dan pasien tidak kembali kontrol ke dokter.

Evaluasi terapi setelah diberikan OAT pada pasien TB paru dengan BTA negatif yakni evaluasi respons klinis berupa klinis dan pemeriksaan fisis minimal setiap 2 minggu. Pada pasien TB paru yang diberikan OAT umumnya respons klinis dicapai dalam 2-4 minggu seperti demam hilang, badan terasa lebih segar atau tidak ada malaise, batuk jauh berkurang dan berat badan meningkat. Perbaikan kelainan pada pemeriksaan fisis paru membutuhkan waktu lebih lama daripada respons gejala/keluhan yakni dalam 4-8 minggu dan bergantung luasnya kerusakan paru. Hal ini menjadi catatan tersendiri bahwa pelaksanaan pelayanan diagnosis dan terapi TB paru masih belum sepenuhnya mengacu pada pedoman ISTC.¹⁷

Penelitian ini juga menunjukkan pasien dengan riwayat OAT >1 bulan saat datang ke RS Persahabatan seluruhnya telah mencapai *stage* III dan IV. Hal ini menunjukkan bahwa semua pasien dengan keterlambatan diagnosis tidak dapat lagi dioperasi (*non-operable*) dan hanya dapat menjalani

terapi paliatif. Jika ditinjau dari PS terdapat 27 subjek (93,1%) memiliki PS 1-2 dan 2 subjek dengan PS 3-4. Analisis dilakukan dengan membagi *stage* menjadi I-IIIa dan IIb-IV, pembagian *stage* menjadi I-IIIa dan IIb-IV.

Hasil analisis tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara lama pemberian OAT dan *stage* dengan nilai $P > 0,05$ ($P = 0,437$) demikian pula pada hasil analisis antara lama OAT dan PS yang memperoleh nilai $P > 0,05$ ($P = 0,219$). Perbedaan yang tidak bermakna ini bukan berarti keterlambatan diagnosis kanker paru akibat pemberian OAT dapat dibenarkan karena bila pasien kanker paru didiagnosis lebih dini maka pasien masih ada di *stage* awal, pilihan modalitas terapi menjadi lebih banyak dan kualitas hidup pasien akan lebih baik. Keterlambatan diagnosis kanker paru akibat OAT memang tidak dapat memperpanjang angka tahan hidup (*survival rate*) pasien kanker paru namun bila kesalahan ini dapat ditekan diharapkan kualitas hidup pasien kanker dapat lebih baik.

Gambaran foto toraks terbanyak pada penelitian ini adalah gambaran massa yaitu sebanyak 40 subjek (40%). Pasien kanker paru yang mendapat OAT >1 bulan memiliki gambaran foto toraks terbanyak konsolidasi inhomogen (27,6%) dan diikuti gambaran massa saja (17,2%) serta konsolidasi homogen (17,2%). Penelitian ini menunjukkan bahwa gambaran konsolidasi inhomogen paling sering menimbulkan keterlambatan diagnosis sehingga harus dicermati dan dievaluasi sebaikbaiknya.

Bila dikaitkan dengan evaluasi OAT maka konsolidasi inhomogen merupakan gambaran foto toraks yang terbanyak yang tidak dilakukan evaluasi terapi (29,4%), diikuti dengan massa saja (20,6%). Hasil ini menunjukkan bahwa dari 10 gambaran foto toraks inhomogen yang tidak dievaluasi, terdapat 8 subjek dengan riwayat OAT >1 bulan dan 2 subjek dengan OAT ≤ 1 bulan namun OAT ini dihentikan sendiri oleh pasien, bukan atas instruksi dokter. Evaluasi terhadap foto toraks dalam penelitian ini adalah dengan foto toraks ulang maupun CT-scan.

Gambaran foto toraks kanker paru sering kali awalnya dicurigai sebagai TB terutama di daerah endemik TB. Foto toraks memang memiliki sensitivitas yang tinggi untuk melihat kelainan di paru namun sensitivitasnya rendah untuk menentukan dasar penyakit. Gambaran foto toraks untuk TB paru sangat bermacam-macam (*multiform*). Keterlibatan parenkim pada TB paru dapat berupa konsolidasi homogen dengan batas yang tidak tegas, gambaran *air bronchogram* lesi berupa bercak (konsolidasi inhomogen) bahkan gambaran seperti massa. Pengobatan TB yang hanya mengandalkan pemeriksaan foto toraks sering menyebabkan overdiagnosis, underdiagnosis atau misdiagnosis. Di beberapa kepustakaan disebutkan kesalahan diagnosis kanker paru akibat kesalahan interpretasi foto toraks bervariasi dari 25-90%.¹⁸ Secara umum tingkat kesalahan deteksi kanker paru berdasarkan foto toraks yang dapat diterima berkisar 25-50%.¹⁹

Seorang yang dicurigai TB paru dengan hasil sputum BTA negatif namun memiliki faktor risiko kanker paru yaitu laki-laki, usia tua, terdapat kebiasaan merokok atau terpajan dengan zat-zat yang bersifat karsinogenik serta ditemukan gambaran foto toraks yang meragukan, dapat diberikan OAT namun dengan pengawasan ketat. Selain evaluasi respons klinis, pemeriksaan foto toraks sebaiknya diulang kembali setelah satu bulan pemberian OAT untuk melihat apakah terdapat perbaikan atau perburukan, bila perlu dapat disarankan untuk CT-scan toraks.

Secara umum keterlambatan diagnosis bisa berbeda-beda tergantung pada sistem kesehatan di masing-masing negara. Lebih jauh lagi, belum ada faktor-faktor sosio-demografik yang menunjukkan hubungan dengan keterlambatan diagnosis. Penelitian ini menilai keterlambatan diagnosis kanker paru dari sisi dokter (*doctor delay*). Di negara berkembang seperti India, keterlambatan diagnosis terjadi karena ketidakpedulian pasien tidak datang ke dokter ketika sudah mulai ada keluhan, misinterpretasi foto toraks ataupun memulai terapi OAT tanpa evaluasi yang tepat. Hal-hal ini dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis

kanker paru.²⁰

Batas penilaian keterlambatan diagnosis pada pasien kanker paru dengan riwayat pemberian OAT adalah pemberian OAT 1 bulan.²⁰ Artinya bila dokter menemukan pasien dengan keluhan klinis, hasil sputum BTA negatif dan gambaran foto toraks yang meragukan antara TB dan kanker paru, dapat diberikan OAT disertai observasi ketat dengan maksimal pemberian selama satu bulan kemudian dapat ditentukan ke arah mana diagnosis. Dari penelitian ini ditemukan sebanyak 29 subjek (29%) memiliki riwayat pemberian OAT >1 bulan dan dianggap mengalami keterlambatan diagnosis kanker paru. Rerata keterlambatan diagnosis adalah $4,5 \pm 0,4$ bulan.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan di RS Persahabatan pada tahun 1994 oleh Yunus dkk² mendapatkan ada sebanyak 26,2% kasus kanker paru sebelumnya didiagnosis dan diobati sebagai TB paru, sedangkan Mangunnegoro dkk pada tahun 1974 juga menemukan sebanyak 43% kanker paru awalnya diobati sebagai TB paru.²¹ Bila dibandingkan dengan penelitian serupa di India, proporsi subjek kanker paru yang didiagnosis TB paru dan diberikan OAT adalah 17%. Penegakkan diagnosis TB paru dilakukan berdasarkan gejala dan temuan hasil foto toraks. Pasien dengan riwayat pemberian OAT ditemukan lebih terlambat didiagnosis dibandingkan subjek kanker paru yaitu selama 65,6 hari. Hal ini menunjukkan bahwa ternyata kanker paru sering salah didiagnosis sebagai TB paru dan OAT diberikan tanpa pemeriksaan yang sesuai sehingga menyebabkan keterlambatan diagnosis.

Hal ini tidak berbeda jauh dengan yang ditemukan dalam penelitian ini, pemeriksaan sputum BTA hanya dilakukan pada 9/29 orang dengan gambaran foto toraks terbanyak konsolidasi inhomogen yaitu 8/29. Kasus TB paru BTA negatif dengan gambaran foto toraks yang meragukan membutuhkan evaluasi terapi OAT yang lebih ketat minimal setiap 2 minggu sehingga keterlambatan diagnosis dapat dihindarkan.

Beberapa penelitian menunjukkan ternyata tidak ditemukan peningkatan ketahanan hidup

pasien kanker paru yang mengalami keterlambatan diagnosis. Faktor pasien yang datang terlambat ke dokter untuk memeriksakan kesehatannya berkaitan dengan perilaku pasien dan sifat perjalanan penyakit kanker paru. Meskipun demikian, prognosis kanker paru dapat ditingkatkan dengan cara meningkatkan proporsi pasien yang memiliki *stage* awal sehingga dapat dilakukan pembedahan.⁵

Di negara berkembang seperti di India, keterlambatan diagnosis yang ditemukan adalah ketidakpedulian pasien untuk memeriksakan diri ke dokter, misinterpretasi foto toraks dan pemberian OAT pada kasus tersangka Tb paru tanpa evaluasi yang baik. Selain itu juga disebabkan oleh tingginya biaya pemeriksaan diagnostik serta akses terbatas seperti CT-scan ataupun bronkoskopi yang belum dioptimalkan secara dini untuk penegakkan diagnosis.²⁰

Hasil penelitian ini menggambarkan tingginya proporsi pasien kanker paru yang mengalami keterlambatan diagnosis karena sebelumnya didiagnosis sebagai TB paru dan diberikan OAT. Rendahnya dasar diagnosis TB menggunakan pemeriksaan sputum BTA menjadi catatan bagi semua pihak untuk mengingat prinsip diagnosis seperti telah dijabarkan dalam ISTC. Rendahnya tingkat evaluasi pemberian OAT juga menjadi catatan tersendiri untuk lebih meningkatkan kualitas layanan kesehatan. Perlu dilakukan upaya yang maksimal untuk menurunkan angka keterlambatan diagnosis ini seperti sistem rujukan yang lebih awal, pemeriksaan diagnostik yang lebih tepat dan sesuai pedoman ISTC.

Keterbatasan dalam penelitian ini di antaranya tidak dilakukannya konfirmasi silang kepada masing-masing tenaga kesehatan yang memberikan OAT sehingga tidak memberikan gambaran yang seimbang serta penilaian evaluasi OAT dan pencatatan hasil pemeriksaan sputum BTA yang dilakukan pada penelitian ini hanya berdasarkan anamnesis pasien sehingga bisa saja terjadi bias ingatan.

KESIMPULAN

Proporsi pasien kanker paru yang mengalami keterlambatan diagnosis akibat awalnya didiagnosis sebagai TB paru dan diberikan OAT adalah 29%. Pemberian OAT tanpa evaluasi adekuat dan tidak mengacu pada *International Standard of TB Care* (ISTC) akan memicu keterlambatan diagnosis serta progresivitas penyakit pada pasien kanker paru

DAFTAR PUSTAKA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J. Clin* 2011;61:6990.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Kanker Paru, Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta; Balai Penerbit FKUI.2005.
3. Hamilton W, Sharp D. Diagnosis of lung cancer in primary care: a structured review. *Family Practice* 2004;21:6.
4. Salomaa ER, Sallinen S, Hiekkanen H, Liippo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Chest* 2005;128:2282-8.
5. Myrdal G, Hillerdal G, Lamberg K, Agustsson T, Stahle E. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004;59:45-9.
6. Salomaa E-R, Liippo K, Taylor P, et al. Prognosis of patients with lung cancer found in a single chest X-ray screening. *Chest* 1998; 114: 1514-8.
7. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The international epidemiology of lung cancer: Geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol* 2008;3:819–31.
8. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(8):1893–907.
9. Majidiah F. Sjahrudin E, Andarini SA. Proporsi Deep Vein Trombosis pada subjek kanker paru menggunakan skor Wells` di RS Persahabatan. Tesis Departemen Pulmonologi dan Ilmu

Kedokteran Respirasi FKUI, Jakarta 2013.

10. Kosen S, Hardjo H, Kadarmanto, Sinha DN, Palipudi KM, Wibisana W, et al. Global Adult Tobacco Survey: Indonesia Report 2011. World Health Organization. 2012.
11. Weiss W. Cigarette smoking and lung cancer trends. A light at the end of the tunnel? *Chest* 1997;111:1414–6.
12. Quast E, Williams M. Distress with breathing in people with lung cancer : a systematic review. *Internet J Allied Health Sci Prac* 2009;7(4):1-11.
13. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002;52:72-91.
14. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009;89:381–410.
15. Kumar Singh VK, Chandra S, Kumar S, Pangtey G, Mohan A, Guleria R. A Common medical error: lung cancer misdiagnosed as sputum negative TB. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2009; 10: 335-8.
16. Komurcuoglu B, Ulusoy S, Gayaf M, Guler A, Ozde E. Prognostic value of plasma D-dimer levels in lung carcinoma. *Tumori* 2011;97:743-8.
17. Departemen Kesehatan RI dan Ikatan Dokter Indonesia. Panduan tatalaksana tuberkulosis sesuai ISTC dengan strategi DOTS untuk dokter praktek swasta. Jakarta 2010.
18. Curvo-Semedo L, Teixeira L, CaseiroAlves F. Tuberculosis of the chest. *Eur J Rad* 2005;55:158–72.
19. Turkington PM, Kennan N, Greenstone MA. Misinterpretation of the chest X-ray as a factor in the delayed diagnosis of the lung cancer. *Postgrad Med J* 2002;78:158160.
20. Behera D. Managing lung cancer in developing countries: difficulties and solutions. *Indian J. Chest Dis Allied Sci* 2006; 48:243-4.
21. Yunus F, Kurniadjaja, Yusuf A, Mangunnegoro H, Rogayah R. Tuberkulosis atau kanker paru?. *JDKI*.1994;2:5.

Pengaruh Pemberian *Quercetin* Terhadap Kadar Interleukin 8 (IL-8) Dan Nilai COPD Assessment Test (CAT) Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Stabil

Maratus Sholihah, Suradi, Jatu Aphridasari

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

Abstrak

Latar Belakang: Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit tidak menular dan menjadi masalah kesehatan dunia. Asap rokok dan partikel berbahaya menyebabkan stres oksidatif serta mengaktifasi pengeluaran mediator inflamasi antara lain interleukin-8 (IL-8). Senyawa *quercetin* adalah senyawa flavonoid dan mempunyai efek antiinflamasi yang dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada PPOK stabil. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh pemberian *quercetin* terhadap kadar IL-8 serum, %Volume Ekspirasi Paksa detik pertama (VEP₁) dan nilai CAT pada pasien PPOK stabil.

Metode: Uji klinis eksperiment dengan metode pretest and pascatest terhadap 30 pasien PPOK stabil di poliklinik paru Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi Surakarta bulan Desember 2017 sampai dengan Januari 2018. Sampel diambil secara purposive sampling dibagi dalam dua kelompok yaitu kelompok perlakuan mendapat terapi standar dan *quercetin* 500 miligram (mg)/hari selama 28 hari dan kontrol hanya mendapat terapi standar. Penurunan derajat inflamasi diukur dengan pemeriksaan IL-8 serum, perbaikan derajat obstruksi diukur dengan %VEP₁ dan perbaikan klinis diukur dengan nilai CAT.

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna ($P=0,001$) penurunan jumlah kadar IL-8 serum darah kelompok perlakuan dibanding kontrol, tidak terdapat perbedaan yang signifikan nilai %VEP₁ ($P=0,021$) antara kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol, dan terdapat perbedaan bermakna ($p=0,001$) nilai CAT kelompok perlakuan dibanding kontrol.

Kesimpulan: Penambahan kapsul *quercetin* 500 mg/hari selama 28 hari secara bermakna signifikan kadar IL-8 serum dan menurunkan nilai CAT. (*J Respir Indo* 2019; 39(2): 103-12)

Kata kunci: *Quercetin*, PPOK stabil, IL-8 serum, %VEP, nilai CAT.

The Effects of *Quercetin* on Interleukin (IL-8) Serum, %Forced Expiratory Volume in One Second (FEV₁), and COPD Assessment Test (CAT) Scores in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients

Abstract

Backgrounds: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Cigarette smoke and noxious agent result in oxidative stress and activate release of inflammatory mediators such as Interleukin-8 (IL-8). *Quercetin* is a flavonoid compound containing anti-inflammatory effects which can be used as an adjuvant therapy in stable COPD. This study aimed to analyze the effect of *quercetin* on serum IL-8 levels, %VEP₁, and CAT score of stable COPD patients.

Methods: Experimental clinical trial with pre-test and pasca-test design was performed in 30 patients with stable COPD in Dr. Moewardi Surakarta between December 2017 and January 2018. The samples taken by using purposive sampling were divided into two groups treatment groups received standard therapy and *quercetin* 500mg/day for 28 days and control groups only received standard therapy. The decrease in inflammation was measured by serum IL-8 examination, improvement of obstruction measured by %FEV₁ and clinical improvement measured by CAT score.

Results: IL-8 serum level was significantly lower in treatment group than of in control group ($p=0,001$). The percentage of FEV₁ was insignificant different between the two group ($p=0,236$). However CAT score was significantly lower in treatment group compared to that of in control group ($p=0,001$)

Conclusions: *Quercetin* can decrease IL-8 serum level and decrease CAT score when given in combination with standard therapy for COPD patients. (*J Respir Indo* 2019; 39(2): 103-12)

Key words: stable COPD, *quercetin*, IL-8 serum, %FEV₁, CAT score

Korespondensi: Maratus Sholihah

Email: dr.maratus@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit tidak menular dan menjadi masalah kesehatan dunia. Definisi PPOK adalah penyakit yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara bersifat progresif berhubungan dengan inflamasi kronik saluran napas dan parenkim parua kibat pajanan gas atau partikel berbahaya. Hambatan aliran udara pada PPOK terjadi karena perubahan struktur saluran napas yang disebabkan destruksi parenkim dan fibrosis paru.^{1,2} Penyakit paru obstruktif kronik merupakan penyebab kematian nomor empat di dunia dan diperkirakan akan menjadi penyebab insidens kesakitan dan penyebab kematian nomor tiga pada tahun 2030. Pasien meninggal akibat PPOK mencapai tiga juta orang setara dengan 6% dari keseluruhan kematian dunia pada tahun 2012.^{2,3}

Patogenesis PPOK terdiri dari proses ketidakseimbangan inflamasi-anti inflamasi, protease-antiprotease, oksidan-antioksidan dan apoptosis. Keempat mekanisme dasar tersebut tidak berjalan sendiri tetapi saling berinteraksi menyebabkan kerusakan saluran napas dan paru yang ireversibel termasuk diantaranya adalah kerusakan jaringan elastic alveoli, *airway remodeling* dan fibrosis. Penyakit paru obstruktif kronik merupakan penyakit inflamasi kompleks yang melibatkan beberapa sel inflamasi. Proses inflamasi yang kompleks dan melibatkan berbagai macam sel-sel inflamasi pada PPOK bisa menjadi dasar ditemukannya target baru pada penatalaksanaan PPOK.^{4,5}

Peningkatan respons inflamasi pasien PPOK menyebabkan peningkatan jumlah sel inflamasi (misalnya: neutrofil, makrofag, limfosit T, sel epitel) dan mediator inflamasi antara lain sitokin IL-8, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan *leucotrien B4* (LTB4), kemokin, dan protease. Sitokin interleukin (IL) 8 merupakan *kemoatraktan* paling kuat yang akan menarik neutrofil ke dalam paru dan jumlahnya akan meningkat pada sputum pasien PPOK. Regulasi sekresi IL-8 diatur oleh faktor transkripsi *Nuclear Factor-kappa beta* (NF- κ B) dan dihambat oleh penghambat NF- κ B *activating* kinase IKK2.

Kadar IL-8 yang meningkat dalam sputum dan serum berhubungan dengan gejala klinis, peningkatan rawat inap di rumah sakit, penurunan fungsi paru dan kualitas hidup, serta peningkatan kematian pasien PPOK.^{6,7}

Pedoman *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) telah menyusun panduan terapi standar PPOK dan telah banyak dilakukan penelitian untuk mencari terapi pendukung yang dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Terapi PPOK terdiri dari terapi farmakologis dan non farmakologis. Terapi non farmakologis PPOK misalnya terapi berhenti merokok, aktivitas fisik, rehabilitasi, dan vaksinasi. Terapi farmakologis misalnya terapi dengan menggunakan obat. Tujuan tatalaksana PPOK standar adalah mengobati gejala PPOK, memperbaiki tingkat aktivitas dan kualitas hidup, mencegah progresivitas penyakit, mengobati eksaserbasi dan mengurangi mortalitas. Tatalaksana utama PPOK yaitu penggunaan bronkodilator disertai bahan ajuvan berupa anti-inflamasi, antioksidan, dan antiprotease untuk mencegah progresivitas penyakit. Terapi standar yang diterapkan saat ini masih memiliki kelemahan yaitu tidak menghentikan progresivitas penyakit sehingga kasus PPOK semakin meningkat setiap tahun yang menjadi alasan untuk ditemukannya target terapi baru. Banyak penelitian dilakukan untuk mengetahui efektivitas pemberian terapi tambahan pada terapi standar PPOK dengan tujuan untuk lebih memperlambat dan menghentikan kerusakan, atau untuk menggantikan kerusakan yang telah terjadi.^{2,8,9}

Senyawa *quercetin* dikategorikan sebagai flavonol yaitu salah satu dari enam subkelas senyawa flavonoid yang ditemukan pada berbagai macam jenis tanaman. Flavonoid merupakan polifenol alami pada sumber makanan termasuk buah dan sayur.¹⁰ Senyawa *quercetin* memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, dan antimikroba. Efek antiinflamasi dengan menghambat lipid dan protein *tyrosine* serta *serine kinase* melalui penghambatan ikatan Adenosin Tri Posfat (ATP) di

tempat pengikatan nukleotida. Senyawa *quercetin* menghambat aktifitas NF- κ B disitoserum yang dapat bertranslokasi ke nukleus dan mengekspresikan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-8 dan enzim *cyclooxygenase* (COX). Senyawa *quercetin* dapat menurunkan produksi *matrix metalloproteinase* (MMP)-9 dan MMP-12 yang distimulasi oleh TNF- α . Senyawa *quercetin* merupakan antioksidan kuat berdasarkan struktur polifenolnya. Senyawa *quercetin* bersama radikal bebas dapat membentuk *phenoxy radicals* yang tidak aktif. Senyawa *quercetin* dapat diberikan sebagai anti inflamasi dan antioksidan pada PPOK.^{11,12}

METODE

Penelitian ini dilakukan di poliklinik RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada Desember 2017-Januari 2018. Metode yang dilakukan adalah uji klinis quasi eksperiment dengan metode *pre-test and pasca-test*. Sampel diambil secara *purposive sampling* hingga jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. Sampel terdiri dari 30 pasien PPOK stabil terdiri dari kelompok perlakuan (n=15) yang mendapatkan terapi standar dan *quercetin* kapsul 1x500 mg serta kontrol (n=15) hanya mendapat terapi standar selama 28 hari.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien PPOK stabil grup C dan D yang berusia >40 tahun, bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah pasien PPOK stabil dengan keganasan paru/ekstra paru, pneumonia, pasien gangguan fungsi hati dan ginjal yang berat. Kriteria diskontinu terdiri dari pasien mengundurkan diri, meninggal dunia atau mengalami efek samping berat pemberian *quercetin* selama penelitian berlangsung.

Pasien PPOK stabil yang terdiagnosis dan memenuhi kriteria inklusi dijelaskan maksud dan tujuan penelitian. Pasien yang setuju diminta menandatangani lembar persetujuan. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi standar PPOK stabil dan *quercetin* 1x 500 mg selama 28 hari dan kontrol

mendapatkan terapi standar selama 28 hari. Kelompok kontrol dan perlakuan dilakukan pemeriksaan IL-8, mengisi kuesioner CAT dan spirometri pada awal dan akhir penelitian.

Data seluruh variabel di analisis menggunakan *Statistical Product and Service Solutions 21 for windows* (SPSS 21). Analisis data distribusi normal dilakukan dengan uji *bedpaired t-test* dan *independent sample t-test* sedangkan rdistribusi tidak normal dilakukan dengan uji *Wilcoxon signed rank test* untuk kelompok berpasangan atau *Mann-Whitney test* untuk kelompok tidak berpasangan.

HASIL

Subjek penelitian berjumlah 34 orang terdiri dua kelompok sampel yaitu kelompok kontrol sebanyak 17 orang dan kelompok perlakuan sebanyak 17 orang. Diantara 34 subjek penelitian masing-masing dari kelompok kontrol terdapat 2 subjek yang tidak melanjutkan penelitian karena eksaserbasi dan *drop out* dan kelompok perlakuan terdapat 2 subjek yang tidak dapat melanjutkan penelitian dikarenakan *drop out* sehingga jumlah sampel yang mengikuti penelitian pada kelompok perlakuan dan kontrol adalah 30 subjek. Selama 28 hari pemberian terapi tambahan *quercetin* 500 mg pada pasien PPOK stabil tidak didapatkan laporan efek samping ringan seperti sakit kepala dan kesemutan pada lengan dan tungkai maupun efek samping berat berupa gangguan ginjal.

Karakteristik subjek penelitian terdiri atas umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, derajat merokok dan komorbid. Hasil uji homogenitas variabel karakteristik kelompok kontrol dan perlakuan berdistribusi normal ditunjukkan dengan hasil uji Shapiro Wilk $P > 0,05$. Variabel numerik dideskripsikan dengan mean $\pm$ Standar Deviasi (SD), diuji dengan uji t untuk sampel independen karena data variabel berdistribusi normal (umur). Variabel kategorik skala nominal dideskripsikan dengan frekuensi proporsi (%) diuji dengan Fisher's *Exact Test* tabel 2 x 2 (jenis kelamin, pendidikan,

pekerjaan, faktor komorbid dan status gizi). Variabel kategorik skala ordinal dideskripsikan dengan frekuensi proporsi (%) diuji dengan uji Uji *Chi Square* (Derajat Merokok/Indeks Brinkmann (IB)). Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Kadar IL-8 pre kedua kelompok tidak berbeda bermakna secara statistik ditunjukkan dengan rerata kadar IL-8 serum pre pada kelompok perlakuan dan kontrol dengan nilai $P=0,829$. Rerata %VEP₁ pre subjek pada kelompok perlakuan $36,71 \pm 18,71$ sedangkan kontrol $44,91 \pm 17,31$ tidak berbeda makna secara statistik dibuktikan dengan nilai $P=0,223$. Nilai CAT pre tidak berbeda secara statistik ditunjukkan rerata nilai CAT pre pada kelompok perlakuan $18,27 \pm 4,76$, sedangkan pada kelompok kontrol $15,40 \pm 3,85$ dengan nilai $P=0,080$, sehingga dapat disimpulkan kedua kelompok memiliki profil yang homogen sebelum diberikan perlakuan penelitian terhadap kelompok perlakuan dan terapi standar pada

kontrol. Karakteristik awal variabel penelitian dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik awal kadar IL-8, nilai % VEP₁ dan nilai CAT

Karakteristik Variabel	Kelompok		P
	Kontrol (n=15)	Perlakuan (n=15)	
IL-8 pre-mean $\pm$ SD ^a	114,10 $\pm$ 57,89	119,22 $\pm$ 70,11	0,829
%VEP ₁ pre-mean $\pm$ SD ^a	44,91 $\pm$ 17,31	36,71 $\pm$ 18,71	0,223
CAT pre-mean $\pm$ SD ^a	15,40 $\pm$ 3,85	18,27 $\pm$ 4,76	0,080

Ket: IL-8=interleukin 8; CAT=COPD Assessment Test
VEP₁= volume ekspirasi paksa detik pertama

Hasil pemeriksaan IL-8 serum antara pre dan pasca terapi pada masing kelompok serta perbandingan kadar IL-8 antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 3. Kadar IL-8 dideskripsikan dengan mean $\pm$ SD, nilai negatif pada Δ (pre-pasca) berarti peningkatan, dan nilai positif berarti penurunan. Uji beda 2 *mean* kelompok tidak berpasangan lulus syarat normalitas dengan *independent sample t-test* dan uji beda 2 *mean* kelompok berpasangan lulus syarat normalitas dengan *pair sample t-test*.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik Variabel	Kelompok		P
	Kontrol (n = 15)	Perlakuan (n = 15)	
Umur mean $\pm$ SD ^a	69,47 $\pm$ 8,63	63,73 $\pm$ 8,05	0,070
Jenis Kelamin ^b			0,500
Laki-laki	13 (86,7%)	14 (93,3%)	
Perempuan	2 (13,3%)	1 (6,7%)	
Pendidikan ^b			0,225
SD	9 (60%)	6 (40%)	
SMP	2 (13,3%)	2 (13,3%)	
SMA	4 (26,7%)	7 (46,7%)	
Pekerjaan ^b			0,064
Pensiunan	6 (40%)	2 (13,3%)	
Swasta	3 (20%)	7 (46,7%)	
Pedagang	1 (6,7%)	2 (13,3%)	
Petani	2 (13,3%)	2 (13,3%)	
IRT	2 (13,3%)	1 (6,7%)	
Sopir	1 (6,7%)	1 (6,7%)	
Derajat Merokok (IB) ^c			0,825
Tidak Merokok	2 (13,3%)	2 (13,3%)	
Ringan	2 (13,3%)	1 (6,7%)	
Sedang	8 (53,3%)	7 (46,7%)	
Berat	3 (20,0%)	5 (33,3%)	
Faktor Komorbid ^b			0,355
CHF	4 (26,7%)	1 (6,7%)	
HHD	3 (20,0%)	2 (13,3%)	
Penyakit Syaraf	0 (0,00%)	2 (13,3%)	
Tidak Ada	8 (53,3%)	10 (66,7%)	
Status Gizi ^b			0,213
Kurang	3 (20,0%)	6 (40,0%)	
Normal	8 (53,3%)	9 (60,0%)	
Lebih	4 (26,7%)	0 (0,00%)	

Ket: SD=sekolah dasar; SMP=sekolah menengah pertama; SMA=sekolah menengah atas; IRT=ibu rumah tangga; IB=Indeks Brinkman; CHF=Chronic Heart Failure; HHD=Hipertention Heart Disease

Tabel 3. Kadar IL-8 pre, pasca dan perubahan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Kelompok	Kadar IL-8			
	Pre	Pasca	P	Δ (Pre-Pasca)
Perlakuan	119,22 $\pm$ 70,11	50,89 $\pm$ 48,33	0,003 ^b	+68,33 $\pm$ 72,14
Kontrol	114,10 $\pm$ 57,89	125,45 $\pm$ 74,72	0,357 ^b	-11,35 $\pm$ 46,14
P	0,829 ^a	0,003 ^a		0,001 ^a

Ket: IL-8=interleukin 8

Tabel 4. Persen VEP₁ pre, pasca dan perubahan pada kelompok

Kelompok	%VEP ₁			
	Pre	Post	P	Δ (Pre-Post)
Perlakuan	36,71 $\pm$ 18,71	34,72 $\pm$ 21,28	0,695 ^c	3,95 $\pm$ 14,73
Kontrol	44,91 $\pm$ 17,31	37,25 $\pm$ 15,53	0,026 ^c	7,65 $\pm$ 11,89
P	0,223 ^a	0,330 ^b		0,021 ^b

Ket: VEP₁= volume ekspirasi paksa detik pertama

Tabel 5. Nilai CAT pre, pasca dan perubahan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Kelompok	Skor CAT			
	Pre	Pasca	P	Δ (Pre-Post)
Perlakuan	18,27 $\pm$ 4,76	12,47 $\pm$ 2,47	0,001 ^b	5,80 $\pm$ 2,91
Kontrol	15,40 $\pm$ 3,85	15,33 $\pm$ 3,98	0,774 ^b	0,07 $\pm$ 0,88
P	0,080 ^a	0,025 ^a		0,001 ^a

Ket: CAT=COPD Assessment Test

Pada kelompok perlakuan kadar IL-8 serum pre perlakuan didapatkan nilai kadar IL-8 serum sebesar 119,22 $\pm$ 70,11, namun setelah perlakuan pasca didapatkan hasil kadar IL-8 serum sebesar 50,89 $\pm$ 48,33. Hasil ini menunjukkan telah terjadi penurunan yang bermakna/signifikan pada kadar IL-8 serum pada pasien PPOK stabil yang mendapat *quercetin* (P=0,003).

Pada kelompok kontrol didapatkan kadar IL-8 serum pre sebesar 114,10 $\pm$ 57,89 dan pasca sebesar 125,45 $\pm$ 74,72. Hasil ini menunjukkan terjadi peningkatan kadar IL-8 serum pasien PPOK stabil pada kelompok kontrol dengan p=0,357. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian *quercetin* terhadap penurunan IL-8 serum pasien PPOK stabil dan bermakna secara statistik (P=0,001).

Pemberian *quercetin* mampu menurunkan kadar IL-8 serum dibandingkan dengan kontrol, rerata besar perubahan kadar IL-8 serum kelompok perlakuan (68,33 $\pm$ 72,14) dan kelompok kontrol (-11,35 $\pm$ 46,14). Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa rerata besar perubahan kadar IL-8 serum kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan dengan kontrol dan secara statistik menunjukkan perbedaan bermakna.

Pada penelitian ini terjadi penurunan nilai %VEP₁ kelompok perlakuan yaitu dari nilai pre

36,71 $\pm$ 18,71 dan nilai pasca 34,72 $\pm$ 21,28 namun tidak signifikan secara statistik (P=0,695). Pada kelompok kontrol didapatkan penurunan nilai %VEP₁ yaitu nilai pre 44,91 $\pm$ 17,31 dan pasca 37,25 $\pm$ 15,53 serta penurunan nilai ini secara statistik tidak bermakna (P=0,026). Hasil penelitian tidak terdapat pengaruh yang bermakna pemberian *quercetin* 500 mg terhadap peningkatan %VEP₁ pasien PPOK stabil (P=0,021) namun secara deskriptif pemberian *quercetin* 500mg memperkecil penurunan %VEP₁ dibandingkan dengan terapi standar (kontrol). Hasil pemeriksaan % VEP₁ antara *pre* dan *pasca* terapi pada setiap kelompok serta perbandingan %VEP₁ antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 4.

Persen VEP₁ dideskripsikan dengan mean $\pm$ SD nilai negatif pada Δ pre-pasca berarti peningkatan dan positif berarti penurunan. Uji beda dua mean kelompok tidak berpasangan lulus syarat normalitas menggunakan *Mann Whitney Test*. Uji beda dua mean kelompok berpasangan lulus syarat normalitas dengan *pair sample t test*

Nilai CAT pada kelompok perlakuan *pre* sebesar 18,27 $\pm$ 4,76 dan *pasca* hasil nilai CAT sebesar 12,47 $\pm$ 2,47, yang berarti telah terjadi penurunan nilai CAT bermakna (P=0,001). Pada kelompok kontrol didapatkan nilai nilai CAT *pre* sebesar 15,40 $\pm$ 3,85 dan *pasca* sebesar 15,33 $\pm$

3,98. Hasil nilai CAT pada kelompok perlakuan dan kontrol sama-sama mengalami penurunan nilai nilai CAT tetapi penurunan paling banyak terjadi pada kelompok perlakuan dibanding kontrol dengan selisih penurunan pada kelompok perlakuan $5,80 \pm 2,91$ sedangkan pada kontrol sebesar $0,07 \pm 0,88$. Nilai CAT lebih jelas dapat dilihat pada Tabel 5.

Nilai CAT dideskripsikan dengan rata-rata $\pm$ SD nilai negatif pada Δ (pre-pasca) berarti peningkatan dan nilai positif berarti penurunan. Uji beda dua rata-rata kelompok tidak berpasangan lulus syarat normalitas menggunakan *independent sample t test*. Uji beda dua rata-rata kelompok berpasangan lulus syarat normalitas menggunakan *pair sample t test*.

PEMBAHASAN

PPOK merupakan penyakit yang ditandai oleh gejala respirasi serta hambatan aliran udara persisten saluran napas akibat abnormalitas alveoli dan atau saluran napas akibat pajanan partikel atau gas berbahaya terus-menerus. Hambatan aliran udara bervariasi pada setiap individu akibat inflamasi kronik yang menyebabkan hilangnya hubungan alveoli dan saluran napas kecil disertai penurunan elastisitas recoil paru.² Peningkatan respons inflamasi akibat pajanan gas toksik dari asap rokok atau polutan merupakan patogenesis PPOK. Sel inflamasi utama PPOK adalah neutrofil, makrofag dan limfosit. Sitokin proinflamasi TNF- α , IL-1 β , IL-8, dan IL-6 meningkat jumlahnya pada PPOK melalui aktivasi faktor transkripsi NF- κ B. Sitokin IL-8 merupakan kemoatraktan paling kuat yang akan menarik neutrofil ke dalam paru.^{13,14}

Inflamasi pada saluran napas besar dan kecil menyebabkan terjadinya hipersekresi mukus, penyempitan saluran napas dan destruksi alveoli. Inflamasi akan menyebabkan hambatan aliran udara pada pasien PPOK. Hambatan aliran udara dilihat melalui spirometri yaitu berdasarkan nilai nilai VEP₁%. Kuisiometer CAT pada pasien PPOK adalah sistem penilaian dengan kuisiometer untuk mengukur gejala PPOK terhadap status kesehatan pasien.^{1,2}

Penyakit paru obstruktif kronik melibatkan proses inflamasi kronis pada saluran napas dan parenkim paru yang menyebabkan progresivitas penyakit. Progresivitas pada PPOK akan terus berjalan walaupun asap rokok dan polutan telah dihentikan. Resistansi terhadap kortikosteroid akibat menurunnya aktifitas *histone deacetylase 2* (HDAC2) juga berperan terhadap terjadinya progresivitas PPOK sehingga dibutuhkan agen antiinflamasi lain untuk menghambat progresivitas tersebut.⁹ Senyawa *quercetin* mempunyai efek sebagai antiinflamasi yang diharapkan mampu menurunkan progresivitas pada PPOK. Senyawa *quercetin* bekerja dengan menghambat transkripsi NF- κ B sehingga terjadi penurunan produksi mediator inflamasi antara lain kadar IL-8.¹⁵

Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar sampel berjenis kelamin laki-laki yaitu 14 orang (93,3%) kelompok perlakuan dan 13 orang (86,7%) pada kontrol. Organisasi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) tahun 2016 menyatakan prevalens pasien PPOK banyak terjadi pada laki-laki yang disebabkan karena kebiasaan merokok lebih banyak ditemukan pada laki-laki yang bekerja di luar rumah sehingga terjadi peningkatan risiko pajanan polusi udara di luar. Pada penelitian ini diketahui bahwa rerata umur (tahun) subjek pada kelompok perlakuan ($63,73 \pm 8,05$), sedangkan kontrol ($69,47 \pm 8,63$). Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Apriningsih didapatkan rerata umur (tahun) subjek penelitian pada kelompok perlakuan ($63,47 \pm 9,64$) sedangkan kontrol ($66,13 \pm 10,12$).¹⁶ Penelitian Apriningsih tersebut sesuai dengan buku pedoman PPOK dari PDPI tahun 2016 dan GOLD 2017 yang menyatakan bahwa prevalens PPOK meningkat sesuai dengan pertambahan usia dan prevalens tertinggi pasien PPOK didapatkan pada umur >60 tahun.

Status merokok subjek penelitian paling banyak dengan *indeks brinkman* (IB) sedang pada kelompok perlakuan sebanyak 7 orang (46,7%) dan kontrol sebanyak 8 orang (53,3%). Asap rokok dan pajanan polusi di dalam dan luar ruangan, pemukiman yang padat serta nutrisi yang buruk merupakan faktor

risiko PPOK. Asap rokok merupakan penyebab gejala respirasi dan gangguan fungsi paru dengan prevalensi yang tinggi. Semakin banyak jumlah rokok yang dihisap dan semakin lama kebiasaan merokok atau IB semakin tinggi maka akan semakin tinggi risiko untuk terkena PPOK. Perokok pasif dengan pajanan berulang, polutan lingkungan dan pajanan partikel pada tempat kerja juga berpengaruh terhadap terjadi PPOK.^{1,2} Hasil penelitian didapatkan pasien PPOK sebagian besar memiliki IB sedang. Menurut Barnes pada tahun 2004 menyatakan bahwa asap rokok merupakan faktor risiko kuat terjadinya PPOK.⁶

Status gizi subjek penelitian sebagian besar pada kelompok perlakuan memiliki nilai normal 60% dan kontrol dengan nilai normal 53,3%. Tingkat pendidikan subjek penelitian ini pada kelompok kontrol adalah SD sebesar 60,0% dan 13,3% SLTP. Kelompok perlakuan terdiri dari 40,0% jenjang pendidikan SD dan 13,3% SLTP. Status pendidikan dan pekerjaan mempunyai pengaruh terhadap perkembangan PPOK. Tingkat pendidikan rendah menyebabkan pengetahuan rendah terhadap bahaya asap rokok/pajanan partikel terhadap kesehatan. Pendidikan rendah juga menyebabkan kontrol dan pengetahuan yang kurang mengenai penyakit dan pengobatannya. Riwayat pekerjaan subjek penelitian terbanyak adalah karyawan swasta yaitu ada 7 orang (46,7%) pada kelompok perlakuan, dan kontrol paling banyak pensiunan yaitu 6 orang (40%). Riwayat pekerjaan dapat menentukan status sosio ekonomi seseorang. Pedoman GOLD 2017 menyatakan bahwa sosio ekonomi rendah merupakan faktor risiko PPOK.

Komorbid paling banyak pada kelompok perlakuan adalah *Hipertention Heart Disease* (HHD) sebanyak 2 orang (13,3%) dan kontrol adalah *Chronic Heart Failure* (CHF) 4 orang (26,7%). Inflamasi PPOK terjadi ditingkat lokal paru maupun sistemik. Inflamasi sistemik berasal dari inflamasi paru berlebihan atau *spill over* menuju pembuluh darah melalui lapisan tipis vaskular pulmonal sehingga mencetuskan inflamasi pada organ lain. Inflamasi paru akan meningkatkan risiko berkembangnya kanker paru, pneumonia,

penyakit jantung kongestif dan iskemik. Penyakit komorbid pada PPOK menyebabkan peningkatan biaya rawat inap dan kematian.⁸

Kadar IL-8 pre kedua kelompok tidak berbeda bermakna secara statistik ditunjukkan dengan dengan nilai $p=0,829$. Rerata %VEP1 *pre* subjek pada kelompok perlakuan dan kontrol tidak berbeda makna secara statistik dibuktikan dengan nilai $p=0,223$. Nilai CAT pre antara kelompok perlakuan dan kontrol tidak berbeda secara statistik $p=0,080$, sehingga disimpulkan kedua kelompok memiliki profil yang homogen sebelum diberikan perlakuan penelitian terhadap kelompok perlakuan dan terapi standar pada kelompok kontrol.

Hasil penelitian ini didapatkan pengaruh bermakna pemberian *quercetin* 500 mg terhadap penurunan kadar IL-8 serum ($P=0,001$). Penelitian ini tidak bisa dibandingkan dengan penelitian sebelumnya karena belum pernah ada penelitian mengenai pengaruh *quercetin* terhadap kadar IL-8 pada pasien PPOK. Ganesan dkk. pada tahun 2010 melakukan penelitian mengenai pengaruh *quercetin* pada tikus dengan karakteristik PPOK dan didapatkan hasil bahwa *quercetin* mempunyai peran sebagai antiinflamasi dengan menurunkan produksi MMP-9 dan MMP-12.¹¹ Nair dkk. pada tahun 2005 membuktikan efek antiinflamasi *quercetin* dengan menurunkan produksi dan ekspresi TNF- α melalui penghambatan faktor transkripsi NF- κ B.¹⁷ Penelitian oleh Sato dkk. tahun 1997 pada pasien dengan artritis reumatoid menyimpulkan bahwa *quercetin* dapat menekan stimulasi IL-8 dengan menghambat aktivasi NF- κ B.¹⁸

Asap rokok dan polutan udara menyebabkan proses inflamasi pada saluran napas ditandai dengan peningkatan sel dan mediator inflamasi antara lain IL-8 yang dihasilkan oleh makrofag alveolar dan epitel saluran napas. Sitokin IL-8 merupakan kemoatraktan neutrofil yang kuat kelompok kemokin *family chemokine* (CXC). Sitokin IL-8 menyebabkan induksi dari neutrofil untuk menghasilkan protease.¹⁹ Sekresi IL-8 diatur oleh beberapa faktor transkripsi diantaranya NF- κ B yang dalam keadaan tidak teraktivasi akan berikatan

dengan *inhibitor kappa B* dalam sitosol dan apabila teraktivasi akan mengaktifkan IKK sehingga mendegradasi ikatan *inhibitor of NF- κ B* (I κ B). Sitokin NF- κ B yang aktif bertransmisi ke dalam nukleus dan mengekspresikan mediator proinflamasi antara lain IL-6, IL-8, LTB-4, dan TNF- α .⁶ Pemberian *quercetin* pada pasien PPOK mampu menghambat transkripsi NF- κ B sehingga terjadi penurunan produksi mediator inflamasi antara lain penurunan kadar IL-8 serum.¹⁵ Hasil penelitian ini dapat memberikan bukti pengaruh pemberian *quercetin* terhadap penurunan kadar IL-8 serum penderita PPOK.

Hasil penelitian ini tidak terdapat pengaruh yang bermakna pemberian *quercetin* 500 mg terhadap peningkatan %VEP₁ pasien PPOK stabil, akan tetapi secara deskriptif pemberian *quercetin* 500mg memperkecil penurunan %VEP₁ dibandingkan dengan terapi standar (kontrol). Nilai %VEP pada pemeriksaan fungsi paru untuk mengukur derajat obstruksi aliran udara. Nilai VEP₁ merupakan persentase perbandingan volume udara yang dikeluarkan secara paksa pada detik pertama setelah inspirasi maksimal terhadap nilai prediksi. Nilai prediksi disesuaikan dengan usia, jenis kelamin, ras, dan tinggi badan. Perubahan inflamasi dan struktur saluran napas akan tetap berlangsung sesuai dengan beratnya penyakit walaupun sudah berhenti merokok.^{1,2} nilai VEP₁ dibandingkan prediksi mampu menggambarkan derajat berat penyakit pasien PPOK. Penelitian James dan Paul menjelaskan bahwa %VEP₁ dapat menggambarkan prediksi morbiditas, mortalitas dan frekuensi eksaserbasi serta dapat digunakan untuk evaluasi pengobatan pasien PPOK.²⁰

Pemberian *quercetin* 500 mg sebagai antiinflamasi menyebabkan penurunan sitokin proinflamasi saluran napas pasien PPOK stabil. Penurunan inflamasi akan mengurangi obstruksi saluran napas ditandai dengan peningkatan nilai %VEP₁. Tingkat inflamasi, fibrosis dan eksudasi di lumen saluran napas kecil berhubungan dengan nilai %VEP₁. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *quercetin* 500 mg tidak dapat

meningkatkan nilai %VEP₁ karena pemberian *quercetin* belum mampu menurunkan tingkat obstruksi karena banyak faktor yang berpengaruh terhadap obstruksi saluran napas diantaranya fibrosis dan perubahan struktur saluran napas yang bersifat irreversibel. Hambatan saluran napas pada PPOK dapat terjadi pada beberapa mekanisme yang tidak dapat sepenuhnya dihambat oleh aktifitas *quercetin*, selain itu dimungkinkan pemberian terapi tambahan *quercetin* memerlukan waktu lebih lama untuk dapat mempunyai pengaruh terhadap peningkatan %VEP₁.⁴

Hasil penelitian ini menunjukkan telah terjadi penurunan nilai CAT secara bermakna (P=0,001). Kuisisioner CAT merupakan kuisisioner yang menilai kondisi klinis pasien PPOK meliputi batuk, produksi dahak, rasa berat di dada, sesak napas, keterbatasan aktivitas, rasa khawatir keluar rumah, ketiadaan tenaga dan gangguan tidur. Kuisisioner CAT digunakan untuk menilai status kesehatan dalam praktek sehari-hari. Nilai nilai CAT meningkat menggambarkan beratnya gejala klinis PPOK. Perubahan nilai CAT pada kelompok perlakuan mengalami penurunan lebih besar dibandingkan dengan kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian *quercetin* terhadap penurunan nilai CAT pasien PPOK stabil dan bermakna secara statistik.

Hasil penelitian ini sesuai dengan hipotesis dengan penurunan inflamasi yang ditandai dengan penurunan kadar IL-8. Peran *quercetin* pada PPOK adalah sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Senyawa *quercetin* bekerja sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat aktifitas NF- κ B disitosol yang dapat bertranslokasi ke nukleus dan mengekspresikan sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-8, LTB-4, dan TNF- α .¹⁵ Pemberian *quercetin* pada pasien PPOK mampu menghambat transkripsi NF- κ B sehingga terjadi penurunan produksi mediator inflamasi antara lain penurunan kadar IL-8 serum. Penurunan mediator inflamasi akan menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas dan hipersekresi mukus sehingga mengurangi hambatan aliran udara dan terjadi perbaikan klinis yang ditandai dengan penurunan nilai CAT.

Penurunan nilai CAT pada penelitian ini dapat dipengaruhi juga oleh pendidikan subjek penelitian dan faktor komorbid. Pendidikan terbanyak untuk kelompok perlakuan adalah SMA sedangkan kontrol terbanyak adalah SD, sehingga pada kelompok perlakuan subjek penelitian lebih bisa memahami pertanyaan nilai CAT. Faktor komorbid CHF juga dapat mempengaruhi hasil nilai CAT. Penderita CHF pada kelompok kontrol sebanyak 26,7% dan perlakuan (6,7%). Penelitian ini tidak dapat dibandingkan dengan penelitian sebelumnya karena belum pernah ada penelitian tentang penilaian CAT pada pasien PPOK dengan pemberian terapi tambahan *quercetin*.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu terdapat bias subjek penelitian. Subjek penelitian tidak dapat mengendalikan asupan makanan yang mengandung *quercetin* sehingga dapat mempengaruhi hasil penelitian. Subjek penelitian kurang bisa memahami maksud kuisisioner CAT. Kuisisioner memiliki banyak item pertanyaan sehingga sering membingungkan subjek penelitian dalam mengisi kuisisioner.

KESIMPULAN

Terapi tambahan *quercetin* berpengaruh menurunkan kadar IL-8 serum dan menurunkan nilai CAT pada pasien PPOK stabil secara bermakna. Terapi tambahan *quercetin* tidak berpengaruh meningkatkan nilai %VEP₁ pada pasien PPOK stabil.

Adapun saran yang dapat diberikan yaitu pemberian nutrisi atau program diet bagi pasien PPOK berupa makanan mengandung *quercetin* atau suplemen yang tidak menimbulkan efek samping diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien PPOK stabil.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Pedoman praktis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2016. p. 1-111.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Capetown: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc; 2017. p. 1-123.
3. MacNee W. COPD: pathology, pathogenesis, and pathophysiology. In: Currie G, editor. ABC of COPD. 1st ed. New York: Blackwell Publishing Company; 2006. p. 1202-30.
4. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanism in COPD: Inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. Eur Respir J. 2008;31:1334-56.
5. Larsson K. Aspect on pathophysiological mechanism in COPD. Journal of Intern Med. 2007;262:311-40.
6. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol Rev. 2004;56:515-48.
7. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanism and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. BMC. 2013;11:1-10.
8. Barnes P. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. PLOS Med. 2010;7:1-4.
9. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Drug Discov. 2013;12:543-59.
10. Tabak C, Arts IC, Smit HA, Heederik D, Kromhout D. Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones. The Morgen Study. AM J Crit Care. 2001;164:61-4.
11. Ganesan S, Faris AN, Comstock AT, Chatteraj SS, Chatteraj A, Burgess JR, et al. *Quercetin* prevents progression of disease in elastase/LPS-exposed mice by negatively regulating MMP expression. Respir Res. 2010;11:1-15.
12. Alrawaiq NS, Abdullah A. A Review of flavonoid *quercetin*: metabolism, bioactivity and antioxidant properties. Int J PharmaTech Res. 2014;6:933-41.
13. Barnes PJ, Rennard S. Pathophysiology of COPD. In: Barnes PJ, Drazen J, Rennard S, Thomson N, editors. Asthma and COPD: Basics Mechanism and Clinical Management. 1st Ed. San Diego: Elsevier Inc.; 2009. p. 425-44.
14. Rajendrasozhan S, Yang SR, Edirisinghe I, Yao H, Adenuga D, Rahman I. Deacetylases and

NF- κ B in redox regulation of cigarette smoke induced lung inflammation: implications in pathogenesis of COPD. *Antioxid Redox Sign.* 2008;10:799-811.

15. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudry MT, Wang S, et al. *Quercetin*, Inflammation and Immunity. *Nutrients.* 2016;8:1-14.
16. Apriningsih H. Pengaruh Epigallocatechin-3-Gallate Teh Hijau Terhadap Jumlah Netrofil Absolut Darah, Matrix Metalloproteinase-9 Serum, %VEP1, dan Nilai CAT Pasien PPOK stabil. [Tesis]. Universitas Sebelas Maret. Surakarta. 2016.
17. Nair MP, Mahajan S, Reynolds JL, Aalinkeel R, Nair H, Schwartz SA, et al. The flavonoid *quercetin* inhibits proinflammatory cytokine (Tumor Necrosis Factor Alpha) gene expression in normal peripheral blood mononuclear cells via modulation of the NF- κ B System. *Clin and Vaccine Immunol.* 2006;13:319-28.
18. Sato M, Miyazaki T, Kambe F, Maeda K, Seo H. *Quercetin*, a bioalfonoid, inhibits the induction of interleukin 8 and monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor-alpha in cultured human synovial cells. *JRheumathol.* 1997;24:1680-4.
19. Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;41:631-38.
20. Donohue JF, Jones PW, Bartels C, Marvel J, D'Andrea P, Banerji D, et al. Correlations between FEV1 and patient-reported outcomes: A pooled analysis of 23 clinical trials in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;12:1-28.

Hubungan Kadar Adiponektin Serum dan Nilai Volume Ekspirasi Paksa detik Pertama (VEP₁) pada Pasien Asma

Mulyadi Subarjo, Muhammad Amin

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

Abstrak

Latar Belakang: Adipokin merupakan kelompok protein yang disekresikan dari jaringan adiposa dan menghasilkan adiponektin yang bersifat antiinflamasi. Konsentrasi adiponektin serum menurun pada asma dan berkorelasi terbalik dengan prognosis penyakit. Hubungan adiponektin dengan asma pada manusia saat ini masih kontroversial meskipun adiponektin dan reseptornya diekspresikan di dalam sel saluran napas. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan hubungan antara adipokin terutama peran adiponektin mempengaruhi derajat obstruksi saluran napas yang diukur dari nilai VEP₁ pada penderita asma.

Metode: Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan rancangan potong lintang di Poli Asma/Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya periode Maret-April 2018. Sampel penelitian sebanyak 40 orang adalah penderita asma yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pemeriksaan spirometri dilakukan untuk menilai VEP₁ dan pemeriksaan darah vena untuk kadar adiponektin serum dengan metode Sandwich Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA).

Hasil: Tidak didapatkan korelasi bermakna antara nilai VEP₁ terhadap nilai adiponektin ($r = 0,174$; 95% CI = $-0,145 - 0,461$; $P = 0,283$). Perbandingan nilai VEP₁ terhadap kelompok adiponektin tidak didapatkan perbedaan bermakna ($P = 0,885$). Rerata VEP₁ tertinggi pada kelompok adiponektin rendah. Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kadar adiponektin serum pada kelompok derajat obstruksi ringan/sedang/berat ($P = 0,259$). Rerata kadar adiponektin serum tertinggi (ADP = 57,08 ng/ml) pada kelompok derajat obstruksi ringan, diikuti kelompok obstruksi sedang (ADP = 49,72 ng/ml), dan kelompok obstruksi berat (ADP = 45,58 ng/ml).

Kesimpulan: Tidak didapatkan korelasi bermakna antara nilai VEP₁ dan kadar adiponektin serum pada penderita asma, namun didapatkan kecenderungan korelasi searah yaitu kadar adiponektin serum dan VEP₁ menurun meskipun tidak bermakna. (*J Respir Indo* 2019; 39(2): 113-20)

Kata kunci: Asma, adiponektin, VEP₁

Correlation between Serum Adiponectin Levels and Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV₁) Scores in Asthmatic Patients

Abstract

Background: The adipokine is a group of protein secreted from the adipose tissues, producing among other the anti-inflammatory adiponectin. Serum adiponectin concentration decreases at asthma and has reverse correlation with the worse prognosis. Adiponectin correlation with asthmatic patients currently is still a controversy, though adiponectin and its receptor are expressed within the cells of airway. The purpose of this research is to verify the correlation between adipokine, especially the role of the adiponectin in influencing airway obstruction degree measured under FEV₁ scores in asthmatic patients.

Methods: Observational analytical research with cross section design in Polyclinic of Asthma/PPOK Regional General Hospital of Dr. Soetomo Surabaya from March to April 2018 was conducted to 40 qualified inclusion and exclusion asthmatic patients as the research samples. There were spirometry and venous blood tests to measure the FEV₁ scores and the serum adiponectin levels respectively, using the Sandwich Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) method.

Results: No significant correlation between FEV₁ towards adiponectin levels ($r = 0,174$; 95% CI = $-0,145 - 0,461$; $P = 0,283$). No significant ratio different between FEV₁ scores towards adiponectin group ($P = 0,885$). The highest FEV₁ average was found on the lower adiponectin group. No significant different between serum adiponectin levels on the mild / moderate / severe obstruction degree groups ($P = 0,259$). The highest serum adiponectin levels in obstruction degree groups (ADP = 57,08 ng/ml) was found in the mild, followed with the moderate (ADP = 49,72 ng/ml), and severe groups (ADP = 45,58 ng/ml).

Conclusion: No significant correlation between FEV₁ scores and serum adiponectin levels in asthmatic patients. But there was parallel correlation trend, such as the decrease of serum adiponectin levels, and of the FEV₁ scores, though it was insignificant. (*J Respir Indo* 2019; 39(2): 113-20)

Keywords: asthma, adiponectin, FEV₁

Korespondensi: Mulyadi Subarjo

Email: barjo_hanzallah@yahoo.com

PENDAHULUAN

Asma adalah sindrom yang ditandai dengan sumbatan saluran napas disertai peradangan saluran napas dan hipereaktivitas bronkus. Insidens asma mulai meningkat pesat selama tahun terakhir baik pada dewasa maupun anak yaitu sekitar 5-10% dari populasi dunia.^{1,2} Data dari *Global Initiative for Asthma* (GINA) tahun 2017 menyatakan jumlah penderita asma di dunia mencapai 300 juta dengan rentang 1-16% populasi di setiap negara berbeda.^{3,4} Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menunjukkan bahwa prevalens asma di Indonesia 4,5%.⁵ Prevalens asma pada kelompok umur ≥ 45 tahun mulai menurun, tetapi cenderung lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki.⁵ Beberapa faktor predisposisi berkontribusi terhadap perkembangan penyakit asma termasuk faktor genetik, atopi/alergi, hiperresponsif saluran napas dan paparan alergen atau patogen.^{6,7}

METODE

Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan metode potong lintang. Populasi penelitian ini adalah penderita yang berobat di Poli Asma/PPOK RSUD Dr. Soetomo Surabaya mulai Maret-April 2018 dengan jumlah sampel 40 orang. Sampel penelitian ini adalah pasien asma yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi adalah penderita yang telah didiagnosis asma, usia 18-55 tahun, mendapat kortikosteroid inhalasi dan bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani informasi tertulis yang disetujui/*informed consent*. Kriteria eksklusi adalah penderita asma dalam serangan akut, wanita hamil atau menyusui, perokok dan mengidap penyakit paru lainnya serta penyakit kronik lain seperti penyakit jantung, hati, ginjal, *diabetes mellitus*, hipertiroid. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisis, *spirometri* dan pengambilan darah vena untuk pemeriksaan kadar adiponektin serum.

Diagnosis asma berdasarkan gejala klinis dan riwayat pengobatannya yang tercatat di dalam rekam medis. Pemeriksaan kadar adiponektin serum dengan metode Sandwich *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) dan menggunakan reagen *Human ADP/Adipocyte Complement-Related Protein* 30kDa (Acrp30) (*Adiponectin*) ELISA Kit Elabscience/China, mempunyai satuan nanogram/mililiter (ng/ml) dan menggunakan skala data rasio. Nilai kadar adiponektin serum ditentukan titik potong sebesar 52,840 ng/ml, berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Ewadh dkk yang menemukan nilai adiponektin serum pada orang normal tanpa asma dan obesitas sebesar $52,840 \pm 0,827$ ng/ml⁶⁷. Kadar adiponektin serum dibagi menjadi kelompok adiponektin rendah bila kadar $< 52,840$ ng/ml, dan kelompok adiponektin tinggi bila kadar $\geq 52,840$ ng/ml. Derajat obstruksi berdasarkan nilai rasio VEP₁/ Kapasitas Vital Paksa (KVP) dan VEP₁. Derajat obstruksi ringan bila nilai VEP₁/KVP $< 75\%$ dan VEP₁ $> 80\%$, derajat obstruksi sedang bila nilai VEP₁/KVP $< 75\%$ dan VEP₁ 50% - 80% dan derajat obstruksi berat bila nilai VEP₁/KVP $< 75\%$ dan VEP₁ $< 50\%$.

HASIL

Penelitian dilakukan selama periode Maret-April 2018 dan diperoleh sampel pasien asma sebanyak 40 orang dengan karakteristik subjek penelitian yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Berdasarkan Tabel 1 jenis kelamin subjek penelitian terbanyak adalah perempuan sebanyak 26 orang (65%) dengan rerata umur subjek adalah $42,25 \pm 9,951$ tahun. Rerata berat badan $62,40 \pm 11,340$ kg, tinggi badan $156,10 \pm 7,645$ cm dan Indeks Massa Tubuh (IMT) $25,686 \pm 4,905$ kg/m². Sebanyak 34 orang (85%) termasuk ke dalam kelompok tidak obesitas.

Hasil pemeriksaan faal paru pada subjek penelitian didapatkan hasil rerata VEP₁ $61,93 \pm 20,812\%$ prediksi, KVP $73,98 \pm 18,310\%$ prediksi dan VEP₁/KVP $68,04 \pm 12,166$. Sebanyak 16 orang (40%) subjek penelitian masuk ke dalam kelompok derajat obstruksi sedang. Rerata

adiponektin subjek subjek penelitian sebesar 48,2645±11,54308 ng/ml dan mayoritas subjek merupakan kelompok adiponektin rendah sebanyak 22 orang (55%) dengan pekerjaan subjek terbanyak adalah ibu rumah tangga yaitu sebesar 19 orang (47,5%).

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Profil	Jumlah
Jenis Kelamin	
Laki-Laki	14 (35%)
Perempuan	26 (65%)
Umur (tahun)	
Rerata ± Simpangan Baku	42,25 ± 9,951
Min - Maks	18 - 55
Berat Badan (kg)	
Rerata ± Simpangan Baku	62,40 ± 11,340
Min - Maks	40 - 91
Tinggi Badan (cm)	
Rerata ± Simpangan Baku	156,10 ± 7,645
Min - Maks	142 - 176
Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)	
Rerata ± Simpangan Baku	25,686 ± 4,905
Min - Maks	16,87 - 40,44
Kelompok obesitas	
Obese (IMT >30 kg/m ²)	6 (15%)
Non-obese (IMT ≤30 kg/m ²)	34 (85%)
VEP ₁ (% prediksi)	
Rerata ± Simpangan Baku	61,93 ± 20,812
Min - Maks	18 - 108
KVP (% prediksi)	
Rerata ± Simpangan Baku	73,98 ± 18,310
Min - Maks	25 - 106
VEP ₁ /KVP	
Rerata ± Simpangan Baku	68,04 ± 12,166
Min - Maks	43 - 95
Kelompok obstruksi (VEP ₁ /KVP <75%)	
Obstruksi ringan (VEP ₁ > 80%)	2 (5%)
Obstruksi sedang (VEP ₁ 50% - 80%)	16 (40%)
Obstruksi berat (VEP ₁ < 50%)	11 (27,5%)
Adiponektin (ng/ml)	
Rerata ± Simpangan Baku	48,2645 ± 11,54308
Min - Maks	12,67 - 60,61
Kelompok adiponektin	
Rendah (< 52,840 ng/ml)	22 (55%)
Tinggi (≥ 52,840 ng/ml)	18 (45%)
Pekerjaan	
Ibu Rumah Tangga	19 (47,5%)
Pelajar	1 (2,5%)
Perawat	2 (5%)
PNS	3 (7,5%)
Karyawan swasta	10 (25%)
Pekerja serabutan	1 (2,5%)
Wiraswasta	4 (10%)

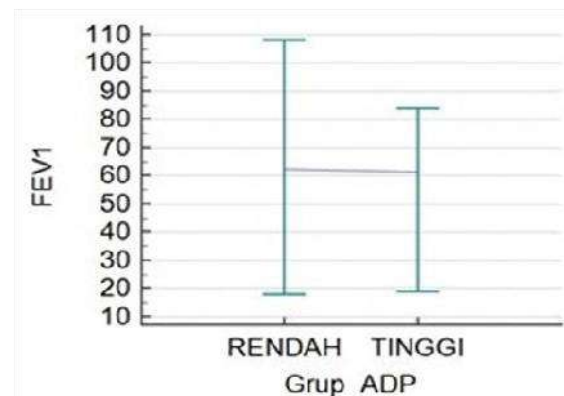
Ket: IMT=indeks massa tubuh; PNS=pegawai negeri sipil;
VEP₁= volume ekspirasi paksa detik pertama;
KVP=kapasitas vital paksa

Tabel 2. Korelasi antara FEV₁ dan Adiponektin

Variabel 1	Variabel 2 (Adiponektin)		
	r	95% CI	P
FEV ₁	0,174	-0,145 - 0,461	0,283

Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa semua nilai P di atas ambang bermakna ($P>0,05$) yang dapat dilihat pada Tabel 2 sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara nilai VEP₁ terhadap nilai adiponektin.

Penelitian ini juga mendapatkan hasil bahwa jumlah subjek terbanyak berada di kelompok adinopektin rendah disertai rerata VEP₁ tertinggi dan dapat dilihat pada Tabel 3. Nilai P dari uji *independent t test* di atas ambang bermakna ($P>0,05$) sehingga dapat disimpulkan tidak didapatkan perbedaan nilai adiponektin yang bermakna antara kedua kelompok adiponektin tersebut. Jumlah subjek penelitian dengan kadar adinopektin rendah disertai rerata VEP₁ tertinggi dapat dilihat pada Gambar 1 di bawah ini.



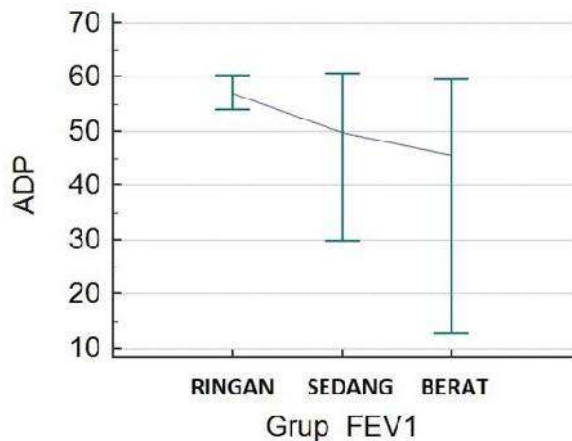
Gambar 1. Jumlah Subjek Penelitian dengan Kadar Adinopektin Rendah

Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa jumlah subjek terbanyak pada kelompok derajat obstruksi sedang, diikuti oleh kelompok derajat obstruksi berat dan kelompok derajat obstruksi ringan yang dapat dilihat pada Tabel 3 di atas. Rerata adiponektin tertinggi didapatkan pada kelompok derajat obstruksi ringan diikuti oleh kelompok derajat obstruksi sedang sedangkan rerata adiponektin terendah pada kelompok derajat obstruksi berat meskipun nilai P dari uji *Kruskal Wallis* di atas ambang signifikan ($P>0,05$) yang dapat dilihat pada Gambar 2 sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak didapatkan perbedaan nilai adiponektin yang bermakna antara ketiga kelompok derajat obstruksi.

Tabel 3. Perbandingan Nilai VEP₁ menurut Kadar Adiponectin, Derajat Obstruksi dan Tingkat Obesitas

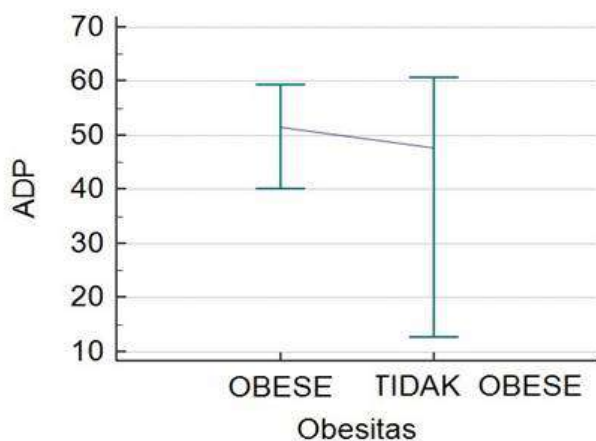
Kelompok ADP	n	Nilai VEP ₁ prediksi (persentase)					P
		Rerata	SB	Median	Minimum	Maksimum	
Kelompok ADP							
Rendah	22	62,36	22,708	60	18	108	0,885
Tinggi	18	61,39	18,872	66	19	84	
Derajat Obstruksi							
Ringan	2	57,08	4,476	57,075	53,91	60,24	0,259
Sedang	16	49,72	9,651	50,905	29,74	60,61	
Berat	11	45,58	13,231	49,8	12,67	59,55	
Kelompok Obesitas							
Obese	6	51,587	7,080	51,860	40,15	59,35	0,754
Non-obese	34	47,678	12,145	50,905	12,67	60,61	

Ket: ADP=adiponektin; VEP₁= volume ekspirasi paksa detik pertama



Gambar 2. Perbandingan Kadar Adiponektin Menurut Derajat Obstruksi

Kadar adinopektin dinilai berkaitan dengan obesitas dan pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa penderita asma dengan obesitas (IMT>30 kg/m²) sebanyak enam orang sehingga dilakukan analisis terhadap hubungan tersebut. Uji *Mann Whitney* digunakan untuk menilai perbandingan kadar adinopektin terhadap obesitas pada penelitian yang dapat dilihat pada tabel 3 di atas. Pada tabel 3 didapatkan hasil bahwa jumlah subjek obesitas lebih sedikit dibandingkan tanpa obesitas.



Gambar 3. Perbandingan Kadar Adiponektin (ADP) Serum Menurut Tingkat Obesitas

Dari penelitian ini didapatkan rerata kadar adinopektin serum pada kelompok obesitas lebih tinggi dibandingkan yang tanpa obesitas namun nilai P dari uji *Mann Whitney* di atas batas bermakna ($P>0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak didapatkan perbedaan nilai adinopektin yang bermakna antara kelompok obesitas dan obesitas. Rerata kadar adinopektin serum penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 3.

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan di Poli Asma/PPOK RSUD Dr. Soetomo Surabaya mulai bulan Maret-April 2018 dengan jumlah populasi sebanyak 40 orang. Sebagian besar sampel berjenis kelamin perempuan (65%) dan jenis kelamin laki-laki (35%). Penelitian yang dilakukan oleh Ilyas dkk Pada tahun 2010 di RS Persahabatan Jakarta juga mendapatkan hasil subjek penelitian lebih banyak perempuan (70%) dibandingkan laki-laki (30%)¹⁶. Penelitian Ramlie dkk terhadap 345 pasien asma di Klinik Respirasi Harum Melati Lampung tahun 2013 juga mendapatkan hasil sebagian besar subjek penelitian berjenis kelamin perempuan (64,5%) dibandingkan laki-laki (35,5%)¹⁷. Penelitian yang dilakukan oleh Widysanto di RS Muwardi Solo juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ilyas dan Ramlie dkk. Widysanto mendapatkan hasil bahwa sampel penelitian lebih banyak perempuan (66%) dibandingkan laki-laki (44%)¹⁸. Penelitian lain oleh Putra DP terhadap 29 pasien asma di RSUD DR. Soetomo pada tahun 2017 sebagian besar sampel berjenis kelamin perempuan (93,1%) dan laki-laki (6,9%)¹⁹. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013 mendapatkan hasil bahwa

prevalens asma cenderung lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki.⁵ Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar subjek penelitian berjenis kelamin perempuan dan dapat dikaitkan dengan jenis pekerjaan subjek penelitian yaitu 47,5% sebagai ibu rumah tangga yang memiliki waktu bebas pada pagi sampai siang hari sehingga subjek dapat kontrol berobat di Poli Asma pada jam kerja. Profil umur pasien yang menjadi subjek penelitian adalah 18-55 tahun dengan rerata 42,25 tahun dan rerata IMT 25,68 kg/m² termasuk rata-rata kategori kelebihan berat badan.

Penelitian terkini telah dilakukan lebih lanjut untuk menilai peran jaringan adiposa terhadap perkembangan asma. Jaringan adiposa dapat mengekspresikan suatu protein adiponektin terutama dari jaringan adiposa putih. Adiponektin akan menstimulasi sejumlah proses metabolisme, termasuk regulasi glukosa dan metabolisme asam lemak, melalui aktivitas anti-diabetes, antiinflamasi, anti-aterogenik, dan anti-proliferasi.²⁰ Adiponektin secara khusus dapat menekan produksi TNF- α dan IL-6, lipopolisakarida teraktivasi dan makrofag pada babi. Adiponektin juga menekan produksi sitokin pro inflamasi interferon-gamma (IFN- γ) oleh makrofag pada manusia. Beberapa penelitian mendapatkan hasil bahwa adiponektin dapat menjadi regulator inhibitor sistem imun yang dapat mengakibatkan respon inflamasi asma dapat ditekan.²¹⁻³

Hubungan adiponektin dan saluran napas pada tikus merupakan hubungan dua arah namun berbeda pada manusia. Pada manusia dengan asma atopi ringan keadaan bronkoprovokasi allergen inhalasi tidak memengaruhi konsentrasi adiponektin serum secara akut sehingga dapat diperkirakan bahwa kadar adiponektin dan derajat asma pada manusia mungkin merupakan suatu hubungan searah.²⁴ Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan bermakna antara nilai VEP₁ dan kadar adiponektin serum. Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa perbandingan nilai VEP₁ terhadap subjek penelitian yang memiliki kadar adiponektin serum rendah dan tinggi tidak didapatkan perbedaan bermakna ($P=0,885$). Rerata

VEP₁ tertinggi didapatkan pada kelompok adiponektin rendah dan tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kadar adiponektin serum pada subjek penelitian dengan derajat obstruksi ringan, sedang dan berat ($P=0,259$). Rerata kadar adiponektin serum tertinggi pada kelompok derajat obstruksi ringan diikuti derajat obstruksi sedang dan berat. Hubungan antara nilai adiponektin maka nilai VEP₁ pada penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 2 di atas.

Hubungan adiponektin dengan asma pada manusia saat ini masih kontroversi meskipun adiponektin dan reseptornya diekspresikan di dalam sel saluran napas manusia.¹⁴ Penelitian Nigro dkk menjelaskan bahwa konsentrasi adiponektin yang menurun akan menyebabkan peningkatan IL-4, IL-13, IL-5 dan TNF α melalui mekanisme seluler sehingga terjadi aktivasi inflamasi yang akhirnya berhubungan dengan obstruksi saluran napas.¹⁴ Medoff dkk juga menunjukkan data bahwa defisiensi adiponektin akan meningkatkan inflamasi saluran napas akibat alergi dan *remodeling* vaskular paru pada asma kronik.¹⁵

Shore dkk juga melaporkan bahwa reseptor adiponektin diekspresikan dalam otot polos sel saluran napas manusia dan didapatkan hubungan bahwa penurunan konsentrasi serum adiponektin dapat menyebabkan peningkatan massa otot polos saluran napas dalam bentuk *remodelling* pada asma kronik sehingga Shore dkk menyimpulkan bahwa adiponektin yang rendah pada pasien asma akan berhubungan dengan derajat proliferasi otot polos saluran napas. Shore dkk juga menyebutkan bahwa adiponektin telah terbukti memiliki sifat anti inflamasi dan terkait risiko yang lebih rendah terjadinya asma.²⁵

Asma pada obesitas umumnya tidak berkaitan dengan inflamasi eosinofilik saluran napas dan adipokin memiliki peran penting pada patogenesis inflamasi asma pada obesitas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa inflamasi saluran napas pada asma dengan obesitas tidak sama dengan inflamasi eosinofil yang biasa terjadi pada asma atopi fase awal.²⁶ Obesitas memiliki efek kompleks pada alergi

inflamasi dan merupakan faktor modifikasi sangat penting terhadap patogenesis gangguan saluran napas pada asma.²⁷ Jaringan lemak atau adiposa menghasilkan sejumlah mediator yang disebut adipokin, yang memiliki efek metabolik bermakna. Leptin adalah salah satu adipokin yang dapat menstimulasi produksi mediator inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 dari jaringan adiposa.²⁶

Sel adiposit memproduksi IL-6 dan memiliki hubungan dengan massa lemak tubuh total. Kadar IL-6 yang meningkat akan berhubungan dengan stimulasi terhadap histamin, IL-4, TNF- α , dan IL-1. Stimulasi terhadap IL-4 akan meningkatkan produksi Imunoglobulin E (IgE) yang berperan penting pada asma. Kadar IL-6 juga berperan untuk terjadinya fibrosis subepitelial saluran napas yang menjadi kunci *remodeling* saluran napas pada asma. Kemokin eotaxin merupakan suatu kemokin yang berperan untuk migrasi eosinofil dari darah ke saluran napas sehingga menimbulkan respons inflamasi pada pasien asma.²⁸

Sel adiponektin berbeda dengan adipokin lainnya karena pada obesitas kadarnya akan menurun serta meningkat kembali apabila terjadi penurunan berat badan sehingga adiponektin berbanding terbalik dengan IMT.⁸¹ Obesitas merupakan faktor risiko bebas terjadinya asma terutama pada perempuan namun mekanismenya belum diketahui secara jelas hingga saat ini.²⁹ Penelitian di Amerika Serikat menyatakan bahwa leptin dan adiponektin memiliki hubungan dengan asma terutama pada perempuan premenopause.³⁰ Pada penelitian ini didapatkan hasil uji statistik bahwa tidak didapatkan perbedaan nilai kadar adiponektin serum bermakna antara kelompok obesitas dan tidak obesitas ($P = 0,754$). Rerata kadar adiponektin serum tertinggi ditemukan pada kelompok penderita asma obesitas. Jumlah subjek penelitian pasien asma obesitas yang sedikit diperkirakan berpengaruh terhadap hasil statistik tersebut sehingga diperlukan penelitian selanjutnya dengan jumlah subjek pasien asma dengan obesitas yang lebih banyak daripada penelitian ini.

Adiponektin pada obesitas tidak sesuai dengan peran adiponektin yang anti obesitas tetapi di kelompok tidak obesitas menunjukkan bahwa adiponektin menurun pada pasien asma meskipun tidak bermakna yang dapat dilihat pada Gambar 3. Kecenderungan ini penting untuk kewaspadaan bahwa asma bisa terjadi pada adiponektin yang rendah. Jaringan adiposa menunjukkan suatu sistem endokrin yang dinamis. Dampak dari beban metabolik terhadap jaringan adiposa akan menyebabkan stress organel yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan adipokin. Kondisi hipertrofi adiposit akan menyebabkan terjadinya ruptur pada adiposit yang akan menarik dan mengaktifkan makrofag sehingga proses inflamasi terjadi dan produksi adiponektin ditekan.³¹ Penurunan konsentrasi adiponektin pada obesitas menyebabkan hilangnya efek anti inflamasi dan ikut berperan terhadap prevalensi serta derajat serangan asma.³⁰

KESIMPULAN

Pada penelitian ini nilai rata-rata adiponektin dan VEP₁ di bawah normal, tidak didapatkan hubungan bermakna antara nilai VEP₁ dan kadar adiponektin serum pada pasien asma namun didapatkan kecenderungan hubungan searah yaitu kadar adiponektin serum menurun dan juga VEP₁ menurun meskipun tidak bermakna. Pemeriksaan kadar adiponektin disarankan untuk diperiksa pada pasien asma dengan derajat obstruksi berat

DAFTAR PUSTAKA

1. Fanta, C.H. Asthma. N. Engl. J. Med. 2009;360:1002-14.
2. Kupczyk M, Ten Brinke A, Sterk PJ, Be EH, Papi A, Chanez P, et al. BIOAIR investigators. Asthma phenotypes based on clinical characteristics include age at onset, exercise-induced, smoking-related, exacerbation-prone and obesity-related. Frequent exacerbators-a distinct phenotype of severe asthma. Clin. Exp. Allergy. 2014;44:212-21.

3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. 2017; Available from: <http://www.ginasthma.org>.
4. Global Initiative for Asthma: Appendix. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. Appendix. 2017; Available from: <http://www.ginasthma.org/2017-online-appendix>.
5. Depkes RI. Riset Kesehatan Dasar. RISKESDAS 2013. Jakarta: Departemen Kesehatan, Republik Indonesia, 2013.
6. Fryer AA, Bianco A, Hepple M, Jones PW, Strange RC, Spiteri MA. Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchial hyperresponsiveness and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161:1437-42.
7. Lloyd CM, Robinson DS. Allergen-induced airway remodelling. *Eur. Respir. J.* 2007;29:1020-32.
8. Shore SA. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J Appl Physiol.* 2007;102:516–28.
9. Shore SA. Obesity and asthma: implications for treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2007; 13:56–62.
10. Shore SA, Terry RD, Flynt L, Aimin Xu, Hug C. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:389–95.
11. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;316:924–29.
12. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C et al. A. New Insight into Adiponektin Role in Obesity and Obesity-Related Diseases. *Biomed. Res. Int.* 2014;2014:1-14.
13. Assad NA, Sood A. Leptin, adiponektin and pulmonary diseases. *Biochimie* 2012;94:2180-9.
14. Nigro E, Daniele A, Scudiero O, Monaco ML, Roviezzo F, D'Agustino B et al. Adiponectin in Asthma: Implications for Phenotyping. *Curr Protein Pept Sc.* 2015;16:18-187.
15. Medoff BD, Okamoto Y, Leyton P, Weng M, Sandall BP, Raher MJ et al. Adiponectin Deficiency Increases Allergic Airway Inflammation and Pulmonary Vascular Remodelling. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;41:397-406.
16. Ilyas M, Yunus F, Wiyono WH. Correlation between asthma control test (ACT) and spirometry as tool of assessing controlled asthma. *J Respir Indo.* 2010;30:190-6.
17. Ramlie A, Soemarwoto RA, Wiyono WH. Korelasi antara *asthma control test* dengan VEP1% dalam menentukan tingkat kontrol asma. *J Respir Indo.* 2014;34:95-101.
18. Widysanto A. Korelasi penilaian asma terkontrol pada penderita asma persisten sesudah pemberian kortikosteroid inhalasi dengan menggunakan *asthma control scoring system* (ACSS) dan *asthma control test* (ACT). [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia: 2006.
19. Putra DP. Hubungan antara kadar koenzim Q₁₀ dan inhalasi steroid jangka waktu lama pada penderita asma bronkial. [Tesis]. Surabaya: Universitas Airlangga: 2017.
20. Viengchareun S, Zennaro MC, Pascual-Le Tallec L, Lombes M. Brown adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. *FEBS Lett* 2002; 532:345-50.
21. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96:1723-32.
22. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 323:630-5.

23. Baek HS, Kim YD, Shin JH, Kim JH, Oh JW, Lee HB. Serum leptin and adiponectin levels correlate with exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:14-21.
24. Sood A, Qualls C, Seagrave J, Stidley C, Archibeque T, Berwick M, et al. Effect of specific allergen inhalation on serum adiponectin in human asthma. *Chest*. 2009; 135:287–94.
25. Shore SA. Obesity and asthma: Possible mechanisms. *J Allergy Clin Immun*. 2008;121:1087-93.
26. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does obesity produce distinct asthma phenotype? *J. Appl Physiol*. 2009;108: 729–34.
27. Ouchi N, Kihara S, Arita Maeda K. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponektin. *Circ* 1999;100:2473–6.
28. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006;27:495-503.
29. Barnes PJ, Loscalzo J, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS et al. *Harrison's Pulmonary and Critical Care Medicine, America: Mc GrawHill*. 2013; p:66-84.
30. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, et al. An Official American Thoracic Society workshop report: Obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7:325-35.
31. Papizan, James B. Phosporylation of Fetuin A. Physiological inhibitor of Insulin Action, Regulated by Insulin and Leptin. Alabama: Program Pascaasarjana Universitas Auburn.

Hubungan Kejadian Ansietas dan Depresi dengan Kualitas Hidup pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis

Dessy Mizarti¹, Deddy Herman¹, Yessy S Sabri¹, Amel Yanis²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RS Dr. M. Djamil, Padang

²Departemen Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RS Dr. M. Djamil, Padang

Abstrak

Latar Belakang: Ansietas dan depresi pada pasien PPOK dapat menyebabkan keterbatasan fisik, penurunan fungsi paru, peningkatan risiko eksaserbasi sehingga menurunkan kualitas hidup. Penelitian ini bertujuan menilai hubungan kejadian ansietas dan depresi dengan kualitas hidup pada pasien PPOK.

Metode: Desain penelitian analitik potong lintang terhadap pasien PPOK di Poliklinik Paru Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil Padang dan RS. Achmad Mochtar Bukittinggi dari Januari sampai Maret 2017. Bahan pemeriksaan diambil secara nonprobabilitas dengan teknik konsekutif (accidental sampling).

Hasil: Dari 101 pasien PPOK didapatkan usia rata-rata 65,54±9,99 tahun. Sebagian besar laki-laki 83,17%, tingkat pendidikan dasar 71,29%, status ekonomi rendah 58,42%, menikah 81,19%, bekas perokok 71,29% dengan Indeks Brinkman (IB) berat 60,40%. Terdapat hubungan antara jenis kelamin ($P=0,002$) dan status pernikahan ($P=0,010$) dengan ansietas dan atau depresi. Pasien PPOK derajat berat cenderung mengalami ansietas, depresi serta ansietas dan depresi yaitu berturut-turut 34,78%, 100% dan 54,55%. Pasien PPOK dengan ansietas dan depresi sebagian besar memiliki kualitas hidup kurang baik 28,57%. Terdapat hubungan kejadian ansietas dan atau depresi dengan kualitas hidup pasien PPOK ($P=0,005$). Pasien PPOK grup populasi D sebagian besar memiliki kualitas hidup kurang baik 82,14%. Terdapat hubungan grup populasi PPOK dengan kualitas hidup ($P=0,001$).

Kesimpulan: Kejadian ansietas dan/atau depresi dapat terjadi pada semua derajat PPOK terutama PPOK derajat berat. Terdapat hubungan kejadian ansietas dan/atau depresi dengan kualitas hidup pasien PPOK sehingga penting jadi perhatian kita untuk tatalaksana pasien PPOK tidak hanya penyakit dasarnya saja tapi juga komorbid. (*J Respir Indo 2019; 39(2): 121-9*)

Kata kunci: PPOK, ansietas, depresi, kualitas hidup

Correlation between Anxiety and Depression with Quality of Life among Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients

Abstract

Background: Anxiety and depression among COPD patients can lead to physical limitation, lung function deterioration, risk of exacerbation and poor quality of life. This study aims to investigate correlation between anxiety and depression with quality of life among COPD patients

Methods: This was cross sectional analytic study recruiting COPD patients in Pulmonary outpatient setting in Dr. M. Djamil Central Hospital Padang and Achmad Mochtar Hospital Bukittinggi from January to March 2017. Samples were recruited through consecutive technique (accidental sampling).

Result: Results showed from 101 COPD patients, average age was 65,54±9,99 years old. Mostly were male 83,17%, basic education

71,29%, low economical status 58,42%, married 81,19%, ex smoker 71,29%, severe Brinkman index 60,40%. There was correlation between gender ($P=0,002$) and marital status ($P=0,010$) with anxiety and or depression. Severe COPD patients tend to suffer from anxiety, depression, anxiety and depression, as many as 34,78%, 100% and 54,55%, respectively. Most COPD patients who suffered from anxiety and depression had poor quality of life 28,57%. There was correlation between anxiety and or depression with quality of life among COPD patients ($P=0,005$). COPD patients in D group often had poor quality of life 82,14%. There was correlation between COPD population group and quality of life ($P=0,001$).

Conclusion: Anxiety and depression could occur in every stage of COPD, especially severe COPD. There was correlation between anxiety and or depression with quality of life so thus COPD treatment should embrace the comorbid factors. (*J Respir Indo 2019; 39(2): 121-9*)

Key words: COPD, anxiety, depression, quality of life

Korespondensi: Dessy Mizarti

Email: rodesfa22@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan masalah kesehatan utama di sebagian besar negara terutama di negara berkembang dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi.^{1,2,3} Penyakit PPOK merupakan penyakit paru kronis yang dapat menimbulkan gejala penyerta seperti ansietas dan depresi.^{1,4} Ansietas adalah perasaan tidak nyaman berupa perasaan gelisah, takut, atau khawatir yang merupakan manifestasi faktor psikologis dan fisiologis. Sedangkan depresi adalah gangguan perasaan yang ditandai dengan kehilangan kegembiraan atau gairah sebagai reaksi yang dipicu oleh suatu keadaan atau kejadian.

Kedua penyakit ini sering berkontribusi terjadinya prognosis buruk karena sering diabaikan oleh petugas kesehatan dan pasien.^{3,5,6} Ansietas dan depresi pada PPOK dapat menyebabkan efek sistemik seperti keterbatasan fisik, penurunan fungsi paru, meningkatkan risiko eksaserbasi sehingga dapat menurunkan kualitas hidup.^{7,8,9}

Pada tahun 2007, Rabe dkk dalam *The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* menyarankan bahwa semua pasien PPOK yang baru diketahui harus memiliki riwayat anamnesis penyakit yang lengkap termasuk penilaian terhadap ansietas atau depresi.¹⁰ Uji tapis tahap awal terhadap ansietas dan depresi pada pasien PPOK telah dibuktikan oleh Janet dkk tahun 2008 dan didapatkan hasil 10% hingga 42% pasien PPOK stabil mengalami depresi dan 10% hingga 19% mengalami ansietas.⁴ Pedoman PPOK yaitu *Global initiative for chronic obstructive lung disease* (GOLD) 2017 menekankan tatalaksana ansietas dan depresi juga penting pada pasien PPOK. Penatalaksanaan ansietas dan depresi sejalan dengan tatalaksana penyakit dasarnya.¹

METODE

Desain penelitian ini merupakan penelitian analitik potong lintang terhadap pasien PPOK yang dilakukan di Poliklinik Paru RSUP Dr. M. Djamil Padang dan RS. Achmad Mochtar Bukittinggi dari

bulan Januari 2017 sampai bulan Maret 2017. Subjek penelitian adalah pasien yang sudah didiagnosis pasti PPOK melalui spirometri uji pasca bronkodilator menurut GOLD yaitu Volume Ekspirasi Paksa detik pertama (VEP₁)/Kapasitas Vital Paksa (KVP) kurang dari 70%. Kriteria inklusi yaitu usia $\geq$ 40 tahun, bersedia ikut dan menandatangani formulir persetujuan penelitian (*informed consent*). Kriteria eksklusi adalah pasien yang sudah pernah didiagnosis memiliki riwayat penyakit psikiatri (baik ansietas maupun depresi), pasien yang meminum obat anti psikosis dan sejenisnya, pasien yang tidak mampu/tidak bersedia menjawab kuisisioner atau mengikuti instruksi penelitian.

Penelitian ini menggunakan rumus sampel pada dua proporsi populasi didapatkan 101 orang. Sampel diambil secara nonprobabilitas dengan teknik konsekutif (*accidental sampling*). Karakteristik dasar usia, jenis kelamin, pendidikan, status ekonomi, pernikahan, status merokok dan IB dicatat. Semua pasien yang mengikuti penelitian dilakukan uji fungsi paru dengan spirometer Chest, derajat PPOK, pencatatan riwayat eksaserbasi dan rawatan di rumah sakit satu tahun terakhir, *COPD Assessment Test* (CAT), *Modified British Medical Research Council* (mMRC), kuisisioner *Depression Anxiety Stress Scale* (DASS) dan kuisisioner *Saint George Respiratory Questionnaire Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (SGRQ-COPD) yang dipandu oleh peneliti. Karakteristik dasar dan semua hasil pemeriksaan dinilai dan dievaluasi.

Hasil kuisisioner SGRQ-COPD berupa perhitungan kualitas hidup yang didapatkan dari penjumlahan tiga komponen kualitas hidup (gejala, aktifitas dan dampak) dibagi dengan total maksimal skor setiap komponen dan dikali 100. Sedangkan hasil kuisisioner DASS berupa perhitungan kejadian depresi dan ansietas. Depresi didapatkan dari hasil penjumlahan pertanyaan indikator depresi yang kemudian pasien dikelompokkan pada derajat depresi ringan, sedang, berat dan sangat berat. Ansietas didapatkan dari hasil penjumlahan pertanyaan indikator ansietas yang kemudian pasien dikelompokkan pada derajat ansietas ringan, sedang, berat dan sangat berat. Sedangkan derajat

PPOK, pencatatan riwayat eksaserbasi dan rawatan, CAT dan mMRC digunakan untuk menentukan grup populasi PPOK menurut GOLD 2017 menjadi grup populasi ABCD.

Data diolah menggunakan program komputer. Analisis data menggunakan analisis univariat untuk melihat distribusi frekuensi dan bivariat melihat hubungan faktor risiko terhadap kejadian ansietas dan/atau depresi pada pasien. Analisis bivariat menggunakan uji *chisquare*, dihitung rasio kecenderungan (*prevalence rate*/PR) dengan interval kepercayaan 95%. Apabila $P \leq 0,05$ artinya bermakna secara statistik. Faktor yang berhubungan dengan kejadian ansietas dan atau depresi pada pasien PPOK digunakan uji *chi-square*.

HASIL

Usia rata-rata dari 101 pasien PPOK adalah $65,54 \pm 9,99$ tahun. Sebagian besar laki-laki 83,17%, memiliki tingkat pendidikan dasar 71,29%, status ekonomi rendah 58,42%, menikah 81,19%, bekas perokok 71,29% dengan indeks brinkman berat 60,40%. Karakteristik dasar pasien PPOK dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Pasien PPOK

No	Karakteristik	n=101(%)
1	Usia (Mean $\pm$ SD)	65,54 $\pm$ 9,99
2	Jenis Kelamin	
	• Laki-laki	84 (83,17)
3	Pendidikan	
	• Pendidikan dasar	72 (71,29)
	• Pendidikan menengah	19 (18,81)
	• Pendidikan tinggi	10 (9,90)
3	Status Ekonomi	
	• Sangat tinggi	6 (5,94)
	• Tinggi	10 (9,90)
	• Sedang	26 (25,74)
	• Rendah	59 (58,42)
4	Status Pernikahan	
	• Menikah	82 (81,19)
	• Tidak menikah	1 (0,99)
	• Cerai/Meninggal	18 (17,82)
5	Status Merokok	
	• Tidak Merokok	21 (20,79)
	• Perokok	8 (7,92)
	• Bekas Perokok	72 (71,29)
6	Indeks Brinkman	
	• Ringan	30 (29,70)
	• Sedang	10 (9,90)
	• Berat	61 (60,40)

Kejadian ansietas dan/atau depresi dari 101 subjek pasien PPOK yang diteliti adalah ansietas 23 orang (22,77%), depresi 1 orang (0,99%), ansietas dan depresi 11 orang (10,89%) serta yang tidak

mengalami ansietas dan depresi adalah 66 orang (65,34%) dan sebagian besar ditemukan pada laki-laki, memiliki pendidikan dasar dan status ekonomi rendah. Pada penelitian ini didapatkan perbedaan pada status pernikahan, status merokok dan IB. Terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan ansietas dan atau depresi ($P=0,002$) dan status pernikahan dengan ansietas dan atau depresi ($P=0,010$) yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Berdasarkan penelitian ini didapatkan bahwa kejadian ansietas, depresi serta ansietas dan depresi cenderung ditemukan pada PPOK derajat berat dengan nilai berturut-turut yaitu 34,78%, 100% dan 54,55%. Pasien PPOK derajat sedang lebih banyak tidak mengalami ansietas dan depresi 42,42% yang dapat dilihat pada Tabel 3.

Pasien PPOK dengan ansietas memiliki kualitas hidup baik sebesar 23,29% dan pasien PPOK dengan depresi juga memiliki kualitas hidup baik sebesar 1,37%. Pasien PPOK dengan ansietas dan depresi sebagian besar memiliki kualitas hidup kurang baik 28,57%. Pasien PPOK yang tidak mengalami ansietas dan depresi memiliki kualitas hidup baik sebesar 71,23% sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kejadian ansietas dan atau depresi dengan kualitas hidup pasien PPOK ($P= 0,005$) yang dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hubungan Kejadian Ansietas dan/atau Depresi terhadap Kualitas Hidup Pasien PPOK

Variabel	Kualitas Hidup		P
	Kurang Baik	Baik	
Ansietas	6 (21,43)	17 (23,29)	0,005
Depresi	0 (0)	1 (1,37)	
Ansietas dan Depresi	8 (28,57)	3 (4,11)	
Tidak Ansietas Tidak Depresi	14 (50)	52 (71,23)	
Total	28 (100)	73 (100)	

Pada grup populasi PPOK D didapatkan lebih dari setengah subjek yang diteliti mengalami ansietas 52,18%, depresi 100%, ansietas dan depresi 90,91% dan tidak mengalami ansietas dan depresi 42,42%. Hasil uji statistik didapatkan tidak terdapat hubungan grup populasi PPOK dengan ansietas dan/atau depresi ($P=0,317$). Pasien PPOK grup populasi D sebagian besar memiliki kualitas hidup kurang baik 82,14% dan terdapat hubungan antara grup populasi PPOK dengan kualitas hidup ($P=0,001$) (Tabel 5).

Tabel 2. Faktor Karakteristik yang Berhubungan dengan Kejadian Ansietas dan/ atau Depresi pada PPOK

Faktor	Ansietas dan/atau Depresi				P
	Ansietas	Depresi	Ansietas & Depresi	Tidak Ansietas & Tidak Depresi	
Jenis Kelamin					
Laki-laki	18 (78,26)	1 (100)	5 (45,45)	60 (90,91)	0,002
Perempuan	5 (21,74)	0 (0)	6 (54,55)	6 (9,09)	
Pendidikan					
Pendidikan Dasar	18 (78,26)	1 (100)	9 (81,82)	44 (66,66)	0,667
Pendidikan Menengah	2 (8,70)	0 (0)	2 (18,18)	15 (22,73)	
Pendidikan Tinggi	3 (13,04)	0 (0)	0 (0)	7 (10,61)	
Status Ekonomi					
Sangat Tinggi	2 (8,70)	0 (0)	2 (18,18)	2 (3,03)	0,174
Tinggi	3 (13,04)	0 (0)	1 (9,09)	6 (9,09)	
Sedang	1 (4,35)	0 (0)	2 (18,18)	23 (34,85)	
Rendah	17 (73,91)	1 (100)	6 (54,55)	35 (53,03)	
Status Pernikahan					
Menikah	15 (65,22)	0 (0)	7 (63,64)	60 (90,91)	0,010
Tidak Menikah	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,52)	
Cerai/Meninggal	8 (34,78)	1 (100)	4 (36,36)	5 (7,57)	
Status Merokok					
Tidak Merokok	5 (21,74)	0 (0)	5 (45,45)	11 (16,67)	0,445
Merokok	1 (4,34)	0 (0)	1 (9,09)	6 (9,09)	
Bekas Perokok	17 (73,92)	1 (100)	5 (45,45)	49 (74,24)	
Indeks Brinkman					
Ringan	7 (30,44)	0 (0)	7 (63,64)	16 (24,24)	0,245
Sedang	2 (8,70)	0 (0)	1 (9,09)	7 (10,61)	
Berat	14 (60,86)	1 (100)	3 (27,27)	43 (65,15)	

Tabel 3. Angka Kejadian Ansietas dan/atau Depresi Pada Pasien PPOK Berdasarkan Derajat PPOK

Derajat PPOK	Ansietas N (%)	Depresi N (%)	Ansietas & Depresi N (%)	Tidak Ansietas & Tidak Depresi N (%)
I (Sangat berat)	7 (30,44)	0 (0)	4 (36,36)	11 (16,67)
II (Berat)	8 (34,78)	1 (100)	6 (54,55)	25 (37,88)
III (Sedang)	7 (30,44)	0 (0)	1 (9,09)	28 (42,42)
IV (Ringan)	1 (4,34)	0 (0)	0 (0)	2 (3,03)
Total	23 (100)	1 (100)	11 (100)	66 (100)

Tabel 5. Hubungan Grup Populasi PPOK terhadap Kejadian Ansietas dan/ atau Depresi serta Kualitas Hidup

Grup PPOK	Ansietas dan atau Depresi				P	Kualitas Hidup		P
	Ansietas	Depresi	Ansietas & Depresi	Tidak Ansietas & Tidak Depresi		Kurang Baik	Baik	
D	12(52,18)	1 (100)	10(90,91)	28 (42,42)	0,317	23(82,14)	28(38,37)	0,001
C	3(13,04)	0 (0)	0 (0)	8 (12,12)		0 (0)	11 (15,06)	
B	5(21,74)	0 (0)	1(9,09)	21 (31,82)		4 (14,29)	23 (31,51)	
A	3(13,04)	0 (0)	0 (0)	9 (13,64)		1 (3,57)	11(15,06)	

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini kami dapatkan usia rata-rata pasien PPOK adalah 65,54±9,99 tahun dengan usia termuda 43 tahun dan usia tertua 85 tahun. Penelitian Tze Pin di China tahun 2007 melaporkan bahwa usia pasien PPOK terbanyak adalah 73,5±8,5 tahun sedangkan penelitian Peian Lou di China tahun 2012 ditemukan pada usia 63,2 tahun dengan rentang usia 40 sampai 75 tahun.^{11,12} Gehan dkk di Mesir tahun 2014 menemukan pasien PPOK berada pada usia 59,35±10,09 tahun.¹³

Berdasarkan beberapa penelitian tersebut di atas didapatkan bahwa usia merupakan salah satu faktor risiko PPOK. Bertambahnya usia akan menyebabkan terjadi perubahan pada struktur anatomi paru, sistem pernapasan lain dan fisiologis paru yang berperan penting dalam respons terhadap infeksi saluran napas yang disebabkan karena sebagian besar pasien PPOK yang mengalami eksaserbasi disebabkan karena infeksi.^{13,14,15} Berdasarkan data yang ada didapatkan bahwa terdapat kecenderungan pasien PPOK pada usia

lebih awal akibat peningkatan penggunaan tembakau dengan riwayat mengkonsumsi rokok lebih dini.^{13,16}

Pasien PPOK lebih banyak ditemukan pada jenis kelamin laki-laki sebanyak 83,17% dan hasil ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Mohammad dkk di Mesir tahun 2012 sebesar 97,5%,¹⁷ Tzung dkk di Taiwan tahun 2013 sebesar 57%,¹⁸ Gehan dkk di Mesir tahun 2014 sebesar 95%,¹³ dan Hye young kwon dkk di Korea Selatan tahun 2016 sebesar 72,36%.¹⁹ Laki-laki memiliki peran sosial yang lebih tinggi sehingga lebih sering kontak dengan pajanan,^{12,13} tetapi pada saat ini didapatkan kecenderungan perempuan yang berasal dari lingkungan ekonomi rendah maupun tinggi.^{20,21}

Inga melaporkan bahwa perempuan memiliki kerentanan lebih tinggi terhadap efek merokok dan pajanan walaupun dalam skala rendah sehingga menyebabkan penurunan dan kerusakan paru lebih berat. Kerentanan ini tidak berhubungan dengan banyaknya jumlah batang rokok yang dihisap tetapi karena anatomis saluran napas perempuan lebih kecil.²¹

Pasien PPOK dalam penelitian ini sebagian besar berpendidikan tingkat dasar sebesar 71,29% yang disebabkan karena di Indonesia yang hanya mewajibkan pendidikan dasar hingga 9 tahun dan sebagian besar subjek penelitian tinggal di daerah pedesaan yang jauh dan sulit untuk akses pendidikan. Penelitian Mark dkk di *United States of America* (USA) tahun 2010 didapatkan bahwa subjek penelitian lebih banyak berpendidikan menengah 49%,²² penelitian Shah dkk di India tahun 2012 menemukan hasil pendidikan tinggi sebesar 63,64%.²³

Tingkat pendidikan memiliki pengaruh besar terhadap pengetahuan pasien terhadap bahaya merokok. Pendidikan tinggi diharapkan dapat mengetahui dampak bahaya merokok bagi kesehatan. Pola dan gaya hidup, tekanan individu dan faktor pajanan polusi di tempat kerja juga menjadi faktor yang mempengaruhi selain tingkat pendidikan.^{16,22,24}

Lebih dari setengah subjek penelitian memiliki status ekonomi rendah 58,42%. Penelitian ini juga

memiliki hasil yang sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Shah dkk di India tahun 2012 yaitu sebesar 64,46%.²³ Penelitian yang dilakukan oleh Mark dkk di USA tahun 2010 didapatkan hasil sebanyak 57% dengan status ekonomi sedang²² dan Tzung dkk di Taiwan tahun 2013 sebesar 52%.¹⁸ David dkk menyimpulkan bahwa sosial ekonomi yang rendah berhubungan dengan peningkatan risiko PPOK.²⁵

Negara dengan status sosial ekonomi rendah dan menengah memiliki pajanan debu dan asap lebih tinggi daripada negara sosial ekonomi tinggi yang disebabkan peraturan perundang-undangan tenaga kerja yang kurang ketat serta pelaksanaan undang-undang yang belum terkontrol.² Sebagian besar pasien PPOK dalam penelitian ini memiliki status pernikahan menikah sebesar 81,19% dan hasil penelitian ini sama dengan Gehan dkk di Mesir tahun 2014 sebesar 60%,¹³ penelitian Shah dkk di India tahun 2012 sebesar 81,82%,²³ dan penelitian Renee dkk di USA tahun 2012 yaitu sebesar 46,4%.¹⁶

Sebagian besar pasien PPOK adalah bekas perokok 71,29% dengan IB berat 60,40%. Penelitian Gehan dkk di Mesir tahun 2014 mendapatkan lebih banyak pada bekas perokok sebesar 47,5%.¹³ Mark Eisner dkk di USA tahun 2010 menemukan hasil yang tidak jauh berbeda antara perokok 45% dan bekas perokok 44%.²² Peian dkk di China tahun 2012 menemukan hasil lebih banyak pada perempuan tidak merokok 55,5% yang mungkin disebabkan karena faktor polusi udara dari pajanan bahan bakar biomass yang digunakan selama memasak dengan ventilasi udara tidak baik juga karena sebagai perokok pasif yang menghirup partikel dan gas berbahaya.^{2,6,26}

Faktor karakteristik yang berhubungan dengan kejadian ansietas dan/atau depresi pada PPOK adalah jenis kelamin ($P=0,002$) dan status pernikahan ($P=0,010$). Shah dkk tahun 2012 di India menemukan perempuan yang hidup sendiri lebih banyak mengalami depresi.²³ Schane dkk di USA tahun 2008 juga menemukan hal yang sama.²⁷

Perempuan lebih banyak mengeluh dan cenderung lebih rentan mengalami depresi serta

mengakui mengalami gejala depresi daripada laki-laki. Status pernikahan cerai atau meninggal akan menyebabkan kehidupan pernikahan tidak selaras. Stress terhadap kehidupan yang dijalani, tidak mampu mengatasi dan tidak ada tempat untuk berbagi cerita dapat merupakan salah satu penyebab ansietas dan/atau depresi.^{18,23} Dukungan keluarga, teman, pelayanan kesehatan serta membangun hubungan baik antara pasien dan petugas kesehatan sehingga pasien dapat merasa lebih nyaman dan memberikan respon positif terhadap pengobatan yang diberikan.

Sejumlah 101 pasien PPOK yang diteliti didapatkan angka kejadian ansietas 23 orang (22,77%), depresi 1 orang (0,99%), ansietas dengan depresi 11 orang (10,89%) dan pasien PPOK yang tidak mengalami ansietas maupun depresi adalah 66 orang (65,34%). Ansietas dan/atau depresi lebih banyak dijumpai pada pasien PPOK derajat berat. Shah dkk di India tahun 2012 dari 121 pasien PPOK dengan menggunakan *Hamilton Anxiety Scale* (HAS) dan *Becks Depression Inventory* (BDI) ditemukan ansietas 44 (36,37%) dan depresi 69 orang (57,02%).²³ Peian Lou dkk di China dari 1100 pasien PPOK dengan menggunakan *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) ditemukan angka kejadian ansietas (18,3%) dan depresi (35,7%).¹²

Ansietas dan depresi merupakan penyakit komorbid atau penyerta yang sering terjadi pada pasien PPOK. Perbedaan angka kejadian pada berbagai penelitian dapat dikarenakan perbedaan metode penelitian, cara mendiagnosis dan alat uji tapis yang digunakan. Dalam penelitian ini kami menggunakan DASS yang berfokus pada masalah gangguan emosional seperti ansietas, depresi dan tekanan.^{4,28}

Ansietas dan depresi merupakan salah satu efek ekstra paru yang sering timbul pada pasien PPOK dan dapat berhubungan dengan gangguan pernapasan.^{2,29} Ansietas pada PPOK memiliki hubungan yang bermakna dengan rendahnya tekanan oksigen di arteri (PaO_2) terutama pada nilai PaO_2 60-80 mmHg. Pasien PPOK dengan hipoksemia akan mengaktifkan saraf simpatis perifer. Pasien PPOK mengalami perasaan tidak mampu

untuk bernapas dan menghirup napas yang cukup sehingga menimbulkan rasa panik. Perasaan cemas ini akan membuat pasien PPOK berusaha bernapas lebih kuat dan cepat.¹³

Ketergantungan nikotin juga dapat menyebabkan ansietas dan depresi pada PPOK. Angka depresi yang tinggi pada perokok disebabkan pasien yang berusaha berhenti merokok sering meningkatkan konsumsi kafein sehingga menimbulkan agitasi dan meningkatkan denyut jantung yang dapat menyebabkan ansietas dan gejala panik.^{16,24}

Pasien PPOK dengan ansietas masih memiliki kualitas hidup baik sebesar 23,29%, pasien PPOK dengan ansietas dan depresi memiliki kualitas hidup kurang baik sebesar 28,57%. Pada penelitian ini terdapat hubungan antara kejadian ansietas dan/atau depresi dengan kualitas hidup pasien PPOK ($P=0,005$), dimana Pasien PPOK dengan ansietas dan/atau depresi berisiko lebih tinggi memiliki kualitas hidup kurang baik. Mark dkk di USA tahun 2014 menemukan pasien PPOK dengan ansietas lebih sering mengalami eksaserbasi dan apabila dilakukan uji jalan 6 menit maka akan didapatkan jarak yang ditempuh dalam 6 menit lebih sedikit.²²

Antoinette dkk di Netherland tahun 2012 menjelaskan bahwa ansietas dan depresi pada pasien PPOK tidak hanya mempengaruhi kualitas hidup tetapi juga respon pengobatan.³⁰ Pengukuran kualitas hidup sangat penting untuk mengevaluasi proses penyakit. Keterbatasan aktivitas fisis pada pasien PPOK akan mempengaruhi kualitas hidup dan perubahan pola napas yang dapat menyebabkan pasien PPOK menjadi cemas, panik dan mengurangi aktivitas fisis karena khawatir menjadi sesak napas kembali yang kemudian akan berakhir dengan frustrasi.¹⁸

Ansietas dan/atau depresi serta kualitas hidup kurang baik lebih banyak ditemukan pada PPOK grup populasi D. Terdapat hubungan antara grup populasi PPOK dengan kualitas hidup. Lauren dkk menyimpulkan terdapat hubungan ansietas dengan eksaserbasi PPOK melalui jalur aktivasi hipotalamus-pituitari-adrenal dengan peningkatan

respon inflamasi sistemik menyebabkan kepercayaan diri yang rendah dan berlanjut pada perawatan diri kurang baik.

Pasien PPOK grup D sebagian besar sering mengalami eksaserbasi dan tidak mampu lagi melakukan aktivitas serta lebih sering menggunakan terapi oksigen jangka panjang yang membuat pasien PPOK merasa rendah diri, tidak ada fungsi hidup yang lambat laun akan timbul depresi. Penelitian ini memiliki keterbatasan. Pertama, peneliti tidak meneliti hubungan derajat ansietas dan depresi dengan derajat PPOK. Kedua, tatalaksana pasien PPOK dengan ansietas dan/atau depresi memerlukan kerjasama antara bagian Paru dengan kedokteran jiwa.

KESIMPULAN

Karakteristik dasar pasien PPOK adalah umumnya laki-laki dengan usia rata-rata 65,54±9,99 tahun, tingkat pendidikan dasar, status ekonomi rendah, menikah, bekas perokok dan IB berat. Faktor karakteristik yang berhubungan dengan kejadian ansietas dan atau depresi adalah jenis kelamin dan status pernikahan. Kejadian ansietas dan/atau depresi dapat terjadi pada semua derajat PPOK terutama PPOK derajat berat. Terdapat hubungan kejadian ansietas dan/atau depresi dengan kualitas hidup pasien PPOK. Pasien PPOK dengan ansietas dan/atau depresi berisiko lebih tinggi memiliki kualitas hidup kurang baik. Angka kejadian ansietas dan/atau depresi serta kualitas hidup kurang baik banyak terdapat pada grup populasi D. Terdapat hubungan antara populasi grup D dengan kualitas hidup. Uji tapis ansietas dan depresi pada pasien PPOK perlu dilakukan agar dapat ditatalaksana lebih baik sehingga dapat memperbaiki kualitas hidup. Tatalaksana pasien PPOK dengan ansietas dan/atau depresi akan dilanjutkan kolaborasi dengan bagian kedokteran jiwa.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2017 Updated). GOLD. 2017.
2. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370;765-73.
3. Pooler A, Beech R. Examining the relationship between anxiety and depression and exacerbations of COPD which result in hospital admission: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:315-30
4. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, et al. Anxiety and Depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest*. 2008;134(4):1-24
5. Elassal G, Elsheikh M, Gawad AAZ. Assessment of depression and anxiety symptoms in chronic obstructive pulmonary disease patients: A case control study. *Egypt J Chest Dis Tubercul*. 2014;63:575-82
6. Yohannes AM. Management of anxiety and depression in patients with COPD. *Expert Rev Resp Med*. 2008;2(3):337-47
7. Amin M, Yunus F, Antariksa B, Djajalaksana S, Wiyono WH, Sutoyo DK, dkk. PPOK Diagnosis dan Penatalaksanaan. Jakarta: PDPI;2016. p:1-78
8. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, Kenning C, Knopp J, Garrett C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta analysis. *Plos One*. 2013;8(4):1-22.
9. Lou P, Zhu Y, Chen P, Zhang P, Yu J, Zhang N, et al. Prevalence and correlations with depression, anxiety, and other features in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease in China: a cross-sectional case control study. *BMC Pulm Med*. 2012;12(53):1-9.
10. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Carveley P et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):532-55

11. NgP Tze, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status and quality of life. *Arch Intern Med* 2007;167(1):60-7.
12. Lou P, Zhu Y, Chen P, Zhang P, Yu J, Zhang N, et al. Prevalence and correlations with depression, anxiety, and other features in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease in China: a cross-sectional case control study. *BMC Pulm Med*. 2012;12(53):1-9.
13. Elassal G, Elsheikh M, Gawad AAZ. Assessment of depression and anxiety symptoms in chronic obstructive pulmonary disease patients: A case control study. *Egypt J Chest Dis Tubercul*. 2014;63:575-82.
14. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging*. 2006;1(3):253-60.
15. Meyer KC. Aging. In: Goodwin RD, Lavoie KL, editors. *Proceedings of the American Thoracic Society*. America: American Thoracic Society. 2005;2:433-9.
16. Goodwin RD, Lavoie KL, Lemeshow AR, Jenkins E, Brown ES, Fedoronko DA. Depression, anxiety, and COPD: The unexamined role of nicotine dependence. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(2):176-83.
17. Zamzam MA, Azab NY, Wahsh RAE, Ragab AZ, Allam EM. Quality of life in COPD patients. *Egypt J Chest Dis Tubercul*. 2012;61:281-9.
18. Tsai TY, Livneh H, Lu MC, Tsai PY, Chen PC, Sung FC. Increased risk and related factors of depression among patients with COPD: a population based cohort study. *BMC Public Health*. 2013;13(976):1-7.
19. Kwon HY, Kim E. Factors contributing to quality of life in COPD patients in South Korea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:103-9.
20. Han MK, Postma D, Mannino DM, Giardino ND, Buist S, Curtis JL, et al. Gender and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Why it matters. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12): 1179-84.
21. Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, Demeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men. *Thorax*. 2010;65:480-6.
22. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, Katz PP, Sanchez G, Iribarren C, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax*. 2010;65:229-34.
23. Waseem SMA, Hossain M, Azmi SA, Rizvi SAA, Ahmad Z, Zaidi SH. Assessment of anxiety and depression in COPD patients-A pilot study. *Curr Neurobiol*. 2012;3(2):112-6.
24. Xu W, Collet JP, Shapiro S, Lin Y, Yang T, Platt RW, et al. Independent effect of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:913-20.
25. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low income and middle income countries. *Lancet Respir Med*. 2015;3(2):159-70.
26. Romieu I, Riojas-Rodriguez H, Marron-Mares AT, Schilman A, Perez Padilla R, Masera O. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(7):649-56.
27. Schane RE, Woodruff PG, Dinno A, Covinsky KE, Walter LC. Prevalence and risk factors for depressive symptoms in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *J Gen Intern Med* 23(11):1757-62.
28. National Institute for Health and clinical excellence (NICE). Depression in adults with a chronic physical health problem: treatment and management. NICE clinical guidelines. 2013;91:1-27.
29. Pumar MI, Gray CR, Walsh JR, Yang IA, Rolls TA, Ward DL. Anxiety and depression-important psychological comorbidities of COPD. *J Thorac Dis*. 2014;6(11):1615-31.
30. Pommer AM, Pouwer F, Denollet J, Pop VJM. Managing co-morbid depression and anxiety in

primary care patients with asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trails*.2012;13:6:1-7.

Hiperkoagulasi pada Kanker Paru

Annisa Dian Harlivasari, Elisna Syahrudin

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

Abstrak

Hiperkoagulasi dengan manifestasi klinis tromboemboli vena (VTE) menjadi komplikasi dari keganasan yang angka kejadiannya terus meningkat beberapa tahun terakhir. Kejadian VTE dicetuskan oleh berbagai macam jalur yang didominasi oleh tissue factor (TF). Kondisi VTE dapat mempengaruhi mortalitas dan menjadi penyebab kematian pada pasien kanker. Lebih jauh lagi, data terbaru menunjukkan bahwa aktivasi sistem koagulasi berhubungan biologis tumor, faktor pejamu dan terapi kanker terutama anti-angiogenesis. Status hiperkoagulasi dihubungkan dengan prognosis pasien kanker paru, termasuk yang mendapatkan kemoterapi sistematis. (*J Respir Indo 2019; 39(2): 130-9*)

Kata kunci: Hiperkoagulasi, kanker paru, tissue factor (TF), tromboemboli vena, keganasan.

Hypercoagulation in Lung Cancer

Abstract

Hypercoagulation with a clinical manifestation of Venous Thromboembolism (VTE) is a frequent complication of malignancy whose incidence has increased markedly these recent years. The occurrence of VTE is likely to be triggered by multiple pathways dominated by tissue factor (TF). The VTE itself can directly lead to patient mortality and becoming the cause of death in cancer patients. Furthermore, emerging data suggest that activation of coagulation in malignancy is integrally linked with tumor biology, host associated and cancer treatment particularly with anti-angiogenesis. The clinical hypercoagulable state is linked with prognosis in patients with lung cancer, including patients receiving systemic chemotherapy. (*J Respir Indo 2019; 39(2): 130-9*)

Keywords: Hypercoagulation, lung cancer, tissue factor (TF), venous thromboembolism (VTE), malignancy.

Korespondensi: Elisna Syahrudin

Email: elisna2002@gmail.com

PENDAHULUAN

Hubungan antara kanker dan trombosis telah lama diketahui. Berbagai penelitian menyatakan bahwa semua jenis kanker meningkatkan aktivitas koagulasi.¹ Interaksi sel kanker dengan sistem hemostasis diamati oleh klinisi asal Perancis bernama Armand Trousseau yang memperoleh hubungan antara kanker lambung dengan trombosis vena pada tahun 1865.^{2,3} Pengetahuan terhadap sistem molekular dan biologi sel akan memberikan pemahaman secara biomolekular antara sel tumor dan sistem hemostasis. Berdasarkan data dari Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUI-RSUP Persahabatan, angka kasus baru kanker paru meningkat lebih dari lima kali lipat dalam 10 tahun terakhir, dan sebagian besar pasien datang pada stage lanjut (IIIB/IV). Pasien kanker paru kasus baru yang berobat di RSUP Persahabatan mencapai lebih dari 1000 kasus per tahun.^{2,3}

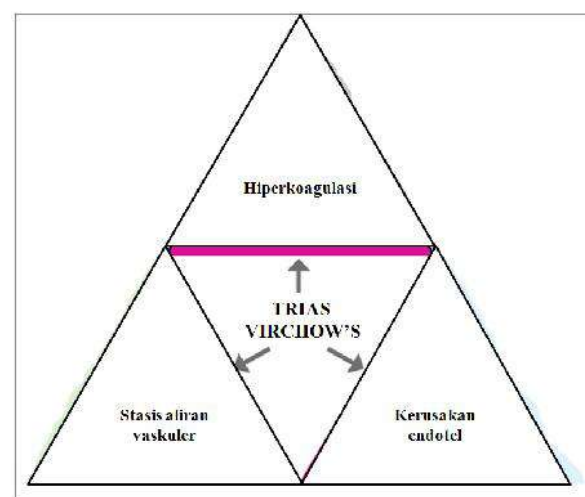
Prevalens *venous thromboembolism* (VTE) sebagai salah satu penyebab kematian cukup tinggi pada pasien kanker paru adalah sebanyak 28% dibandingkan dengan jenis kanker lain.^{1,4,5} Pembentukan trombus pada keganasan terjadi melalui predisposisi inflamasi dan nekrosis oleh sel tumor yang melepaskan protein akut, metabolisme protein abnormal dan kelainan vaskular.⁴ Risiko tromboemboli bertambah dengan kerusakan endotelial pembuluh darah dan stimulasi agen prokoagulan. Penemuan anti kanker terbaru terutama agen antiangiogenesis diperkirakan turut berperan dalam meningkatkan komplikasi perdarahan, pemakaian anti koagulan jangka panjang dan penundaan kemoterapi.^{6,7}

Insiden VTE pertahun pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi adalah 10,9%.² Faktor risiko lain yang menyertai VTE pada kanker adalah pasca kemoterapi. Kemoterapi meningkatkan risiko VTE sebesar enam kali lipat dan VTE berulang sebesar dua kali lipat.^{6,7} Insiden tertinggi VTE terjadi pada periode setelah terdiagnosis kanker dan mortalitas tertinggi terjadi pada satu tahun setelah diagnosis.² Kondisi VTE pada pasien kanker menjadi faktor prediksi negatif terhadap kesintasan

dan meningkatkan mortalitas 2-8 kali.⁸ Hiperkoagulasi yang terungkap oleh otopsi menjadi salah satu penyebab kematian kanker paru berupa emboli paru.^{9,10} Saat ini masih perlu dikembangkan deteksi trombosis yang efektif, aman dan terjangkau.¹¹

PATOFISIOLOGI HIPERKOAGULASI

Hemostasis berasal dari bahasa Yunani, *haeme* berarti darah dan *stasis* berarti berhenti. Keseimbangan *thrombohaemorrhagic* dipertahankan oleh tubuh melalui interaksi kompleks antara koagulasi dan fibrinolitik. Proses koagulasi dipengaruhi faktor inhibisi yang menjaga status pembekuan menjadi trombus. Hemostasis ini akan terganggu apabila aktivitas prokoagulan meningkat atau penghambat koagulan menurun.¹² Pada tahun 1980 konsep trombosis telah diperkenalkan melalui trias Virchow yang diilustrasikan di Gambar 1. Faktor yang mempengaruhi trombosis berupa kerusakan endotel, stasis aliran vaskular dan aktivitas pro koagulan.¹³ Hemostasis primer terbentuk dari interaksi antara trombosit, pembuluh darah dan *protein adhesive* sehingga menjadi sumbat trombosit (*platelet plug*). Cedera pada vaskular dan kelainan trombosit menjadi dasar abnormalitas pada hemostasis primer.¹²

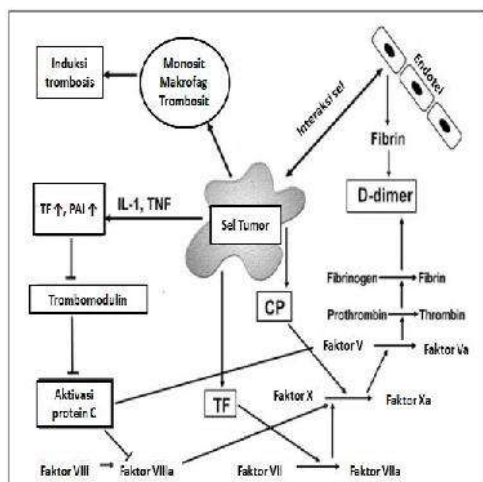


Gambar 1. Patogenesis Triad Virchow¹⁴

Hemostasis saling berhubungan dengan koagulasi berupa aktivasi enzim-enzim yang berada dalam rangkaian reaksi berurutan yang dikenal sebagai kaskade koagulasi. Prokoagulan dan

antikoagulan diproduksi dalam hepar kecuali faktor III, IV dan VIII. Protein tersebut dipengaruhi oleh vitamin K, defisiensi vitamin K atau pemberian antagonis vitamin K yang mengarah ke proses antikoagulasi. Faktor III dan *tissue factor* (TF) sebagai komponen prokoagulan terdapat di jaringan dan fibroblast.¹² Sitokin inflamasi, TF dan trombosit mendominasi sebagai prokoagulan yang dihasilkan oleh sel tumor. Komponen ini akan teraktivasi apabila terdapat cedera dinding vaskular.¹⁵

Aktivasi TF terjadi akibat cedera fisis dan cedera fungsional seperti hipoksia, sepsis, keganasan dan inflamasi. Kaskade koagulasi secara garis besar dibagi menjadi 2 kelompok besar yaitu jalur ekstrinsik dan instrinsik. Pada jalur ekstrinsik, hemostatis diperantarai oleh plasma dan teraktivasi oleh TF. Pada keadaan normal, endotel vaskular akan meminimalisasi kontak antara TF dengan faktor koagulan. Cedera vaskular akan menginduksi TF untuk berikatan dengan faktor VIIa dan kalsium. Faktor X akan teraktivasi menjadi faktor Xa. Jalur intrinsik terjadi paralel melalui aktivasi trombin dan faktor XII. Trombin memperantarai pembentukan fibrin. Tujuan pembentukan fibrin adalah menstabilkan bekuan darah sebagai hemostasis sekunder.^{12,16}



Ket: TF = *tissue factor*, PAI = *plasminogen activator inhibitor*,
IL-1 = *Interleukin-1*, TNF = *tumor necrosis factor*,
CP = *cancer procoagulan*.

Gambar 2. Mekanisme induksi hiperkoagulasi oleh sel kanker¹⁷

Patofisiologi trombosis terkait kanker masih belum dipahami sepenuhnya. Kondisi hiperkoagulasi

pada kanker melibatkan mekanisme kompleks berupa interaksi antara sel kanker, pejamu dan sistem koagulasi tubuh. Peningkatan bermakna yang cukup besar pada nilai TF plasma dan faktor VIIa menunjukkan jalur ekstrinsik lebih mendominasi dibandingkan jalur intrinsik karena faktor XIIa meningkat sedikit.^{2,18} Sitokin inflamasi, TF dan trombosit akan mengaktivasi sistem koagulasi akibat sinyal yang diberikan sel tumor. Produksi pro-koagulan, fibrinolitik dan aktivitas pro-agregasi akan terinduksi akibat pelepasan sitokin pro-inflamasi dan pro-angiogenik. Interaksi antara vaskular pejamu dan sel darah turut bekerja mendukung molekul adhesi.² Jalur koagulasi utama yang berperan adalah sebagai berikut:¹⁹⁻²¹

Gangguan Koagulasi dan Fibrinolitik

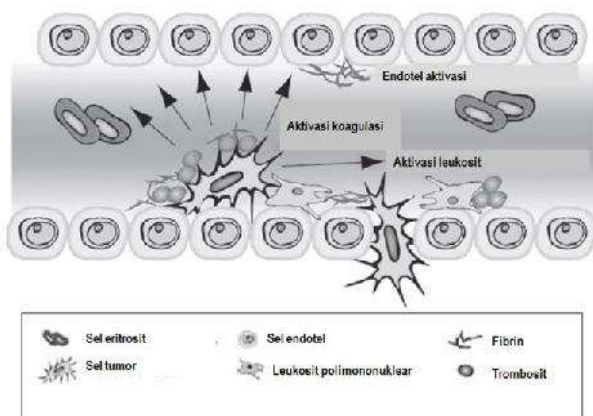
Gangguan koagulasi terdeteksi hampir 50% pada seluruh pasien kanker dan 90% pada kasus metastasis. Aktivasi sistem koagulasi menghasilkan trombin dan fibrin. Keseimbangan antara prokoagulasi dan fibrinolitik dapat terdeteksi melalui fragmen dan kompleks trombin dengan mengamati *prothrombin time* (PT), *activated prothrombin time* (APTT) dan D-Dimer. Aktivitas D-Dimer sebagai produk degradasi fibrin meningkat. Hal ini menunjukkan aktivitas fibrinolitik sedang aktif. Inhibisi fibrinolisis terhambat akibat penurunan produksi protease fibrinolitik seperti *tissue-type plasminogen activator* (tPA) dan *urokinase-type plasminogen activator* (uPA) atau peningkatan penghambatnya yaitu *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1).

Mekanisme Protrombotik Sel Tumor

Faktor prokoagulan yang diperkirakan berperan besar pada keganasan adalah TF. Aktivator utama ini berada dalam kaskade koagulasi dengan hasil akhir transformasi protombin menjadi trombin yang ditunjukkan pada Gambar 2. Sebagian besar sel tumor mengaktifkan sistem koagulasi melalui hiperekspresi molekul prokoagulan seperti TF. Pada keadaan normal, ekspresi TF terjadi akibat terinduksi oleh sitokin inflamasi atau lipopolisakarida bakteri. Ekspresi TF oleh sel tumor muncul secara spontan dan masif sehingga memicu hiperkoagulasi.

Aktivasi Sitokin

Respon fisiologis oleh antigen tumor selain melepaskan sitokin pro inflamasi seperti *interleukin-1* (IL-1) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) juga mengekspresikan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Sitokin VEGF bersifat kemotaktik bagi makrofag sebagai penginduksi TF. Sintesis dan regulasi VEGF, sel tumor serta vaskular saling berkaitan membentuk inflamasi, trombotik dan pertumbuhan tumor. Sitokin VEGF berperan dalam neovaskularisasi dan migrasi jauh sel tumor (metastasis). Proses ini terjadi akibat perubahan permeabilitas endotel yang memberikan peluang migrasi sel tumor ke sirkulasi sistemik.²¹



Gambar 3. Interaksi sel tumor dalam vaskular.¹⁹

Interaksi Antar Sel

Sel tumor secara langsung dan tidak langsung menyebabkan migrasi sel mononuklear dan polimorfonuklear, pelepasan enzim protease serta radikal bebas. Hal ini menginduksi interaksi antara sel endotel, leukosit dan trombosit. Kumpulan sel ini membentuk koagulasi lokal dan formasi trombus. Peningkatan permeabilitas memberi peluang sel tumor menginvasi vaskular. Mekanisme trombogenesis pada pasien kanker terjadi melalui proses multipel dan kompleks membentuk molekul prokoagulasi. Hal ini dapat terjadi secara langsung maupun tidak langsung dari induksi respon inflamasi.¹

Komplikasi trombotik pada pasien kanker dapat melibatkan vaskular baik arteri, vena dan kapiler. Kondisi VTE pada pasien kanker memiliki manifestasi klinis berupa trombotik vaskular berupa *deep vein thrombosis* (DVT), *pulmonary*

embolism (PE), trombotik arteri, endokarditis trombotik non-bakteri, tromboflebitis superfisial dan *catheter-related thrombosis*.² Kondisi VTE dan komplikasi trombotik menjadi penyebab kedua mortalitas pada kanker.² Zhang dkk mendapatkan kejadian VTE sebesar 13,2% yang terdiri dari 6,2% DVT, 4,9% PE serta 2,1% berupa DVT dan PE.²² Kanker paru termasuk dalam kelompok keganasan ini berdasarkan studi meta-analisis oleh Horsted dkk yang menyatakan bahwa estimasi kejadian trombotik vaskular sebesar 4-20% pada pasien kanker paru. Hal ini menyebabkan risiko kejadian lima kali lipat dibandingkan populasi umum.²

FAKTOR RISIKO HIPERKOAGULASI

Berbagai faktor risiko berperan dalam proses hiperkoagulasi. Pada pasien kanker paru faktor risiko trombotik secara umum yang ditunjukkan oleh Gambar 3. Terdapat karakteristik yang dapat menjadi faktor predisposisi untuk pembentukan tromboemboli. Pemahaman pada faktor risiko akan membantu identifikasi kelompok risiko tinggi pada kanker paru dalam menegakkan diagnosis dan tatalaksana. Faktor risiko hiperkoagulasi ini diamati dari pasien kanker paru oleh berbagai penelitian dan ditemukan kemaknaan sebagai pencetus tromboemboli. Hal ini dibagi menjadi beberapa bagian yaitu:

Karakteristik Pasien

Kecenderungan hiperkoagulasi dipengaruhi oleh faktor pejamu dan komorbid. Faktor usia, jenis kelamin perempuan serta ras Afrika-Amerika lebih berisiko terjadi hiperkoagulasi. Terdapat penelitian yang mendapatkan usia >65 tahun memiliki risiko kejadian VTE walaupun ada penelitian lain mendapatkan hasil yang tidak bermakna. Jenis kelamin perempuan diperkirakan berhubungan dengan produksi hormon sebagai prokoagulan.²³ Beberapa studi menunjukkan bahwa kejadian VTE meningkat berhubungan dengan komorbid pasien. Penyakit komorbid yang menyertai seperti infeksi, penyakit ginjal, penyakit paru kronik, anemia, mutasi faktor protrombotik dan riwayat trombotik menambah kecenderungan risiko VTE pada pasien kanker.⁶

Berbagai kondisi penyerta tersebut dapat menimbulkan aktivasi koagulasi melalui berbagai mekanisme. Pada usia tua cenderung terjadi peningkatan berbagai faktor koagulasi. Pada sepsis terjadi pelepasan TF dan penghambatan antikoagulan alamiah, sedangkan pada disfungsi hati terjadi kegagalan membersihkan faktor pembekuan yang teraktivasi serta berkurangnya antikoagulan alamiah. Pasien dengan imobilisasi juga terjadi stasis vena sehingga mengalami hambatan dilusi dan pembersihan faktor pembekuan yang teraktivasi serta kerusakan hipoksik sel endotel yang dapat mengaktifkan faktor pembekuan.²⁴

Perlukaan pembuluh darah akibat trauma juga dapat menimbulkan aktivasi koagulasi.²⁴ Pada keadaan sepsis dan gangguan fungsi hati terjadi pelepasan faktor pro koagulasi, inhibisi antikoagulan alamiah dan hambatan bersihan faktor pembekuan yang teraktivasi.²⁵ Imobilisasi pada tirah baring lama selama rawat inap akan mengalami stasis vaskular sebagai faktor yang memperberat koagulasi.²⁶ Trombositosis yang terjadi akibat stimulasi *bone marrow-stimulating cytokine* seperti IL-1, IL-6 dan *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) mencetuskan agregasi yang bersifat koagulan.¹⁹

Karakteristik kanker

Calleias dkk mendapatkan data bahwa kanker urogenital, kolorektal dan kanker paru menjadi kelompok keganasan dengan kejadian tromboemboli terbanyak. Studi lain oleh de Meis dkk menggunakan komponen sistem koagulasi untuk mengukur angka kesintasan terhadap pasien adenokarsinoma paru mendapatkan nilai D-Dimer meningkat walaupun tidak bermakna secara statistik.²⁶ Chew dkk mendapatkan bahwa insidens VTE pada pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dan kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) terjadi 3% dalam waktu 1 tahun.²⁷

Pada penelitian yang dilakukan di RS Dharmais dan RS Cipto Mangunkusumo pada tahun 2005 pada KPKBSK didapatkan kecenderungan peningkatan kejadian hiperkoagulasi pada kelompok *stage IV*. Kelompok yang mendapat terapi antikanker dan hubungan antara jenis kanker

dengan hiperkoagulasi tidak ditemukan.²⁴

Penelitian kohort oleh Chew dkk mendapatkan bahwa kejadian tromboemboli pada jenis adenokarsinoma lebih bermakna dibandingkan karsinoma sel skuamosa (KSS) dan KPKSK. Adenokarsinoma penghasil musin meningkatkan produksi faktor prokoagulan mengaktifkan trombosin membentuk mikrotrombi dalam sirkulasi kapiler.²⁷ Hal ini dilaporkan dalam sebuah studi dengan otopsi bahwa PE lebih sering ditemukan pada jenis adenokarsinoma sedangkan pada KSS yang letaknya sentral akan terjadi invasi pembuluh darah besar dengan manifestasi perdarahan.⁹ Sato dkk mendapatkan bahwa ekspresi TF meningkat tinggi diikuti oleh IL-1 dan TNF- α pada sel kanker adenokarsinoma sehingga turut berkontribusi pada kejadian DVT dan PE.³

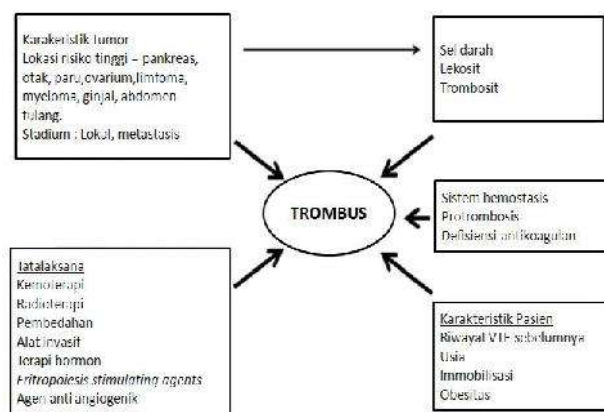
Tatalaksana kanker

Insidens tromboemboli meningkat lebih besar pada kemoterapi, pembedahan dan radioterapi. Insidens tromboemboli pada kanker paru *stage* lanjut dan metastasis tidak selalu berkorelasi dengan *stage* pasien. Insidens trombosis pada kanker paru dievaluasi oleh Kadlec dkk menunjukkan sumber VTE berasal dari ekstremitas bawah (49,7%) dan vena kava superior (5,11%) pasca-pemasangan katula kemoterapi atau akses vena perifer.⁸ Rentang waktu kejadian VTE yang diamati oleh White dkk meningkat dalam 1 tahun pasca-diagnosis kanker dengan kejadian terbanyak 4 bulan. Sebagian besar diagnosis VTE ditemukan tidak bergejala dan insidensial.²⁷

Penelitian Eppy dkk menunjukkan bahwa pasien kanker yang dikemoterapi lebih sering mengalami hiperkoagulasi dibandingkan dengan radioterapi dan apabila jenis terapi dibandingkan maka pemberian kemoterapi memberikan kemaknaan.²⁴ Pemberian kemoterapi dan radioterapi dapat menimbulkan hiperkoagulasi melalui produksi sitokin prokoagulan dari sel tumor yang nekrosis serta cedera pada endotel pembuluh darah.⁸ Kecenderungan peningkatan kejadian hiperkoagulasi sejalan dengan pemberian terapi antikanker. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa sebagai terapi

kanker seperti kemoterapi, radioterapi atau pembedahan akan meningkatkan risiko hiperkoagulasi melalui sifat trombogenesis. Kejadian hiperkoagulasi yang diamati yaitu *stage IV* memiliki risiko 1,27 kali, pemberian terapi antikanker berisiko 6,53 kali dan kemoterapi berisiko 4 kali dibandingkan radioterapi.²⁴

Perkembangan terapi kanker paru mencapai era terapi target pada berupa *tyrosine kinase inhibitor* (TKI) dengan erlotinib serta gefitinib dan inhibisi neoangiogenesis pada *vascular epidermal growth factor* (VEGF) dengan bevacizumab. Beberapa studi klinis mengamati penggunaan penghambat VEGF meningkatkan kejadian VTE bahkan perdarahan tetapi kebermaknaan masih belum dapat diperoleh karena jumlah sampel yang sedikit.⁸ Perhatian khusus dapat diberikan kepada penggunaan kombinasi penghambat VEGF dengan kemoterapi yang menambah peluang kejadian tromboemboli.^{8,24}



Gambar 4. Faktor risiko trombosis terkait kanker.²⁵

MANIFESTASI KLINIS

Pendekatan secara klinis dan pemeriksaan penunjang perlu dilakukan untuk menentukan diagnosis trombosis. Sebagian pasien datang dengan keluhan dan dapat pula tidak bergejala.^{27,28} Penegakan diagnosis hiperkoagulasi pada kanker masih banyak diperdebatkan. Pemeriksaan panel koagulasi berupa peningkatan plasma D-Dimer menjadi penanda aktivitas pembentukan trombus yang telah terdegradasi oleh plasmin. Nilai D-Dimer belum menjadi penanda yang spesifik pada kanker karena sel tumor berinteraksi dengan berbagai prokoagulan

lain. Berdasarkan data tersebut apabila ditemukan manifestasi klinis tromboemboli vena seperti DVT dan PE maka baku emas penegakan diagnosis adalah berdasarkan pencitraan.²⁹ Sebuah penilaian yang dapat digunakan memprediksi VTE pada pasien yang akan menjalani kemoterapi dikembangkan oleh Khorana dkk menggunakan parameter klinis dan laboratorium yang ditunjukkan pada Gambar 5.^{11,30}

Karakteristik pasien		Skor risiko
Jenis kanker		
Risiko sangat tinggi (abdomen, pankreas)		2
Risiko tinggi (paru, limfoma, ginekologi, testis, urologi)		1
Trombosit prekemoterapi > 350.000/uL		1
Hemoglobin < 10 g/L atau penggunaan eritrosit growth factors		1
Lekosit prekemoterapi > 11.000/uL		1
IMT > 35 kg/m ²		1
Skor	Kategori	Risiko VTE
0	Rendah	0,3-0,8%
1-2	Sedang	1,8-2,1%
≥ 3	Tinggi	6,7-7,1%

Gambar 5. Skor prediksi risiko VTE^{6,14}

Risiko tinggi kejadian VTE apabila didapatkan skor ≥ 3 . Faktor risiko yang telah dibentuk dapat mengidentifikasi pasien kanker yang berisiko tinggi untuk kejadian tromboemboli dengan menggabungkan beberapa variabel klinis dan laboratorium. Skor risiko VTE ini diperoleh dari kohort 2.701 pasien yang kemudian divalidasi pada 1.365 pasien. Angka kejadian VTE pada kategori risiko rendah 0,3-0,8%, pada kategori risiko sedang 1,8-2% dan untuk kategori risiko tinggi sebesar 6,7-7,1%.³¹ Parameter yang digunakan memberikan spesifitas dan sensitivitas yang cukup baik untuk menilai risiko kejadian VTE termasuk dalam pertimbangan pemberian profilaksis.^{33,30}

Manifestasi klinis VTE yang biasa ditemukan berupa DVT dan PE. Pada DVT bekuan darah biasanya terjadi pada ekstremitas tetapi dapat juga ditemukan pada abdomen atau kranial. Gejala akan melibatkan organ terkait seperti kaki, pergelangan bahkan seluruh ekstremitas atas dan bawah berupa nyeri, edema, diskolorisasi kulit dan hangat. Pada PE terbentuk bekuan darah divaskular paru dengan gejala berupa sesak napas, nyeri dada, batuk/batuk darah dan peningkatan nadi.^{27,28} Armand Trousseau pada awal tahun 1865 mengungkapkan sindrom Trousseau berupa gejala klinis hiperkoagulasi yang

terjadi pada pasien keganasan. Hiperkoagulasi sangat umum ditemukan pada pasien kanker sehingga apabila ditemukan klinis DVT/PE pada pasien tanpa risiko yang nyata maka dapat dipikirkan sebuah gejala keganasan.²⁹

Del Conde dkk melaporkan nilai plasma TF pada kanker paru jenis *Giant cell carcinoma* dalam bentuk sindrom Trousseau meningkat 41 kali lipat dibandingkan pasien tanpa kanker. Beberapa penanda biologi lain seperti sitokin yang berperan berupa IL-1, TNF- α dan IL-6, atau prokoagulan kanker dan TF, meningkat sesuai dengan histopatologi kanker. Hal ini mendukung teori bahwa TF berasal dari sel kanker sebagai pencetus DVT dan PE.³³ Peningkatan IL-1 dan TNF- α memberikan perbedaan bermakna pada kejadian trombotik. Peningkatan fibrinogen dan faktor VIII menjadi faktor risiko trombotik.³³ Trombotik menjadi faktor prognostik dan kesintasan yang menurun pada pasien kanker paru.²⁶

Penelitian yang dilakukan di RS Persahabatan tahun 2014 oleh Majidiah dkk insidens DVT terjadi pada jenis kanker paru adenokarsinoma (57,7%) dan terdapat hubungan yang bermakna dengan peningkatan nilai D-Dimer >500. Proporsi kejadian DVT mencapai 23,1% menggunakan penapisan skor Wells.³⁴ Gambaran hiperkoagulasi pada KPKBSK mendapatkan kelainan hemostasis berupa pemendekan PT (7,4%), peningkatan aktivitas protrombin (33,3%), penurunan INR (51,9%), pemendekan aPTT (22,2%), dan peningkatan D-dimer (55,6%). Kejadian hiperkoagulasi cenderung lebih tinggi pada kelompok pasien dengan stage IV (OR 1,27), kelompok yang mendapat terapi antikanker (OR 6,53) dan kelompok dengan kondisi penyerta (OR 1,66). Tidak didapatkan kecenderungan peningkatan kejadian hiperkoagulasi pada kelompok dengan jenis sito/histopatologi adenokarsinoma (OR 0,50).^{24,35}

TATA LAKSANA

Terapi Inisial

Penanganan VTE bertujuan mengurangi morbiditas, mortalitas dan meningkatkan kualitas hidup. Pilihan standar terhadap VTE terdiri atas *low molecular weight heparin* (LWMH) atau *unfractionated heparin* (UFH) dilanjutkan dengan antikoagulan oral

berupa antagonis vitamin K (VKA). Terapi inisial trombotik terkait kanker yang akut meliputi LWMH, UFH dan fondaparinux. Pasien dengan keganasan memiliki kejadian yang tinggi terhadap rekurensi VTE dan risiko perdarahan selama pemberian VKA. Pedoman *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) dan *National Cancer Comprehensive Network* (NCCN) merekomendasikan LWMH dibandingkan VKA sebagai terapi VTE pada pasien kanker seperti dijelaskan pada Gambar 6.^{2,36}

Pada penelitian analitik oleh Lyman dkk tidak didapatkan perbedaan efikasi yang bermakna antara LWMH dengan UFH pada pasien kanker. Secara klinis penggunaan LWMH lebih disukai karena praktis dan aman. Sejauh ini penggunaan LWMH banyak menggantikan UFH dan VKA sebab LWMH dapat diberikan secara rawat jalan dan tidak memerlukan evaluasi yang ketat seperti UFH. Terapi LWMH menjadi pilihan pasien trombositopenia dan praktis karena dosis tunggal harian subkutan. Penggunaan LWMH menunjukkan penurunan mortalitas pada evaluasi 3 bulan pasca-terapi yang diprediksi tidak hanya akibat resolusi trombus tetapi juga efek antineoplastik. Fondaparinux dengan dosis tunggal harian serupa dengan LWMH masih terbatas digunakan pada pasien kanker akibat masa paruh yang panjang yakni 17-21 jam, keterbatasan agen reversal dan 100% difiltrasi di ginjal. Terapi UFH masih menjadi pilihan antikoagulan pada pasien dengan gangguan ginjal.^{36,38}

Terapi Jangka Panjang

Berdasarkan pedoman internasional, LWMH menjadi pilihan terapi antikoagulan pasca VTE selama 3 bulan. Terapi LWMH dapat digunakan rutin selama 6-12 bulan atau lebih pada pasien neoplastik, pasien kemoterapi atau trombotik rekuren. Pemberian VKA masih menjadi pilihan utama profilaksis atau terapi jangka panjang pada pasien VTE non-kanker.³² *Novel oral anticoagulant* (NOAC) seperti rivaroxaban, apixaban dan edoxaban sebagai penghambat faktor X dan penghambat trombin memiliki kelebihan berupa interaksi yang minimal terhadap makanan dan tidak memerlukan pemantauan *international normalized ratio* (INR). Antikoagulan jenis ini belum direkomendasikan.³⁷

	NCCN 2014	ASCO 2014
Acute management		
LMWH	Dalteparin 200 U/kg OD Enoxaparin 1 mg/kg BID	Recommended for the initial 5–10 days of treatment for DVT and PE in patients with CrCl>30 mL/min
Fondaparinux	5 mg (<50 kg), 7.5 mg (50–100 kg) 10 mg (>100 kg) OD	
UFH	APTT-adjusted infusion (target APTT 2–2.5× control)	
Chronic management		
LMWH	Recommended for first 6 months as monotherapy without warfarin in patients with proximal DVT or PE and metastatic or advanced cancer.	Recommended for long-term therapy for DVT and PE
Warfarin	2.5–5 mg every day initially with dynamic dosing strategy (INR value targeted at 2–3)	Acceptable for long-term therapy if LMWH is not available. (target INR, 2–3)
NOACs		Not recommended
Duration of therapy	Minimum 3 months	At least 6 months Extended anticoagulation with LMWH or VKA beyond 6 months for patients with: – metastatic disease – receiving chemotherapy – recurrent thrombosis

Gambar 6. Pedoman tatalaksana VTE pada pasien kanker³⁷

Sebuah uji klinis CLOT pasien kanker dengan VTE akut membandingkan kelompok yang menerima LMWH dan VKA. Probabilitas rekurensi VTE selama pengamatan 6 bulan ditemukan sebesar 17% pada VKA dan 9% pada LMWH. Efek samping berupa perdarahan mayor dan minor sebesar 16% pada LMWH dan 19% pada VKA.³⁹ Pada terapi VKA dibutuhkan perhatian khusus terhadap evaluasi INR, penyerapan yang dipengaruhi makanan serta trombositopenia. Kendala utama pemakaian VKA pada pasien kanker memberikan efektivitas 3x lebih rendah terhadap kejadian berulang VTE walaupun evaluasi INR masih dalam rentang dosis terapi.³⁷

Penggunaan LMWH dapat diberikan sebagai terapi VTE akut atau terapi jangka panjang, namun jika tidak tersedia maka ASCO 2014 memberikan pilihan VKA dengan target INR 2–3. Pemberian antikoagulan profilaksis pada pasien kanker paru selalu dengan pertimbangan antara risiko VTE dengan risiko perdarahan. Mekanisme status hiperkoagulasi pada kanker paru masih belum dapat dijelaskan. Informasi terhadap patofisiologi kondisi ini diharapkan dapat memberikan pemahaman terhadap penapisan, diagnosis, tata laksana dan pencegahan kejadian komplikasi tromboemboli pada pasien kanker paru.²⁰

KESIMPULAN

Kejadian hiperkoagulasi meningkat pada kanker paru dipengaruhi oleh karakteristik kanker, kondisi pasien dan kondisi penanganan terkait kanker. Manifestasi klinis trombotik dapat bervariasi terutama trombotik vena seperti VTE dan PE yang menurunkan angka kesintasan kanker paru. Hiperkoagulasi akibat kanker didominasi oleh aktivasi TF sebagai prokoagulan yang berperan dalam proses pertumbuhan, angiogenesis dan metastasis.

Penapisan hiperkoagulasi pada kanker paru masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan stratifikasi risiko pada setiap pasien kanker paru. Diagnosis hiperkoagulasi pada kanker memerlukan pemeriksaan penunjang berupa laboratorium dan pemeriksaan radiologis. Tatalaksana dan terapi profilaksis hiperkoagulasi pada pasien kanker dapat menurunkan komplikasi, morbiditas serta meningkatkan kualitas hidup.

DAFTAR PUSAKA

1. Lee AY. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer Treat Rev.* 2002;28:137–40.
2. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med*

- Insights Oncol. 2014;8:129–37.
3. Sato T, Tsujino I, Ikeda D, Ieko M, Nishimura M. Trousseau's syndrome associated with tissue factor produced by pulmonary adenocarcinoma. *Thorax*. 2006;61:1009-10.
 4. Caine GJ, Stonelakey PS, Lip GYH, Sean T. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4:465-73.
 5. Vitale C, D'Amato M, Calabrò P, Stanziola AA, Mormile M, Molino A. Venous thromboembolism and lung cancer: a review. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10:28.
 6. Kyriazi V, Theodoulou T. Assessing the risk and prognosis of thrombotic complications in cancer patients. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:1286–95.
 7. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindie r MJ, Osanto S, van der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66.329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4:529–35.
 8. Kadlec B, Skrickova J, Merta Z, Dusek L, Jarkovsky J. The incidence and predictors of thromboembolic events in patients with lung cancer. *Sci World J*. 2014;1-9.
 9. Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of patients with lung cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136:1552–7.
 10. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res*. 2010;125:490–3.
 11. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer*. 2011;117:1334–49.
 12. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth* 2014;58:515-23.
 13. White RH. Identifying risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125:2051-3.
 14. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:4839-47.
 15. Karimi M, Cohan N. Cancer-Associated Thrombosis. *Open Cardiovasc Med J*. 2010;4:78-82.
 16. Turpie AG, Esmon C. Venous and arterial thrombosis pathogenesis and the rationale for anticoagulation. *Thromb Haemost* 2011;105: 586–96.
 17. Zhou Y-X, Yang Z-M, Feng J, Shan Y-J, Wang W-L, Mei Y-Q: High plasma D-dimer level is associated with decreased survival in patients with lung cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2013;34:3701-4.
 18. Lima LG, Monteiro RQ. Activation of blood coagulation in cancer implications for tumour progression. *Biosci Rep*. 2013;33:701-10.
 19. Yapijakis C, Bramosi A, Nixon AM, Ragos V, Vairaktaris E. The interplay between hemostasis and malignancy: the oral cancer paradigm. *Anticancer Res*. 2012;32:1791-800.
 20. Caine GJ, Stonelakey PS, Lip GYH, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4:465–73.
 21. Yusuf M, Gupta A, Kumar A, Afreen S, Ambreen K, Mi-shra B. Evaluation of clinical outcome of cancer related thrombophilia: a review. *Biomed Res*. 2010;21:81-86.
 22. Yang Y, Zhou Z, Niu XM, Li ZM, Chen ZW, Jian H, et al. Clinical analysis of postoperative venous thromboembolism risk factors in lung cancer patients. *J Surg Oncol*. 2012;106:736-41.
 23. Sandén, P., Svensson, P.J. & Sjölander, A. Venous thromboembolism and cancer risk. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43:68-73.
 24. Eppy, Harsal A, Amin Z, Nainggolan G, Atmakusuma D. Hiperkoagulasi pada pasien kanker paru bukan sel kecil. *Maj Kedokt Indon*. 2007;57(2):41-6.
 25. Hisada Y, Geddings JE, Ay C, Mackman N. Venous thrombosis and cancer: from mouse models to clinical trials. *J Thromb Haemost* 2015;13:1372–82.
 26. de Meis E, Pinheiro VR, Zamboni MM, Guedes MT, Castilho IA, Martinez MM, et al. Clotting, immune system, and venous thrombosis in lung adenocarcinoma patients: a prospective study. *Cancer Invest*. 2009;27:989–97.

27. Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2008;6:601–8.
28. Connolly GC, Dalal M, Lin J, Khorana AA. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2012;78:253-8.
29. Mirshahi S, Pritchard LL, Pocard M, Mirshahi M, Soria J. Pathogenesis and diagnosis of venous hypercoagulable states in cancer. *J Hematol Thrombo Dis*. 2015;3:1-4.
30. Alok A, Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:4839-47.
31. Kurniawan A. Patogenesis, diagnosis dan penatalaksanaan tromboemboli vena pada kanker. *Indonesian Journal of Cancer*. 2013;7:103-10.
32. Lyman GH, Khorana AA. Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problem. *J Clin Oncol*. 2009:4821-6.
33. Del Conde I, Bharwani LD, Dietzen DJ, Pendurthi U, Thiagarajan P, López JA. Microvesicle-associated tissue factor and Trousseau's syndrome. *J Thromb Haemost*. 2007;5:70-4.
34. Majidiah F, Sjahrudin E, Andarini SL. Trombosis vena dalam pada pasien kanker paru berdasar kriteria wells. *J Respir Indo*. 2014; 34:1-10.
35. 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.
36. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2189-204.
37. Ikushima S, Ono R, Fukuda K, Sakayori M, Awano N, Kondo K. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *JJCO*. 2016;46:204–8.
38. Lee AY. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *Br J Haematol*. 2005;128:291-302.
39. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25.

Indeks Penulis

A

Agus Dwi Susanto	70
Amel Yanis	121
Annisa Dian Harlivasari	130

C

Cut Yulia Indah Sari	92
----------------------	----

D

Deddy Herman	121
Dessy Mizarti	121
Dicky Darmawan	88
Dita Kurnia Sanie	70
Dwi Winarni	88

E

Elisna Sjahrudin	92, 130
------------------	---------

F

Fahrial Harahap	70
Faisal Yunus	92

H

Harun Al Rasyid	79
-----------------	----

I

Inggit Almira	88
---------------	----

J

Jatu Aphridasari	103
------------------	-----

M

Maratus Sholihah	103
Muhammad Amin	113
Muhammad Fajar	88
Mulyadi Subarjo	113

S

Sarwan Adi Kusumo	88
Sasongko Adhi Nugroho	79
Suradi	103
Susanthy Djajalaksana	79

T

Teguh Rahayu Sartono	79
----------------------	----

Y

Yessy S Sabri	121
Yoan Asri Triantara	88

Indeks Subjek

%		N	
%VEP	103, 106-107, 109-112	Neutrofil	79-85
		Nilai CAT	103, 106-107, 109-112
A		O	
Adiponektin	113-120	<i>Ophiocephalus striatus</i>	79-86
Ansietas	121-128		
Asma	113-114, 116-120	P	
		Paru	88-91
D		Pemulung	70-77
Depresi	121-129	PPOK	79-86, 121-128
F		PPOK stabil	103, 105, 107, 110-112
Faal paru	70-76		
G		Q	
Gangguan respirasi	70-77	Quercetin	103-112
H		R	
Hiperkoagulasi	130-139	Rokok elektrik	88-91
Histopatologi	88-91	Rokok konvensional	88-91
I		S	
IL-8 serum	103, 106-107, 109-111	suPAR	79-85
K		T	
Kanker paru	92-102, 130-131, 133-139	<i>Tissue factor</i> (TF)	130, 132
Keganasan	130-134, 136	Tromboemboli vena	130, 135, 139
Keterlambatan diagnosis	92-102	Tuberkulosis paru	92-102
Kualitas hidup	121-125, 127-128	V	
M		VEP ₁	113-115, 117-119
<i>Muscle wasting</i>	79-82, 84-87		

