

JURNAL
RESPIROLOGI
INDONESIA

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



Pengaruh Pemberian Polifitofarmaka Terhadap Perbaikan Derajat Kontrol Asma Melalui Penurunan Eosinofil dan Interleukin-13 Pasien Asma Stabil yang Tidak Terkontrol

Perbedaan Kadar TGF- β Pada Pasien Pasca TB Paru Dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di RSUP H. Adam Malik Medan

Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Risiko Terjadinya Hemoptisis Pada Tuberkulosis Paru: Kajian Kasus Kontrol

Proporsi Mutasi Gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru

Gambaran dan Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat pada Pasien Diabetes Melitus dan Non-Diabetes Melitus di RSUD Arifin Achmad

Pengaruh *Exercise* Berjalan Berbasis Pedometer Terhadap Kekuatan Otot *Quadriceps*, Kualitas Hidup, *Benefit* dan *Cost* Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil

Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luaran Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. Djamil Padang

Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap *Coronavirus Disease* 2019 (Covid-19)

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas
Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan
Jamal Zaini
Farih Raharjo
Mia Elhidsi
Ginangjar Arum Desianti
Irandi Putra Pratomo
Fanny Fachrucha

Sekretariat

Yolanda Handayani
Suwondo
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

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

Diterbitkan Oleh

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

Jurnal Respiriologi Indonesia

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

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

VOLUME 40, NOMOR 3, Juli 2020

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Pengaruh Pemberian Polifitofarmaka Terhadap Perbaikan Derajat Kontrol Asma Melalui Penurunan Eosinofil dan Interleukin-13 Pasien Asma Stabil yang Tidak Terkontrol 130
Aditya Sri Listyoko, lin Noor Chozin, Susanthy Djajalaksana
- Perbedaan Kadar TGF- β Pada Pasien Pasca TB Paru Dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di RSUP H. Adam Malik Medan 139
Shilvanna Litania, Amira P. Tarigan, Fajrinur Syarani
- Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Risiko Terjadinya Hemoptisis Pada Tuberkulosis Paru: Kajian Kasus Kontrol 144
Widhy Yudistira Nalapraya, Jaka Pradipta, Muhammad Ikhsan Mokoagow, Erlina Burhan
- Proporsi Mutasi Gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru 150
Hendra Taufik, Noni Novisari Soeroso, Setia Putra Tarigan, Erna Mutiara
- Gambaran dan Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat pada Pasien Diabetes Melitus dan Non-Diabetes Melitus di RSUD Arifin Achmad 156
Dani Rosdiana, Dewi Anggraini, Indra Yovi, Marlina Tasril
- Pengaruh *Exercise* Berjalan Berbasis Pedometer Terhadap Kekuatan Otot *Quadriceps*, Kualitas Hidup, *Benefit* dan *Cost* Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil 163
Jatu Aviani, Suradi, Ana Rima Setijadi
- Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luaran Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. Djamil Padang 173
Ibnu Arief Dafitri, Oea Khairsyaf, Irvan Medison, Yessy S. Sabri
- ### Tinjauan Pustaka
- Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) 182
Widya Wasityastuti, Andika Dhamarjati, Siswanto

Perbedaan Kadar TGF- β Pada Pasien Pasca-TB Paru Dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di RSUP H. Adam Malik Medan

Shilvanna Litania, Amira P. Tarigan, Fajrinur Syarani

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

Abstrak

Latar belakang: Tuberkulosis (TB) paru dan penyakit terkait merokok seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah masalah kesehatan utama di seluruh dunia, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Obstruksi saluran napas kronik sebagai dampak TB dapat timbul saat masa pengobatan atau setelah menyelesaikan pengobatan. Transforming growth factor beta (TGF- β) adalah sitokin yang berkontribusi pada fibro genesis dalam pengobatan pasca-TB. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan TGF- β pada pasien pasca-TB dengan dan tanpa riwayat merokok.

Metode: Penelitian ini adalah studi analitik dengan desain potong lintang, mulai dari Oktober 2016 hingga Februari 2017 di RSUP H. Adam Malik Medan. Semua subjek telah sembuh dari TB paru, dikonfirmasi oleh pemeriksaan klinis, radiologi dan bakteriologi. Riwayat merokok subjek dinilai menggunakan Indeks Brinkman. Pengukuran TGF- β dilakukan dari sampel darah vena yang diproses menggunakan Enzyme Link Immunosorbent Assay (ELISA) dengan kit TGF- β .

Hasil: Penelitian ini mencakup pasien pasca-TB paru, dengan 26 subjek perokok dan 25 bukan perokok, terdiri dari 31 subjek laki-laki dan 20 subjek perempuan. Rerata TGF- β dari semua sampel adalah 6690,5 \pm 4913,4 mg/ml. Rerata kadar TGF- β pada perokok adalah 6621,5 \pm 4856,7 mg/ml, sedangkan rerata pada non-perokok adalah 6762,2 \pm 5071 mg/ml. Analisis statistik dengan uji Mann-Whitney mengungkapkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna dari tingkat TGF- β antara pasien perokok dan non-perokok pasca-TB paru ($P=0,618$).

Kesimpulan: Tidak ada perbedaan yang bermakna dari tingkat TGF- β antara pasien pasca-TB paru dengan dan tanpa riwayat merokok. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 139-43*)

Kata kunci: TGF- β , TB paru, perokok

The Comparison of TGF- β Levels in Post-Pulmonary Tuberculosis Patients With and Without Smoking History in H. Adam Malik General Hospital Medan

Abstract

Backgrounds: Pulmonary tuberculosis (TB) and smoking related disease such as chronic obstructive of lung disease (COPD) are major health problem around the world, particularly in developing countries such as Indonesia. Chronic airway obstruction as impact of TB may results during or after completion of TB treatment. Transforming growth factor beta (TGF- β) is a cytokine which contributes to fibro genesis in post-TB treatment. The aim of this study was to compare the TGF- β in post-TB patients with and without smoking history.

Methods: This was an analytic study with cross sectional design, conducted from October 2016 to February 2017 in RSUP H. Adam Malik Medan. All subjects had recovered from TB, confirmed by clinical, radiological and bacteriological examination. Smoking history of the subjects was assessed using Brinkman Index. The TGF- β measurement was performed using venous blood sample processed through Enzyme Link Immunosorbent Assay (ELISA) by means of TGF- β kit.

Results: This study included post-pulmonary TB patients, of which 26 subjects were smokers and 25 were non-smokers, consisted of 31 males and 20 females. The mean TGF- β level of all samples was 6690.5 \pm 4913.4 mg/ml. The mean TGF- β level in smokers was 6621.5 \pm 4856.7 mg/ml, while in non-smokers 6762.2 \pm 5071 mg/ml. Statistical analysis using Mann-Whitney test revealed that there were no significant differences of TGF- β level in smokers and non-smokers among post-pulmonary TB patients ($P=0.618$).

Conclusions: There were no significant differences of TGF- β level in smokers and non-smokers among post-pulmonary TB patients. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 139-43*)

Keywords: TGF- β , pulmonary TB, smoker

PENDAHULUAN

Kondisi pasca-tuberkulosis (TB) sering menimbulkan masalah di masyarakat, terutama di negara-negara dengan prevalensi TB paru yang tinggi. Pada pasien yang telah menyelesaikan pengobatan TB, banyak dari mereka masih memiliki gejala pernapasan seperti sesak napas saat beraktivitas yang terkonfirmasi oleh fibrosis dan kalsifikasi pada foto toraks serta obstruksi saluran napas irreversibel (VEP₁) pada fungsi paru menggunakan pemeriksaan spirometri.^{1,2} Gambaran gejala klinis dan penurunan fungsi paru ini mirip dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) yang sebagian besar terkait dengan merokok.¹

Transforming Growth Factor- β adalah sitokin yang berperan dalam inflamasi, kerusakan dan perbaikan sel. Sitokin ini meningkat pada banyak penyakit paru seperti *idiopathic pulmonary fibrosis* (IPF), asma, PPOK, TB, bronkiolitis obliterans, pneumonia, sindrom pernapasan akut dan lain-lain, terutama untuk tipe TGF- β 1.³ TGF- β 1 sebagian besar diproduksi oleh makrofag dan ketika diaktivasi akan berkontribusi terhadap fibrosis parenkim serta *airway remodeling*.⁴

Asap rokok memicu sel epitel di saluran napas untuk mengaktifkan limfosit T, terutama CD8, yang secara langsung merusak dinding alveoli serta menghilangkan berbagai jenis mediator inflamasi, terutama TGF- β . TGF- β 1 dikenal sebagai tipe TGF- β yang memiliki peran penting dalam fibrogenesis, menginduksi kematian sel epitel alveolar dan menghancurkan membran basal, sehingga terjadi kegagalan re-epitelisasi.^{5,6} Hasilnya adalah pengendapan matriks ekstraseluler dan dekstruksi struktur alveolus.⁷

Pengobatan TB sendiri berkontribusi membentuk lesi fibrotik pada parenkim paru. Selama pengobatan, aktivasi TGF- β pada fase aktif mengakibatkan perbaikan jaringan dan pembentukan fibrosis.⁸ Konsentrasi TGF- β 1 berkorelasi secara bermakna dengan peningkatan jumlah kolagen 1, terutama pada fase akut TB. Proses ini kemudian berlanjut hingga setelah pengobatan untuk memperbaiki jaringan yang terinfeksi oleh

Mycobacterium tuberculosis,^{8,9} namun berimbas pada efek samping berupa pembentukan fibrosis yang dapat mengganggu fungsi paru dan memberikan manifestasi negatif untuk pasca-TB seperti sesak napas saat beraktivitas. Tujuan dari penelitian ini adalah membandingkan kadar TGF- β antara pasien pasca-TB paru dengan dan tanpa riwayat merokok.

METODE

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik, Medan selama 3 bulan yaitu pada Maret-Juni 2017. Subjek penelitian ini adalah semua pasien berusia >17 tahun yang menerima Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dan telah dinyatakan sembuh. Sebanyak 51 subjek memenuhi syarat untuk penelitian ini.

Prosedur yang dilakukan yaitu subjek penelitian dihubungi melalui telepon seluler untuk menginformasikan isi penelitian. Subjek yang bersedia untuk berpartisipasi akan diminta datang ke rumah sakit untuk dapat menandatangani surat *informed consent* dan diwawancarai tentang riwayat TB dan merokok. Tingkat keparahan merokok dinilai berdasarkan Indeks Brinkman (IB), dibagi menjadi 3 kategori yaitu ringan, sedang dan berat. Pemeriksaan TGF- β dilakukan dari sampel darah vena, diproses dengan *Enzyme Link Immunosorbent Assay* (ELISA) dengan menggunakan kit TGF- β .

Semua data yang telah dikumpulkan kemudian dianalisis. Jika distribusi data normal menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*, maka dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk menentukan perbedaan yang bermakna dari kadar TGF- β antara pasien pasca-TB paru dengan dan tanpa riwayat merokok. Nilai $P < 0,05$ dianggap bermakna. Analisis statistik menggunakan SPSS versi 23.

HASIL

Sebanyak 51 subjek berpartisipasi dalam penelitian ini terdiri dari 31 subjek (60,8%) laki-laki dan 20 subjek (39,2%) perempuan. Rerata usia adalah 40,75 dengan standar deviasi 14,3 dan sebagian besar (31,4%) subjek berusia 18-30 tahun.

Tabel 2. Kadar TGF- β Subjek Penelitian

Variabel	Min - Maks	Rerata	SD	Nilai Tengah	P
TGF- β (pg/ml)	692– 19100	6690,45	4913,46	5190,00	
Riwayat Merokok (+)	692–16700	6621,50	4856,77	5370,00	0,618
Riwayat Merokok (-)	1590 - 19100	6762,16	5070,95	4780,00	

Subjek yang memiliki riwayat merokok dikategorikan menurut Indeks Brinkman. Terdapat 26 subjek perokok (51,0%), terdiri dari IB ringan dan sedang masing-masing 10 subjek (38,4%), sedangkan IB berat sebanyak 6 subjek (23,2%). Subjek yang tidak memiliki riwayat merokok adalah sebanyak 25 subjek (49%) (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian

Variabel	N	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	31	60,8
Perempuan	20	39,2
Usia		
18-30 tahun	16	31,4
31-40 tahun	9	17,6
41-50 tahun	10	19,6
51- 60 tahun	15	29,4
>60 tahun	1	2,0
Rerata usia (tahun)	40,75 \pm 14,3	
Indeks Brinkman		
Tidak merokok	25	49,0
IB Ringan	10	19,6
IB Sedang	10	19,6
IB Berat	6	11,8

Rerata kadar TGF- β pada seluruh sampel adalah 6690,4 \pm 4913,4 pg/ml, terlepas dari riwayat merokok, sedangkan nilai tengahnya 5190 pg/ml. Rerata kadar TGF- β pada subjek dengan riwayat merokok adalah 6621,5 \pm 4856,7 pg/ml dengan nilai tengah 5370 pg/ml, sedangkan rerata kadar TGF- β pada subjek tanpa riwayat merokok adalah 6762,1 \pm 5070,9 pg/ml dengan nilai tengah 4780 pg/ml.

Berdasarkan uji *Mann-Whitney*, tidak diperoleh perbedaan yang bermakna secara statistik untuk kadar TGF- β antara subjek dengan riwayat merokok dan tanpa riwayat merokok. Namun, subjek dengan riwayat merokok memiliki kadar TGF- β yang lebih tinggi dibandingkan dengan subyek tanpa riwayat merokok (Tabel 2).

PEMBAHASAN

Sebuah penelitian kasus kontrol yang dilakukan di Thailand menunjukkan bahwa perokok yang memiliki durasi merokok >10 tahun memiliki risiko TB paru 2,96 kali lebih tinggi dibandingkan dengan bukan perokok. Perokok dengan >10 batang

rokok per hari memiliki risiko 3,98 kali lebih tinggi terkena TB paru dibandingkan dengan bukan perokok. Orang yang merokok >3 hari/minggu memiliki risiko TB paru 2,68 kali lebih tinggi dibandingkan bukan perokok.¹⁰

Dalam penelitian ini, tidak ada perbedaan kadar TGF- β antara subjek yang tidak memiliki riwayat merokok dan yang memiliki riwayat merokok ($P=0,618$). Hal serupa juga ditemukan pada studi di Cina yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan kadar TGF- β plasma yang bermakna antara perokok dan bukan perokok pada pasien TB paru.¹¹ Penelitian lain menyatakan bahwa kadar TGF- β tidak hanya meningkat pada pasien dengan TB paru aktif, tetapi juga meningkat pada orang yang memiliki kontak dengan pasien TB paru dan pasien yang telah sembuh dari TB paru.¹²

Pada uji *Kruskal-Wallis*, tidak terdapat perbedaan kadar TGF- β pada subjek yang tidak memiliki riwayat merokok dengan Indeks Brinkman. Sebuah penelitian juga menyatakan bahwa tidak terdapat korelasi antara kadar TGF- β dengan karakteristik demografis seperti usia, BMI dan riwayat merokok (bungkus per tahun).¹³ Hal serupa juga didapatkan dari suatu penelitian yang menunjukkan bahwa kadar TGF- β tidak berbeda antara perokok kronik dan bukan perokok, tetapi pada penelitian tersebut mereka menggunakan kadar TGF- β dari sputum.¹⁴

Pada penelitian dengan menggunakan sampel berupa biopsi dengan immunohistokimia, didapatkan bahwa TGF- β paling banyak ditemukan di sel epitel bronkus.¹⁵ Sebuah penelitian menggunakan *Bronchoalveolar lavage* (BAL) sebagai sampel penelitiannya, yang mengandung sel-sel mediator-mediator di saluran napas bronkus.¹⁶

Kelemahan penelitian ini adalah metode mendapatkan sampel TGF- β yakni diambil dari plasma darah. Plasma darah mungkin tidak mewakili proses lokal TB di parenkim paru atau saluran napas.

Selain hal tersebut, penelitian ini tidak menggeneralisasi waktu pengambilan sampel pada tiap peserta. Dapat terjadi bias menurut perkembangan penyakit yang bervariasi di antara peserta.

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menganalisis faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar TGF- β pada pasien pasca-TB paru, seperti luas lesi dan pengumpulan sampel spesifik untuk mengukur kadar TGF- β dalam epitel bronkus, seperti BAL atau biopsi.

KESIMPULAN

Tidak ada perbedaan yang bermakna dari kadar TGF- β pada pasien pasca-TB paru dengan dan tanpa riwayat merokok.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ramos LMM, Sulmonett N, Ferreira CS, Henriques JF, de Miranda SS. Functional profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital. *J Bras Pneumol*. 2006;32:43–7.
2. Tarigan AP, Pandia P, Eyoer P, Tina D, Pratama R, et al. Obstructive lung disease as a complication in post pulmonary TB. *IOP Conf Ser: Earth Environ Sci*. 2018;125:1-4.
3. Laurent GJ, McAnulty RJ, Hill M, Chambers R. Escape from the matrix: multiple mechanisms for fibroblast activation in pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:311–5.
4. Tatler AL, Jenkins G. TGF- β Activation and Lung Fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2012;9:130–6.
5. Uhal BD, Joshi I, Hughes WF, Ramos C, Pardo A, et al. Alveolar epithelial cell death adjacent to underlying myofibroblasts in advanced fibrotic human lung. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 1998;275:L1192–9.
6. Pardo A, Selman M. Molecular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Front Biosci*. 2002;7:d1743-61.
7. Checa M, Hagood JS, Velazquez-Cruz R, Ruiz V, García-De-Alba C, et al. Cigarette smoke enhances the expression of profibrotic molecules in alveolar epithelial cells. *PLoS One*. 2016;11:e0150383.
8. DiFazio RM, Mattila JT, Klein EC, Cirrincione LR, Howard M, et al. Active transforming growth factor- β is associated with phenotypic changes in granulomas after drug treatment in pulmonary tuberculosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2016;9:6.
9. Mattila JT, Ojo OO, Kepka-Lenhart D, Marino S, Kim JH, et al. Microenvironments in tuberculous granulomas are delineated by distinct populations of macrophage subsets and expression of nitric oxide synthase and arginase isoforms. *J Immunol*. 2013;191:773–84.
10. Ariyothai N, Podhipak A, Akarasewi P, Tornee S, Smithtikarn S, et al. Cigarette smoking and its relation to pulmonary tuberculosis in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2004;35:219–27.
11. Mak JCW, Leung HCM, Sham ASK, Mok TYW, Poon YN, et al. Genetic polymorphisms and plasma levels of transforming growth factor- β 1 in Chinese patients with tuberculosis in Hong Kong. *Cytokine*. 2007;40:177–82.
12. Olobo JO, Geletu M, Demissie A, Eguale T, Hiwot K, et al. Circulating TNF-alpha, TGF-beta, and IL-10 in Tuberculosis patients and healthy contacts. *Scand J Immunol*; 2001;53(1):85–91.
13. Godinas L, Corhay J-L, Henket M, Guiot J, Louis R, et al. Increased production of TGF- β 1 from sputum cells of COPD: relationship with airway obstruction. *Cytokine*. 2017;99:1–8.
14. Zuiker RGJA, Kamerling IMC, Morelli N, Calderon C, Boot JD, et al. Reproducibility of biomarkers in induced sputum and in serum from chronic smokers. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;33:81–6.
15. Magnan A, Frachon I, Rain B, Peuchmaur M, Monti G, et al. Transforming growth factor beta in normal human lung: preferential location in bronchial epithelial cells. *Thorax*. 1994;49:789–92.

16. Tzortzaki EG, Tsoumakidou M, Makris D, Siafakas NM. Laboratory markers for COPD in "susceptible" smokers. *Clin Chim Acta*. 2006;364:124–38.