

Uji D_{LCO} Sebagai Prediktor Penting Prognosis Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Dina Okfina Ria¹, Suradi¹, Jatu Aphridasari¹, Reviono¹, Dono Indarto²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD dr. Moewardi, Surakarta

²Pasca Sarjana Kedokteran Keluarga Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD dr. Moewardi, Surakarta

Abstrak

Latar belakang: Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) ditandai dengan hambatan aliran udara menetap dan progresif pada jalan nafas. Penyakit ini menempati urutan pertama penyumbang angka kesakitan di seluruh dunia. Pemeriksaan giffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) digunakan untuk mengukur kecepatan tranfer gas dari alveoli ke darah kapiler dan kadar hemoglobin (Hb) merupakan salah satu faktor yang berpengaruh. Penelitian ini bertujuan untuk menilai prognosis penderita PPOK stabil melalui pemeriksaan tes fungsi paru, DLCO dan kadar Hb.

Metode: Sebanyak 33 penderita PPOK stabil yang berkunjung ke Poliklinik paru RSUD Moewardi Surakarta ditetapkan sebagai responden melalui consecutive sampling. Klasifikasi PPOK menggunakan GOLD 2016. Setiap penderita diperiksa tes fungsi paru dengan spirometri, DLCO dengan single-breath dan kadar Hb dengan metode cyanmethemoglobin. Data yang diperoleh dari pemeriksaan DLCO dan kadar Hb dianalisis dengan uji T dan nilai bermakna $P < 0,05$.

Hasil: Rerata nilai DLCO kelompok A ($100,24 \pm 31,15\%$) dan kelompok C ($75,42 \pm 20,67\%$) lebih tinggi dibandingkan rerata DLCO kelompok D ($46,50 \pm 17,50\%$). Perbedaan tersebut didapatkan bermakna dengan $P < 0,001$ dan $P = 0,010$ secara berturut-turut. Kelompok A memiliki rerata kadar Hb tertinggi $15 \pm 0,72$ g/dL yang diikuti kelompok D ($14,23 \pm 1,50$ g/dL), kelompok C ($14,12 \pm 1,26$ g/dL) dan kelompok B ($13,37 \pm 2,54$ g/dL). Perbedaan kadar Hb antar kelompok tersebut tidak berbeda secara bermakna $P = 0,118$.

Simpulan: Klasifikasi penderita PPOK dengan derajat yang lebih berat memiliki nilai DLCO yang lebih rendah. Penderita PPOK stabil kelompok A mempunyai prognosis lebih baik dibandingkan kelompok B, C dan D. (*J Respir Indo 2018; 38(2): 83-92*)

Kata kunci: DLCO, kadar Hb, spirometri, PPOK

The Test of D_{LCO} Is A Valuable Predictor for Prognostic Determination of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Abstract

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by permanent and progressive air way obstruction. In terms of morbidity, this disease is the first highest pulmonary disease in the world. DLCO is used for measurement of gas transfer from alveoli to blood capillary and Hb level is one of the main factors affecting the gas transfer. The aim of this study was to examine prognosis of patients with stable COPD using lung function, DLCO and Hb tests.

Methods: Consecutive sampling was used to recruit 33 outward patients who suffered stable COPD and visited the Lung Clinic at Public Hospital dr. Moewardi Surakarta. Classification of COPD was determined using GOLD 2016. Airway and lung functions were examined using spirometry and single breath DLCO. Hb level was measured using cyanmethemoglobin method. All collected data were analyzed using student t test and p value was set up $P < 0,05$.

Results: DLCO value in group A and group C was $100.24 \pm 31.15\%$ and $75.42 \pm 20.67\%$, higher than that of DLCO value in group D $46,50 \pm 17,50\%$ and it reached significantly difference ($P < 0,001$ and $P = 0,010$ respectively). Higher Hb level was observed in group A (15 ± 0.72 g/dL), followed by group D (14.23 ± 1.50 g/dL), group C (14.12 ± 1.26 g/dL) and group B (13.37 ± 2.54 g/dL). However, it was not statistical difference ($P = 0,118$).

Conclusion: More severe COPD status has lower value of DLCO. Patients with stable COPD in group A have a better prognosis compared with group B, C and D. (*J Respir Indo 2018; 38(2): 83-92*)

Key words: COPD, DLCO, Hb level, spirometry

Korespondensi: Dina Okfina Ria

Email: okfinariad@yahoo.com

PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit paru yang ditandai dengan hambatan aliran udara menetap yang progresif dan berhubungan dengan respons inflamasi kronik saluran napas dan paru terhadap partikel atau gas berbahaya.¹ Survei di lima rumah sakit propinsi di Indonesia pada tahun 2004 menunjukkan bahwa PPOK menempati urutan pertama (35%) penyumbang angka kesakitan penyakit paru, diikuti asma (33%), kanker paru (30%) dan lainnya (2%).² *World Health Organization* (WHO) memperkirakan PPOK menjadi penyebab mortalitas keempat di seluruh dunia pada tahun 2030.¹

Perubahan patologis pada PPOK mengakibatkan rusaknya fungsi pertukaran gas di paru akibat berkurangnya area difusi serta pelebaran abnormal dan permanen ruang udara distal bronkiolus terminalis.^{3,4} Perpindahan gas dari alveoli ke pembuluh darah kapiler dapat diukur dengan *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide* (D_{LCO}) atau kapasitas difusi paru terhadap karbon monoksida. Kapasitas difusi didefinisikan sebagai volume gas yang berdifusi melalui membran tiap menit pada tiap perbedaan tekanan 1 mmHg yang dapat dinyatakan secara kuantitatif sebagai kemampuan membran pernapasan dalam pertukaran gas antara alveoli dan darah.⁵

Perpindahan karbon monoksida yang hanya dibatasi difusi digunakan untuk mengukur kapasitas difusi paru. Karbon monoksida (CO) merupakan gas yang baik untuk menggambarkan konsep difusi terbatas. Karbon monoksida bergerak cepat sekitar 20 kali kecepatan difusi O_2 melalui sawar gas-membran alveolar-kapiler menuju sel darah merah. Afinitas CO terhadap hemoglobin (Hb) mencapai 210 kali lipat dibandingkan ikatan O_2 dengan Hb karena CO mempunyai daya tarik yang kuat terhadap Hb.^{6,7} Penurunan nilai D_{LCO} disebabkan berkurangnya luas permukaan pertukaran gas membran alveolar-kapiler, volume darah, ketebalan membran, dan hemodinamik seperti curah jantung dan kadar Hb.^{1,8}

Nilai kalkulasi volume darah kapiler (V_c) dapat menurun secara langsung oleh penyakit yang

menurunkan volume kapiler, tetapi dapat bervariasi dengan kadar Hb.⁵ Kadar Hb merupakan faktor penting yang perlu dipertimbangkan karena beberapa penderita PPOK mengalami anemia disebabkan perburukan penyakit dan polisitemia karena hipoksia nokturnal. Keadaan tersebut diatas dapat menyebabkan *underestimate* atau *overestimate* penilaian hasil uji D_{LCO} sehingga nilai D_{LCO} harus dikoreksi sesuai kadar Hb. Pengukuran kadar Hb untuk dilaporkan sebagai nilai D_{LCO} *adjusted* dan terukur.^{9,10}

Obstruksi saluran napas perifer yang progresif pada PPOK menyebabkan *air trapping* selama ekspirasi sehingga terjadi penurunan kapasitas inspirasi dan peningkatan kapasitas residu fungsional. *Air trapping* juga menyebabkan peningkatan $PaCO_2$ dan O_2 berkurang sehingga terjadi hipoksia.¹¹ Gas CO memiliki kecenderungan yang kuat untuk berikatan dengan Hb dalam eritrosit. Hemoglobin seharusnya berikatan dengan oksigen untuk didistribusikan ke seluruh tubuh tetapi CO lebih kuat berikatan dengan Hb daripada O_2 , dan bersaing untuk menempati tempat O_2 pada Hb. Gas CO dapat menimbulkan desaturasi Hb, menurunkan penghantaran O_2 ke seluruh jaringan tubuh, mengganggu pelepasan jaringan, mempercepat aterosklerosis, menurunkan kapasitas latihan fisis, dan meningkatkan viskositas darah, sehingga mempermudah penggumpalan darah.¹²

Penelitian ini dilakukan sebagai salah satu acuan untuk memperkirakan prognosis penderita PPOK stabil dengan melihat interpretasi hasil pemeriksaan nilai D_{LCO} dan kadar Hb.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan potong lintang untuk mengetahui penurunan fungsi paru pada PPOK. Penelitian dilakukan di poliklinik paru RSUD Moewardi Surakarta bulan Agustus 2016. Persetujuan penelitian diajukan ke Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret (FK UNS) Surakarta sebelum dilakukan penelitian.

Penegakan diagnosis PPOK stabil dilakukan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan uji spirometri pasca bronkodilator. Subjek masuk kriteria eksklusi bila ditemukan penyakit infeksi paru akut, sepsis, penyakit keganasan di paru, terdapat komorbiditas seperti diabetes mellitus, gagal ginjal, gagal jantung, *immunodeficiency syndrome*, bekas tuberkulosis, dan tuberkulosis paru.

Klasifikasi penderita PPOK stabil dikelompokkan berdasarkan *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) 2016 yang meliputi kombinasi penilaian gejala menggunakan kuesioner *COPD Assessment Test* (CAT) atau skala sesak *Modified Medical Research Council* (mMRC), derajat hambatan saluran napas dengan spirometri dan risiko eksaserbasi per tahun. Terdapat 4 kelompok yaitu A, B, C dan D. Karakteristik penderita PPOK risiko rendah dan keluhan lebih sedikit, derajat obstruksi GOLD 1 atau 2 (GOLD 1 yaitu derajat obstruksi ringan dengan volume ekspirasi paksa detik pertama atau $VEP_1 \geq 80\%$ prediksi, GOLD 2 yaitu derajat obstruksi sedang dengan $50\% \leq VEP_1 < 80\%$, riwayat eksaserbasi dalam 1 tahun ≤ 1 dan skala sesak (dinilai dengan CAT < 10 dan mMRC 0-1). Kelompok B bila karakteristik penderita PPOK risiko rendah dan keluhan lebih banyak, derajat obstruksi GOLD 1 atau 2, riwayat eksaserbasi dalam 1 tahun ≤ 1 , dan skala sesak (dinilai dengan CAT ≥ 10 dan mMRC ≥ 2). Kelompok C bila karakteristik penderita PPOK risiko tinggi dan sedikit gejala, derajat obstruksi GOLD 3 atau 4 (GOLD 3 yaitu derajat obstruksi berat dengan $30\% \leq VEP_1 < 50\%$, GOLD 4 yaitu derajat obstruksi sangat berat dengan $VEP_1 < 30\%$), riwayat eksaserbasi dalam 1 tahun ≥ 2 , dan skala sesak (dinilai dengan CAT < 10 dan mMRC 0-1). Kelompok D bila karakteristik penderita PPOK risiko tinggi dan banyak gejala, derajat obstruksi GOLD 3 atau 4, riwayat eksaserbasi dalam 1 tahun ≥ 1 , dan skala sesak (dinilai dengan CAT ≥ 10 dan mMRC ≥ 2).

Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (D_{LCO}) adalah salah satu uji fungsi paru yang berguna untuk mengukur kemampuan paru dalam melakukan pertukaran gas udara yang

diinhalasi ke sel darah merah melalui kapiler paru. Penderita diinstruksikan tidak merokok 24 jam sebelum uji D_{LCO} dilakukan atau olah raga berlebihan pada hari akan dilakukan uji D_{LCO} . Penderita yang mendapat terapi O_2 harus menghentikan O_2 tambahan selama 10 menit sebelum diuji. Berdasarkan derajat keparahannya, hasil pemeriksaan D_{LCO} terdiri dari: tinggi ($> 140\%$ prediksi), normal (76-140% prediksi), penurunan ringan (61-75% prediksi), penurunan sedang (40-60% prediksi) dan penurunan berat ($< 40\%$ prediksi).

Hemoglobin dapat diukur secara kimia dan jumlah Hb/100 ml darah dapat digunakan sebagai indeks kapasitas pembawa O_2 pada darah. Kadar Hb tergantung pada usia, jenis kelamin dan ketinggian tempat tinggal. Kadar Hb menurut WHO yaitu laki-laki sebesar 14,0–17,5 g/dL (rerata 15,7 g/dL) dan perempuan sebesar 12,3–15,3 g/dL (rerata 13,8 g/dL).

Skor CAT merupakan kuesioner tervalidasi yang digunakan untuk menilai dan mengukur gejala klinis penderita PPOK dalam kehidupan sehari-hari. Kuesioner CAT terdiri dari 8 pertanyaan mengenai batuk, terdapat dahak, rasa berat di dada, sesak pada saat menaiki tangga, keterbatasan aktivitas di rumah, rasa khawatir terhadap penyakit paru yang diderita, kepercayaan diri ketika beraktivitas di luar rumah, sulit tidur dan kelemahan fisis. Tiap pertanyaan dinilai dengan enam skala (0-5), total penilaian mempunyai skor 0-40.

Data dideskripsikan dengan rerata dan *standard deviasi* (variabel numerik) atau frekuensi dan persentase (variabel kategorik). Perbandingan karakteristik antar kelompok PPOK dianalisis dengan *one-way Anova* (numerik), *Mann-Whitney test* (ordinal), atau *chi-square* (nominal). Perbandingan D_{LCO} dan kadar Hb antara dua kelompok PPOK dianalisis dengan *independent samples t-test* atau *Mann-Whitney test*. Hubungan antara D_{LCO} dengan kadar Hb dianalisis dengan korelasi *Spearman's rank*. Semua pengolahan data dilakukan dengan menggunakan program statistik *SPSS for windows* versi 17 dan pengujian dinyatakan bermakna apabila $P < 0,05$.

HASIL

Penelitian melibatkan 33 penderita PPOK stabil rawat jalan di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Hasil penelitian merupakan data primer yang didapatkan dari wawancara, pemeriksaan fisis, pemeriksaan kadar Hb, pemeriksaan spirometri dan uji D_{LCO} . Karakteristik dasar subjek penelitian tercantum pada Tabel 1.

Perbedaan beberapa karakteristik dasar antar kelompok subjek menurut klasifikasi PPOK

diperlihatkan pada Tabel 2. Terdapat perbedaan usia yang bermakna antara keempat kelompok penderita ($P=0,003$). Usia penderita PPOK kelompok A cenderung lebih muda dibandingkan usia penderita PPOK kelompok B, C dan D. Terdapat perbedaan nilai D_{LCO} yang bermakna antara keempat kelompok penderita ($P=0,004$). Nilai D_{LCO} penderita PPOK kelompok A cenderung lebih tinggi dibandingkan nilai D_{LCO} penderita PPOK kelompok B, C dan D.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Kategorik Subjek Penelitian

Variabel	N (%)	Rerata \pm SD	Min	Max
Jenis Kelamin				
Laki-laki	33 (100,0%)	-	-	-
Perempuan	0 (0,0%)	-	-	-
Status Gizi				
Kurang	8 (24,2%)	-	-	-
Normal	14 (42,4%)	-	-	-
Lebih	11 (33,3%)	-	-	-
Merokok (IB)				
Tidak merokok	1 (3,0%)	-	-	-
Ringan	6 (18,2%)	-	-	-
Sedang	14 (42,4%)	-	-	-
Berat	12 (36,4%)	-	-	-
Komorbid				
Tidak ada	16 (48,5%)	-	-	-
Hipertensi	12 (36,4%)	-	-	-
Gastritis	4 (12,1%)	-	-	-
Migrain	1 (3,0%)	-	-	-
Klasifikasi PPOK				
A	9 (27,3%)	-	-	-
B	8 (24,2%)	-	-	-
C	6 (18,2%)	-	-	-
D	10 (30,3%)	-	-	-
Usia (th)	-	63,61 \pm 10,34	40	85
IMT (kg/m ²)	-	21,34 \pm 3,60	15,59	30,47
Kadar Hb (g/dl)	-	14,21 \pm 1,66	10,30	17,00
Nilai D_{LCO} (%)	-	71,18 \pm 34,92	21,76	156,67

Tabel 2. Perbedaan Karakteristik Dasar Subjek menurut Klasifikasi PPOK

Karakteristik	Klasifikasi PPOK				P
	A (n = 9)	B (n = 8)	C (n = 6)	D (n = 10)	
Usia	53,78 \pm 10,12	65,38 \pm 7,96	71,00 \pm 9,70	66,60 \pm 6,48	0,003
Status Gizi					
Normal	2 (22,2%)	4 (50,0%)	3 (50,0%)	5 (50,0%)	0,704
Lebih	5 (55,6%)	3 (37,5%)	0 (0,0%)	3 (30,0%)	
Kurang	2 (22,2%)	1 (12,5%)	3 (50,0%)	2 (20,0%)	
Merokok (IB)					
Tidak merokok	0 (0,0%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,299
Ringan	3 (33,3%)	1 (12,5%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)	
Sedang	3 (33,3%)	5 (62,5%)	1 (16,7%)	5 (50,0%)	
Berat	3 (33,3%)	1 (62,5%)	3 (50,0%)	5 (50,0%)	
Komorbid					
Tidak ada	5 (55,6%)	4 (50,0%)	5 (83,3%)	2 (20,0%)	0,362
Hipertensi	2 (22,2%)	3 (37,5%)	1 (16,7%)	6 (60,0%)	
Gastritis	1 (11,1%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	2 (20,0%)	
Migrain	1 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Hb	15,00 \pm 0,72	13,37 \pm 2,54	14,12 \pm 1,26	14,23 \pm 1,50	0,260
D_{LCO}	100,24 \pm 31,15	66,15 \pm 42,01	75,42 \pm 20,67	46,50 \pm 17,50	0,004

Keterangan: Uji beda secara statistik untuk usia, kadar Hb, dan nilai D_{LCO} dilakukan dengan *one way anova* (data memenuhi syarat normalitas). Uji beda untuk status gizi dan merokok dilakukan dengan *mann-whitney test* (ordinal). Uji beda untuk komorbid dilakukan dengan *chi square test* (nominal).

Perbedaan nilai DLCO antara kelompok penderita PPOK dapat dilihat pada Tabel 3. Penderita kelompok A dan C masing-masing memiliki nilai DLCO yang secara bermakna lebih tinggi dibandingkan dengan penderita kelompok D. Penderita kelompok B tidak memiliki perbedaan nilai DLCO yang bermakna dengan penderita kelompok A, C dan D. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara klasifikasi diagnostik PPOK dengan nilai DLCO pada penderita PPOK stabil.

Tabel 3. Perbedaan Nilai DLCO antar Kelompok Penderita PPOK Stabil

Klasifikasi PPOK	n	Nilai DLCO (Rerata±SD)	Nilai P perbandingan dengan		
			B	C	D
A	9	100,24±31,15	0,075	0,112	<0,001
B	8	66,15±42,01	–	0,630	0,196
C	6	75,42±20,67	–	–	0,010
D	10	46,50±17,50	–	–	–

Hasil pengujian perbedaan nilai DLCO antara keempat komponen klasifikasi PPOK dapat dilihat pada Tabel 4. Secara klinis, nilai DLCO semakin tinggi jika derajat obstruksi semakin ringan, frekuensi eksaserbasi semakin jarang, derajat sesak napas semakin ringan, dan gejala klinis semakin sedikit. Komponen klasifikasi PPOK yang memiliki perbedaan bermakna dengan nilai DLCO secara statistik adalah derajat obstruksi, derajat sesak napas (skor mMRC), dan gejala klinis (skor CAT), sedangkan frekuensi eksaserbasi per tahun tidak.

Tabel 4. Perbedaan derajat obstruksi (GOLD), frekuensi eksaserbasi, skor mMRC, dan skor CAT, dengan nilai DLCO

Variabel	Nilai DLCO (Rerata±SD)	P
Derajat Obstruksi		
GOLD 1+2 (Ringan & Sedang)	84,20±39,56	0,024
GOLD 3+4 (Berat & Sangat Berat)	54,34±23,14	
Eksaserbasi per tahun		
≤1 kali	83,96±42,28	0,070
≥2 kali	60,53±23,63	
Skor mMRC		
≤1	87,23±29,91	0,001
≥2	54,13±32,32	
Skor CAT		
<10	87,23±29,91	0,001
≥10	54,13±32,32	

Keterangan: Uji beda nilai DLCO secara statistik berdasarkan derajat obstruksi dan eksaserbasi dilakukan dengan *independent student t test* (data memenuhi syarat normalitas) sedangkan berdasarkan skor mMRC dan skor CAT dilakukan dengan *mann-whitney test* (data tidak memenuhi syarat normalitas).

Perbedaan kadar Hb antar kelompok penderita PPOK dapat dilihat pada Tabel 5. Tidak terdapat perbedaan kadar Hb antara klasifikasi diagnostik PPOK pada penderita PPOK stabil.

Tabel 5. Perbedaan Kadar Hb antar Kelompok Penderita PPOK Stabil

Klasifikasi PPOK	n	Kadar Hb (Rerata±SD)	Nilai P perbandingan dengan		
			B	C	D
A	9	15,00 ± 0,72	0,118	0,105	0,179
B	8	13,37 ± 2,54	–	0,488	0,417
C	6	14,12 ± 1,26	–	–	0,879
D	10	14,23 ± 1,50	–	–	–

Analisis korelasi antara nilai DLCO dengan kadar Hb dapat dilihat pada Tabel 6. Rerata nilai DLCO dan kadar Hb tertinggi dimiliki oleh penderita kelompok A. Rerata nilai DLCO terendah dimiliki penderita kelompok D sedangkan kadar Hb terendah dimiliki penderita kelompok B. Reraya tertinggi hingga terendah kelompok penderita PPOK apabila diurutkan berdasarkan nilai DLCO adalah A, C, B, dan D, sedangkan kelompok penderita PPOK apabila diurutkan kadar Hb berdasarkan rerata tertinggi hingga terendah adalah A, D, C, dan B. Tidak terdapat korelasi antara nilai DLCO dengan kadar Hb pada penderita PPOK stabil ($P=0,663$).

Tabel 6. Korelasi Nilai DLCO dengan Kadar Hb pada Penderita PPOK Stabil

Klasifikasi PPOK	n	Rerata Nilai DLCO	Rerata Kadar Hb	Korelasi	
				r_s	P
A	9	100,24	15,00	0,079	0,663
B	8	66,15	13,37		
C	6	75,42	14,12		
D	10	46,50	14,23		

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini memperlihatkan induksi CFA 1 mg/KgBB dengan cara injeksi subkutan dilanjutkan injeksi intavena di ekor tikus, dapat meningkatkan ekspresi TNF- α dan jumlah granuloma di paru secara bermakna. TNF- α berperan penting dalam pengendalian *M. tuberculosis*, sebagian dengan menambah respons sel T melalui peningkatan fusi fagolisosom di makrofag (sehingga mengoptimalkan imunitas sel T CD4+ dengan meningkatkan presentasi antigen) dan apoptosis (melalui aktivasi sel T CD8+). Hasil

penelitian ini terlihat adanya korelasi positif antara ekspresi TNF- α di paru dengan terbentuknya granuloma di paru. Semakin tinggi ekspresi TNF- α di paru, maka akan semakin meningkat jumlah granuloma yang terbentuk. *M. tuberculosis* dapat menghindari imunitas antituberkulosis (anti-TB) dengan menghambat produksi TNF melalui ekspresi komponen *Mycobacterium* tertentu.¹⁰

Kelainan struktur jaringan pada PPOK menyebabkan gejala klinis kronis dan perlahan-lahan semakin bertambah berat sehingga perlu dilakukan pemeriksaan fungsi paru untuk memperlambat perburukan fungsi paru dan mencegah terjadinya eksaserbasi akut.⁴ Pemeriksaan uji D_{LCO} dan kadar Hb diharapkan dapat digunakan untuk memperkirakan prognosis penderita PPOK stabil. D_{LCO} digunakan untuk menilai kecepatan transfer gas dari alveoli ke darah kapiler, sedangkan kadar Hb pada penderita PPOK sangat berhubungan dengan peningkatan sesak, penurunan kapasitas latihan dan kualitas hidup.¹³ Dinamika nilai D_{LCO} dan kadar Hb pada penderita PPOK stabil lebih ditentukan oleh kelainan struktural yaitu obstruksi saluran napas sesuai dengan GOLD.^{1,13}

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa PPOK lebih banyak diderita laki-laki dibandingkan perempuan. Hasil penelitian Diki dkk tahun 2015 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta juga mendapatkan dari 30 penderita PPOK diperoleh penderita laki-laki sebanyak 25 orang (83,3%) dan penderita perempuan sebanyak 5 orang (16,7%). Pada penelitian Zhang dkk (2015) di Cina diperoleh penderita laki-laki sebanyak 73 orang dan penderita perempuan sebanyak 9 orang dari 82 penderita PPOK stabil.

Perbedaan yang bermakna antara keempat kelompok penderita ditemukan pada penilaian usia ($P=0,003$). Usia penderita PPOK kelompok A cenderung lebih muda dibandingkan usia penderita PPOK kelompok yang lain. Hal ini menunjukkan keterkaitan antara usia dengan klasifikasi penderita PPOK. Hasil penelitian ini memberikan indikasi bahwa usia penderita PPOK yang lebih tua berhubungan dengan derajat obstruksi yang lebih

berat, frekuensi eksaserbasi yang lebih sering, derajat sesak napas yang lebih berat, dan jumlah gejala klinis yang lebih banyak.

Perbedaan nilai D_{LCO} antara tiap-tiap dua kelompok menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara kelompok A dan C dengan kelompok D. Klasifikasi PPOK dilakukan berdasarkan perbedaan derajat atau tingkat keparahan (menurut 4 kriteria yaitu obstruksi, eksaserbasi, sesak napas dan gejala klinis). Perbedaan nilai D_{LCO} yang bermakna terdapat di antara kelompok A dan C yang memiliki D_{LCO} tertinggi dengan kelompok D yang memiliki D_{LCO} terendah sehingga dapat dinyatakan derajat PPOK yang semakin berat berhubungan dengan nilai D_{LCO} yang semakin rendah.

Keterkaitan antara klasifikasi PPOK dengan nilai D_{LCO} pada penderita PPOK stabil yang ditemukan dalam penelitian ini sesuai dengan teori klinis yang dikemukakan oleh Sin dkk yang melaporkan bahwa 50% penderita PPOK mengalami penurunan D_{LCO} yang bermakna.¹⁴ Penurunan nilai D_{LCO} mungkin berkaitan secara langsung dengan kehilangan area permukaan membran alveolar kapiler karena kerusakan perenkim. Penelitian Fujimoto dkk menunjukkan bahwa hiperinflasi dinamis terjadi pada penderita dengan fenotip emfisema dengan nilai kapasitas inspirasi dan D_{LCO} yang rendah.¹⁵ Penurunan rekoil elastik paru dan hilangnya ikatan alveolar karena kerusakan alveolar, menyebabkan kolapsnya alveoli dan penutupan jalan napas saat ekspirasi sehingga mudah terjadi hiperinflasi dinamis.⁴ Penelitian Deesomchok dkk menemukan bahwa 20% penderita derajat 1 mengalami penurunan nilai $D_{LCO} < 70\%$ nilai prediksi.¹⁶

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa meskipun penderita kelompok A mempunyai rerata D_{LCO} lebih tinggi dibandingkan penderita kelompok B namun secara statistik perbedaan ini tidak bermakna ($P=0,075$). Hal ini dapat terjadi karena kedua kelompok memiliki persamaan karakteristik yaitu dalam hal derajat obstruksi (termasuk GOLD 1 dan 2 atau ringan dan sedang) dan frekuensi eksaserbasi

(≤ 1 kali per tahun). Kesimpulan ini didukung oleh hasil penelitian Agusti dkk yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan antara kelompok A dan B pada nilai D_{LCO} .¹⁷

Penderita kelompok A juga mempunyai rerata D_{LCO} lebih tinggi dibandingkan penderita kelompok C namun secara statistik perbedaan ini tidak bermakna ($P=0,112$). Persamaan karakteristik antara kedua kelompok adalah dalam hal derajat sesak (skor mMRC ≤ 1 artinya derajat sesak ringan) dan banyaknya gejala klinis (skor CAT < 10 artinya sedikit gejala).

Penderita kelompok A dinyatakan mempunyai rerata D_{LCO} yang secara bermakna lebih tinggi dibandingkan rerata D_{LCO} penderita kelompok D ($P < 0,001$). Hal ini sesuai dengan kriteria klasifikasi yang jelas menunjukkan perbedaan karakteristik antara penderita kelompok A dengan kelompok D. Kelompok A merupakan golongan penderita PPOK dengan derajat paling ringan (obstruksi ringan, eksaserbasi jarang, sesak ringan, gejala klinis sedikit) sedangkan kelompok D merupakan golongan dengan derajat paling berat (obstruksi berat, eksaserbasi sering, sesak berat, gejala klinis banyak). Perbedaan D_{LCO} yang salah satunya disebabkan karena perbedaan derajat obstruksi didukung oleh Saraydin dkk yang melaporkan bahwa penurunan nilai D_{LCO} pada penderita PPOK disebabkan karena kehilangan luas area permukaan alveolar-kapiler dan obstruksi saluran napas yang berat.¹⁸ Semakin berat derajat obstruksi pada PPOK maka nilai D_{LCO} semakin menurun. Penurunan D_{LCO} pada penderita PPOK disebabkan perubahan struktural paru berupa emfisema fibrosis, peningkatan resistensi saluran napas, *air trapping* dan obstruksi yang progresif.¹⁹

Penderita kelompok B mempunyai rerata D_{LCO} lebih rendah dibandingkan penderita kelompok C namun secara statistik perbedaan ini tidak bermakna ($P=0,630$). Beberapa peneliti menyimpulkan bahwa penderita grup B lebih banyak gejala mempunyai fungsi paru yang lebih baik, tetapi banyak komorbid yang mendasari seperti kardiovaskular. Penderita kelompok C lebih sedikit gejala, tetapi mempunyai derajat obstruksi berat dan

sangat berat serta sedikit komorbid. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa lebih banyak komorbid dapat mengalami penurunan nilai D_{LCO} .

Penderita kelompok B juga mempunyai rerata D_{LCO} lebih tinggi dibandingkan penderita kelompok D namun secara statistik perbedaan ini tidak bermakna ($P=0,196$). Penelitian oleh Zogg dkk menggunakan skor CAT, dari 65,5% penderita dalam kelompok B dan D merupakan kelompok dengan gejala yang banyak, sedangkan dengan mMRC hanya 37,9% penderita.²⁰ Risiko tinggi kematian karena penyakit kardiovaskular dan kanker terjadi pada grup B dan D dengan banyak gejala, dibandingkan dengan grup A dan C dengan sedikit gejala. Kelompok dengan gejala yang banyak mungkin memiliki risiko kematian lebih tinggi dari komorbidnya. Ismail dkk menyatakan penderita dengan komorbid mengalami penurunan D_{LCO} lebih tinggi dibandingkan dengan subjek tanpa komorbid. Pada penelitian ini terdapat hubungan bermakna antara derajat sesak napas dan skor CAT ditunjukkan dengan semakin tinggi skor mMRC dan semakin banyak gejala maka nilai D_{LCO} akan menurun.²¹

Penderita kelompok C dinyatakan mempunyai rerata D_{LCO} yang secara bermakna lebih tinggi dibandingkan rerata D_{LCO} penderita kelompok D ($P=0,010$). Kesimpulan ini didukung oleh penelitian Ismail dkk (2015) yang menunjukkan bahwa nilai uji D_{LCO} pada penderita PPOK grup C lebih tinggi dibandingkan kelompok D.²¹

Klasifikasi PPOK melibatkan 4 variabel utama yaitu derajat obstruksi, skor CAT, skala sesak menurut mMRC dan riwayat eksaserbasi per tahun. Ditemukan bahwa penderita dengan derajat obstruksi ringan atau sedang (GOLD 1 dan 2) memiliki nilai D_{LCO} yang secara bermakna lebih tinggi dibandingkan penderita dengan derajat obstruksi berat atau sangat berat (GOLD 3 dan 4) dengan nilai $P=0,024$. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi derajat PPOK maka semakin besar penurunan nilai D_{LCO} . Penelitian oleh Sin dkk (2006) menunjukkan 50% penderita PPOK derajat 3-4 mengalami penurunan nilai D_{LCO} yang bermakna.¹⁴

Penderita PPOK dengan skor mMRC ≤ 1 memiliki nilai D_{LCO} yang secara bermakna lebih tinggi dibandingkan penderita PPOK dengan skor mMRC ≥ 2 ($P=0,001$). Penderita PPOK dengan skor CAT < 10 memiliki nilai D_{LCO} yang secara bermakna lebih tinggi dibandingkan penderita PPOK dengan skor CAT ≥ 10 ($P=0,001$). Secara klinis nilai D_{LCO} semakin tinggi jika derajat obstruksi semakin ringan, frekuensi eksaserbasi semakin jarang, derajat sesak napas semakin ringan, dan gejala klinis semakin sedikit. Penelitian oleh Kim dkk menyatakan bahwa obstruksi saluran napas berkaitan dengan progresivitas penyakit, perburukan sesak, gangguan pertukaran gas dan penurunan kualitas hidup.²²

Pemeriksaan kadar Hb perlu diperhatikan pada penderita PPOK karena mempunyai pengaruh terhadap kapasitas fungsional pada penurunan fungsi paru.²³ pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan kadar Hb yang bermakna antara tiap-tiap dua kelompok penderita. Kadar Hb pada penderita PPOK bervariasi pada berbagai tinjauan literatur yang mencerminkan perbedaan metode penelitian di antaranya perbedaan penderita rawat jalan dan rawat inap, penderita PPOK stabil dan eksaserbasi akut, adanya komorbiditas, faktor usia, dan faktor perancu lainnya.^{24,25}

Pada klasifikasi PPOK variabel yang dapat berhubungan dengan kadar Hb adalah derajat obstruksi pada PPOK dan skala sesak dengan mMRC. Semakin berat obstruksi saluran napas menyebabkan terjadinya hipoksia alveolar yang menyebabkan ketidaksesuaian ventilasi perfusi sehingga terjadi hipoksemia. Hipoksemia memicu mekanisme kompensasi seperti pelepasan bentuk sel imatur (eritrosit muda) dalam sumsum tulang untuk mengoptimalkan kapasitas untuk membawa oksigen, sehingga terjadi polisitemia. Penelitian Carroz dkk menemukan kadar Hb pada penderita PPOK sangat berhubungan dengan peningkatan sesak, penurunan kapasitas latihan dan kualitas hidup.¹³

Pengukuran D_{LCO} dipengaruhi oleh 3 faktor penting seperti kemampuan gas uji untuk mencapai permukaan pertukaran gas alveoli, kemampuan gas

uji melalui septa alveoli dan jumlah sel darah merah (Hb) di kapiler paru yang akan berikatan dengan gas uji.^{26,27} Pada penelitian ini tidak diperoleh korelasi yang bermakna antara kedua variabel walaupun nilai D_{LCO} dan kadar Hb tertinggi ditemukan pada penderita PPOK kelompok A. Variasi hasil nilai D_{LCO} yang dilaporkan dapat terjadi karena banyak faktor independen lain yang mempengaruhi nilai D_{LCO} selain kadar Hb seperti usia, tekanan parsial oksigen alveolar (PaO_2), jenis kelamin dan tinggi badan.²⁷ Volume darah kapiler (V_c) merupakan variabel primer pada kapasitas difusi yang memiliki peran terhadap kuantitas Hb tersedia untuk berkombinasi dengan CO dalam jaringan kapiler. Pada penelitian nilai kalkulasi V_c dapat menurun secara langsung oleh penyakit yang dapat menurunkan volume kapiler namun bervariasi dengan konsentrasi Hb dalam darah.⁵

Keterbatasan penelitian ini adalah terdapat perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik walaupun nilai rerata kadar Hb antara kelompok PPOK berbeda. Salah satu penyebabnya adalah keterbatasan subjek penelitian. Klasifikasi penderita dengan derajat yang lebih berat memiliki nilai D_{LCO} yang lebih rendah tidak bisa disamaratakan antara laki-laki dan perempuan. Jumlah sampel penelitian didominasi laki-laki karena sebagian besar penderita PPOK rawat jalan di poliklinik paru RSUD Moewardi Surakarta lebih banyak laki-laki. Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan foto toraks dan HRCT yang berguna untuk menilai dan menyingkirkan diagnosis lain yang dapat mempengaruhi hasil uji D_{LCO} . Hal ini dikarenakan keterbatasan dana dan kesulitan dalam pengumpulan foto toraks yang dimiliki oleh penderita sebelumnya.

KESIMPULAN

Klasifikasi PPOK berhubungan bermakna dengan nilai D_{LCO} pada penderita PPOK stabil. Penderita kelompok A dan C masing-masing memiliki nilai D_{LCO} yang secara bermakna lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok D. Derajat obstruksi PPOK, derajat sesak napas, dan gejala klinis, berpengaruh bermakna dengan nilai D_{LCO} . Penderita

PPOK dengan derajat obstruksi yang lebih berat memiliki nilai D_{LCO} yang lebih rendah dibandingkan penderita PPOK dengan derajat obstruksi yang lebih ringan. Penderita PPOK dengan derajat sesak napas yang lebih berat memiliki nilai D_{LCO} yang lebih rendah dibandingkan penderita PPOK dengan derajat sesak napas yang lebih ringan. Penderita PPOK dengan gejala klinis yang lebih banyak memiliki nilai D_{LCO} yang lebih rendah dibandingkan penderita PPOK dengan gejala klinis yang lebih sedikit. Klasifikasi PPOK tidak berpengaruh bermakna dengan kadar Hb. Nilai D_{LCO} tidak berpengaruh bermakna dengan kadar Hb pada penderita PPOK.

Saran yang dapat diberikan yaitu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih besar dan dibandingkan dengan metode *case-control*. Pemeriksaan D_{LCO} secara berkala dapat dilakukan pada penderita PPOK yang berguna untuk mengevaluasi progresivitas penyakit PPOK dan memperkirakan prognosis. Penelitian lanjutan diperlukan dengan foto thorax dan HRCT untuk menentukan tipe PPOK (emfisematosa, bronchitis kronis atau campuran), apakah berhubungan dengan nilai D_{LCO} .

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung (GOLD), Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease update 2016. [Cited 2016 April 8th]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2016_Jan6.pdf
2. DepKes RI, 2008. Pedoman pengendalian penyakit paru obstruktif kronik. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1022/Menkes/SK/XI/2008. Jakarta: Depkes; [updated 2008; cited 2012 January 12th]; Available from: <http://www.pppl.depkes.go.id/imagesdata>.
3. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2008;18:3546-56.
4. Suradi. Pengaruh rokok pada penderita penyakit obstruktif kronik (PPOK): tinjauan pathogenesis, klinis dan sosial. [Pidato Pengukuhan Guru Besar Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret; 2007. p.1-17
5. Fishman AP. Milestones in the history of pulmonary medicine. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorder*. 4th ed. New York: MCGraw-Hill; 2008. p.4-18.
6. Jardin TD. The diffusion of pulmonary gases. In Esperti CL, editor. *Cardiopulmonary anatomy and physiology : essentials for respiratory care*. 4th ed. Columbia : Delmar Thompson Learning; 2002. p.117-41.
7. West JB. Diffusion. In: West JB, editor. *Respiratory physiology: The essential*. 9th ed. Philadelphia: Lippincot william and wilkins; 2012. p.25-51.
8. Wanger J CJ, Coates A, Pedersen OF, Brusasco F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *European Respiratory Journal*. 2005;511-22.
9. Yohannes MA, and Ershler BW. Anemia in COPD:A systematic Review of the Ilevance, Quality of life, and Mortality. *Respiratory Care*. 2011;56:644-52.
10. Jian G, Zhang C, Xio C, et al. Impac of anemia on lung function and exercise capacity in patients with stable severe chronic obstructive pulmonary disease. *British Medical Journal Open*. 2015;5:1-6.
11. Brashier BB, and Kodgule R. 2012. Risk Factors and Pathophysiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Supplement to Journal of Association Physiccian India*. 2012;60:17-21.
12. Khoirudin. Perbedaan kapasitas vital paru dan tekanan darah antara perokok aktif dengan perokok pasif pada siswa madrasah hidayatul

- muftadi di Semarang. Semarang: Universitas Negeri Semarang; 2006. p.32-7.
13. Carroz PK and Morera J. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease. Department of Pneumology Hospital Germans Trias I Pujol. 2012. [cited 2016 September 16th]. Available from:<http://www.intechopen.com/books/anemia/anemia-in-chronic-obstructive-pulmonary-disease>.
 14. Sin BA, Akkoca O, Saryal S, Oner F, Misirligil Z,. Differences between asthma and COPD in the elderly. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2006;16:44-50.
 15. Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. *Respirology*. 2006;11:731-40.
 16. Deesomchok A, WebbKA, Lam YM, Ofir D, Jensen D, O'Donnel DE. Lung hyperinflation and its reversibility in patien with airway obstruction of varying severity. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2010;7:428-37.
 17. Agusti A, Edward LD, Celli B, Macnee W, Caverly PM, Mullerova H, et al. Characteristic stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD grups in the ECLIPSE cohort. *European Respiratory Journal*. 2013;42:636-46.
 18. Saraydin M, Altintas N, Ince O. relationships between lung functions and extend of emphysema in patients with COPD. *Journal of Pulmonary and Respiratory Medicine*. 2014;4:1-5.
 19. Guyton AC, and Hall JE. Physical priciples of gas exchange; diffusion of oxygen and carbon dioxide through the respiratory membrane. In: Guyton AC, editor. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p.491-501.
 20. Zogg S, Durr S, Miedinger D, Steveling EH, Maier S, Leuppi JD. Differences in classification of COPD patiens into risk groups A-D: a cross-sectional study. *BMC Research Notes*. 2014;7:1-8.
 21. Ismail E, Yunus F, Damayanti T. Hubungan antara hasil pemeriksaan kapasitas difusi paru terhadap karbon monoksida (DLCO) metode napas tunggal derajat obstruksi penderita PPOK di RSUP Persahabatan Jakarta. Departemen Pulmonologi dan Ilmu kedokteran Respirasi FKUI; 2015. p.1- 54.
 22. Kim V and Criner JG. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187:228-37.
 23. Vasquez A, and Logomarsio JV. Anemia in Chronic obstructive pulmonary disease and the potential role of iron deficiency. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;13:100-9.
 24. Boutou AK, Shrikhrisna D, Tanner RJ, Smith C, Kelly JL, Ward SP, et al. Lung function indieces for predicting mortality in COPD. *European Respiratory Journal*. 2013;42:616-25.
 25. Sakar M, Rajta MP, and Khatara J. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: Prevalnsi pathogenesis and potensial impac. *Lung India*. 2015;32:142-51.
 26. Enright PL, Stoller JK, Hollingsworth H. Diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO); [update 2014; cited 2015 Oktober 6th]; Available from: <http://www.uptodate.com/contents/diffusing-capacity-for-carbon-monoxide>.
 27. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Jhonson DC, Van der Gritten CPM, Brusasco V. Standardisation of the single-breath determination carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal*. 2005;26:720-35.