

JURNAL

# RESPIROLOGI

INDONESIA

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



Efek Antosianin dalam Ekstrak Ubi Jalar Ungu Terhadap Kadar MDA dan NO Sputum pada Perokok Asimtomatik

Pengaruh *Andrographolide* Terhadap Ekspresi TNF- $\alpha$  dan Granuloma Tuberkulosis Paru Pada Tikus yang Diinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*

Uji DLCO Sebagai Prediktor Penting Prognosis Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Hubungan Polimorfisme Gen Enzim Epoksid Hidrolase Tyr113His dengan Kejadian Kanker Paru yang Merokok

Pengaruh Curcumin Terhadap Kadar Histamin Plasma, Variasi APE dan Lama Rawat Inap Penderita Asma Eksaserbasi Akut

Penurunan Fungsi Paru Pada Pekerja di Instalasi Pencucian Kain (Laundry) Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik, Medan

Ekspresi Gen *CCL2* dan *CCR2* Pada Cairan *Bronchoalveolar* Monyet Ekor Panjang Hewan Model Penyakit Asma

Gagal Napas Pada Obesitas

# JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

---

## **SUSUNAN REDAKSI**

### **Penasehat**

M. Arifin Nawas  
Faisal Yunus

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

Feni Fitriani

### **Wakil Pemimpin Redaksi**

Winariani

### **Anggota Redaksi**

Amira Permatasari Tarigan  
Jamal Zaini  
Farih Raharjo  
Mia Elhidsi  
Ginangjar Arum Desianti

### **Sekretariat**

Ade Lies Oktorita  
Irandi Putra Pratomo  
Suwondo  
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI  
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

### **Alamat Redaksi**

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

### **Diterbitkan Oleh**

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

### **Jurnal 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

## Petunjuk bagi Penulis

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

### Petunjuk pengiriman makalah

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

### Penulisan makalah

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

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

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

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

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

Contoh cara menuliskan rujukan

#### **Buku**

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

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

#### **Buku dengan editor**

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

#### **Jurnal**

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

#### **Tesis**

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

#### **Organisasi sebagai sumber**

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

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

#### **Materi Elektronik**

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

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

## Instruction for Authors

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

### Paper submission

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

### Paper preparation

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

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

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

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

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

The examples of references :

#### **Book**

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

#### **Book with editor**

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

#### **Journal**

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

#### **Thesis**

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

#### **Organization resources**

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

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

#### **Electronic resources**

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

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

## Surat Pernyataan Persetujuan Publikasi Artikel

Saya/kami yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : .....

Institusi : .....

Alamat : .....

No Telp /HP : .....

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

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

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

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

....., .....

(Penulis)

# JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

VOLUME 38, NOMOR 2, April 2018

---

## DAFTAR ISI

---

### Artikel Penelitian

- Efek Antosianin dalam Ekstrak Ubi Jalar Ungu Terhadap Kadar MDA dan NO Sputum pada Perokok Asimtomatik 64  
*Ni Luh Putu Eka Arisanti, Helmia Hasan*
- Pengaruh *Andrographolide* Terhadap Ekspresi TNF- $\alpha$  dan Granuloma Tuberkulosis Paru Pada Tikus yang Diinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* 75  
*Y. Slamet Nugroho, Reviono, Suradi, Diding Heri Prasetyo*
- Uji DLCO Sebagai Prediktor Penting Prognosis Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik 83  
*Dina Okfina Ria, Suradi, Jatu Aphridasari, Reviono, Dono Indarto*
- Hubungan Polimorfisme Gen Enzim Epoksid Hidrolase Tyr113His dengan Kejadian Kanker Paru yang Merokok 93  
*Lucia Aktalina, Amira Permatasari Tarigan, Noni Novisari Soeroso, Yahwardiah Siregar, Ozar Sanuddin*
- Pengaruh Curcumin Terhadap Kadar Histamin Plasma, Variasi APE dan Lama Rawat Inap Penderita Asma Eksaserbasi Akut 100  
*Lydia Arista Sutedjo, Suradi, Ana Rima Setijadi*
- Penurunan Fungsi Paru Pada Pekerja di Instalasi Pencucian Kain (*Laundry*) Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik, Medan 109  
*Wina Elizabeth Octaria Saragih, Nuryunita Nainggolan, Amira Permatasari Tarigan*
- Ekspresi Gen *CCL2* dan *CCR2* Pada Cairan *Bronchoalveolar* Monyet Ekor Panjang Hewan Model Penyakit Asma 115  
*Sela S Mariya, Fitriya N Dewi, Villiandra, Yasmina A Pramastri, Diah Iskandriati, Eric Hayes, Joko Pamungkas, R.P Agus Lelana, Ligaya I Tumbelaka, Dondin Sajuthi*
- ### Laporan Kasus
- Gagal Napas Pada Obesitas 123  
*Wirya Sastra Amran, Putri Suci, Nina Aspiyah, Menaldi Rasmin, Prasenhadi, Agus Dwi Susanto*

# Efek Antosianin dalam Ekstrak Ubi Jalar Ungu Terhadap Kadar MDA dan NO Sputum pada Perokok Asimtomatik

Ni Luh Putu Eka Arisanti, Helmia Hasan

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

## Abstrak

**Latar belakang:** Rokok mengandung 4000 zat kimia yang dapat menyebabkan stres oksidatif. Di paru-paru, stres oksidatif dapat menyebabkan peroksidasi lipid, yang menghasilkan MDA yang menyebabkan kerusakan DNA, mutasi gen, dan hilangnya perbaikan. Rokok juga dapat mengurangi aktivitas Nitric Oxide (NO) endogen. Penurunan NO fisiologis dapat menyebabkan disfungsi endotel, vasokonstriksi paru, bronkospasme, hipersekresi mukosa, penurunan klirens mukosiliar, dan renovasi saluran napas. Kerusakan ini bisa dicegah dengan antioksidan. Kandungan antosianin pada ubi ungu (ubi ungu) merupakan antioksidan kuat yang dapat mencegah stres oksidatif. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian antosianin terhadap kadar MDA dan NO sputum pada perokok asimtomatik.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan randomized controlled trial pre-post test control group design, yang dilaksanakan di Poliklinik Rawat Jalan RSUD dr. RS Soetomo.

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar MDA pada kelompok perlakuan mengalami penurunan yang bermakna ( $P=0,0001$ ) antara sebelum (336,90 ng/ml) dan sesudah perlakuan (165,30 ng/ml) dibandingkan dengan kelompok kontrol yang menunjukkan pengaruh sebaliknya. Pada kelompok kontrol terjadi peningkatan kadar MDA baik sebelum (416,00 ng/ml) maupun setelah diberikan plasebo (476,00 ng/ml). Kadar NO pada kelompok perlakuan meningkat tetapi tidak bermakna secara statistik antara sebelum (40,80 ng/ml) dan pasca perlakuan (78,30 ng/ml). Peningkatan kadar NO juga terjadi pada kelompok kontrol tetapi tidak bermakna secara statistik antara sebelum (66,67 ng/ml) dan setelah pemberian plasebo (72,00 ng/ml), dengan peningkatan lebih tinggi pada kelompok perlakuan (6,66 ng/ml) bandingkan dengan kelompok kontrol (0,53 ng/ml).

**Kesimpulan:** Kadar MDA sputum menurun secara signifikan setelah pemberian ekstrak antosianin ubi ungu pada perokok asimtomatik. Tidak ada peningkatan kadar NO sputum yang bermakna setelah pemberian ekstrak antosianin ubi jalar ungu pada perokok asimtomatik. (*J Respir Indo* 2018; 38(2): 64-74)

**Kata kunci:** perokok, ekstrak antosianin ubi ungu, MDA, NO

## The Effects of Anthocyanins in Purple Sweet Potato Extract to the Level MDA and NO Sputum Asymptomatic Smokers

### Abstract

**Backgrounds:** Cigarette consist of 4000 chemical substances which can induce oxidative stress. In lungs, oxidative stress can cause lipid peroxidation, which produce MDA that leads to DNA damage, gene mutations, and loss of repair. Cigarette can also reduce the activity of endogenous Nitric Oxide (NO). Decrease of physiologic NO can cause dysfunction of the endothelium, pulmonary vasoconstriction, bronchospasm, mucous hypersecretion, reduction of mucociliary clearance, and airway remodeling. This damage can be prevented by antioxidant. The content of antosianin in purple cassava (purple sweet potato) is a potent antioxidant that can prevent oxidative stress. The aim of this study is to find out the effects of antosianin administration on MDA and NO sputum level in asymptomatic smoker.

**Methods:** This study is an experimental study with randomized controlled trial pre-post test controlled group design, that performed on outpatient clinic of dr. Soetomo hospital.

**Results:** The result of this study shows that MDA level in treatment group were significantly decrease  $P=0.0001$  between pre (336,90 ng/ml) and post treatment (165,30 ng/ml) compare with control group that shows the opposite effect. In the control group, there was an increase of MDA level both before (416,00 ng/ml) and after placebo was given (476,00 ng/ml). The NO level in treatment group increase but it is not statistically significant between pre (40,80 ng/ml) and post treatment (78,30 ng/ml). The increase of NO level also occurred in control group but it is not statistically significant between before (66,67 ng/ml) and after placebo was given (72,00 ng/ml), with the increment was higher in treatment group (6,66 ng/ml) compare with control group (0.53 ng/ml).

**Conclusions:** The MDA sputum level were significantly decrease after the administration of antosianin extract from purple sweet potato in asymptomatic smoker. There were no significant increment of sputum NO level after the given of antosianin extract from purple sweet potato in asymptomatic smoker. (*J Respir Indo* 2018; 38(2): 64-74)

**Keywords:** smoker, antosianin extract of purple sweet potato, MDA, NO

---

**Korespondensi:** Ni Luh Putu Eka Arisanti

**Email:** dr.eka.arisanti@gmail.com

## PENDAHULUAN

Merokok menjadi kebiasaan yang sangat umum di masyarakat Indonesia. Rokok dapat menyebabkan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), kanker paru, gangguan pembuluh darah, serta eksaserbasi asma.<sup>1</sup> Pada tahun 2007, Indonesia menduduki peringkat kelima konsumen rokok terbesar setelah China, Amerika Serikat, Rusia, dan Jepang dengan jumlah perokok aktif 50.680.600. Pada tahun 2008, Indonesia naik menjadi peringkat ketiga. Pada tahun 2013 jumlah ini cenderung mengalami peningkatan menjadi 58.750.592 perokok aktif dengan 97% adalah laki-laki.<sup>1,2</sup> Selain perokok aktif, orang yang terpajan asap rokok lingkungan juga memiliki risiko untuk menderita penyakit paru. Sekitar 85% rumah tangga di Indonesia terpajan asap rokok lingkungan, sebagian besar adalah perempuan dan anak-anak.<sup>3</sup>

Rokok terdiri dari 4000 bahan kimia yang menyebabkan terjadinya stres oksidatif.<sup>1</sup> Pada paru stres oksidatif dapat menimbulkan peroksidasi lipid yang ditandai dengan meningkatnya kadar Malondialdehid (MDA) di dalam darah.<sup>4</sup> MDA merupakan oksidan yang potent dapat menyebabkan kerusakan DNA, mutasi gen, dan *loss of repair*.<sup>4</sup> Pada paru, MDA dapat menyebabkan instabilitas genetik, hilangnya mekanisme apoptosis, memicu timbulnya kanker paru. Rokok juga dapat menurunkan aktivitas *Nitric Oxide* (NO) endogen.<sup>5</sup> Penurunan NO fisiologis dapat menyebabkan disfungsi endotel, vasokonstriksi pulmonal, bronkospasme, hipersekresi mukus, penurunan bersihan mukosiliar, serta *airway remodeling*.<sup>5</sup> Kerusakan akibat faktor oksidatif terus menerus berperan dalam patogenesis berbagai penyakit paru. Kerusakan ini dapat dicegah dengan pemberian antioksidan.<sup>6</sup>

Umbi-umbian seperti ketela dan singkong merupakan makanan yang banyak dikonsumsi oleh masyarakat di Indonesia. Selain harga yang murah dan ketersediaan luas, kandungan antosianin pada umbi-umbian telah diteliti memiliki aktivitas antioksidan.<sup>7</sup> Antosianin dapat menetralkan radikal bebas melalui *radical scavenging activity*, dapat

meningkatkan produksi antioksidan endogen seperti SOD dan memiliki efek menguntungkan lainnya seperti hepatoprotektif, anti trombotik, anti inflamasi, anti mikroba, anti virus dan anti tumor.<sup>8</sup> Ipomea batatas (ubi jalar ungu) memiliki kandungan antosianin paling tinggi diantara familinya sekitar 110 mg/100gr hingga 210 mg/100 gr berat bersih.<sup>9</sup>

Terdapat beberapa penelitian yang mendukung kegunaan antosianin sebagai antioksidan. Pemberian antosianin kulit terung ungu terbukti dapat menurunkan kadar MDA pada tikus dengan stres oksidatif.<sup>10</sup> Pemberian antosianin dari *black currant* dapat meningkatkan aktivasi *endotelial nitric oxide synthase* (eNOS) pada sel endotel manusia in vitro.<sup>11</sup> Pemberian kompleks buah berry yang mengandung antosianin dapat menurunkan stress oksidatif dan meningkatkan pertahanan oksidatif pada perokok aktif.<sup>12</sup>

Saat ini belum ada penelitian mengenai efek antosianin terhadap kadar MDA dan NO sputum pada perokok. Berdasarkan data-data tersebut maka akan dilakukan penelitian pemberian ekstrak ubi jalar ungu yang mengandung antosianin sebagai suplemen pada perokok asimtomatik. Kandungan antosianin dalam ekstrak ubi jalar ungu merupakan antioksidan potent diharapkan dapat mengurangi efek buruk stress oksidatif akibat pajanan asap rokok, sehingga dapat menurunkan prevalens penyakit paru akibat rokok di masa yang akan datang baik pada perokok aktif maupun akibat pajanan asap rokok lingkungan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian antosianin dalam ekstrak ubi jalar ungu terhadap kadar MDA dan NO sputum perokok asimtomatik.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan desain penelitian *randomized controlled trial pre and post test control group design*. Pemberian antosianin dilakukan secara *double blind*. Sampel akan dibagi menjadi 2 kelompok yaitu perokok yang diberikan jus ubi ungu 2x 15 ml per hari dan placebo 2x 15 ml/hari selama 14 hari. Penelitian dilakukan di poli paru RSUD dr. Soetomo Surabaya pada 1 Juli

sampai 1 November 2016. Pemeriksaan MDA dan NO sputum induksi dilakukan di laboratorium patologi klinik RSUD dr. Soetomo Surabaya.

Sampel penelitian diambil dengan metode *purposif random sampling* hingga memenuhi jumlah besar sampel. Untuk pembagian kelompok dilakukan secara acak sederhana (*simple random sampling*). Kriteria inklusi adalah laki-laki, usia 20-50 tahun, merokok 10-19 batang rokok per hari, asimtomatik, memiliki kadar MDA tinggi pada sputum dibandingkan nilai normal ( $15,6 \pm 0.43$  ng/ml), memiliki kadar NO rendah pada sputum dibandingkan nilai normal ( $577 \pm 115$  ng/ml) dan bersedia menandatangani *informed consent*.

Sedangkan yang termasuk kriteria eksklusi adalah subjek yang memiliki riwayat penyakit sistemik (hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung, ginjal, penyakit hati kronik); memiliki riwayat atopi, asma, dan atau PPOK; mengalami penyakit infeksi saluran napas dalam 6 minggu sebelum pemeriksaan; sedang menggunakan obat-obatan yang berpengaruh terhadap kadar NO seperti alkohol, narkotika, antioksidan (vitamin C,A,E, betakaroten, ekstrak buah berry), dan nitrat (contoh ISDN, nitrogliserin) dalam 1 bulan terakhir; serta alergi terhadap komponen ubi jalar ungu. Subjek yang tidak menjalani protokol penelitian sebagaimana mestinya dan tidak dapat mengeluarkan dahak setelah diinduksi sputum selama 30 menit akan di *drop out* dari penelitian ini.

Subjek kemudian dikelompokkan menjadi dua kelompok secara acak sederhana. Setiap subjek diberikan dua botol jus (ekstrak antosianin ubi ungu atau placebo), dijelaskan mengenai tata cara penyimpanan dan penggunaan jus, serta makanan atau obat-obatan yang tidak boleh dikonsumsi selama penelitian. Jus diminum dua kali sehari pada pukul 07.00 pagi dan pukul 19.00 petang selama 14 hari. Setelah minum jus subjek dan pengawas minum obat (PMO) membubuhkan tanda tangan pada kartu minum obat yang disediakan oleh peneliti. Induksi sputum, pemeriksaan NO, dan MDA sputum dilakukan dua kali yaitu sebelum mengonsumsi jus

(baik ekstrak antosianin ubi ungu maupun placebo) dan 14 hari setelah mengonsumsi jus tersebut.

Jus ubi ungu dan placebo dibuat di laboratorium agroekoteknologi Fakultas Pertanian Universitas Udayana dengan cara pembuatan sebagai berikut: umbi segar dibersihkan dengan air bersih kemudian dikupas kulit luarnya, dan dicuci dengan air bersih. Umbi diiris menggunakan mesin pengiris (*slicer*) dengan ketebalan sekitar 2-3 mm. Irisan umbi direbus dengan air minum (perbandingan 1 kg umbi + 2 liter air minum). Perebusan dilakukan 45 menit sejak air mendidih. Ekstrak dan ampas dipisahkan melalui penyaringan menggunakan saringan stainless dengan 4 lapis kain kasa. Ekstrak direbus menggunakan panci stainless sampai volume akhir menjadi  $\frac{1}{4}$  dari volume awal. Ekstrak dimasukkan ke dalam dispenser stainless, didiamkan kurang lebih selama 2 jam, lalu siap dimasukkan ke dalam botol dengan volume 275 ml. Kemasan diberi label, dan siap untuk dikonsumsi.

Placebo dibuat dengan menambahkan 1 ml pewarna makanan warna ungu terong (merk rajawali) dan 20 gram sukrosa ke dalam 1 liter air. Aduk sampai bahan terlarut sempurna selanjutnya rebus larutan hingga mendidih selama 15 menit. Kemudian matikan kompor dan diamkan. Setelah suhu larutan menjadi 70 derajat celsius, larutan siap dimasukkan ke dalam botol. Placebo dibuat dengan bentuk dan kemasan menyerupai jus ubi jalar ungu.

Induksi sputum dilakukan dengan nebulisasi larutan salin fisiologis 3% 7 ml selama 15-20 menit, dengan menggunakan nebulizer ultrasonik sonix 2000 dengan frekuensi 1.85 MHz dan kecepatan 0.25-0.75 ml/menit. Bila terdapat keluhan sesak napas akibat bronkokonstriksi, induksi sputum dihentikan kemudian penderita diberi inhalasi salbutamol 2.5 mg dan induksi sputum dapat dilanjutkan jika bronkokonstriksi teratasi. Sputum ditampung dalam pot steril dan dikirim ke laboratorium Patologi Klinik RSUD dr. Soetomo Surabaya dengan suhu  $-40^{\circ}$  C (pendinginan dengan 4 kg *dry ice*) dengan waktu maksimal 1x 24 jam setelah induksi.

Kadar MDA sputum diukur dengan menggunakan metode ELISA menggunakan reagen merk *elabscience* (satuan ng/m). Kadar NO sputum diukur berdasarkan pemeriksaan sputum induksi dengan metode ELISA menggunakan reagen merk *elabscience* (satuan ng/m). Analisis kadar MDA dan NO antar kelompok menggunakan uji T independen (*independent T test*). Analisis kadar MDA dan NO sputum sebelum dan setelah pemberian ekstrak antosianin pada masing-masing kelompok menggunakan uji T berpasangan (*paired T test*).

## HASIL

Subjek pada penelitian ini adalah laki-laki, berusia 20-50 tahun, merokok 10-19 batang rokok per hari, asimtomatik, serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok, Subjek yang diberikan ekstrak antosianin ubi ungu 2 x 15 ml per hari sebagai kelompok perlakuan dan subjek yang diberikan placebo 2 x 15 ml/hari sebagai kelompok kontrol. Rata-rata usia pada kelompok kontrol adalah 35,15 tahun, sedangkan pada kelompok perlakuan adalah 33,07 tahun ( $P=0,633$ ).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok		P
	Kontrol (Placebo)	Perlakuan (Sirub Ubi Ungu)	
Usia (rata-rata ± SD)	35,13 ± 10,986	33,47 ± 7,596	
20–30 tahun	6 (40,0%)	7 (46,7%)	0,633
31–40 tahun	3 (20,0%)	5 (33,3%)	
41–50 tahun	6 (40,0%)	3 (20,0%)	
BMI (rata-rata ± SD)	22,22 ± 5,063	22,44 ± 4,494	
<18,5 (kurang)	5 (33,3%)	3 (20,0%)	0,803
18,5–24,9 (normal)	5 (33,3%)	7 (46,7%)	
25–29,9 (berlebih)	4 (26,7%)	5 (33,3%)	
Jumlah Rokok (rata-rata ± SD)	13,20 ± 3,052	13,07 ± 2,915	
10–12 batang/hari	6 (40,0%)	6 (40,0%)	0,983
13–16 batang/hari	6 (40,0%)	7 (46,7%)	
17–19 batang/hari	3 (20,0%)	2 (13,3%)	
Lama Merokok (rata-rata ± SD)	22,73 ± 7,497	17,13 ± 9,418	
<10 tahun	1 (6,2%)	2 (12,5%)	0,082
10–19 tahun	3 (12,5%)	8 (50%)	
20–29 tahun	7 (43,8%)	4 (25%)	
≥30 tahun	5 (31,2%)	2 (12,5%)	
Indeks Brinkman (rata-rata ± SD)	262,93 ± 96,276	236,27 ± 150,369	
0–199 (ringan)	3 (20,0%)	9 (60,0%)	0,568
200–599 (sedang)	12 (80,0%)	6 (40,0%)	
≥600 (tinggi)	0 (0%)	0 (0%)	
Jenis rokok			
Filter	13(86,7%)	12(80,0%)	0,624
Kretek	2 (13,3%)	3 (20,0%)	
FEV <sub>1</sub> (rata-rata ± SD)	2,79 ± 0,406	3,03 ± 0,511	
<1 liter	0 (0%)	0 (0%)	0,166
≥1–2 liter	11 (73,3%)	7 (46,7%)	
≥2–3 liter	0 (0%)	0 (0%)	
>3 liter	4 (26,7%)	8 (53,3%)	
%Prediksi FEV <sub>1</sub> (rata-rata ± SD)	90,27 ± 6,307	93,87 ± 8,096	
<80% (tidak normal)	0 (0%)	0 (0%)	0,185
≥80% (normal)	15 (100%)	15 (100%)	
FVC (rata-rata ± SD)	3,14 ± 0,348	3,35 ± 0,399	
<2 liter	0 (0%)	0 (0%)	0,097
≥2–3 liter	5 (33,3%)	3 (20,0%)	
≥3–4 liter	9 (60,0%)	11 (73,3%)	
>4 liter	1 (6,7%)	1 (6,7%)	
%Prediksi FVC (rata-rata ± SD)	82,93 ± 4,527	84,47 ± 5,567	
≥80% (normal)	15 (100%)	15 (100%)	0,914
FEV <sub>1</sub> /FVC	96,47 ± 14,672	99,13 ± 14,589	
≥70% (normal)	15 (100%)	15 (100%)	0,662
FEF <sub>25-75%</sub>	3,94 ± 0,914	4,28 ± 0,903	
<2 liter	0 (0%)	0 (0%)	0,312
≥2–3 liter	1 (6,7%)	1 (6,7%)	
≥3–4 liter	9 (60,0%)	7 (46,7%)	
>4 liter	5 (33,3%)	7 (46,7%)	
%Prediksi FEF <sub>25-75%</sub>	99,76 ± 24,525	101,93 ± 22,266	
≥65% (normal)	15 (100%)	15 (100%)	0,455

Rata-rata BMI pada kelompok kontrol adalah 22,22 sedangkan pada kelompok perlakuan adalah 22,44 ( $P=0,803$ ). Rata-rata jumlah konsumsi rokok/hari pada kelompok kontrol adalah 13,2 batang/hari sedangkan pada kelompok perlakuan adalah 13,07 batang/hari ( $P=0,983$ ). Rata-rata lama merokok pada kelompok kontrol adalah 22,73 tahun sedangkan kelompok perlakuan adalah 17,13 tahun ( $P=0,082$ ). Rata-rata Indeks Brinkman pada kelompok kontrol adalah 262,93 sedangkan pada kelompok perlakuan adalah 236 ( $P=0,568$ ). Pada kelompok kontrol terdapat 13 orang (86,7%) yang merokok jenis filter dan 2 orang (13,3%) yang merokok jenis kretek, sementara pada kelompok perlakuan terdapat 12 orang (80%) yang merokok jenis filter dan 3 orang (20%) yang merokok jenis kretek ( $P=0,624$ ).

Rata-rata FEV<sub>1</sub> pada kelompok kontrol adalah 2,79 liter sedangkan pada kelompok perlakuan adalah 3,03 liter ( $p 0,166$ ). Rata-rata %prediksi FEV<sub>1</sub> pada kelompok kontrol adalah 90,27% sedangkan pada kelompok perlakuan adalah 93,87% ( $p 0,185$ ). Rata-rata FVC pada kelompok kontrol adalah 3,14 liter sedangkan pada kelompok perlakuan adalah 3,35 liter ( $P=0,097$ ). Rata-rata % prediksi FVC pada kelompok kontrol adalah 82,93% sedangkan pada kelompok perlakuan adalah 84,47% ( $P=0,914$ ). Rata-rata FEV<sub>1</sub>/FVC pada kelompok kontrol adalah 96,47% sedangkan pada kelompok perlakuan adalah 99,13% ( $P=0,678$ ). Rata-rata FEF<sub>25-75%</sub> pada kelompok kontrol adalah 3,94 liter sedangkan pada kelompok perlakuan adalah 4,28 liter nilai  $P=0,312$  ( $\geq 0,05$ ). Rata-rata %prediksi FEF<sub>25-75%</sub> pada kelompok kontrol adalah 99,06% sedangkan pada kelompok perlakuan adalah 99,07% ( $P=0,455$ ).

Tabel 2. Perbandingan kadar NO antara sebelum dan setelah perlakuan

Kelompok	Kadar NO (ng/ml)		P
	Sebelum	Sesudah	
Kontrol (Placebo)	66,67 (19,21-432,17)	72,00 (23,74-530,84)	0,683
Perlakuan (Jus ubi ungu)	40,80 (22,41-409,66)	78,30 (26,67-521,83)	0,256

Pada kelompok kontrol median kadar NO sebelum pemberian placebo adalah 66,67 ng/mL, sedangkan setelah pemberian placebo adalah 72,00

ng/ml ( $P=0,683$ ). Pada kelompok perlakuan median kadar NO adalah 40,80 ng/ml, sedangkan setelah perlakuan adalah 78,30 ng/ml ( $P=0,256$ ). Jika dibandingkan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, median peningkatan kadar NO didapatkan lebih besar pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol, walaupun hasil ini tidak bermakna secara statistik. Pada kelompok kontrol median perubahan kadar NO adalah 0,53 ng/ml, sedangkan pada kelompok perlakuan 6,66 ng/ml ( $P=0,633$ ).

Tabel 3. Perbandingan perubahan kadar NO antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Variabel	Kontrol (Placebo)	Perlakuan (Jus Ubi Ungu)	P
Perubahan Kadar NO (ng/ml)	0,53 (-320,71-511,63)	6,66 (-296,07-343,73)	0,633

Pada kelompok kontrol median kadar MDA sebelum pemberian placebo adalah 416,00 ng/mL, sedangkan setelah pemberian placebo adalah 476,00 ng/mL ( $P=0,532$ ). Pada kelompok perlakuan median kadar MDA adalah 476,00 ng/ml, sedangkan setelah perlakuan 165,30 ng/ml ( $P=0,001$ ).

Tabel 4. Perbandingan kadar MDA sebelum dan setelah perlakuan

Kelompok	Kadar MDA (ng/ml)		P
	Sebelum	Sesudah	
Kontrol (Placebo)	416,00 (119,80-1541,00)	476,00 (100,90-1264,00)	0,532
Perlakuan (Jus ubi ungu)	336,90 (94,10-1194,00)	165,30 (29,20-765,30)	0,001

Pada kelompok kontrol median perubahan kadar MDA adalah 0,9 ng/ml, sedangkan pada kelompok perlakuan -117,40 ng/ml.

Tabel 5. Perbandingan perubahan kadar MDA antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Variabel	Kontrol (Placebo)	Perlakuan (Jus Ubi Ungu)	Nilai p
Perubahan Kadar MDA (ng/mL)	0,90 (-1087,80-827,60)	-117,40 (-457,10 - -37,30)	0,001

Terdapat perbedaan yang bermakna antara perubahan kadar MDA kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan  $P=0,001$  ( $< 0,05$ ).

Pada analisis korelasi hubungan antara karakteristik subjek penelitian dengan perubahan kadar MDA dan NO terdapat hubungan bermakna antara BMI dengan perubahan kadar MDA pada kelompok kontrol. Untuk variabel lain tidak

didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik.

Tabel 6. Hubungan perubahan kadar NO dan MDA terhadap karakteristik subjek penelitian

Variabel		Kelompok			
		Kontrol (Placebo)		Perlakuan (Jus Ubi Ungu)	
		Korelasi	P	Korelasi	P
Usia	Perubahan Kadar NO	0,485	0,067	-0,462	0,083
	Perubahan Kadar MDA	0,437	0,103	0,132	0,638
BMI	Perubahan Kadar NO	0,201	0,473	0,158	0,574
	Perubahan Kadar MDA	-0,556	0,032*	-0,370	0,175
Jumlah Rokok	Perubahan Kadar NO	-0,007	0,979	-0,067	0,812
	Perubahan Kadar MDA	0,323	0,241	-0,207	0,459
Lama Merokok	Perubahan Kadar NO	0,168	0,549	-0,390	0,150
	Perubahan Kadar MDA	0,373	0,171	0,201	0,474
Jenis Rokok	Perubahan Kadar NO	-	0,382	-	0,382
	Perubahan Kadar MDA	-	0,382	-	0,382
Indeks Brinkman	Perubahan Kadar NO	-0,065	0,818	-0,202	0,470
	Perubahan Kadar MDA	0,043	0,878	-0,095	0,737
FEV <sub>1</sub>	Perubahan Kadar NO	-0,499	0,058	0,214	0,443
	Perubahan Kadar MDA	-0,286	0,301	-0,029	0,919
FVC	Perubahan Kadar NO	-0,282	0,308	0,390	0,151
	Perubahan Kadar MDA	-0,497	0,060	-0,202	0,470
FEV <sub>1</sub> /FVC	Perubahan Kadar NO	-0,220	0,431	-0,133	0,635
	Perubahan Kadar MDA	0,073	0,795	0,069	0,808
FEF <sub>25-75%</sub>	Perubahan Kadar NO	-0,221	0,428	-0,213	0,447
	Perubahan Kadar MDA	0,157	0,576	0,000	1,000

Ket: \*Signifikan pada 0,05

Analisis hubungan antara BMI dengan perubahan kadar MDA pada kelompok kontrol, hasil uji *Rank Spearman* menyimpulkan bahwa ada hubungan korelasi negatif (-0,556) yang bermakna antara perubahan kadar MDA dengan BMI memiliki nilai  $P=0,032$  ( $<0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa semakin rendah BMI maka semakin tinggi perubahan kadar MDA, begitu pula sebaliknya.

Sementara pada kelompok perlakuan hasil uji *Rank Spearman* antara perubahan kadar MDA dengan BMI menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara perubahan kadar MDA dengan BMI memiliki nilai  $P=0,175$  ( $\geq 0,05$ ), dan nilai korelasi negatif (-0,370).

## PEMBAHASAN

Rokok merupakan penghasil radikal bebas terbesar karena kandungan senyawa yang terdapat di dalam asapnya. Rokok dapat menyebabkan stress oksidatif yaitu ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Stress oksidatif dapat memicu terjadinya peroksidasi lipid. MDA adalah senyawa dialdehida yang merupakan produk akhir peroksidasi lipid di dalam tubuh. MDA dilaporkan sangat toksik terhadap membran sel, karena dianggap sebagai inisiator suatu reaksi, karsinogenik, maupun berperan dalam mutagenesis.<sup>4</sup> Stress oksidatif akibat rokok dapat menurunkan produksi NO fisiologis paru melalui beberapa mekanisme. Turunnya kadar NO lokal di paru dapat menyebabkan disfungsi endotel dan vasokonstriksi pulmonal, berakibat terjadinya hipertensi pulmonal. Penurunan NO fisiologis pada saluran napas juga mengakibatkan terjadinya bronkospasme, hipersekresi mukus, dan penurunan bersihan mukosilier.<sup>13</sup>

Dari analisis data statistik untuk sebaran usia, BMI, jumlah batang rokok yang dikonsumsi per hari, lama merokok, Indeks Brinkman, jenis rokok, dan faal paru tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ( $P>0,05$ ). Dengan demikian sampel kedua kelompok tersebut adalah homogen.

Pada kelompok kontrol, median kadar NO sebelum pemberian placebo adalah 66,67 ng/ml, sedangkan setelah pemberian placebo adalah 72,00 ng/ml ( $P=0,683$ ). Pada kelompok perlakuan, median kadar NO adalah 40,80 ng/ml, sedangkan setelah perlakuan adalah 78,3 ng/ml ( $P=0,256$ ). Maka dapat disimpulkan bahwa tidak didapatkan peningkatan bermakna kadar NO sputum sebelum dan setelah perlakuan baik pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol.

Hasil pada penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian Primayanti dkk yang mendapatkan bahwa pemberian sirup ubi ungu pada perokok sedang di Denpasar dapat meningkatkan kadar NO plasma secara bermakna sehingga dapat mencegah terjadinya penyakit jantung dan penyakit degeneratif.<sup>14</sup> Edirisinghe dkk juga mendapatkan pemberian antosianin dari *black currant* dapat meningkatkan aktivasi *endotelial nitric oxide synthase* (eNOS) pada sel endotel manusia in vitro.<sup>11</sup>

Pada penelitian Primayanti dkk, pengukuran kadar NO dilakukan dengan sampel darah dan pemberian ekstrak antosianin selama 14 hari sudah memberikan efek penurunan kadar NO dalam darah. Sedangkan hingga saat ini belum ada penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak antosianin pada kadar NO paru, sehingga belum diketahui apakah pemberian selama jangka waktu 14 hari akan memberikan efek atau tidak. Penelitian Hogman dkk pada subjek perokok, mendapatkan bahwa perokok yang telah berhenti merokok selama 2 minggu tidak mengalami peningkatan NO saluran napas yang bermakna. Perbaikan nilai FeNO terlihat bermakna ketika diukur setelah minggu keempat subjek berhenti merokok. Berdasarkan hasil tersebut, kemungkinan pemberian ekstrak antosianin ubi jalar ungu selama 14 hari pada penelitian ini belum cukup untuk meningkatkan kadar NO saluran napas secara bermakna. Perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui lama pemberian efektif ekstrak antosianin agar meningkatkan nilai NO yang bermakna pada saluran napas perokok.<sup>15</sup>

Pada beberapa kepustakaan didapatkan penurunan nilai FeNO pada perokok dibandingkan subjek sehat bukan perokok. Ada beberapa mekanisme yang dapat menjelaskan mengapa level NO menurun pada perokok. Sekitar 1-5 menit setelah menghisap asap rokok, terjadi peningkatan kadar NO di saluran napas dan alveoli akibat NO eksogen yang berasal dari asap rokok. NO eksogen secara cepat bereaksi dengan H<sub>2</sub>O dan O<sub>2</sub><sup>-</sup> saluran napas membentuk nitrit (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>), nitrat (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>), dan peroksinitrit. Radikal bebas yang terbentuk dari asap rokok terdiri dari level NO yang tinggi (74,5-1008

ppm), secara langsung menurunkan kadar NOS melalui mekanisme *feedback* negatif. Merokok dapat menurunkan ekspresi protein dan transkripsi mRNA iNOS. Pada perokok, jumlah kofaktor yang diperlukan untuk memproduksi NO tidak mencukupi serta terjadi peningkatan penghancuran NO oleh radikal bebas. Penjelasan lainnya adalah peningkatan level CO pada saluran napas perokok dapat menurunkan NO karena konsentrasi CO yang tinggi pada perokok dapat menghambat enzim NOS.<sup>16</sup>

Studi anatomi paru menghasilkan beberapa penjelasan mengenai penurunan level NO pada perokok. Studi autopsi pada perokok yang asimtomatik menunjukkan adanya bronkiolitis, pengelupasan epitel bronkiolus, dan hipertropi muskular yang diikuti fibrosis dari dinding bronkial. Penurunan jumlah sel epitel saluran napas yang memproduksi NO menjelaskan terjadinya penurunan level NO karena sel epitel merupakan penghasil NO terbesar di saluran napas.<sup>17</sup> Nilai NO endogen yang rendah dapat diukur 90 menit setelah terpajan asap rokok, dimana efek NO eksogen dari asap rokok telah hilang.<sup>18</sup>

Antosianin dalam ekstrak ubi jalar ungu dapat meningkatkan level NO endogen melalui netralisasi radikal bebas yang dihasilkan oleh asap rokok sehingga tidak terjadi proses mekanisme *feedback* negatif terhadap NOS, penurunan jumlah kofaktor yang diperlukan untuk memproduksi NO, serta peningkatan penghancuran NO oleh radikal bebas.<sup>19</sup>

Pada hasil penelitian ini juga didapatkan sedikit peningkatan nilai NO setelah pemberian placebo pada kontrol. Jika dibandingkan, peningkatan kadar NO pada kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan kelompok kontrol walaupun peningkatan kadar NO pada kedua kelompok tidak bermakna secara statistik.

Peningkatan kadar NO pada kelompok kontrol kemungkinan disebabkan adanya faktor-faktor lain yang dapat meningkatkan kadar NO sputum pada perokok. Pada penelitian Chamber dkk didapatkan peningkatan level NO setelah merokok.<sup>15</sup> Berbeda dengan hasil penelitian Kharitonov dkk dan

Malivoschi dkk yang mendapatkan bahwa pada perokok didapatkan penurunan kadar FeNO.<sup>18,20</sup>

Dari penelitian Chamber dkk didapatkan milieu saluran napas serta metabolisme NO yang berbeda pada setiap orang mempengaruhi kadar NO pada saluran napas. Pada penelitian tersebut diduga peningkatan kadar NO pada perokok disebabkan oleh NO yang terkandung pada asap rokok terperangkap pada *epithelial lining fluid* (ELF) saluran napas dan mekanisme *trapping* ini sensitif terhadap status redoks dari ELF. Konsentrasi NO dalam saluran napas juga dapat meningkat akibat ketidakmampuan antioksidan endogen dalam menetralkan radikal nitrogen. Kadar antioksidan endogen dipengaruhi oleh faktor genetik (NrF2) dan lingkungan seperti asupan antioksidan, status nutrisi, *life style* serta penyakit kronik. Status protein NrF2 yang rendah, yaitu protein yang mengatur produksi antioksidan endogen (seperti glutathion, MnSOD) dapat mengakibatkan penurunan kapasitas antioksidan endogen dalam menetralkan radikal bebas. Nilai kadar NO di saluran napas juga tergantung pada kecepatan pembersihan radikal nitrogen oleh tubuh. Beberapa perokok dapat mengalami peningkatan kadar NO karena pembersihan yang lambat pada saluran napas.<sup>15</sup>

Selain beberapa kemungkinan diatas, terdapat pula pengaruh afinitas NO terhadap haeme pada kadar NO saluran napas. Penurunan ketersediaan haeme pada perokok tertentu dapat meningkatkan konsentrasi NO sputum. Heme berperan dalam pembersihan NO dalam saluran napas. Pada subjek sehat, radikal nitrogen yang terbentuk saat menghisap asap rokok akan dieliminasi oleh tubuh dengan cepat melalui ikatan dengan haeme yang ada dalam hemoglobin, kemudian dibawa ke sirkulasi dan akhirnya diekskresi melalui saluran napas, saluran cerna, dan ginjal. CO yang tinggi pada saluran napas perokok juga dapat berkompetisi dengan NO dalam berikatan dengan heme, sehingga pada perokok dengan status heme yang kurang akan didapatkan kadar NO saluran napas yang tinggi.<sup>15</sup> Salah satu atau beberapa faktor diatas mungkin berperan sebagai penyebab peningkatan NO saluran napas

pada kelompok kontrol, namun tidak diperiksa pada penelitian ini.

Pada kepustakaan, beberapa zat ditemukan dapat mempengaruhi nilai pengukuran NO. Yates dkk mendapatkan peningkatan NO yang signifikan pada pasien asma setelah mengkonsumsi etanol, namun hal ini tidak terjadi pada kelompok non asma. Paparan kronik terhadap etanol dapat meningkatkan ekspresi dan aktivitas NO endotel dan juga peningkatan pelepasan NO. Konsumsi mariyuana dan kokain dapat menurunkan produksi NO. Antioksidan lain seperti vitamin C, E, A; terapi yang mengandung nitrat (misalnya ISDN); diet tinggi nitrat seperti wortel, kacang hijau, bayam, bit; produk daging olahan seperti bakso, sosis, daging asap; serta alkohol dapat meningkatkan kadar NO udara pernapasan pada perokok.<sup>31</sup> Beberapa keadaan juga dapat mempengaruhi nilai NO udara pernapasan. Kadar NO akan meningkat pada keadaan atopi, asma, rinitis alergi, konsumsi nitrat baik dari makanan maupun obat-obatan. Terapi kortikosteroid, antagonis leukotrin, dan anti IgE dapat menurunkan kadar NO udara pernapasan. Latihan fisik, methylxantine, dan cromones belum jelas pengaruhnya terhadap kadar NO.<sup>20</sup> Usia, Jenis kelamin, atopi, dan status merokok dapat mempengaruhi nilai normal.<sup>21</sup>

Pada penelitian ini, faktor-faktor yang dapat mempengaruhi nilai NO seperti tersebut diatas sudah diupayakan dikontrol dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Pada beberapa kepustakaan bahkan disebutkan bahwa pemeriksaan spirometri dapat menurunkan kadar FeNO sehingga pada penelitian ini induksi sputum untuk pemeriksaan NO dilakukan sebelum pemeriksaan spirometri.<sup>21</sup>

Pada kelompok kontrol, median perubahan kadar NO adalah 0,53 ng/ml, sedangkan pada kelompok perlakuan 6,66 ng/ml ( $P=0,633$ ). Dapat disimpulkan bahwa subjek yang diberikan jus ubi ungu maupun yang tidak diberikan memiliki perubahan kadar NO sputum yang sama, yaitu sama-sama mengalami peningkatan walaupun hasil ini tidak signifikan secara statistik. Dari hal tersebut dapat diasumsikan adanya faktor lain selain

konsumsi antosianin yang berperan mengatur metabolisme NO di dalam tubuh seperti penjelasan diatas.

Pada kelompok kontrol median kadar MDA sebelum pemberian placebo adalah 416,00 ng/ml, sedangkan setelah pemberian placebo adalah 476,00 ng/ml ( $P=0,532$ ). Maka dapat disimpulkan bahwa perokok yang tidak diberikan jus ubi ungu, setelah diberikan placebo selama 14 hari memiliki kadar MDA yang kurang lebih sama.

Pada kelompok perlakuan median kadar MDA adalah 336,90 ng/ml, sedangkan kadar setelah perlakuan adalah 165,30 ng/ml ( $P=0,001$ ). Dapat disimpulkan pada pasien perokok yang diberikan jus ubi ungu memiliki kadar MDA yang menurun secara signifikan.

Ekstrak antosianin ubi jalar ungu banyak mengandung senyawa antosianin yang berfungsi sebagai antioksidan, berperan menghambat dan mencegah propagasi radikal bebas yang disebabkan oleh pajanan asap rokok dengan cara *scavenging*, mengikat singlet oksigen, radikal hidroksil, hidrogen peroksida, peroksinitrit radikal, dan berperan pula sebagai *chelating agent*, mengikat radikal bebas DPPH serta menghambat peroksida lipid pada ketiga tahap diatas. Antosianin menyebabkan *chain breaking* pada radikal bebas. Atom hidrogen pada antosianin akan berikatan dengan atom tidak berpasangan pada radikal bebas sehingga dihasilkan komponen netral atau radikal yang kurang reaktif.<sup>22,23</sup> Antosianin juga dapat meningkatkan aktivitas antioksidan endogen melalui aktivasi gen Nrf2.<sup>24</sup>

Walaupun antosianin dapat menetralkan radikal bebas, usaha yang paling baik untuk menghindari efek buruk asap rokok adalah dengan berhenti merokok. Kerusakan yang ditimbulkan oleh rokok tidak terbatas akibat ROS saja namun masih banyak kandungan senyawa karsinogenik lain seperti PAH, benzena, dan Pb yang dapat memicu timbulnya kanker, dimana zat-zat tersebut tidak dapat dinetralkan oleh antioksidan.

Pada kelompok kontrol median perubahan kadar MDA adalah 0,9 ng/ml, sedangkan pada kelompok perlakuan -117,40 ng/ml ( $P=0,001$ ). Dapat

disimpulkan pada pasien yang diberikan jus ubi ungu terjadi penurunan kadar MDA secara bermakna dibandingkan dengan subjek yang tidak diberikan jus ubi ungu. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Primayanti dkk, Jawi dkk, dan Yadnya dkk bahwa pemberian ekstrak antosianin yang terkandung pada ubi jalar ungu secara signifikan dapat menurunkan kadar MDA dalam darah.<sup>14,26,27</sup>

Pada analisis korelasi hubungan antara karakteristik subjek penelitian dengan perubahan kadar MDA dan NO didapatkan adanya hubungan bermakna antara BMI dengan perubahan kadar MDA pada kelompok kontrol. Untuk variabel lain tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik. Analisis hubungan antara BMI dengan perubahan kadar MDA pada kelompok kontrol menyimpulkan bahwa ada hubungan korelasi negatif (-0.556) yang bermakna antara perubahan kadar MDA dengan BMI dengan nilai  $P=0,032$  ( $<0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa semakin rendah BMI maka semakin tinggi perubahan kadar MDA dan begitu pula sebaliknya.

Sementara pada kelompok perlakuan hasil uji *Rank Spearman* antara perubahan kadar MDA dengan BMI menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara perubahan kadar MDA dengan BMI dengan nilai  $P=0,175$  ( $\geq 0,05$ ) dan nilai korelasi negatif (-0,370). Dalam hal ini didapatkan perbedaan hasil antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Nilai rata-rata BMI pada kelompok kontrol adalah 22,2. Kelompok BMI terbanyak adalah kelompok kurang dan normal. Hubungan bermakna antara BMI dan MDA sejalan dengan temuan Higashi dkk bahwa konsentrasi MDA darah akan meningkat bermakna pada BMI rendah, obesitas dan obesitas ekstrim. Banyaknya subjek dengan BB kurang pada penelitian ini menyebabkan saat dianalisis didapatkan hubungan bermakna antara BMI dengan kadar MDA. Berbeda dengan kelompok perlakuan, rerata BMI adalah 22,44. Kelompok terbanyak adalah kelompok BMI normal sehingga saat dilakukan analisis didapatkan tidak didapatkan hubungan yang

bermakna antara BMI dengan kadar MDA pada kelompok perlakuan.<sup>28</sup>

Selain antioksidan terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi kadar MDA dalam tubuh seperti genetik, usia, jumlah rokok yang dikonsumsi per hari, lama merokok, serta penyakit kronik lainnya. Pada penelitian ini faktor tersebut tidak berpengaruh terhadap hasil karena karakteristik sampel yang homogen dan telah dilakukan eksklusi terhadap faktor-faktor perancu.

Selama penelitian berlangsung tidak didapatkan efek samping dari penggunaan jus ubi jalar ungu. Dari kelompok placebo, 1 subjek mengeluhkan mengalami suara “serik” sejak mengkonsumsi placebo. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh kandungan sukrosa yang tinggi pada placebo. Efek samping yang terjadi hilang sendiri dalam beberapa hari tanpa pengobatan.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pada penelitian ini tidak dilakukan foto toraks pada subjek untuk menyingkirkan kelainan paru pada subjek asimtomatis. Pengecatan sputum BTA dan pemeriksaan lain untuk mendiagnosis kemungkinan adanya penyakit infeksi paru juga tidak dilakukan. Pemeriksaan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi kadar MDA dan NO seperti pemeriksaan gula darah, fungsi ginjal, fungsi hati, enzim jantung, profil lipid darah, kadar Hb, penyakit autoimun atau keganasan tidak dilakukan.

## KESIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terjadi perubahan kadar MDA yang bermakna sebelum dan setelah pemberian ekstrak antosianin ubi jalar ungu pada kelompok perlakuan, serta tidak terjadi perubahan kadar NO yang bermakna sebelum dan setelah perlakuan baik pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Berhenti Merokok. Dalam Berhenti Merokok, Pedoman dan tatalaksana di Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2011. p.7.

2. Badan penelitian dan pengembangan Kesehatan departemen kesehatan republik indonesia. Laporan hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) Nasional 2013. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2013. p.375.
3. Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI. Perilaku Merokok Masyarakat Indonesia Berdasarkan Riskesdas 2007 dan 2013. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2014. p.3.
4. Kim DH, Suh YS, Mun OC. Tissue level of Malondialdehyde after Passive Smoke Exposure of Rats for a 24 Week Period. *Nicotine and Tobacco research*. 2004;1039-42
5. Nuttal SL, Routledge HC, Manney S. Circulating and Exhaled Markers of Nitric Oxide and Antioxidant Activity after Smoking. *Circulation*. 2002;106:e145.
6. Borac C. Oxidation Reaction Theory of Aging. 2009 (accesed 2015 November 22) Available from:[www.Oxidation\\_reaction\\_Theory\\_of\\_Aging.htm](http://www.Oxidation_reaction_Theory_of_Aging.htm).
7. Nijvel RJ, Nood EV, Hoorn DECV, et al. Flavonoid: a review of probable mechanism of action and potential application. *Am J clin nutr*. 2001; 4:418-25.
8. Prior R. Fruit and Vegetables in the Prevention of Cellular Oxidative Damage. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;78:570S-78S.
9. Suprpta D.N, Antara M, Arya N, et al. Studi on the improvement of quality and diversification food in bali. Bali: Udayana University; 2003. h. 27-36.
10. Abu-Bakar,O. Treatment with the Skin of Purple eggplant inhibited the Increase of MDA in the blood of mice with Maximal activity. *Bali medical Journal*. 2010;4:45-8.
11. Edirisinghe I, Banaszewski K, Cappozzo J, McCarthy B, Burton FBM. Effect of blackcurrent antosianins on the activation of endothelial nitric oxide shynthase (eNOS) in vitro in human endothelial cells. *J Agrig Food Chem*. 2013;61:1006.

12. Wikana J. Pemberian Kompleks Buah Berry Menurunkan Stress Oksidatif dan Meningkatkan Pertahanan Oksidatif pada Perokok Aktif. Kumpulan Thesis Program Pascasarjana. Universitas Udayana. Bali. 2011.
13. Brukdorfer R. The Basic About nitric Oxide. *Mol aspec Med.* 2005 ; 1(2) : 3-3.
14. Dwi-Primayanti IDAI, Aman IGM, Agus-Bagiada N. Ipomea Batatas Syrup Decrease Malondialdehyde and Increased Nitrous Oxide Plasma Levels Among Moderate Smoker Workers at Denpasar. *BMJ.* 2012; 3:125-30.
15. Chambers DC, Tunnicliffe WS, Ayres JG. Acute Inhalation of Cigarette Increases Lower Respiratory Track Nitric Oxide Concentrations. *Thorax.* 1998 ;53(8): 677
16. Baretto RTM. Nitric oxide as a marker of smooking abstinence. Institute of medical science, university of toronto. Canada. 2010; pp 87-88
17. Persson MG, Zetterstorm O, Agrenius V, Ihre E, Gstafrsson LE. Single Breath Nitric Oxide Measurement in Asmatic Patiens and Smokers. *Lancet.* 1994 ; 343(8890) : 146-7.
18. Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, Keatings V, Barnes PJ. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J respir Crit care med.* 1995 ; 152 (2) : 609-12.
19. Kano M, Takayanagi T, Harada K, Makino K, Ishikawa F. Antioxidative Activity of Anthocyanin from Purple Sweet Potato, Ipomea batatas Cultivar Ayamurasaki. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2005 ; 69 (5) : 979-988.
20. Malivoschi A, Janson C, Holmkvist T, Norback D, Merilainen P, Hogman M. Effect of smoking on exhaled nitric oxide and flow independent nitric oxide exchanged parameters. *Eur Respir J* . 2006 ; 28 (2) : 339-45.
21. Brindicci C, Ito K, Resta O, Pride NB, Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur respir J.* 2005 ; 26 (1) : 52-9.
22. Montilla EC, Hillebrand S, Butschbach D, Baldermann S, Watanabe N, Winterhalter P. Preparative Isolation of Anthocyanins from Japanese Purple Sweet Potato (Ipomea batatas) Varieties by High - Speed Countercurrent Chromatography. *J. Agric. Food Chem.* 2010 ; 58 : 9899-9904.
23. Oki T, Osame M, Kobayashi M, et al. Simple Rapid Spectrophotometric Method for Selecting Purple- Fleshed Sweet Potato Cultivars With a High Radical Scavenging Activity. *Breed Sci.* 2003 ; 53 : 101-107.
24. Jawi IM, Yasa IWPS, Subawa AAN, Suprpta DN. Comparison of Potential Antihypertensive and Antioxidant Between Aqueous Extract of Purple Sweet Potato Tuber and Captopril in Hypertensive Patient. *Journal of Biology, Agriculture, and Healthcare.* 2015 ; 5(14) :128-31.
25. Mohod K, Ninghot A, Ansari AK, Garg N. Circulating Lipid Peroxide and Antioxidant Status in Cigarette Smokers : An Oxidative Damage Phenomena. *IJHSR.* 2014 ; 4(5) : 61-2.
26. Jawi IM, Suprpta DN, Subawa AAN. Ubi Jalar Ungu Menurunkan Kadar MDA dalam Darah tikus dan Hati Mencit Setelah Aktivitas Fisik Maksimal. *Journal Veteriner.* 2008 ; Vol. 9(2) : 65-72.
27. Yadnya TGB, Sudana IB, Mahardika IB, Mastika IM. The effect of Fermented Purple Sweet Potato ( Ipomea batatas L) in the Ration on the Antioxidant Profile andMmeat Cholesterol of Bali Duck. Faculty of Animal Husbandry. Udayana University. 2009.
28. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. Low body mass indeks is a risk factor for impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *JACC.* 2003;42(2): 256-63.

# Pengaruh *Andrographolide* Terhadap Ekspresi TNF- $\alpha$ dan Granuloma Tuberkulosis Paru Pada Tikus yang Diinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*

Y. Slamet Nugroho<sup>1</sup>, Reviono<sup>1</sup>, Suradi<sup>1</sup>, Diding Heri Prasetyo<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/  
RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

## Abstrak

**Latar belakang:** *Andrographolide* sebagai anti inflamasi menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B, produksi TNF- $\alpha$ , produksi IL-12, menekan pelepasan inducible nitric oxide synthase (iNOS), menghambat pelepasan COX-2 pada sel fibroblast manusia dan juga mencegah produksi radikal oksigen. TNF- $\alpha$  menstimulasi migrasi sel imun menuju ke tempat infeksi, berkontribusi terhadap pembentukan granuloma, serta mempunyai kemampuan mengontrol progresifitas penyakit. Penelitian bertujuan menganalisis pengaruh *andrographolide* terhadap ekspresi TNF- $\alpha$  dan granuloma tuberkulosis pada tikus yang diinfeksi CFA.

**Metode:** Uji laboratorium di lab Histologi dan Patologi Anatomi FK UNS. Sampel tikus berjumlah 30 ekor, 10 ekor tikus sebagai kontrol, 10 ekor tikus diinjeksi CFA, 10 ekor tikus diinjeksi CFA+*andrographolide*. Dilakukan pemeriksaan granuloma secara histopathologi dan IHC pada jaringan paru di laboratorium Patologi Anatomi FK UNS.

**Hasil.** Penelitian menggunakan rancangan eksperimental murni atau (true experiment, dengan randomized post test only control group design). Pemberian *Andrographolide* menurunkan rata-rata ekspresi TNF- $\alpha$  dibandingkan pada kelompok CFA, berdasarkan deskripsi variabel ekspresi TNF- $\alpha$ . Hasil analisis variasi atau beda 3 rata-rata menggunakan uji Kruskal Wallis menunjukkan bahwa terdapat perbedaan 3 rata-rata jumlah granuloma dengan tingkat signifikansi sebesar 0,003 dengan derajat signifikansi  $P < 0,01$ . Hal itu berarti beda rata-rata jumlah granuloma pada kelompok kontrol, CFA, dan CFA+ *Andrographolide* benar-benar berbeda secara meyakinkan. Dibandingkan dengan rata-rata jumlah granuloma pada kelompok kontrol, kelompok CFA memiliki kecenderungan rata-rata jumlah granuloma lebih tinggi (meningkat), kemudian rata-rata jumlah granuloma pada kelompok CFA+ *Andrographolide* memiliki rata-rata lebih rendah dibandingkan kelompok CFA atau berarti rata-rata jumlah granuloma itu dapat dikurangi dengan pemberian *Andrographolide* ekstrak sambilito.

**Kesimpulan.** Pemberian *Andrographolide* 14,8 % ekstrak sambilito terbukti menurunkan ekspresi TNF- $\alpha$  paru pada tikus tuberkulosis induksi CFA. Pemberian *Andrographolide* 14,8 % ekstrak sambilito terbukti menurunkan jumlah granuloma paru pada tikus tuberkulosis induksi CFA. Ada korelasi positif yang sangat kuat antara ekspresi TNF- $\alpha$  dengan jumlah granuloma di paru pada tikus tuberkulosis induksi CFA. (*J Respir Indo* 2018; 38(2): 75-82)

**Kata kunci:** *Andrographolide*, TNF- $\alpha$ , granuloma

## Effect of *Andrographolide* on The Expression of TNF- $\alpha$ and Pulmonary Tuberculosis in Rats Granulomas are Infected With *Mycobacterium tuberculosis*

### Abstract

**Background.** *Andrographolide* as an anti-inflammatory inhibit activation of NF- $\kappa$ B, the production of TNF- $\alpha$ , IL-12, pressing the release inducible nitric oxide synthase (iNOS), inhibiting the release of COX-2 in human fibroblast cells and also prevents the production of oxygen radicals. TNF- $\alpha$  stimulates the migration of immune cells to get to the site of infection, contribute to the formation of granulomas, and can control the disease progresifity.

**Methods.** The study aims to analyze the effect of *andrographolide* on the expression of TNF- $\alpha$  and tuberculosis granuloma in mice infected with CFA. Laboratory tests in the laboratory of histology and pathology anatomy medical faculty of UNS. Samples are 30 individuals' mice, consist of 10 rats as control, 10 rats injected with CFA, and 10 rats injected with CFA+ *andrographolide*. Histopathology and immunohistochemistry of lung tissue granuloma examined in the laboratory of pathology anatomy medical faculty of UNS.

**Results.** The study design was purely experimental or (true experiment, with randomized post test only control group design). *Andrographolide* lowering the average expression of TNF- $\alpha$  compared to the CFA group, based on the description of the variable expression of TNF- $\alpha$ . The results of the analysis of three different variations or the average using Kruskal Wallis test showed that there are differences in the average number 3 granuloma with  $P=0.003$ . It means different average number of granulomas in the control group, CFA and CFA+ *Andrographolide* completely different convincingly. Compared with the average number of granulomas in the control group, the group CFA has a tendency average number of granuloma higher (increased), then the average number of granuloma in group CFA + *Andrographolide* has an average lower than the group CFA or mean average granuloma amount can be reduced by giving *Andrographolide paniculata* extract.

**Conclusion.** *Andrographolide* 14.8% *paniculata* extract shown to decrease the expression of TNF- $\alpha$  induction of pulmonary tuberculosis in mice the CFA. *Andrographolide* 14.8% *paniculata* extract shown to reduce the number of lung granuloma in mice induced tuberculosis CFA. There is a positive correlation between the expression of strong TNF- $\alpha$  by the number of granulomas in the lungs in mice induced tuberculosis CFA. (*J Respir Indo* 2018; 38(2): 75-82)

**Keywords:** *Andrographolide*, TNF- $\alpha$ , granuloma

---

**Korespondensi:** Y. Slamet Nugroho  
**Email:** nugrohoparu@gmail.com

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis masih menjadi ancaman kesehatan dunia. Kasus tuberkulosis (TB) disertai infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) positif diperkirakan berjumlah 1,2 juta atau 12% dari 9,6 juta pasien TB dengan lokasi terbanyak di benua Afrika sejumlah 74% dari seluruh kasus. Tingkat kematian akibat TB turun 47% sejak tahun 1990. Hasil program pengobatan TB dengan metode *direct observed treatment short course* (DOTS) dapat menyelamatkan nyawa 43 juta orang dengan TB pada tahun 2000 sampai 2014.<sup>1</sup>

Target *millenium development goals* (MDGs) untuk menghentikan insidens TB menunjukkan hasil yang baik pada 16 dari 22 negara dengan predikat *high burden countries*. Insidens TB telah menurun rata-rata 1,5% per tahun secara global sejak tahun 2000 dan saat ini 18% lebih rendah dibandingkan angka tahun 2000. Negara India, Indonesia, dan China memiliki jumlah kasus TB tertinggi yaitu 23%, 10%, dan 10% secara global. Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dapat menjadi TB aktif dan infeksi TB laten. Penderita TB laten diperkirakan sekitar 2 milyar jiwa seluruh dunia sehingga dapat menjadi reservoir potensial reaktivasi TB atau menyebar ke orang lain.<sup>1</sup>

Proses pembentukan granuloma pada manusia dimulai segera setelah terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Proses pembentukan granuloma keseimbangan antara *Mycobacterial killing* dan kemampuan *survival* makrofag, apabila penderita memiliki respons imun baik kuman akan mati dan bila respons imun lemah sebagian kecil *Mycobacterium tuberculosis* hidup dalam granuloma serta menetap dalam jangka waktu beberap tahun berkembang menjadi infeksi tuberkulosis laten.<sup>2</sup>

Tumbuhan herbal atau bagian tumbuhan digunakan untuk pemberi aroma, rasa, dan komponen obat, sering digunakan untuk meningkatkan kesehatan sebagai suplementasi makanan. *Andrographis Paniculata* di Indonesia dikenal dengan nama Sambiloto biasa digunakan untuk terapi liver, keluhan perut pada anak, nyeri kolik, common cold dan infeksi saluran napas atas, tuberkulosis. *Andrographolide* ekstrak dari Sambiloto

sebagai anti inflamasi menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B, produksi TNF- $\alpha$ , produksi IL-12, menekan pelepasan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), menghambat pelepasan COX-2 pada sel fibroblast manusia dan juga mencegah produksi radikal oksigen.<sup>3,4</sup>

Makrofag teraktivasi mengaktifkan NF- $\kappa$ B melepaskan mediator pro inflamasi diantaranya *tumour necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , *interleukin* (IL)-1, IL-6, *interferon* (IFN)- $\gamma$ , *nitric oxide* (NO), dan molekul adhesi sel untuk meningkatkan inflamasi. Modulasi efektif produk molekul tersebut mengurangi inflamasi.<sup>3</sup>

Imunopatogenesis tuberkulosis dimulai dari basil *Mycobacterium tuberculosis* yang bertahan hidup akan berkembang biak didalam makrofag alveolar dan sel dendritik, melalui *toll-like receptors 2* (TLR 2) menginduksi produksi mediator imun diantaranya TNF- $\alpha$ , IL-8, IFN- $\gamma$ . *Tumour necrosis factor- $\alpha$*  berkontribusi mengontrol pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* dan formasi granuloma. *Tumour necrosis factor- $\alpha$*  merupakan sitokin yang muncul sebagai respons inflamasi awal dan diproduksi oleh berbagai macam sel termasuk makrofag, limfosit, neutrofil, sel mast, dan sel endotel. Fungsi TNF- $\alpha$  berhubungan dengan respons inflamasi menginduksi pelepasan ROI dan RNI oleh makrofag dan menstimulasi produksi IL-1 dan IL-6. *Tumour necrosis factor- $\alpha$*  penting dalam melawan *Mycobacterium tuberculosis* terbukti pada percobaan mencit yang diterapi antibodi anti TNF- $\alpha$  akan mengalami kerentanan infeksi BCG.<sup>5</sup>

*Tumour necrosis factor- $\alpha$*  yang dihambat menghasilkan efek yang dramatis berupa progresifitas tuberkulosis pada model percobaan. *Tumour necrosis factor- $\alpha$*  menstimulasi migrasi sel imun menuju ke tempat infeksi, berkontribusi terhadap pembentukan granuloma, serta mempunyai kemampuan mengontrol progresifitas penyakit.<sup>6</sup>

Penelitian ini akan mengetahui dan menganalisis pengaruh pemberian *Andrographolide* ekstrak dari Sambiloto terhadap ekspresi TNF- $\alpha$  dan proses terbentuknya granuloma.

## METODE

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi pada bulan Mei -Juli 2016. Metode yang dilakukan rancangan eksperimental murni atau (*true experiment*, dengan rancangan *randomized post test only control group design*). Hewan coba dibagi menjadi 3 kelompok masing-masing kelompok terdiri dari 10 ekor tikus. Alokasi hewan coba ke dalam 3 kelompok yang homogen dilakukan secara random untuk mempertahankan validitas internal, sehingga setiap anggota sampel mempunyai kesempatan sama untuk menempati kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol.<sup>7</sup>

Tikus sebagai hewan coba diinfeksi dengan secara injeksi intra vena 1 mg/KgBB *complete Freund's adjuvant* (CFA) pada ekor untuk menjadi sampel penyakit tuberkulosis. Perlakuan pada penelitian ini adalah pemberian obat *Andrographolide* 14,8 % ekstrak Sambiloto. Pengukuran variabel tergantung pada penelitian ini adalah ekspresi TNF- $\alpha$  dengan metode Lukey PT *et al* tahun 2002 dan granuloma dengan klasifikasi histopatologi Varello *et al* tahun 2008.

Kriteria inklusi tikus jantan sehat, umur 3-4 bulan, aktif, berat badan 200-300 gram, tikus belum pernah untuk sampel penelitian. Kriteria eksklusi tikus stres/tidak mau makan/tikus tidak aktif, tikus meninggal sebelum perlakuan. Tikus dibagi tiga kelompok masing masing kelompok terdiri 10 tikus. Kelompok pertama diberi perlakuan injeksi dengan NaCl 0,9 %, kelompok kedua dan kelompok ketiga diberi injeksi subkutan CFA 1mg/KgBB dievaluasi selama 14 hari, kemudian setelah 14 hari dilanjutkan dengan injeksi intravena CFA 1 mg/KgBB pada ekor tikus selanjutnya dievaluasi selama 28 hari. Tikus diberikan sonde *Andrographolide* 14,8% selama 14 hari. Total perlakuan 56 hari (14 minggu) dilanjutkan ekskusi terhadap ketiga kelompok tikus untuk diperiksa histopatologi anatomi dan pemeriksaan imunohistokimia TNF- $\alpha$ .

Uji Normalitas data variabel pada penelitian ini menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Analisis penelitian ini diharapkan dapat mengidentifikasi terjadinya variasi

atau perbedaan tiga rata-rata jumlah granuloma maupun ekspresi TNF- $\alpha$  pada kelompok kontrol, CFA dan CFA+ *Andrographolide* ekstrak sambiloto. Dengan demikian penelitian ini menggunakan analisis statistik beda k rata-rata (dalam hal ini tiga rata-rata) untuk sampel yang independen atau analisis varians atau uji F. Variasi atau beda ketiga rata-rata atau rata-rata masing-masing variabel berdasarkan kelompok sampel itu apabila signifikan (meyakinkan), analisis akan diteruskan dengan mencari perbedaan dua rata-rata antar kelompok sampel untuk masing-masing variabel dengan menggunakan uji lanjutan ANOVA yaitu *Post Hoc Test* dengan *LSD/Bonferroni*. Hasil uji normalitas data masing-masing variabel berdistribusi apabila tidak normal maka uji variasi atau beda beberapa rata-rata dapat menggunakan uji statistik non parametrik *Kruskal Wallis*. Penelusuran lebih lanjut untuk menguji beda rata-rata antar masing-masing kelompok sampel dapat menggunakan analisis statistik non parametrik *Mann-Whitney*.

## HASIL

Variabel penelitian yang diduga dipengaruhi oleh terapi *Andrographolide* ekstrak sambiloto terdiri dari dua variabel yaitu jumlah granuloma dan ekspresi TNF- $\alpha$  yang masing-masing bersifat kuantitatif dengan skala data rasio. Deskripsi variabel jumlah granuloma dan ekspresi TNF- $\alpha$  yang bersifat kuantitatif dibatasi pada pengungkapan nilai statistik rata-rata dan standar deviasi. Pengujian normalitas data atas variabel penelitian mendapatkan bahwa data-data variabel jumlah granuloma maupun ekspresi TNF- $\alpha$  untuk kelompok kontrol, CFA, dan CFA+ *Andrographolide* ekstrak sambiloto ketiganya berdistribusi tidak normal.

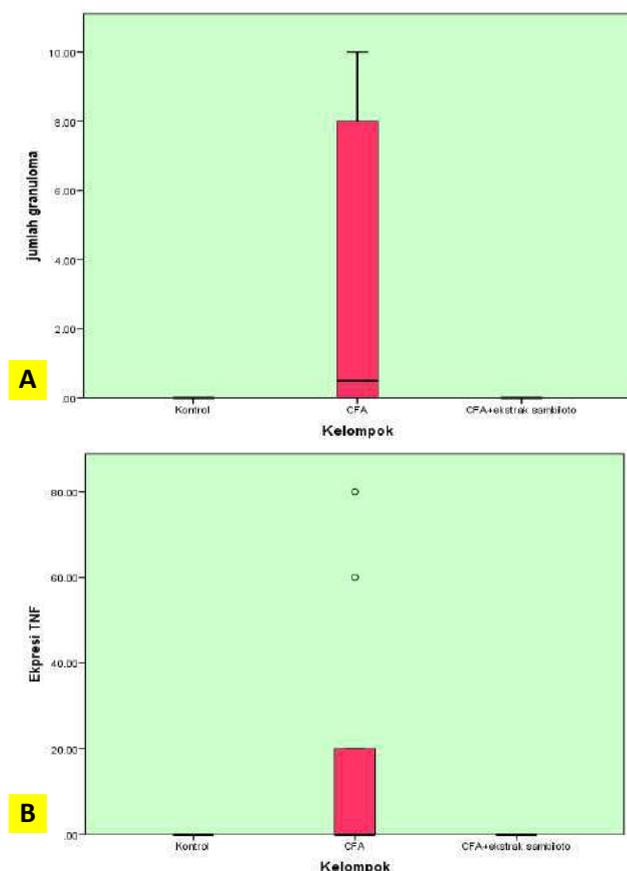
Deskripsi obyek penelitian berdasarkan nilai median (min-maks) variabel jumlah granuloma dan ekspresi TNF- $\alpha$  seperti terlihat pada Tabel 1. Berdasarkan deskripsi variabel jumlah granuloma di atas, nampak bahwa tikus yang diberikan perlakuan CFA memiliki rata-rata jumlah granuloma lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kontrol. Pemberian *Andrographolide* ekstrak sambiloto mampu

menurunkan jumlah granuloma. Pemberian *Andrographolide* ekstrak sambiloto menurunkan rata-rata ekspresi TNF- $\alpha$  dibandingkan pada kelompok CFA, berdasarkan deskripsi variabel ekspresi TNF- $\alpha$ . Perbedaan rata-rata jumlah granuloma dan ekspresi TNF- $\alpha$  antar kelompok sampel itu seperti terlihat pada Gambar 1.

Tabel 1. Deskripsi dan uji normalitas jumlah granuloma per lapangan paru

Kelompok	Median (min-maks)	P
Jumlah Granuloma		
Kontrol	0,0	0,002**
CFA	0,5 (0,0-10)	
CFA+ <i>Andrographolide</i> ekstrak sambiloto	0,0	
Ekspresi TNF- $\alpha$		
Kontrol	0,0	0,0001**
CFA	0,0 (0,0-80)	
CFA+ <i>Andrographolide</i> ekstrak sambiloto	0,0	

Keterangan: \*\* Signifikan pada derajat signifikansi 1%.



Gambar 1. Perbandingan nilai rata-rata A) jumlah granuloma dan B) ekspresi TNF- $\alpha$  per lapangan paru antar kelompok sampel.

Hasil analisis variasi atau beda 3 rata-rata menggunakan uji Kruskal Wallis menunjukkan bahwa terdapat perbedaan 3 rata-rata jumlah granuloma dengan tingkat signifikansi sebesar 0,003 dengan derajat signifikansi  $P < 0,01$ . Hal itu berarti beda rata-rata jumlah granuloma pada kelompok kontrol, CFA, dan CFA+ *Andrographolide* ekstrak sambiloto benar-benar berbeda secara meyakinkan.

Jika dibandingkan dengan rata-rata jumlah granuloma pada kelompok kontrol, kelompok CFA memiliki kecenderungan rata-rata jumlah granuloma lebih tinggi (meningkat), kemudian rata-rata jumlah granuloma pada kelompok CFA+ *Andrographolide* ekstrak sambiloto memiliki rata-rata lebih rendah dibandingkan kelompok CFA atau berarti rata-rata jumlah granuloma itu dapat diturunkan dengan pemberian *Andrographolide* ekstrak sambiloto.

Hasil penelusuran beda dua rata-rata variabel jumlah granuloma antar kelompok sampel dapat dijelaskan dengan Tabel 2.

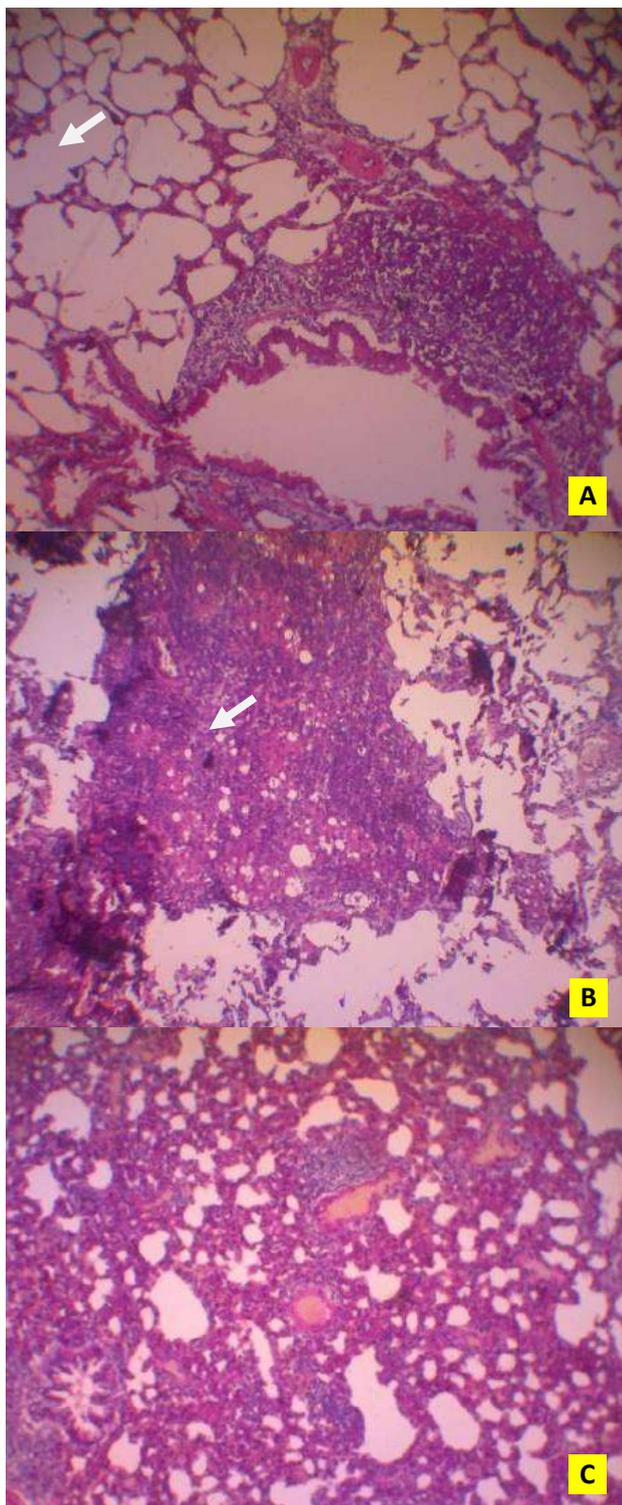
Tabel 2. Perbedaan rata-rata jumlah granuloma per lapangan paru antar Kelompok Sampel

Kelompok	Beda Rata-rata	P
Kontrol vs CFA	-2,485	0,013*
CFA vs CFA+ <i>Andrographolide</i> ekstrak sambiloto	2,485	0,013*

Keterangan: \* Signifikan pada derajat signifikansi 5 persen.

Hasil analisis beda 2 rata-rata sampel independen menggunakan penelusuran uji Mann-Whitney diatas menunjukkan bahwa uji terhadap variabel jumlah granuloma antara kelompok Kontrol dan CFA signifikan pada derajat signifikansi sebesar 0,013. Hal itu dapat dikatakan bahwa pada tikus kelompok CFA mempunyai rata-rata jumlah granuloma lebih tinggi (meningkat) secara meyakinkan dibandingkan kelompok kontrol.

Kelompok yang setelah diberikan terapi *Andrographolide* ekstrak sambiloto rata-rata jumlah granuloma lebih rendah (mengalami penurunan) dibandingkan pada kelompok CFA dengan tingkat signifikansi sebesar 0,013. Pemberian *Andrographolide* ekstrak sambiloto mampu menurunkan jumlah granuloma paru.



Keterangan: A. Kelompok kontrol (tanda anak panah menunjukkan alveoli paru tikus tanpa didapatkan granuloma).  
 B. Kelompok CFA (tanda anak panah menunjukkan granuloma pada paru tikus).  
 C. Kelompok CFA+Sambiloto (tanda anak panah menunjukkan alveoli paru tikus tampak kesan banyak sel radang dan menebal). (Pewarnaan HE; pembesaran 400x-Olympus BX 50 Model BX-50F-3. Pentax Optio 230 Digital Camera 2.0 Megapixel).

Gambar 3. Granuloma jaringan paru masing-masing kelompok.

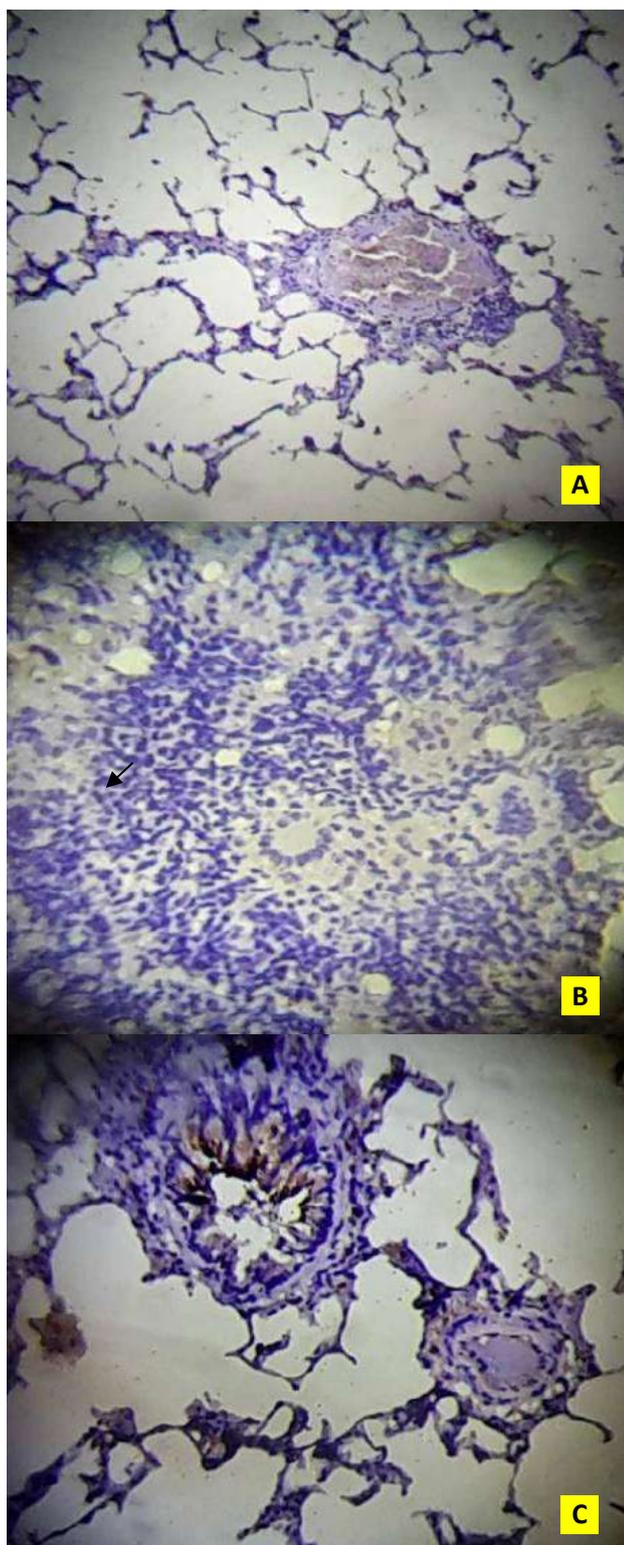
Hasil analisis variasi atau beda 3 rata-rata menggunakan uji Kruskal-Wallis menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna dengan tingkat signifikansi sebesar 0,012. Hal itu berarti beda rata-rata variabel ekspresi TNF- $\alpha$  pada kelompok kontrol, CFA, dan CFA+ *Andrographolide* ekstrak sambiloto benar-benar berbeda secara meyakinkan. Dibandingkan dengan rata-rata ekspresi TNF- $\alpha$  pada kelompok kontrol, kelompok CFA memiliki kecenderungan rata-rata ekspresi TNF- $\alpha$  lebih tinggi (meningkat), kemudian rata-rata ekspresi TNF- $\alpha$  pada kelompok CFA+ *Andrographolide* ekstrak sambiloto memiliki rata-rata lebih rendah (menurun) dibandingkan kelompok CFA atau berarti ekspresi TNF- $\alpha$  itu dapat diturunkan dengan pemberian *Andrographolide* ekstrak sambiloto. Hasil penelusuran beda dua rata-rata variabel ekspresi TNF- $\alpha$  antar kelompok sampel dapat dijelaskan dengan Tabel 3.

Tabel 3. Perbedaan rata-rata ekspresi TNF- $\alpha$  antar kelompok sampel.

Kelompok	Beda Rata-rata	P
Kontrol vs CFA	-2,163	0,031*
CFA vs CFA+ekstrak sambiloto	2,163	0,031*

Keterangan: \* Signifikan pada derajat signifikansi 5 persen.

Hasil analisis beda 2 rata-rata sampel independen menggunakan penelusuran Mann-Whitney diatas menunjukkan bahwa uji terhadap variabel ekspresi TNF- $\alpha$  antara kelompok Kontrol dan CFA signifikan pada derajat signifikansi sebesar 0,031. Bermakna bahwa pada tikus kelompok CFA rata-rata ekspresi TNF- $\alpha$  lebih tinggi (meningkat) secara meyakinkan dibandingkan kelompok kontrol. Kelompok yang setelah diberikan terapi *Andrographolide* ekstrak sambiloto rata-rata ekspresi TNF- $\alpha$  lebih rendah (mengalami penurunan) dibandingkan pada kelompok CFA dengan tingkat signifikansi sebesar 0,031. Pemberian *Andrographolide* ekstrak sambiloto mampu menurunkan ekspresi TNF- $\alpha$ .



Keterangan: A. Kelompok kontrol.  
 B. Kelompok CFA (tanda anak panah menunjukkan sel Datia Langhans pada paru tikus).  
 C. Kelompok CFA+Sambilo (alveoli paru tikus tampak kesan banyak sel radang dan menebal). (Pewarnaan Imunohistokimia; pembesaran 400x-Olympus BX 50 Model BX-50F-3. Pentax Optio 230 Digital Camera 2.0 Megapixel).

Gambar 4. Perbandingan gambaran ekspresi TNF- $\alpha$  pada paru tikus

Uji korelasi antara variabel ekspresi TNF- $\alpha$  (numerik) dengan jumlah granuloma (numerik) menggunakan uji korelasi Pearson, karena distribusi data tidak normal maka menggunakan uji korelasi Spearman. Hasil uji korelasi Spearman menunjukkan adanya korelasi antara rata-rata ekspresi TNF- $\alpha$  dan jumlah granuloma dengan derajat signifikansi sebesar 0,001. Nilai korelasi Spearman sebesar 0,867 menunjukkan bahwa arah korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang sangat kuat (Tabel 4). Bermakna bahwa pada tikus kelompok CFA rata-rata ekspresi TNF- $\alpha$  semakin tinggi, maka akan semakin banyak granuloma terbentuk.

Tabel 4. Korelasi ekspresi TNF- $\alpha$  dengan jumlah granuloma

Variabel	Jumlah Granuloma		
	r	P	N
Ekspresi TNF- $\alpha$	0,867**	0,001	30

Keterangan: \*\* Signifikan pada derajat signifikansi 1%.

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini memperlihatkan induksi CFA 1 mg/KgBB dengan cara injeksi subkutan dilanjutkan injeksi intavena di ekor tikus, dapat meningkatkan ekspresi TNF- $\alpha$  dan jumlah granuloma di paru secara bermakna. TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  di paru dengan terbentuknya granuloma di paru. Semakin tinggi ekspresi TNF- $\alpha$  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.<sup>10</sup>

*M. tuberculosis* yang bertahan hidup akan berkembang biak didalam makrofag alveolar dan sel dendritik, melalui TLR-2 menginduksi produksi mediator imun diantaranya TNF- $\alpha$ , IL-8 dan IFN- $\gamma$ . TNF- $\alpha$  berkontribusi mengontrol pertumbuhan *M.*

*tuberculosis* dan pembentukan granuloma.<sup>5</sup> TNF- $\alpha$  menstimulasi migrasi sel imun menuju ke tempat infeksi, berkontribusi terhadap pembentukan granuloma, serta mempunyai kemampuan mengontrol progresitas penyakit.<sup>6</sup> Berbagai penelitian menggunakan model inaktivasi TNF dan pengobatan dengan molekul yang dapat menetralkan TNF, terbukti keterlibatan TNF sebagai faktor kunci dalam respons imun protektif host terhadap infeksi *M. tuberculosis*.<sup>11</sup>

Pemberian *Andrographolide* ekstrak sambiloto pada penelitian ini menunjukkan secara bermakna mampu menurunkan jumlah granuloma dan ekspresi TNF- $\alpha$  pada paru tikus yang diinduksi dengan CFA. Dimungkinkan karena dalam kondisi tidak aktif, NF- $\kappa$ B terikat oleh I $\kappa$ B. Apabila terjadi suatu rangsangan oleh sebab apapun (termasuk CFA) akan mengaktifkan I $\kappa$ B-kinase yang berakibat terlepasnya ikatan NF- $\kappa$ B dan I $\kappa$ B sehingga mengaktifkan NF- $\kappa$ B, yang pada akhirnya akan terjadi inflamasi. *Andrographolide* yang terkandung dalam ekstrak Sambiloto memiliki aktivitas biologis menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B melalui penghambatan fosforilasi I $\kappa$ B,<sup>12</sup> sehingga akan menekan produksi TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-1 $\beta$ , produksi NO, pelepasan iNOS dan menghambat pelepasan COX-2 pada sel fibroblast manusia, serta produksi radikal oksigen. Keadaan ini akan berujung pada penurunan inflamasi.<sup>3,4,12</sup>

Hasil ini didukung dari hasil penelitian pada tahun 2016 oleh Chavez-Galan *et al.*, penggunaan model inaktivasi TNF dan pengobatan dengan molekul yang dapat menetralkan TNF pada tikus model tuberkulosis menunjukkan adanya gangguan kontrol mekanisme bakterisida, kerusakan pembentukan granuloma dan perubahan respons imun Th-1 pada tikus yang memiliki aktivitas TNF yang berkurang.

Dengan pembuktian kemaknaan *Andrographolide* ekstrak sambiloto mampu menekan ekspresi TNF- $\alpha$  dan jumlah granuloma paru tikus tuberkulosis yang diinduksi CFA. Dikembangkan ekstrak sambiloto sebagai adjuvan terapi dapat dijadikan protokol terapi standar dalam penatalaksanaan tuberkulosis paru. Diharapkan

penambahan terapi *Andrographolide* ekstrak sambiloto pada pasien tuberkulosis dapat bermanfaat bagi pengetahuan, pengobatan/pelayanan kesehatan, dan pasien TB.

Nilai-nilai kebaruan dari penelitian ini adalah solusi baru, dimana hasil penelitian ini merupakan solusi baru dengan mengkombinasikan penggunaan *Andrographolide* ekstrak sambiloto pada TB paru, sehingga akan menurunkan progresivitas infeksi TB paru bahkan menghentikan insiden TB, melalui penurunan ekspresi TNF- $\alpha$  dan jumlah granuloma. Selain itu, adanya strategi baru, dimana hasil penelitian ini akan memberikan suatu informasi, bahwa dalam penatalaksanaan TB paru seharusnya dikombinasikan *Andrographolide* ekstrak sambiloto dengan dosis yang tepat sehingga memberikan efek protektif maksimal untuk mencegah atau mengurangi terjadinya morbiditas dan mortalitas akibat infeksi TB. Serta perspektif baru dimana hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar/acuan dalam pengembangan penggunaan obat-obatan TB baru yang berdasarkan patogenesis biomolekuler.

Keterbatasan penelitian dalam penelitian ini yaitu pemberian *Andrographolide* ekstrak sambiloto 14,8% pada penelitian ini, dosis yang digunakan secara peroral dengan dosis 10 mg/kgBB per hari selama 14 hari, sehingga diperlukan pemberian variasi dosis untuk mendapatkan efek optimal serta penggunaan pemberian *Andrographolide* ekstrak sambiloto melalui jalur lain (intravena). Selain itu, penelitian ini memberikan herbal anti inflamasi dan antioksidan (*Andrographolide* ekstrak sambiloto) memang bermanfaat, tetapi akan lebih baik bila dibandingkan dengan herbal yang memiliki anti inflamasi dan antioksidan lainnya.

## KESIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian *Andrographolide* 14,8% ekstrak sambiloto terbukti menurunkan ekspresi TNF- $\alpha$  paru pada tikus tuberkulosis induksi CFA. Pemberian *Andrographolide* 14,8% ekstrak sambiloto terbukti menurunkan jumlah granuloma paru pada tikus tuberkulosis induksi CFA. Terdapat korelasi positif

yang sangat kuat antara ekspresi TNF- $\alpha$  dengan jumlah granuloma di paru pada tikus tuberkulosis induksi CFA. Berdasarkan hasil penelitian tersebut maka ada beberapa saran, yaitu pemberian *Andrographolide* 14,8% ekstrak sambiloto pada penelitian ini, dosis yang digunakan secara peroral dengan dosis 10 mg/kgBB per hari selama 14 hari, sehingga diperlukan pemberian variasi dosis untuk mendapatkan efek optimal serta penggunaan pemberian *Andrographolide* ekstrak sambiloto melalui jalur lain (intravena). Penelitian ini memberikan herbal anti inflamasi dan antioksidan (*Andrographolide* ekstrak sambiloto) memang bermanfaat, tetapi akan lebih baik bila dibandingkan dengan herbal yang memiliki anti inflamasi dan antioksidan lainnya.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Guidelines on the management latent of tuberculosis infection. Geneva: WHO press; 2015. P. 13.
2. Flynn JL, Chan J. Tuberculosis: latency dan reactivation. *Infect Immun*. 2001;69:4195-201.
3. Chao WW, Lin BF. Isolation and identification of bioactive compounds in *Andrographis paniculata* (Chuanxinlian). *Chines Medicine*. 2010;5:2-17.
4. Levita J, Nawawi A, Mutalib A, Ibrahim S. *Andrographolide*: a review of its anti-inflammatory activity via inhibition of NF-kappabeta activation from computational chemistry aspects. *International Journal of Pharmacology*. 2010;6:569-76.
5. Zuniga J, Tores-Garcia D, Santos-Mendoza T, Rodrigues-Reyna T, Granados J, Yunia EJ. Cellular and humoral mechanisms involved in the control of tuberculosis. *Hindawi Publishing Cooperation Clinical and Developmental Immunology*. 2012;13:121-6.
6. Cavalcanti YVN, Brelaz MCA, Neves JKAL, Ferraz JC, Pereira VRA. Role of TNF-Alpha, IFN-Gamma, and IL-10 in development of pulmonary tuberculosis. *Hindawi Publishing Cooperation Pulmonary Medicine*. 2012; 12:123-32.
7. Kuntoro. Pengantar teknik sampling. Semiloka metodologi penelitian dan statistik. Surabaya: Lembaga Penelitian Universitas Airlangga; 1994.
8. Fenhalls G, Stevens L, Bezuidebhout J, Aphlete GE, Duncan K, Lukey PT. Distribution of IFN- $\gamma$ , IL-4, and TNF- $\alpha$  protein and CD-8 T-cells producing IL-12 p40 mRNA in human lung tuberculous granulomas. *Immunology*. 2002;105:325-35.
9. Varello K, Pezzolata M, Mascarino D, Ingravalle F, Caramelli M, Bozzeta E. Comparison for the diagnosis of bovine tuberculosis in framework of eradication programs. *J Vest Diagn Invest*. 2008;20:164-9.
10. Olsen A, Chen Y, Ji Q, Zhu G, De Silva AD, Vilchèze C, et al. Targeting mycobacterium tuberculosis Tumor necrosis factor alpha-downregulating genes for the development of antituberculous vaccines. *MBio*. 2016 May 31;7:1023-15.
11. Chavez-Galan L, Vesin D, Segueni N, Prasad P, Buser-Llinares R, Blaser G, et al. tumor necrosis factor and its receptors are crucial to control mycobacterium bovis bacillus calmette-guerin pleural infection in a murine model. *Am J Pathol*. 2016;186:2364-77.
12. Zhang J, Zhu D, Wang Y, Ju Y. *Andrographolide* Attenuates Ips-induced cardiac malfunctions through inhibition of I $\kappa$ B phosphorylation and apoptosis in mice. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37:1619-28.

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

Dina Okfina Ria<sup>1</sup>, Suradi<sup>1</sup>, Jatu Aphridasari<sup>1</sup>, Reviono<sup>1</sup>, Dono Indarto<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Pasca 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 ( $15 \pm 0.72$  g/dL), followed by group D ( $14.23 \pm 1.50$  g/dL), group C ( $14.12 \pm 1.26$  g/dL) and group B ( $13.37 \pm 2.54$  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.<sup>1</sup> 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%).<sup>2</sup> *World Health Organization* (WHO) memperkirakan PPOK menjadi penyebab mortalitas keempat di seluruh dunia pada tahun 2030.<sup>1</sup>

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.<sup>3,4</sup> 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.<sup>5</sup>

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.<sup>6,7</sup> 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.<sup>1,8</sup>

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

menurunkan volume kapiler, tetapi dapat bervariasi dengan kadar Hb.<sup>5</sup> 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.<sup>9,10</sup>

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.<sup>11</sup> 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.<sup>12</sup>

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  $\leq 1$  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  $\leq 1$ , dan skala sesak (dinilai dengan CAT  $\geq 10$  dan mMRC  $\geq 2$ ). 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  $\geq 2$ , 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  $\geq 1$ , dan skala sesak (dinilai dengan CAT  $\geq 10$  dan mMRC  $\geq 2$ ).

*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 <sup>2</sup> )	-	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- $\alpha$  dan jumlah granuloma di paru secara bermakna. TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  di paru dengan terbentuknya granuloma di paru. Semakin tinggi ekspresi TNF- $\alpha$  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.<sup>10</sup>

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.<sup>4</sup> 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.<sup>13</sup> Dinamika nilai  $D_{LCO}$  dan kadar Hb pada penderita PPOK stabil lebih ditentukan oleh kelainan struktural yaitu obstruksi saluran napas sesuai dengan GOLD.<sup>1,13</sup>

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.<sup>14</sup> 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.<sup>15</sup> Penurunan recoil elastik paru dan hilangnya ikatan alveolar karena kerusakan alveolar, menyebabkan kolapsnya alveoli dan penutupan jalan napas saat ekspirasi sehingga mudah terjadi hiperinflasi dinamis.<sup>4</sup> Penelitian Deesomchok dkk menemukan bahwa 20% penderita derajat 1 mengalami penurunan nilai  $D_{LCO}$  <70% nilai prediksi.<sup>16</sup>

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

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

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  $\leq 1$  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.<sup>18</sup> 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.<sup>19</sup>

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.<sup>20</sup> 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.<sup>21</sup>

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.<sup>21</sup>

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.<sup>14</sup>

Penderita PPOK dengan skor mMRC  $\leq 1$  memiliki nilai  $D_{LCO}$  yang secara bermakna lebih tinggi dibandingkan penderita PPOK dengan skor mMRC  $\geq 2$  ( $P=0,001$ ). Penderita PPOK dengan skor CAT  $< 10$  memiliki nilai  $D_{LCO}$  yang secara bermakna lebih tinggi dibandingkan penderita PPOK dengan skor CAT  $\geq 10$  ( $P=0,001$ ). 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.<sup>22</sup>

Pemeriksaan kadar Hb perlu diperhatikan pada penderita PPOK karena mempunyai pengaruh terhadap kapasitas fungsional pada penurunan fungsi paru.<sup>23</sup> 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.<sup>24,25</sup>

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.<sup>13</sup>

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.<sup>26,27</sup> 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.<sup>27</sup> 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.<sup>5</sup>

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](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.

# Hubungan Polimorfisme Gen Enzim Epoksid Hidrolase Tyr113His dengan Kejadian Kanker Paru yang Merokok

Lucia Aktalina<sup>1</sup>, Amira Permatasari Tarigan<sup>2</sup>, Noni Novisari Soeroso<sup>2</sup>, Yahwardiah Siregar<sup>1</sup>, Ozar Sanuddin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Magister Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan

<sup>2</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik, Medan

<sup>3</sup>Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik, Medan

## Abstrak

**Latar Belakang:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen enzim Epoksid Hidrolase (EPHX) Tyr113His dengan kecenderungan perokok untuk menderita kanker paru. Polimorfisme gen EPHX Tyr113His adalah perubahan satu basa nukleotida gen EPHX sehingga menghasilkan enzim dengan fungsi yang menurun sebesar 50%. EPHX berperan dalam metabolisme senyawa kimia asap rokok terutama Benzo(a)Pyren(BaP) menjadi karsinogen di dalam tubuh.

**Metode:** Penelitian ini merupakan rancangan studi kasus- kontrol yang dilakukan pada bulan Oktober 2016 sampai Februari 2017. Darah vena diambil dari 35 orang penderita kanker paru di RSUP H Adam Malik Medan dan 35 orang perokok sehat. Pemeriksaan genotif gen EPHX dilakukan dengan menggunakan metode PCR-RFLP di Laboratorium Terpadu FK USU.

**Hasil:** Frekuensi genotif heterozigot varian T/C dan homozigot varian C/C kelompok kasus masing-masing 83,3% dan 16,7%. Frekuensi alel T kelompok kasus 41,67% dan alel C 58,33%. Sedangkan pada kontrol frekuensi heterozigot varian T/C (80%) dan homozigot varian C/C (20%). Frekuensi alel T kelompok kontrol 40% dan alel C 60%. Tidak jumpai genotif homozigot wildtype T/T pada kedua kelompok. Tidak ada perbedaan yang bermakna dari distribusi genotif dan alel gen enzim EPHX antara kelompok kasus ( $P=0,477$ ) dan kontrol ( $P=0,840$ ).

**Kesimpulan:** Tidak ada hubungan antara polimorfisme gen enzim EPHX Tyr113His dengan kejadian kanker paru yang merokok. (*J Respir Indo 2018; 38(2): 93-9*)

**Kata kunci:** kanker paru, EPHX Tyr113His, polimorfisme, Benzo (a) Pyren (BaP)

## The Relationship between Tyr113His Epoxidized Hydrolase Enzyme Gene Polymorphisms and the Incidence of Smoking Lung Cancer

### Abstract

**Background:** This study aims to determine the relationship between the gene polymorphism of the enzyme Epoxid Hydrolase (EPHX) Tyr113His and the tendency of smokers to suffer from lung cancer. The EPHX Tyr113His gene polymorphism is a change in one nucleotide base of the EPHX gene to produce enzymes with decreased function by 50%. EPHX plays a role in the metabolism of chemical compounds in cigarette smoke, especially Benzo (a) Pyren (BaP), which becomes a carcinogen in the body.

**Methods:** This study is a case-control study design conducted from October 2016 to February 2017. Venous blood was taken from 35 people with lung cancer at RSUP H Adam Malik Medan and 35 healthy smokers. The genotype examination of the EPHX gene was carried out using the PCR-RFLP method in the USU FK Integrated Laboratory.

**Results:** The genotype frequency of heterozygous variant T/C and homozygous variant C/C in case groups was 83.3% and 16.7%, respectively. The frequency of the T allele in the case group was 41.67% and the C allele was 58.33%. Whereas in the control, the frequency was heterozygous variant T/C (80%) and homozygous variant C/C (20%). The frequency of the T allele in the control group was 40% and the C allele was 60%. There were no homozygous wildtype T/T genotypes in the two groups. There was no significant difference in the genetic distribution and allele distribution of the EPHX enzyme between case ( $P=0.477$ ) and control ( $P=0.840$ ) groups.

**Conclusion:** There is no relationship between EPHX Tyr113His enzyme gene polymorphisms and the incidence of lung cancer in smoking. (*J Respir Indo 2018; 38(2): 93-9*)

**Keywords:** lung cancer, EPHX Tyr113His, polymorphism, Benzo (a) Pyren (BaP)

## PENDAHULUAN

Beberapa dekade terakhir ini, kanker paru merupakan jenis kanker dengan insiden tertinggi pada laki-laki, sebesar 1,8 juta jiwa dan angka kematian sekitar 1,31 juta jiwa. Indonesia menempati urutan ketiga setelah Cina dan India dengan jumlah penderita kanker paru mencapai kira-kira 25.322 kasus.<sup>1</sup>

Diketahui bahwa 90,4% penderita kanker paru adalah perokok sehingga perokok berisiko 10 kali lebih besar menderita kanker paru dibandingkan dengan yang tidak merokok.<sup>2,3</sup> Asap rokok terdiri dari 4000 senyawa kimia, salah satunya adalah *Polisiklik Aromatik Hidrokarbon* (PAH).<sup>4</sup> Salah satu PAH seperti *Benzo(a)Pyrene* (BaP) merupakan senyawa yang bersifat karsinogenik terhadap manusia. BaP akan masuk ke dalam sel epitel paru dan kemudian dimetabolisme oleh enzim-enzim metabolisme xenobiotic termasuk salah satunya enzim EPHX.<sup>5</sup>

EPHX memiliki dua fungsi berbeda tergantung dari substratnya. EPHX akan mendetoksifikasi epoksida aktif dari asap rokok menjadi senyawa yang kurang reaktif dan larut dalam air sehingga mudah diekskresikan.<sup>6</sup> Akan tetapi EPHX juga akan mengaktifkan senyawa BaP sehingga menghasilkan metabolit aktif yang sangat reaktif dan mutagenik yaitu *BP-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide* (BPDE).<sup>7</sup> BPDE dapat berikatan dengan DNA sehingga terbentuk DNA *adduct* sehingga dapat memicu terjadinya mutasi pada gen. Apabila mutasi terjadi pada gen pengatur siklus sel seperti gen P53 dan *Kirsten-Ras* (KRAS) protoonkogen, maka dapat memicu proses inisiasi terjadinya kanker paru.<sup>5</sup>

Menurut data penelitian hanya 10-15% yang berkembang menjadi kanker paru.<sup>8</sup> Adanya interaksi antara faktor genetik dan lingkungan dapat meningkatkan risiko seorang perokok untuk menderita kanker paru. Polimorfisme gen enzim metabolisme xenobiotik dari asap rokok terlibat dalam kemungkinan seseorang menderita kanker paru, salah satunya adalah polimorfisme gen EPHX.<sup>9</sup> Terdapat dua polimorfisme yang paling dominan mempengaruhi aktifitas EPHX yaitu polimorfisme gen EPHX Tyr113His dan His139Arg.<sup>10</sup>

EPHX dikodekan oleh gen EPHX yang terletak pada kromosom 1.q42, berukuran 35.48 kb terdiri dari 9 ekson dan 8 intron serta mengkode 445 asam amino.<sup>9</sup> Polimorfisme gen EPHX Tyr113His terletak pada ekson 3 menghasilkan perubahan asam amino *Tyrosin* (Tyr) menjadi *Histidine* (His) pada kodon 113 sehingga menyebabkan aktifitas enzim EPHX turun hingga 50%.<sup>10</sup> Genotif homozigot varian C/C dan heterozigot varian T/C memiliki aktifitas EPHX yang lebih rendah dibandingkan genotif homozigot *wild type* T/T.<sup>11</sup> Aktifitas EPHX yang menurun akan menyebabkan kadar BPDE yang berikatan dengan DNA akan berkurang sehingga risiko terjadinya mutasi DNA akan menurun.<sup>9,11</sup>

Banyak penelitian tentang polimorfisme gen EPHX Tyr113His memperoleh hasil yang berbeda-beda. Beberapa peneliti menemukan perokok dengan polimorfisme gen EPHX Tyr113His memiliki risiko lebih rendah terhadap terjadinya kanker paru.<sup>11,12</sup> Namun hasil berbeda diperoleh pada populasi India, polimorfisme EPHX Tyr113His mempunyai hubungan yang erat dengan kejadian kanker paru dan memiliki prognosis buruk dengan *Odds Ratio* 4,52.<sup>10,13</sup> Penelitian lain memberikan hasil bahwa individu dengan polimorfisme gen EPHX Tyr113His yang terpapar asap rokok baik secara aktif atau pasif berisiko 2,9 kali lebih tinggi untuk menderita kanker.<sup>9</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen enzim EPHX Tyr113His dengan kejadian kanker paru yang merokok. Penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar informasi untuk melakukan penyuluhan kesehatan sehingga dapat menumbuhkan kesadaran masyarakat untuk menurunkan risiko terjadinya kanker paru pada perokok.

## METODE

Jenis penelitian ini adalah studi perbandingan kasus dan kontrol. Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Oktober 2016 sampai Februari 2017. Sampel penelitian kelompok kasus berjumlah 35 orang pasien kanker paru yang merokok di RSUP H Adam Malik Medan. Kelompok kontrol terdiri dari 35 orang

perokok sehat yang berasal dari lingkungan RSUP H. Adam Malik, Medan. Pengambilan sampel dilakukan dengan tehnik *consecutive sampling*. Kriteria inklusi kelompok kasus yaitu laki-laki, telah terdiagnosa secara sitologi/histopatologi menderita kanker paru. Pasien kanker paru yang tidak ada riwayat merokok dan dijumpai adanya metastase dieksklusikan.

Kriteria inklusi kelompok kontrol antara lain laki-laki, merokok, tidak ada gejala klinis pada sistem pernafasan, gambaran foto toraks dalam batas normal, tidak memiliki riwayat kanker paru pada keluarga. Jika dijumpai gambaran foto toraks yang tidak jelas maka tidak diikutsertakan dalam penelitian. Seluruh subjek penelitian sudah diberikan penjelasan tentang penelitian dan menandatangani *informed consent*. Pencatatan data kelompok kasus dan kontrol meliputi umur, suku, jenis pekerjaan, jenis rokok, *indeks brinkman* dan sitologi/histopatologi kanker paru.

Seluruh subjek penelitian dari kelompok kasus dan kontrol diambil darah vena sebanyak 3 ml yang dimasukkan ke dalam tabung EDTA dan dibawa ke Laboratorium Terpadu FK USU untuk dilakukan isolasi DNA. Isolasi DNA dilakukan dengan menggunakan *DNA Purification Kit* Promega®. Kemudian isolat DNA disimpan didalam kulkas dengan suhu 20°C sampai seluruh sampel terkumpul

#### Analisa Polimorfisme Gen EPHX Tyr113His

Amplifikasi gen EPHX dilakukan dengan menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Untuk mendapatkan gen enzim EPHX yang berukuran 163 bp digunakan primer foward 5'-GAT CGA TAA GTT CCG TTT CAC C-3' dan primer reverse 5'-ATC CTT AGT CTT GAA GTG AGG AT-3'(Macrogen®). Campuran untuk reaksi PCR terdiri dari 2 ul DNA template, 1ul primer reverse, 1 ul primer foward, 12,5 ul *Go Taq Green Master Mix* Promega® dan 8,5 ul *nuclease free water*. Amplifikasi gen EPHX dilakukan sebanyak 35 siklus dengan suhu *initial denaturation* 94°C selama 5 menit, *denaturation* 94°C selama 30 detik, *annealing* 55°C selama 30 detik, *extention* 72°C selama dan *final extention* selama 7

menit. Hasil elektroforesis produk PCR terlihat pada Gambar 1.

Metode *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) dilakukan dengan menggunakan enzim restriksi *EcoR V* Promega® sebanyak 5 IU yang ditambahkan kedalam 10 ul produk PCR. Kemudian diinkubasi di dalam *waterbath* dengan suhu 37°C selama 2 jam. Kemudian divisualisasi melalui proses elektroforesis dengan menggunakan agarose 4% dengan tegangan 100 Volt selama 60 menit. Genotif homozigot *wildtype* T/T akan tampak 2 band berukuran 140 bp dan 23 bp. Genotif heterozigot varian T/C akan tampak 3 band berukuran 163 bp, 140 bp dan 23 bp. Genotif homozigot varian C/C akan tampak 1 band yang tidak terpotong berukuran 163 bp. Band berukuran 23 bp tidak tampak pada visualisasi dengan agarose oleh karena ukurannya yang terlalu kecil. Hasil elektroforesis produk RFLP terlihat pada Gambar 2.

Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan program komputer SPSS versi 17.00. Uji statistik dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-Square* dan uji alternatif menggunakan uji *Fisher's* dengan nilai  $P < 0,005$  sebagai batas signifikansi.

#### HASIL

Karakteristik subjek penelitian meliputi usia, jenis pekerjaan, suku, jenis rokok, *indeks brinkman* dan sitologi/histopatologi sel kanker paru. Penderita kanker paru paling banyak berumur  $\geq 60$  tahun dan 50-59 tahun yaitu masing-masing sebanyak 17 orang (47,2%) dan 14 orang (38,9%). Kelompok yang tidak kanker paru paling banyak dijumpai berumur 30-39 tahun (80,0%).

Subjek penelitian ini berasal dari berbagai macam suku. Suku yang paling banyak dijumpai pada kelompok penderita kanker paru dan tidak kanker paru adalah suku batak yaitu masing-masing 26 orang (72,2%) dan 22 orang (62,9%). Petani adalah jenis pekerjaan yang paling banyak ditemukan pada penderita kanker paru yaitu 14 orang (36,1%). Jenis pekerjaan yang paling banyak pada

kelompok kontrol adalah pegawai negeri/swasta yaitu sekitar 32 orang (45,1%).

Indeks Brinkman yang paling banyak ditemui pada penderita kanker paru adalah kategori berat yaitu sebanyak 30 orang (83,3%) dan pada kelompok kontrol adalah kategori sedang sebanyak 19 orang (54,3%). Penderita kanker paru dan yang tidak kanker paru paling banyak menggunakan jenis rokok kretek, masing-masing 32 orang (91,4%) dan 16 orang (44,4%). Jenis histopatologi sel kanker paru paling banyak ditemui adalah jenis adenokarsinoma yaitu 29 kasus (80,6%)

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok Penelitian	
	Kontrol	Kasus
Umur		
30-39 tahun	28 (80%)	0 (0%)
40-49 tahun	5 (14,3%)	5 (13,9%)
50-59 tahun	2 (5,7%)	14 (38,9%)
≥60 tahun	0 (0%)	17 (47,2%)
Suku		
Batak	22 (62,9%)	26 (72,2%)
Mandailing	2 (5,7%)	0 (0)
Jawa	7 (20%)	7 (19,4%)
Minang	4 (11,4%)	0 (0%)
Karo	0 (0%)	1 (2,8%)
Aceh	0 (0%)	1 (2,8%)
Melayu	0 (0%)	1 (2,8%)
Pekerjaan		
Petani	1 (2,9%)	13 (36,1%)
Pegawai Negeri/swasta	32 (91,4%)	8 (22,2%)
Wiraswasta	0 (0%)	10 (29,8%)
Lain-lain	2 (5,7%)	5 (13,9%)
Indeks Brinkman		
Ringan	6 (17,1%)	0 (0%)
Sedang	19 (54,3%)	6 (16,7%)
Berat	10 (28,6)	30 (83,3%)
Jenis rokok		
Kretek	32 (91,4%)	16 (44,4%)
Putih	1 (2,9%)	12 (33,3%)
Campuran	2 (5,7%)	8 (22,2%)
Jenis Sitologi/Histopatologi sel Kanker		
Adenokarsinoma	-	29 (80,6%)
Karsinoma sel skuamosa	-	7 (19,4%)

Distribusi frekuensi genotif paling banyak dijumpai adalah jenis heterozigot varian T/C baik pada penderita kanker paru ataupun tidak kanker paru. Frekuensi heterozigot varian T/C pada kelompok penderita kanker paru dan kontrol masing masing 80,0% dan 83,3% dan homozigot varian C/C masing-masing 16,7% dan 20,0%. Tidak dijumpai genotif homozigot *wildtype* pada kedua kelompok. Hasil uji Fisher diperoleh nilai  $P > 0,05$ , hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan distribusi genotif polimorfisme gen EPHX Tyr113His antara

kelompok penderita kanker paru dengan yang tidak kanker paru.

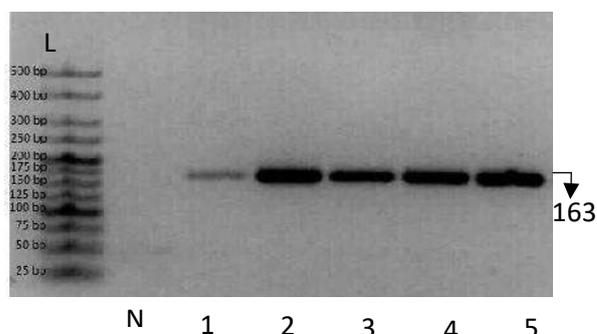
Distribusi alel T pada kelompok kasus dijumpai sebesar 41,67% dan alel C sebesar 58,33%. Sedangkan pada kelompok kontrol frekuensi alel T dan alel C masing-masing 40% dan 60%. Berdasarkan uji *Chi-square* yang dilakukan diketahui bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna dari distribusi alel polimorfisme gen enzim EPHX Tyr113His antara kelompok penderita kanker paru dan yang tidak kanker paru.

Tabel 2. Distribusi Genotif polimorfisme Gen EPHX Tyr113His

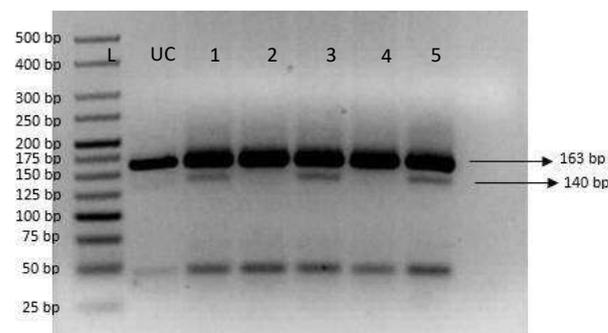
Genotif	Kelompok			P
	Kontrol	Kasus	Total	
TC	28 (80%)	30 (83%)	58 (81.7%)	0.477
CC	7 (20%)	6 (16.7%)	13 (18.3%)	

Tabel 3. Distribusi Alel polimorfisme Gen EPHX Tyr113His

Alel	Kelompok			P
	Kontrol	Kasus	Total	
Alel T	28 (40%)	30 (41.67%)	58 (40.8%)	0.840
Alel C	42 (60%)	42 (58.33%)	13 (59.2%)	



Gambar 1. Hasil elektroforesis produk PCR gen EPHX. L (marker DNA), N (kontrol negatif). Pada sumur 1-5 tampak band DNA berukuran 163 bp



Gambar 2. Hasil elektroforesis produk RFLP gen EPHX Tyr113His. L (marker DNA), UC (UnCut Product). Pada sumur 1, 3 dan 5 adalah genotif heterizigot varian T/C tampak fragmen DNA yang terpotong menjadi 140 bp dan 163 bp. Band ukuran 23 bp tidak tampak pada elektroforesis karena ukurannya yang terlalu kecil. Sumur 2 dan 4 adalah genotif homozigot varian C/C tampak fragmen DNA tidak terpotong, berukuran 163 bp

## PEMBAHASAN

Hasil analisa polimorfisme gen enzim EPHX Tyr113His diperoleh frekuensi heterozigot varian T/C dan homozigot varian C/C pada kelompok kasus adalah 88,3% dan 16,7%. Sedangkan kelompok kontrol memiliki frekuensi heterozigot varian T/C sebesar 80,% dan homozigot varian C/C sebesar 20%. Genotif homozigot *wildtype*T/T tidak dijumpai pada kedua kelompok.

Distribusi genotif polimorfisme gen enzim EPHX Tyr113His pada penelitian tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara penderita kanker paru dan kontrol. Hubungan antara polimorfisme gen enzim EPHX Tyr113His dengan kanker paru diuji dengan menggunakan uji *Fisher's*. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari polimorfisme gen enzim EPHX Tyr113His antara penderita kanker paru dan kelompok kontrol.

Beberapa penelitian lain juga memperoleh hasil yang sama.<sup>14-16</sup> Tidak terdapat perbedaan prevalensi risiko terhadap kerentanan untuk terjadinya kanker paru (OR:1.00; CI 95%:0.74–1.34) (OR: 0,88; CI 95%: 0,56-1,38). Namun beberapa penelitian lain menyatakan bahwa terdapat hubungan antara polimorfisme gen enzim EPHX Tyr113His dengan kemungkinan seseorang menderita kanker paru.<sup>9-10,13</sup> Perbedaan hasil yang diperoleh diantara beberapa peneliti dapat dipengaruhi beberapa faktor seperti adanya perbedaan ras, metode pemeriksaan, karakteristik subjek, jumlah sampel yang digunakan dan keterlibatan gen-gen enzim xenobiotik lainnya.

Beberapa studi mengenai hubungan polimorfisme gen enzim EPHX Tyr113His dengan kejadian kanker paru menunjukkan hipotesa yang berbeda-beda. Beberapa studi menyatakan bahwa seseorang yang memiliki alel C pada gen EPHX di ekson 3 akan meningkatkan risiko menderita kanker paru. Fathy *et al* mendapatkan bahwa individu yang memiliki alel C berisiko 2,9 kali lebih besar untuk menderita kanker paru.<sup>9</sup> Hasil yang sama juga didapatkan Erkisi *et al* dan Tilak *et al* bahwa polimorfisme gen EPHX Tyr113His dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker paru.<sup>10,13</sup>

Enzim EPHX yang memiliki dua fungsi yang berlawanan yaitu detoksifikasi dan aktivasi tergantung dari substratnya.<sup>5</sup> Enzim EPHX akan melakukan fungsi detoksifikasi apabila substratnya adalah senyawa epoksid yang banyak terdapat didalam asap rokok.<sup>5,11</sup> Epoksida adalah senyawa yang bersifat elektrofilik sehingga sangat mudah bereaksi dengan DNA dan membentuk *DNA-Adduct*.<sup>7</sup> Jika senyawa-senyawa ini tidak didetoksifikasi dapat berinteraksi dengan DNA, RNA, protein dan lemak sehingga dapat menimbulkan efek sitotoksik dan genotoksik yang berbahaya. Beberapa penelitian memiliki hipotesa yang berlawanan dengan penelitian diatas. Mereka melaporkan bahwa polimorfisme gen enzim EPHX Tyr113His menurunkan risiko terjadinya kanker paru.<sup>11,12,16,17</sup> Genotif homozigot varian C/C dari polimorfisme gen EPHX Tyr113His memiliki efek protektif terhadap kanker paru.<sup>18</sup> Individu yang memiliki alel C dapat menurunkan risiko terjadinya kanker paru (OR:0,68; CI 95%:0.49 - 0.94). Hal ini berkaitan dengan aktifitas enzim EPHX dalam proses metabolisme BaP.<sup>18</sup>

BaP dapat masuk kedalam tubuh melalui banyak cara, yang paling utama melalui inhalasi asap rokok.<sup>5</sup> BaP yang telah diaktifasi akan menghasilkan metabolit antara yaitu BPDE yang bersifat elektrofilik sehingga dapat dengan mudah bereaksi dengan DNA.<sup>19</sup> Penelitian menunjukkan bahwa DNA dapat berikatan dengan dengan BPDE melalui ikatannya dengan basa *Guanin* dari gen P53 terutama pada kodon 157, 248 dan 273.<sup>5,11</sup> Enzim EPHX dengan aktifitas yang rendah akan menurunkan metabolisme BaP sehingga BPDE yang terbentuk juga menurun.<sup>17,18</sup> Jika BPDE menurun maka terbentuknya *DNA Adduct* juga akan menurun sehingga dapat menurunkan risiko terjadinya kanker paru pada perokok.<sup>17</sup>

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh bahwa tidak ada hubungan antara polimorfisme gen EPHX Tyr113His dengan kejadian kanker paru yang merokok. Untuk melihat sejauh mana hubungan polimorfisme gen EPHX Tyr113His dengan kejadian

kanker paru yang merokok sebaiknya juga diperiksa kadar BaP dan BPDE di dalam darah. Untuk mengetahui lebih luas tentang keterlibatan genetik terhadap kejadian kanker paru pada perokok perlu dilakukan penelitian tentang gen enzim metabolisme xenobiotik yang lainnya seperti gen enzim *Sitokrom P-450*, *Glutation Transferase*, dan *Aldo-Keto Reduktase*.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. International Agency for Research on Cancer. Lung Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. p.2012
2. Soeroso NN, Soeroso L, Syafiuddin T. Kadar *Carcinoembryogenic Antigen* (CEA) Serum Penderita Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil di RSUP Adam Malik. *J Respir Indo*. 2014;34:17-25
3. Danaei G. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*. 2005;366:1784-93.
4. Osgood RS, Upham BL, Hill TIII, Helms KL, Velmuruga K, Babica P, et al. Polycyclic Aromatic Hydrocarbon-Induced Signaling Events Relevant to Inflammation and Tumorigenesis in Lung Cells Are Dependent on Molecular Structure. *Plos One*. 2013;8:e65150.
5. Moorthy B, Chu C, Carlin DJ. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Toxicological Sciences*. 2015;145:5-15
6. Li H, Fu W, and Hong Z. Microsomal epoxide hydrolase gene polymorphisms and risk of chronic obstructive pulmonary disease: A comprehensive meta-analysis. *Oncology letters*. 2013;1022-30.
7. Goldman R, Enewold L, Pellizzari E, Beach JB, Bowman ED, Krishnan SS, et al. Smoking increases carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in human lung tissue. *Cancer Research*. 2001;61:6367-71.
8. Reid BC, Ghazarian AA, DeMarini DM, Sapkota A, Jack D, Lan Q, et al. Research opportunities for cancer associated with indoor air pollution from solid-fuel combustion. *Environ. Health Perspect*. 2012;120:1495-18.
9. Fathy M, Hamed M, Youssif O, Fawzy N, and Ashour W. Association between environmental tobacco smoke exposure and lung cancer susceptibility: modification by antioxidant enzyme genetic polymorphisms. *Mol Diagn Ther*. 2014;18:55-62
10. Tilak AR, Kumar S, Jain M, Pan MC, Das BC, Guleria R, et al. Association of functionally important polymorphism of microsomal. *Cancer Investigation*. 2011;29:411-8.
11. Benhamou S, Reinikainen M, Bouchardy C, Dayer P, Hirvonen A. Association between lung cancer and microsomal epoxide hydrolase genotypes. *Cancer Research*. 1998;58:5291-3.
12. Gsur A, Zidek T, Schnattinger K, Feik E, Haidinger G, Hollaus P, et al. Association of microsomal epoxide hydrolase polymorphisms and lung cancer risk. *British Journal of Cancer*. 2003;89:702-6.
13. Erkiş Z, Yaylım-Eraltan I, Turna A, Görmüş U, Camlica H, İsbir T. Polymorphisms in the microsomal epoxide hydrolase gene: role in lung cancer susceptibility and prognosis. *Tumori*. 2010;96:756.
14. Pinarbasi H, Silig Y, and Pinarbasi E. Microsomal epoxide hydrolase polymorphisms. *Molecular Medicine Reports*. 2010;3:723-7.
15. Zhao H, Spitz MR, Gwyn KM, and Wu X. Microsomal epoxide hydrolase polymorphisms and lung cancer risk in non-Hispanic whites. *Molecular carcinogenesis*. 2002;33:99-104.
16. Zhou W, Thurston SW, Liu G, Xu LL, Miller DP, Wain JC, Christiani DC. The interaction between microsomal epoxide hydrolase polymorphisms and cumulative cigarette smoking in different histological subtypes of lung cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2001;10:461-6.
17. London SJ, Smart J, Daly AK. Lung cancer risk in relation to genetic polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase among African-

Americans and Caucasians in Los Angeles County.  
Lung Cancer. 2000;28:147–55.

18. Vohno A, Metsola K, Anttila S, Impivaara O, Järvisalo J, Vainio H, Hirvonen A. EPHX1 gene polymorphisms and individual susceptibility to lung cancer. *Cancer Letters*. 2006;237:102-8.
19. Satterwhite JE, Hvastkovs E, Burns CS, Danell AS, Farwell M, Yang Y. Electrochemical detection of benzo[a]pyrene metabolite dna damage: implications of nucleobase sequence and adduct stereochemistry. North Carolina: East Carolina University; 2011.

# Pengaruh Curcumin Terhadap Kadar Histamin Plasma, Variasi APE dan Lama Rawat Inap Penderita Asma Eksaserbasi Akut

Lydia Arista Sutedjo, Suradi, Ana Rima Setijadi

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

## Abstrak

**Latar Belakang:** Proses inflamasi pada asma terjadi di seluruh saluran napas terutama submukosa. Sel inflamasi yang terlibat yaitu eosinofil, neutrofil, limfosit T, sel epitel, basofil, sel mast, dan limfosit B. Sel inflamasi akan menghasilkan mediator inflamasi (histamin, leukotriene, prostanoide), sitokin, dan kemokin. Mediator inflamasi tersebut dapat menyebabkan bronkokonstriksi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui dan membuktikan pengaruh pemberian curcumin sebagai terapi tambahan pada terapi standar penderita asma eksaserbasi akut. Pemberian curcumin diharapkan dapat meningkatkan kualitas pengobatan asma eksaserbasi akut. Peran pemberian curcumin diketahui dengan menilai kadar histamin plasma, variasi APE, dan lama rawat penderita asma eksaserbasi akut.

**Metode:** Penelitian ini merupakan uji klinis quasi experimental dengan pendekatan pre-test post-test. Jumlah sampel penelitian adalah 30 penderita asma eksaserbasi akut yang menjalani rawat inap di RSUD dr. Moewardi Surakarta dan RSUD Soehadi Prijonegoro Sragen pada bulan Agustus - September 2016 yang diambil secara consecutive random sampling. Variabel independent adalah curcumin dosis 4x550 mg sedangkan variabel dependent adalah kadar histamin plasma, variasi APE, lama rawat inap.

**Hasil:** Tidak terdapat perbedaan bermakna ( $P=0,462$ ) penurunan kadar histamin plasma pada kelompok perlakuan sebesar  $3,988\pm 2,739$  ng/ml dibanding kelompok kontrol sebesar  $3,376\pm 1,606$  ng/ml. Tidak terdapat perbedaan bermakna ( $P=0,501$ ) variasi APE pada kelompok perlakuan  $28,126\pm 7,886\%$  dibanding kelompok kontrol  $30,400\pm 10,217\%$ . Tidak terdapat perbedaan bermakna ( $P=0,936$ ) lama rawat inap kelompok perlakuan  $6,333\pm 2,193$  hari dibanding kontrol  $6,400\pm 2,292$  hari.

**Kesimpulan:** Pada asma eksaserbasi akut, pemberian curcumin selama rawat inap tidak dapat mengurangi marker inflamasi histamin plasma, variasi APE, dan lama rawat inap. (*J Respir Indo* 2018; 38(2): 100-8)

**Kata kunci:** asma, curcumin, inflamasi, histamin, APE, lama rawat inap.

## The Effect of Curcumin On Plasma Histamine Level, PEF Variation and Length of Stay of Patients With Acute Exacerbation Asthma

### Abstract

**Background:** Inflammation in asthma occurred in airway especially in submucous layer, and involve eosinophil, neutrophil, lymphocytes T, epithelial cell, basophil, mast cell, and lymphocytes B. Inflammatory cells produce inflammatory mediators (histamine, leukotrienes, and prostanoide), cytokines, and chemokines that can cause bronchoconstriction. This study was conducted to determine and prove the effect of curcumin as adjunctive therapy in acute exacerbation asthma. Curcumin is expected to increase the quality therapy of acute exacerbation asthma. The effect of curcumin is known with evaluate plasma histamine level, PEF variation, and length of stay of patient with acute exacerbation asthma.

**Methods:** This study is a quasi experimental study with pretest and posttest design. Sampel of study is 30 patients hospitalizes acute exacerbation asthma in Moewardi hospital and Soehadi Prijonegoro Sragen hospital in August 2016 until september 2016. The subject was taken with consecutive random sampling. Independent variable is curcumin 4x550 mg and dependent variables are plasma histamin level, PEF variation, and length of stay.

**Result:** There is no significant difference ( $P=0.462$ ) of decreasing plasma histamine level between treatment group  $3,988\pm 2,739$  ng/ml and control group  $3,376\pm 1,606$  ng/ml. There is no significant difference ( $P=0.501$ ) of PEF variation between treatment group  $28,126\pm 7,886\%$  and control group  $30,400\pm 10,217\%$ . There is no significant difference ( $P=0.936$ ) of length of stay between treatment group perlakuan  $6,333\pm 2,193$  days and control group  $6,400\pm 2,292$  days.

**Conclusion:** Giving curcumin in acute exacerbation asthma while hospitalized didn't reduce inflammatory marker plasma histamin, PEF variation, and length of stay. (*J Respir Indo* 2018; 38(2): 100-8)

**Keywords:** asthma, curcumin, inflammation, histamine, PEF, length of stay.

---

**Korespondensi:** Lydia Arista Sutedjo

**Email:** lydiasutedjo@gmail.com

## PENDAHULUAN

Asma merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius di berbagai negara di seluruh dunia. Prevalensi asma di *United States* (US) meningkat dari 7,3% pada tahun 2001 sampai 8,4% pada tahun 2010.<sup>1,2</sup> *Centers for Diseases Control* (CDC) tahun 2010 melaporkan angka kejadian asma eksaserbasi akut yang selalu meningkat 2,6% setiap tahun.<sup>3</sup> Insidensi asma di dunia berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2014 sekitar 100-150 juta dengan tingkat kematian 180.000 orang per tahunnya.<sup>4</sup>

Proses inflamasi pada asma terjadi di seluruh saluran napas terutama lapisan submukosa, ditandai hiperplasi dan hipertrofi kelenjar submukosa dan sel goblet. Infiltrasi sel inflamasi pada saluran napas berasal dari aktivasi dan penarikan sel inflamasi. Sel inflamasi yang terlibat yaitu eosinofil, neutrofil, limfosit T, sel epitel, basofil, sel mast, dan limfosit B (Barnes, 2003). Sel inflamasi tersebut menghasilkan mediator inflamasi yaitu histamin, leukotriene, prostanoide, sitokin (interleukin-4, interleukin-5, interleukin-13, interleukin-17) dan kemokin. Mediator inflamasi tersebut dapat menyebabkan bronkokonstriksi.<sup>5</sup>

Spirometri adalah pengukuran objektif untuk menilai fungsi paru, hambatan aliran udara, dan nilai reversibilitasnya. Spirometri penting dalam menegakkan diagnosis asma, menilai derajat berat penyakit, dan monitor respons terapi. Spirometri penderita asma akan menunjukkan penurunan nilai volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP<sub>1</sub>), kapasitas vital paru (KVP), dan penurunan nilai VEP<sub>1</sub>/KVP.<sup>6</sup> Arus puncak ekspirasi (APE) adalah aliran ekspirasi maksimal setelah inflasi paru maksimal.<sup>7</sup> Arus puncak ekspirasi dapat diukur untuk menilai reversibiliti dan variabiliti harian penderita asma untuk membantu menentukan derajat berat penyakitnya.<sup>8</sup> Semakin besar variabiliti harian penderita asma maka semakin besar derajat berat asma. Penurunan variasi APE menggambarkan perbaikan klinis penderita asma.

Terapi medikamentosa asma meliputi obat pelega dan pengontrol.<sup>4</sup> Penggunaan obat tambahan

pada asma akhir-akhir ini semakin meningkat.<sup>9</sup> Curcumin adalah produk dari *Curcuma longa* (Turmeric), banyak dikenal terutama di negara Asia, mudah didapat, dan banyak digunakan dalam makanan. Efek anti inflamasi yang terdapat dalam curcumin dapat digunakan pada asma.<sup>4</sup> Peran curcumin terhadap asma telah banyak diteliti terutama dari segi antiinflamasi. Penelitian pada *guinea pig* yang disensitisasi dengan *ovalbumine* membuktikan curcumin dapat menghambat bronkokonstriksi dan hipereaktifitas saluran napas. Pemberian curcumin sebagai terapi tambahan pada asma bronkial menunjukkan perbaikan gejala dan peningkatan VEP<sub>1</sub> dibanding yang tidak diberi curcumin.<sup>4</sup> Curcumin diteliti dapat menghambat degranulasi sel mast. Penghambatan degranulasi sel mast oleh curcumin dapat mengurangi kadar histamin yang berperan dalam terjadinya bronkokonstriksi.<sup>10,11</sup>

Berdasarkan angka kejadian asma eksaserbasi akut yang selalu meningkat dan terapi tambahan yang akhir-akhir ini sering dipakai terutama curcumin, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui dan membuktikan pengaruh pemberian curcumin sebagai terapi tambahan pada terapi standar penderita asma eksaserbasi akut. Pemberian curcumin diharapkan dapat meningkatkan kualitas pengobatan asma eksaserbasi akut. Peran pemberian curcumin diketahui dengan menilai kadar histamin plasma, variasi APE, dan lama rawat penderita asma eksaserbasi akut, sehingga didapatkan bukti dasar alasan pemberian curcumin pada asma. Sepengetahuan peneliti, penelitian ini belum pernah dilakukan di Indonesia. Penelitian curcumin pada penderita asma sebelumnya dilakukan dengan variabel yang diukur adalah perbaikan klinis dan VEP<sub>1</sub>.

## METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis dengan desain *quasi experimental* dengan pendekatan *pre-test post-test* pada kelompok perlakuan dan kontrol. Penelitian dilakukan di bangsal rawat inap RSUD Dr.

Moewardi Surakarta dan RSUD Soehadi Prijonegoro Sragen mulai tanggal 1 Agustus 2016 hingga memenuhi sampel. Sampel terdiri dari 30 penderita asma eksaserbasi akut, terdiri dari kelompok perlakuan (n=15) yaitu yang mendapatkan terapi standard dan terapi tambahan curcumin 4x550 mg/hari dan kelompok kontrol (n=15) yang hanya mendapat terapi standard saja. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*, penentuan sampel yang mendapat curcumin dilakukan secara *incidental sampling*.

Kriteria Inklusi penelitian ini adalah penderita terdiagnosis sebagai asma eksaserbasi akut secara klinis dan membutuhkan rawat inap, usia  $\geq 18$  tahun. Kriteria eksklusi adalah asma eksaserbasi akut yang membutuhkan perawatan *intensive care unit* (ICU) atau ventilator, perokok (penderita yang merokok sekurang-kurangnya 100 batang dalam seumur hidupnya dan saat ini masih merokok), bekas perokok (penderita yang pernah merokok sekurang-kurangnya 100 batang dalam seumur hidupnya, saat ini tidak merokok, dan terakhir merokok 1 tahun yang lalu), hamil atau menyusui, riwayat penggunaan ketotifen dalam 24 jam terakhir, gangguan gastrointestinal (mual, muntah dengan atau tanpa diare). Kriteria diskontinyu adalah mengundurkan diri atau meninggal dunia, muncul efek samping gastrointestinal selama penelitian seperti mual atau muntah dengan atau tanpa diare.

Subjek penelitian terdiri dari penderita asma eksaserbasi akut yang telah terdiagnosis dan datang ke IGD akan diberi penjelasan mengenai tujuan dan manfaat penelitian. Subjek yang bersedia ikut penelitian diminta menandatangani lembar persetujuan (*informed concern*). Subjek dicatat identitas, riwayat merokok, penyakit lain yang diderita, dan lain-lain pada formulir yang disediakan. Subjek diambil darah vena untuk diperiksa kadar histamin plasmanya. Subjek diberi penanganan asma eksaserbasi akutnya dan dievaluasi selama maksimal 1 jam. Subjek yang mengalami perbaikan dan memenuhi kriteria rawat jalan dieksklusi. Subjek yang dirawat inap tetap menjadi subjek penelitian. Penderita di *follow-up* (gejala klinis dan efek samping)

dan diperiksa nilai APE setiap malam 15 menit setelah bronkodilator dan setiap pagi sebelum bronkodilator. Pemeriksaan APE dilakukan 2 kali sehari yaitu sebelum jam 07.00 pagi sebelum bronkodilator dan setelah jam 18.00, 15 menit setelah bronkodilator. Pemeriksaan APE dilakukan setiap hari selama rawat inap sampai kriteria pemulangan penderita terpenuhi. Sebelum pulang pasien diambil darah vena lagi untuk pemeriksaan histamin plasma.

## HASIL

Karakteristik subjek penelitian meliputi usia, jenis pekerjaan, suku, jenis rokok, *indeks brinkman* dan sitologi/histopatologi sel kanker paru. Penderita kanker paru paling banyak berumur  $\geq 60$  tahun dan 50-59 tahun yaitu masing-masing sebanyak 17 orang (47,2%) dan 14 orang (38,9%). Kelompok yang tidak kanker paru paling banyak dijumpai berumur 30-39 tahun (80,0%).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian dan uji beda terhadap karakteristik subjek

Karakteristik	Kelompok perlakuan (n=15)	Kelompok kontrol (n=15)	P
Umur (tahun)	37,13 $\pm$ 6,31	36,8 $\pm$ 6,81	0,89
Jenis kelamin			
Laki-laki	5 (16,7%)	2 (6,7%)	0,195
Perempuan	10 (33,3%)	13 (43,3%)	
IMT	23,76 $\pm$ 2,92	22,60 $\pm$ 2,72	0,27
Terapi standar			
Pelega	6 (40%)	9 (60%)	0,273
Pelega+pengontrol	9 (60%)	6 (40%)	
Tingkat pendidikan			
SD	6 (20,0%)	6 (20,0%)	0,705
SMP	3 (10,0%)	1 (3,3%)	
SMA	3 (10,0%)	5 (16,7%)	
D3	1 (3,3%)	2 (6,7%)	
S1	2 (6,1%)	1 (3,3%)	

Keterangan: Uji beda variabel numerik dilakukan dengan *independent t-test* (apabila data berdistribusi normal) atau *Mann-Whitney test* (apabila data berdistribusi tidak normal). Uji beda variabel kategorik dilakukan dengan uji *Chi-Square* dengan alternatif uji *Fisher*.

Tabel 1 menunjukkan karakteristik dasar subjek penelitian. Keseluruhan subjek penelitian melibatkan 30 orang penderita asma yang terdiri dari 7 orang (23,3%) laki-laki dan 23 (76,7%) orang perempuan. Kelompok kontrol berjumlah sebanyak 15 subjek dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 2 orang (6,7%) dan perempuan sebanyak 13 orang (43,3%). Kelompok perlakuan berjumlah sebanyak 15 subjek dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 5 orang (16,7%) dan perempuan sebanyak 10 orang

(33,3%). Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna jumlah sampel berdasarkan jenis kelamin pada kedua kelompok kontrol dan perlakuan dengan nilai  $P=0,195$ .

Rerata umur kelompok kontrol dan perlakuan adalah  $36,96\pm 6,45$  tahun. Rerata umur kelompok kontrol adalah  $36,8\pm 6,81$  tahun dan kelompok perlakuan  $37,13\pm 6,31$  tahun. Dilakukan uji beda dengan hasil tidak menunjukkan perbedaan umur yang bermakna diantara kelompok subjek penelitian ( $P=0,89$ ). Sebaran umur subjek penelitian dalam keadaan homogen, sehingga faktor umur tidak akan mempengaruhi hasil penelitian.

Rerata indeks masa tubuh keseluruhan subjek penelitian adalah  $25,68\pm 2,92$   $\text{kg/m}^2$ . Kelompok kontrol memiliki rerata IMT  $25,60\pm 2,72$   $\text{kg/m}^2$  dan kelompok perlakuan  $25,76\pm 2,92$   $\text{kg/m}^2$ . Dilakukan uji *Independent sample t-test* dengan hasil menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna IMT diantara kelompok subjek penelitian ( $P=0,27$ ). Sebaran IMT subjek penelitian dalam keadaan homogen, sehingga tidak mempengaruhi hasil penelitian.

Pendidikan kelompok kontrol dan perlakuan meliputi SD, SMP, SMA, S1 sebanyak. Kelompok kontrol sebesar 6 orang (20%) SD, 1 orang (3,3%) SMP, 5 orang (16,7%) SMA, 2 orang (6,7%) D3, 1 orang (3,3%) pendidikan S1. Kelompok perlakuan sebesar 6 orang (20,0%) SD, 3 orang (10%) SMP, 3 orang (10%) SMA, 1 orang (3,3%) D3, dan 2 orang (6,1%) S1. Dilakukan uji beda dengan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna diantara kelompok kontrol dan perlakuan subjek penelitian dengan nilai  $P=0,705$  Sebaran tingkat pendidikan subjek penelitian dalam keadaan homogen, sehingga faktor pendidikan tidak akan mempengaruhi hasil penelitian.

Pengobatan yang diterima oleh kelompok kontrol dan perlakuan meliputi pelega dan

pengontrol. Kelompok kontrol yang mendapat pelega sebanyak 9 orang (60%) dan yang mendapat pelega dan pengontrol sebanyak 6 orang (40%). Kelompok perlakuan yang mendapat pelega sebanyak 6 orang (40%) dan yang mendapat pelega dan pengontrol sebanyak 9 orang (60%). Tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan dengan  $P=0,705$ .

Hasil kadar histamin plasma dan penurunannya dapat dilihat pada Tabel 2. Kadar histamin plasma pada kelompok kontrol sebelum rawat inap memiliki rerata sebesar 4,0017 ng/ml dengan standar deviasi sebesar 1,51. Demikian pula kadar histamin plasma kelompok perlakuan memiliki rerata sebesar 4,646 ng/ml dengan standar deviasi sebesar 2,62. Kadar histamin plasma pada kelompok kontrol dan perlakuan sebelum rawat inap memiliki distribusi data normal. Maka pengujian beda 2 rerata kadar histamin plasma sebelum perlakuan pada kedua kelompok menggunakan uji t. Hasil pengujian beda 2 rerata tersebut menghasilkan nilai probabilitas  $P=0,417$  yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna antara kadar histamin plasma sebelum perlakuan pada kedua kelompok tersebut.

Kadar histamin plasma pada kelompok kontrol pada saat sudah memenuhi kriteria pulang memiliki rerata sebesar 0,6248 ng/ml dengan standar deviasi sebesar 0,291. Sementara kadar histamin plasma pada kelompok perlakuan memiliki rerata sebesar 0,657 ng/ml dengan standar deviasi sebesar 0,311. Kadar histamin plasma pada kelompok kontrol dan perlakuan setelah memenuhi kriteria pulang memiliki berdistribusi normal. Maka pengujian beda 2 rerata kadar histamin plasma sesudah perlakuan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dapat menggunakan uji beda 2 rerata dengan uji t.

Tabel 2. Hasil kadar pemeriksaan histamin plasma dan penurunannya pada kelompok perlakuan dan kontrol

Kelompok	Kadar histamin plasma			
	Pre	Post	P	$\Delta$ (pre-post)
Kontrol	4,0017 $\pm$ 1,51	0,6248 $\pm$ 0,291	0,448 <sup>b</sup>	3,376 $\pm$ 1,606
Perlakuan	4,646 $\pm$ 2,62	0,657 $\pm$ 0,311	0,467 <sup>b</sup>	3,988 $\pm$ 2,739
P	0,417 <sup>a</sup>	0,808 <sup>a</sup>		0,462 <sup>a</sup>

Keterangan: Kadar histamin plasma dideskripsikan dengan rerata $\pm$ SD, nilai negatif pada  $\Delta$  (pre-post) berarti peningkatan, nilai positif berarti penurunan.

<sup>a</sup>uji beda 2 rerata kelompok tidak berpasangan lulus syarat normalitas (*independent t-test*).

<sup>b</sup>uji beda 2 rerata kelompok berpasangan lulus syarat normalitas (*pair t-test*).

Hasil pengujian beda 2 rerata tersebut memiliki probabilitas  $P=0,808$  yang berarti tidak ada perbedaan bermakna kadar histamin plasma sesudah perlakuan pada kedua kelompok tersebut.

Pengujian beda 2 rerata kadar histamin plasma sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan pada kelompok kontrol menggunakan uji t untuk sampel berpasangan. Hasil pengujian beda 2 rerata kadar histamin plasma sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kontrol tersebut mendapatkan nilai probabilitas  $P=0,448$ . Hal itu berarti tidak ada perbedaan bermakna kadar histamin plasma sebelum dan sesudah pada kelompok kontrol. Jadi setelah perlakuan kadar histamin plasma pada kelompok kontrol menurun walaupun penurunan tersebut tidak bermakna.

Kadar histamin plasma sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan diuji beda menggunakan uji t untuk sampel berpasangan. Hasil pengujian beda 2 *mean* tersebut mendapatkan nilai probabilitas  $P=0,467$ . Hal ini dapat diartikan bahwa setelah diberi perlakuan, kadar histamin plasma pada kelompok perlakuan mengalami penurunan namun penurunan tersebut tidak bermakna.

Variabel penurunan kadar histamin plasma/delta ( $\Delta$ ) histamin merupakan selisih kadar histamin plasma sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan. Maka apabila rata-rata variabel perubahan (delta) itu positif menunjukkan adanya penurunan setelah perlakuan, dan sebaliknya jika rata-rata variabel perubahan (delta) itu negatif berarti setelah perlakuan variabel itu mengalami peningkatan.

Delta kadar histamin plasma pada kelompok kontrol memiliki nilai rata-rata sebesar 3,376 ng/ml dengan standar deviasi sebesar 1,606. Sedangkan pada kelompok perlakuan nilai variabel  $\Delta$ -histamin memiliki rata-rata sebesar 3,988 ng/ml dengan standar deviasi sebesar 2,739. Variabel  $\Delta$ -histamin pada kedua kelompok memiliki distribusi data normal, sehingga uji beda 2 *mean* variabel  $\Delta$ -histamin pada kelompok kontrol dan perlakuan digunakan uji t untuk sampel independen. Hasil pengujian beda 2 *mean* variabel  $\Delta$ -histamin

menunjukkan nilai probabilitas  $P=0,462$  yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna antara variabel  $\Delta$ -histamin pada kedua kelompok tersebut.

Tabel 3. Hasil pengukuran variasi APE pada kelompok kontrol dan perlakuan.

Kelompok	n	Rerata (SD)	P
Kontrol	15	30,400±10,217	0,501
Perlakuan	15	28,126±7,886	

Keterangan: uji beda dilakukan menggunakan *independent t-test*

Hasil rerata variasi APE pada kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada Tabel 3. Rerata variasi APE pada kelompok kontrol adalah 30,400±10,217%, sedangkan pada kelompok perlakuan 28,126±7,886%. Variabel variasi APE pada kedua kelompok memiliki distribusi data normal, sehingga uji beda dilakukan menggunakan uji t untuk sampel independen. Uji beda terhadap variasi APE kedua kelompok diperoleh nilai  $P=0,501$ , yang berarti tidak ada perbedaan bermakna pada kedua kelompok.

Tabel 4. Hasil perhitungan lama rawat inap pada kelompok kontrol dan perlakuan.

Kelompok	n	Rerata (SD)	P
Kontrol	15	6,400±2,292	0,936
Perlakuan	15	6,333±2,193	

Keterangan: uji beda dilakukan menggunakan *independent t-test*.

Hasil perhitungan lama rawat inap kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 4. Rerata lama rawat inap pada kelompok kontrol 6,400±2,292 hari, sedangkan pada kelompok perlakuan 6,333±2,193 hari. Data lama rawat inap kedua kelompok berdistribusi normal, uji beda dilakukan menggunakan uji t untuk sampel independen. Dilakukan uji beda terhadap lama rawat inap kedua kelompok, diperoleh nilai  $P=0,93$ , berarti lama rawat inap tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara dua kelompok.

## PEMBAHASAN

Asma eksaserbasi akut memerlukan tindakan medis yang cepat karena jika tidak tertangani dengan baik dapat menimbulkan berbagai macam akibat hingga kematian. Penatalaksanaan asma eksaserbasi akut saat ini sudah memiliki pedoman yang baik, namun tetap meningkatnya jumlah penderita asma eksaserbasi akut mempertanyakan

apakah diperlukan obat tambahan untuk membantu percepatan perbaikan klinis. Curcumin yang merupakan zat aktif pada turmeric, pada beberapa penelitian terbukti dapat menekan inflamasi pada asma baik melalui penghambatan jalur NF- $\kappa$ B maupun melalui efeknya sebagai *mast cell stabilizer*.<sup>12</sup> Pemberian curcumin pada kelompok perlakuan diharapkan dapat menurunkan kadar histamin plasma, mengurangi variasi APE, dan mempercepat lama rawat inap.

Asma eksaserbasi akut memerlukan tindakan medis yang cepat karena jika tidak tertangani dengan baik dapat menimbulkan berbagai macam akibat hingga kematian. Penatalaksanaan asma eksaserbasi akut saat ini sudah memiliki pedoman yang baik, namun tetap meningkatnya jumlah penderita asma eksaserbasi akut mempertanyakan apakah diperlukan obat tambahan untuk membantu percepatan perbaikan klinis. Curcumin yang merupakan zat aktif pada turmeric, pada beberapa penelitian terbukti dapat menekan inflamasi pada asma baik melalui penghambatan jalur NF- $\kappa$ B maupun melalui efeknya sebagai *mast cell stabilizer*.<sup>10,13</sup> Pemberian curcumin pada kelompok perlakuan diharapkan dapat menurunkan kadar histamin plasma, mengurangi variasi APE, dan mempercepat lama rawat inap.

Penelitian ini melibatkan 30 subjek penelitian yang terdiri dari 7 orang laki-laki (23,33%) dan 23 orang perempuan (76,66%) menunjukkan bahwa subjek penelitian penderita asma perempuan lebih banyak dibandingkan dengan subjek laki-laki. Hasil tersebut sesuai dengan jurnal oleh Subbarao P tahun 2008 yang menyatakan bahwa asma lebih sering terjadi pada wanita.<sup>14</sup> Penelitian oleh Raharjo AF tahun 2013 yang dilakukan di RSUD Moewardi Surakarta juga didapatkan penderita asma perempuan (63,64%) lebih banyak dibandingkan laki-laki (36,36%).<sup>15</sup> Penelitian Nugroho PI tahun 2013 di RSUD Moewardi Surakarta menunjukkan hasil yang sama bahwa penderita asma perempuan (60%) lebih banyak dibandingkan penderita laki-laki (40%).<sup>11</sup> Penelitian oleh Candrawati tahun 2016 di RSUD dr. Soetomo Surabaya mengenai tingkat kontrol asma

juga didapatkan penderita asma lebih banyak pada perempuan (56,4%) dibanding laki-laki (43,6%).<sup>16</sup>

Penelitian di Korea menunjukkan asma 3x lebih banyak pada anak laki-laki sebelum usia 10 tahun, dan prevalensi ini berubah pada dekade 3 dan 4, yaitu asma 1,5–1,6 kali lebih banyak pada perempuan. Studi cross-sectional oleh *European Respiratory Health Survey* yang melibatkan 16 negara menyatakan insidensi asma 0,56 kali lebih rendah pada perempuan usia 5-10 tahun, dan meningkat menjadi 5,91 kali lebih tinggi pada dekade 4. Perubahan ini berkaitan dengan kaliber jalan napas dan fungsi paru pada laki-laki lebih besar dibanding perempuan. Perempuan juga lebih sensitif terhadap faktor lingkungan seperti asap rokok, debu, dan paparan alergen lainnya. Faktor hormon juga berpengaruh terhadap kejadian asma pada perempuan di usia dewasa.<sup>16</sup>

Rerata umur semua subjek pada penelitian ini adalah 36,96 $\pm$ 6,45 tahun. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian Raharjo pada tahun 2013 di Surakarta menunjukkan rerata umur penderita asma *scar* BCG negatif 37,73 $\pm$ 7,09 tahun dan *scar* BCG positif 37,22 $\pm$ 6,02 tahun.<sup>15</sup> Penelitian epidemiologi asma di Indonesia tahun 2011 menunjukkan rerata usia pasien asma dewasa adalah 35,6 tahun. Subjek penelitian oleh Estika tahun 2013 tentang hubungan kadar adiponektin dan derajat keparahan asma juga memiliki rerata usia 36,63 tahun.<sup>17</sup>

Rerata IMT subjek penelitian ini adalah 25,68 $\pm$ 2,92 kg/m<sup>2</sup>, untuk masing-masing kelompok juga tidak ada perbedaan bermakna, menggambarkan IMT kedua kelompok homogen. Hasil tersebut sama dengan rerata IMT penelitian oleh Ford tahun 2004 yang didapatkan rerata IMT 26,4 kg/m<sup>2</sup>.<sup>18</sup> Rerata BMI subjek penelitian ini termasuk pada kategori obesitas derajat I (25-29,9). Obesitas merupakan salah satu faktor morbiditas pada pasien asma. Sejumlah studi *cross-sectional* menyatakan asma lebih sering terjadi pada pasien dengan obesitas. Obesitas juga memperburuk tingkat kontrol asma, hal ini dikaitkan dengan kondisi lain yang berhubungan dengan obesitas seperti *gastroesophageal reflux disease*

(GERD) dan *obstructive sleep apneu* (OSA). Obesitas dan asma juga dikaitkan dengan leptin. Leptin lebih meningkat pada wanita, dan berhubungan dengan peningkatan protein fase akut dan sitokin-sitokin proinflamasi.<sup>19</sup>

Tingkat pendidikan subjek penelitian ini baik pada kelompok kontrol maupun perlakuan didapatkan lebih banyak pada pendidikan SD. Penelitian oleh Eagan tahun 2004 mengenai tingkat pendidikan pada asma juga menyebutkan bahwa tingkat pendidikan yang rendah juga merupakan salah satu faktor risiko terjadinya asma.<sup>20</sup> Tingkat pendidikan mempengaruhi terjadinya eksaserbasi asma, tingkat kepatuhan seseorang dalam pengobatan. Penderita dengan tingkat pendidikan rendah cenderung lebih sulit didukasi untuk menghindari pencetus, saat dilatih menggunakan sediaan inhalasi, dan kepatuhan seseorang dalam rutinitas pengobatan. Riwayat pengobatan pada subjek penelitian ini baik kontrol maupun perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Masing-masing kelompok ada yang hanya menggunakan pelega saja, dan ada yang menggunakan pelega dan pengontrol.

Kadar normal histamin plasma pada pasien normal atau pada penderita asma tidak dalam eksaserbasi <1 ng/ml. Rerata kadar histamin plasma pada subjek penelitian ini terjadi peningkatan baik pada kelompok kontrol maupun pada kelompok perlakuan, dan peningkatannya tidak begitu jauh berbeda. Kadar histamin pada subjek penelitian ini sesuai teori bahwa kadar histamin plasma pada asma eksaserbasi akut akan meningkat, karena histamin tersimpan dalam granula sel mast dan akan keluar jika terjadi degradasi sel mast.<sup>21</sup>

Curcumin adalah zat yang memberi warna kuning pada *turmeric*, akar tanaman *Curcuma longa*.<sup>13</sup> Kemampuan curcumin sebagai antiinflamasi berhubungan dengan kemampuannya dalam inhibisi aktivasi NF- $\kappa$ B dengan cara menghambat aktivasi IKK, menghambat fosforilasi dan degradasi I $\kappa$ B, dan menghambat translokasi NF- $\kappa$ B dari sitoplasma ke nukleus.<sup>13,22</sup> Rerata kadar histamin plasma setelah perlakuan pada kelompok kontrol dan kelompok

perlakuan menurun dibanding sebelum perlakuan. Hal ini sesuai dengan teori bahwa pemberian kortikosteroid maupun curcumin dapat menurunkan kadar histamin plasma. Kadar histamin plasma pada kelompok perlakuan setelah diberi curcumin lebih rendah dibanding kelompok kontrol, walaupun tidak berbeda bermakna. Penurunan kadar histamin plasma kelompok perlakuan juga lebih banyak dibanding kelompok kontrol. Hasil tersebut sesuai dengan harapan teori bahwa pemberian curcumin dapat menurunkan kadar histamin pada kelompok perlakuan lebih besar dibanding kelompok kontrol.

Penelitian oleh Li dkk tahun 2013 yaitu pemberian curcumin 50 mg/kgBB pada tikus yang mengalami anafilaksis terbukti dapat mengurangi kadar histamin dan leucotriene C4 (LTC4).<sup>23</sup> Micucci dkk tahun 2013 juga melakukan penelitian pemberian curcumin dengan dosis 200 mg/kgBB/hari selama 28 hari pada tikus meneliti curcumin pada tikus dan didapatkan penurunan kadar histamin.<sup>24</sup> Sedangkan hasil penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pengaruh curcumin terhadap penurunan histamin, hal ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya. Ketidaksesuaian tersebut karena lama pemberian curcumin yang terlalu singkat yaitu hanya selama rawat inap dan karena dosis yang diberikan lebih rendah. Hal lain yang dapat mempengaruhi penurunan kadar histamin adalah adanya faktor komorbid lainnya seperti infeksi yang pada penelitian ini tidak dievaluasi, sehingga penurunan kadar histaminnya tidak bermakna.

Variasi APE pada kelompok perlakuan lebih rendah dibanding kelompok kontrol walaupun tidak berbeda signifikan. Hasil tersebut sesuai dengan teori bahwa pada asma eksaserbasi akut jika pelepasan histamin dihambat, kadar histamin plasma menurun, maka bronkokonstriksi pada penderita asma eksaserbasi akut juga berkurang dan keluhan klinis juga membaik.

Penelitian oleh Abidi dkk tahun 2014 pada pasien asma bronkial dengan pemberian curcumin 2x500 mg selama 30 hari sebagai terapi tambahan menunjukkan perbaikan gejala dan peningkatan faal paru yaitu VEP<sub>1</sub> dibanding yang tidak diberi

curcumin.<sup>4</sup> Hasil penelitian ini variasi APE yang lebih rendah pada kelompok kontrol tapi perbedaannya tidak bermakna ini kurang sesuai dengan penelitian sebelumnya, hal ini karena lama pemberian curcumin yang singkat dibanding penelitian sebelumnya yang diberikan selama 30 hari.

Lama rawat inap pada kelompok perlakuan sedikit lebih cepat dibanding kelompok kontrol meskipun tidak berbeda bermakna. Hal ini sesuai dengan harapan teori bahwa pemberian curcumin dapat membantu mengurangi gejala, memperbaiki faal paru yang berdampak dengan lama rawat inap yang lebih cepat. Belum ada penelitian sebelumnya yang menghubungkan pemberian curcumin dengan lama rawat inap. Perbedaan lama rawat inap yang tidak bermakna bisa disebabkan karena faktor subjektifitas keluhan penderita.

Curcumin sebagai antiinflamasi diharapkan dapat menekan inflamasi yang dalam penelitian ini diwakilkan oleh kadar histamin plasma. Berkurangnya proses inflamasi akan memberi efek perbaikan fungsi paru yang ditandai dengan rendahnya variasi APE dan cepatnya perbaikan klinis sehingga lama rawat inap juga dapat dipercepat. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan teori, dimana penurunan kadar histamin plasma, rendahnya variasi APE, dan percepatan lama rawat inap pada kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna dibandingkan kelompok kontrol.

Ketidaksesuaian hasil penelitian ini dibandingkan dengan penelitian sebelumnya dikarenakan lama terapi yang terlalu singkat dan dosis yang kurang optimal sehingga penurunan kadar histamin plasma tidak bermakna. Penurunan kadar histamin yang tidak bermakna juga berefek terhadap variasi APE dan lama rawat inap, dimana variasi APE dan lama rawat inap pada penelitian ini juga tidak berbeda bermakna.

## KESIMPULAN

Pemberian curcumin 4x550 mg/hari/orang selama rawat inap dapat menurunkan kadar histamin plasma penderita asma eksaserbasi akut, tetapi tidak berbeda bermakna jika dibandingkan kontrol.

Pemberian curcumin 4x550 mg/hari/orang selama rawat inap dapat menurunkan variasi APE penderita asma eksaserbasi akut tetapi tidak berbeda bermakna jika dibandingkan kontrol. Pemberian curcumin 4x550 mg/hari/orang selama rawat inap dapat menurunkan lama rawat inap penderita asma eksaserbasi akut, tetapi tidak berbeda bermakna jika dibandingkan kontrol. Pemberian curcumin 4x550 mg selama rawat inap belum dapat dikatakan terbukti sebagai antiinflamasi.

Saran yang dapat diberikan untuk mengetahui signifikansi tingkat yang lebih baik mengenai pengaruh curcumin terhadap kadar histamin plasma, variasi APE, dan lama rawat inap penderita asma eksaserbasi akut sebaiknya dilakukan evaluasi terhadap faktor komorbid dan faktor pencetus selama perawatan. Dalam pemberian curcumin perlu mempertimbangkan dosis dan lama pemberian.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Eder W, Ege MJ, Mutius EV. The asthma epidemic. *The England Journal of Medicine*. 2006;355:2226-35.
2. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson, CA. 2012. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the united states. *US Department of Health and Human Services*. 2012;94:1-8.
3. Sondik E, Madans J. National surveillance of asthma-United States: 2001-2010. *Centers for Disease Control and Prevention*. 2012;3:1-67.
4. Abidi A, Gupta S, Agarwal M, Bhalla HL, Saluja, M. 2014. Evaluation of efficacy of curcumin as add-on therapy in patient of bronchial asthma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014;8:19-24.
5. Barnes. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Rev Immunol*. 2008;8:183-92.
6. Weinberger ES, Cockrill, B, Mandel J. Asthma. In: Weinberger ES, Cockrill, B, Mandel J, editors. *Principles Pulmonary Medicine*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.p. 74-90.

7. Quanjer PH, Lebowitz MD, Greg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendation of a working party of the european respiratory society. *European Respiratory Journal*. 1997;10:2-8.
8. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Asma. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2006.
9. Karaman M, Firinci F, Cilaker S, Uysal P, Tugyan K, Yilmaz O. Anti-inflammatory effects of curcumin in a murine model of chronic asthma. *Allergol Immunopathol*. 2012;40:210-14.
10. Finn DF, Walsh JJ. Twenty-first century mast cell stabilizers. *British Journal of Pharmacology*. 2013;170:23-37.
11. Nugroho PI. Pengaruh pemberian zink pada nilai control asma, volume ekspirasi paksa detik pertama, jumlah eosinofil, dan netrofil sputum penderita asma. Tesis. RSUD Dr. Moewardi Surakarta. 2013.
12. Kurup VP, Barrios CS. Immunomodulatory effect of curcumin in allergy. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52:1031-39.
13. Joe B, Vijaykumar M, Lokesh R. Biological properties of curcumin cellular and molecular mechanism of action. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2004;44:97-111.
14. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears M. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *Canadian Medical Association Journal*. 2009;9:181-90.
15. Raharjo AF. Pengaruh vaksinasi BCG terhadap kadar IFN- $\gamma$ , eosinofil sputum, dan VEP-1% pada penderita asma. Tesis. RSUD Dr. Moewardi Surakarta. 2013.
16. Choi I S. Gender specific asthma treatment. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3:74-80.
17. Estika W, Iskandar H. Hubungan kadar adiponektin dengan derajat keparahan asma dan obstruksi saluran napas. *Indonesian Journal Of Chest Critical And Emergency Medicine*. 2014;1:17-20.
18. Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Mokdad AH, Mott JA. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *European Respiratory Journal*. 2004;24:740-4.
19. Sood A, Ford ES, Camago CA. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*. 2006;61:300-5.
20. Eagan TM, Gulsvik A, Eide GE, Bake PS. The effect of educational level on the incidence of asthma and respiratory symptoms. *Respir Med*. 2004;98:730-6.
21. Hart, P. Regulation of the inflammatory response in asthma by mast cell products. *Immunology and cell biology*. 2001;79:149-53.
22. Kim DH, Phillips JF, Lockey FL. Oral curcumin supplementation in patient with atopic asthma. *Allergy Rhinol*. 2011;2:1-3.
23. Li X, Lu Y, Son JK, Lee SH, Chang HW. Curcumin inhibits the activation of immunoglobulin e-mediated mast cells and passive systemic anaphylaxis in mice by reducing serum eicosanoid and histamine levels. *Biomol Ther*. 2014;22:27-34.
24. Micucci M, Aldini R, Cevenini M, Colliva C, Spinozzi S, Roda G. Curcuma longa L. as a therapeutic agent in intestinal motility disorders: safety profile in mouse. *Plos One*. 2013;8:1-13.

# Penurunan Fungsi Paru Pada Pekerja di Instalasi Pencucian Kain (Laundry) Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik, Medan

Wina Elizabeth Octaria Saragih, Nuryunita Nainggolan, Amira Permatasari Tarigan

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

## Abstrak

**Latar belakang:** Data Internasional Labour Organization (ILO) tahun 2005 menyatakan bahwa terdapat 250 juta kasus penyakit akibat hubungan kerja yang mampu menyebabkan terjadinya 300.000 kematian di seluruh dunia dengan insiden rata-rata penyakit paru akibat kerja sebesar 1:1000 pekerja dalam setahun. Pekerja yang bekerja di laundry termasuk kedalam kelompok yang berisiko menderita penyakit paru kerja.

**Metode:** Studi Penelitian ini adalah deskriptif dengan total sampling yaitu sebanyak 24 orang, dilakukan di instalasi Laundry di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan pada November 2016. Pemeriksaan yang dilakukan adalah kuesioner, pemeriksaan fisik, APE harian (sebelum dan sesudah bekerja) yang dilakukan selama 14 hari, spirometri, total kadar debu ruangan, jumlah koloni bakteri dalam ruangan. Dimana akan dilihat faktor-faktor (usia, jenis kelamin, lama bekerja, kebiasaan merokok, paparan debu p.2,5, paparan bakteri, penggunaan APD dan status gizi) yang berpotensi terhadap kejadian penurunan fungsi paru.

**Hasil:** Dari pemeriksaan APE diperoleh nilai rata-rata variabilitas sebesar 3,1%. Dari seluruh pekerja terdapat 9 orang yang mengalami penurunan fungsi paru sebesar  $\geq 3,1\%$ . Dari hasil pemeriksaan pada 9 orang sampel, penyebab terbesar penurunan fungsi paru adalah merokok (55%) dan paparan debu p.2,5 (66%).

**Kesimpulan:** Merokok dan paparan debu p.2,5 merupakan faktor yang paling banyak ditemukan pada pekerja yang menyebabkan penurunan fungsi paru. (*J Respir Indo 2018; 38(2): 109-14*)

**Kata kunci:** penurunan fungsi paru, laundry, merokok, paparan debu

## Affect Decreasing Lung Function in Laundry Installation Worker At Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik, Medan

### Abstract

**Background:** Data from International Labor Organization (ILO) at 2005 shows that there are 250 million case of diseases that related to occupation which can also cause 300.000 death in the world with annual incidence rate of work related lung disease around 1:1000 worker. Laundry worker was included as group that has risk of having occupational pneumoconiosis.

**Method:** This is a descriptive study using total sampling with sample number 24 patient, this study was done in Laundry Installation of Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan on November 2016. Examination was done by using questionnaire, physical examination, daily PEF (before and after working) for 14 days, spirometry, total room dust, total room bacterial colonization. Factors (age, sex, working duration, smoking history, p.2,5 dust exposure, bacterial exposure, safety equipment usage, and nutritional status) that had potential of affecting the decreasing lung function was assessed.

**Result:** From PEF examination, we found mean variability 3.1%. from all worker, there are 9 workers that had decreasing lung function  $\geq 3,1\%$ . From examination result of 9 sample, decreasing lung function mostly caused by smoking (55%) and p.2,5 dust exposure (66%)

**Conclusion:** Smoking and p.2,5 dust exposure is the most common factors that affected decreasing lung function in laundry worker. (*J Respir Indo 2018; 38(2): 109-14*)

**Keyword:** decreased lung function, laundry, smoking, dust exposure

---

**Korespondensi:** Wina Elizabeth Octaria Saragih

**Email:** wina.sergie@gmail.com

## PENDAHULUAN

Lingkungan kerja adalah salah satu faktor yang mampu menciptakan optimalisasi produktivitas kerja. Gangguan kesehatan dapat timbul karena adanya berbagai faktor yang ada di lingkungan kerja, seperti: faktor fisik, kimiawi, biologis, fisiologis, dan psikologis (Suma'mur, 2013). Lingkungan kerja sangat mudah terpapar oleh faktor kimia seperti debu, uap dan gas. Data *Internasional Labour Organization* (ILO) tahun 2005 menyatakan bahwa terdapat 250 juta kasus penyakit akibat hubungan kerja yang mampu menyebabkan terjadinya 300.000 kematian di seluruh dunia dengan insiden rata-rata penyakit paru akibat kerja sebesar 1:1000 pekerja dalam setahun. Kasus Penyakit Akibat Kerja (PAK) tingkat dunia mencatat lebih dari 30% PAK merupakan penyakit paru (Perdana dkk, 2010).

Kematian akibat penyakit paru kronik di New York mencapai angka lebih dari 3% sebagai akibat dari lingkungan kerja yang mengandung *agent* pencemar yang mampu menimbulkan gangguan serius pada faal paru, sedangkan di Indonesia angka kesakitan dan penyebab kematian akibat gangguan saluran pernapasan menduduki peringkat 10 besar, termasuk *bronchitis*, asma dan ISPA bagian bawah. Pekerja yang bekerja di *laundry* tidak hanya terpapar bahan kimia yang terdapat dalam cairan pembersih dan pewangi yang digunakan tetapi juga senyawa organik yang terdapat pada linen/kain kotor seperti bulu binatang, tungau dan mikroba dari lingkungan lembab, partikel debu dan bahan kimia lain. Bahan-bahan tersebut apabila terhirup dapat menyebabkan kerusakan pada paru-paru.

## METODE

Desain penelitian ini adalah deskriptif untuk menilai kejadian penurunan fungsi dan faktor-faktor yang berpotensi menyebabkan penurunan fungsi paru pada pekerja Instalasi Pencucian Kain (*laundry*) di RSUP HAM. Dimana faktor-faktor tersebut adalah usia, jenis kelamin, lama bekerja, merokok, penggunaan APD, area tempat bekerja, jumlah paparan debu p.2,5, jumlah koloni bakteri, status gizi. Penelitian ini dilakukan di Instalasi Pencucian Kain

(*laundry*) di RSUP HAM, yang dilaksanakan di bulan November 2016. Populasi penelitian adalah seluruh pekerja di Instalasi Pencucian Kain (*laundry*) di RSUP HAM Medan tanpa ada kriteria eksklusi.

Pengumpulan Data dilakukan dengan Wawancara dengan menggunakan kuesioner, pemeriksaan fisis, spirometri, pemeriksaan kadar debu dalam ruangan, pemeriksaan arus puncak ekspirasi yang dilakukan 2 kali sehari (sebelum bekerja dan sesudah bekerja) selama 14 hari berturut-turut.

## HASIL

Pada dasarnya jumlah pekerja di instalasi pencucian kain ada sebanyak 27 orang, tetapi ada 3 orang yang tidak dilakukan pemeriksaan yaitu 2 orang kepala instalasi dan wakil kepala instalasi dan 1 orang pekerja yang sedang cuti karena sakit. Dari kuesioner yang disebarakan kepada seluruh pekerja, tidak ada dijumpainya keluhan respiratorik yang rutin yang dirasakan bermakna selama bekerja. Dari pemeriksaan fisik dignostik yang dilakukan juga tidak ditemukan tanda-tanda kelainan di paru.

Dari pemeriksaan APE harian, diperoleh rata-rata nilai variabilitas APE sebesar 3,1%. Dimana nilai 3,1 % ini diperoleh dari penjumlahan nilai rata-rata variabilitas APE harian seluruh pekerja yang dilakukan selama 14 hari dibagi dengan banyaknya pekerja. Dari hasil yang didapat disimpulkan bahwa nilai APE yang <3,1 dianggap tidak bermakna, tetapi nilai APE  $\geq 3,1$  % dianggap memiliki nilai yang bermakna. Pada penelitian ini ditemukan 9 orang yang mengalami penurunan fungsi paru sebesar  $\geq 3,1\%$ . Hasil pemeriksaan fungsi paru pada 9 orang pekerja yang mengalami penurunan fungsi paru dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan fungsi paru pada 9 orang pekerja yang memiliki nilai APE harian  $\geq 3,1\%$ .

Inisial	Rata-Rata penurunan APE	Spirometri
AF	5,8	Restriksi
AS	5,9	Normal
A	3,2	Normal
KL	4,9	Normal
LS	3,1	Restriksi
M	4,1	Restriksi
NS	3,5	Restriksi
P	7,9	Normal
T	4,8	Normal

Tabel 1.2. faktor-faktor yang mempengaruhi penurunan fungsi paru pada pekerja

Pekerja	Jenis kelamin	Usia $\geq 40$ tahun	Merokok	Lama Kerja $\geq 10$ Tahun	APD Tidak Baik	Paparan Bakteri $\geq 500$	Paparan debu $\geq 0,2$	Area tempat kerja	Status Gizi
AF	Laki-laki	√	√	-	-	-	√	Bersih	Normal
AS	Laki-laki	-	√	-	-	√	-	Kotor	Tidak Normal
A	Laki-laki	-	√	-	-	-	√	Bersih	Tidak Normal
KL	Perempuan	-	-	-	√	-	√	Bersih	Tidak Normal
LS	Perempuan	-	-	-	-	-	√	Bersih	Normal
M	Laki-laki	-	√	√	-	√	-	Kotor	Normal
NS	Perempuan	-	-	√	√	-	√	Bersih	Tidak Normal
P	Laki-laki	-	√	-	-	√	-	Kotor	Tidak Normal

## PEMBAHASAN

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Gretchen White tentang perbedaan jenis kelamin mempengaruhi terjadinya penurunan fungsi paru, mendapatkan hasil bahwa jenis kelamin tidak berhubungan langsung dengan terjadinya penurunan fungsi paru karena paparan di tempat kerja. Demikian juga data dari *Behavioral Risk Factor Surveillance Survey* jenis kelamin tidak mempengaruhi terjadinya suatu penurunan fungsi paru yang mengarah terjadinya asma karena pekerjaan. Tetapi beberapa penelitian juga yang mengatakan dikalangan orang dewasa perempuan dan laki-laki jika dibandingkan, perempuan lebih cenderung lebih sering mengalami penurunan fungsi paru dan mengarah ke asma karena hormon seks dapat mempengaruhi perbedaan biologis pada faktor paru dan imunologis yang terkait dengan asma (Baatjies,2014).

Kemungkinan lain yang menyebabkan perempuan lebih gampang mengalami penurunan fungsi paru dari pada laki-laki adalah karena perbedaan struktur seperti ukuran paru- paru, kaliber jalan napas, kapasitas vital, laju kecepatan ekspirasi yang dapat mempengaruhi pernapasan dan pengendapan agen paparan yang terinhalasi diparu-paru (Baatjies,2014). Pada penelitian ini penurunan fungsi paru  $\geq 3,1$  % lebih banyak dijumpai pada jenis kelamin laki-laki. Tetapi jika dibandingkan perbedaan jumlahnya tidak signifikan. Dimana laki-laki yang mengalami penurunan fungsi paru  $\geq 3,1$ % terdapat 5 orang (55,6%), sementara perempuan ada 4 orang (44,4%).

Usia merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi fungsi paru. Usia berkaitan dengan proses penuaan dimana semakin bertambahnya usia seseorang maka semakin besar kemungkinan

terjadinya penurunan kapasitas fungsi paru (Meita,2012). Walaupun tidak dapat dideteksi hubungan umur dengan pemenuhan volume paru rata-rata tetapi rata-rata telah memberikan suatu perubahan yang besar terhadap volume paru. Hal ini sesuai dengan konsep paru yang elastis. Nilai fungsi paru akan meningkat dengan bertambahnya umur, nilai fungsi paru mulai dari masa kanak-kanak terus meningkat sampai mencapai titik optimal pada usia 20-25 tahun, sesudah itu akan terjadi penurunan fungsi paru dimulai pada usia 30 tahun (Laga 2014;Darmajo,2011).

Menurut Suma'mur, efek gangguan kesehatan karena paparan zat atau alergen di tempat kerja dikarenakan beberapa faktor seperti sifat kimia zat tersebut, *port of entry*, sifat fisik partikel dan faktor pekerja. Faktor pekerja dapat berupa umur, habituasi (penyesuaian diri), daya tahan tubuh dan derajat kesehatan tubuh. Pada Lingkungan instalasi pencucian kain (*laundry*) ada beberapa faktor pencetus yang dapat berpotensi untuk mengakibatkan gangguan pada saluran pernapasan. Jadi dapat disimpulkan umur tidak berpengaruh kuat untuk terjadinya penurunan fungsi paru karena banyak faktor lain yang dapat mempengaruhi penurunan fungsi paru. Pada penelitian ini usia yang <40 tahun justru lebih banyak yang mengalami penurunan fungsi paru  $\geq 3,1$ % yakni sebanyak 7 orang (77,8%) sementara yang berusia  $\geq 40$  tahun hanya 2 orang (22,2%).

Semakin lama seseorang terpapar debu maka makin besar kemungkinan untuk terjadinya gangguan faal paru. Semakin lama seseorang bekerja di tempat yang berdebu, maka kemungkinan resiko terjadinya penurunan fungsi paru semakin tinggi. Debu memiliki waktu yang lama di paru-paru

sehingga menyebabkan zat ini mampu terakumulasi. Masa kerja yang telah lama memungkinkan akumulasi debu dalam paru-paru juga akan meningkat, karena telah lama menghirup udara yang terkontaminasi debu tersebut (Rachman,2008).

Pada penelitian ini di peroleh pekerja yang bekerja <10 tahun lebih banyak yang mengalami penurunan fungsi paru  $\geq 3,1\%$  yakni sebanyak 6 orang (66,7%), sementara yang bekerja  $\geq 10$  tahun hanya 3 orang (33,3%). Hal ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Riska dkk yang menilai fungsi paru terhadap penyapu jalan, dimana semakin lama bekerja maka fungsi paru akan semakin menurun. Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Ahmed dan George yang mengatakan lama dan seringnya terpapar zat kimia untuk pembersih dapat menimbulkan gangguan saluran pernapasan bahkan dapat menyebabkan terjadinya asma kerja

Beberapa mikroorganisme yang terdapat di ruangan dan udara adalah bakteri, jamur, protozoa, virus. Pada jumlah yang terbatas, keberadaan mikroorganisme ini tidak akan menimbulkan efek apapun. Akan tetapi dalam jumlah tertentu akan menimbulkan infeksi saluran pernapasan misalnya alergi dan asma (PEOSH, 1994). Infeksi saluran pernapasan ini dapat mempengaruhi penurunan fungsi paru. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Esi bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara jumlah mikroorganisme di ruangan dengan timbulnya gejala saluran pernapasan. Pada penelitian ini pekerja yang terpapar bakteri <500 CFU/m<sup>3</sup> lebih banyak yang mengalami penurunan fungsi paru sebesar  $\geq 3,1\%$ . Dimana jumlah pekerja yang terpapar bakteri  $\geq 500$  CFU/m<sup>3</sup> terdapat 3 orang (33,3%) dan terpapar bakteri <500 CFU/m<sup>3</sup> sebanyak 6 orang (66,7%).

Status gizi merupakan keadaan tubuh sebagai akibat konsumsi makanan dan zat gizi. Salah satu akibat dari kekurangan gizi dapat menurunkan sistem imunitas dan anti bodi sehingga orang mudah terserang infeksi seperti pilek, batuk, diare, dan juga berkurangnya kemampuan tubuh untuk melakukan detoksifikasi terhadap benda asing seperti debu

yang masuk dalam tubuh. Status gizi tenaga kerja erat kaitannya dengan tingkat kesehatan tenaga kerja maupun produktifitas tenaga kerja. Status gizi yang baik akan mempengaruhi produktifitas tenaga kerja yang berarti peningkatan produktifitas perusahaan dan produktifitas nasional (Almatsier, 2000). Menurut syamsurijal dan riska dkk menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara status gizi dengan penurunan fungsi paru. Pada penelitian ini terdapat 3 orang (33,3%) yang memiliki IMT normal yang mengalami penurunan fungsi paru  $\geq 3,1\%$  dan terdapat 6 orang (66,7%) yang dengan IMT tidak normal.

Menurut Giarno dan Lubis menyatakan tenaga kerja yang perokok merupakan salah satu faktor risiko penyebab penyakit saluran pernapasan (Giarno 1995; Lubis 1991). Menurut Rahajoe dkk kebiasaan merokok dapat menimbulkan gangguan ventilasi paru karena dapat menyebabkan iritasi dan sekresi mukus yang berlebihan pada bronkus. Keadaan seperti ini dapat mengurangi efektifitas mukosiler dan membawa partikel-partikel debu sehingga merupakan media yang baik tumbuhnya bakteri. Asap rokok dapat meningkatkan risiko timbulnya penyakit bronkitis dan kanker paru.

Menurut Mangesiha dan Bakele, terdapat hubungan yang signifikan antara kebiasaan merokok dan gangguan saluran pernapasan. Tenaga kerja yang perokok dan berada di lingkungan yang berdebu cenderung mengalami gangguan saluran pernapasan dibanding dengan tenaga kerja yang berada pada lingkungan yang sama tetapi tidak merokok. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini, dimana jumlah pekerja yang mengalami penurunan fungsi paru  $\geq 3,1\%$  dengan riwayat merokok sebanyak 5 orang (55,6%) dan yang tidak merokok sebanyak 4 orang (44,4%).

Penumpukan dan pergerakan debu pada jalan napas dapat menyebabkan peradangan jalan napas yang berpengaruh pada penyumbatan jalan napas sehingga mengakibatkan menurunnya fungsi paru. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, Rae (2013) dan Simanjuntak (2013) mengatakan bahwa kadar debu yang berlebihan secara signifikan dapat

mempengaruhi gangguan fungsi paru. Pada penelitian ini juga dijumpai penurunan fungsi paru  $\geq 3,1\%$  paling banyak dijumpai pada pekerja yang terpapar debu  $p_{2.5} \geq 0,2 \text{ mg/m}^3$  yakni sebanyak 6 orang (66,7%), sementara paparan  $< 0,2 \text{ mg/m}^3$  sebanyak 3 orang (33,3%).

APD yang cocok bagi tenaga kerja yang berada pada lingkungan kerja yang mempunyai paparan debu dengan konsentrasi tinggi adalah alat pelindung pernapasan yang berfungsi untuk melindungi pernapasan terhadap gas, uap, debu, atau udara yang terkontaminasi di tempat kerja yang bersifat racun, korosi maupun rangsangan. Alat pelindung pernapasan terdiri dari masker yang berfungsi untuk melindungi debu/partikel-partikel yang lebih besar yang masuk ke dalam pernapasan, dapat terbuat dari kain dengan ukuran pori-pori tertentu. Pemakaian masker oleh karyawan di area kerja yang udaranya banyak mengandung debu, dimaksudkan sebagai upaya mengurangi masuknya partikel debu ke dalam saluran pernapasan.

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Khumaidah dan Riska dkk yang menyatakan terdapatnya hubungan penggunaan APD dengan penurunan fungsi paru. pekerja yang tidak menggunakan APD akan beresiko 6 kali lebih besar mengalami penurunan fungsi paru. Hasil dari penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana terdapat 6 orang (66,7%) yang menggunakan APD dengan baik yang mengalami penurunan fungsi paru  $\geq 3,1\%$ , sementara yang menggunakan APD tidak baik sebanyak 3 orang (33,3%).

## KESIMPULAN

Merokok dan paparan debu  $p_{2.5}$  merupakan faktor yang paling banyak ditemukan menyebabkan penurunan fungsi paru pada pekerja di instalasi pencucian kain (*laundry*) di RSUP H. Adam Malik, Medan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Almtsier.S. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. PT.Gramedia Pustaka Utama.Jakarta,2000.

2. Deteksi Dini Penyakit Akibat Kerja . Geneva; World Health Organization; 1986:1-6.
3. Lisyastuti Esi. 2010. *Jumlah Koloni Mikroorganisme Udara dalam Ruang dan Hubungannya dengan Kejadian Sick Building Syndrome (SBS) pada Pekerja Balai Besar Teknologi Kekuatan Struktur (B2TKS) BPPT di Kawasan Puspiptek Serpong Tahun 2010*, Tesis, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia.
4. Giano. *Drug Education*, 2nd ed. Addison Wesley Publ Co, 1995
5. Laga, H. 2014. Faktor yang Berhubungan dengan Kapasitas Paru Tenaga Kerja Di Kawasan Industri Mebel Antang Makassar [online]. Repository Unhas. <http://repository.unhas.ac.id/handle/123456789/6712> diakses pada tanggal 22 April 2016.
6. Lubis.I. *Pengaruh Lingkungan Terhadap Penyakit Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA)*. Cermin Unit Kedokteran, 1991;70:15-17. Almtsier.S. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. PT.Gramedia Pustaka Utama.Jakarta,2000.
7. Mengesha.Y.A, Bekele. *A Relative Chronic Effects of Different Occupational dust on Respirator Indices and Health Of Workers in Three Ethiopian Factories*. In Jour Ind Med,1998;34:373 380.
8. Meita, Audia Candra. 2012. Hubungan Paparan Debu dengan Kapasitas Vital Paru pada Pekerja Penyapu Pasar Johar Kota Semarang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat* 2012; 1: 654-662.
9. Perdana, Anugrah. Djajakusli, Rafaael., Syafar, Muhammad.2010. Faktor Risiko Paparan Debu pada Faal Paru Pekerja Bagian Produksi PT. Semen Tonasa Pangkep 2009. *Jurnal MKMI, Vol 6, No. 3, hal. 160–167*.
10. Rachman, Arifah, 2008, „*Studi tentang Kapasitas Paru pada Karyawan di Departemen Produksi Semen PT. Semen Tonasa Pangkep Tahun 2008*” Skripsi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin.

11. Rahajoe.N, Boediman.I, Said.M, Wirjodiarjo.M, Supriyatno.B. *Perkembangan dan Masalah Pulmonology Anak Saat Ini*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta,1994.
12. Riska W, Onny S, Nikki A. Hubungan Masa Kerja Terhadap Gangguan fungsi Paru Pada Petugas Penyapu Jalan di Protokol 3,4 dan 6 Kota Semarang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat* 2015, vol 3 ; 2356-3346.
13. Suma'mur, PK. 2009. *Higiene Perusahaan dan Kesehatan Kerja (Hiperkes)*. Jakarta: Agung Seto.
14. Suma'mur, P.K. 2013. *Higiene Perusahaan dan Kesehatan Kerja (HIPERKES)*. Jakarta: Agung Seto.
15. Simanjuntak NSR., Suwondo A., Wahyuni I. 2013. Hubungan Antara Kadar Debu Batubara Total dan Terhirup Serta Karakteristik Individu dengan Gangguan Fungsi Paru Pada Pekerja di Lokasi Coal Year PLTU X Jepara. *Jurnal Kesehatan Masyarakat UNDIP* Vol. 2. No.2. November-Desember 2012.

# Ekspresi Gen CCL2 dan CCR2 Pada Cairan Bronchoalveolar Monyet Ekor Panjang Hewan Model Penyakit Asma

Sela S Mariya<sup>1</sup>, Fitriya N Dewi<sup>1,2</sup>, Villiandra<sup>2</sup>, Yasmina A Pramastri<sup>1</sup>, Diah Iskandriati<sup>1,2</sup>, Eric Hayes<sup>3</sup>, Joko Pamungkas<sup>1,4</sup>, R.P Agus Lelana<sup>1,4</sup>, Ligaya I Tumbelaka<sup>1,4</sup>, Dondin Sajuthi<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Pusat Studi Satwa Primata (PSSP), Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat, Institut Pertanian Bogor

<sup>2</sup> PT. Bimana Indomedical, Bogor, Indonesia

<sup>3</sup> Porsolt SAS, France

<sup>4</sup> Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor

## Abstrak

**Latar belakang:** Hewan model berperan penting dalam bidang kedokteran yakni dalam pengembangan metode untuk diagnosis dan pengobatan penyakit manusia. Monyet ekor panjang (MEP) asal Indonesia yang digunakan dalam penelitian asma menunjukkan kemampuan respon yang berbeda terhadap paparan alergen. C-C Ligand 2 (CCL2) merupakan salah satu kemokin yang berperan menarik monosit dalam reaksi asma dan ekspresinya cukup tinggi pada hewan model asma. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis ekspresi gen CCL2 dan reseptornya (CCR1) pada MEP hewan model asma yang memiliki perbedaan tingkat hipersensitivitas terhadap alergen pemicu reaksi asma.

**Metode:** Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober 2016 – Januari 2017 di Laboratorium Bioteknologi PSSP LPPM-IPB. Pada penelitian ini digunakan teknik Real-Time Polymerase Chain Reaction (PCR) untuk membandingkan ekspresi gen CCL2 pada cairan bronchoalveolar lavage yang berasal dari MEP asma. Subyek penelitian adalah masing-masing 4 ekor MEP yang memiliki responsifitas tinggi (high responder) dan rendah (low responder) terhadap paparan alergen.

**Hasil:** Ekspresi gen CCL2 pada kelompok low responder lebih tinggi dibandingkan dengan high responder. Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan pada hipersensitivitas terhadap alergen pencetus asma melibatkan perbedaan pada reaksi kemokin seperti CCL2 dan reseptornya.

**Kesimpulan:** CCL2 berpotensi dikembangkan sebagai target terapi ataupun penanda genetik untuk membedakan tingkat hipersensitivitas individu asma. (*J Respir Indo* 2018; 38(2): 115-22)

**Kata kunci:** asma, CCL2, ekspresi gen, hewan model, MEP

## CCL2 and CCR2 Expression in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Cynomolgus Macaque Model Of Asthma

### Abstract

**Background:** Animal models are essential for the development and improvement of novel and effective methods for diagnostic and treatment of human diseases. Cynomolgus monkeys have been used as animal model in asthma studies wherein they exhibited different responses to allergen exposure in the airway; some were low responders while others were high responder. CCL2 is a potent chemotactic factor for monocytes and the gene expression was high in animal model of asthma. The aim of this study was to evaluate CCL2 and CCR2 expression between the low and high responders.

**Methods:** Realtime PCR technique was used to evaluate CCL2 and CCR2 gene expression in bronchoalveolar lavage samples. The subject of this study was asthmatic cynomolgus monkeys, consisted of 4 low responders and 4 high responders. This study was held in Biotechnology Laboratory of Primate Research Center LPPM IPB on October 2016- January 2017.

**Results:** CCL2 and CCR2 expression in low responders were higher than those in high responders at 24hours post airway challenge.

**Conclusion:** CCL2 may potentially be developed as target for therapy or a genetic marker for asthma responsiveness in individuals. (*J Respir Indo* 2018; 38(2): 115-22)

**Keywords:** animal model, asthma, CCL2, cynomolgus monkeys, gene expression

---

**Korespondensi:** Dondin Sajuthi

**Email:** sajuthi@indo.net.id

## PENDAHULUAN

Penggunaan hewan model merupakan elemen penting dalam penelitian bidang kedokteran, antara lain dalam konteks pengembangan metode yang lebih efektif untuk diagnosis dan pengobatan penyakit di manusia. Peneliti bidang kedokteran banyak menggunakan hewan model untuk mempelajari masalah kesehatan dan menjamin keamanan pengobatan medis. Peneliti perlu memahami patogenesis penyakit sebelum mengembangkan strategi pengobatannya. Beberapa penyakit dan masalah kesehatan melibatkan proses yang hanya dapat dipelajari pada organisme hidup. Hewan model merupakan subyek penelitian yang ideal untuk mempelajari suatu penyakit yang terjadi di manusia karena secara biologis memiliki kemiripan dengan manusia, masa hidup yang lebih pendek, dan memungkinkan peneliti untuk melakukan pengendalian pada lingkungannya. Beberapa jenis hewan model yang banyak digunakan dalam penelitian dunia kedokteran antara lain tikus, mencit, kelinci, marmut, kambing, domba, anjing, babi, dan satwa primata.

Satwa primata merupakan hewan model yang memiliki kedekatan anatomi, fisiologis, dan genetik dengan manusia, oleh karena itu satwa primata dinilai sebagai hewan model yang paling ideal untuk digunakan dalam penelitian biomedis<sup>1</sup>. Dua spesies satwa primata Indonesia (*Macaca fascicularis* dan *M. nemestrina*) merupakan spesies yang digunakan secara luas pada penelitian-penelitian kedokteran di seluruh dunia. Penelitian asma pada hewan model satwa primata yang disensitisasi dengan alergen seperti bahan kimia dan ekstrak protein *Ascaris suum* telah dilakukan di negara-negara maju, terutama menggunakan monyet ekor panjang (MEP; *M. fascicularis*) dan monyet rhesus (*M. mulatta*)<sup>2</sup>. Studi pendahuluan di PSSP LPPM-IPB telah mengembangkan *M. fascicularis* asal Indonesia sebagai hewan model asma. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan pada sensitifitas MEP asma terhadap paparan alergen yang mana individu-individu tertentu memerlukan dosis alergen yang tinggi untuk memicu reaksi asma

dan selebihnya memerlukan dosis yang rendah.

Asma merupakan penyakit peradangan kronis pada saluran pernafasan yang ditandai oleh penyempitan saluran nafas, hiperresponsifitas, dan berbagai macam gejala seperti kesulitan bernafas, batuk, dada sesak dan bengkak<sup>3</sup>. Asma merupakan penyakit poligenetik, yaitu penyakit yang melibatkan banyak interaksi faktor genetik dengan lingkungan yang kuat<sup>4</sup>. Asma adalah salah satu penyakit alergi yang paling serius. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan sekitar 235 juta orang menderita asma hingga tahun 2013 dan diperkirakan jumlah ini akan meningkat setiap tahunnya<sup>5</sup>. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013 melaporkan prevalensi penyakit asma di Indonesia adalah 4,5% pada semua umur<sup>6</sup>. Hasil studi melaporkan bahwa jumlah kunjungan pasien asma pada rumah sakit paru di Jakarta masih cukup tinggi<sup>7</sup>. Jumlah penderita asma yang terus meningkat di Indonesia mengindikasikan permasalahan kesehatan yang belum tuntas dan menuntut perkembangan penelitian mengenai patogenesis maupun terapi asma dalam bidang kedokteran. Peningkatan penelitian tersebut berimplikasi pada peningkatan kebutuhan hewan model yang menunjukkan reaksi asma yang mirip dengan asma yang terjadi pada manusia.

Kesamaan karakteristik penyakit asma pada satwa primata dan manusia antara lain adanya peningkatan IgE, responsif pada uji hipersensitifitas kulit terhadap alergen pencetus asma, infiltrasi eosinofil dan sel T-helper 2 (*Th2*) pada mukosa bronkial, dan adanya profil mediator seluler (sitokin atau kemokin) *Th2* pada saluran pernafasan<sup>5</sup>. Reaksi asma melibatkan banyak mediator seluler, termasuk sitokin dan kemokin. C-C Ligand 2 (*CCL2*) yang sebelumnya lebih dikenal sebagai *Monocyte Chemotactic Protein-1* (MCP-1) merupakan jenis kemokin yang memiliki aktifitas *chemotactic* untuk menarik monosit<sup>8</sup>. Gen *CCL2* pada manusia terletak di kromosom 17q11.2. Bersama reseptor *CCR2*, *CCL2* mengaktivasi respon imun dengan meregulasi migrasi monosit, T limfosit, dan sel *natural killer*. *CCL2* merupakan kemokin yang paling banyak dipelajari karena potensinya untuk dijadikan terapi beberapa penyakit seperti atherosclerosis<sup>9</sup> dan

diabetes<sup>10</sup>. Telah dilaporkan bahwa polimorfisme pada *CCL2* berpengaruh terhadap derajat keparahan asma<sup>11</sup>. Namun, belum banyak dilaporkan studi terkait *CCL2* sebagai penanda genetik ataupun target terapi pada penyakit asma.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis ekspresi gen *CCL2* dan reseptornya (*CCR1*) pada hewan model asma berupa monyet ekor panjang (MEP) atau *Macaca fascicularis* yang memiliki perbedaan dalam tingkat hipersensitifitas terhadap alergen pemicu reaksi asma. Manfaat dari penelitian ini adalah mengetahui pola produksi salah satu protein yang berperan dalam patogenesis asma. MEP memiliki kemiripan secara genetik, anatomis dan fisiologis dengan manusia sehingga diharapkan bahwa hasil dari studi pada hewan model ini dapat berkontribusi pengembangan terapi penyakit asma di manusia.

## METODE

Penelitian ini menggunakan sampel berupa cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL) MEP yang mendapat perlakuan uji hipersensitifitas terhadap alergen berupa ekstrak protein *Ascaris suum*<sup>12</sup>. Penelitian tersebut telah mendapatkan persetujuan etik oleh *Animal Care and Use Committee* (ACUC) PSSP IPB dan PT Bimana Indomedical. Uji penapisan secara intradermal telah dilakukan terhadap koloni *M. fascicularis* di fasilitas penangkaran PSSP LPPM-IPB untuk mengkarakterisasi respon hipersensitifitas hewan terhadap alergen guna mendapatkan hewan yang memiliki respon positif. MEP yang berespon positif terhadap paparan *A.suum* pada penyuntikan intradermal digunakan pada studi asma selanjutnya, yakni ujiantang dengan paparan saluran pernafasan hewan dengan terhadap alergen yang sama. Parameter-parameter fungsi pernafasan dan profil sel radang diamati. Hasil ujiantang tersebut menunjukkan bahwa MEP asma memiliki perbedaan tingkat sensitifitas yang berbeda terhadap alergen, sehingga selanjutnya dibagi ke dalam dua kelompok berdasarkan dosis alergen yang diperlukan untuk memicu reaksi asma. Individu MEP yang berespon asma dengan paparan dosis alergen yang rendah

dikelompokkan ke dalam kelompok *high responder*. Sebaliknya, individu MEP yang menunjukkan gejala asma pada dosis alergen tinggi dikelompokkan dalam kelompok *low responder*.

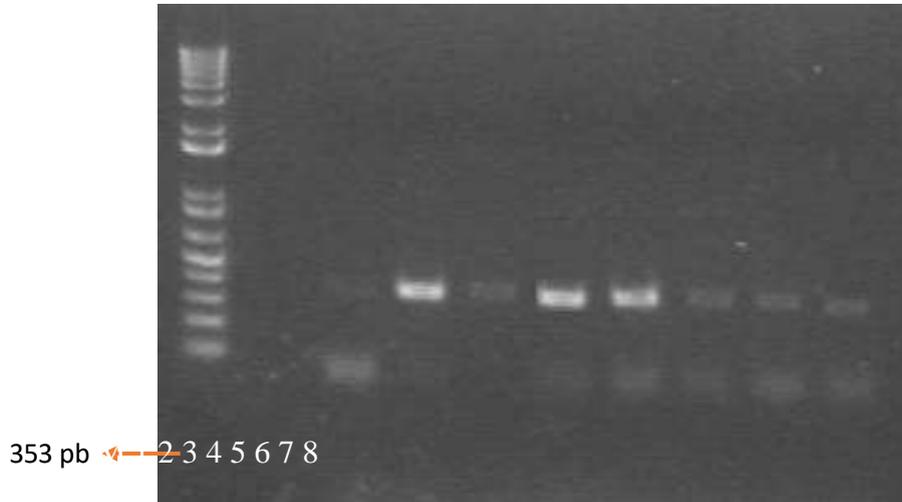
Sebanyak empat sampel ( $n=4$ ) cairan BAL dari masing-masing kelompok *low responder* dan *high responder* digunakan dalam penelitian ini. Sampel BAL ini dikaji secara molekuler terhadap ekspresi mRNA *CCL2* beserta reseptornya. Sampel yang digunakan adalah cairan BAL yang dikoleksi dari saluran pernafasan hewan pada 24 jam pasca ujiantang dengan alergen.

cDNA digunakan sebagai cetakan untuk uji ekspresi gen *CCL2* dan *CCR2* dengan Teknik *Realtime Polymerase Chain Reaction* (qRT-PCR). Tahapan isolasi cDNA terdiri atas isolasi mRNA dari cairan BAL, pengukuran konsentrasi mRNA, dan transkripsi balik. Isolasi mRNA terhadap cairan BAL asal delapan monyet ekor panjang hewan model asma ini dilakukan menggunakan RNeasy Kit Qiagen (Qiagen, Hilden, Jerman). Pengukuran mRNA hasil isolasi dilakukan dengan NanoDrop 2000 (Thermo Scientific). Proses transkripsi balik dilakukan dengan enzim SuperScript 3 Reverse Transcriptase (Invitrogen, California, United States). Sebanyak 10  $\mu$ L RNA 0,7 ng/ $\mu$ L dari cairan BAL dicampurkan dengan 1 ul Random Hexamer, 10 mM dNTPs 1  $\mu$ L, 1  $\mu$ L *DPEC water*. Campuran tersebut kemudian diinkubasi pada suhu 65°C selama 5 menit dan 4°C selama 2 menit. Sebanyak 13  $\mu$ L campuran tersebut kemudian ditambahkan dengan master mix yang terdiri atas 5x RT buffer 2  $\mu$ L, 25 mM MgCl<sub>2</sub> 4  $\mu$ L, 0.1 M DTT 2  $\mu$ L, 40 U/ $\mu$ L *RNAse out* 1  $\mu$ L, dan 200 U/ $\mu$ L Superscript Reverse Transcriptase III 1  $\mu$ L. Campuran tersebut kemudian diinkubasi pada suhu 50°C selama 30 menit, 85°C selama 5 menit, dan 4°C selama 2 menit. Penambahan *RNAse H* sebanyak 1 ul pada campuran dilakukan, selanjutnya diinkubasi pada suhu 37°C selama 20 menit.

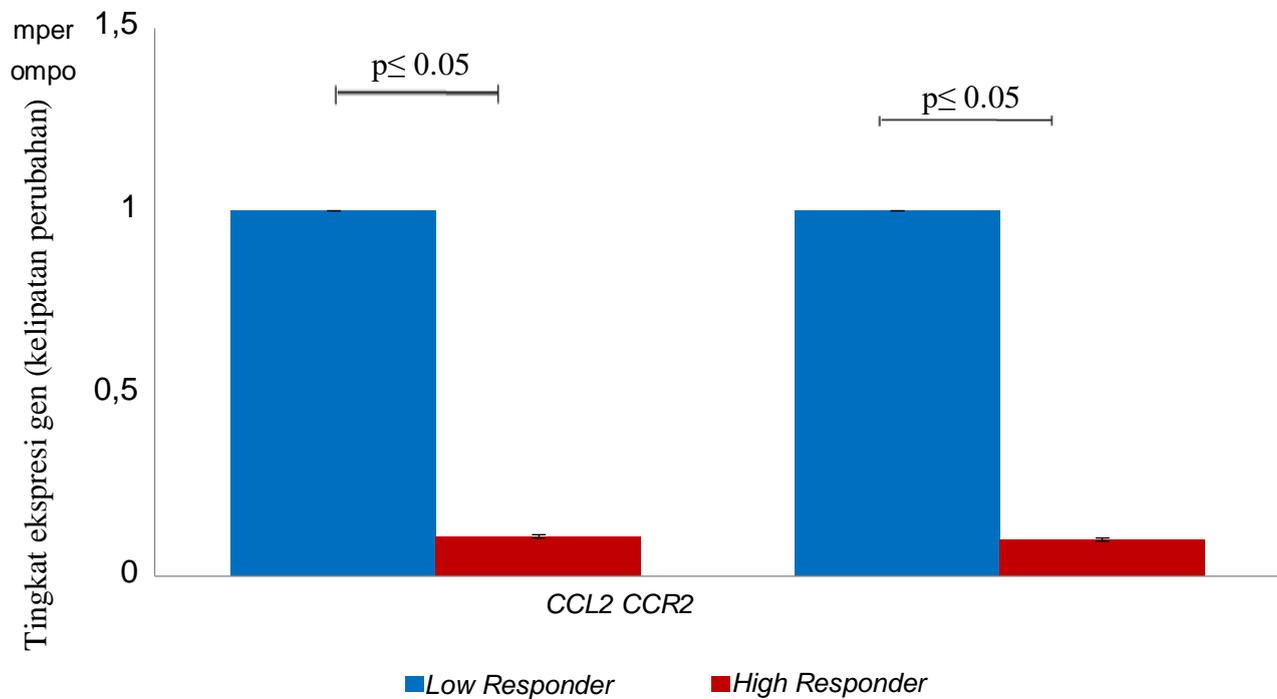
Validasi hasil isolasi cDNA dilakukan dengan teknik PCR konvensional. Primer yang digunakan adalah primer gen  $\beta$ -aktin (*ACTB*) dengan urutan oligonukleotida *Forward*: 5'-GCTCGTCGTCGACAACGGCTC-3' dan *Reverse*: 5'-CAAACATGATCTGGGTCATCTTCTC-3.

Tabel 1. Primer yang digunakan untuk uji ekspresi gen *CCL2*

Nama Primer	Forward (5'-3')	Reverse (5'-3')	Spesies Referensi
<i>CCL2</i>	GCTGTGATCTTCAAGACCATTGTG	TGGAATCCTGAACCCACTTCTG	MEP Zou et.al. <sup>23</sup>
<i>CCR2</i>	CCCCAGTCACCTGCTGTTAT	GCTTCTTTGGGACACTTGCT	Manusia Cho et.al. <sup>29</sup>
<i>GAPDH</i>	CGGATTTGGTCGTATTGG	TCAAAGGTGGAGGAGTGG	Manusia Tian et al. <sup>30</sup>



Gambar 1. Elektroforegram *beta-actin* (*ACTB*) terhadap 8 sampel MEP asma (Kelompok *High and Low Responder*). Pita sebesar 353 pb menunjukkan bahwa gen teramplifikasi dalam cDNA yang mengartikan isolasi cDNA berhasil dilakukan. M=Marker, Sumur 1-5 = Individu *High responder*, dan 6-10 = Individu *Low responder*.



Gambar 2. Ekspresi gen *CCL2* dan *CCR2* yang diuji dengan teknik RealTime PCR. Ekspresi gen *CCL2* dan reseptornya teridentifikasi pada monyet ekor panjang hewan model asma dan menunjukkan bahwa terdapat ekspresi gen yang lebih rendah pada kelompok *high responder* dibandingkan kelompok *low responder*.

Larutan PCR terdiri atas 100ng cDNA, 1x master mix (*kapa hotstart mastermix*), 10pmol primer *forward*, 10pmol primer *reverse*. Sampel cDNA diamplifikasi 40 siklus dengan denaturasi awal pada suhu 94°C selama 4 menit, kemudian masuk ke siklus yang terdiri atas denaturasi pada suhu 94°C selama 30 detik, *annealing* pada suhu 56°C selama 30 detik dan ekstensi pada suhu 72°C selama 30 detik. Pada akhir siklus dilakukan pemanjangan waktu ekstensi pada suhu 72°C selama 5 menit. Hasil amplifikasi dipisahkan dengan elektroforesis gel agarosa 1,8% selama 45 menit pada tegangan 100 Volt. Visualisasi pita fragmen cDNA hasil elektroforesis diamati dalam GelDoc 2000.

Ekspresi *CCL2* dan *CCR2* dievaluasi pada sampel cairan BAL hewan kelompok *low responder* dan *high responder*. Gen referensi yang digunakan adalah gliseral aldehyd fosfat dehydrogenase (*GAPDH*). Reaksi semikuantitatif qRT-PCR dilakukan dengan SsoFast™EvaGreen®Supermix (Biorad, Hercules, United States). Amplifikasi cDNA untuk optimasi suhu penempelan primer tersaji dalam Tabel 1.

Primer sebanyak 1 ul dengan konsentrasi 10 pmol ditambahkan dengan SsoFast™EvaGreen®Supermix 2x sebanyak 10 ul, dan cDNA. Siklus qRT PCR yang digunakan aktivasi enzim 95°C selama 30 detik, denaturasi 95°C selama 1 menit, dan *annealing/extension* 56°C selama 1 menit. Tahapan denaturasi dan *annealing/extension* diulang hingga 40 siklus. Data hasil RealTime PCR dianalisis dengan metode deltaCt dan diuji secara statistik dengan pendekatan T-test dengan program SPSS 18.

## HASIL

Sebanyak 60 µL mRNA diperoleh dari masing-masing sampel cairan BAL yang disimpan dalam suhu -20°C. Hasil yang diperoleh dari pengukuran konsentrasi mRNA dengan nanodrop menunjukkan konsentrasi mRNA yang kecil (1,34±0,89). Selanjutnya konsentrasi mRNA diseragamkan menjadi untuk dievaluasi ekspresi gen *CCL2* dan reseptornya. Isolasi mRNA dari cairan BAL berhasil

dilakukan. Konsentrasi mRNA di cairan BAL sangat sedikit namun masih dapat diproses lebih lanjut pada reaksi transkripsi balik. Sebanyak 0.7 ng/ µL RNA dijadikan cetakan untuk isolasi cDNA, enzim reverse transcriptase digunakan untuk mengubah mRNA menjadi cDNA.

Validasi isolasi cDNA dilakukan dengan amplifikasi gen *ACTB* pada cDNA. Hasil menunjukkan bahwa terdapat pita spesifik *ACTB* yang berukuran 353 pasang basa (pb) pada semua sampel cDNA cairan BAL yang dapat dilihat pada Gambar 1. Hasil ini menunjukkan bahwa isolasi cDNA berhasil dilakukan.

Ekspresi gen *CCL2* dan reseptornya ditunjukkan pada Gambar 2. Diagram batang me lihatkan perbedaan ekspresi gen pada kel k *high responder* dan *low responder*. Rerata ekspresi gen kelompok *low responder* lebih tinggi dibanding kelompok *high responder* untuk gen *CCL2* maupun *CCR2*.

## PEMBAHASAN

Asma merupakan penyakit kompleks yang ditandai dengan obstruksi aliran udara, peradangan dan hiperresponsifitas saluran nafas, serta perubahan saluran nafas. Dalam reaksi asma, perubahan terjadi di dinding saluran pernafasan yang meliputi peluruhan epitel, penipisan membran, hiperplasia sel goblet, fibrosis subepitel, penebalan dinding saluran nafas, hipersekresi mukus, dan peningkatan massa otot saluran nafas yang dapat mengakibatkan hiperplasia<sup>13</sup>. Informasi mengenai mekanisme perubahan pada otot polos saluran nafas (*Airway Smooth Muscle*, ASM) pada penderita asma masih sangat sedikit. Beberapa penelitian melaporkan adanya peran kemokin yang mendorong sel fibrosit untuk membentuk suatu massa yang berkontribusi pada perubahan ASM<sup>14-16</sup>. Singh et.al<sup>15</sup> melaporkan bahwa salah satu kemokin, yaitu *CCL2* (sebelumnya disebut sebagai MCP-1) berhasil menginduksi migrasi sel fibrosis yang berpotensi mengakibatkan hiperplasia ASM.

Pada penelitian ini dievaluasi ekspresi gen *CCL2* pada cairan BAL MEP asma yang memiliki tingkat respon yang berbeda saat terpapar alergen per

inhalasi. Cairan BAL merupakan cairan yang diperoleh dengan memasukkan cairan NaCl fisiologis ke dalam paru-paru hewan dan segera diambil kembali. Peningkatan ekspresi kemokin dalam cairan BAL dapat mengindikasikan proses patologis dan abnormalitas fungsi organ paru-paru. Beberapa penelitian telah mengidentifikasi kemokin pada cairan BAL, diantaranya perubahan kemokin di cairan BAL sebagai penanda untuk sklerosis paru-paru<sup>17</sup>, peran kemokin di BAL saat terjadi sarcoidosis di paru-paru<sup>18</sup>, peningkatan produksi kemokin pada cairan BAL penderita *idiopathic pulmonary alveolar proteinosis* (iPAP)<sup>19</sup> dan perubahan kemokin pada cairan BAL ketika infeksi paru-paru<sup>20</sup>. Pada studi ini ditunjukkan bahwa meskipun jumlah RNA pada cairan BAL relatif sedikit, namun isolasi cDNA berhasil dilakukan yang ditandai dengan amplifikasi *ACTB* yang optimal.

Ekspresi gen dievaluasi dengan teknik *realtime* PCR (qRT-PCR) yang merupakan teknik mengkuantifikasi ekspresi mRNA. Teknik ini dikembangkan dari kombinasi teknik PCR dengan fluorosensi. Pada teknik *realtime* PCR, dideteksi proses peningkatan intensitas warna pada fluorofor yang berkorelasi dengan kenaikan konsentrasi produk amplifikasi. Keunggulan dari teknik *realtime* PCR antara lain adalah karena kuantifikasi dilakukan tidak pada hasil amplifikasi melainkan pada proses amplifikasi. Analisis hasil qRT-PCR dilakukan dengan mendapatkan nilai *Relative Quantity* (RQ) dengan mendeteksi perubahan ekspresi gen target terhadap gen referensi berupa gen *housekeeping*<sup>21</sup>. Penelitian ini menggunakan *GAPDH* untuk normalisasi karena gen ini berperan dalam proses glikolisis dan diketahui memiliki ekspresi yang konstan pada sel dalam kondisi normal maupun patologis<sup>22</sup>.

Hasil studi menunjukkan adanya perbedaan ekspresi gen *CCL2* dan reseptornya yaitu *CCR2* pada BAL MEP asma yang memiliki perbedaan tingkat hipersensitifitas terhadap alergen. MEP kelompok *low responder* adalah MEP yang menunjukkan gejala asma pada paparan alergen dosis tinggi sedangkan *high responder* memerlukan dosis yang rendah untuk menginduksi gejala asma. Kelompok *low responder* menunjukkan ekspresi *CCL2* dan *CCR2* yang lebih tinggi dibandingkan *high responder* pada 24 jam

pasca paparan terhadap alergen berupa ekstrak *A. suum*. Hasil penelitian Zou et.al<sup>23</sup> melaporkan bahwa ekspresi gen *CCL2* pada paru-paru MEP meningkat dua sampai empat kali dari ekspresi normalnya pada pengamatan setelah 4 jam pasca inhalasi *A.suum*, mulai menurun setelah pengamatan 18 jam, dan mulai mendekati batas bawah setelah 24 jam pasca inhalasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekspresi gen *CCL2* dan *CCR2* pada kelompok *high responder* lebih rendah dari *low responder*. Hal ini diduga terkait reaksi yang berjalan lebih cepat pada hewan MEP asma *high responder* sehingga kadar kemokin *CCL2* telah menurun lebih dahulu dibandingkan *low responder*.

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang mengevaluasi ekspresi gen *CCL2* dan reseptornya pada MEP asma yang memiliki perbedaan tingkat hipersensitifitas terhadap alergen pemicu reaksi asma. *CCL2/MCP-1* merupakan salah satu kemokin yang banyak dipelajari dalam kaitannya dengan patogenesis asma. Pada manusia telah dilaporkan keterkaitan antara *CCL2* dan *hypoxia inducible factor-1 (HIF-1)* dalam patogenesis alergi saluran pernafasan; *HIF-1* merupakan faktor transkripsi yang memicu hipoksia<sup>24</sup>. *CCL2* berperan dalam apoptosis sel radang neutrofil pada penderita asma<sup>25</sup>. Selain itu, *CCL2* dan *CCR2* juga berpotensi sebagai target terapi gen untuk penyakit asma<sup>26,27</sup> dan telah dilaporkan bahwa terdapat hubungan antara fenotip asma dengan variasi genetik tunggal gen *CCL2* di manusia<sup>28</sup>.

Data perbedaan ekspresi gen yang ditemukan pada penelitian ini dapat bermanfaat untuk mempelajari peran kemokin khususnya *CCL2* dalam proses perekrutan sel fibrosit dalam proses hiperplasia ASM, dimana terdapat perbedaan kecepatan respon kemokin pada individu asma yang memiliki perbedaan tingkat hipersensitifitas terhadap alergen. Diharapkan bahwa selain diperoleh pemahaman baru mengenai profil kemokin pada patogenesis asma, gen ini dapat dikaji lebih lanjut potensinya sebagai penanda derajat keparahan penyakit maupun target terapi. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengkaji profil genetik *CCL2* dan reseptornya.

## KESIMPULAN

Studi ini menunjukkan bahwa pada 24 jam pasca paparan alergen, terdapat perbedaan pada ekspresi gen *CCL2* dan reseptornya di cairan BAL MEP asma berdasarkan tingkat hipersensitifitas terhadap alergen. MEP asma yang memiliki respon hipersensitifitas rendah menunjukkan nilai ekspresi gen yang lebih tinggi dibandingkan MEP asma yang memiliki tingkat hipersensitifitas tinggi. Hal tersebut menandakan adanya perbedaan pada kecepatan reaksi kemokin dalam patogenesis asma pada individu dengan perbedaan tingkat hipersensitifitas terhadap alergen.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Messaoudi I, Estep R, Robinson B, Wong SW. Nonhuman primate models of human immunology. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14:261–73.
2. Hessel EM, Chu M, Lizcano JO, Chang B, Herman N, Kell S a, et al. Immunostimulatory oligonucleotides block allergic airway inflammation by inhibiting Th2 cell activation and IgE-mediated cytokine induction. *J Exp Med*. 2005;202:1563–73.
3. Shin YS, Takeda K, Gelfand EW. Understanding asthma using animal models. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2009;1:10–8.
4. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2014;16:45–56.
5. Hyde DM, Miller LA, Schelegle ES, Fanucchi M V., Van Winkle LS, Tyler NK, et al. Asthma: A comparison of animal models using stereological methods. *Eur Respir Rev*. 2006;15:122–35.
6. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Laporan Nasional 2013. 2013.
7. Afandi S, Yunus F, Andarini S, Kekalih A. Tingkat kontrol pasien asma di Rumah Sakit Persahabatan berdasarkan asthma control test beserta hubungannya dengan tingkat morbiditas dan faktor risiko. *Resirology Indones*. 2013;33:230–43.
8. Zhao L, Yang W, Yang X, Lin Y, Lv J, Dou X, et al. Chemerin suppresses murine allergic asthma by inhibiting *CCL2* production and subsequent airway recruitment of inflammatory dendritic cells. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69:763–74.
9. Kusano KF, Nakamura K, Kusano H, Nishii N, Banba K, Ikeda T, et al. Significance of the level of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerosis. *Circ J*. 2004;68:671–6.
10. Rull A, Camps J, Alonso-Villaverde C, Joven J. Insulin resistance, inflammation, and obesity: Role of monocyte chemoattractant protein-1 (or*CCL2*) in the regulation of metabolism. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:1–11.
11. Giuffrida MJ, Valero N, Mosquera J, Alvarez de Mon M, Chacín B, Espina LM, et al. Increased cytokine/chemokines in serum from asthmatic and non-asthmatic patients with viral respiratory infection. *Influenza Other Respi Viruses*. 2014;8:116–22.
12. Viliandra, Dewi FN, Paramastri Y, Hayes E, Iskandriati D. Sensitivity to *Ascaris suum* (AS) Extract in Indonesian *Macaca fascicularis*: Skin Test Reactivity and Airway Challenge. In: P BP, Setijanto H, Agungpriyono S, Purwantara B, Pamungkas J, Djuwita I, et al., editors. Joint Meeting Of The 3rd International Meeting On Asian Zoo/Wildlife Medicine And Conservation (AZWMC 2008) & 10th National Veterinary Scientific Conference Of Indonesian Veterinary Medical Association (KIVNAS X PDHI 2008). Bogor: IPB Press; 2008. p. 143–4.
13. Brightling CE, Gupta S, Gonem S, Siddiqui S. Lung damage and airway remodelling in severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:638–49.
14. Berair R, Saunders R, Brightling CE. Origins of increased airway smooth muscle mass in asthma. *BMC Med*. 2013;11:2–7.
15. Singh SR, Sutcliffe A, Kaur D, Gupta S, Desai D, Saunders R, et al. *CCL2* release by airway smooth muscle is increased in asthma and promotes fibrocyte migration. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69:1189–97.
16. Wang C, Huang C, Lin H, Lee K, Lin S, Liu C, et

- al. Increased Circulating Fibrocytes in Asthma with Chronic Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:583–91.
17. Schmidt K, Martinez-Gamboa L, Meier S, Witt C, Meisel C, Hanitsch LG, et al. Bronchoalveolar lavage fluid cytokines and chemokines as markers and predictors for the outcome of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R111.
18. Palchevskiy V, Hashemi N, Weigt SS, Xue YY, Derhovanessian A, Keane MP, et al. Immune response CC chemokines CCL2 and CCL5 are associated with pulmonary sarcoidosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2011;4:10.
19. Lin F-C, Chen Y-C, Chang S-C. Clinical importance of bronchoalveolar lavage fluid and blood cytokines, surfactant protein D, and Kerbs von Lungren 6 antigen in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1344–9.
20. ROSE CE, SUNG S-SJ, FU SM. Significant Involvement of CCL2 (MCP-1) in Inflammatory Disorders of the Lung. *Microcirculation.* 2010;10:273–88.
21. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C T method. *2008;3:1101–8.*
22. Turabelidze ABS, Guo S, DiPietro LA. Importance of Housekeeping gene selection for accurate RT-qPCR in a wound healing model. *Wound Repair Regen.* 2011;18:460–6.
23. Zou J, Young S, Zhu F, Gheyas F, Skeans S, Wan Y, et al. Microarray profile of differentially expressed genes in a monkey model of allergic asthma. *Genome Biol.* 2002;3:research0020.
24. Baay-Guzman GJ, Bebenek IG, Zeidler M, Hernandez-Pando R, Vega MI, Garcia-Zepeda E a, et al. HIF-1 expression is associated with CCL2 chemokine expression in airway inflammatory cells: implications in allergic airway inflammation. *Respir Res.* 2012;13:60.
25. Yang EJ, Choi E, Ko J, Kim DH, Lee JS, Kim IS. Differential effect of CCL2 on constitutive neutrophil apoptosis between normal and asthmatic subjects. *J Cell Physiol.* 2012;227:2567–77.
26. Mellado M, de Ana AM, Gomez L, Martinez-A C, Rodriguez-Frade JM. Chemokine Receptor 2 Blockade Prevents Asthma in a Cynomolgus Monkey Model. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;324:769–75.
27. Hansbro PM, Kaiko GE, Foster PS. Cytokine/anti-cytokine therapy - Novel treatments for asthma? *Br J Pharmacol.* 2011;163:81–95.
28. Chelbi H, Ghadiri A, Lacheb J, Ghandil P, Hamzaoui K, Hamzaoui A, et al. A polymorphism in the CCL2 chemokine gene is associated with asthma risk: a case-control and a family study in Tunisia. *Genes Immun.* 2008;9:575–81.
29. Cho YB, Lee WY, Choi S-J, Kim J, Hong HK, Kim S-H, et al. CC chemokine ligand 7 expression in liver metastasis of colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2012;28:689–94.
30. Tian H, Bharadwaj S, Liu Y, Ma PX, Atala A, Zhang Y. Differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells into bladder cells: potential for urological tissue engineering. *Tissue Eng Part A.* 2010;16:1769–79.

# Gagal Napas Pada Obesitas

Wirya Sastra Amran<sup>1</sup>, Putri Suc<sup>2</sup>, Nina Aspiah<sup>2</sup>, Menaldi Rasmin<sup>2</sup>, Prasenoahadi<sup>2</sup>, Agus Dwi Susanto<sup>2</sup>

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

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

## Abstrak

Berdasarkan perhitungan lebih dari satu juta orang di dunia memiliki berat badan yang berlebih atau dikenaldengan istilah obesitas dengan body mass index (IMT) 25 kg/m<sup>2</sup> atau lebih. Obesitas merupakan penyebab morbiditas, seperti yang terjadi pada penduduk Amerika Serikat diperkirakan 400.000 kematian disebabkan karena obesitas. Obesitas terutama abdominal obesity merupakan faktor risiko signifikan untuk penyakit-penyakit kardiovaskuler, diabetes tipe 2, rheumatoid arthritis dan kanker. Hubungan antara obesitas dan penyakit respirasi kronik mulai mengalami peningkatan dan mulai dikenali. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memprediksikan sekitar 10% dari populasi global akan mengalami obesitas pada tahun 2015. (*J Respir Indo* 2018; 38(2): 123-33)

**Kata kunci:** gagal napas, obesitas, indeks massa tubuh (IMT)

## Breath Failure in Obesity

### Abstract

Based on calculations of over one million people in the world weighing excessively or known as obesity with body mass index (IMT) 25 kg / m<sup>2</sup> or more. Obesity is the cause of morbidity, as is the case in the population of the United States an estimated 400,000 deaths caused due to obesity. Obesity especially abdominal obesity is a significant risk factor for cardiovascular diseases, type 2 diabetes, rheumatoid arthritis and cancer. The relationship between obesity and chronic respiratory illness began to increase and began to be recognized. The World Health Organization (WHO) predicts about 10% of the global population will be obese by 2015. (*J Respir Indo* 2018; 38(2): 123-33)

**Keywords:** respiratory failure, obesity, body mass index (BMI)

## PENDAHULUAN

Berdasarkan perhitungan lebih dari satu juta orang di dunia memiliki berat badan yang berlebih atau dikenal dengan istilah obesitas dengan indeks massa tubuh (IMT)  $25 \text{ kg/m}^2$  atau lebih. Obesitas merupakan penyebab morbiditas, seperti yang terjadi pada penduduk Amerika Serikat diperkirakan 400.000 kematian disebabkan karena obesitas. Obesitas terutama *abdominal obesity* merupakan faktor risiko yang bermakna untuk penyakit-penyakit kardiovaskuler, diabetes tipe 2, rheumatoid arthritis dan kanker. Hubungan antara obesitas dan penyakit respirasi kronik mulai mengalami peningkatan dan mulai dikenali. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memprediksikan sekitar 10% dari populasi global akan mengalami obesitas pada tahun 2015.<sup>1,2,3</sup>

Obesitas merupakan masalah kesehatan masyarakat di dunia saat ini karena prevalensinya yang cenderung meningkat, dan menjadi faktor risiko penyakit kardiovaskuler serta meningkatkan biaya pelayanan kesehatan. Berdasarkan kriteria organisasi kesehatan sedunia (WHO) definisi obesitas bila IMT sama atau lebih besar dari  $30 \text{ kg/m}^2$ . Klasifikasi obesitas yaitu IMT  $30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$ ,  $35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$  dan  $>40 \text{ kg/m}^2$ . Indeks massa tubuh yang meningkat akan meningkatkan risiko morbiditas penyakit terkait obesitas. Berdasarkan estimasi WHO pada tahun 2015 terdapat sekitar 2,3 miliar orang dewasa yang mengalami kelebihan berat badan dan lebih dari 700 juta orang dewasa yang mengalami obesitas.<sup>4</sup>

Obesitas juga menimbulkan kelainan pola pernapasan seperti *obesity hypoventilation syndrome* (OHS). OHS adalah pasien obesitas yang mengalami hiperkapnia ( $\text{PaCO}_2 >45 \text{ mmHg}$ ) tanpa ditemukan kelainan lain yang mendasari terjadinya hypoventilasi. *Obesity hypoventilation syndrome* dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas penderita serta mengurangi kualitas hidupnya. *Obesity hypoventilation syndrome* masih jarang dilaporkan karena memiliki gejala yang menyerupai penyakit lain sehingga diagnosis penyakit ini sering tidak terpikirkan. Pasien OHS dapat juga disertai dengan *obstructive sleep apnea* (OSA) atau *isolated*

*sleep hypoventilation*. OSA adalah gangguan tidur yang disebabkan oleh sumbatan saluran napas yang berakibat terhentinya napas dalam beberapa waktu yang pada kondisi fatal berakibat kematian karena kekurangan oksigen

Prevalensi OHS dan OSA di masyarakat masih belum diketahui dengan pasti. Penelitian Nowbar menunjukkan prevalensi OHS pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan IMT  $>35 \text{ kg/m}^2$  sekitar 31% setelah menyingkirkan etiologi hiperkapnia yang lain.<sup>2</sup> Prevalensi obesitas yang semakin meningkat di dunia maka diperkirakan prevalensi OHS juga akan meningkat. Insidens OHS berdasarkan penelitian sebelumnya diperkirakan sekitar 10%-20% pada pasien obesitas dengan OSA dan sekitar 50% pada pasien dengan super obesitas super (IMT= $45 \text{ kg/m}^2$ ). Di Amerika Serikat insidens OHS pada obesitas pasien diperkirakan sekitar 0,15-0,30% dari keseluruhan populasi orang dewasa.

## ILUSTRASI KASUS

Seorang lelaki usia 35 tahun datang ke unit gawat darurat Rumah Sakit Persahabatan dengan keluhan sesak napas. Sesak napas dirasakan memberat sejak 1 minggu sebelum masuk RS. Sesak napas dirasakan sejak lama dan biasanya membaik dengan istirahat. Sesak juga dirasakan bertambah jika melakukan aktivitas sedang sampai berat. Pasien sebelumnya mengikuti kegiatan outbond selama 1 minggu dan setelah selesai kegiatan outbond pasien mulai merasakan sesak napas yang memberat. Pasien juga sering merasa mengantuk berat saat aktivitas dan suara mendengkur saat tertidur. Seringkali saat tertidur didapatkan sianosis pada bibir. Bengkak kedua kaki disertai warna kemerahan. 6 bulan sebelumnya pasien pernah dirawat dengan penurunan kesadaran dan sesak napas. Pasien menderita diabetes melitus dan rutin mengkonsumsi obat anti diabetik sejak keluar dari rumah sakit dan mendapatkan terapi anti hipertensi secara teratur dari spesialis jantung.

Pada saat masuk rumah sakit didapatkan pasien tampak sakit berat disertai sesak napas, hemodinamik: tekanan darah 160/90, laju

pernapasan 28x/menit, laju nadi 95x/menit, suhu 37.2°C, saturasi O<sub>2</sub> perifer 95% dengan O<sub>2</sub> NRM 10 lpm. Pemeriksaan kepala dan leher tampak penggunaan otot bantu napas. Pada pemeriksaan toraks pergerakan dada simetris, perkusi sonor di kedua hemitoraks, auskultasi suara napas vesikuler simetris di kedua hemitoraks, didapatkan ronki basah di kedua lapang paru. Disertai pelebaran iktus kordis. Pemeriksaan abdomen teraba tegang. Kedua tungkai edema disertai kemerahan. Pasien juga obesitas dengan berat badan 125 kg, tinggi badan 1,65 m (IMT=45,91 kg/m<sup>2</sup>) Hasil laboratorium terangkum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan laboratorium darah

Variabel	Jumlah
Darah perifer lengkap	
Hemoglobin	12,9 g/dL
Hematokrit	44,6 %
Leukosit	7,280/uL
Neutrofil	79,9%
Trombosit	266.000/uL
Kimia darah dan elektrolit	
SGOT/SGPT	15/12 U/L
Albumin	4,10 g/dL
Ureum	54 mg/dL
kreatinin	1,8 mg/dL
Gula darah sewaktu	84 mg/dL
Natrium (Na)	143 mEq/L
Kalium (K)	4,7 mEq/L
Klorida (Cl)	99 mEq/L
Analisis gas darah dengan O <sub>2</sub> NRM 10 lpm	
pH	7,257
pCO <sub>2</sub>	88,20
pO <sub>2</sub>	189,80
BE	3,4
HCO <sub>3</sub>	30,7
Saturasi O <sub>2</sub>	98,8 %

Berdasarkan hasil pemeriksanan fisis dan laboratorium, pasien didiagnosis sebagai:

1. Sindrom hipoventilasi obesitas
2. Obstruktif sleep apnea
3. Edema paru akut
4. Congestif heart failure FC III
5. Diabetes mellitus tipe 2 teregulasi
6. Hipertensi JNC stage 2 JNC VII
7. Selulitis kruris

Masalah yang didapatkan :

1. Sesak napas
2. Gagal napas tipe 2
3. Obesitas

Berdasarkan masalah dan diagnosis tersebut, pasien diberikan:

1. CPAP NIV
2. Lasix drip 20mg/jam/iv
3. NTG 5mg/menit dalam 100 cc/iv
4. Valsartan 1x80 mg/po
5. Spironolakton 1x25 mg/po
6. Ceftriaxone 2x2 gr/iv
7. Inhalasi ventolin 4x/hari
8. Inhalasi pulmicort 2x/hari

Pasien telah mendapatkan tatalaksana medis untuk secara optimal di ruang gawat darurat, yaitu penggunaan terapi oksigen dengan CPAP NIV, diuretik, antihipertensi, antibiotik, inhalasi bronkodilator agonis β<sub>2</sub> kerja singkat serta steroid. Pasien dilakukan perawatan di ruangan *Intensive Care Unit* (ICU). Namun dalam perkembangannya pasien tampak belum membaik dinilai dari evaluasi analisa gas darah (AGD serial). Sehingga pasien dilakukan intubasi dan terpasang ventilator dengan mode *volume control – synchronized intermittent mandatory ventilation* (VC-SIMV), volume tidal 400 cc, waktu inspirasi (*time inspiration: Ti*) 1.2, *pressure support* (PS) 10, fraksi O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) 90%, *positive end expiratory pressure* (PEEP) 5, frekuensi napas (*respiratory rate: RR*) 12. Hasil pemeriksaan analisa gas darah didapatkan seperti pada Tabel 2.

Tabel 2. Analisis gas darah dengan O<sub>2</sub> ventilator

Gas Darah	Jumlah
pH	7,408
pCO <sub>2</sub>	59
pO <sub>2</sub>	66,4
BE	12,7
HCO <sub>3</sub>	37,5
Saturasi O <sub>2</sub>	91,4 %



Gambar 1. Foto toraks pasien

## PEMBAHASAN

Pada klasifikasi berat badan, IMT, indeks berat badan terhadap tinggi badan ( $\text{kg/m}^2$ ), umumnya diakui sebagai indikator kesehatan yang paling berguna risiko di kalangan orang-orang yang memiliki kelebihan berat badan atau dengan berat badan yang rendah. Hal ini juga diketahui bahwa IMT sendiri tidak memberikan informasi tentang distribusi lemak dalam tubuh. Risiko terhadap kesehatan terkait obesitas, termasuk pengaruhnya terhadap fungsi respirasi, hubungan ini tidak hanya dengan seberapa besar obesitas yang terjadi tetapi juga adanya lemak yang tertimbun di daerah abdominal. Ukuran perut, lingkaran pinggang sangat berhubungan dengan jaringan lemak visceral, dan dengan demikian dapat digunakan pada kombinasi dengan IMT sehingga pada kelanjutannya dapat menilai risiko penyakit kardiovaskuler yang berkaitan dengan obesitas.<sup>1,2,3</sup>

Akumulasi jaringan lemak dapat mengganggu fungsi ventilasi pada orang dewasa dan anak-anak. Peningkatan IMT biasanya berhubungan dengan penurunan volume ekspirasi paksa dalam satu detik ( $\text{FEV}_1$ ), kapasitas vital paksa (FVC), kapasitas total paru, Kapasitas residu fungsional dan volume cadangan ekspirasi. Restriksi rongga torak terkait dengan obesitas biasanya ringan dan dikaitkan dengan efek mekanik lemak pada diafragma dan dinding dada, ekskursi diafragma terhalang dan *compliance* rongga dada menurun. Secara klinis terjadi pola restriksi (kapasitas total paru <85% prediksi) biasanya ditemukan pada obesitas besar, pada rasio berat terhadap tinggi badan adalah 0,9–1,0  $\text{kg/m}$  atau lebih besar. Namun, kelainan restriksi masih mungkin ditemukan pada obesitas dengan rasio berat badan terhadap tinggi kurang dari 0,9  $\text{kg/cm}$ . Ini biasanya terjadi dengan adanya penumpukan lemak sentral yang ditandai dengan rasio pinggang-pinggul 0,95 atau lebih. Ketika obesitas yang terjadi kurang dari ukuran masif, kelainan restriksi tidak berhubungan dengan penumpukan lemak sampai penyebab lain dari

restriksi diketahui, seperti penyakit paru interstitial atau penyakit *neuromuscular*, telah dieksklusi.<sup>2,4,5,6</sup>

Penurunan rasio  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  (<70%) pada pemeriksaan spirometri, menandakan sudah terjadi obstruksi aliran udara, bukan merupakan gambaran dari gangguan respirasi terkait dengan obesitas, meskipun ada beberapa studi yang mengatakan adanya keterlibatan saluran napas kecil berkaitan dengan obesitas.<sup>2,5</sup> Kapasitas difusi ditemukan meningkat pada obesitas, tapi ini bukanlah temuan yang sering didapatkan. Kekuatan otot pernapasan dapat mengalami kelemahan pada obesitas, dimana terdapat penurunan tekanan inspirasi maksimal pada subjek yang obesitas dibandingkan dengan subjek kontrol terhadap berat badan tubuh normal.<sup>5,7</sup>

Kelemahan otot pernafasan pada obesitas telah dikaitkan dengan kelemahan otot, akibatnya menurunnya *compliance* dinding dada atau volume paru berkurang atau dapat terjadi keduanya. Tidak mengherankan, kapasitas latihan sering terganggu pada pasien obesitas. Meskipun latihan kardiorespirasi dinilai dengan kemampuan konsumsi oksigen maksimal adalah umumnya mengalami penurunan pada pasien obesitas, status fungsional selama latihan seperti berjalan mengalami penurunan karena meningkatnya metabolik membawa tubuh dengan berat badan ekstra.<sup>1,2</sup>

Ada hubungan yang jelas antara dispneu dan obesitas. Obesitas meningkatkan kerja pernapasan (*work of breathing*) karena penurunan *compliance* dinding dada dan penurunan kekuatan otot pernapasan ini menimbulkan ketidakseimbangan antara kebutuhan terhadap kerja otot pernapasan dan kapasitas menghasilkan tegangan, sehingga menimbulkan sebuah persepsi peningkatan usaha untuk bernapas. Selanjutnya, dispneu pada pasien obesitas bisa menyingkap tabir kondisi lain yang terkait, seperti pernafasan dan penyakit jantung. Diantara penyakitpenyakit tersebut, asma patut diperhatikan secara khusus. Pasien dengan obesitas sering mengalami dispneu dan mengi dan karena itu sering diberikan terapi untuk asma tanpa konfirmasi diagnostik dengan melakukan pemeriksaan fungsi paru. Diagnosis yang akurat penting ditegakkan

karena dispneu terkait dengan mekanisme atau penyakit lain memerlukan strategi terapi yang berbeda.<sup>2,8</sup>

*Obstructive Sleep Apnea* (OSA) merupakan kelainan respiratorik kronis yang ditandai oleh episode *apnea* dan *hypopnea* akibat obstruksi saluran napas saat tidur. *Obstructive sleep apnea* (OSA) adalah kelainan yang merupakan bagian dari *sleep disorder breathing syndrome* yang kompleks. Sebenarnya gejala OSA sering terjadi, namun sulit untuk dideteksi. OSA adalah keadaan terjadinya obstruksi jalan napas atas secara periodik selama tidur yang menyebabkan napas berhenti secara intermiten, baik komplit (*apnea*) atau parsial (*hipopnea*).<sup>3,8</sup>

Diagnosis OSA ditegakkan jika jumlah frekuensi penurunan aliran udara yang berhubungan dengan kolapsnya saluran napas atau *apnea-hipopnea index* (AHI), lebih dari 5 kali dalam 1 jam tidur. Hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya periode *arousal* (terbangun atau gelisah dalam tidurnya) dan tidur kembali. AHI diperoleh dengan melakukan pemeriksaan polisomnografi.<sup>1,2</sup> Berdasarkan penelitian dilaporkan 24% pria dan 9% wanita dewasa mempunyai angka kejadian atau AHI lebih dari 5/jam. Dilaporkan bahwa 4% pria, 2% wanita dan 1-3% pada anak mempunyai gejala OSA, termasuk adanya gejala *daytime hypersomnolence* yang diakibatkan oleh kejadian *apnea-hipopnea*. Empat penelitian prevalensi berskala besar menyatakan satu dari lima orang dewasa kulit putih yang memiliki rata-rata indeks massa tubuh (IMT) 25–28 kg/m<sup>2</sup> memiliki AHI  $\geq 5$ /jam.<sup>2,3,7</sup> Dilaporkan satu dari 15 pasien OSA memiliki AHI 15 atau lebih. Wanita pasca-menopause memiliki risiko OSA lebih tinggi yang dihubungkan dengan faktor hormonal dan orang usia lanjut memiliki prevalensi OSA lebih tinggi dari dewasa muda. Gejala *daytime hypersomnolence* lebih jarang muncul pada orang usia lanjut.<sup>1,2</sup>

Prevalens yang sebenarnya pasien OSA dalam populasi tidak diketahui, karena banyak yang belum menjalani pemeriksaan polisomnografi dan tetap tidak terdiagnosis. Suatu studi berbasis populasi memperkirakan 1 dari 5 orang dewasa

muda dengan IMT 25–28 kg/m<sup>2</sup> di negara Barat memiliki OSA dan 1 dari 20 orang tersebut memiliki gejala OSA. Pasien dengan OSA umumnya memiliki berat badan berlebih atau obesitas dan gangguan metabolik, seperti intoleransi glukosa, resistensi insulin dan dislipidemia yang merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular. OSA terdapat pada lebih dari 40% individu dengan IMT  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> atau individu dengan sindroma metabolik.<sup>1,2,9</sup>

Istilah *primary snoring* (mendengkur primer) digunakan untuk menggambarkan anak dengan kebiasaan mendengkur yang tidak berkaitan dengan obstruktif *apnea*, hipoksia atau hipoveilasi. Guilleminault dkk mendefinisikan *sleep apnea* sebagai episode *apnea* sebanyak 30 kali atau lebih dalam 8 jam, lamanya paling sedikit 10 detik dan terjadi baik selama fase tidur rapid eye movement (REM) dan non rapid eye movement (NREM). Terdapat istilah *apnea index* (AI) dan *hypopnea index* (HI) yaitu frekuensi *apnea* atau *hipopnea* per jam. *Apnea* atau *hypopnea index* dapat digunakan sebagai indikator berat ringannya OSA.<sup>7,9,10</sup>

Beberapa faktor predisposisi OSA antara lain obesitas, ukuran lingkaran leher, umur, jenis kelamin, hormon dan kelainan anatomi saluran napas. Obesitas dilaporkan sebagai faktor utama yang dapat meningkatkan risiko terjadinya OSA. Dari kepustakaan dinyatakan bahwa penderita OSA setidaknya memiliki IMT satu tingkat di atas normal (IMT normal 20–25 kg/m<sup>2</sup>). Penelitian lain melaporkan bahwa ukuran lingkaran leher (>42,5 cm) berhubungan dengan peningkatan AHI.<sup>7,10</sup>

*Obstructive sleep apnea* juga dapat dipicu dengan kebiasaan merokok dan minum alkohol. Rokok mempengaruhi OSA melalui mekanisme gangguan tidur yang tidak stabil karena kadar nikotin yang turun pada malam hari. Asap rokok memicu inflamasi dan kerusakan mekanik saraf pada saluran napas atas serta meningkatkan risiko kolaps otot-otot faring selama tidur. Kebiasaan minum alkohol terbukti pula memicu peningkatan resistensi nasal dan faring secara akut.<sup>1,11</sup> Konsumsi alkohol menjelang waktu tidur akan mempengaruhi timbulnya *hipopnea* dan *apnea* saat tidur.<sup>1</sup> Faktor lain

yang mungkin berperan dalam OSA adalah ras dan genetik.<sup>19</sup> Analisis regresi pada penelitian Buxbaum dkk menunjukkan bahwa 35% dari variasi gejala klinis OSA berkaitan dengan faktor genetik. Ras Afrika-Amerika lebih rentan terhadap kejadian OSA daripada ras Eropa-Amerika.<sup>8,11</sup>

Ada tiga faktor yang berperan pada patogenesis OSA: pertama, obstruksi saluran napas daerah faring akibat pendorongan lidah dan palatum ke belakang yang dapat menyebabkan oklusi nasofaring dan orofaring, yang menyebabkan terhentinya aliran udara, meskipun pernapasan masih berlangsung pada saat tidur. Hal ini menyebabkan apnea, asfiksia sampai periode *arousal*. Faktor kedua adalah ukuran lumen faring yang dibentuk oleh otot dilator faring (*M. pterigoid medial*, *M. tensor veli palatini*, *M. genioglossus*, *M. geniohioid* dan *M. sternohioid*) yang berfungsi menjaga keseimbangan tekanan faring pada saat terjadinya tekanan negatif intratorakal akibat kontraksi diafragma. Kelainan fungsi kontrol neuromuskular pada otot dilator faring berperan terhadap kolapsnya saluran napas. Defek kontrol ventilasi di otak menyebabkan kegagalan atau terlambatnya refleksi otot dilator faring, saat pasien mengalami periode apnea-hipopnea.

Faktor ketiga adalah kelainan kraniofasial mulai dari hidung sampai hipofaring yang dapat menyebabkan penyempitan pada saluran napas atas. Kelainan daerah ini dapat menghasilkan tahanan yang tinggi. Tahanan ini juga merupakan predisposisi kolapsnya saluran napas atas. Kolaps nasofaring ditemukan pada 81% dari 64 pasien OSA dan 75% di antaranya memiliki lebih dari satu penyempitan saluran napas atas.<sup>10,11</sup>

Kegiatan tidur yang mencakup 1/3 dari kegiatan hidup kita merupakan proses fisiologis yang kompleks dan dinamis. Tidur diklasifikasikan menjadi *Rapid Eye Movement* (REM) dan *Non-Rapid Eye Movement* (NREM). Tidur REM yang meliputi 25% dari waktu tidur ditandai oleh pergerakan bola mata yang cepat pada elektrookulogram, hilangnya tonus otot tubuh dan meningkatnya aktivitas simpatis

(meningkatnya denyut jantung dan tekanan darah).<sup>7,11</sup>

Tidur NREM yang meliputi bagian terbanyak dari waktu tidur (75%) dibagi menjadi tingkat I, II, III dan IV. Tingkat I dan III meliputi waktu yang singkat dan merupakan waktu tidur transisi. Sebagian besar tidur NREM terdiri dari tingkat II dan IV. Tidur NREM ditandai oleh penurunan denyut jantung, tekanan darah dan aktivitas simpatis lainnya yang bergradasi dari tingkat I sampai dengan aktivitas simpatis terendah pada tingkat IV. Berbagai penyakit gangguan tidur dapat mengganggu proses fisiologis tidur normal. OSA adalah penyakit gangguan tidur yang paling sering ditemukan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular.<sup>1,10,12</sup>

OSA sering tidak terdeteksi karena terjadi saat pasien tidur. Gejala OSA dikelompokkan menjadi gejala malam dan gejala siang hari. Gejala utama OSA adalah *daytime hypersomnolence*. Gejala ini tidak dapat dinilai secara kuantitatif karena pasien sering sulit membedakan rasa mengantuk dengan kelelahan. Hampir 30% pria dan 40% wanita dewasa dengan nilai AHI >5/jam mengeluh tidak segar saat bangun.<sup>2,7</sup>

Dilaporkan 25% pria dan 30% wanita dewasa mengeluh mengalami rasa mengantuk yang berlebihan di siang hari. *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) dan *Stanford Sleepiness Scale* (SSS) adalah kuisioner yang mudah dan cepat untuk menilai gejala rasa mengantuk. Skala ini tidak berhubungan secara langsung dengan indeks apnea-hipopnea. Penyebab *daytime hypersomnolence* adalah karena adanya tidur yang terputus-putus, berhubungan dengan respon saraf pusat yang berulang karena adanya gangguan pernapasan saat tidur. Dilaporkan 50% penderita OSA mempunyai tekanan darah di atas normal, meskipun tidak diketahui apakah hal tersebut merupakan penyebab atau sebagai akibat apnea tidur. Risiko serangan jantung dan *stroke* juga dilaporkan meningkat pada penderita OSA.<sup>1,2,6</sup>

Gejala yang paling sering ditemukan pada pasien dengan OSA selain mendengkur saat tidur adalah *excessive daytime sleepiness*, yakni sering tertidur saat melakukan kegiatan sehari-hari di siang

hari, seperti membaca, berbincang-bincang, makan, atau pun mengendarai mobil.<sup>5,7</sup> Gejala terkait lainnya adalah lelah saat bangun tidur di pagi hari, episode seperti tercekik atau terengah-engah di malam hari, sakit kepala di pagi hari, mulut kering atau sakit tenggorokan di pagi hari, refluks asam lambung, nokturia sampai dengan gejala yang berat seperti gangguan kognitif dan ingatan. Gejala yang terpenting yang diperlukan dalam mendiagnosis pasien dengan OSA adalah laporan dari teman tidur pasien yang menyaksikan langsung adanya *apnea* nokturnal. Pemeriksaan fisis pada pasien OSA dapat saja ditemukan normal, tapi biasanya berkaitan dengan kelebihan berat badan atau obesitas. Peningkatan lingkaran leher (lebih dari 17 inchi) lebih spesifik daripada IMT dalam memprediksi OSA. Gambaran anatomi lainnya seperti palatum mole yang rendah, orofaring yang sempit, uvula yang besar, mikrognatia dan retrognatia merupakan predisposisi OSA.<sup>5,10,13</sup>

Prediksi seorang ahli berdasarkan gejala yang dialami pasien dan pemeriksaan fisis saja hanya memiliki akurasi diagnosis sebesar 50%, maka dibutuhkan beberapa pemeriksaan penunjang untuk membantu dalam mendiagnosis OSA. *Epworth Sleepiness Scale* adalah suatu kuesioner sederhana yang dapat memberikan informasi seberapa mudah seseorang untuk tertidur, sedangkan *Berlin Questionnaire* dapat digunakan untuk melakukan stratifikasi risiko OSA, yang terdiri dari IMT, riwayat hipertensi, beberapa pertanyaan mengenai seberapa sering seseorang tertidur di siang hari, severitas dan frekuensi mendengkur dan seberapa sering seseorang tertidur saat mengendarai mobil.<sup>3,10</sup>

Polisomnografi merupakan pemeriksaan baku emas dalam menegakkan diagnosis OSA. Pada pemeriksaan ini, selama pasien tidur akan dilakukan pengukuran berkesinambungan elektroensefalogram, okulogram, elektromiogram submental dan tibial, elektrokardiogram, aliran udara naso-oral, saturasi oksigen perifer dan pergerakan dinding dada dan dinding perut. Melalui pemeriksaan ini akan didapatkan informasi mengenai efisiensi tidur, posisi tidur, frekuensi dan penyebab pasien terbangun,

timbulnya gangguan pernafasan saat tidur, fluktuasi saturasi oksigen dan aritmia jantung spesifik.<sup>8,10,11</sup>

Pada beberapa orang gemuk, ketidakseimbangan beban yang berlebihan terhadap kemampuan pernafasan dapat menimbulkan suatu kegagalan pernapasan hiperkapnia pada ketiadaan penyebab lain hipoventilasi. Kondisi ini disebut obesitas Sindrom hipoventilasi (OHS). Sindrom ini termasuk ke dalam golongan *Obstructive Sleep Apneu* (OSA), dengan nilai AHI >5/jam, didapatkan 90% dari mereka dengan OHS selain dari itu ada yang tidak memiliki OSA tetapi mengalami hipoventilasi saat tidur yang didefinisikan sebagai peningkatan PaCO<sub>2</sub> selama tidur setidaknya 10 mm Hg lebih tinggi daripada saat terjaga atau terjadinya desaturasi signifikan yang tidak dapat dijelaskan melalui apnoe atau hipopnoea.<sup>7,8,9</sup> Namun, bahkan di antara gemuk tidak sehat (IMT >40 kg/m<sup>2</sup>) dengan OSA, kurang dari seperempat dapat menderita OHS. Pengamatan tersebut menunjukkan bahwa meskipun tingkat yang lebih tinggi dari obesitas mempengaruhi untuk OHS, faktor-faktor lain hadir yang telah didalilkan untuk menjelaskan diferensial kerentanan ini.<sup>1,10,12</sup>

Pada akhir spektrum *sleep disordered breathing*, yang dimulai dengan mendengkur sederhana dan berkembang menjadi OSA (akhirnya dalam hubungan dengan PPOK), OHS dapat ditemukan. OHS umumnya didefinisikan sebagai kombinasi antara obesitas (IMT ≥30 kg/mc) dengan hiperkapnia arteri saat terjaga (PaCO<sub>2</sub> >45 mmHg) tanpa adanya penyebab hipoventilasi lain. Pasien ditandai dengan beberapa gejala, episode obstruksi, hipoventilasi atau hipoventilasi obstruktif berlangsung terus menerus karena obstruksi jalan napas atas parsial.<sup>9,13</sup>

Tidak diketahui dengan pasti mengapa beberapa pasien obesitas dapat menderita OHS, sementara yang lain tidak, juga tidak dipahami dengan benar etiologi dari OHS, meskipun hampir pasti multifaktorial di alam. Pasien mungkin mengeluh kelelahan atau kantuk siang hari, tetapi banyak tetap asimtomatik dimana dapat tidur tanpa keluhan. Hipoventilasi tidur saja tidak mendefinisikan

OHS kecuali hiperkapnia terjadi siang hari juga timbul. Itu adalah hipotesis bahwa pasien obesitas dengan hipoventilasi selama tidur tanpa hiperkapnia terjaga memiliki “prodromal” bentuk OHS dan kemudian akan dapat menimbulkan sebuah kondisi hiperkapnia kronis.<sup>7,10,14</sup>

Beberapa penulis berpendapat bahwa OHS adalah gangguan campuran “tidak bisa bernapas” (tidak mampu mengatasi hambatan pernapasan akibat gangguan pengaturan fungsi paru, kinerja pernapasan otot, dan/atau efek pembebanan massa obesitas) dan “tidak dapat bernapas” (penurunan gangguan kemampuan ventilasi).<sup>1,8</sup> Kemampuan Respons terhadap beban abnormal, disfungsi otot ventilasi, peningkatan kerja pernapasan dan produksi CO<sub>2</sub>, gangguan pernafasan pusat dan obstruksi saluran udara berulang selama tidur, semua ini memungkinkan sebagai komponen patofisiologi dalam konsep ini, tetapi kontribusi yang tepat dari setiap komponen harus sepenuhnya dapat dijelaskan.<sup>11,14</sup>

Tabel 3. Batasan definisi *Obesity Hypoventilation Syndrome*

Kondisi	Deskripsi
Obesitas	IMT $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>
Hipoventilasi kronik	Hiperkapnia pada siang hari (PaCO <sub>2</sub> $\geq 45$ mmHg dan PaO <sub>2</sub> < mmHg)
Gangguan Pernapasan saat Tidur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Obstructive sleep</i> (indeks apnea-hypopnea <math>\geq 5</math> kali/jam, dengan atau tanpa hipoventilasi tidur) terdapat pada 90% kasus</li> <li>- Hipoventilasi tidur non-obstruktif (indeks apnea-hypopnea &lt;5 kali/jam) terdapat pada 10% kasus</li> <li>- Penyakit saluran napas obstruktif berat</li> </ul>
Penyebab Lain Hiperkapnia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Penyakit paru interstitial berat</li> <li>- Gangguan dinding dada berat (seperti: kyphoscoliosis)</li> <li>- Hipotiroid berat</li> <li>- Penyakit neuromuskuler</li> <li>- Sindrom hipoventilasi sentral bawaan</li> </ul>

Respons yang berbeda terhadap CPAP, BPAP dan NIV mungkin merefleksikan sesuatu yang menarik, berat badan dengan mekanisme patofisiologi yang berbeda mungkin bervariasi pada setiap individu dengan OHS. Hal ini dapat dilihat pada beberapa pasien, OSA derajat berat mungkin dapat menjadi kontributor utama dalam patofisiologi terjadinya OHS, dengan mekanik sistem pernapasan hanya memiliki peranan kecil. Pasien ini bisa berhasil diobati dengan CPAP jangka panjang. Dan

sebaliknya, pasien lain dapat memiliki kelainan restriksi sedang atau berat dan desaturasi oksigen nokturnal dengan Nilai AHI yang rendah. Pasien-pasien ini akan memerlukan NIV atau BPAP jangka panjang. Bantuan kontrol terhadap tekanan diperlukan jika CPAP gagal dilakukan.<sup>12,14</sup>

Insiden OHS meningkat secara signifikan sebagaimana obesitas juga meningkat, dengan prevalensi yang dilaporkan sekitar 10 sampai 20% pada pasien rawat jalan yang datang ke klinik tidur. Hampir 50% dari pasien rawat inap dengan IMT lebih besar dari 50 kg/m<sup>2</sup>. Estimasi saat ini menunjukkan bahwa sekitar 0,15–0,4% dari populasi mungkin memiliki OHS.<sup>7,10</sup>

Obesitas, terutama bila sudah parah, dapat dikaitkan dengan perubahan-perubahan yang signifikan terhadap mekanika paru dan kinerja otot pernapasan. Pada tipe obesitas yang sederhana (ringan), ada juga data yang menunjukkan bahwa pengaruh mekanik relatif kurang penting, dengan perkiraan penurunan sebesar 0,5% pada VC, TLC, dan RV dimana setiap unit terdapat peningkatan IMT dan penurunan sekitar 1% di FRC dan ERV untuk setiap unit peningkatan IMT. Namun, hal ini memberikan pengaruh yang cukup besar pada pasien obesitas yang memiliki OHS dibandingkan dengan individu gemuk dengan atau tanpa *sleep disordered breathing*.<sup>12,15</sup>

Obesitas, dengan distribusi lemak sentral yang luas, bertindak sebagai beban pada sistem pernapasan, yang berarti bahwa berat badan ditempatkan pada aparat pernapasan juga dapat meningkatkan inersia kerja otot pernapasan. Telah ditemukan bukti bahwa distribusi lemak dengan pola sentral dapat dijadikan sebagai prediksi dari gangguan fungsi paru yang lebih baik dari IMT. Hal ini menyebabkan penurunan yang signifikan pada kapasitas total paru, kapasitas vital, kapasitas residu fungsional, dan meningkatkan volume residual. Bernapas dengan volume paru rendah mengubah keseimbangan elastisitas antara dinding dada dan paru dan berhubungan dengan peningkatan resistensi paru dan kekuatan otot inspirasi.<sup>12,13,15</sup>

*Compliance* sistem pernapasan menunjukkan penurunan sekitar lebih sedikit dari 20% pada subjek obesitas eukapneu dibandingkan dengan individu dengan berat badan normal, dan hampir 60% lebih sedikit pada pasien dengan OHS. Bernapas pada volume ekspirasi rendah menandakan seperti bernapas dengan *close volume*, dan penutupannya kebanyakan bergantung pada jalan napas sehingga akan ada banyak udara yang terjebak mengakibatkan terbatasnya aliran ekspirasi, mikroatelektasis dan timbulnya suatu tekanan intrinsik positif akhir ekspirasi (PEEPi).<sup>9,10</sup>

Deposit lemak di dinding dada dapat memodifikasi mekanisme pernapasan dan mempengaruhi pertukaran gas, memburuknya ventilasi-perfusi terutama dalam posisi terlentang. Volume pernapasan yang rendah tidak hanya menimbulkan bernapas dengan kemampuan *compliance* yang minimal pada kurva volume terhadap tekanan dengan peningkatan usaha untuk mengatasi atau mengendalikan elastisitas sistem respirasi, tetapi juga terjadi keterbatasan pada volume tidal dan meningkatnya frekuensi bernapas dibandingkan dengan non-obesitas. Strategi ini diperkirakan dapat mengoptimalkan penggunaan oksigen, tetapi juga meningkatkan *dead space*.<sup>10,15</sup>

Subjek obesitas mengalami peningkatan jumlah konsumsi oksigen ( $VO_2$ ) dan produksi karbon dioksida ( $VCO_2$ ), bahkan pada saat beristirahat. Dengan demikian, orang-orang yang obesitas harus meningkatkan ventilasi semenit untuk memenuhi kebutuhan oksigen yang meningkat dan mempertahankan ventilasi alveolar agar tetap adekuat. Sentral pernapasan secara signifikan lebih tinggi pada eukapnik dengan obesitas dibandingkan individu dengan berat badan normal. Pasien OHS gagal untuk memberitahu sentral pernapasan untuk mengkompensasi beban tambahan yang timbul karena kelebihan berat badan, kondisi ini memungkinkan kenaikan bertahap  $CO_2$  terus berlangsung.<sup>11,12</sup>

Sentral pernapasan yang mengatur hiperkapnia dan hipoksia tumpul pada pasien OHS dibandingkan dengan subjek berat badan normal dan

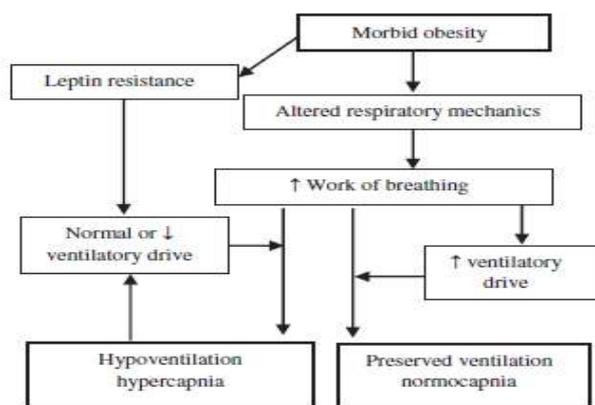
pasien obesitas eucapnic dengan atau tanpa OSA. Pasien dengan OHS dapat mencapai eukapnia selama hiperventilasi pada kondisi sadar, menyiratkan bahwa gangguan pada mekanika sistem pernapasan saja tidak menjelaskan terjadinya hipoventilasi.<sup>9,14</sup>

Pada obesitas sederhana, tekanan oklusi mulut juga lebih tinggi dibandingkan pada pasien tidak obesitas, tetapi belum jelas apakah ini ditemukan juga pada penderita OHS. Dimana *slope* respons ventilasi hiperkapnia adalah  $<1$  l/min/mmHg pada OHS, pada obesitas eukapnik antara 1,5 dan 2,5 l/min/mmHg dan pada subjek sehat 2–3 l/min/mmHg. Penurunan respons ventilasi terjadi pada ketidakmampuan meningkatkan volume tidal sehingga menumpulkan respons persarafan dan menimbulkan hiperkapnia, hal ini ditunjukkan dengan adanya perbaikan pada pemakaian CPAP dan BPAP, atau tidak keduanya. Respons ventilasi hipoksia juga buntu pada penderita OHS. Ketidaknormalan ini tidaklah bersifat keturunan, dan dapat membaik bila diterapi dengan tepat.<sup>10,14,15</sup>

Perubahan pada respons ventilasi tidak homogen dan terkait dengan kewaspadaan siang hari. Individu dengan *Hipercapnic Ventilatory Respons* (HCVR) yang rendah sering mengalami kantuk di siang hari, secara langsung berhubungan dengan persentase yang lebih tinggi menghabiskan ventilasi tidur pada fase REM. Kurangnya hubungan antara IMT, HCVR, bikarbonat plasma dan  $PaCO_2$  yang mungkin menunjukkan di sisi lain bahwa obesitas dapat bertindak sebagai pemicu terhadap hipoventilasi pada pasien yang sudah memiliki kelainan fisiologis. Kelainan pertukaran gas awalnya akan terbatas fase REM, tapi seiring waktu sistem Buffer terjadi peningkatan karbon dioksida menekan *Respiratory Drive* yang akan mengurangi ventilasi tidak hanya selama tidur tapi selama terjaga.<sup>13,15</sup>

Sebuah komponen menarik dalam patogenesis OHS yang terkait metabolik obesitas dan efeknya pada kontrol ventilasi. Leptin adalah protein yang diproduksi khusus oleh jaringan adiposa dan berperan di pusat pernapasan untuk merangsang ventilasi, sedangkan defisiensi leptin

dikaitkan dengan hipoventilasi.<sup>12,14</sup> Telah dihipotesiskan bahwa kadar leptin yang tinggi dapat menjadi mekanisme kompensasi konsentrasi leptin serum yang meningkat berhubungan dengan menurunnya *drive* respirasi dan menurunnya respons terhadap hiperkapnia. Yang mencolok adalah kadar leptin merupakan prediktor yang lebih baik pada hiperkapnia dari pada derajat adipositas. Ventilasi non invasif reguler yang digunakan dapat menurunkan kadar leptin pada OHS, namun ini masih kontroversi.<sup>11,14,15</sup>



Gambar 2. Interaksi antara obesitas dan terjadinya hipoventilasi

Telah disebutkan diatas perubahan sistem kontrol respirasi pada penderita OHS menyebabkan lebih berisiko tinggi terjadinya penurunan akut sistem ventilasi terutama disertai dengan kejadian yang baru seperti infeksi paru atau perburukan ringan pada fungsi jantung. Hal ini membuat penderita OHS lebih rentan terkena gagal napas. Secara bersamaan peranan mekanisme kontrol respirasi dan metabolisme leptin yang menurun menjadi suatu hal yang sangat penting. Kondisi ini menyebabkan ketidakmampuan untuk meningkatkan sentral pernapasan, terjadi penumpukan CO<sub>2</sub>, kemoreseptor menjadi tidak aktif dan pada akhirnya menimbulkan retensi CO<sub>2</sub> di siang hari.<sup>14,15</sup>

## KESIMPULAN

Terdapat pengaruh yang cukup besar pada pasien obesitas yang memiliki OHS dibandingkan dengan individu gemuk dengan atau tanpa *sleep disordered breathing*. Sistem pernapasan menunjukkan penurunan sekitar lebih sedikit dari 20%

pada subjek obesitas eukapneu dibandingkan dengan individu dengan berat badan normal dan hampir 60% pada pasien dengan OHS.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Sériès F, et al. The effect of obesity on chronic respiratory disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ*. 2006;174:1293–9.
2. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1217–39.
3. Verbraecken J, Walter TMN. Respiratory mechanics and ventilatory control in overlap syndrome and obesity hypoventilation. *Respir Res*. 2013;14:132.
4. Susanto DA, Antariksa B, Yunus F. *Obstructive sleep apnea diagnosis dan penatalaksanaan*. Jakarta: Universitas Indonesia; 2016.
5. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care*. 2010;55:1347-62.
6. Mokhdad AH, Marks JS, Storup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*. 2004;291:1238-45.
7. Conway B, Rene A. Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obes Rev*. 2004;5:145-51.
8. Gordon-Larsen P, Adair LS, Nelson MC, Popkin BM. Five year obesity incidence in the transition period between adolescence and adulthood: the national longitudinal study adolescent health. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:569-75.
9. Zamarron C, Garcia Paz V, Morete E, Matias FDC. Association of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea consequences. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:671-82.
10. Hillman D, Singh B, McArdel N, Eastwood P. Relationships between ventilatory impairment, sleep hypoventilation and type 2 respiratory failure. *Respirology*. 2014;19:1106-16.

11. Perez de Llano LA, Golpe R, Piquer MO, Racamonde AV, Caruncho MV, et al. Clinical heterogeneity among patients with obesity hypoventilation syndrome: therapeutic implications. *Respiration*. 2008;75:34-9.
12. Kaw R, Hernandez AV, Walker E, Aboussouan L, Mokhlesi B. Determinants of hypercapnia in obese patients suspected of having sleep disordered breathing. *Chest*. 2009;136:787-96.
13. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation Syndrome: mechanism and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:292-8.
14. Redolfi S, Corda L, La Piana G, Spandrio S, Prometti P, et al. Long-term-non invasive ventilation increases chemosensitivity and leptin in obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med*. 2007;101:1191-5.
15. Hanaoko M, Yu X, Urushihata K, Ota M, Fujimoto K, et al. Leptin and leptin receptor gene polymorphism in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2008;133:79-85.

## Indeks Penulis

### A

Agus Dwi Susanto	123
Amira Permatasari Tarigan	93, 109
Ana Rima Setijadi	100

### D

Diah Iskandriati	115
Diding Heri Prasetyo	75
Dina Okfina Ria	83
Dondin Sajuthi	115
Dono Indarto	83

### E

Eric Hayes	115
Fitriya N Dewi	115

### H

Helmia Hasan	64
--------------	----

### J

Jatu Aphridasari	83
Joko Pamungkas	115

### L

Ligaya I Tumbelaka	115
Lucia Aktalina	3
Lydia Arista Sutedjo	100

### M

Menaldi Rasmin	123
----------------	-----

### N

Ni Luh Putu Eka Arisanti	64
Nina Aspiah	123
Noni Novisari Soeroso	93
Nuryunita Nainggolan	109

### O

Ozar Sanuddin	93
---------------	----

### P

Prasenhadi	123
Putri Suci	123

### R

R.P Agus Lelana	115
Reviono	83, 75

### S

Sela S Mariya	115
Suradi	75, 83, 100

### V

Villiandra	115
------------	-----

### W

Wina Elizabeth Octaria Saragih	109
Wirya Sastra Amran	123

### Y

Y. Slamet Nugroho	75
Yahwardiah Siregar	93
Yasmina A Pramastri	115

## Indeks Subjek

<b>A</b>		<b>K</b>	
Andrographolide	75-79, 81-82	Kadar Hb	83-91
APE	100-102, 104-107	Kanker paru	93-99
Asma	100-108, 115-121	<b>L</b>	
<b>B</b>		Lama rawat inap	100,102, 104-107
Benzo (a) Pyren (BaP)	93	Laundry	109-111, 113
<b>C</b>		<b>M</b>	
CCL2	115-122	MDA	64-69, 72-74
Curcumin	100-102, 105-108	MEP	115-121
<b>D</b>		Merokok	109-113
DLCO	83-91	<b>N</b>	
<b>E</b>		NO	64-73
Ekspresi gen	115-121	<b>O</b>	
Ekstrak antosianin ubi ungu	64, 66-67	Obesitas	123-127, 129-132
EPHX Tyr113His	93-97	<b>P</b>	
<b>G</b>		Paparan debu	109-111, 113
Gagal napas	123-125, 132	Penurunan fungsi paru	109-113
Granuloma	75-82	Perokok	64-72, 74
<b>H</b>		Polimorfisme	93-97
Hewan model	115-118	PPOK	83-92
Histamin	100-107	<b>S</b>	
<b>I</b>		Spirometri	83, 85, 86
Indeks massa tubuh (IMT)	123-124, 127	<b>T</b>	
Inflamasi	100-101, 105-107	TNF- $\alpha$	75-76

