

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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



Kadar Kotinin Urin dan CO Ekspirasi pada Perempuan Dewasa yang Terpajan Asap Rokok di Lingkungan Rumah

Hubungan Lesi Tuberkulosis Paru Dengan Diabetes Melitus Terhadap Kadar HbA1c

Uji Imunogenitas Protein Rekombinan Fusi ESAT-6/CFP-10 *Mycobacterium tuberculosis* (Galur Indonesia): Ekspresi TNF- α , IL-17 dan Sel T CD4⁺ Pada Kultur PBMC

Pengaruh *Allopurinol* Terhadap Kadar *Glutathione Sulphydryl* (GSH), *Six Minute Walking Test*, dan Skor CAT Pasien PPOK Stabil

Prevalensi Ototoksik pada Pasien Tuberkulosis Resistan Obat dan Faktor-Faktor yang Berhubungan di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan

Digital Index Jari Tangan dengan Diagnosis Jari Tabuh: Cara Pengukuran untuk Menentukan Diagnosis Jari Tabuh

Hubungan Pola Kuman dengan Derajat Obstruksi (VEP₁) pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Eksaserbasi Akut

Infeksi Jamur Paru di Indonesia: Situasi Saat Ini dan Tantangan di Masa Depan

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas
Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

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

Sekretariat

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

Alamat Redaksi

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

Diterbitkan Oleh

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

Jurnal Respirologi Indonesia

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

Petunjuk bagi Penulis

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

Petunjuk pengiriman makalah

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

Penulisan makalah

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

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

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

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

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

Contoh cara menuliskan rujukan

Buku

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

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

Buku dengan editor

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

Jurnal

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

Tesis

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

Organisasi sebagai sumber

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

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

Materi Elektronik

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

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

Instruction for Authors

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

Paper submission

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

Paper preparation

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

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

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

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

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

The examples of references :

Book

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

Book with editor

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

Journal

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

Thesis

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

Organization resources

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

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

Electronic resources

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

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

Surat Pernyataan Persetujuan Publikasi Artikel

Saya/kami yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Institusi :

Alamat :

No Telp /HP :

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

.....

.....

.....

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

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

.....,

(Penulis)

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

VOLUME 39, NOMOR 3, Juli 2019

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Kadar Kotinin Urin dan CO Ekspirasi pada Perempuan Dewasa yang Terpajan Asap Rokok di Lingkungan Rumah 140
Herman Suryatama, Feni Fitriani, Sita Andarini, Agus Dwi Susanto, Achmad Hudoyo
- Hubungan Lesi Tuberkulosis Paru Dengan Diabetes Melitus Terhadap Kadar HbA1c 154
Dana Jauhara Layali, Bintang YM Sinaga, Parluhutan Siagian, Putri C. Eyanoer
- Uji Imunogenitas Protein Rekombinan Fusi ESAT-6/CFP-10 *Mycobacterium tuberculosis* (Galur Indonesia): Ekspresi TNF- α , IL-17 dan Sel T CD4+ Pada Kultur PBMC 160
Eko Prasetyo, Triwahju Astuti, Nunuk Sri Muktiati, Maimun Z Arthamin
- Pengaruh *Allopurinol* Terhadap Kadar *Glutathione Sulfhydryl* (GSH), *Six Minute Walking Test*, dan Skor CAT Pasien PPOK Stabil 169
Samuel, Suradi, Yusup Subagio Sutanto
- Prevalensi Ototoksik pada Pasien Tuberkulosis Resistan Obat dan Faktor-Faktor yang Berhubungan di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan 180
Ismulat Rahmawati, Fathiyah Isbaniah, Heidy Agustin, Raden Ena Sarikencana
- Digital Index* Jari Tangan dengan Diagnosis Jari Tabuh: Cara Pengukuran untuk Menentukan Diagnosis Jari Tabuh 196
Rahardjo Darmanto Djojodibroto, Asri Said, Nurul Shahirah Abdul Shukor, Sim Chun Yang
- Hubungan Pola Kuman dengan Derajat Obstruksi (VEP₁) pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Eksaserbasi Akut 204
Rianti Tarigan, Amira P. Tarigan, Dian Dwi Wahyuni, Putri C. Eyanoer
- ### Tinjauan Pustaka
- Infeksi Jamur Paru di Indonesia: Situasi Saat Ini dan Tantangan di Masa Depan 210
Anna Rozaliyani, Anwar Jusuf, Priyanti ZS, Erlina Burhan, Diah Handayani, Henie Widowati, Satria Pratama, Findra Setianingrum

Kadar Kotinin Urin dan CO Ekspirasi pada Perempuan Dewasa yang Terpapar Asap Rokok di Lingkungan Rumah

Herman Suryatama, Feni Fitriani, Sita Andarini, Agus Dwi Susanto, Achmad Hudoyo

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

Abstrak

Latar Belakang: Dampak kesehatan dari pajanan asap rokok lingkungan menggunakan kotinin adalah hasil metabolisme nikotin yang terdeteksi dalam urin. Hal ini telah direkomendasikan sebagai pengukuran kuantitatif nikotin dalam tubuh dan penanda hayati pajanan asap rokok lingkungan.

Metode: Penelitian ini berdesain potong lintang terhadap 60 orang perempuan dewasa bukan perokok yang terpapar dan 58 orang tidak terpapar asap rokok di rumahnya di wilayah Pasar Rebo, Jakarta. Kadar kotinin urin diukur menggunakan metode pemeriksaan ELISA dan informasi lain dikumpulkan seperti kadar CO ekspirasi, kuesioner kebiasaan merokok anggota keluarga di rumah dan dampak kesehatan respirasi subjek penelitian.

Hasil: Nilai tengah kadar kotinin urin pada kelompok terpapar adalah 24,65 ng/ml dan 7,30 ng/ml pada kelompok tidak terpapar ($P=0,0001$). Nilai tengah kadar CO ekspirasi pada kelompok terpapar adalah 5,00 ppm dan 3,00 ppm pada kelompok tidak terpapar ($P=0,0001$). Durasi terpapar asap rokok (jam/hari) pada perempuan perokok pasif berhubungan bermakna dengan tinggi rendahnya kadar kotinin urin ($P=0,037$). Gejala sesak napas berhubungan bermakna dengan status pajanan asap rokok ($P=0,01$). Faktor lama pajanan asap rokok terakhir berhubungan bermakna dengan kadar CO ekspirasi ($P=0,004$). Nilai titik potong kotinin urin adalah 14,4 ng/ml (sensitivitas=75,0%, spesifisitas=74,0%, $P=0,0001$). Nilai titik potong CO ekspirasi adalah 3,5 ppm (sensitivitas=75,0%, spesifisitas=81,0%, $P=0,0001$). Terdapat korelasi yang cukup kuat dan bermakna antara kadar CO ekspirasi dan kotinin urin ($r=0,641$, $P=0,0001$).

Kesimpulan: Kadar kotinin urin dan CO ekspirasi pada perempuan dewasa yang terpapar asap rokok lebih tinggi dibandingkan tidak terpapar. Pengukuran kotinin urin adalah metode pengukuran pajanan asap rokok lingkungan dalam tubuh yang sensitif, non-invasif dan efektif. (*J Respir Indo*. 2019; 39(3): 140-53)

Kata kunci: kotinin urin, CO ekspirasi, pajanan asap rokok

Urinary Cotinine and Expired CO Concentrations in Women Exposed to Environmental Tobacco Smoke at Home

Abstract

Introduction: The health effects of exposure to environmental tobacco smoke (ETS) using cotinine was a nicotine metabolite detected in urine. This should be recommended as a quantitative measurement of nicotine intake and as biomarker for ETS exposure in humans.

Method: We performed a cross-sectional study to 60 ETS-exposed and 58 non ETS exposed adult women in Pasar Rebo area, Jakarta. The urinary cotinine concentrations were measured and analyzed using ELISA method, other informations were collected such as expired CO data, questionnaire regarding smoking habits of the subjects' family members at home and respiratory health effects occurred to subjects.

Results: Median of urinary cotinine concentrations in ETS-exposed group were 24.65 ng/ml and 7.30 ng/ml in non-exposed group ($P=0.0001$). Median of expired CO in ETS-exposed group were 5.00 ppm and 3.00 ppm in non-exposed to ETS group ($P=0.0001$). Total amount of time (hours/day) in women exposed to ETS in their house was significantly correlated to urinary cotinine concentrations ($P=0.037$). The respiratory symptoms showed significant correlation with ETS exposure status ($P=0.01$). Time duration of last exposed to ETS had significant correlation with expired CO ($P=0.004$). The urinary cotinine concentrations cut-off point was 14.4 ng/ml (sensitivity=75%, specificity=74%, $P=0.0001$). The expired CO cut-off point was 3.5 ppm (sensitivity=75%, specificity=81%, $p=0.0001$). Strong and significant correlation was found between expired CO and urinary cotinine ($r=0.641$, $P=0.0001$).

Conclusion: The urinary cotinine and expired CO concentration were significantly higher in women exposed to tobacco smoke at home than the non-exposed group. Urinary cotinine measurement was a sensitive, non-invasive and effective method to correlate with ETS exposure. (*J Respir Indo*. 2019; 39(3): 140-53)

Keywords: urinary cotinine, expired CO, tobacco smoke exposure

Korespondensi: Herman Suryatama
Email: hermansuryatama83@gmail.com

PENDAHULUAN

Indonesia menempati urutan kelima negara dengan konsumen rokok terbanyak dan urutan ketiga negara dengan jumlah perokok terbanyak di dunia. Jumlah perokok di Indonesia terus meningkat seiring dengan bertambahnya jumlah penduduk. Prevalensi perokok di Indonesia adalah 67% (sekitar 58 juta penduduk) yang berjenis kelamin laki-laki dan 2,7% (sekitar 2 juta penduduk) berjenis kelamin perempuan.¹ Departemen Kesehatan Republik Indonesia menyatakan bahwa sebanyak 10% atau sekitar 200.000 jiwa dari total kematian di Indonesia disebabkan oleh rokok.²

Data dari *Global Adult Tobacco Survey* (GATS) 2011 menyatakan bahwa pada kelompok penduduk usia dewasa di Indonesia, sekitar 78,4% (133 juta) terpapar asap rokok di lingkungan rumahnya. Pada kelompok bukan perokok, perkiraan jumlah penduduk yang terpapar asap rokok di lingkungan rumahnya adalah sebesar 79,3 juta penduduk. Sekitar 75,4% perempuan usia >15 tahun bukan perokok (sekitar 62 juta penduduk) terkena pajanan asap rokok lingkungan di rumah.³

Nikotin adalah senyawa komponen utama dalam asap rokok. Sebanyak 80% nikotin yang terabsorpsi di dalam tubuh akan dimetabolisme di hati menjadi bentuk kotinin dalam waktu yang cukup cepat (waktu paruh 2-3 jam). Kotinin memiliki waktu paruh yang lebih panjang dibandingkan nikotin, yaitu sekitar 16 jam. Sekitar 10-15% kotinin tersebut akan diekskresikan melalui urin.⁴ Kotinin adalah penanda hayati pajanan asap rokok lingkungan pada lebih dari 80% kelompok yang tidak merokok dan dapat ditemukan pada cairan tubuh seperti darah, urin dan saliva. Angka sensitivitas pemeriksaan kadar kotinin urin 4-6 kali lebih tinggi daripada kadar kotinin pada darah.^{4,5}

Karbon monoksida (CO) udara ekspirasi juga dapat digunakan sebagai penanda hayati pajanan asap rokok lingkungan. Pemeriksaan CO udara ekspirasi dilakukan dengan cara meniup ke dalam alat CO analyzer dan hasil yang keluar dalam satuan ppm. Sampai saat ini belum ada data penelitian di Indonesia terkait kadar kotinin urin dan CO udara

ekspirasi pada kelompok perempuan dewasa bukan perokok yang terpapar asap rokok di rumahnya. Data ini dibutuhkan sebagai data pendukung objektif mengenai bahaya asap rokok pada perempuan dewasa perokok pasif di Indonesia.

Penelitian ini bertujuan secara umum untuk menilai kadar kotinin urin dan CO ekspirasi pada perempuan dewasa yang terpapar asap rokok di lingkungan rumah, serta faktor yang mempengaruhinya. Selain itu, secara khusus ingin mengetahui nilai titik potong kadar kotinin urin dan CO ekspirasi.

METODE

Penelitian potong lintang ini dilakukan di sekitar area SDN Cijantung 07 dan 10, Jalan Gongseng Raya, Kelurahan Cijantung, Kecamatan Pasar Rebo, Jakarta Timur pada rentang waktu Maret 2014 sampai dengan Juli 2014.

Populasi penelitian ini adalah ibu-ibu orangtua murid SDN Cijantung 07 dan 10, Kelurahan Cijantung, Kecamatan Pasar Rebo dan terbagi dalam kelompok perempuan yang terpapar asap rokok dan tidak terpapar asap rokok di lingkungan rumah. Besar sampel berdasarkan perhitungan statistik adalah 60 orang untuk tiap kelompok (terpapar dan tidak terpapar asap rokok) atau 120 orang untuk keseluruhan sampel. Sampel diambil dengan cara *consecutive sampling*.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu perempuan usia >18 tahun, bukan perokok, terbagi dalam kelompok terpapar asap rokok dan tidak terpapar asap rokok di rumah, serta bersedia mengikuti penelitian dengan mengisi persetujuan tertulis, mengikuti wawancara, mengisi kuesioner, pengambilan sampel urin dan pemeriksaan CO ekspirasi. Sedangkan kriteria eksklusi penelitian ini yaitu calon responden menderita sakit (gagal hati, gagal ginjal) serta calon responden yang menggunakan obat-obatan yang mempengaruhi metabolisme kotinin dalam tubuh (obat anti kejang dan anti tuberkulosis).

Subjek yang memenuhi kriteria penelitian, akan diwawancara dan diberikan penjelasan oleh

peneliti tentang cara pengisian kuesioner, dan cara menjawab pertanyaan sehubungan kuesioner tersebut. Pengambilan sampel urin dari subjek penelitian dilakukan untuk pemeriksaan kotinin urin. Pemeriksaan kadar CO ekspirasi dilakukan dengan menggunakan alat *CO analyzer*. Data primer yang diperoleh adalah kadar kotinin urin dan kadar CO ekspirasi. Data sekunder adalah karakteristik sosiodemografi, status gizi, data terkait pajanan asap rokok di rumah serta riwayat diet makanan mengandung nikotin. Data dicatat lalu diolah dan dianalisis dengan SPSS 11.5 untuk kemudian disajikan.

HASIL

Penelitian ini dilakukan terhadap 120 perempuan dewasa bukan perokok, terdiri dari 60 perempuan yang terpapar dan 60 perempuan tidak terpapar asap rokok di lingkungan rumahnya. Pada kelompok yang tidak terpapar, terdapat dua subjek yang memiliki kadar kotinin urin di atas normal (104 dan 140 ng/ml). Setelah dikonfirmasi ulang ke responden tersebut, ternyata subjek adalah perokok aktif dan menutupi bahwa dirinya merokok untuk bisa ikut penelitian. Dua subjek tersebut dieksklusi sehingga jumlah sampel untuk kelompok yang tidak terpapar menjadi 58 subjek.

Subjek penelitian secara keseluruhan adalah perempuan dewasa berusia 18 hingga 61 tahun dengan rata-rata umur 40,26 tahun. Rata-rata umur 38,77 tahun pada kelompok terpapar dan 41,81 tahun pada kelompok tidak terpapar. Subjek penelitian umumnya ibu rumah tangga yang sehari-hari terpapar asap rokok dari suami atau keluarga

lain di lingkungan rumahnya di daerah Pasar Rebo, Jakarta.

Subjek penelitian dikelompokkan melalui kuesioner berdasarkan status gizi dengan penilaian Indeks Massa Tubuh WHO untuk populasi Asia, tingkat pendidikan dan ada tidaknya konsumsi diet tinggi nikotin. Data deskriptif yang diperoleh berdasarkan pengelompokan di atas dapat dilihat di Tabel 1.

Penelitian ini juga mencoba melihat karakteristik pajanan asap rokok subjek penelitian di rumahnya. Karakteristik pajanan ini didapat dari pengisian kuesioner yang dilakukan oleh subjek penelitian dan disajikan pada Tabel 2. Penelitian ini juga menilai gejala-gejala kesehatan respirasi sebagai akibat pajanan asap rokok di lingkungan rumah seperti pada Tabel 3. Gejala-gejala tersebut dinilai dengan kuesioner gejala respirasi yang tervalidasi oleh *American Thoracic Society* (ATS) pada tahun 1970-an.

Pada kelompok yang terpapar asap rokok (60 subjek) didapatkan hasil 9 subjek (15%) mengalami gejala peningkatan frekuensi batuk, 13 subjek (21,7%) mengalami peningkatan produksi dahak, 16 subjek (26,7%) merasakan gejala sesak napas dan 8 subjek (13,3%) merasakan mengi saat bernapas. Pada kelompok tidak terpapar didapatkan sebanyak 7 subjek (12,1%) merasakan gejala peningkatan batuk, 7 subjek (12,1%) gejala peningkatan produksi dahak, 5 subjek (8,6%) bergejala sesak napas dan 2 subjek (3,4%) dengan gejala mengi. Terdapat hubungan yang bermakna antara munculnya gejala sesak napas pada subjek berdasarkan status pajanan asap rokok di rumah ($P=0,01$).

Tabel 1. Sebaran Karakteristik dan Kelompok Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok terpapar asap rokok		Kelompok tidak terpapar asap rokok		Total	
	N	%	N	%	N	%
Status gizi						
Underweight	5	8,3	12	20,7	17	14,4
Normal	23	38,3	5	8,6	28	23,7
Overweight	32	53,3	41	70,7	73	61,9
Pendidikan						
SD, SMP, SMU	54	90,0	31	53,4	85	72,0
D3, S1, S2	6	10,0	27	46,6	33	28,0
Diet nikotin						
Ya	4	6,7	4	6,9	8	6,7
Tidak	56	93,3	54	93,1	110	93,3

Ket: SD=sekolah dasar; SMP=sekolah menengah pertama; SMU=sekolah menengah umum; D3=diploma tiga; D2=diploma dua; S1=sarjana; S2=magister

Tabel 2. Karakteristik Paparan pada Kelompok Perempuan yang Terpapar Asap Rokok di Lingkungan Rumah

Variabel	N	%
Jumlah perokok aktif di rumah		
1 orang	43	71,7
2 orang	6	10,0
≥3 orang	11	18,3
Jumlah batang rokok perokok aktif/hari di rumah		
<10 batang/hari	38	63,3
10-20 batang/hari	17	28,3
>20 batang/hari	5	8,3
Jenis rokok		
Kretek	21	35,0
Putih	21	35,0
Campuran	18	30,0
Lama paparan asap rokok		
1-3 tahun	12	20,0
3-5 tahun	9	15,0
5-10 tahun	14	23,3
>10 tahun	25	41,7
Rata-rata waktu paparan asap rokok/hari		
<1 jam	25	41,7
1-3 jam	20	33,3
>3 jam	15	25,0
Lama paparan asap rokok terakhir		
<1 jam lalu	14	23,3
1-5 jam lalu	16	26,7
5-12 jam lalu	13	21,7
>12 jam lalu	17	28,3

Tabel 3. Karakteristik Gejala Pernapasan yang Timbul

Variabel Gejala pernapasan	Terpapar asap rokok		Tidak terpapar asap rokok		P
	N	%	N	%	
Peningkatan frekuensi batuk					
Ya	9	15,0	7	12,1	0,642*
Tidak	51	85,0	51	87,9	
Peningkatan produksi dahak					
Ya	13	21,7	7	12,1	0,165*
Tidak	47	78,3	51	87,9	
Sesak napas					
Ya	16	26,7	5	8,6	0,01*
Tidak	44	73,3	53	91,4	
Mengi					
Ya	8	13,3	2	3,4	0,054*
Tidak	52	86,7	56	96,6	

Ket: *Uji Chi-square

Pengukuran kadar kotinin urin dengan menggunakan metode ELISA pada penelitian ini didapatkan rerata kadar kotinin urin pada kelompok perempuan terpapar asap rokok sebesar 44,46 ng/ml (SD=44,89) dan nilai tengah 24,65 ng/ml seperti pada Tabel 4. Pada kelompok perempuan tidak terpapar asap rokok di rumah, rerata kadar kotinin urin

sebesar 11,43 ng/ml (SD=9,04) dan nilai tengah 7,30 ng/ml. Berhubungan penelitian ini memiliki sebaran data yang tidak normal maka nilai rerata kadar kotinin urin menggunakan nilai tengah. Nilai $P=0,0001$ diperoleh setelah dilakukan analisis bivariat dengan uji *Mann-Whitney*. Status paparan asap rokok berpengaruh terhadap tinggi rendahnya nilai kotinin urin subjek penelitian.

Pengukuran kadar CO ekspirasi pada penelitian ini memperoleh hasil rerata kadar CO ekspirasi pada kelompok perempuan yang terpapar asap rokok sebesar 4,68 ppm (SD=1,60 ppm) dan nilai tengah 5 ppm. Pada kelompok perempuan yang tidak terpapar asap rokok di rumah, rerata kadar CO ekspirasi sebesar 2,86 ppm (SD=0,86 ppm) dan nilai tengah 3,00 ppm. Terdapat hubungan yang bermakna antara status paparan asap rokok dengan tinggi rendahnya kadar CO ekspirasi ($P=0,0001$).

Tingkat pendidikan subjek tidak berhubungan bermakna terhadap tinggi rendahnya nilai kotinin urin dan CO ekspirasi subjek ($P=0,588$ dan $P=0,230$). Status gizi subjek pada kelompok perempuan dewasa yang terpapar asap rokok di rumah tidak berhubungan bermakna ($P=0,173$) dengan kadar kotinin urin subjek. Status gizi juga tidak berhubungan dengan tinggi rendahnya kadar CO ekspirasi ($P=0,346$). Hasil analisis variabel terikat kadar kotinin urin dan CO ekspirasi terhadap variabel bebas konsumsi diet tinggi nikotin pada subjek menunjukkan hubungan yang tidak bermakna baik pada kadar kotinin urin ($P=0,786$) maupun kadar CO ekspirasi ($P=1,000$). Konsumsi diet tinggi nikotin tidak berpengaruh terhadap tinggi rendahnya nilai kotinin urin dan CO ekspirasi subjek pada kelompok perempuan dewasa yang terpapar asap rokok di rumahnya.

Tabel 4. Kadar kotinin urin dan CO Ekspirasi pada Perempuan Dewasa yang Terpapar dan Tidak Terpapar Asap Rokok di Lingkungan Rumah

Kelompok Subjek	N	Kadar kotinin urin (ng/ml)			Kadar CO (ppm)		
		Rerata ±SD	Nilai Tengah	P	Rerata±SD	Nilai Tengah	P
Terpapar asap rokok	60	44,46± 44,89	24,65	0,0001*	4,68 ± 1,60	5,00	0,0001
Tidak terpapar asap rokok	58	11,43 ± 9,04	7,30		2,86 ± 0,86	3,00	

Ket: *Uji Mann-Whitney

Tabel 5. Kadar Kotinin Urin dan CO Ekspirasi pada Perempuan yang Terpapar Asap Rokok di Rumah Berdasarkan Variabel Karakteristik Paparan Asap Rokok

Variabel	N	Kadar kotinin urin (ng/ml)			Kadar CO ekspirasi (ppm)		
		Rerata $\pm$ SD	Nilai Tengah	P	Rerata $\pm$ SD	Nilai Tengah	P
Jumlah perokok aktif di rumah							
1 org	43	42,3 $\pm$ 43,98	24,30	0,266*	4,60 $\pm$ 1,65	4,00	0,742*
2 org	6	43,58 $\pm$ 53,98	16,40		5,00 $\pm$ 0,55	4,50	
≥ 3 org	11	53,24 $\pm$ 6,90	40,70		4,82 $\pm$ 1,54	5,00	
Jumlah batang rokok diisap/hari							
<10/hari	38	36,02 $\pm$ 37,45	23,45	0,267*	4,34 $\pm$ 1,19	5,00	0,370*
10-20/hari	17	57,85 $\pm$ 51,16	40,70		5,18 $\pm$ 2,01	4,00	
>20/hari	5	63,06 $\pm$ 66,32	22,00		5,60 $\pm$ 2,30	5,00	
Jenis rokok							
Kretek	21	35,0 $\pm$ 34,24	24,50	0,428*	4,33 $\pm$ 1,53	4,00	0,053*
Putih	21	44,83 $\pm$ 47,35	24,00		4,38 $\pm$ 1,43	4,00	
Campuran	18	54,97 $\pm$ 52,43	35,55		5,44 $\pm$ 1,69	5,00	
Lama terpapar asap rokok							
1-3 tahun	12	46,42 $\pm$ 54,30	22,85	0,700*	4,92 $\pm$ 1,83	5,00	0,969*
3-5 tahun	9	48,26 $\pm$ 38,67	40,40		4,78 $\pm$ 1,79	5,00	
5-10 tahun	14	34,4 $\pm$ 40,87	24,30		4,57 $\pm$ 1,16	5,00	
>10 tahun	25	47,7 $\pm$ 46,05	24,00		4,60 $\pm$ 1,71	4,00	
Rerata terpapar asap rokok/hari							
<1 jam	25	42,22 $\pm$ 42,95	25,00	0,037*	4,52 $\pm$ 1,66	4,00	0,129*
1-3 jam	20	29,67 $\pm$ 31,81	19,38		4,30 $\pm$ 1,08	4,00	
>3 jam	15	67,91 $\pm$ 55,17	42,00		5,47 $\pm$ 1,89	5,00	
Waktu terpapar asap rokok terakhir							
<1 jam lalu	14	61,66 $\pm$ 50,10	42,80	0,165*	5,57 $\pm$ 1,87	5,00	0,004*
1-5 jam lalu	16	47,69 $\pm$ 47,89	30,05		5,13 $\pm$ 1,54	5,00	
5-12jam lalu	13	31,03 $\pm$ 17,76	24,50		4,54 $\pm$ 1,27	5,00	
>12 jam lalu	17	37,51 $\pm$ 50,35	22,14		3,65 $\pm$ 1,06	3,00	

Ket: *Uji *Kruskal-Wallis*

Hasil data deskriptif dan analitik kadar kotinin urin dan CO ekspirasi perempuan pada kelompok terpapar asap rokok yang dihubungkan dengan berbagai variabel paparan asap rokok diperlihatkan pada Tabel 5.

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar kotinin urin subjek kelompok terpapar dengan jumlah perokok aktif di rumah ($P=0,266$, uji *Kruskal-Wallis*). Jumlah perokok aktif di dalam rumah tidak mempengaruhi nilai kadar kotinin urin subjek yang terpapar asap rokok. Nilai tengah kadar kotinin urin pada subjek yang tinggal dengan perokok aktif menghisap kurang dari 10 batang rokok/hari, 10-20 batang/hari, dan >20 batang/hari masing-masing sebesar 23,45 ng/ml, 40,70 ng/ml dan 22,00 ng/ml. Ada kecenderungan peningkatan rerata kadar kotinin urin perokok pasif sesuai jumlah batang rokok yang diisap perokok aktif perharinya, namun uji analitik tidak menunjukkan hubungan bermakna antara jumlah batang rokok yang diisap perokok aktif di rumah dengan kadar kotinin urin subjek yang terpapar asap rokok ($P=0,267$, uji *Kruskal-Wallis*).

Hasil uji analitik lain menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara lama waktu terakhir terpapar asap rokok dengan kadar kotinin urin subjek yang terpapar ($P=0,165$, uji *Kruskal-Wallis*). Tidak terdapat hubungan bermakna antara jenis rokok yang diisap perokok aktif di rumah dengan kadar kotinin urin subjek yang terpapar ($P=0,428$, uji *Kruskal-Wallis*). Tidak terdapat hubungan bermakna antara lama waktu terpapar asap rokok di rumah (tahun) pada subjek dengan kadar kotinin urin subjek yang terpapar tersebut ($P=0,700$, uji *Kruskal-Wallis*).

Nilai Tengah kadar kotinin urin pada subjek yang terpapar asap rokok <1 jam perhari, 1-3 jam perhari, dan >3 jam perhari masing-masing sebesar 25,00 ng/ml, 19,38 ng/ml dan 42,00 ng/ml. Pada variabel bebas ini, didapatkan hubungan bermakna antara rerata waktu terpapar asap rokok perhari pada subjek, dengan nilai kadar kotinin urin subjek yang terpapar ($P=0,037$, uji *Kruskal-Wallis*). Hasil ini menunjukkan bahwa dari keseluruhan variabel bebas paparan asap rokok, hanya rerata waktu terkena paparan asap rokok perhari yang mempengaruhi tinggi rendahnya kadar kotinin urin pada subjek

perempuan bukan perokok yang terpapar asap rokok di rumah. Variabel jumlah perokok aktif di rumah, jumlah batang rokok yang diisap perokok aktif di rumah, jenis rokok yang diisap perokok aktif di rumah, lama terpapar asap rokok (dalam tahun) di rumah tidak mempengaruhi kadar kotinin urin subjek.

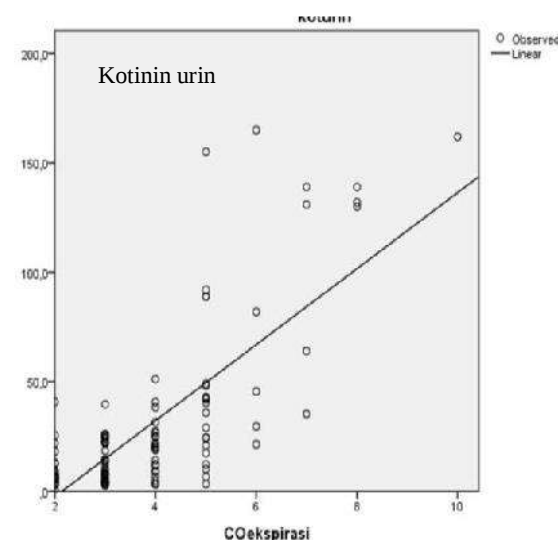
Hasil analisis CO ekspirasi yang terlihat pada Tabel 5 secara keseluruhan juga menunjukkan bahwa faktor-faktor seperti jumlah perokok aktif di rumah ($P=0,742$), jumlah batang rokok perhari yang diisap perokok aktif di rumah ($P=0,370$), jenis rokok yang diisap ($P=0,053$), lama tahun terpapar asap rokok ($P=0,969$), rata-rata waktu terpapar asap rokok perhari ($P=0,129$) tidak berhubungan bermakna dengan kadar CO ekspirasi subjek yang terpapar asap rokok di rumah. Akan tetapi, jika dilihat dari faktor lama pajanan asap rokok terakhir diperoleh hubungan bermakna dengan kadar CO ekspirasi subjek ($P=0,004$). Hal ini menunjukkan semakin singkat waktu subjek terakhir terpapar asap rokok, maka semakin tinggi kadar CO ekspirasi yang terukur.

Kadar kotinin urin dan CO ekspirasi kelompok perempuan terpapar asap rokok juga dihubungkan dengan gejala respirasi yang timbul pada subjek. Hasil uji analitik gejala-gejala respirasi yang muncul seperti peningkatan frekuensi batuk ($P=0,379$), peningkatan produksi dahak ($P=0,067$), sesak napas ($P=0,802$), munculnya mengi ($P=0,572$) dengan kadar kotinin urin pada subjek tidak menunjukkan hubungan bermakna pada keseluruhan variabel gejala respirasi tersebut. Gejala respirasi yang muncul pada subjek yang terpapar asap rokok di lingkungan rumah tidak berpengaruh terhadap kadar kotinin urin subjek yang terpapar asap rokok. Setelah dilakukan uji analitik *Mann-Whitney*, secara keseluruhan juga tidak terdapat hubungan bermakna peningkatan frekuensi batuk ($P=0,102$), peningkatan produksi dahak ($P=0,173$), sesak napas ($P=0,790$) dan mengi ($P=0,517$) bila dihubungkan dengan kadar CO ekspirasi subjek penelitian. Tinggi

rendahnya kadar CO ekspirasi tidak berpengaruh terhadap muncul tidaknya gejala respirasi pada subjek yang terpapar asap rokok di rumah.

Berdasarkan kurva ROC kadar kotinin urin didapatkan *Area Under Curve* (AUC) 0,80 dengan 95% Interval Kepercayaan dan bermakna secara statistik ($P=0,0001$). Nilai titik potong kadar kotinin urin pada perempuan dewasa antara yang terpapar dan tidak terpapar asap rokok di rumah sebesar 14,4 ng/ml dengan sensitivitas 75,0% dan spesifisitas 74,0%. Dari kurva ROC kadar CO udara ekspirasi didapatkan AUC 0,86 dengan 95% Interval Kepercayaan sebesar 0,79-0,92 yang bermakna secara statistik ($P=0,0001$). Nilai titik potong kadar CO udara ekspirasi perempuan dewasa untuk membedakan kelompok terpapar dan tidak terpapar asap rokok di lingkungan rumah sebesar 3,5 ppm dengan sensitivitas 75,0% dan spesifisitas 81,0%.

Berdasarkan hasil analisis korelasi Spearman pada data-data kadar CO ekspirasi dan kotinin urin maka didapatkan nilai koefisien korelasi sebesar $r=0,641$ dan nilai $P=0,0001$. Hal ini mengindikasikan terdapat korelasi yang cukup kuat dan bermakna antara nilai kadar CO ekspirasi dan kotinin urin. Hubungan antara kadar CO ekspirasi dan kadar kotinin urin juga dapat digambarkan dengan grafik kurva linier seperti pada Gambar 1.



Gambar 1. Kurva Linier Hubungan Kadar CO Ekspirasi dan Kotinin Urin

Setelah dilakukan analisis regresi sederhana dari kurva linier tersebut didapatkan nilai R^2 sebesar 0,563, $P=0,0001$. Hal ini menyatakan suatu hubungan yang bermakna antara kadar CO udara ekspirasi dan kotinin urin. Variasi 56% nilai kotinin urin bisa dijelaskan dari persamaan yang dimasukkan melalui data perubahan kadar CO ekspirasi. Persamaan untuk mencari kadar kotinin urin dari kadar CO ekspirasi tersebut adalah: $Y = 17,367(X) - 37,272$

PEMBAHASAN

Pemeriksaan kotinin urin merupakan salah satu penanda hayati ideal untuk mengukur paparan asap rokok lingkungan pada perokok pasif karena bersifat spesifik untuk perokok pasif, memiliki waktu paruh yang cukup lama di dalam tubuh (15-19 jam), relatif stabil, memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi serta dapat diperoleh melalui suatu teknik pemeriksaan yang non-invasif dan praktis. Pengukuran kadar kotinin dari urin 4-6 kali lebih besar jumlahnya daripada kadar kotinin pada darah dan air liur sehingga pengukuran kadar kotinin urin lebih sensitif untuk deteksi paparan asap rokok lingkungan.^{39,40}

Penelitian ini dilakukan terhadap 118 perempuan dewasa bukan perokok, terdiri dari 60 perempuan yang terpapar dan 58 perempuan tidak terpapar asap rokok di lingkungan rumahnya. Ada beberapa penelitian kotinin urin pada perokok pasif sebelumnya yang telah dilakukan di berbagai negara dengan berbagai sampel. Penelitian Thompson dkk di Inggris sebelumnya menggunakan sampel 49 orang perokok aktif dan 184 orang perokok pasif.⁴³ Penelitian Jung dkk berupa studi survei kependudukan dilakukan terhadap 33.829 penduduk dewasa di Seoul, Korea Selatan tahun 2007-2010.⁴⁴ Penelitian Farchi dkk di Italia dilakukan pada 1.249 perempuan dewasa bukan perokok.⁴⁶ Penelitian Lim dkk di Korea dilakukan pada 57 orang perempuan dewasa bukan perokok.⁴⁸

Nilai tengah kotinin urin yang kami dapatkan pada penelitian ini sebesar 24,65 ng/ml pada kelompok terpapar asap rokok dan 7,30 ng/ml pada

kelompok tidak terpapar asap rokok dengan nilai $P=0,000$. Hasil penelitian kotinin urin yang peneliti lakukan di RS Persahabatan ini memvalidasi hasil penelitian kotinin sebelumnya. Penelitian kotinin sebelumnya oleh Hariadi dkk di RS Persahabatan mengukur kadar kotinin darah tali pusat pada ibu hamil perokok aktif, pasif dan bukan perokok untuk melihat tingkat paparan asap rokok selama kehamilan dan efeknya pada bayi lahir. Hariadi dkk mendapatkan perbedaan bermakna nilai kotinin dan TNF- α darah tali pusat pada ibu hamil perokok aktif, pasif dan bukan perokok.⁶¹

Penelitian oleh Kim dkk di Korea mendapatkan rerata kadar kotinin urin sebesar 30,6 ng/ml pada populasi bukan perokok yang terpapar asap rokok dan 719,1 ng/ml pada populasi perokok aktif.⁴² Penelitian Thomson dkk di Inggris mendapatkan hasil rerata kotinin urin sebesar 1.623 ng/ml pada perokok aktif dan 6,1 ng/ml pada perokok pasif.⁴³ Thomson dkk menyatakan bahwa kadar kotinin urin terbukti meningkat tiga kali lipat pada seseorang bukan perokok namun tinggal bersama seorang perokok aktif dibandingkan yang tidak tinggal bersama dengan perokok. Penelitian Jung dkk di Korea Selatan tahun 2007-2010 mendapatkan hasil kadar kotinin urin pada kelompok perempuan bukan perokok, perokok aktif, dan bekas perokok masing-masing sebesar 4,49 ng/ml, 822,9 ng/ml dan 7,83 ng/ml.⁴⁴

Jika dibandingkan dengan hasil penelitian kotinin urin perempuan dewasa perokok pasif di berbagai negara, maka nilai rerata kotinin urin perempuan dewasa perokok pasif di Indonesia cukup tinggi. Hal ini dimungkinkan karena faktor ras, genetik dan perbedaan individual enzim CYP2A6 di hati yang berperan dalam proses metabolisme nikotin menjadi kotinin. Selain itu, juga terdapat pertimbangan bahwa Indonesia adalah negara dengan jumlah konsumen rokok ke-3 terbanyak di dunia. Data GATS 2010 menyatakan bahwa konsumsi rokok rata-rata penduduk di Indonesia sebanyak 12 batang/hari dan sebanyak 75,4% (62 juta penduduk) perempuan dewasa perokok pasif terpapar di lingkungan rumahnya. Hal ini juga berperan dalam tingginya nilai

kotinin urin perempuan dewasa perokok pasif di Indonesia. Tingginya angka suami perokok aktif di rumah meningkatkan risiko terpapar asap rokok di rumah pada perempuan dewasa bukan perokok.

Penelitian ini juga mencoba mencari hubungan antara berbagai faktor kebiasaan perokok aktif di rumah dengan kadar rerata kotinin urin perempuan perokok pasif di rumah. Hasil analisis yang kami dapatkan tidak terdapat hubungan yang bermakna dari faktor jumlah perokok aktif di rumah ($P=0,266$), jumlah batang rokok yang diisap perokok aktif/hari di rumah ($P=0,267$), jenis rokok ($P=0,428$), lama pajanan asap rokok dalam tahun ($P=0,700$), lama pajanan asap rokok terakhir ($P=0,165$), diet tinggi nikotin ($P=0,786$) dengan kadar rerata kotinin urin kelompok yang terpapar asap rokok. Hubungan yang bermakna hanya didapatkan pada faktor waktu rata-rata perokok pasif terpapar asap rokok perhari ($P=0,037$).

Tidak didapatkannya hubungan bermakna kadar kotinin urin dengan jumlah perokok aktif di rumah dapat disebabkan karena kemungkinan anggota keluarga perokok aktif tidak merokok secara bersamaan di dalam rumah dan lokasi merokok tidak selalu dilakukan di dalam rumah, bisa saja dilakukan di lingkungan pekerjaannya atau di teras rumah. Faktor jumlah batang rokok yang diisap perhari tidak berhubungan bermakna dengan kadar kotinin urin dapat disebabkan oleh bias responden saat menjawab kuesioner. Jumlah rokok yang ada dalam bungkus rokok terlihat di rumah oleh subjek penelitian belum tentu mewakili jumlah batang rokok yang diisap dalam rumah. Subjek penelitian juga tidak memungkinkan untuk menghitung jumlah batang yang diisap anggota keluarga yang merokok di rumah. Faktor lama pajanan asap rokok (dalam hitungan tahun) juga tidak berhubungan bermakna dengan kadar kotinin urin. Hal ini dimungkinkan karena pajanan asap rokok dalam hitungan tahun belum tentu dialami secara berkelanjutan. Intensitas merokok anggota keluarga di rumah bisa jadi fluktuatif sehingga tidak dapat dihitung sebagai pajanan asap rokok selama 1 tahun terus menerus.

Penelitian oleh Jung dkk memperoleh hasil rata-rata kadar kotinin urin perempuan perokok pasif yang terpapar asap rokok kurang dari 1 jam/hari sebesar 10,06 ng/ml dan yang terpapar asap rokok lebih dari 1 jam/hari sebesar 48,5 ng/ml ($P=0,041$).⁴⁴ Penelitian Thomson dkk menyatakan pula bahwa pada perokok pasif, kadar kotinin urin akan meningkat seiring lamanya pajanan harian terhadap asap rokok.⁴³ Penelitian kami memperoleh hasil yang sama dengan Jung dkk dan Thomson dkk. Nilai tengah kadar kotinin urin perempuan perokok pasif yang terpapar asap rokok <1 jam/hari sebesar 25,00 ng/ml, sedangkan yang terpapar >3jam/hari sebesar 42,00 ng/ml ($P=0,037$). Rerata waktu terpapar asap rokok perhari ini diyakini berpengaruh terhadap kadar kotinin urin perokok pasif dikarenakan akumulasi nikotin pada tubuh perokok pasif yang bertambah seiring waktu terpapar asap rokok harian, akan memperbanyak metabolisme nikotin menjadi kotinin yang diproses oleh ginjal dan diekskresikan melalui urin.

Selain melihat faktor kebiasaan merokok perokok aktif terhadap kadar kotinin urin perokok pasif, kami juga menilai munculnya gejala-gejala gangguan pernapasan seperti peningkatan frekuensi batuk, produksi dahak, sesak napas dan mengi pada subjek penelitian dengan menggunakan kuesioner penilaian gejala pernapasan yang tervalidasi oleh ATS. Peningkatan frekuensi batuk dirasakan oleh 9 subjek (15%), peningkatan produksi dahak dirasakan oleh 13 subjek (21,7%), gejala sesak napas dirasakan 16 subjek (26,7%) dan gejala munculnya mengi dirasakan oleh 8 subjek (13,3%).

Hasil uji analitik antara status pajanan asap rokok subjek dengan munculnya gejala respirasi peningkatan frekuensi batuk ($P=0,642$), peningkatan produksi dahak ($P=0,165$) dan munculnya mengi ($P=0,054$) tidak menunjukkan hubungan bermakna, namun terdapat hubungan bermakna ditemukan antara status pajanan asap rokok subjek dengan munculnya gejala sesak napas ($P=0,01$). Hasil ini mengkonfirmasi bahwa pajanan asap rokok pada perempuan perokok pasif di lingkungan rumahnya berpengaruh terhadap munculnya gejala atau keluhan

sesak napas. Penelitian oleh Simoni dkk di Italia pada 2196 perempuan bukan perokok yang terpapar asap rokok dari suami di rumah menyimpulkan bahwa pajanan asap rokok merupakan faktor risiko timbulnya keluhan sesak napas, sesak saat istirahat, mengi, gejala dan diagnosis asma, bronkitis serta emfisema.²⁰

Hasil analisis kurva ROC pada penelitian kami mendapatkan titik potong kadar kotinin urin perempuan dewasa antara yang terpapar dan tidak terpapar asap rokok di rumah sebesar 14,4 ng/ml, dengan sensitivitas 75% dan spesifisitas 74%. Kadar kotinin urin $\geq 14,4$ ng/ml menandakan bahwa perempuan dewasa bukan perokok telah terpapar asap rokok di rumahnya. Penelitian Jung dkk di Korea Selatan memperoleh titik potong kotinin urin yang bermakna pada kelompok perempuan yang merokok dan tidak merokok, yaitu sebesar 96,8 ng/ml.

Pada penelitian ini, peneliti juga melakukan pemeriksaan tambahan selain kotinin urin pada subjek penelitian yaitu pemeriksaan kadar CO udara ekspirasi. Karbon monoksida udara ekspirasi merupakan salah satu indikator biologis dalam penentuan status merokok seseorang. Pengukuran CO udara ekspirasi merupakan pemeriksaan yang mudah, non-invasif, sangat cepat dan juga dapat digunakan untuk menentukan dampak perokok aktif dan pajanan asap rokok lingkungan pada perokok pasif.

Pengukuran kadar CO ekspirasi pada penelitian ini memperoleh hasil rerata kadar CO ekspirasi kelompok perempuan yang terpapar asap rokok sebesar 4,68 ppm (SD=1,60 ppm) dan nilai tengah 5 ppm. Rerata kadar CO ekspirasi kelompok perempuan yang tidak terpapar asap rokok sebesar 2,86 ppm (SD=0,86 ppm) dan nilai tengah 3,00 ppm. Hasil pemeriksaan kadar CO tersebut memiliki hubungan bermakna dengan nilai $P=0,0001$ (Uji *Mann-Whitney*). Status pajanan asap rokok pada subjek penelitian berpengaruh terhadap tinggi rendahnya kadar CO ekspirasi subjek penelitian.

Secara umum, hasil penelitian kadar CO ekspirasi tersebut memiliki nilai yang sesuai dengan penelitian-penelitian kadar CO udara ekspirasi

sebelumnya. Pedoman berhenti merokok dari Perhimpunan Dokter Paru Indonesia tahun 2011 menyatakan bahwa kriteria bukan perokok apabila kadar CO udara ekspirasi <4 ppm dan kriteria perokok apabila ≥ 10 ppm. Kendrick dkk menyatakan bahwa perokok pasif akan mendapatkan hasil pengukuran kadar CO ekspirasi sebesar 2-3 ppm.² Hung dkk menyatakan bahwa kadar CO udara ekspirasi berhubungan dengan jumlah konsumsi rokok sehari-hari. Kadar CO udara ekspirasi bukan perokok adalah 4,2 ppm dan kadar CO ekspirasi >6 ppm menunjukkan sensitivitas 84% dan spesifisitas 85% sebagai deteksi perokok. Middleton dkk menyatakan bahwa kadar normal CO udara ekspirasi pada bukan perokok sebesar 1-3 ppm dengan nilai maksimal 4 ppm. Pada kelompok perokok didapatkan angka kadar CO udara ekspirasi sebesar 10-20 ppm. Kadar CO udara ekspirasi pada orang yang merokok 20 batang perhari dapat mencapai 20-30 ppm, sementara pada perokok berat dapat mencapai 40 atau >50 ppm.⁵¹

Deveci dkk di Turki melakukan penelitian pemeriksaan kadar CO udara ekspirasi pada 322 subjek (243 orang perokok, 55 orang bukan perokok dan 24 orang perokok pasif). Nilai rerata kadar CO udara ekspirasi pada kelompok perokok adalah $17,13 \pm 8,50$ ppm, kelompok bukan perokok $3,61 \pm 2,15$ ppm dan kelompok perokok pasif sebesar $5,20 \pm 3,38$ ppm. Terdapat hubungan bermakna antara kadar CO udara ekspirasi dan lama waktu merokok pada kelompok perokok ($P<0,001$).⁵³

Inayatillah dkk melakukan penelitian kadar CO udara ekspirasi dengan model potong lintang pada 85 orang kelompok perokok dan 40 orang kelompok bukan perokok. Inayatillah dkk mendapatkan hasil rerata kadar CO udara ekspirasi pada kelompok perokok lebih tinggi ($22 \pm 4,48$ ppm) dibandingkan kelompok bukan perokok ($5,83 \pm 1,82$ ppm) dengan nilai $P=0,0001$. Tidak didapatkan perbedaan kadar CO udara ekspirasi antara kelompok perokok kretek, putih dan perokok campuran.⁵⁶

Pada penelitian kami, faktor-faktor seperti jumlah perokok aktif di rumah ($P=0,742$), jumlah

batang rokok perhari yang diisap perokok aktif di rumah ($P=0,370$), jenis rokok yang diisap ($P=0,053$), lama tahun terpapar asap rokok ($P=0,969$), rerata waktu terpapar asap rokok perhari ($P=0,129$) tidak berhubungan bermakna dengan kadar CO udara ekspirasi subjek. Akan tetapi, terdapat hubungan bermakna antara lama pajanan asap rokok terakhir dengan kadar CO ekspirasi subjek ($P=0,004$). Hal ini menunjukkan semakin singkat waktu subjek terakhir terpapar asap rokok, semakin tinggi kadar CO ekspirasi yang terukur.

Penelitian sebelumnya mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi kadar CO udara ekspirasi pada perokok pasif masih sedikit. Menurut Shafiq dkk dan Deveci dkk faktor utama yang berhubungan bermakna dengan peningkatan kadar CO udara ekspirasi pada perokok aktif adalah jumlah batang rokok yang diisap perhari ($P<0,001$).⁵³ Zhang dkk mendapatkan bahwa peningkatan kadar CO udara ekspirasi (≥ 7 ppm) pada kelompok perokok pasif dihubungkan dengan lokasi subjek yang tinggal di daerah pedalaman (24%) dibandingkan perkotaan (9%).⁵⁴ Laranjeira dkk mendapatkan hubungan yang bermakna antara rerata lama waktu terpapar asap rokok pada perokok pasif dengan kadar CO udara ekspirasi.⁵⁵

Berdasarkan kurva ROC pada penelitian kami didapatkan nilai titik potong kadar CO udara ekspirasi perempuan dewasa untuk membedakan kelompok terpapar dan tidak terpapar asap rokok di lingkungan rumah sebesar 3,5 ppm dengan sensitivitas 75,0% dan spesifisitas 81,0%, bermakna secara statistik ($P=0,0001$). Deveci dkk menyatakan titik potong kadar CO udara ekspirasi antara kelompok perokok dan bukan perokok adalah sebesar 6.5 ppm dengan sensitivitas 90% dan spesifisitas 83%.⁵³ Hung dkk menyatakan bahwa kadar CO udara ekspirasi bukan perokok adalah 4.2 ppm dan kadar CO >6 ppm menunjukkan sensitivitas 84% dan spesifisitas 85% untuk mendeteksi perokok.⁵¹ Saat ini belum ada penelitian yang menemukan titik potong kadar CO antara perokok pasif dan bukan perokok.

Hasil analisis korelasi Spearman pada data kadar kotinin urin dan CO ekspirasi mendapatkan nilai koefisien korelasi sebesar $r=0,641$, $P=0,0001$. Hal ini menegaskan terdapatnya hubungan bermakna serta korelasi yang cukup kuat antara kadar kotinin urin dan kadar CO ekspirasi. Penelitian oleh Hariadi dkk sebelumnya di RS Persahabatan juga mendapatkan korelasi yang bermakna antara kadar CO ekspirasi dan kadar kotinin darah tali pusat pada ibu hamil perokok aktif, perokok pasif dan tidak terpapar asap rokok. Hariadi dkk mendapatkan nilai korelasi sebesar $r=0,933$, $P=0,001$. Setelah dilakukan analisis regresi sederhana dari kurva linier kadar CO udara ekspirasi dan kadar kotinin urin sampel penelitian maka didapatkan persamaan kurva linier: $Y = 17,367(X) - 37,272$. Variasi 56% nilai kotinin urin bisa didapatkan dari persamaan kurva linier dengan memasukkan data nilai kadar CO ekspirasi. Nilai X adalah kadar CO ekspirasi dan nilai Y adalah kadar kotinin urin yang dicari.

KESIMPULAN

Pajanan asap rokok di rumah adalah faktor yang berpengaruh bermakna ($P=0,0001$) terhadap kadar kotinin urin dan CO udara ekspirasi. Lamanya waktu perempuan perokok pasif terpapar asap rokok harian di rumah (hitungan jam/hari) berhubungan bermakna dengan kadar kotinin urin. Lama pajanan asap rokok terakhir memiliki hubungan bermakna dengan kadar CO udara ekspirasi subjek.

Terdapat hubungan bermakna antara status pajanan asap rokok subjek penelitian dengan munculnya gejala sesak napas pada subjek dengan nilai titik potong kadar kotinin urin perempuan dewasa bukan perokok antara kelompok terpapar dan tidak terpapar asap rokok sebesar 14,4 ng/ml sedangkan nilai titik potong kadar CO ekspirasi perempuan dewasa bukan perokok antara kelompok terpapar dan tidak terpapar asap rokok sebesar 3,5 ppm. Terdapat korelasi cukup kuat dan bermakna antara kadar CO udara ekspirasi (X) dan kotinin urin (Y) yang dapat ditentukan dengan persamaan garis linear: $Y= 17,367(X)-37,272$.

Dari hasil penelitian ini dapat disarankan pemeriksaan kadar kotinin urin dan CO udara ekspirasi dapat dipertimbangkan sebagai parameter penilaian pajanan asap rokok lingkungan; perlu dilakukan suatu sosialisasi massal mengenai bahaya asap rokok bagi perokok pasif; serta diperlukan penelitian lebih lanjut dengan desain kohort, jumlah sampel lebih banyak dan berbasis rumahsakit untuk menilai kadar kotinin urin dan CO ekspirasi pada perempuan dewasa yang berisiko timbulnya masalah kesehatan respirasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Tobacco fact sheet updated May 2013. [Internet], 2013. [cited June 6 2013]. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheet/fs339/en/index.html.
2. Susanto AD, Fitriani F, Ikhsan M, Antariksa B, Hudoyo A, Mansyur AK, et.al. Berhenti merokok. Pedoman Penatalaksanaan untuk Dokter di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2011.
3. World Health Organization, Global Adult Tobacco Survey Collaborative Group. Global Adult Tobacco Survey (GATS): Indonesia Report 2011. New Delhi: WHO; 2011. p.1-14.
4. Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev.* 1996; 18: 188-204
5. U.S Center for Disease Control and Prevention (CDC). Nonsmokers exposure to secondhand smoke in the United States 1998-2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2010;59:35
6. Okoli C, Kelly T, Hahn E. Secondhand smoke and nicotine exposure: A brief review. *Add Behav.* 2007;32:1977-88
7. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Vol.83. Lyon: International Agency for Research on Cancer;2004.
8. Miller JA. Research in chemical carcinogenesis, a trail of discovery with our associates. *Drug Metab Rev.* 1994;26:1-36
9. Garfinkel L, Auerbach O. Time trends in Lung Cancer among Non-smokers and a note on passive smoking. *J Nat Cancer Inst.* 1981;66(6):1061-6
10. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Br Med J.* 1997;315:980-8
11. Zhong L, Goldberg MS, Jin F. A case control study of lung cancer and environmental tobacco smoke among non smoking women living in Shanghai, China. *Cancer Causes Control.* 1999;10(6):607-16
12. Lee CH, Ko YC, Goggins W, Huang JJ, Huang MS, Kao EL, et al. Lifetime environmental exposure to tobacco smoke and primary lung cancer of non-smoking Taiwanese women. *Int J Epidemiol.* 2000;29(2):224-31.
13. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. *JAMA.* 1994;271(22):1752-9.
14. United States Department of Health and Human. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: a report of the Surgeon General. Atlanta. Department of Health and Human Services. Center for Disease Control and Prevention, Health Promotion. 2006.
15. US Department of Health and Human Services. Women and Smoking. A Report of the Surgeon General. Rockville (MD): US Department of Health and Human Services, Public Health Services, Office of the Surgeon General. 2001
16. Nagao M, Ushijima T, Ochiai M, Kushida H. Dietary carcinogens and mammary carcinogens: induction of rat mammary carcinomas by administration of heterocyclicamines in cooked foods. *Cancer.* 1994;74:1063-9.
17. Petrakis NL, Miike R, King EB, Lee L. Association of breast fluid coloration with age,

- ethnicity, and cigarette smoking. *Breast Cancer Res Tr.* 1988;11:255-62.
18. Bascom R, Kesavanathan J, Fitzgerald TK, Saunder L. Sidestream tobacco smoke exposure acutely alters human nasal mucociliary clearance. *Environ Health Perspec.* 1995;103(11):1026-30.
19. Bascom R, Kesavanathan J, Permutt T, Swift DL. Tobacco smoke upper respiratory response relationships in healthy non smokers. *Fundamental and Applied Toxicology.* 1996;29(1):86-93.
20. Simoni M, Baldacci S, Puntoni R, Pistelli F, Farchi S, Lo Presti E, et al. Respiratory symptoms/diseases and environmental tobacco smoke (ETS) in never smoker Italian women. *Respir Med.* 2007;101(3):531-8.
21. Pope CA III, Xu X. Passive cigarette smoke, coal heating, and respiratory symptoms of nonsmoking women in China. *Environ Health Perspec.* 1993;101(4):314-6
22. Leunberger P, Schwatz J, Blaser K, Bolognini G. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms. *Am J Respira Crit Care Med.* 1994;150(5):1222-8
23. National Cancer Institute. Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke: The Report of California Environmental Protection Agency. US Department of Health and Human Services, National Cancer Institute. 1999. NIH Publication No 99-4645.
24. Danuser B, Weber A, Hartmann AL. Effects of a bronchoprovocation challenge test with cigarette sidestream smoke on sensitive and healthy adults. *Chest.* 1993;103(2):353-8.
25. Jaakkola MS, Becklake MR, Ernst P. Passive smoking and evolution of lung function in young adults: an 8-year longitudinal study. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(3):317-27.
26. Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, Lebowitz MD. Long term particulate and other air pollutants and lung function in non smokers. *Am J Respira Crit Care Med.* 1998;158(1):289-98.
27. Sinzinger H, Kefalides A. Passive smoking severely decreases platelet sensitivity to antiaggregatory prostaglandines. *Lancet.* 1992;2(8294):392-3.
28. McElduff P, Dobson AJ, Jackson R. Coronary events and exposure to environmental tobacco smoke: a case-control study from Australia and New Zealand. *Tob Control.* 1998;7(1):41-6.
29. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT. Passive smoking as well as active smoking increase the risk of acute stroke. *Tob Control.* 1999;8(2):156-60.
30. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Zock JP, European Community Respiratory Health Survey. Effects of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function and total serum IgE in European Community Respiratory Health Survey: a cross sectional study. *Lancet.* 2001;358:2103-9.
31. Edwards K, Braun KM, Evans G, Sureka AO. Mainstream and sidestream cigarette smoke condensates suppress macrophage responsiveness to interferon gamma. *Human and Experimental Toxicology.* 1999;18(4):233-40.
32. Jindal SK, Gupta D, Singh A. Indices of morbidity and control of asthma in adult patients exposed to environmental tobacco smoke. *Chest.* 1994;106(3):317-27.
33. Jindal SK, Jha LK, Gupta D. Bronchial hyper-responsiveness of women with asthma exposed to environmental tobacco smoke. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 1999;106(3):746-9.
34. Coultas DB. Health effects of passive smoking: 8. Passive smoking and risk of adult asthma and COPD: an update. *Thorax.* 1998;53(5):381-7.
35. Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, Martinez G. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airway disease among women. *Chest.* 1996;109(1):115-9.
36. Neri A, Marcus SL. Effects of nicotine on the motility of the oviducts in the rhesus monkey: a preliminary report. *J Reprod Fert.* 1982;31(1):91-7.

37. Baird DD, Wilcox AJ. Cigarette smoking associated with delayed conception. *JAMA*. 1995;253(20):2979-83.
38. Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A. Delayed conception and active and passive smoking. *Fertil Steril*. 2000;74(4):725-33.
39. Florescu A, Ferrence R, Einarson T, Selby P, Soldin O, Koren G, et al. Methods for quantification of exposure to cigarette smoking and environmental tobacco smoke: focus on developmental toxicology. *Ther Drug Monit*. 2009;31(1):14-30
40. Benowitz NL. Biomarkers of environmental tobacco smoke exposure. *Environ Health Perspect*. 1999;107:349-55
41. Jarvis MJ, Russel M, Feyerabend C. Absorption of nicotine and carbon monoxide from passive smoking under natural conditions of exposure. *Thorax*. 1983;38:829-33.
42. Kim EY, Lee SK, Lee SH, Hong JZ, Kim YS. Urine Cotinine Concentrations for Assessing Tobacco Smoke Exposure in Korean: Analysis of the Fourth Korea National Health Survey(KNHANES IV). *Chest*. 2011;120: 718-24.
43. Thompson SG, Stone R, Wald NJ. Relation of urinary cotinine concentrations to cigarette smoking and to exposure to other people smoke. *Thorax*. 1990;45:356-61.
44. Kim EY, Lee SK, Lee SH, Hong JZ, Kim YS. Urine Cotinine Concentrations for Assessing Tobacco Smoke Exposure in Korean: Analysis of the Fourth Korea National Health Survey(KNHANES IV). *Chest*. 2011;120: 718-24.
45. Curtin F, Morabia A, Bernstein M. Lifetime exposure to environmental tobacco smoke among urban women: differences by socioeconomic class. *Am J Epidemiol*. 1998;148(11):1040-7.
54. Zhang Q, Li L, Smith M, Guo Y, Whitlock G, Bian Z, et al. Exhaled carbon monoxide and its associations with smoking, indoor household air pollution and chronic respiratory disease among 512000 Chinese adult. *Int J Epidemiol*. 2013;1-12.
46. Farchi S, Forastiere F, Pistelli R, Baldacci S, Simoni M, Perucci CA, et al. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with lower plasma beta-carotene levels among nonsmoking women married to a smoker. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(8):907-9.
47. Tsutsumi A, Kagawa J, Yamano Y, Nakadate T, Shimizu S. Relation between cotinine in the urine and indices based on self-declared smoking habits. *Environ Health Prev Med*. 2002;6(4):240-7.
48. Lim Y, Kim H, Lee S, Park S, Kim C, Hong C, et al. Relationship between environmental tobacco smoke and urinary cotinine levels in passive smokers at their residence. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2004;14 Suppl 1:65-70.
49. Huang HL, Lu KY, Chen T, Lin WT, Lee CH, Hsu HM, et al. Second-hand smoke exposure and the factors associated with avoidance behavior among the mothers of pre-school children: a school-based cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2010;10:606.
50. Kendrick AH. Exhaled carbon monoxide devices in smoking cessation: physiology, controversies and equipment. *The buyers guide to respiratory care product*. 2008; 181-9.
51. Hung J, Lin CH, Wang JD, Chan CC. Exhaled carbon monoxide level as an indicator of cigarette consumption in a workplace cessation program in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2006;15(3): 45-9.
52. Middleton E, Morice A. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest*. 2000;117;758-76.
53. Deveci SE, Deveci F, Acik Y, Ozan AT. The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. *Respir Med*. 2004;98:551-6.
55. Laranjeira R, Pillon S, Dunn J. Environmental tobacco smoke exposure among non-smoking waiters: measurement of expired carbon monoxide levels. *Rev Paul Med*. 2000;118(4):89-92.

56. Inayatillah I, Syahrudin E, Susanto AD. Kadar karbon monoksida udara ekspirasi pada perokok dan bukan perokok serta faktor yang mempengaruhi. [Thesis]. Jakarta: Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2013.
57. Situmeang SBT. Hubungan Merokok Kretek dengan Kanker Paru. [Thesis]. Jakarta: Departemen Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2011.
58. Weitkunat R, Coggins C, Wang ZS, Kallischnigg G, Dempsey R. Assessment of Cigarette Smoking in Epidemiologic Studies. Beitr. Tabakforsch. Int. 2013;638–48.
59. Nishida C. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 2004;363:157-63.
60. LeMaistre C. A Statement by the Committee on Standards for Epidemiology Surveys on Chronic Respiratory Disease of The American Thoracic Society. National Tuberculosis and Respiratory Disease Association. New York: Penerbit 1969. p1-32.
61. Hariadi P, Andarini SA, Lisnawati Y. Kadar kotinin, karbon monoksida dan tumor nekrosis alfa sebagai petanda inflamasi akibat pajanan rokok pada ibu hamil dan janinnya. [Thesis]. Jakarta: Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2012.

Hubungan Lesi Tuberkulosis Paru Dengan Diabetes Melitus Terhadap Kadar HbA1c

Dana Jauhara Layali¹, Bintang YM Sinaga¹, Parluhutan Siagian¹, Putri C. Eyanoer²

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

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

Abstrak

Latar belakang: Hubungan antara diabetes melitus (DM) dan tuberkulosis (TB) merupakan masalah kesehatan yang bermakna dan lebih menonjol pada negara-negara berkembang tempat endemik TB dan prevalens DM meningkat. Prevalens TB paru meningkat seiring dengan peningkatan prevalens DM. Penderita DM yang tidak terkontrol dengan kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) tinggi menyebabkan TB menjadi lebih berat dan berhubungan dengan mortalitas yang lebih tinggi dan berpengaruh secara bermakna pada manifestasi radiologis TB paru.

Metode: Penelitian kasus kontrol yang dilakukan Januari – Desember 2016 di RSUP H Adam Malik Medan terhadap 43 pasien TB dengan DM dan 41 pasien TB tanpa DM. Pemeriksaan radiologis dengan foto toraks dilakukan pada kedua kelompok sampel. Pada kelompok TB dengan DM dilakukan pemeriksaan kadar HbA1c.

Hasil: Dibandingkan dengan kelompok TB tanpa DM, kelompok TB dengan DM secara bermakna memiliki lesi TB yang lebih luas (OR=3,8; 95% CI=1,37-10,47; P=0,01), lesi lebih atipikal (OR=6,29; 95% CI=2,43-16,25; P<0,01), kavitas multipel (OR=15; 95% CI=2,52-133,26; P=0,002). Pasien TB-DM dengan kadar HbA1c 7-8,9% memiliki kemungkinan 14,25 kali untuk memiliki lesi atipikal dibandingkan pasien dengan kadar HbA1c <7 gr% (OR=14,25; 95% CI=1,41–143,18; P= 0,024).

Kesimpulan: Diabetes melitus terutama yang tidak terkontrol berpengaruh terhadap gambaran radiologis TB. (*J Respir Indo. 2019; 39(3): 154-9*)

Kata kunci: Tuberkulosis, diabetes melitus, HbA1c, radiologis

Relationship of Tuberculosis Radiographic Manifestation in Diabetic Patients with HbA1c Levels

Abstract

Background: The relationship between diabetes mellitus (DM) and tuberculosis (TB) is a significant health problem and more prominent in developing countries where TB is endemic and DM prevalence increases. The prevalence of pulmonary TB increases with increasing prevalence of DM. Uncontrolled diabetic patients with high hemoglobin (HbA1c) levels cause TB to become more severe and are associated with higher mortality and also have a significant effect on radiological manifestations of pulmonary TB.

Methods: The was a case-control study conducted between January to December 2016 at RSUP H Adam Malik, Medan to 43 with TB-DM patients and 41 TB-without DM patients was studied from. Radiological examination with chest radiograph was done in both groups of samples. The HbA1c levels was examined in the TB with DM group.

Result: Compared with TB-without DM group, the TB with DM group significantly had far advanced tuberculosis lesions (OR=3.8; 95% CI=1.37-10.47; P=0.01), more atypical lesions atipikal (OR=6.29; 95% CI=2.43-16.25; P<0.01), more multiple cavity (OR=15; 95% CI=2.52-133.26; P=0.002). TB patients with HbA1c 7-8.9% had a 14.25 times to having atypical lesions compared with HbA1c <7 g% (OR=14.25; 95% CI=1.41–143.18; P= 0.024).

Conclusion: Diabetes mellitus especially uncontrolled DM has an impact to the radiological imaging of TB. (*J Respir Indo. 2019; 39(3): 154-9*)

Keyword: Tuberculosis, diabetes mellitus, HbA1c, radiograph

Korespondensi: Dana Jauhara Layali

Email: dana.jauhara@yahoo.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan yang utama di dunia. *Mycobacterium tuberculosis* telah menginfeksi sepertiga penduduk dunia. Pada tahun 2012, diperkirakan 8,6 juta orang menderita TB (8,3 juta- 9,0 juta) secara global, yang setara dengan 122 kasus per 100.000 populasi dan 1,3 juta meninggal akibat penyakit ini. Jumlah kematian dikarenakan TB ini terlampaui besar mengingat sebagian besar dapat dicegah.¹

Dalam laporan Tuberkulosis Global 2014 yang dirilis *World Health Organization* (WHO) disebutkan bahwa insidens TB di Indonesia sebesar 460.000 kasus baru per tahun. Laporan serupa tahun 2015 menyebutkan bahwa berdasarkan survei yang dilakukan sejak 2013 insidens TB meningkat menjadi 1 juta kasus baru per tahun. Persentase jumlah kasus di Indonesia pun menjadi 10% terhadap seluruh kasus dan berada pada urutan terbanyak kedua bersama dengan Cina.²

Hubungan antara DM dan TB kembali menjadi masalah kesehatan yang lebih menonjol secara bermakna pada negara-negara berkembang karena TB merupakan penyakit endemik dan prevalens DM meningkat. Usia, gaya hidup, faktor sosial ekonomi dan pertumbuhan populasi menjadi faktor utama meningkatnya prevalens DM, khususnya DM tipe 2.³ Prevalens TB paru meningkat seiring dengan peningkatan prevalens DM. Frekuensi DM pada pasien TB paru dilaporkan sekitar 10-15% dan prevalens penyakit infeksi ini 2-5 kali lebih tinggi pada pasien dengan DM dibandingkan dengan pasien tanpa DM.⁴

Telah lama diperkirakan bahwa terdapat hubungan antara tingkat keparahan DM dengan TB paru aktif. Meskipun mekanisme patofisiologi yang pasti tentang pengaruh DM sebagai faktor predisposisi untuk TB belum diketahui, beberapa hipotesis mengatakan bahwa terdapat kaitan dengan depresi imunitas seluler, disfungsi makrofag alveolar, rendahnya tingkat *interferon-gamma*, mikroangiopati paru dan defisiensi mikronutrien.³ Penderita DM yang tidak terkontrol dengan kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) tinggi menyebabkan TB menjadi lebih parah

dan berhubungan dengan mortalitas yang lebih tinggi. DM yang tidak terkontrol juga berpengaruh secara bermakna pada manifestasi radiologis TB paru.⁵

METODE

Penelitian ini merupakan suatu analitik dengan pendekatan kasus kontrol yang dilakukan selama 1 tahun di RSUP H Adam Malik Medan dimulai sejak Januari 2016 sampai Desember 2016 dengan sampel sebanyak 43 orang pasien TB dengan DM dan 41 orang pasien TB tanpa DM. Kriteria eksklusinya yaitu pasien dalam terapi obat immunosupresi, TB ekstraparu, mengidap *human immunodeficiency virus-acquired syndrome* (HIV-AIDS), anemia (Hb <10 g/dl) dan menderita penyakit – penyakit kronik lainnya.

Pasien yang telah didiagnosis sebagai TB dan DM secara klinis, mikrobiologis, laboratorium (HbA1c, kadar gula darah (KGD)) dan radiologis menandatangani lembar persetujuan penelitian. Hasil radiologis dibaca oleh pulmonologis untuk menilai luas lesi, ada tidaknya kavitas, jumlah kavitas, ukuran kavitas, letak lesi dan efusi pleura. Menilai luas lesi berarti menilai tingkat keparahan kelainan paru pada TB paru dengan DM yang dinilai dari foto toraks berdasarkan klasifikasi dari *American Thoracic Society* (luas, sedang dan minimal).

Letak lesi dibagi menjadi tipikal dan atipikal. Tipikal berarti lesi berada pada lapangan atas paru dan atipikal berarti lesi yang melibatkan lapangan bawah paru. Lapangan atas paru berada di atas iga ke 2 anterior, lapangan tengah paru berada di antara iga ke 2 dan iga ke 4 anterior dan lapangan bawah paru berada pada iga ke 4 anterior hingga ke diafragma. Menilai ukuran kavitas dengan menilai ukuran kavitas terbesar yang terdapat pada lapangan paru, yang dinilai dari foto toraks. Ukuran kavitas dibagi menjadi 2 yaitu $\leq 4\text{cm}$ atau $>4\text{cm}$. Jumlah kavitas berarti banyaknya kavitas pada seluruh lapangan paru yang dinilai dari foto toraks yaitu multipel atau tunggal.

Pada kelompok TB dengan DM dilakukan pemeriksaan kontrol glukosa dengan pemeriksaan

HbA1c yang kemudian dibagi menjadi 3 kelompok berdasarkan kadar HbA1c yaitu HbA1c<7gr%, HbA1c=7-8,9gr% dan HbA1c≥9gr%.

HASIL

Penelitian ini melibatkan 43 orang sampel pasien TB paru dengan DM dan 41 orang sampel pasien TB paru tanpa DM sebagai pembandingan. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin pada TB paru dengan DM yaitu laki-laki sebanyak 29 orang (67,4 %) dan perempuan sebanyak 14 orang (32,6%).

Pada subjek TB paru tanpa DM, subjek laki-laki sebanyak 29 orang (70,7%) dan perempuan sebanyak 12 orang (29,3%). Pada subjek TB paru dengan DM ditemukan bahwa usia termuda adalah 39 tahun dan usia tertua adalah 69 tahun. Pada subjek TB paru tanpa DM, usia termuda adalah 18 tahun dan usia tertua adalah 62 tahun. Rata rata

usia subjek penelitian adalah 51,67±7,84 tahun. Karakteristik subjek berdasarkan kepositifan apusan basil tahan asam (BTA) didapati BTA 1+ sebanyak 17 subjek, BTA 2+ adalah 16 subjek, BTA 3+ adalah 46 subjek dan BTA positif yang didapat dari pemeriksaan GeneXpert adalah 5 subjek.

Pada 84 hasil foto toraks, ditemukan kavitas pada 16 subjek (57,14%) pasien TB paru dengan DM dan pada 12 subjek (42,86%) TB paru tanpa DM. Pada subjek TB paru dengan DM, proporsi kavitas >4cm adalah 9 subjek (90%) dan pada subjek TB paru tanpa DM adalah 1 subjek (10%). Proporsi subjek TB paru dengan DM yang mempunyai kavitas multipel adalah 12 subjek (85,71%) dan pada subjek TB paru tanpa DM adalah 2 subjek (14,29%). Untuk efusi pleura, pada subjek TB paru dengan DM ditemukan pada 2 subjek (50%) dan pada subjek TB paru tanpa DM sebanyak 2 subjek (50%).

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Variabel	TB dengan DM		TB tanpa DM		Total		P
	N	%	N	%	n	%	
Karakteristik sampel							
Jenis Kelamin							
Laki laki	29	50	29	50	58	100	0,86
Perempuan	14	53,8	12	46,15	26	100	
Usia							
≤20	0	0,00	6	100,00	6	100	0,00
21-30	0	0,00	10	100,00	10	100	
31-40	2	12,50	14	87,50	16	100	
41-50	20	71,43	8	28,57	28	100	
51-60	14	87,50	2	12,50	16	100	
>60	7	87,50	1	12,50	8	100	
BTA							
Negatif (GeneXpert +)	5	100	0	0,0	5	100	0,001
1+	6	35,29	11	64,71	17	100	
2+	3	18,75	13	81,25	16	100	
3+	29	63,04	17	36,96	46	100	
Foto toraks pada pasien TB paru							
Kavitas							
Ada	16	57,14	12	42,86	28	100	-
Tidak ada	27	48,21	29	51,79	56	100	
Ukuran kavitas							
Tidak ada kavitas	27	48,21	29	51,79	56	100	-
≤4cm	7	38,89	11	61,11	18	100	
>4cm	9	90,00	1	10,00	10	100	
Jumlah kavitas							
Tidak ada kavitas	27	48,21	29	51,79	56	100	-
Single	4	28,57	10	71,43	14	100	
Multipel	12	85,71	2	14,29	14	100	
Efusi							
Ada	2	50,00	2	50,00	4	100	-
Tidak ada	41	51,25	39	48,75	80	100	
Luas lesi							
Minimal	7	50,00	7	50,00	14	100	-
Sedang	9	32,14	19	67,86	28	100	
Luas	27	64,29	15	35,71	42	100	
Lokasi lesi							
Tipikal	13	30,23	30	69,77	43	100	-
Atipikal	30	73,17	11	26,83	41	100	

Ket: TB=tuberkulosis; DM=diabetes mellitus; BTA=basil tahan asam.

Tabel 2. Hasil Interpretasi Foto Toraks pada Pasien TB Paru dengan DM Dikelompokkan Berdasarkan Nilai HbA1c

Variabel	< 7gr%		7-9gr%		>9gr%		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kavitas								
Ada	2	12,50	6	37,50	8	50,00	16	100
Tidak ada	3	11,11	11	40,74	13	48,15	27	100
Ukuran kavitas								
Tidak ada kavitas	3	11,11	11	40,74	13	48,15	27	100
≤4cm	1	11,11	5	55,56	3	33,33	9	100
>4cm	1	14,29	1	14,29	5	71,43	7	100
Jumlah kavitas								
Tidak ada kavitas	3	11,11	11	40,74	13	48,15	27	100
Single	1	25,00	2	50,00	1	25,00	4	100
Multipel	1	8,33	4	33,33	7	58,33	12	100
Efusi								
Ada	0	0,00	0	0,00	2	100,00	2	100
Tidak ada	5	12,20	17	41,46	19	46,34	41	100
Luas lesi								
Minimal	2	28,57	3	42,86	2	28,57	7	100
Sedang	1	11,11	4	44,44	4	44,44	9	100
Luas	2	7,41	10	37,04	15	55,56	27	100
Lokasi lesi								
Tipikal	3	30,00	5	50,00	2	20,00	10	100
Atipikal	2	6,06	12	36,36	19	57,58	33	100

Untuk luas lesi, subjek TB paru dengan DM memiliki proporsi lesi luas pada 27 subjek (64,29%) sedangkan pada TB paru tanpa DM pada 15 subjek (35,71%). Lokasi lesi atipikal ditemukan lebih banyak pada subjek TB paru dengan DM yaitu 30 subjek (73,17%) dan pada subjek TB paru tanpa DM sebanyak 11 subjek (26,83%). Hasil tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.

Pada 43 sampel pasien TB paru dengan DM, dilakukan penilaian kadar HbA1c dan dibagi menjadi 3 kelompok yaitu HbA1c<7gr% yaitu 5 subjek (11,62%), HbA1c=7-8,9gr% yaitu 17 subjek (39,5%) dan HbA1c >9% yaitu 21 subjek (48,83%). Hasil BTA 3+ paling banyak ditemukan pada seluruh kelompok subjek. Pada kelompok HbA1c >9gr% 18 subjek (62,07%). Berdasarkan kepositifan BTA, hasil BTA 3+ paling banyak ditemukan pada ketiga kelompok. Hasil BTA 3+ pada kelompok HbA1c<7gr% yaitu 5 subjek (17,24%), diikuti kelompok HbA1c=7-8,9gr% sebanyak 6 subjek (20,69%) dan kelompok HbA1c>9gr% sebanyak 18 subjek (62,07%). Dalam hal ada tidaknya kavitas, kavitas multipel, kavitas >4cm, lesi luas, lesi atipikal dan efusid pleura, kelompok HbA1c≥9gr% memiliki frekuensi yang lebih banyak dibandingkan kelompok sampel yang lain. Hasil tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.

Terdapat hubungan yang bermakna antara DM dan jumlah kavitas, luas lesi dan letak lesi. Dengan menggunakan uji *chi-square*, terdapat

hubungan yang bermakna antara DM dengan jumlah kavitas yaitu TB dengan DM memiliki risiko 15 kali untuk memiliki kavitas multipel dibandingkan TB tanpa DM ($P=0,002$). Hasil tersebut dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hubungan DM dan jumlah kavitas.

Pasien	Kavitas		P	OR (CI 95%)
	Multipel	Tunggal		
TB-DM	12	4	0.002	15 (2,52-133,26)
TB	2	10		

Ket: TB=tuberkulosis;

DM=diabetes mellitus.

Setelah dilakukan analisis dengan regresi logistik, ditemukan hubungan yang bermakna antara status DM dengan luas lesi. Subjek dengan lesi luas 3.8 kali berpeluang memiliki DM dibandingkan lesi minimal ($P=0,03$). Hasil tersebut dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hubungan antara DM dengan luas lesi.

Luas Lesi	Status DM		P	OR (CI 95%)
	DM	Tidak DM		
Minimal	7	7	1	1
Sedang	9	19	0,34	1,8 (0,53 - 6,11)
Luas	27	15	0,01	3,8 (1,37 - 10,47)

Ket: DM=diabetes mellitus.

Dengan metode Chi Square, ditemukan hubungan yang bermakna antara DM dengan lokasi lesi. Subjek yang memiliki TB dengan DM memiliki risiko 6,29 kali untuk memiliki lesi atipikal dibandingkan subjek TB tanpa DM ($P<0,01$). Dengan metode regresi logistik, ditemukan hubungan yang bermakna antara HbA1c=7-8,9gr% dengan lokasi lesi.

Subjek TB dengan DM yang memiliki kadar HbA1c=7-8,9gr% berisiko 14,25 kali untuk memiliki lesi atipikal dibandingkan dengan subjek yang memiliki HbA1c<7gr% ($P=0,024$). Hasil tersebut dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hubungan DM dengan lokasi lesi.

Pasien	Letak Lesi		P	OR (CI 95%)
	Atipikal	Tipikal		
DM dengan lokasi lesi				
TB dengan DM	30	13	0,00	6,29 (2,43-6,25)
TB tanpa DM	11	30		
HbA1c dengan lokasi lesi				
<7gr%	2	3	1	1
7-8,9gr%	12	5	0,024	14,25 (1,41-143,18)
>9gr%	19	2	0,132	53,9 (0,66-23,7)

Ket: TB=tuberkulosis; DM=diabetes mellitus

PEMBAHASAN

Penelitian ini menilai hubungan DM dengan ada tidaknya kavitas, ukuran kavitas, jumlah kavitas, luas lesi, lokasi lesi dan kejadian efusi pleura. Penelitian ini menemukan adanya hubungan antara DM dengan jumlah kavitas, luas lesi dan lokasi lesi, tetapi tidak ditemukan hubungan dengan ada tidaknya kavitas, ukuran kavitas dan kejadian efusi pleura. Penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan Chiang dkk. terhadap 1209 orang subjek yang menemukan kavitas multipel pada kelompok TB dengan DM sebanyak 29,1% dan TB tanpa DM sebanyak 19%. Pada kelompok TB dengan DM lebih sering ditemukan kavitas, gambaran opasitas pada lapangan bawah paru, jumlah kavitas yang multipel dan kavitas berukuran >3cm.⁵

Penurunan imunitas tubuh baik imunitas tubuh alami maupun didapat menjadi penyebab terjadinya peningkatan derajat keparahan TB (lesi luas, kavitas multipel dan kavitas yang besar).⁶ Peningkatan insidens TB paru pada pasien DM juga disebabkan karena terdapat defek pada makrofag alveolar atau limfosit T. Jumlah makrofag alveolar yang rendah mengakibatkan lebih hebatnya perluasan lesi TB paru dan peningkatan jumlah bakteri TB dalam sputum pasien TB dengan DM. Selain disfungsi imunitas yang telah disebutkan di atas, terdapat juga gangguan fungsi sel epitel pernapasan serta motilitas silia.⁷⁻⁹

Penelitian ini menemukan hubungan antara DM dan letak lesi. Subjek TB dengan DM memiliki risiko 6,29 kali untuk memiliki lesi atipikal dibandingkan TB tanpa DM ($P<0,01$). Penelitian yang dilakukan Shital dkk. memiliki hasil yang mendukung untuk penelitian ini. Pada 141 subjek TB dengan DM dan 173 subjek TB tanpa DM didapati lesi TB paru pada lapangan bawah paru lebih banyak ditemukan pada kelompok subjek TB-DM sebanyak 24,11% dibandingkan TB tanpa DM sebanyak 6,35% ($P<0,0001$).¹⁰ Demikian juga penelitian Chiang dkk. yang menemukan bahwa TB dengan DM memiliki risiko untuk memiliki lesi pada bagian bawah paru 1,37 kali dibandingkan TB tanpa DM ($OR=1,37$; 95% $CI=1,04-1,81$).⁵ Lesi TB paru pada pasien DM dan usia tua sering berada pada lapangan bawah paru karena terdapat gangguan sistem imunitas. *Mycobacterium tuberculosis* cenderung berada pada daerah bertekanan oksigen tinggi.¹¹ Pada TB dengan DM terjadi peningkatan tekanan oksigen alveolar di lobus paru bagian bawah. Hal ini menyebabkan pada pasien TB paru dengan DM, lesi lebih sering dijumpai pada lobus paru bagian bawah.¹² Diabetes dan usia tua meningkatkan ventilasi alveolar (V_A) dan menurunkan perfusi (Q), mengakibatkan terjadinya peningkatan V_A/Q mismatch dan meningkatkan P_{AO2} pada lapangan bawah paru. Sehingga lebih memberikan pengaruh pada lapangan bawah paru dibandingkan lapangan atas paru. Lesi TB pada DM sering terjadi pada lapangan bawah paru karena rasio V_A/Q dan P_{AO2} yang tinggi pada lapangan bawah paru.¹¹

Penelitian ini menemukan hubungan antara kontrol glukosa dengan lokasi lesi. Kontrol glukosa dinilai melalui kadar HbA1c dan hasil ini dapat dilihat pada Tabel 8. Subjek TB dengan DM yang mempunyai kadar HbA1c=7-8,9% memiliki risiko 14,25 kali untuk memiliki lesi atipikal dibandingkan dengan HbA1c<7gr% ($P=0,024$). Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Bokam dkk. pada 300 pasien TB dengan dan tanpa DM yang menemukan bahwa kadar HbA1c dengan rata-rata 8,87 memiliki lesi pada lapangan bawah paru sebanyak 59%.¹³ Penelitian ini masih memiliki

beberapa kelemahan diantaranya pada sampel TB dengan DM, lamanya terdiagnosis DM dan riwayat pengobatan DM tidak diperhatikan.

KESIMPULAN

Diabetes melitus yang tidak terkontrol berpengaruh terhadap gambaran radiologis TB. Terdapat hubungan antara DM dengan gambaran radiologis TB paru seperti jumlah kavitas, luas lesi dan letak lesi serta terdapat hubungan antara kontrol glukosa HbA1c dengan letak lesi.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report. Geneva. 2013:10-17. Diunduh dari https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91355/9789241564656_eng.pdf?sequence=1
2. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report. Geneva. 2016:15-21. Diunduh dari <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250441/9789241565394-eng.pdf?sequence=1>
3. Baghaei P, Marjani M, Javanmard P, Tabarsi P, Masjedi MR. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12:58.
4. Dobler CC, Flack JR, Marks GB. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. *BMJ Open* 2012;2(1):1-8.
5. Chiang CY, Lee JJ, Chien ST, Enarson DA, Chang YC, Chen YT, et al. Glycemic control and radiographic manifestations of tuberculosis in diabetic patients. *PLoS One*. 2014;9(4):e93397.
6. Hossain M, Ahmed J, Afroz F. A comparison of clinical, radiological, and bacteriological characteristic of pulmonary tuberculosis in diabetic and non-diabetic patients. *Chest*. 2016;149(4):A73.
7. Wijaya I. Tuberkulosis paru pada pasien diabetes mellitus. *Cermin Dunia Kedokt*. 2015;42(6):412-6.
8. Cahyadi A, Venty. Tuberkulosis paru pada pasien diabetes mellitus. *J Indon Med Assoc* 2011;6(4):173-8.
9. Elorriaga G, Pineda DR. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for tuberculosis. *J Mycobac Dis*. 2014;4(2):1-6.
10. Shital P, Anil J, Sanjay M, Mukund P. Tuberculosis with diabetes mellitus: clinical-radiological overlap and delayed sputum conversion needs cautious evaluation-prospective cohort study in tertiary care hospital, India. *J Pulm Respir Med*. 2014;4(2):1-5.
11. Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Vargas MH. Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1738-40.
12. Singh SK, Tiwari KK. Clinicoradiological profile of lower lung field tuberculosis cases among young adult and elderly people in a teaching hospital of Madhya Praesh, India. *J Trop Med*. 2015:1-7.
13. Bokam BR, Thota P. Effect of glycemic control on pulmonary tuberculosis in diabetics. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research*. 2016;5(3):198-207.

Uji Immunogenitas Protein Rekombinan Fusi ESAT-6/CFP-10 *Mycobacterium tuberculosis* (Galur Indonesia): Ekspresi TNF- α , IL-17 dan Sel T CD4⁺ Pada Kultur PBMC

Eko Prasetyo¹, Triwahju Astuti¹, Nunuk Sri Muktiati¹, Maimun Z Arthamin²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Saiful Anwar, Malang

²Department Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Saiful Anwar, Malang

Abstrak

Latar Belakang: Vaksinasi *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) belum dapat memberikan perlindungan terhadap infeksi tuberculosis (TB) pada orang dewasa. Protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) sebagai kandidat vaksin dapat merangsang respon imun tubuh. Interleukin-17 (IL-17), tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan cluster of differentiation 4⁺ (CD4⁺) berperan melawan TB. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan bahwa protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 Mtb mampu merangsang ekspresi TNF- α , IL-17 dan sel T CD4⁺ pada kultur peripheral blood mononuclear cells (PBMC).

Metode: Desain penelitian ini adalah studi eksperimental dengan jumlah sampel penelitian tiap kelompok sebanyak 8 subjek. Masing subjek adalah sehat, kontak TB dan pasien TB diambil sampel darah tepi dan diberikan rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 Mtb. Kadar TNF- α sel T CD4⁺ diukur dengan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Flow cytometry digunakan untuk mengukur konsentrasi IL-17 dan sel T CD4⁺. Masing-masing subjek juga diberi perlakuan tanpa antigen dan dengan antigen purified protein derivative (PPD).

Hasil: Tidak didapatkan peningkatan bermakna pada pemberian protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 Mtb dibandingkan tanpa antigen pada ekspresi TNF- α CD4⁺ ($P=0,202$), ekspresi IL-17 CD4⁺ ($P=0,994$) dan presentase sel T CD4⁺ ($P=0,183$). Protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 Mtb mampu merangsang ekspresi TNF- α CD4⁺ pada kelompok subjek sehat ($29,91 \pm 1,23$ pg/ml), kontak TB ($32,21 \pm 4,02$ pg/ml) dan pasien TB ($33,35 \pm 8,41$ pg/ml). Ekspresi IL-17 CD4⁺ pada subjek sehat $33,24 \pm 39,01\%$, kontak TB $23,88 \pm 21\%$ dan pasien TB $51,93 \pm 36\%$. Ekspresi sel T CD4⁺ pada subjek sehat sebesar $30,64 \pm 7,63\%$, kontak TB $24,58 \pm 5,24\%$ dan pasien TB $40,73 \pm 2,63\%$.

Kesimpulan: Protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 Mtb dapat merangsang produksi TNF- α , IL-17 dan Sel T CD4⁺ pada semua subjek. Ekspresi TNF- α , IL-17 dan Sel T CD4⁺ pada subjek sehat, menunjukkan bahwa protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 berpotensi sebagai kandidat vaksin TB. (*J Respir Indo*. 2019; 39(3): 160-8)

Kata kunci: Fusi ESAT-6/CFP-10, IL-17, sel T CD4⁺, TNF- α , *Mycobacterium tuberculosis*

Immunogenicity Test of ESAT-6/CFP-10 *Mycobacterium tuberculosis* (Indonesian Strain) Recombinant Protein Fusion: TNF- α , IL-17 and CD4⁺ T Cells Expression in PBMC Culture

Abstract

Background: *Bacillus Calmette Guérin* vaccination has not provided protection against TB in adults. ESAT-6/CFP-10 Mtb recombinant protein fusion as a vaccine candidate can stimulate the body's immune response. Interleukin-17, TNF- α and CD4⁺ play a major role against TB. This study aims to determine that the recombinant protein fusion ESAT-6/CFP-10 Mtb can stimulate TNF- α , IL-17 and CD4⁺ T cells expression in PBMC culture.

Methods: Design of this study is experimental study. Number of research sample per group of 8 subjects. The subjects were healthy, TB contact and TB patients taken their peripheral blood sample and treated with ESAT-6/CFP-10 Mtb recombinant protein fusion. TNF- α CD4⁺ T cells were measured by ELISA. Flow cytometry is used to measure IL-17 and CD4⁺ T cells. As standard protocol research on tuberculosis vaccine, each subject also treated without antigen and with PPD.

Results: There was no significant increase in the administration of ESAT-6/CFP-10 Mtb fusion compared without antigen on TNF- α expression of CD4⁺ ($P=0.202$), expression of IL-17 CD4⁺ ($P=0.994$) and percentage of CD4⁺ T cells ($P=0.183$). ESAT-6/CFP-10 Mtb Fusion was able to stimulate expression of TNF- α CD4⁺ in healthy subjects (29.91 ± 1.23 pg/ml), TB contact (32.21 ± 4.02 pg/ml) and TB patients (33.35 ± 8.41 pg/ml). Expression IL-17 CD4⁺ in healthy subjects ($33.24 \pm 39.01\%$), TB contact ($23.88 \pm 21\%$) and TB patients ($51.93 \pm 36\%$). CD4⁺ T cell expression in healthy subjects $30.64 \pm 7.63\%$, TB contact $24.58 \pm 5.24\%$ and TB patients ($40.73 \pm 2.63\%$).

Conclusions: ESAT-6/CFP-10 Mtb recombinant proteins fusion may stimulate the production of TNF- α , IL-17 CD4⁺ and CD4⁺ T cells in all subject. Expression of TNF- α , IL-17 CD4⁺ and CD4⁺ T cells in the healthy group, indicated that the ESAT-6/CFP-10 recombinant protein fusion has the potential as vaccine candidate. (*J Respir Indo*. 2019; 39(3): 160-8)

Key word: ESAT-6/CFP-10 Fusion, IL-17, CD4⁺ T cells, TNF- α , *Mycobacterium tuberculosis*

PENDAHULUAN

Pada tahun 2015 tuberkulosis (TB) menjadi penyebab global utama kematian yang diakibatkan penyakit menular. Terdapat 9,6 juta kasus TB baru dan 1,5 juta kematian akibat TB diperkirakan yang terjadi di seluruh dunia. Berdasarkan *global tuberculosis report* oleh *World Health Organization* (WHO) didapatkan bahwa peringkat Indonesia naik ke peringkat ke-2 setelah India yang sebelumnya peringkat ke-4 dunia dengan 1 juta kasus TB baru pada tahun 2015. Intervensi baru termasuk pengobatan yang lebih singkat dan tidak memiliki efek samping, diagnosis yang lebih baik serta vaksin yang lebih efektif diperlukan untuk mencapai target global mengenai pengurangan 90% insiden TB pada tahun 2035.¹

Vaksinasi adalah intervensi yang paling efektif untuk mengendalikan penyakit menular. Keberhasilan eradikasi cacar, pest dan polio dimungkinkan karena tersedianya vaksin yang sangat efektif. Vaksin *bacillus Calmette-Guérin* (BCG) yang pertama kali diperkenalkan pada tahun 1921, menunjukkan efektivitas yang terbatas dalam mencegah TB paru dan penularan *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) orang dewasa. Target eradikasi TB tahun 2035 akan berhasil jika vaksin yang lebih efektif tersedia pada tahun 2025.²

Komponen antigen yang tidak didapatkan pada vaksin BCG menjadi perhatian terhadap penelitian vaksin TB. Vaksin BCG adalah galur *Mycobacterium bovis* yang dilemahkan. Mahairas dkk pada tahun 1996 berhasil mengidentifikasi *genomic region* yang membedakan Mtb dan BCG serta melaporkan hilangnya *genome region of difference 1* (RD) 1 dan RD3 pada BCG.³

RD1 mengekspresikan sistem Esx-1 dan mengkodekan 2 protein, yaitu *culture filtrate protein of 10 kDa* (CFP-10) dari gen Esx-B dan *early secreted antigenic target protein 6* (ESAT-6) dari gen Esx-A yang merupakan *immunogenic protein*. Protein ESAT-6 dan CFP-10 pada Mtb diidentifikasi pada tahun 1991. Maue dkk tahun 2007 dengan dasar tersebut telah menggunakan kombinasi (fusi) protein keduanya dalam penelitian uji hewan dan telah

membuktikan bahwa kombinasi kedua protein tersebut akan saling menguatkan dalam menghindari proses eliminasi awal oleh sistem imun tubuh dan hasil akhirnya akan merangsang respon imun terutama respons imun seluler.^{3,4}

Respons imun terhadap Mtb lebih banyak diperankan oleh sel T dibandingkan dengan sel B. Pada manusia, peran sel T *cluster of differentiation 4* (CD4⁺) menjadi perhatian pada pasien HIV karena terdapat penurunan jumlah sel T CD4⁺ namun risiko infeksi Mtb meningkatkan. Fungsi utama sel T CD4⁺ adalah menghasilkan sitokin tipe 1.⁵

Sel T *helper* tipe 1 (Th1) polifungsional yang secara simultan menghasilkan interferon gamma (IFN- γ), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan interleukin-2 (IL-2) bermanfaat dalam mengendalikan infeksi Mtb. Sel CD4⁺ Th1 mengaktifkan fungsi efektor pada makrofag yang mengendalikan Mtb intraselular sebagai perlindungan terhadap Mtb. Sitokin TNF- α memiliki peran awal dalam proses pengendalian infeksi TB yang bekerja pada berbagai sel. Sitokin ini bekerja bersinergi dengan IFN- γ yang merangsang produksi *reactive nitrogen intermediates* (RNI) yang memediasi fungsi tuberkulostatik dari makrofag. Sitokin TNF- α juga merangsang migrasi sel imun ke tempat infeksi dan berkontribusi terhadap pembentukan granuloma, yang mampu mengendalikan perkembangan penyakit.⁶

Beberapa penelitian melaporkan peranan sel T *helper 17* (Th17) pada respon imun terhadap infeksi Mtb. Sel Th17 yang mampu menghasilkan interleukin-17 (IL-17), terlibat dalam perlindungan kekebalan terhadap Mtb terutama karena efek sitokin ini dalam menarik dan mengaktifkan neutrofil.⁵ Sel Th17 telah terlibat dalam perlindungan terhadap TB pada tahap awal karena kapasitas mereka untuk merekrut limfosit, monosit dan Th1 ke lokasi pembentukan granuloma.⁶

Penelitian sebelumnya oleh Setyobudi dkk tahun 2014 dengan antigen protein 38 kd Mtb galur Indonesia sebagai kandidat vaksin menunjukkan hasil peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi IL-2 dan penurunan anti inflamasi IL-4. Sebagai kelanjutan untuk membandingkan dengan protein Ag Mtb yang

sudah ada kami menguji protein rekombinan fusi ESAT6/CFP10 Mtb yang dihasilkan oleh Pusat Biomedis Litbangkes Kemenkes RI dalam menginduksi respons imun seluler berdasarkan produksi sitokin TNF- α dan IL-17 CD4⁺ dan sel T CD4⁺. Penelitian ini juga akan menjadi dasar uji vaksin tahap berikutnya berupa uji klinis dengan hewan coba.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *true experimental laboratory* yang akan menguji protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 Mtb galur Indonesia pada kultur *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) pasien TB, kontak TB, dan sehat untuk kemudian diukur ekspresi TNF- α , IL-17 CD4⁺ dan sel T CD4⁺. Pengukuran TNF- α dilakukan dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) sedangkan pengukuran IL-17 CD4⁺ dan sel T CD4⁺ dilakukan dengan *flow cytometry*.

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit (RS) Syaiful Anwar Malang dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, mulai 1 Juli – 31 Agustus 2017. Subjek penelitian dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu orang sehat, pasien TB dan kontak TB (keluarga pasien TB serta dokter dan paramedis) di lingkungan RS Syaiful Anwar Malang yang memenuhi kriteria inklusi.

Jumlah subjek penelitian untuk setiap kelompok sebesar 8 subjek. Masing-masing kelompok diberi 3 perlakuan, yaitu pemberian antigen protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 Mtb 2 μ g/ml, antigen *purified protein derivative* (PPD) 2 μ g/ml dan tanpa pemberian antigen sebagai prosedur pada penelitian vaksin TB. Kultur PBMC diinkubasi selama 2 hari setelah diberi perlakuan dan kemudian diukur konsentrasi TNF- α CD4⁺, presentase IL-17 CD4⁺ dan sel T CD4⁺. Hasilnya akan dianalisis dengan *one-way analysis of variance* (ANOVA).

HASIL

Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1 pada penelitian ini didapatkan jumlah

laki-laki lebih banyak pada kelompok pasien TB dengan jumlah laki-laki 6 subjek dan perempuan 2 subjek. Jumlah subjek laki-laki pada kelompok kontak TB sama dengan perempuan sedangkan jenis kelamin perempuan lebih banyak daripada laki-laki pada kelompok pasien sehat dengan jumlah laki-laki 2 subjek dan perempuan 6 subjek. Berdasarkan usia didapatkan subjek penelitian pada usia 21–50 tahun baik pada semua kelompok subjek.

Indek masa tubuh (IMT) paling banyak pada subjek kelompok pasien TB adalah IMT <18,5 yaitu 5 subjek sedangkan 2 subjek lainnya memiliki IMT antara 18,5-23. Pada kelompok kontak TB dan kelompok sehat hampir semua subjek memiliki IMT >18,5. Sebagian besar subjek penelitian memiliki skar BCG kecuali pada 2 subjek penelitian pada kelompok pasien TB tidak memiliki skar BCG. Pemeriksaan Mantoux didapatkan pada seluruh subjek kelompok pasien TB dan kontak TB.

Tabel 1 Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik		Pasien TB (n=8)	Kontak TB (n=8)	Sehat (n=8)
Usia (tahun)	< 20	1	0	0
	21 - 30	2	3	4
	31 - 40	1	4	4
	41 - 50	4	1	0
IMT (kg/m ²)	< 18.5	5	1	0
	18.5 - 23	2	2	6
	> 23	1	5	2
Riwayat merokok	Merokok	6	0	0
	Tidak	2	8	8
Jenis kelamin	Laki-laki	6	4	2
	Perempuan	2	4	6
Skar BCG (+)		6	8	8
Mantoux		8	8	0
Gejala klinis	Batuk	8	-	-
	Batuk darah	2	-	-
	Sesak	1	-	-
	Nyeri Dada	1	-	-
	Demam	7	-	-
	Keringat Malam	6	-	-
	Penurunan BB	5	-	-
Foto toraks	Minimal	0	N	N
	Moderate	2		
	Far advanced	6		
BTA	+1	3	(-)	(-)
	+2	3		
	+3	2		
TCM	Detected Low	3	-	-
	Detected Med	3		
	Detected High	2		

Ket: IMT=indeks massa tubuh; BCG=*Bacillus Calmette–Guérin*; BB=berat badan; BTA=basil tahan asam; TCM=tes cepat molekuler.

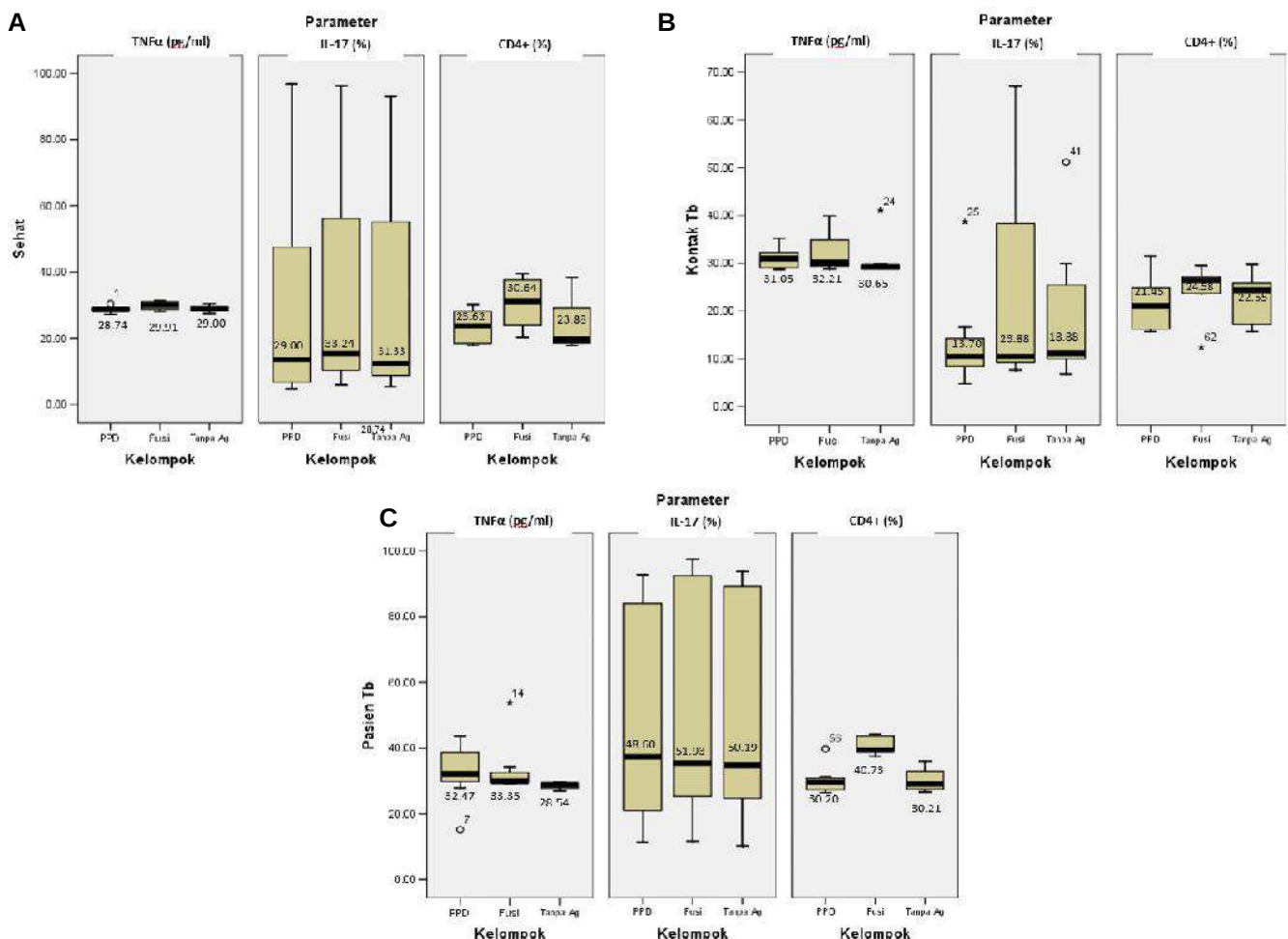
Gejala klinis hanya didapatkan pada kelompok pasien TB yang merupakan gejala pernapasan dan sistemik yang sering terjadi pada penderita TB. Batuk merupakan gejala yang paling banyak menyertai penyakit TB dan pada penelitian ini didapatkan pada seluruh subjek kelompok pasien TB. Keluhan demam terdapat pada 7 subjek, keringat malam 6 subjek dan penurunan berat badan 5 subjek. Beberapa pasien juga mengeluhkan batuk darah yaitu sebanyak 2 subjek, sesak napas dan nyeri dada masing-masing 1 subjek.

Pada gambaran foto toraks paling banyak didapatkan gambaran paru far advanced lesion yaitu sebanyak 6 dari 8 subjek pasien TB dan tidak didapatkan minimal lesion pada subjek pasien TB. Hasil pemeriksaan sputum basil tahan asam (BTA) pada seluruh subjek kelompok pasien TB didapatkan hasil positif (+) sesuai dengan syarat dalam kelompok pasien TB. BTA +1 dan +2 didapatkan pada masing

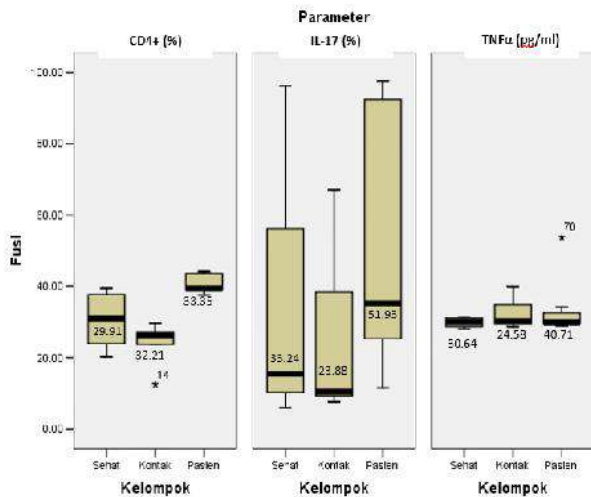
masing 3 subjek, BTA +3 didapatkan pada 2 orang pasien.

Pada Gambar 1 menunjukkan bahwa parameter TNF- α , IL-17 dan Sel T CD4 $^{+}$ kelompok fusi ESAT6/CFP10 yang diberikan kepada kelompok sehat, kontak TB maupun pasien TB memiliki hasil yang lebih besar dibandingkan tanpa pemberian antigen atau dengan pemberian PPD.

Pada Gambar 2 menunjukkan hasil pemeriksaan ekspresi TNF- α , IL-17 dan sel T CD4 $^{+}$ akibat respons terhadap antigen rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10. Protein rekombinan fusi ESAT6/CFP10 dapat memberikan ekspresi sel T CD4 $^{+}$ pada kelompok sehat, kontak TB dan pasien TB. Nilai ekspresi tertinggi pada kelompok pasien TB yaitu 40,73. Selain ekspresi terhadap sel T CD4 $^{+}$, pemberian protein rekombinan fusi ESAT6/CFP10 juga menghasilkan ekspresi sitokin TNF- α dan IL-17 CD4 $^{+}$.



Gambar 1. Perbandingan hasil ekspresi TNF- α , IL-17 dan sel T CD4 $^{+}$ dengan perlakuan tanpa antigen, dengan pemberian antigen PPD dan antigen fusi ESAT6/CFP10 pada kelompok sehat (A), pada kelompok kontak TB (B), pada kelompok pasien TB (C).



Gambar 2. Hasil ekspresi TNF- α , IL-17 CD4⁺ dan sel T CD4⁺ pada pemberian antigen protein rekombinan fusi ESAT6/ CFP10.

PEMBAHASAN

Karakteristik jenis kelamin laki-laki (n=6) lebih banyak daripada perempuan (n=2) pada kelompok pasien TB. Hal ini sesuai dengan data terbaru dari *global tuberculosis report 2016* WHO dan Data Profil Kesehatan Indonesia tahun 2016^{1,7}. Data tersebut menunjukkan laki-laki lebih rentan menderita TB dibandingkan dengan wanita terutama pada saat dewasa. Salah satu faktor risikonya adalah kebiasaan merokok dan minum alkohol pada laki-laki mengakibatkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi TB. Peranan hormon testosteron pada laki-laki dan estrogen pada wanita yang mempengaruhi respons imun seluler antara lain sel B, sel T, neutrofil, sel dendrit dan makrofag terhadap antigen.⁸

Sebanyak 6 subjek pada kelompok pasien TB memiliki IMT <18 rendah sedangkan pada kelompok sehat dan kontak TB tidak ada yang memiliki IMT <18. Keadaan IMT rendah menunjukkan prognosis yang buruk dan dapat meningkat risiko kematian. Hilangnya massa tubuh merupakan indikasi malnutrisi yang dapat memperberat tingkat keparahan penyakit TB dan mempengaruhi proses respons imun terhadap TB.⁹

Skar BCG pada pasien TB menunjukkan pasien sudah pernah diimunisasi BCG. Pada kelompok pasien TB yang memiliki skar BCG sebanyak 6 subjek. Hal ini menunjukkan vaksinasi

BCG tidak menyebabkan kekebalan terhadap infeksi TB. Beberapa literatur menyebutkan beberapa penyebab kegagalan BCG dalam memberikan perlindungan pada dewasa terhadap paparan kuman Mtb terutama pada daerah endemis, antara lain karena hilangnya lokus Esx-1 pada genome RD1 yang bersifat imunodominan, paparan *ultraviolet*, infeksi cacing, reaksi silang dengan *Mycobacterium other than tuberculosis* (MOTT) dan perubahan genetik dari BCG.^{2,10,11}

Kelompok subjek sehat didapatkan hasil ekspresi yang lebih tinggi pada pemberian antigen protein fusi ESAT-6/CFP-10 dibandingkan dengan tanpa antigen dan PPD. Hal ini menunjukkan bahwa protein fusi ESAT-6/CFP-10 mampu menginduksi sistem imun seluler pada subjek yang belum pernah terpapar antigen Mtb sebelumnya. Protein fusi ESAT-6/CFP-10 berasal dari ekspresi lokus Esx-1 (Esx-B dan Esx-A) yang ditranskripsikan sebagai *operon* tunggal berupa protein yang masing-masing membentuk kompleks heterodimerik 1:1. CFP-10/ESAT-6 disekresikan pada tahap awal infeksi Mtb dan menyebabkan respons imun seluler dan humoral yang kuat.^{12,13,14,15}

Pada kelompok subjek sehat pada penelitian kami didapatkan peningkatan ekspresi baik pada TNF- α , IL-17 CD4⁺ atau pada sel T CD4⁺ sendiri oleh rangsangan rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10. Peningkatan ini meskipun tidak bermakna menunjukkan hasil yang sama pada rangsangan oleh paparan Mtb. Pada tahap awal infeksi TB terjadi respons alamiah tubuh pada 2-3 minggu pertama terpaparan kuman Mtb.^{12,13,14,15}

Pada kontak TB berarti subjek pernah terpapar terhadap kuman Mtb dan telah memiliki memori sel T spesifik Mtb. Pada penelitian kami menunjukkan hasil ekspresi TNF- α , IL-17 CD4⁺ dan Sel T CD4⁺ yang meningkat pada paparan antigen protein fusi ESAT-6/CFP-10 dibandingkan tanpa antigen dan PPD. Adanya *cross reaction* antara sel T CD4⁺ spesifik Mtb dan antigen protein fusi ESAT-6/CFP-10 menyebabkan peningkatan ekspresi berbagai sitokin proinflamasi. Induksi sel memori seperti sel T memori yang memiliki jumlah dan durasi yang cukup dengan

pemberian vaksin terhadap patogen intraselular telah terbukti merupakan tantangan besar bagi pengembangan vaksin ajuvan subunit baru. Karena belum adanya vaksin yang disetujui untuk penggunaan pada manusia yang mampu mempromosikan respon imunitas seluler yang dimediasi Th1, pengembangan vaksin subunit modern telah menjadi tantangan yang sangat penting sampai saat ini dalam upaya pemberantasan penyakit TB.^{16,17}

Pada subjek kontak TB memiliki hasil yang sama dengan subjek sehat berupa peningkatan ekspresi TNF- α , IL-17 CD4 $^{+}$ dan sel T CD4 $^{+}$. Subjek kontak menunjukkan paparan Mtb di masa lalu dan menunjukkan imunitas yang baik. Pemberian rekombinan fusi ESAT-6 dan CFP-10 mempertahankan jumlah dan kualitas sel T memori melalui perangsangan ulang antigen spesifik sel T.^{3,17}

Antigen Mtb dan ESAT-6 memiliki sel T spesifik yang sama. Respon imunitas yang adekuat pada imunitas bawaan dan adaptif memberikan hasil berupa infeksi TB laten akibat rangsangan awal oleh kuman Mtb. Proteksi yang baik jika dapat menginduksi memori sel T spesifik ditunjukkan melalui ekspresi multipel sitokin dalam hal ini yang bersifat proinflamasi seperti TNF- α dan IL-17.^{3,17}

Rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 selain sebagai kandidat vaksin baru baik primer dengan mengembalikan imunogenitas pada BCG (rBCG) atau sebagai vaksin subunit serta dapat *booster* pada subjek yang telah divaksinasi sebelumnya. Kandidat vaksin yang baru diharapkan dapat mempertahankan jumlah sel T memori dalam waktu yang lama dan kualitas yang baik dalam arti mampu mengekspresikan sel T multifungsional pada paparan Mtb.^{3,17}

Peningkatan ekspresi TNF- α , IL-17 CD4 $^{+}$ dan sel T CD4 $^{+}$ juga didapatkan pada pasien TB setelah diberikan dengan antigen ESAT-6/CFP-10. Salah satu penelitian memberikan analisis rinci tentang fenotip dan frekuensi sel penghasil sitokin pada penyakit TB. Penelitian oleh Sutherland dkk

menunjukkan bahwa jumlah sel limfosit T spesifik MTb yang menghasilkan beberapa sitokin atau TNF- α saja secara signifikan lebih tinggi pada subjek dengan penyakit TB aktif, dibandingkan dengan subjek kontak TB. Profil seluler ini dikaitkan dengan sekresi respons sitokin sel Th1 yang dominan dan produksi IL-17 pada kasus TB dibandingkan dengan kontak TB. Peningkatan ini menunjukkan proses dari progresifitas dari penyakit TB yang masih berlangsung. Pada penelitian yang lain menunjukkan penurunan respon sitokin setelah pemberian obat anti TB dan perbaikan dari gejala klinis TB.¹⁸

Meskipun Vaksin TB berbasis ESAT-6 masih jauh dari implementasi dalam program vaksin, namun dalam pengembangannya ESAT-6 dan CFP-10 telah dieksplorasi secara luas perannya sebagai antigen dalam merangsang terbentuknya imunitas seluler. Salah satu imunitas yang telah terbukti adalah pelepasan sitokin IFN- γ yang telah digunakan diseluruh dunia dalam mendiagnosis infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. ESAT-6 dan protein pendampingnya CFP10 adalah antigen utama dalam terbentuknya IFN- γ (IGRA). Protein dengan berat molekul rendah ini adalah faktor virulensi penting untuk Mtb, dan antigen yang paling imunodominan sejauh ini telah diidentifikasi.¹⁹

Spesifisitas diagnostik mereka dikaitkan dengan lokalisasi mereka pada *Region of Difference* 1 (RD1) dari genom Mtb, yang pada BCG telah dihilangkan untuk menurunkan virulensi. Selain IFN- γ peran ESAT-6 dan CFP-10 sebagai kandidat vaksin perlu dibuktikan dalam pelepasan sitokin lain yang tidak kalah pentingnya dalam imunitas terhadap TB yaitu TNF- α dan IL-17.¹⁹

TNF α pada pemeriksaan ELISA penelitian kami tidak dapat dibedakan apakah dihasilkan oleh sel T CD4 $^{+}$, makrofag atau sel dendrit. Untuk sitokin IL-17 pada penelitian kami adalah yang dihasilkan oleh sel T CD4 $^{+}$ yang merupakan produsen utama IL-17 melalui Th-17.^{20,21}

Hasil ekspresi oleh rekombinan fusi ESAT-6 dan CFP-10 menunjukkan peningkatan selain berperan terhadap imunitas seluler pada respon adaptif, berperan juga sebagai penghubung antara

respon alamiah dan adaptif. TNF- α dihasilkan terutama oleh sel T CD4 $^{+}$ dan CD8 $^{+}$ berperan utama dalam aktivasi makrofag. Sebagian besar sel tubuh memiliki respon terhadap TNF- α , hal ini yang menyebabkan TNF- α merupakan mediator proinflamasi yang utama.^{20,21}

Selain dihasilkan oleh sel T, TNF- α juga dihasilkan oleh makrofag pada mekanisme respon alamiah melalui aktivasi jalur NFkB, JNK dan p38 dan menginduksi apoptosis. Meher dkk, pemberian CFP-10 menyebabkan ekspresi B7.1 pada permukaan makrofag menyebabkan pelepasan agen antimicrobial NO dan TNF- α dan membantu membunuh mikroba yang telah difagosit.^{20,21}

Penelitian dengan menganalisa respon imun beberapa antigen *Mycobacterium tuberculosis* pada pasien aktif TB yang dilakukan oleh Kassa dkk mendukung penelitian sebelumnya oleh Mattos dkk bahwa peningkatan level sitokin IL-17 dan TNF α secara bersama sama dengan IgG merupakan penanda hayati yang berguna untuk mengidentifikasi TB aktif. Respon peningkatan ini menunjang imunogenitas dari fusi ESAT-6 dan CFP-10 yang dapat menjadi acuan sebagai kandidat vaksin baru.²²

Penelitian lainnya oleh Maue dkk, Uvanova dkk, Olsen dkk, Pym dan Gao dkk menunjukkan fusi ESAT-6 dan CFP-10 merupakan kandidat yang kuat vaksin baru karena menginduksi imunitas sel T secara kuat pada model hewan coba. Tetapi hal ini tidak kalah pentingnya bahwa ESAT-6 dan CFP-10 sebagai faktor virulensi pada proses infeksi TB. ESAT-6 diketahui dapat menghambat APC dengan mengurangi produksi IL-12 oleh makrofag dengan melisiskan sel epitelial dan makrofag dan menyebabkan ketidakstabilan fagolisom menyebabkan bakteri menghindari proses fagosom. Diketahui juga bahwa ESAT-6 produksi IL-10, IL-17 dan TNF- α oleh sel T dari hasil penelitian Samten dkk dan Peng dkk.²²

Sutherland dkk dan Cocciano dkk menunjukkan triple positif sel T CD4 $^{+}$ dalam artian menghasilkan ekspresi 3 sitokin secara bersamaan antara lain IL-2, TNF- α dan IFN- γ secara bersamaan pada pemberian fusi ESAT-6 dan CFP-10 pada

pasien aktif TB yang merupakan tanda replikasi aktif TB dibandingkan pada subjek kontak TB dan sehat. RD1 spesifik bifungsional sel T CD4 $^{+}$ yang menghasilkan TNF- α dan IFN- γ sel T CD4 $^{+}$ lebih tinggi dibandingkan pada kontak TB, hasil yang sama ditunjukkan oleh Day dkk yang jumlahnya akan menurun setelah proses terapi anti Tuberkulosis.^{23,24}

KESIMPULAN

Protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 galur Indonesia dapat menstimulasi ekspresi TNF- α , IL-17 CD4 $^{+}$ dan sel T CD4 $^{+}$ pada subjek sehat, terdapat kontak TB dan penderita TB. Ekspresi sitokin pada subjek sehat menunjukkan bahwa protein rekombinan fusi ESAT-6/CFP-10 berpotensi sebagai kandidat vaksinasi pengganti BCG.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. WHO: Global Tuberculosis Report 2016. Geneva. World Health Organization; 2016.
2. Fletcher HA, Schragerb L. TB Vaccine development and the end TB strategy: importance and current status. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2016;110(4):212–8.
3. Maue AC, Waters WR, Palmer MV, Nonnecke BJ, Minion FC, Brown WC, et al. An ESAT-6: CFP10 DNA vaccine administered in conjunction with *Mycobacterium bovis* BCG confers protection to cattle challenged with virulent *M. bovis*. Vaccine. 2007;25(24):4735-46.
4. Ganguly N, Giang PH, Gupta C, Basu SK, Siddiqui I, Salunke DM, Sharma P. Mycobacterium tuberculosis secretory proteins CFP-10, ESAT-6 and the CFP10:ESAT6 complex inhibit lipopolysaccharide-induced NF-kappaB transactivation by downregulation of reactive oxidative species (ROS) production. Immunol Cell Biol. 2008;86(1):98-106.
5. Li A, Qiao D, Li Q, Zhang X, Lao S, Wu C. Distinct polyfunctional CD4 $^{+}$ T cell responses to

- BCG, ESAT-6 and CFP-10 in tuberculous pleurisy. *Tuberculosis (Edinb)*. 2012;92(1):63-71.
6. Prezzemolo T, Guggino G, La Manna MP, Di Liberto D, Dieli F, Caccamo N. Functional signatures of human CD4 and CD8 T cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol*. 2014;5:1-13.
7. Kemenkes RI. Data dan informasi profil kesehatan Indonesia 2016. Jakarta. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
8. Nhamoyebonde S, Leslie A. Biological differences between the sexes and susceptibility to tuberculosis. *J Infect Dis*. 2014;209(3):100-6.
9. Chang SW, Pan WS, Lozano Beltran D, Oleyda Baldelomar L, Solano MA, Tuero I, et al. Gut hormones, appetite suppression and cachexia in patients with pulmonary TB. *PLoS One*. 2013;8(1):1-7.
10. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PE, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(4):470-80.
11. Gowthaman U, Rai PK, Khan N, Jackson DC, Agrewala JN. Lipidated promiscuous peptides vaccine for tuberculosis-endemic regions. *Trends Mol Med*. 2012;18(10):607-14.
12. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LA, Netea MG, Van Crevel R. Innate immune recognition of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:1-12.
13. Wang X, Barnes PF, Huang F, Alvare, IB, Neuenschwander PF, Sherman DR, et al. Early secreted antigenic target of 6-kDa protein of *Mycobacterium tuberculosis* primes dendritic cells to stimulate Th17 and inhibit Th1 immune responses. *J Immunol*. 2012;189(6):3092-103.
14. Meher AK, Lella R., Sharma C, Arora A. Analysis of complex formation and immune response of CFP-10 and ESAT-6 mutants. *Vaccine*. 2007;25(32): 6098-106
15. Khader SA, Cooper AM. IL-23 and IL-17 in tuberculosis. *Cytokine*. 2008;41(2):79-83.
16. Derrick SC, Yabe IM, Yang A, Sheldon LM. Vaccine-induced antituberculosis protective immunity in mice correlates with the magnitude and quality of multifunctional CD4 T cells. *Vaccine*. 2011;29(16):2902–9.
17. Lindenstrom T, Agger EM, Korsholm KS, Darrah PA, Aagaard C, Seder RA. Tuberculosis subunit vaccination provides long-term protective immunity characterized by multifunctional CD4 memory T cells. *J Immunol*. 2009;182(12):8047–55.
18. Sutherland JS, Adetifa IM, Hill PC, Adegbola RA, Ota MO. Pattern and diversity of cytokine production differentiates between *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease. *Eur J Immunol*. 2009;39(3):723-9.
19. Gonzalez R, Prince O, Cooper A, Khader S. Cytokines and Chemokines in *Mycobacterium Tuberculosis* Infection. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5):1-58.
20. Romero-Adrian TB, Leal_Montiel J, Fernández G, Valecillo A. Role of cytokines and other factors involved in the *Mycobacterium tuberculosis* infection. *World J. Immunol*. 2015;5(1):16-50.
21. Abebe F, Belay M, Legesse M, Mihret A, Franken KS. Association of ESAT-6/CFP-10-induced IFN- γ , TNF- α and IL-10 with clinical tuberculosis: evidence from cohorts of pulmonary tuberculosis patients, household contacts and community controls in an endemic setting. *Clin Exp Immunol*. 2017;189(2):241-9.
22. Lichtner M, Mascia C, Sauzullo I, Mengoni F, Vita S, Marocco R, et al. Multifunctional analysis of CD4 $^{+}$ T-cell response as immune-based model for tuberculosis detection. *J Immunol Res*. 2015;2015:203-5.

23. Petruccioli E, Petrone L, Vanini V, Sampaolesi A, Gualano G, Girardi E, et al. IFN γ /TNF- α specific-cells and effector memory phenotype associate with active tuberculosis. J Infect. 2013;66(6):475-86.

Pengaruh Allopurinol Terhadap Kadar Glutathione Sulfhydryl (GSH), Six Minute Walking Test, dan Skor CAT Pasien PPOK Stabil

Samuel, Suradi, Yusup Subagio Sutanto

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

Abstrak

Latar belakang: Stres oksidatif pada PPOK menyebabkan cedera otot lurik dan memperburuk gejala klinis. Allopurinol sebagai antioksidan dapat mengurangi stres oksidatif sehingga terjadi perbaikan gejala klinis serta kapasitas latihan pada pasien PPOK. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh pemberian allopurinol terhadap kadar GSH, six minute walking test (6MWT), dan skor COPD assessment test (CAT) pasien PPOK stabil.

Metode: Uji klinis dengan pre dan post-test group design pada pasien PPOK stabil grup C dan D dilakukan di poliklinik Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta bulan Januari-Februari 2018 secara purposive sampling. Subjek penelitian dibagi menjadi kelompok perlakuan yang mendapat allopurinol 300 mg/hari selama empat minggu dan kelompok kontrol yang tidak diberikan allopurinol. Kadar GSH, 6MWT, dan skor CAT diukur pada awal dan setelah empat minggu pada kedua kelompok.

Hasil: Total 37 subjek PPOK stabil grup C dan D ikut dalam penelitian ini. Kelompok perlakuan menunjukkan penurunan kadar GSH ($52,58 \pm 38,39$) $\mu\text{g/ml}$ serta skor CAT ($10,37 \pm 4,46$) dan terdapat perbedaan bermakna dibanding kontrol ($P < 0,005$). Kelompok perlakuan mengalami peningkatan 6MWT secara bermakna ($P = 0,005$) dibandingkan kelompok kontrol ($P = 0,109$) tetapi perbedaan peningkatan ini tidak bermakna dengan $P = 0,057$.

Kesimpulan: Pemberian allopurinol dapat menurunkan kadar GSH, meningkatkan hasil 6MWT, dan menurunkan skor CAT pasien PPOK stabil grup C dan D. (*J Respir Indo*. 2019; 39(3): 169-79)

Kata kunci: PPOK, allopurinol, GSH, 6MWT, CAT

The Effects of Allopurinol on Glutathione Sulfhydryl (GSH) Serum Level, Six Minute Walking Test, and CAT Score of COPD Patients

Abstract

Background: Stress oxidative in COPD impairs striated muscle thus worsening COPD symptoms. Allopurinol as antioxidant reduces stress oxidative so it can improve exercise capacity and clinical symptoms. The aims of this study were to analyze the effects of allopurinol on GSH serum level, six minute walking test (6MWT), and COPD assessment test (CAT) score of COPD patients.

Methods: This study was a pre and post test clinical trial held in pulmonology outpatient clinic in Dr. Moewardi General Hospital Surakarta from January to February 2018 using purposive sampling. The COPD group C and D patients were categorized as intervention group which received allopurinol 300 mg/day for 4 weeks and control group which did not receive allopurinol. Glutathione sulfhydryl serum level, 6MWT, and CAT score were measured at baseline and after 4 weeks in both groups.

Results: A total of 37 stable COPD group C and D patients were included in this study. The intervention group showed decreased GSH level ($52,58 \pm 38,39$) $\mu\text{g/ml}$ and CAT score ($10,37 \pm 4,46$) which were statistically significant compared to control group ($P < 0,005$). The intervention group also showed significant increased of 6MWT ($P = 0,005$) while control group showed no significant increased ($P = 0,109$) however the 6MWT differences in both groups were not significant with $P = 0,057$.

Conclusion: Allopurinol decreased GSH serum level, increased 6MWT, and decreased CAT score of stable COPD group C and D patients. (*J Respir Indo*. 2019; 39(3): 169-79)

Keywords: COPD, allopurinol, GSH, CAT

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit paru dengan prevalensi yang semakin lama semakin meningkat akibat peningkatan paparan gas berbahaya serta usia harapan hidup yang semakin panjang. Asap rokok atau gas berbahaya merupakan penyebab utama PPOK. Populasi laki-laki, perokok, dan usia lebih dari 40 tahun lebih sering menderita PPOK. Prevalensi PPOK secara global menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2012 sebesar 11,7%. Angka prevalensi PPOK di Indonesia pada tahun 2012 sebesar 4,5% dan diperkirakan akan terus meningkat setiap tahunnya.¹⁻³

Tujuan yang ingin dicapai dalam penatalaksanaan pasien PPOK stabil adalah mencegah progresivitas penyakit, mengobati eksaserbasi, mengurangi gejala sesak, memperbaiki kapasitas latihan, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi mortalitas. Terapi standar medikamentosa yang sudah ada selama ini belum mampu sepenuhnya mencapai tujuan tersebut karena hanya menggunakan bronkodilator serta anti-inflamasi saja dan belum mencakup keseluruhan proses patogenesis PPOK. Penelitian untuk mengetahui efektivitas pemberian terapi tambahan pada terapi standar PPOK saat ini telah banyak dilakukan dengan tujuan untuk menghentikan progresivitas penyakit secara efektif. Pemberian antioksidan sebagai terapi tambahan pada PPOK diharapkan mampu meningkatkan efektivitas tatalaksana PPOK stabil.^{1,4,5}

Stres oksidatif, inflamasi, ketidakseimbangan protease dengan antiprotease dan apoptosis merupakan proses yang mendasari terjadinya kerusakan saluran napas serta paru yang *irreversible* pada PPOK. Sumber oksidan dapat berasal dari selular yaitu respirasi mitokondrial, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen* (NADPH) *oxidase*, *xanthine oxidase* (XO) dan dari lingkungan yaitu asap rokok, gas berbahaya, atau polusi udara. *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang terbentuk menyebabkan kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA), lipid, protein, serta memediasi proses

inflamasi yang menyebabkan kerusakan struktur saluran napas sehingga menimbulkan obstruksi saluran napas dan sesak napas.^{2,6,7}

Hypoxanthine terbentuk saat pemecahan *adenosine triphosphate* (ATP) akibat kontraksi otot lurik saat beraktivitas. Enzim XO berfungsi mengubah *hypoxanthine* menjadi *xanthine* kemudian mengubahnya menjadi asam urat melalui proses oksidasi dengan melepaskan ROS dan diubah menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) yang menyebabkan terjadinya disfungsi endotel dan cedera jaringan otot. Oksidan yang terbentuk dinetralkan oleh antioksidan endogen dalam tubuh yaitu *Glutathione sulfhydryl* (GSH) yang berasal dari hepar dan akan berikatan dengan ROS membentuk *glutathione disulfide* (GSSG). *Glutathione disulfide* merupakan penanda hayati stres oksidatif pada PPOK dan dapat diubah kembali menjadi GSH oleh enzim *glutathione reductase* (GR). Cedera otot lurik akibat ROS dan hipoksemia yang terjadi menyebabkan disfungsi otot diafragma, otot rangka, serta gejala sesak napas. Kualitas hidup pasien PPOK terutama grup C dan D menjadi rendah akibat sesak napas dan disfungsi aktivitas harian yang dapat dinilai dengan kuesioner *chronic obstructive pulmonary disease assessment test* (CAT) dan *six minutes walking test* (6MWT) pada pasien PPOK stabil. Stres oksidatif dapat terus berlangsung pada pasien PPOK terutama bekas perokok akibat pelepasan ROS pada proses inflamasi oleh neutrofil.^{2,5,8-11}

Allopurinol merupakan *xanthine oxidase inhibitor* dan dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada PPOK stabil. Pemberian *allopurinol* sebagai antioksidan dapat mencegah pembentukan ROS yang dapat dilihat melalui kadar GSH serum. Efek antioksidan tersebut diharapkan mengurangi kerusakan morfologi otot sehingga mengurangi kerusakan jaringan otot rangka dan memperbaiki kapasitas latihan pasien PPOK stabil. Dosis yang digunakan sebagai antioksidan adalah 300 miligram (mg) per hari dalam dosis tunggal atau terbagi.^{9,12}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *allopurinol* sebagai regulator stres oksidatif melalui penilaian kadar GSH, 6MWT,

dan skor CAT pasien PPOK stabil grup C dan D. Pasien PPOK stabil grup C dan D tetap mendapatkan tatalaksana standar menurut pedoman *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) 2017. Belum pernah dilakukan penelitian serupa hingga saat ini sejauh pengetahuan peneliti. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan suatu usulan tatalaksana tambahan baru bagi pasien PPOK stabil terutama grup C dan D.

METODE

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *single blind quasi* eksperimental dengan desain *pretest* dan *posttest*. Penelitian dilaksanakan di Poliklinik Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Januari sampai Februari 2018. Populasi penelitian adalah penderita PPOK rawat jalan grup C dan D di Poliklinik Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Januari sampai Februari 2018. Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok perlakuan yang diberikan *allopurinol* 300 mg dosis tunggal selama empat minggu (28 hari) dan kelompok kontrol yang tidak diberikan *allopurinol*.

Penanda hayati serum GSSG belum tersedia di Indonesia sehingga penelitian ini menggunakan serum GSH. Subjek penelitian pada masing-masing grup diperiksa kadar serum GSH, kadar serum asam urat, uji 6MWT, dan skor CAT pada saat awal dan akhir penelitian. Pengukuran kadar GSH dilakukan dengan GSH ELISA Kit dari Elabscience. Sampel darah vena diambil 5 ml. Kadar GSH dan asam urat diukur dengan menggunakan metode enzimatis dengan spektrofotometri. Sampel darah didiamkan selama dua jam pada suhu ruang agar menggumpal kemudian dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 1000x gauge selama 15 menit. Serum yang terbentuk diambil untuk dilakukan pemeriksaan.

Evaluasi efek samping obat dilakukan melalui telepon dan pada saat pasien kontrol di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Seluruh subjek penelitian pada kelompok perlakuan tidak ada yang mengalami efek samping obat yang

berat seperti alergi selama mengikuti penelitian ini dan terjadi penurunan kadar asam urat yang bermakna pada kelompok perlakuan tetapi masih dalam batas normal.

Kriteria inklusi yaitu pasien PPOK stabil grup C dan D yang telah terdiagnosis dan bersedia mengikuti penelitian dengan persetujuan tertulis. Kriteria eksklusi yaitu pasien yang mengalami eksaserbasi akut, menderita infeksi paru dan di luar paru, kelainan ginjal akut dan kronik, *diabetes melitus*, penyakit jantung, kelainan neuromuskuloskeletal, keganasan di paru dan luar paru, perokok aktif, kadar asam urat <4 mg/dl, mengkonsumsi obat *allopurinol*, antioksidan lain yaitu vitamin C dan E, diuretik, *cyclophosphamide*, *probenecid*, dan antikoagulan paling lambat satu minggu sebelum dilakukan penelitian, dan post operasi toraks atau abdomen.

Penentuan sampel penelitian dengan cara *purposive sampling* yaitu dengan teknik pertimbangan yang telah ditetapkan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah sampel yang dibutuhkan sesuai perhitungan rumus adalah 14 subjek. Perkiraan jumlah subjek yang tidak dapat meneruskan penelitian adalah 10%, sehingga jumlah sampel dari rumus diatas ditambah 10% dari 14 yaitu 1,4 dibulatkan menjadi 1 tambahan. Total jumlah subjek penelitian untuk masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol yaitu minimal 15 sampel.

Data terbagi atas data nominal (kategorikal) dan data numerik kemudian dibandingkan antara kelompok perlakuan dan kontrol untuk mengetahui normalitas distribusi setelah itu ditentukan uji statistik yang akan digunakan. Variabel karakteristik yang bersifat kualitatif dengan data nominal (kategorikal) yaitu jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, status merokok, dan grup PPOK dilakukan uji beda dengan uji *Chi Square* atau uji *Fisher's Exact*. Variabel karakteristik yang bersifat kuantitatif dengan data numerik yaitu umur, berat badan, tinggi badan, IMT, eksaserbasi per tahun, dan kadar asam urat disajikan dengan menggunakan *mean* (rata-rata) $\pm$ *standard deviation* (simpangan baku) setelah diuji normalitas dengan

uji *Shapiro-Wilk*. Penelitian ini telah dinyatakan layak etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi/Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

HASIL

Penelitian ini melibatkan 38 subjek pasien PPOK stabil grup C dan D yang bersedia mengikuti penelitian. Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok yaitu 19 orang di kelompok perlakuan dan 19 orang di kelompok kontrol. Satu orang subjek penelitian pada kelompok kontrol mengalami kecelakaan lalu lintas dan mengundurkan diri sehingga tidak melanjutkan penelitian ini. Jumlah total subjek penelitian yang masuk kriteria inklusi dan dapat mengikuti penelitian ini sampai selesai sebanyak 37 orang yaitu 19 orang di kelompok perlakuan dan 18 orang di kelompok kontrol. Subjek penelitian mendapat terapi PPOK rutin sesuai GOLD 2017 yang biasa diterima oleh pasien sebelum penelitian ini yaitu kombinasi LAMA + LABA + ICS sebesar 89,5% pada kelompok perlakuan dan 72,2% pada kelompok kontrol, sedangkan selebihnya mendapat kombinasi LABA + ICS saja sebesar 10,5% pada kelompok perlakuan dan 27,8% pada kelompok kontrol.

Karakteristik dasar pada penelitian adalah umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, berat badan, tinggi badan, indeks masa tubuh (IMT), status merokok, eksaserbasi per tahun, dan grup PPOK. Variabel umur, berat badan, tinggi badan, IMT, dan asam urat berdistribusi normal sehingga uji homogenitas dilakukan dengan menggunakan uji beda *t independent* atau tidak berpasangan sementara variabel eksaserbasi per tahun memiliki distribusi yang tidak normal sehingga uji homogenitas dilakukan dengan uji *Mann-Whitney*.

Data karakteristik jenis kelamin diperoleh pasien laki-laki pada kelompok perlakuan sebanyak 16 orang (84,2%) dan kelompok kontrol sebanyak 15 orang (83,3%). Pasien dengan jenis kelamin perempuan pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol masing-masing sebanyak 3 orang (15,8% dan 16,7%). Rerata umur subjek penelitian

pada kelompok perlakuan adalah sebesar $65,32 \pm 5,99$ tahun sedangkan kelompok kontrol sebesar $65,83 \pm 7,51$ tahun dan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok. Pendidikan subjek penelitian sebagian besar adalah sekolah dasar (SD) sedangkan pekerjaan subjek penelitian pada kelompok perlakuan sebagian besar adalah swasta dan tidak ditemukan perbedaan yang bermakna untuk variabel pendidikan dan pekerjaan pada kedua kelompok dengan nilai $P=0,479$ untuk pendidikan dan $P=0,484$ untuk pekerjaan.

Status merokok dibagi menjadi perokok dan tidak merokok. Kategori perokok dibagi berdasarkan indeks *Brinkmann* (IB) ringan, sedang, dan berat secara berurutan dengan nilai $P=0,537$ yang berarti tidak ada perbedaan bermakna di antara kedua kelompok. Adapun kategori PPOK grup C pada kelompok perlakuan sebanyak 3 orang (15,8%) dan kelompok kontrol sebanyak 5 orang (27,8%) sedangkan PPOK grup D sebagian besar terdapat pada kelompok perlakuan yaitu 16 orang (84,2%) dan kelompok kontrol sebanyak 13 orang (72,2%) tetapi nilai $P=0,314$ sehingga tidak terdapat perbedaan bermakna grup PPOK pada kedua kelompok.

Besar rerata kadar asam urat pada kedua kelompok tidak menunjukkan terdapat perbedaan bermakna dengan nilai $P=0,642$. Kadar asam urat pada kelompok perlakuan setelah diberi *allopurinol* kadarnya menurun secara bermakna. Perbedaan penurunan kadar asam urat antara kedua kelompok menunjukkan bahwa pada subjek kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar $1,46 \pm 1,31$ mg/dl sedangkan pada subjek kelompok kontrol sebesar $0,00 \pm 0,97$ mg/dl dengan nilai $P=0,000$. Penurunan kadar asam urat pada kelompok perlakuan masih dalam batas normal kadar asam urat yaitu antara 2,4 sampai 6,1 mg/dl. Rerata jumlah eksaserbasi per tahun pada kelompok perlakuan adalah $1,58 \pm 0,69$ kali sedangkan pada kelompok kontrol adalah $1,50 \pm 0,79$ kali tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna pada kedua kelompok ($P=0,620$).

Data karakteristik subjek dan variabel penelitian antara kedua kelompok baik data kualitatif

maupun kuantitatif memiliki nilai $P > 0,05$ dengan demikian dapat dinyatakan bahwa data karakteristik subjek penelitian antara kedua kelompok secara statistik homogen. Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok		P
	Perlakuan (n = 19)	Kontrol (n = 18)	
Jenis Kelamin ³			
Lak-laki	16(84,2%)	15(83,3%)	0,942
Perempuan	3(15,8%)	3(16,7%)	
Umur ¹	65,32±5,99	65,83±7,51	0,968
Pendidikan ³			
Tidak Sekolah	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0,479
SD	10 (52,6%)	7 (38,9%)	
SLTP	3 (15,8%)	3 (16,7%)	
SMA/STM	5 (26,3%)	5 (27,8%)	
D2	0 (0,0%)	2 (11,1%)	
D3	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
Pekerjaan ³			
Tentara/Polri	2 (10,5%)	1 (5,6%)	0,484
PNS	2 (10,5%)	2 (11,1%)	
Guru	0 (0,00%)	1 (5,6%)	
Swasta	6 (31,6%)	2 (11,1%)	
Buruh	2 (10,5%)	6 (33,3%)	
Petani	2(10,5%)	2(11,1%)	0,065
Ibu RT	3(15,8%)	2(11,1%)	
Satpam	0(0,00%)	1(5,6%)	
Bidan	0(0,00%)	1(5,6%)	
Perangkat Desa	1(5,3%)	0(0,00%)	
Tukang Becak	1(5,3%)	0(0,00%)	
BB ¹	52,16±11,35	53,39±11,34	0,320
TB ¹	159,42±6,35	161,56±4,69	0,132
IMT ¹	20,60±4,81	20,53±4,59	0,642
Asam Urat ¹	5,48±1,11	5,21±1,41	
Status Merokok ³			
Perokok			0,537
IB Ringan	1(5,3%)	0(0,0%)	
IB Sedang	9(47,4%)	6(33,3%)	
IB Berat	6(31,6%)	9(50%)	
Tidak merokok	3(15,8%)	3(16,7%)	
Group PPOK ³			
C	3(15,8%)	5(27,8%)	0,314
D	16(84,2%)	13(72,2%)	
Eksaserbasi per tahun ²	1,58±0,69	1,50±0,79	0,620

Ket: ¹ uji beda dengan *independent sample t test*; ² uji beda dengan uji *Mann-Whitney*; ³ uji *chi square*
SD=sekolah dasar; SLTP=sekolah lanjutan tingkat pertama; SMA=sekolah menengah atas; STM=sekolah teknik mesin; D2=diploma dua; D3=diploma tiga; PNS=pegawai negeri sipil; RT=rumah tangga; BB=berat badan; TB=tinggi badan; IMT=indeks massa tubuh; IB=indeks Brinkman; PPOK=penyakit paru obstruktif kronik

Kadar *Glutathione Sulfhydryl* (GSH) antara sebelum (*pre*) dan sesudah (*post*) pada masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol serta perbandingan perubahan kadar GSH antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 2.

Kadar *Glutathione Sulfhydryl* (GSH) sebelum diberi perlakuan (*pre* perlakuan) mempunyai nilai rerata sebesar 97,80±25,64 µg/ml dan setelah diberi *allopurinol* 300 mg selama 4 minggu (*post*

perlakuan) rerata kadarnya menurun sebesar 45,22±23,52 µg/ml dan penurunan kadar GSH ini bermakna dengan $P=0,0001$. Kadar GSH kelompok kontrol sebelum penelitian dengan menggunakan terapi standar (*pre* kontrol) didapatkan nilai rerata 99,19±32,23 µg/ml dan setelah penelitian hanya dengan pemberian terapi standar (*post* kontrol) juga mengalami penurunan dengan nilai rerata 89,85±35,84 µg/ml namun tidak berbeda secara bermakna dengan $P=0,291$.

Perubahan antara kedua kelompok menunjukkan bahwa pada pasien kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar 52,58±38,39 µg/ml dan pada pasien kelompok kontrol sebesar 9,34±36,35 µg/ml. Perbedaan perubahan kadar GSH (*post-pre*) antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik bermakna dengan $P=0,001$.

Tabel 2. Kadar *Glutathione Sulfhydryl* (GSH) *Pre*, *Post*, dan Perbedaan pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol

Kelompok	Kadar <i>Glutathione Sulfhydryl</i> Serum			
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	P	Δ (<i>Post-Pre</i>)
Perlakuan	97,80±25,64	45,22±23,52	0,0001 ¹	-52,58±38,39
Kontrol	99,19±32,23	89,85±35,84	0,291 ¹	-9,34±36,35
P	0,558 ²	0,0001 ²		0,001 ²

Keterangan: ¹ uji beda dengan uji *paired sample t test*
² uji beda dengan uji *Mann Whitney*.

Six-minute walking test antara sebelum (*pre*) dan sesudah (*post*) penelitian pada masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol serta perbandingan perubahan *six-minute walking test* (6MWT) antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. *Six-Minute Walking Test* (6MWT) *Pre*, *Post*, dan Perbedaan pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol

Kelompok	<i>Six-minute walking test</i> (6MWT)			
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	P	Δ (<i>Post-Pre</i>)
Perlakuan	255,05±67,23	265,00±62,08	0,005 ¹	9,95±13,73
Kontrol	227,72±38,42	233,33±38,56	0,109 ¹	5,61±14,08
P	0,141 ²	0,073 ²		0,057 ³

Keterangan: ¹ uji beda dengan *paired sample t test*,
² uji beda dengan *independent sample t test*,
³ uji beda dengan *Mann Whitney*.

Hasil uji 6MWT sebelum diberi perlakuan (*pre* perlakuan) mempunyai nilai rerata sebesar 255,05±67,23 m dan setelah diberi *allopurinol* 300 mg (*post* perlakuan) meningkat dengan rerata sebesar 265,00±62,08 m dengan $P=0,005$ yang berarti mengalami peningkatan jarak secara

bermakna. *Six-minute walking test* kelompok kontrol sebelum penelitian dengan pemberian terapi standar (*pre* kontrol) ditemukan rata-rata $227,72 \pm 38,42$ m dan setelah penelitian (*post* kontrol) meningkat juga dengan nilai rata-rata $233,33 \pm 38,56$ m akan tetapi tidak mengalami peningkatan yang bermakna dengan $P=0,109$.

Perubahan antara kedua kelompok menunjukkan bahwa pada pasien kelompok perlakuan terjadi peningkatan dengan rerata $9,95 \pm 13,73$ m dan pada pasien kelompok kontrol sebesar $5,61 \pm 14,08$ m. Perbedaan perubahan 6MWT (*post-pre*) antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik tidak bermakna dengan nilai $P=0,057$.

Skor CAT antara sebelum (*pre*) dan sesudah (*post*) penelitian pada masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol serta perbandingan perubahan Skor *COPD assessment test* (CAT) antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Skor *COPD assessment test* (CAT) *Pre*, *Post*, dan Perbedaan pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol

Kelompok	Skor <i>COPD assessment test</i> (CAT)			
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P</i>	Δ (<i>Post-Pre</i>)
Perlakuan	$22,53 \pm 7,60$	$12,16 \pm 4,63$	$0,0001^1$	$-10,37 \pm 4,46$
Kontrol	$18,67 \pm 7,38$	$17,50 \pm 7,70$	$0,085^1$	$-1,17 \pm 2,71$
<i>P</i>	$0,118^2$	$0,014^3$		$0,0001^2$

Keterangan: ¹ uji beda dengan uji *paired sample t*,
² uji beda dengan *Mann-Whitney*,
³ uji beda dengan *independent sample t test*.

Skor CAT sebelum diberi perlakuan (*pre* perlakuan) mempunyai nilai rerata sebesar $22,53 \pm 7,60$ dan setelah diberi *allopurinol* 300 mg (*post* perlakuan) rerata skor CAT menurun menjadi $12,16 \pm 4,63$. Penurunan skor CAT pada kelompok perlakuan ini bermakna secara statistik dengan $P=0,0001$. Kelompok kontrol sebelum penelitian dengan hanya menggunakan terapi standar (*pre* kontrol) didapatkan rata-rata skor CAT adalah $18,67 \pm 7,38$ dan setelah penelitian dengan tetap hanya menggunakan terapi standar (*post* kontrol) menunjukkan penurunan nilai rata-rata menjadi $17,50 \pm 7,70$ tetapi penurunan ini tidak bermakna dengan $P=0,085$.

Perubahan antara kedua kelompok menunjukkan bahwa pada subjek kelompok

perlakuan terjadi penurunan skor CAT sebesar $10,37 \pm 4,46$ dan pada kelompok kontrol sebesar $1,17 \pm 2,71$. Perbedaan perubahan Skor CAT (*post-pre*) antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik bermakna dengan $P=0,0001$.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *allopurinol* terhadap kadar GSH, 6MWT, dan skor CAT pada pasien PPOK stabil grup C dan D. *Allopurinol* terbukti dapat berperan sebagai anti stres oksidatif yang dinilai melalui perubahan yang terjadi pada kadar GSH serum. Variabel karakteristik dasar dan variabel penelitian dibandingkan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dengan terlebih dahulu dilakukan uji normalitas distribusi data sebagai dasar pemilihan uji statistik yang akan digunakan.

Data karakteristik dasar subjek penelitian baik data kualitatif maupun data kuantitatif pada kedua kelompok memiliki nilai $P>0,05$ sehingga dapat dinyatakan bahwa karakteristik dasar subjek pada kedua kelompok penelitian ini adalah homogen secara statistik. Jumlah subjek laki-laki lebih banyak bila dibandingkan dengan perempuan pada penelitian ini dan data ini sesuai dengan hasil penelitian terdahulu oleh Raharjo¹³ pada tahun 2017.¹³

Pendidikan dan pekerjaan dapat pula mempengaruhi terjadinya PPOK. Tingkat pendidikan yang rendah berhubungan dengan rendahnya pengetahuan terhadap bahaya merokok, asap rokok, dan paparan partikel atau gas berbahaya lainnya terhadap kesehatan terutama kesehatan paru. Subjek penelitian ini sebagian besar memiliki tingkat pendidikan yang masih rendah yaitu SD pada kelompok perlakuan 10 orang (52,6%) sedangkan kelompok kontrol 7 orang (38,9%) dan memiliki kesamaan dengan penelitian oleh Widyastuti¹⁴ tahun 2017 yaitu 10 orang (55,6%) pada kelompok pedometer (perlakuan) dan 12 orang (66,7%) pada kelompok *treadmill* (kontrol).¹⁴

Mayoritas pekerjaan subjek penelitian pada kelompok perlakuan adalah swasta baik sebagai

pegawai maupun wiraswasta sedangkan kelompok kontrol adalah buruh. Riwayat pekerjaan memberikan gambaran status sosio ekonomi seseorang. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases* menyatakan bahwa sosio ekonomi rendah merupakan faktor risiko PPOK. Hubungan sosio ekonomi yang rendah dengan risiko terjadinya PPOK belum dapat dipahami dengan jelas, diduga hal tersebut berhubungan dengan paparan polutan diluar dan didalam ruangan, keramaian, nutrisi yang buruk, infeksi dan faktor lainnya yang berhubungan dengan sosio ekonomi.¹

Rerata usia subjek penelitian ini adalah 65,32 tahun pada kelompok perlakuan dan 65,83 tahun pada kelompok kontrol, sedikit lebih tua bila dibandingkan dengan penelitian Mustadi¹⁵ pada tahun 2016 dengan rerata usia subjek pada kelompok perlakuan adalah 63,80 tahun dan 64,13 tahun untuk kontrol. Berat badan dan IMT kedua kelompok didapatkan tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok dengan $P=0,065$ dan $P=0,132$ secara berurutan. Rerata tinggi badan subjek pada kedua kelompok juga tidak berbeda bermakna ($P=0,320$) yaitu 159,42 cm untuk kelompok perlakuan dan 161,56 cm untuk kelompok kontrol.¹⁵

Status merokok subjek penelitian ini sama antara kelompok perlakuan dan kontrol yaitu di atas 80% adalah perokok. Paparan asap rokok subjek penelitian diklasifikasikan sesuai dengan IB dan sebagian besar berada pada kategori sedang yaitu 47,4% pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol berada pada kategori berat sebesar 50%. Kebiasaan merokok yang masih tinggi merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi peningkatan kejadian PPOK.³

Pengelompokan grup PPOK berdasarkan GOLD tidak menunjukan perbedaan bermakna antara kedua kelompok dengan sebagian besar berada pada grup D yaitu 84,2% untuk kelompok perlakuan dan 72,2% kelompok kontrol. Rerata kadar asam urat serum pada kelompok perlakuan dan kontrol kurang lebih sama dan tidak berbeda secara bermakna yaitu secara berurutan 5,48 mg/dl

dan 5,21 mg/dl. Hasil uji homogenitas data karakteristik dasar subjek dan variabel penelitian pada kedua kelompok menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna maka kedua kelompok dapat dinyatakan homogen secara statistik dan layak untuk diuji perbandingan variabel yang akan diteliti.

Glutathione sulfhydryl merupakan molekul thiol yang memiliki berat molekul yang rendah dan berfungsi sebagai antioksidan endogen. Fungsi antioksidan GSH terdapat pada ikatan *sulfhydryl cysteine* yang terjadi ketika *glutamine* berikatan dengan *cysteine*. Gugus *sulfhydryl* akan mengalami oksidasi ketika GSH bereaksi dengan ROS antara lain H_2O_2 sehingga terbentuk H_2O dan *glutathione disulfide* (GSSG) yang merupakan gabungan dua molekul GSH melalui gugus *sulfhydryl* yang teroksidasi menjadi jembatan *disulfide* dengan bantuan enzim *glutathione peroxidase* (GPX). Bentuk GSSG dapat diubah kembali menjadi bentuk GSH dengan bantuan enzim *glutathione reductase* (GSR) dengan menggunakan NADPH sebagai kofaktor. *Glutathione sulfhydryl* plasma berasal dari hepar. Molekul GSH keluar dari hepar dan masuk ke dalam sel dengan bantuan enzim γ *glutamyl transpeptidase*. Organ yang terutama menggunakan GSH produksi dari hepar ini sebagai antioksidan adalah paru, ginjal, dan usus.¹⁶

Kadar normal GSH serum adalah 55–65 $\mu\text{g/ml}$. Kadar GSH awal subjek penelitian ini melebihi kadar normal GSH yaitu $97,80 \pm 25,64 \mu\text{g/ml}$ pada kelompok perlakuan dan $99,19 \pm 32,23 \mu\text{g/ml}$ pada kelompok kontrol yang mungkin disebabkan oleh meningkatnya kadar oksidan di dalam tubuh subjek penelitian. Rasio GSH/GSSG merupakan indikator untuk mengetahui terjadinya stres oksidatif dalam tubuh tetapi kadar GSSG belum dapat diperiksa dalam penelitian ini karena *kit* pemeriksaan belum tersedia.⁹

Hasil akhir penelitian ini menunjukkan bahwa kadar GSH mengalami penurunan secara bermakna pada kelompok perlakuan setelah diberikan *allopurinol* 300 mg per hari selama empat minggu bila dibandingkan kelompok kontrol yaitu $52,58 \pm 38,39 \mu\text{g/ml}$ dan $9,34 \pm 36,35 \mu\text{g/ml}$ secara

berurutan dengan nilai $p=0,001$ yang berarti pemberian *allopurinol* 300 mg menurunkan secara bermakna kadar GSH pada subjek penelitian. *Allopurinol* pada penelitian ini berperan sebagai antioksidan dengan menghambat kerja enzim XO sehingga pembentukan radikal bebas baik RNS maupun ROS endogen tidak terjadi serta mengurangi kerusakan morfologi otot yaitu edema dalam serat otot dan mitokondria. Penelitian Ichinose dkk¹² melaporkan bahwa pemberian *allopurinol* 300 mg/hari sebagai XO *inhibitor* selama empat minggu dapat menekan produksi *peroxynitrite* serta RNS lain.

Penelitian oleh Heunks dkk⁹ mengatakan bahwa pemberian *allopurinol* 300 mg/hari selama dua hari menurunkan terbentuknya GSSG dan MDA akibat kontraksi otot saat beraktivitas. Pemberian *allopurinol* sebagai antioksidan eksogen diperkirakan menyebabkan penurunan produksi GSH sebagai antioksidan endogen sehingga pada penelitian ini didapatkan kadar GSH yang menurun secara bermakna pada subjek di kelompok perlakuan.^{9,10,12} Hal ini membuktikan pemberian *allopurinol* 300 mg/hari selama empat minggu memiliki efek sebagai regulator stres oksidatif yang dapat menurunkan kadar GSH serum pasien PPOK stabil grup C dan D.

Pasien PPOK mengalami penurunan kapasitas latihan akibat pengurangan massa otot, sesak napas, dan obstruksi saluran napas. Uji 6MWT merupakan metode yang paling banyak digunakan pada program rehabilitasi paru karena mudah, murah, praktis, dan sering digunakan sebagai indikator terpercaya dalam menilai kemungkinan suatu modalitas terapi baru dapat memberikan perubahan kapasitas latihan pada pasien PPOK oleh karena itu penelitian ini menggunakan uji 6MWT untuk menilai kapasitas latihan subjek penelitian. Perbedaan jarak tempuh minimal atau *minimal important difference* (MID) yang dapat dikatakan bermakna pada pasien penyakit paru kronik berdasarkan *European Respiratory Society* (ERS) dan *American Thoracic Society* (ATS) *guideline* adalah 30 m.^{17,18}

Pemberian *allopurinol* sebagai antioksidan dapat mengurangi kerusakan morfologi otot yaitu

edema dalam serat otot dan mitokondria sehingga diharapkan dapat mengurangi kerusakan jaringan otot rangka penderita PPOK termasuk otot diafragma sehingga mengurangi gejala sesak napas dan memperbaiki kapasitas latihan pada pasien PPOK stabil. Hasil penelitian ini didapatkan peningkatan kapasitas latihan yang dapat dilihat dari peningkatan nilai uji 6MWT sebesar $9,95 \pm 13,73$ m pada kelompok perlakuan dan bermakna secara statistik ($P=0,005$) sedangkan pada kelompok kontrol terjadi peningkatan tetapi tidak bermakna secara statistik ($P=0,109$). Perbedaan peningkatan nilai uji 6MWT antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut bila diuji secara statistik menunjukkan nilai $P=0,057$. Hasil penelitian ini belum dapat dibandingkan dengan penelitian lain karena sejauh pengetahuan peneliti ini merupakan penelitian pertama yang meneliti tentang pengaruh pemberian *allopurinol* terhadap kapasitas latihan pasien PPOK stabil grup C dan D.

Peningkatan hasil uji 6MWT kelompok perlakuan pada penelitian ini kemungkinan besar dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu pemberian *allopurinol* yang diduga memiliki efek mempengaruhi kerja otot rangka seperti dijelaskan di atas, subjek penelitian ini lebih dominan jenis kelamin laki-laki yang memiliki motivasi tinggi dalam melakukan uji 6MWT, dan juga sudah pernah melakukan uji 6MWT sebelumnya.¹⁹ Penelitian yang paling mendekati kesamaan dengan penelitian ini adalah penelitian pengaruh pemberian *L-Carnitine* sebagai suplemen untuk meningkatkan produksi energi di otot jantung dan otot rangka terhadap hasil uji 6MWT oleh Mustadi¹⁵ pada tahun 2016 yang menunjukkan bahwa pemberian *L-Carnitine* pada pasien PPOK stabil grup A,B,C, dan D dapat meningkatkan hasil uji 6MWT pada kelompok perlakuan secara bermakna secara statistik. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa pemberian *allopurinol* 300 mg/hari selama empat minggu dapat meningkatkan uji 6MWT pada pasien PPOK stabil grup C dan D.

Gejala klinis pasien PPOK stabil merupakan hal yang penting untuk dievaluasi. Perburukan gejala klinis dapat menghambat aktivitas sehari-hari pasien PPOK sehingga akan berdampak pada penurunan

kualitas hidup. Kuesioner CAT merupakan alat ukur kualitas hidup pasien PPOK yang paling sering digunakan karena mudah, cepat, dan telah tervalidasi sehingga penelitian ini menggunakan kuesioner CAT untuk menilai perubahan gejala klinis subjek penelitian pada kedua kelompok. Isi kuesioner CAT mencerminkan kondisi atau gejala klinis pasien PPOK stabil dengan berpedoman pada kriteria GOLD yang menyatakan gejala klinis pasien PPOK termasuk less symptoms apabila skor CAT < 10 dan more symptoms bila ≥ 10 . Nilai skor CAT juga dapat digunakan untuk memperkirakan risiko perburukan penyakit, terjadinya eksaserbasi, depresi, dan mortalitas pasien PPOK. Waktu yang diperlukan untuk mengisi kuesioner CAT sekitar 2-3 menit.^{1,20}

Hasil penelitian ini didapatkan perbaikan gejala klinis subjek penelitian pada kelompok perlakuan yang mendapatkan *allopurinol* 300 mg yang dapat dilihat dari penurunan skor kuesioner CAT. Kelompok perlakuan mengalami penurunan skor CAT sebesar $10,37 \pm 4,46$ sedangkan kelompok kontrol sebesar $1,17 \pm 2,71$. Perbedaan perubahan skor CAT antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik bermakna dengan $P=0,000$ sehingga membuktikan bahwa pemberian *allopurinol* 300 mg berpengaruh menurunkan nilai skor CAT pasien PPOK stabil grup C dan D secara bermakna yang berarti terjadi perbaikan kondisi atau gejala klinis pasien. Hasil penelitian ini belum dapat dibandingkan dengan penelitian lain karena sejauh pengetahuan peneliti ini merupakan penelitian pertama yang meneliti tentang pengaruh pemberian *allopurinol* terhadap gejala klinis pasien PPOK stabil grup C dan D. Penelitian yang paling mendekati adalah penelitian Puspitasari pada tahun 2015 dengan menggunakan *erdosteine* sebagai antioksidan pada pasien PPOK stabil dan mendapatkan hasil terjadi penurunan skor CAT secara bermakna pada kelompok perlakuan dan kontrol.²¹

Peningkatan skor kuesioner CAT dari *baseline* menunjukkan perburukan gejala klinis pasien PPOK sedangkan penurunan skor CAT menunjukkan sebaliknya yaitu perbaikan gejala klinis. Nilai minimal yang menggambarkan adanya perbaikan gejala klinis

adalah penurunan skor CAT sebesar 2-3 *point*.^{20,22} Pemberian *allopurinol* 300 mg/hari menghambat enzim XO dan mencegah terbentuknya radikal bebas sehingga proses stres oksidatif secara sistemik dapat dicegah. Cedera otot lurik akibat radikal bebas yang berlebihan juga dapat dicegah sehingga kontraktilitas otot pernapasan dan otot rangka mengalami perbaikan sehingga mengurangi gejala sesak napas dan disfungsi otot rangka perifer dengan demikian pasien PPOK mengalami perbaikan gejala klinis serta kapasitas latihan.^{9,10,12} Hal ini membuktikan bahwa pemberian *allopurinol* 300 mg/hari selama empat minggu dapat menurunkan skor CAT pada pasien PPOK stabil grup C dan D sehingga terjadi perbaikan gejala klinis.

KESIMPULAN

Pemberian *allopurinol* 300mg/hari selama 4 minggu berpengaruh menurunkan kadar GSH pasien PPOK stabil grup C dan D. Pemberian *allopurinol* 300mg/hari selama 4 minggu berpengaruh meningkatkan 6MWT pasien PPOK stabil grup C dan D. Pemberian *allopurinol* 300mg/hari selama 4 minggu berpengaruh menurunkan skor CAT pasien PPOK stabil grup C dan D.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Capetown: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc; 2017. p. 1-123.
2. Senior RM, Pierce RA, Atkinson J. Chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology, pathophysiology, pathogenesis, and $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior R, editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 613-45.

3. Amin M, Yunus F, Antariksa B, Djajalaksana S, Wiyono W, editors. PPOK Diagnosis Dan Penatalaksanaan. 1st ed. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia; 2016. p. 1-111.
4. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(7):543-59.
5. Rahman I. Pharmacological antioxidant strategies as therapeutic interventions for COPD. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(5):714-28.
6. Pirabbasi E, Cheragi M. Antioxidant supplementation among COPD: is it necessary? *Pakistan J Nutr*. 2012;11(5):501-6.
7. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest*. 2013;144(1):266-73.
8. Pouwels SD, Heijink IH, Hacken NHT. DAMPs activating innate and adaptive immune responses in COPD. 2013;10:1-12.
9. Heunks LMA, Dekhuijzen PNR. Respiratory muscle function and free radicals: from cell to COPD. *Thorax*. 2000;55(8):704-16.
10. Ryan MJ, Jackson JR, Hao Y, Leonard SS, Alway SE. Inhibition of xanthine oxidase reduces oxidative stress and improves skeletal muscle function in response to electrically stimulated isometric contractions in aged mice. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(1):38-52.
11. Macnee W, Vestbo J, Agusti A. COPD: pathogenesis and natural history. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus RC, Murray JF, et al, editors. *Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 751-89.
12. Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, Koarai A, Tomaki M, et al. Xanthine oxidase inhibition reduces reactive nitrogen species production in COPD airways. *Eur Respir J*. 2003;22(3):457-61.
13. Raharjo A. Pengaruh latihan harmonika pada kapasitas inspirasi, gejala sesak napas, kapasitas latihan, dan kualitas hidup penderita PPOK. [Thesis]. Departement of Pulmonology and Respiratory Medicine Medical Faculty: Sebelas Maret University; 2017.
14. Widyastuti K. Pengaruh exercise berjalan berbasis pedometer dan standar terhadap aktivitas fisik, gejala sesak napas, kapasitas exercise, dan kualitas hidup penderita PPOK stabil. [Thesis]. Departement of Pulmonology and Respiratory Medicine Medical Faculty: Sebelas Maret University; 2017.
15. Mustadi W. Pengaruh pemberian L-Carnitine terhadap kadar asam laktat, 6MWT, % VEP1, dan skor CAT penderita PPOK stabil. [Thesis]. Departement of Pulmonology and Respiratory Medicine Medical Faculty: Sebelas Maret University; 2016.
16. Morris D, Khurasany M, Nguyen T, Kim J, Guilford F, Mehta R, et al. Glutathione and infection. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2013;1830(5):3329-49.
17. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Spruit M. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:1373-86.
18. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-46.
19. Enright P. The Six-Minute Walk Test. *Respir Care*. 2003;48:783-5.
20. Karloh M, Mayer AF, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD assessment test: what do we know so far? a systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into gold stages. *Chest*.

2016;149(2):413-25.

21. Puspitasari Y. Peran erdosteine pada derajat obstruksi dan skor COPD assessment test (CAT) penderita PPOK stabil. [Thesis]. Departement of Pulmonology and Respiratory Medicine Medical Faculty: Sebelas Maret University; 2015.
22. Smid DE, Franssen FME, Houben-Wilke S, Vanfleteren LEGW, Janssen DJA, Wouters EFM, et al. Responsiveness and MCID estimates for CAT, CCQ, and HADS in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation: a prospective analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(1):53-8.

Prevalens Ototoksik pada Pasien Tuberkulosis Resistan Obat dan Faktor-Faktor yang Berhubungan di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan

Ismulat Rahmawati¹, Fathiyah Isbaniah¹, Heidy Agustin¹, Raden Ena Sarikencana²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

²Bagian Penyakit Telinga Hidung dan Tenggorokan, Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

Abstrak

Latar belakang: Tatalaksana tuberkulosis resisten obat membutuhkan obat antituberkulosis suntik lini kedua yang menyebabkan efek samping ototoksik menetap. Penelitian ini bertujuan mengetahui prevalens ototoksik pada pasien tuberkulosis resisten obat dan faktor-faktor yang berhubungan.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang pada pasien TB resisten obat yang sedang mendapat obat kanamisin atau kapreomisin sebagai bagian paduan obat pada pengobatan tahap awal periode Januari-September 2017 di RSUP Persahabatan. Ototoksik ditentukan berdasar kriteria American Speech Language and Hearing Association (ASHA) tahun 1994 dengan membandingkan nilai audiometri dasar sebelum pengobatan dan saat penelitian.

Hasil: Sebanyak 72 pasien ikut pada penelitian ini. Ototoksik didapatkan pada 34 pasien (47,2%). Ototoksik pada bulan pertama pengobatan yaitu 5 subjek (14,7%) dan 19 subjek (56%) tanpa keluhan gangguan pendengaran. Ototoksik lebih sering didapatkan pada penggunaan kanamisin (47,9%) dibandingkan kapreomisin (36,8%). Terdapat berhubungan bermakna antara faktor usia dan ototoksik dengan peningkatan risiko sebesar 5% pada setiap penambahan usia 1 tahun, $p=0,029$ aOR:1,050 IK95% (1,005-1,096). Kelompok subjek dengan komorbid DM dan peningkatan kreatinin serum didapatkan prevalens ototoksik lebih tinggi meskipun tidak bermakna secara statistik. Faktor jenis kelamin, IMT, riwayat penggunaan OAT suntik, status HIV dan total dosis obat juga tidak didapatkan hubungan bermakna dengan ototoksik.

Kesimpulan: Ototoksik merupakan efek samping yang sering terjadi pada pengobatan fase awal pasien TB resisten obat. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan untuk mengetahui hubungan faktor risiko dengan lebih baik. (*J Respir Indo.* 2019; 39(3): 180-95)

Kata kunci: Ototoksik, OAT suntik lini kedua, tuberkulosis resisten obat.

The Prevalens of Ototoxicity in Drug Resistance Tuberculosis Patients and The Associated Factors at Persahabatan General Central Hospital

Abstract

Background: The treatment of drug resistance tuberculosis needs second line injection antituberculosis drug that associated with irreversible ototoxic. The aim of this study is to know the prevalence of ototoxicity in tuberculosis drug resistance patients and the contributing factors.

Methods: This is a cross sectional study among drug resistance TB patients who receive kanamycin or capreomycin as a part of drug regimen during intensive phase in January to September 2017 at Persahabatan hospital. Ototoxic defined according to American Speech Language and Hearing Association (ASHA) 1994 criteria by comparing baseline audiometric examination before treatment with current result.

Results: Seventy-two patients were included in this study. The prevalence of ototoxicity was found in 34 patients (47,2%). Ototoxic found in 5 subjects (14,7%) during the first month of treatment and 19 subjects (56%) without hearing disturbance complain. Ototoxic in kanamisin group (47,9%) is more frequent compared with capreomisin (36,8%). Ototoxicity was associated with age, the risk increases 5% every 1 year older $p=0,029$ aOR:1,050 IK95% (1,005-1,096). The prevalences of ototoxicity are higher in diabetes and increasing serum creatinin patients but statistically not significance. Sex, body mass index, the history of using injectable antiTB drug, HIV status and total dosis were not associated with ototoxicity.

Conclusion: Ototoxicity is common in intensive phase of drug resistance tuberculosis treatment. Further study needed to determine the association of contributing factors. (*J Respir Indo.* 2019; 39(3): 180-95)

Keywords: Ototoxicity, second line injectable antituberculosis drugs, drug resistant tuberculosis

Korespondensi: Ismulat Rahmawati
Email: ismulatrahmawati@yahoo.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) resistan obat merupakan ancaman terhadap keberhasilan program pengendalian TB. Angka keberhasilan pengobatan TB resistan obat lebih rendah dibanding TB sensitif obat disebabkan tingginya mortalitas dan kasus putus obat.¹⁻³ Pada tahun 2014 *World Health Organization* (WHO) mencatat angka keberhasilan pengobatan TB resistan obat sebesar 50%, 16% kasus meninggal, 16% kasus putus obat. Pada tahun yang sama diperkirakan terdapat 480.000 kasus TB resistan obat dengan 190.000 kematian di seluruh dunia.¹ Pada tahun 2014 di Indonesia terdapat 1301 kasus TB resistan obat yang diobati, didapatkan angka keberhasilan pengobatan 45,8%, meninggal 17,3% dan kasus putus obat 27,1%.⁴

Tatalaksana TB resistan obat perlu waktu yang lebih lama yaitu 20-24 bulan dengan kejadian efek samping sebanyak 11 kali lipat lebih sering dibanding TB sensitif obat.⁵ Obat anti TB (OAT) suntik lini kedua merupakan komponen utama paduan OAT resistan obat yang memiliki efek samping ototoksik menetap yang mempengaruhi kemampuan komunikasi dan kualitas hidup pasien.⁶ Kasus TB sebagian besar terjadi pada usia produktif yaitu 15-50 tahun.⁷ Ototoksik merupakan salah satu efek samping OAT resistan obat yang dapat menyebabkan penghentian OAT sehingga dapat menurunkan keberhasilan pengobatan.⁸

Obat antituberkulosis suntik lini kedua di telinga dalam bereaksi dengan ion Fe membentuk radikal bebas yang memicu apoptosis dan nekrosis sel rambut koklea. Ototoksik pada awalnya terjadi pada frekuensi tinggi yang tanpa menimbulkan keluhan kemudian bila pajanan obat terus berlangsung, kelainan berlanjut pada frekuensi rendah/percakapan yang disertai keluhan dan kerusakan bersifat menetap.^{6,9} Identifikasi ototoksik fase awal melalui pemeriksaan audiometri pada frekuensi tinggi penting untuk mencegah terjadinya gangguan pendengaran menetap.¹⁰ Terdapat variasi insidens ototoksik di antara berbagai penelitian yang berkisar antara kurang dari 10% sampai dengan lebih dari 50%.^{10,11}

Faktor pejamu dan faktor obat diyakini berhubungan dengan terjadinya ototoksik.^{6,9,12} Pelloquin dkk melaporkan kejadian ototoksik pada pasien TB resistan obat berhubungan dengan usia yang lebih tua, lama terapi dan total dosis obat. Setiap jenis OAT suntik memiliki sifat ototoksik yang berbeda.¹³ Beberapa penelitian juga melaporkan hubungan ototoksik dengan jenis kelamin laki-laki, komorbid diabetes mellitus (DM), gangguan fungsi ginjal, infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) dan indeks massa tubuh (IMT).^{14,15} Penelitian ini akan menilai prevalens ototoksik pada pasien tuberkulosis resistan obat dalam pengobatan tahap awal yang mendapat paduan obat mengandung kanamisin atau kapreomisin dan faktor-faktor yang berhubungan.

Penelitian ini bertujuan secara umum untuk mengetahui prevalens ototoksik pada pasien TB resistan obat yang mendapat paduan OAT mengandung kanamisin atau kapreomisin di RSUP Persahabatan. Sedangkan tujuan khusus penelitian ini yaitu mengetahui gambaran klinis ototoksik pada pasien TB resistan obat, mengetahui prevalens ototoksik berdasarkan masa pengobatan pada pasien TB resistan obat, mengetahui prevalens ototoksik berdasarkan jenis OAT suntik lini kedua yang digunakan yaitu kanamisin atau kapreomisin pada pasien TB resistan obat, dan mengetahui hubungan faktor risiko dengan kejadian ototoksik pada pasien TB resistan obat.

METODE

Desain penelitian ini adalah penelitian potong lintang untuk mengetahui prevalens ototoksik pada pasien TB resistan obat dalam pengobatan fase awal yang mendapat paduan obat mengandung kanamisin atau kapreomisin di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan periode Januari-September 2017. Penelitian dilakukan di RSUP Persahabatan pada bulan Oktober 2017-Maret 2018.

Populasi penelitian ini adalah pasien tuberkulosis resistan obat dalam pengobatan fase awal yang mendapat paduan obat mengandung kanamisin atau kapreomisin di RSUP Persahabatan periode Januari-September 2017. Sampel adalah

populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian. Pengambilan sampel dengan cara *total sampling* untuk setiap subjek yang memenuhi kriteria penelitian. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien TB resistan obat yang terdata di poliklinik TB MDR dengan rentang usia 15 tahun-65 tahun, pengobatan fase awal yang mendapat paduan obat mengandung kanamisin atau kapreomisin, telah menjalani pengobatan setidaknya selama 2 minggu, bersedia ikut dalam penelitian ini dengan mengisi dan menandatangani *informed consent*, serta pemeriksaan ambang dengar sebelum pengobatan normal maupun terdapat gangguan pendengaran. Sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu tidak memiliki data dasar pemeriksaan audiometri dan tidak terdapat kondisi patologis pada telinga tengah.

HASIL

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang untuk mencari prevalens ototoksik pada pasien TB resistan obat dalam pengobatan fase awal yang mendapat OAT suntik lini kedua periode Januari s.d September 2017 di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan. Pengambilan sampel dilakukan pada bulan Oktober-November 2017. Sebanyak 299 pasien TB resistan obat yang sedang menjalani pengobatan tahap awal, terdapat 227 pasien tidak memenuhi kriteria penerimaan terdiri atas 119 pasien tidak memiliki data dasar audiometri, 31 putus berobat, 21 orang meninggal, 10 orang mendapat OAT suntik lini kedua, 7 orang terdapat perforasi membran timpani, 28 orang menolak ikut dalam penelitian dan 11 rekam medis tidak ditemukan.

Jumlah subjek yang memenuhi kriteria penerimaan sebanyak 72 subjek. Pada subjek tersebut dilakukan anamnesis, pengukuran berat badan dan tinggi badan dilanjutkan pemeriksaan otoskopi dan audiometri nada murni pada frekuensi 250Hz sampai 8000Hz. Pengambilan data dari rekam medis meliputi data demografi, riwayat pengobatan TB, data dasar audiometri sebelum pengobatan dan data laboratorium.

Terdapat 72 subjek yang diteliti, sebagian besar jenis kelamin laki-laki, terutama pada kelompok usia produktif dengan proporsi terbesar status gizi kurang. Subjek penelitian berada pada masa pengobatan 2 minggu s.d 9 bulan, paling banyak pada masa pengobatan kurang dari 2 bulan. Resistansi obat sebagian besar berasal dari resistan sekunder baik dengan riwayat pengobatan kategori I maupun kategori II. Jenis resistansi paling banyak adalah TB MDR dan pilihan obat suntik paling banyak adalah kanamisin. Komorbid yang dinilai yaitu diabetes mellitus (DM), peningkatan kreatinin serum dan infeksi HIV. Karakteristik subjek penelitian digambarkan pada Tabel 1.

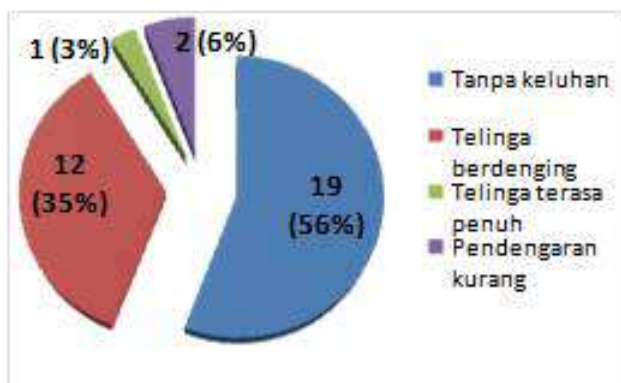
Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	N	%
Usia (tahun)		
15-30	19	26,4
31-50	35	48,6
51-65	18	25
Jenis Kelamin		
Laki-laki	43	59,7
Perempuan	29	40,3
IMT (Kg/m ²)		
Kurang	41	56,9
Normal	19	26,4
Lebih	7	9,7
Obesitas	5	6,9
Masa pengobatan		
2 minggu-2 bulan	30	41,7
3-5 bulan	19	26,4
>6 bulan	23	31,9
Riwayat OAT		
Kat I	43	59,7
Kat I dan II	26	36,1
Tidak pernah	3	4,1
Kategori resistansi		
RR	21	29,2
Poliresistan RE	1	1,4
MDR	42	58,3
Pre XDR ofloxacin	8	11,1
Jenis OAT suntik		
Kanamisin	48	66,7
Kapreomisin	19	26,4
Kanamisin-kapreomisin	5	6,9
Riwayat OAT suntik		
Ada	26	36,1
Tidak	46	63,9
Komorbid DM		
DM	23	31,9
Tidak DM	49	68,1
Peningkatan kreatinin		
Ada	10	13,9
Tidak ada	62	86,1
Status HIV		
Positif	2	2,8
Negatif	70	97,2
Total dosis obat	Median 1,17(0,18-4,00)	
Gambaran Klinis Ototoksik		
Otosik	34	47,2
Tidak ototoksik	38	52,8

Ket: IMT=indeks massa tubuh; OAT=obat anti tuberkulosis; RR=desistan rifampisin; RE=rifampisin etambutol; MDR=*multi drug resistan*; DM=diabetes mellitus; HIV=*human immunodeficiency*.

Pemeriksaan otoskopi pada 72 subjek didapatkan seluruhnya normal. Prevalens ototoksik pada penelitian ini sebesar 47,2% seperti tertera pada Tabel 1. Diantara 34 subjek yang mengalami ototoksik didapatkan tuli sensori neural 16 subjek (47,1%) dan 21 subjek (61,8%) ototoksik bilateral. Sebaran derajat ambang dengar adalah 14 subjek (41,2%) memiliki ambang dengar normal, 7 subjek (20,6%) tuli sensori ringan, 6 subjek (17,6%) tuli sensori sedang, masing-masing 1 subjek (1,4%) dengan tuli sensori sedang berat, berat dan sangat berat. Tuli konduktif dan tuli campur didapatkan masing-masing sebanyak 2 subjek (5,9%). Terdapat 17 subjek (50 %) ototoksik pada frekuensi tinggi dan rendah, 15 subjek (47,1%) terjadi pada frekuensi tinggi dan 2 subjek (5,9%) pada frekuensi rendah.

Sebaran keluhan pendengaran diantara subjek yang mengalami ototoksik didapatkan sebagian besar tanpa keluhan meskipun diantaranya 7 subjek dengan ototoksik yang melibatkan frekuensi rendah/percakapan dan 10 subjek dengan gangguan pendengaran antara lain 3 subjek tuli sensori ringan, 5 subjek tuli sensori sedang, 1 subjek tuli sensori sedang berat dan 1 subjek dengan tuli campur. Keluhan tersering adalah tinitus.



Gambar 1 Sebaran Keluhan Pendengaran

Penelitian ini melakukan penilaian ototoksik satu waktu pada pengobatan tahap awal sehingga subjek penelitian dengan masa pengobatan berbeda. Pada masa pengobatan 2 minggu-2 bulan ototoksik sebagian besar terjadi pada frekuensi tinggi yaitu sebanyak 9 subjek (64,3%) dan pada masa pengobatan setelah 2 bulan sebagian besar ototoksik sudah melibatkan frekuensi

rendah/frekuensi percakapan yaitu 77,8% pada masa pengobatan 3-5 bulan dan 54,5% pada masa pengobatan ≥ 6 bulan. Ototoksik telah terjadi pada bulan pertama masa pengobatan dan tetap ditemukan di setiap bulan masa pengobatan fase awal (sampai 9 bulan).

Tabel 2. Sebaran Prevalens Ototoksik Berdasar Masa Pengobatan

Masa pengobatan	Ototoksik		Tidak ototoksik		Total
	n	%	n	%	
Sebaran Prevalens Otototaksik					
2 minggu-1 bulan	5	14,7	8	21,1	13
2 bulan	9	26,5	8	21,1	17
3 bulan	5	14,7	4	10,5	9
4 bulan	3	8,8	4	10,5	7
5bulan	1	2,9	2	5,3	3
6 bulan	2	5,9	7	18,4	9
7 bulan	4	11,8	2	5,3	6
≥ 8 bulan	5	14,7	3	7,9	8
Jenis OAT					
Kanamisin	23	47,9	25	52,1	48
Kapreomisin	7	36,8	12	63,2	19
Kanamisin- kapreomisin	4	80	1	20	5
Total	34	100	38	100	72

Ket: OAT=obat anti tuberkulosis

Prevalens ototoksik pada subjek yang menggunakan kanamisin lebih tinggi dibandingkan pada subjek yang menggunakan kapreomisin (Tabel 2). Diantara 34 subjek yang mengalami ototoksik, 17 subjek (50%) dianjurkan mengganti kanamisin dengan kapreomisin, 4 subjek (11,8%) dilakukan penyesuaian dosis kapreomisin dengan pemberian 3 kali per minggu dan 1 subjek (2,9%) dianjurkan untuk menggunakan alat bantu dengar.

Pada awal pengobatan terdapat 22 subjek (30,6%) yang sudah terjadi gangguan pendengaran. Subjek dengan gangguan pendengaran pada awal pengobatan yang mengalami ototoksik adalah 14 subjek (63,6%) sedangkan pada subjek dengan ambang dengar normal pada awal pengobatan sebanyak 20 subjek (40%). Pada saat penelitian sebanyak 11 subjek (15,3%) ditemukan terjadi penurunan derajat pendengaran, terdiri atas 6 subjek dari ambang dengar normal dan 5 subjek dari kelompok dengan gangguan pendengaran. Kriteria ototoksik pada penelitian ini tidak ditentukan berdasarkan kriteria gangguan pendengaran namun berdasar kriteria ASHA 1994.

Pada penelitian ini faktor-faktor yang diteliti adalah jenis kelamin, usia, IMT, riwayat penggunaan

OAT suntik, peningkatan kreatinin serum, komorbid DM, status HIV dan total dosis obat. Jumlah subjek yang dianalisis adalah subjek yang mendapat pengobatan kanamisin atau kapreomisin pada paduan obatnya yaitu 67 subjek (dikurangi subjek yang mendapatkan kanamisin-kapreomisin).

Tabel 3 Sebaran Derajat Ambang Dengar

Ambang dengar	Awal		Penelitian	
	n	%	n	%
Normal	50	69,5	44	61,1
SNHL ringan	13	18,1	10	13,9
SNHL sedang	3	4,2	7	9,7
SNHL sedang berat	0	0	1	1,4
SNHL berat	1	1,4	1	1,4
SBHL sangat berat	0	0	1	1,4
Tuli konduktif	1	1,4	5	6,9
Tuli campur	4	5,6	3	4,2
Total	72	100	72	100

Ket: SNHL=sensorineural hearing loss

Pada analisis bivariat didapatkan bahwa variabel yang memiliki hubungan bermakna dengan kejadian ototoksik adalah peningkatan kreatinin serum ($P=0,039$) dan usia ($P=0,024$). Variabel jenis kelamin, IMT, riwayat OAT suntik, komorbid DM, status HIV dan total dosis obat tidak didapatkan hubungan bermakna dengan kejadian ototoksik. Perempuan (55,6%) lebih sering mengalami ototoksik dibandingkan laki-laki (37,5%) namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Demikian juga subjek dengan komorbid DM (57,1%) yang lebih sering terjadi ototoksik dibandingkan tanpa komorbid DM (39,1%) namun secara statistik

tidak ditemukan hubungan bermakna. Hasil analisis bivariat ditampilkan pada Tabel 4.

Diantara subjek yang termasuk dalam analisis statistik didapatkan rerata usia 39,39 (SD 12,14) tahun, median IMT 18,21 (13,59-27,89) kg/m² dan median total dosis obat 1,17 (0,18-4,00) gram/kgBB. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna rerata usia, median IMT dan total dosis obat pada kelompok ototoksik dan tidak ototoksik. Didapatkan perbedaan rerata usia bermakna dengan $P=0,024$ ($P<0,05$) sedangkan median IMT dan total dosis obat tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

Analisis multivariat dilakukan dengan metode *backward* mendapatkan bahwa usia adalah satu-satunya variabel yang berhubungan terhadap ototoksitas, nilai $P=0,029$ aOR: 1.05 KI 95% (1,005-1,096). Variabel lain yaitu peningkatan kreatinin serum, jenis kelamin dan komorbid DM tidak terbukti berhubungan bermakna dengan ototoksitas berdasarkan uji regresi logistik biner. Uji regresi logistik juga mendapatkan bahwa peningkatan usia 1 tahun dapat meningkatkan risiko ototoksitas sebanyak 5% seperti terlihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Analisis Multivariat untuk Variabel Usia

	B	Sig	aOR	IK 95%
Usia	0,048	0,029	1,050	1,005-1,096
Constant	-2,132	0,021	0,119	

Tabel 4 Analisis Bivariat Hubungan Ototoksik dengan Faktor Risiko

Faktor risiko	Ototoksik	Tidak ototoksik	P	OR (IK 95%)
Jenis Kelamin				
Laki-laki	15 (37,5)	25 (62,5)	0,145*	0,48 (0,18-1,30)
Perempuan	15 (55,6)	12 (44,4)		
Riwayat OAT injeksi				
Ada	11 (47,8)	12 (52,2)	0,717*	1,21 (0,44-3,32)
Tidak ada	19 (45,7)	25 (56,8)		
Peningkatan kreatinin				
Ada	6 (85,7)	1 (14,3)	0,039**	9 (1,02-79,55)
Tidak ada	24 (40)	36 (60)		
Komorbid DM				
DM	12 (57,1)	9 (42,9)	0,169*	2,07 (0,73-5,91)
Tidak DM	18 (39,1)	28 (60,9)		
Status HIV				
Positif	0 (0,0)	2 (100,0)	0,498**	1,86 (1,48-2,33)
Negatif	30 (46,2)	35 (53,8)		
Usia	43,03±10,09	36,38±12,95	0,024*	6,66 (0,89-12,42)
IMT	18,6 (13,59-26,48)	17,8 (13,71-27,89)	0,507*	0,13 (0,03-0,05)
Total Dosis	0,99 (0,32-3,32)	1,22 (0,18-4,00)	0,706*	0,31 (1,31-0,91)

Ket: *Uji Chi-square; **Uji Fisher's exact; OAT=obat anti tuberkulosis; DM=diabetes mellitus; HIV=human immunodeficiency; IMT=indeks massa tubuh

Melalui analisis *receiver operator curve* (ROC) didapatkan bahwa usia 38 tahun merupakan titik potong usia yang berisiko mengalami toksisitas dengan sensitifitas 66,7% dan spesifisitas 35,1% dan secara statistik bermakna dengan *area under the curve* (AUC) 66,7%; $P < 0,019$ (IK95% 0,536-0,798).

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan mencari prevalens ototoksik pada pasien TB resistan obat pengobatan tahap awal yang mendapat kanamisin atau kapreomisin. Keterbatasan penelitian ini diantaranya desain penelitian potong lintang yang menilai kejadian ototoksik hanya dilakukan dalam satu waktu, tidak melakukan pengamatan pada seluruh masa pengobatan tahap awal dan setelah obat dihentikan. Penilaian perubahan ambang dengar frekuensi diatas 8 kHz lebih sensitif dalam mendeteksi terjadinya ototoksik. Namun pada penelitian ini pemeriksaan audiometri hanya dilakukan pada frekuensi konvensional yaitu 250-8000Hz tanpa penilaian pada frekuensi ultratinggi sehingga ada kemungkinan ototoksik pada frekuensi diatas 8 KHz yang tidak diketahui.

Ketersediaan audiometer dan tenaga pemeriksa terlatih merupakan kendala pada penelitian ini. Sebagian besar subjek tereksklusi karena tidak memiliki data audiometri dasar. Pada penelitian ini juga tidak melakukan pemeriksaan kadar obat di dalam serum dan pemeriksaan kerentanan genetik.

Karakteristik usia pada penelitian ini didapatkan bahwa sebagian besar dalam kelompok dewasa muda yang merupakan usia produktif.⁷ Usia dewasa muda merupakan kelompok usia berisiko terinfeksi TB. Salah satu penyebabnya adalah pada kelompok usia tersebut lebih sering berinteraksi dengan kasus indeks TB dibandingkan kelompok anak-anak maupun orang tua.¹⁶ Hasil yang hampir sama dilaporkan oleh beberapa penelitian antara lain penelitian Librianty dkk di RSUP Persahabatan, Bhardwaj dkk dan Rathod dkk di India.¹⁷⁻¹⁹ Penelitian

oleh Sturdy dkk di Inggris dan Din di Mesir juga mendapatkan kesimpulan yang hampir sama.²⁰⁻²¹

Data epidemiologi menunjukkan laki-laki lebih sering mengalami infeksi TB dibandingkan perempuan. Laporan WHO pada tahun 2015 menyebutkan bahwa kasus TB lebih sering pada laki-laki dibanding perempuan dengan perkiraan perbandingan jumlah kasus adalah 1,7:1.¹ Hal ini sejalan dengan penelitian ini dan penelitian oleh Anggraeni dkk dan Librianty dkk di RS Persahabatan sebelumnya yang mendapatkan subjek sebagian besar dengan jenis kelamin laki-laki.¹⁷⁻²²

Penelitian di India oleh Sinde dkk dan Rathod dkk serta Sturdy dkk di Inggris juga mendapatkan hasil yang hampir sama.^{19,20,23} Beberapa faktor yang diduga berpengaruh terhadap perbedaan prevalens TB pada laki-laki dan perempuan antara lain perbedaan faktor hormonal, variasi genetik dan karakteristik lain seperti kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, penyalahgunaan obat dan paparan polusi.²⁴

Gangguan imunitas pada subjek dengan status gizi kurang menyebabkan rentan terhadap infeksi TB.¹⁶ Sebagian besar pasien TB dengan status gizi kurang sama halnya dengan temuan pada penelitian ini. Tiwari dkk di India mendapatkan 80% dengan status gizi kurang.²⁵ Resistansi OAT lini pertama sebagian besar berasal dari resistansi sekunder. Di Indonesia sebanyak 1,9% berasal dari resistansi primer dan 12% berasal dari resistansi sekunder.⁷

Pada penelitian ini sebanyak 95,8% subjek dengan riwayat pengobatan OAT kategori I maupun kategori II, diantaranya sebanyak 26 subjek (36,1%) dengan riwayat penggunaan streptomisin. Penelitian oleh Reviono dkk mendapatkan sebanyak 90,4% memiliki riwayat pengobatan kategori II.²⁶

Kejadian peningkatan kreatinin serum pada penelitian ini mendapatkan hasil yang lebih rendah dibandingkan penelitian lain. Reviono dkk dan Kaffah dkk mendapatkan hasil yang lebih tinggi yaitu 59,6% dan 52%.^{26,27} Sturdy dkk dalam penelitiannya di Inggris mendapatkan hasil sebesar 14% subjek.²⁰

Sedangkan penelitian Peloquin dkk dan De Jager dkk mendapatkan hasil 22,6% dan 17,3%.^{13,28}

Hal ini dapat terjadi karena perbedaan waktu penelitian yang didapatkan insidens TB-DM semakin meningkat. Din dkk melaporkan jumlah subjek TB MDR yang memiliki komorbid DM sebanyak 29,9% dan merupakan komorbid terbanyak yang ditemukan pada penelitiannya.²¹ Pasien dengan infeksi HIV berisiko tinggi mengalami sakit TB dan terjadi resistansi OAT. Secara nasional diperkirakan prevalens HIV di antara pasien TB sebesar 6,2%.⁷

Hasil yang hampir sama ditunjukkan dalam penelitian ini dan pada penelitian sebelumnya di RSUP Persahabatan oleh Anggraeni dkk dan Librianty dkk.^{17,22} Penelitian oleh Strudy di Inggris mendapatkan proporsi subjek dengan HIV positif sebanyak 5 subjek (10%).²⁰ Proporsi HIV positif yang lebih tinggi dilaporkan oleh Sagwa dkk di Namibia dan Harris dkk di Afrika selatan masing-masing melaporkan 46% dan 57%.^{12,15} Perbedaan proporsi terjadi karena perbedaan insidens infeksi HIV pada populasi penelitian.

Penelitian terdahulu tentang prevalens ototoksik pada pasien TB resistan obat melaporkan hasil yang bervariasi dalam rentang yang cukup besar yaitu 18-61,5%.¹¹ Saat ini tidak ada pedoman baku tentang definisi atau kriteria ototoksik. Masing-masing peneliti dapat menggunakan definisi yang berbeda ditentukan oleh tujuan penelitian yang diinginkan. Perbedaan metode dan desain penelitian serta alat yang digunakan akan menentukan besar prevalens yang didapat.⁹

Demikian juga karakteristik populasi penelitian yang berbeda akan mempengaruhi besar prevalens ototoksik yang ditemukan.¹¹ Pada penelitian ini ototoksik ditentukan berdasarkan kriteria *American Speech and Hearing Association* (ASHA) tahun 1994 yaitu bila didapatkan perubahan ambang dengar 20dB pada salah satu frekuensi atau 10 dB pada dua frekuensi berturut-turut atau tidak didapatkan respons pada tiga frekuensi berturut-turut yang semula memberikan respons. Kriteria tersebut lebih sensitif dalam mendeteksi perubahan ambang

dengar akibat efek ototoksik obat dan paling sering digunakan diberbagai penelitian.³⁰

Prevalens ototoksik pada penelitian ini masih termasuk dalam rentang hasil prevalens pada penelitian sebelumnya yang menentukan ototoksik berdasarkan pemeriksaan audiometri.¹¹ Sebagian besar bersifat sensori neural dan terjadi bilateral. Penelitian oleh Asri dkk di RS Persahabatan Jakarta dan Yulianti dkk di RS Hasan Sadikin Bandung mendapatkan prevalens ototoksik lebih rendah yaitu 18,7% dan 20,8%.^{31,32}

Perbedaan prevalens tersebut disebabkan perbedaan sampel, desain penelitian dan kriteria ototoksik yang digunakan. Pada kedua penelitian tersebut menggunakan kriteria gangguan pendengaran untuk menilai ototoksik dan pada penelitian Yulianti dkk pemeriksaan audiometri dilakukan setelah terdapat keluhan gangguan pendengaran.^{31,32} Reviono dkk di RS Dr. Moewardi Surakarta mendapatkan prevalens ototoksik yang lebih tinggi yaitu 59,6%. Penelitian Reviono dkk merupakan penelitian kohort prospektif dengan sampel yang lebih banyak (114 subjek) sehingga didapatkan prevalens yang lebih tinggi.²⁶

Penelitian lainnya juga melaporkan prevalens ototoksik yang berbeda-beda. Sturdy dkk melaporkan prevalens ototoksik pada pasien TB resistan obat di Inggris sebesar 28%.²⁰ Sagwa dkk pada penelitian 353 pasien TB *multidrug resistant* (MDR) di Namibia, 46% diantaranya dengan HIV positif, mendapatkan insidens kumulatif ototoksik adalah 58% dan sebagian besar bilateral yaitu 83%.¹⁵ Ramma dkk melaporkan gangguan pendengaran terjadi pada 23 subjek (47%) dari 53 subjek dengan TB resistan obat di Afrika Selatan.³³ Javadi dkk dalam penelitiannya pada 41 pasien TB MDR yang mendapat amikasin 500mg/hari di Iran melaporkan bahwa 29 subjek (70,1%) mengalami ototoksik dengan kelainan bilateral sebanyak 18 subjek (62,06%).³⁴

Ototoksik pada awalnya mulai dari frekuensi tinggi yang kemudian berkembang pada frekuensi rendah dengan derajat gangguan lebih berat.^{6,9} Sesuai dengan hasil penelitian ini bahwa pada masa pengobatan 2 minggu-2bulan, ototoksik

yang terjadi sebagian besar terjadi pada frekuensi tinggi yaitu sebanyak 9 subjek (64,3%) dari 14 subjek yang mengalami ototoksik. Pada masa pengobatan setelah bulan ke dua, ototoksik yang melibatkan frekuensi rendah/percakapan semakin banyak (77,8% pada masa pengobatan bulan 3-5 dan 54,5% pada masa pengobatan ≥ 6 bulan). Temuan yang hampir sama dilaporkan oleh Sharma dkk melaporkan ototoksik frekuensi tinggi pada minggu pertama sebanyak 2% dan semakin meningkat pada minggu keenam sebanyak 12% yang disertai ototoksik frekuensi rendah/percakapan sebanyak 4% subjek.¹⁴

Penelitian oleh Nizamuddindkk di India yang mencari prevalens ototoksik melalui pengamatan terhadap 84 pasien TB resistan obat ganda selama 12 bulan mendapatkan 19 subjek (22,7%) mengalami ototoksik, diantaranya 11 subjek (58,0%) ototoksik frekuensi tinggi, 6 subjek (31,25%) ototoksik frekuensi tinggi dan rendah dan ototoksik frekuensi rendah 2 subjek (10,5%).³⁵ Duggal-sarkar melakukan penelitian tentang pemantauan audiologi pada 64 pasien TB MDR selama mendapatkan terapi aminoglikosida didapatkan sebanyak 12 subjek (18,75%) tuli sensori frekuensi tinggi dan 4 subjek (6,25%) tuli sensori yang juga melibatkan frekuensi percakapan/komunikasi pada akhir masa pengamatan.¹⁰

Fase awal ototoksik terjadi pada frekuensi tinggi yang sebagian besar tanpa keluhan.³⁴ Sebagian besar subjek yaitu 19 subjek tanpa keluhan pendengaran meskipun diantaranya terdapat 7 subjek dengan ototoksik yang sudah melibatkan frekuensi percakapan dan 9 subjek dengan tuli sensori ringan s.d sedang berat. Arnold dkk juga mendapatkan sebanyak 37% subjek yang mengalami ototoksik namun tidak ada yang melaporkan gejala gangguan pendengaran.³⁶ Javadi dkk dalam penelitiannya pada 41 pasien TB MDR yang mendapat amikasin 500mg/hari di Iran melaporkan bahwa dari 29 subjek (70,1%) yang mengalami ototoksik tidak ada subjek yang menyatakan keluhan gangguan pendengaran seperti pendengaran berkurang, tinitus maupun *dizziness*.³⁴

Subjek cenderung mengabaikan gangguan pendengaran meskipun kelainan telah terjadi pada frekuensi percakapan. Hal ini dapat terjadi karena gangguan pendengaran dianggap sebagai kondisi yang tidak mengancam jiwa.³⁴

Gangguan pada frekuensi tinggi sebagian besar tidak menimbulkan gejala, di sisi lain hanya sedikit pasien yang mengeluhkan gangguan pendengaran.¹⁴ Untuk pemantauan efek ototoksik tidak dapat semata-mata berdasarkan laporan keluhan pendengaran dari pasien. Pada saat pasien menyampaikan keluhan pendengaran artinya kerusakan sudah menetap.^{9,14} Penelitian oleh Yulianti dkk melakukan pemeriksaan audiometri pada 53,3% subjek yang sudah mengeluh gangguan pendengaran di bulan ketiga masa pengobatan TB resistan obat, didapatkan seluruhnya telah terjadi tuli sensorineural ringan sampai berat.³² Deteksi ototoksik melalui keluhan gangguan pendengaran tidak sensitif dan kurang handal untuk mendeteksi ototoksik.^{37,38}

Deteksi penurunan ambang dengar pada frekuensi tinggi sebagai indikator yang paling efektif dalam menilai terjadinya ototoksik, terutama bila menggunakan frekuensi ultratinggi ($>8000\text{kHz}$) dan atau *otoacoustic emission* (OAE).^{10,35} Audiometri berkala dapat mencegah atau mengetahui awitan terjadinya ototoksik sebelum menjadi sebuah kelainan yang semakin berat dan menetap.¹⁵ Deteksi dini ototoksik pada frekuensi tinggi dan diikuti dengan tatalaksana yang baik akan menjaga kemampuan komunikasi dan kualitas hidup pasien.^{37,38}

Awitan ototoksik pada setiap individu berbeda, sebagian ahli berpendapat ototoksik dapat terjadi dalam 72 jam pasca pemberian obat meskipun pada umumnya tidak akan terjadi setelah 5 hari pemberian obat dan masih terjadi meskipun obat telah dihentikan.^{28,39} Setelah pemberian secara parenteral, aminoglikosida mencapai kadar puncak plasma setelah 30-90 menit dan mencapai telinga dalam melalui jalur vaskular segera pasca pemberian dan masih bertahan sampai 6 bulan pasca penghentian obat.⁴⁰ Pada penelitian ini didapatkan ototoksik telah terjadi pada bulan pertama masa

pengobatan yaitu 5 subjek (14,7%), diantaranya 1 subjek didapatkan pada hari ke 19 dan 1 subjek pada hari ke 21. Ototoksik tetap didapatkan selama pemberian OAT suntik lini kedua namun tidak dilakukan penilaian ototoksik setelah obat dihentikan.

Appana dkk dan Tiwari dkk mendapatkan ototoksik pada bulan pertama pengobatan sebesar 52% dan 67,6%.^{25,37} Asri dkk mendapatkan gangguan pendengaran terjadi pada hari ke 25.³¹ Penelitian oleh Peloquin pada 84 pasien yang mendapatkan aminoglikosida injeksi jangka panjang mendapatkan median awitan ototoksik adalah 9 minggu dengan rentang waktu 9-139 minggu. Terdapat tiga kasus mengalami ototoksik pada minggu ke 5, 15 dan 32 setelah penghentian terapi.¹³ Awitan ototoksik yang bervariasi yang dipengaruhi oleh karakteristik individu dan masih dapat terjadi pasca obat dihentikan. Pemantauan efek samping ototoksik pada pasien Tb resistan obat dengan pemeriksaan audiometri dianjurkan sebelum pemberian obat kemudian dilakukan berkala setidaknya setiap bulan dan dilanjutkan pada bulan ke 3 dan ke 6 pasca obat antiTB suntik lini kedua dihentikan.⁴¹

Kanamisin merupakan pilihan OAT suntik pertama dan diganti dengan kapreomisin bila ditemukan resistansi terhadap kanamisin, gangguan pendengaran, atau gangguan fungsi ginjal.^{3,7} Pada penelitian ini tidak melakukan analisis statistik terhadap prevalens ototoksik pada kedua jenis obat karena pada subjek yang mendapat kapreomisin telah didapatkan gangguan pendengaran sejak awal pengobatan. Sebanyak 5 subjek (6,9%) menggunakan kanamisin dan diganti kapreomisin pada masa pengobatan tidak dimasukkan kedalam perhitungan analisis statistik dengan pertimbangan akan rancu tentang jenis obat penyebab ototoksiknya serta perbedaan penentuan total dosis obat tersebut.

Kanamisin lebih ototoksik dibandingkan kapreomisin.^{3,20} Hal ini sesuai hasil penelitian ini yang menunjukkan prevalens ototoksik lebih sering pada kanamisin dibandingkan kapreomisin. Setiap jenis obat memiliki dampak ototoksik yang berbeda-

beda. Streptomisin lebih vestibulotoksik sedangkan amikasin lebih kokleotoksik.²⁸ Amikasin lebih toksik jika dibandingkan kanamisin dan streptomisin.^{15,35}

Peloquin dkk melaporkan streptomisin menyebabkan ototoksik paling sedikit 19% dibandingkan kanamisin 42% dan amikasin 55%. Analisis multivariat regresi logistik menunjukkan streptomisin kurang toksik dibandingkan kanamisin dan amikasin, $P=0,03$ OR 0,25 95%CI 1,72-27,46.¹³ Sturdy mendapatkan bahwa amikasin lebih ototoksik dibandingkan kapreomisin, keduanya bersifat bakterisid kuat, namun amikasin memiliki efek bakterisid sedikit lebih baik.²⁰

Tujuan pemantauan efek samping ototoksik adalah untuk mencegah kalainan yang berat dan menetap. Bila ototoksik ditemukan sudah berupa kelainan berat maka pemantauan bertujuan untuk membantu fungsi komunikasi.^{20,41} Pada kondisi pasien yang tidak memungkinkan dilakukan penghentian obat maka dilakukan upaya rehabilitasi pendengaran untuk memperbaiki kemampuan komunikasi.^{3,41} Saat ini belum ada pedoman yang sama tentang kapan obat harus dihentikan atau diganti.^{12,38} Keputusan tersebut bersifat individual dengan mempertimbangkan kondisi pasien, tentang derajat berat penyakit, lama pengobatan, pola resistansinya, ketersediaan obat pilihan lain serta derajat berat dan progresifitas ototoksiknya.⁴²

Penilaian ototoksik tidak hanya dilakukan pada subjek dengan pendengaran normal namun juga dilakukan pada subjek yang telah terjadi gangguan pendengaran pada awal pengobatan. Ototoksik ditentukan bila terjadi penurunan ambang dengar sesuai kriteria ASHA 1994. Subjek dengan gangguan pendengaran pada awal penelitian memiliki proporsi lebih besar terjadi ototoksik (63,6%) dibanding subjek dengan pendengaran normal (40%).

Demikian juga proporsi subjek yang mengalami penurunan derajat ambang dengar juga lebih banyak terjadi pada kelompok subjek dengan riwayat gangguan pendengaran pada awal pengobatan (22,7%) dibandingkan dengan subjek dengan pendengaran normal (12%). Ototoksik dapat

terjadi meskipun tanpa disertai penurunan derajat ambang pendengaran.

Identifikasi faktor risiko pada pasien penting untuk strategi pemantauan terjadinya ototoksik selama pengobatan dengan OAT suntik lini kedua. Pasien dengan faktor risiko merupakan prioritas dalam pemantauan audiometri berkala dan prioritas dalam pemantauan konversi biakan sebagai upaya mempersingkat pajanan obat.⁴³ Faktor-faktor risiko yang diteliti antara lain jenis kelamin, usia, IMT, riwayat penggunaan OAT suntik, peningkatan kreatinin serum, komorbid DM, status HIV dan total dosis obat.

Usia merupakan faktor risiko terjadi ototoksik, terutama pada pasien yang lebih tua.^{9,38,43} Pada usia tua terdapat kondisi kecenderungan terjadi gangguan fungsi pendengaran diantaranya disebabkan oleh akumulasi mutasi DNA mitokondria yang berperan penting pada mekanisme apoptosis sel rambut koklea. Beberapa faktor lain yang diduga berpengaruh terhadap fungsi pendengaran pada usia lanjut adalah faktor pengaruh pajanan lingkungan, herediter dan kondisi medis lainnya.⁴⁴ Pada penelitian ini didapatkan hubungan bermakna antara faktor usia dan kejadian ototoksik dengan peningkatan risiko 5% pada setiap kenaikan usia 1 tahun yang dimulai saat usia 38 tahun. Penelitian Gatel dkk menyimpulkan bahwa usia sebagai faktor predisposisi penting dengan kejadian ototoksik pada penggunaan aminoglikosida.⁴⁵

Sogebi dkk mendapatkan bahwa usia sebagai salah satu prediktor terjadinya ototoksik dengan kecenderungan terjadi ototoksik sebanyak 6% setiap peningkatan usia 1 tahun.⁴⁶ Peloquin dkk melaporkan terdapat hubungan bermakna antara usia dengan kejadian ototoksik. Median usia pada kelompok ototoksik (56 tahun) lebih tinggi dibandingkan kelompok nonototoksik (48 tahun). Analisis multivariat regresi logistik menunjukkan setiap peningkatan usia 5 tahun terjadi risiko peningkatan terjadi ototoksik sebesar 24%.¹³ Sturdy menemukan terdapat hubungan bermakna antara faktor usia dengan kejadian ototoksik.²⁰ Hasil yang berbeda dilaporkan Ramma dkk bahwa tidak

ditemukan hubungan usia dengan kejadian ototoksik disebabkan jumlah sampel yang lebih kecil.³³

Hubungan jenis kelamin dengan kejadian ototoksik diberbagai penelitian melaporkan hasil yang bervariasi, sebagian melaporkan hasil yang bermakna sebagian yang lain sebaliknya.^{13,14,33,34} Kemungkinan kontribusi faktor lain dalam kejadian ototoksik tidak dapat disingkirkan, misalnya faktor usia atau komorbid lain. Pada penelitian ini perempuan lebih sering mengalami ototoksik dibandingkan laki-laki (55,6% dan 37,5%) namun tidak didapatkan hubungan bermakna secara statistik.

Prevalens ototoksik yang lebih tinggi pada kelompok jenis kelamin perempuan masih mungkin dipengaruhi oleh karakteristik subjek lainnya. Pada penelitian ini subjek dengan jenis kelamin perempuan memiliki rerata usia lebih tua yaitu $41,59 \pm 13,98$ tahun dibanding laki-laki $37,85 \pm 10,63$ tahun dan proporsi komorbid DM pada perempuan juga lebih tinggi yaitu 37,9% dan pada laki-laki 27,9%. Pada penelitian ini faktor usia berhubungan bermakna dengan kejadian ototoksik sedangkan prevalens ototoksik yang lebih tinggi didapatkan pada subjek dengan komorbid DM.

Penelitian lain oleh Peloquin dkk, Sturdy dkk dan Ramma dkk juga mendapatkan bahwa tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian ototoksik.^{13,20,33} Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Sagwa dkk bahwa jenis kelamin laki-laki memiliki risiko lebih besar dengan OR 4,5 95%CI 1,5-13,4). Hal ini dipengaruhi jenis obat yang digunakan pada subjek laki-laki sebanyak 63% menggunakan amikasin yang pada penelitian tersebut disimpulkan lebih ototoksik dengan gangguan pendengaran yang ditimbulkan lebih berat.¹⁵

Penelitian lain menunjukkan hasil yang berbeda yaitu Javadi dkk, Reviono dkk dan Sharma dkk yang melaporkan laki-laki lebih sering mengalami ototoksik.^{14,25,34} Perbedaan hasil tersebut dapat disebabkan oleh perbedaan karakteristik subjek penelitian seperti kebiasaan konsumsi alkohol, merokok, penyalahgunaan obat dan faktor komorbid

lain meskipun pengaruh karakteristik subjek pada penelitian tersebut tidak dijelaskan.

Status gizi kurang merupakan faktor risiko ototoksik pada pasien TB resistan obat.³⁴ Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan bermakna antara IMT dengan kejadian ototoksik ($P=0,507$). Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Sogebi dkk yang mendapatkan hubungan bermakna secara statistik, bahwa IMT rendah ($\leq 16 \text{ mg/m}^2$) pada saat awal pengobatan sebagai prediktor ototoksik.⁴⁶ Hasil yang berbeda dapat disebabkan oleh perbedaan desain penelitian, Sogebi dkk melakukan penelitian prospektif dengan pemeriksaan audiometri interval 4 minggu selama 4 bulan sedangkan pada penelitian ini merupakan penelitian potong lintang sehingga tidak dapat dinilai kejadian ototoksik selama pasien mendapat OAT suntik lini kedua.

Efek samping ototoksik pada penggunaan OAT suntik lini kedua bersifat *dose dependent*, riwayat penggunaannya berhubungan dengan akumulasi dosis obat yang akan mempengaruhi toksisitas obat.⁴³ Aminoglikosida akan tetap berada didalam sel rambut dan cairan endolimfe koklea sampai 6 bulan pasca pemberian obat dan kelainan yang ditimbulkan bersifat menetap. Riwayat penggunaan aminoglikosida sebelumnya merupakan faktor risiko terjadi ototoksik pada pengobatan yang menggunakan aminoglikosida saat ini.^{9,43} Namun pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan bermakna antara riwayat penggunaan OAT suntik sebelumnya dengan kejadian ototoksik ($p=0,717$).

Hasil yang sama dilaporkan oleh Peloquin, Sogebidan Reviono.^{12,26,46} Javadi dkk melaporkan subjek dengan riwayat pernah mendapat amikasin sebelumnya cenderung terjadi ototoksik.³⁴ Harris dkk melaporkan bahwa diantara subjek dengan ototoksik, subjek dengan riwayat penggunaan streptomisin 6 bulan sebelum pengobatan OAT suntik lini kedua cenderung lebih sering mengalami ototoksik (85% dan 15%).¹²

Perbedaan hasil tersebut dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, di antaranya riwayat penggunaan OAT suntik pada waktu yang berbeda bahkan beberapa tahun sebelumnya sehingga

berpengaruh terhadap kadar obat di dalam koklea saat ini. OAT suntik yang digunakan sebelumnya adalah treptomisin yang dikenal lebih vestibulotoksik. Ototoksik bukan hanya ditentukan oleh akumulasi kadar obat namun juga dipengaruhi oleh lama paparan dan faktor kerentanan individu yang pada penelitian ini tidak diperiksa.^{13,40}

Gangguan fungsi ginjal merupakan faktor risiko terjadinya ototoksik. Aminoglikosida tidak dimetabolisme di dalam tubuh, 99% diekskresi melalui filtrasi glomerulus di tubulus proksimal ginjal dalam bentuk utuh. Waktu paruhnya antara 1,5 jam-3,5 jam dan akan memanjang pada kondisi terjadi penurunan fungsi ginjal.⁴⁰ Ekskresi obat oleh ginjal yang menurun menyebabkan akumulasi kadar obat di dalam plasma dan meningkatkan ototoksitasnya.^{9,47} Obat anti-TB dapat menginduksi nekrosis sel tubulus proksimal ginjal sehingga menyebabkan efek nefrotoksik. Sel tubulus dapat melakukan regenerasi sehingga nefrotoksik bersifat reversibel. Dampak gangguan fungsi ginjal ditentukan oleh tingkat nekrosis dan regenerasi sel tubulus proksimal ginjal.²⁰

Pada penelitian ini didapatkan hubungan bermakna antara peningkatan kreatinin serum dengan kejadian ototoksik pada analisis bivariat ($P=0,039$ OR 9 KI95%: 1,02-79,55). Namun pada analisis multivariat didapatkan hasil bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara peningkatan kreatinin serum dan kejadian ototoksik. Perbedaan hasil analisis tersebut dapat terjadi karena jumlah subjek yang terlalu kecil untuk analisis multivariat (1 subjek tidak ototoksik diantara 7 subjek dengan peningkatan kreatinin serum).

Sturdy dkk mendapatkan hasil bahwa peningkatan kreatinin berhubungan dengan kejadian ototoksik. Hal ini dapat terjadi karena perbedaan desain penelitian yaitu pada penelitian Sturdy dkk melakukan studi retrospektif.²⁰ De Jager dkk menyimpulkan bahwa nefrotoksitas OAT suntik lini kedua berhubungan bermakna dengan masa pengobatan yang lebih lama dan total dosis obat yang lebih besar.²⁸

Diabetes sebagai salah satu faktor risiko terjadinya gangguan pendengaran pada penggunaan OAT suntik lini kedua. Neuropati diabetes mempengaruhi perubahan patologis telinga dalam berupa cedera pada vaskular dan sistem saraf telinga dalam. Kemungkinan terjadinya efek sinergis antara DM dan aminoglikosida belum dapat disingkirkan.¹⁴ Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan bermakna antara komorbid DM dengan kejadian ototoksik meskipun subjek dengan komorbid DM lebih sering terjadi ototoksik (57,1% dan 39,1%) dengan $P=0,169$ OR 2,1(KI95% 0,73-5,91).

Desain penelitian potong lintang menyebabkan penilaian kejadian ototoksik tidak menyeluruh selama subjek mendapat OAT suntik lini kedua. Untuk mendapatkan kesimpulan hubungan faktor risiko lebih baik dinilai dengan penelitian prospektif selama pengobatan fase awal. Komplikasi DM khususnya mikroangiopati dipengaruhi oleh keterkontrolan gula darah, namun pada penelitian ini subjek tidak dibedakan berdasar keterkontrolan gula darah karena keterbatasan data.

Torrico dkk di Meksiko mendapatkan prevalens ototoksik lebih tinggi pada kelompok dengan DM dibanding bukan DM yaitu 56% dan 32% namun secara statistik tidak bermakna dengan OR 2,8 (KI95%0,8-10,6).⁴⁸ Gatel dkk pada penelitiannya melaporkan tidak ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik antara komorbid DM dengan kejadian ototoksik ($P=0,44$).⁴⁵ Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Sharma dkk dan Heysell dkk^{14,49}

Perbedaan hasil penelitian tersebut dapat disebabkan perbedaan besar sampel dengan komorbid DM, pada penelitian Sharma sebanyak 5 subjek dan Heysell 6 subjek, jauh lebih sedikit dibanding penelitian ini (21 subjek) dan Torrico dkk (49 subjek). Dibutuhkan penelitian prospektif selama subjek mendapat OAT lini kedua dengan besar sampel memadai antara subjek dengan DM dan tanpa DM.

Infeksi HIV pada pasien TB resisten obat merupakan faktor predisposisi ototoksik pada

penggunaan OAT suntik lini kedua.^{12,38} Subjek dengan infeksi HIV berisiko mengalami ototoksik akibat infeksi oportunistik pada susunan saraf pusat dan pemberian obat antivirus yang juga memiliki efek ototoksik. Infeksi HIV juga berhubungan dengan *auditory neuropathy* akibat demielinisasi karena infeksi virus langsung pada sel-sel glia otak.³⁸ Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan status HIV dengan kejadian ototoksik ($P=0,498$). Proporsi subjek dengan HIV positif sebanyak 2 subjek (2,8%) terlalu sedikit untuk membuat kesimpulan suatu hubungan faktor risiko.

Penelitian Sagwa dkk di Namibia melaporkan jumlah subjek dengan infeksi HIV yaitu 46% dan terdapat hubungan bermakna antara infeksi HIV dengan kejadian ototoksik dengan OR 3,4 95%CI 1,1-10,6.¹⁵ Harris dkk pada penelitiannya di Afrika selatan, sebanyak 57% subjek adalah HIV positif dan mendapatkan hasil bahwa terdapat hubungan bermakna HIV positif dengan kejadian ototoksik $P<0,001$ (OR 3,25 IK95% 1,65-6,37). Hasil yang berbeda disebabkan perbedaan besar sampel dan insidens HIV pada populasi tersebut.¹²

OAT injeksi lini kedua memiliki efek samping ototoksik yang bersifat *dose dependent*, indeks terapi yang sempit dan variasi farmakokinetik yang luas.^{10,15} Pemeriksaan kadar obat di dalam serum diperlukan untuk memantau konsentrasi obat di dalam tubuh meskipun pada penelitian ini tidak dapat dilakukan. Peloquin dkk dalam sebuah penelitian prospektif mendapatkan total dosis obat dan lama terapi berhubungan dengan kejadian ototoksik. Analisis multivariat regresi logistik menunjukkan setiap peningkatan total dosis 10 kali lipat, OR kejadian gangguan pendengaran sebanyak 6,9 kali lipat.¹³ Total dosis obat atau dosis kumulatif obat yang semakin tinggi dan pemberian dalam jangka lama meningkatkan risiko ototoksik.¹³

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan bermakna total dosis obat dengan kejadian ototoksik ($P=0,706$). Hasil yang sama dilaporkan oleh Sturdy dkk bahwa total dosis obat tidak berhubungan dengan kejadian ototoksik.²⁰ Hasil tersebut dapat terjadi karena efek ototoksik tidak

semata-mata ditentukan oleh total dosis obat namun dipengaruhi juga oleh lama pajanan dan kerentanan individu yang pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan.¹³

KESIMPULAN

Prevalens ototoksik pada pasien TB resistan obat di RSUP Persahabatan adalah sebesar 34 subjek (47,2%). Ototoksik sebagian besar berupa tuli sensori neural (47,1%), bilateral (61,8%) dan tanpa keluhan gangguan pendengaran (56%). Ototoksik ditemukan disetiap bulan masa pengobatan dan telah terjadi sejak bulan pertama (14,7%). Prevalens ototoksik pada penggunaan kanamisin lebih sering dibanding kapreomisin yaitu 47,9% dan 36,8%.

Terdapat hubungan bermakna antara faktor risiko usia dengan kejadian ototoksik pada pasien TB resistan obat dengan peningkatan risiko sebesar 5% setiap penambahan usia 1 tahun dimulai pada usia 38 tahun. Tidak ditemukan hubungan bermakna antara kejadian ototoksik dengan jenis kelamin, IMT, riwayat penggunaan OAT suntik, komorbid DM, peningkatan kreatinin serum, status HIV dan total dosis obat. Terdapat kecenderungan prevalens ototoksik yang lebih tinggi pada subjek dengan peningkatan kreatinin serum dan subjek dengan komorbid DM.

Hasil dari penelitian ini dapat memberikan saran berupa perlu penelitiandisain kohort prospektif dengan melakukan pemeriksaan kadar obat di dalam serum dan penapisan kerentanan individu (mutasi gen) terhadap ototoksik, pemantauan efek samping ototoksik pada tatalaksana TB resistan obat dilakukan melalui pemeriksaan audiometri berkala setidaknya setiap bulan selama pasien mendapat OAT suntik lini kedua tanpa menunggu keluhan gangguan pendengaran, serta pemantauan kejadian ototoksik lebih diprioritaskan pada kelompok usia lebih tua (mulai 38 tahun), pasien dengan peningkatan kreatinin serum dan pasien dengan komorbid DM.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization;2015. p. 54-68
2. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis 2016 update. Geneva: World Health Organization;2016. p.19-24.
3. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. p.7-12.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Alur dan prinsip pengobatan paduan standar jangka pendek. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia;2017. p.1.
5. Chung DK, Revilla MA, Guillen BS, Velez SE, Soria MA, Ez-Garbin AN, et al. Factors associated with anti-tuberculosis medication adverse effects: a case-control study in lima, peru. Plosone. 2011;6(11):1-5.
6. Schellack N, Naude A. An overview of pharmacotherapy induced ototoxicity. S Afr Fam Pract. 2013;55(4):357-65.
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan menteri kesehatan nomor 67 tahun 2016 tentang penanggulangan tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016. p.19-81.
8. Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, Peremitin GG, Strelis AK, Mishustin S, et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(12):1314-20.
9. Petersen L, Rogers C. Aminoglycoside-induced hearing deficits – a review of cochlear ototoxicity. S Afr Fam Pract. 2015;57(2):77-82.
10. Duggal P, Sarkar M. Audiologic monitoring of multidrug resistant tuberculosis patients on aminoglycoside treatment with long term follow up. BMC Ear Nose and Throat Disord. 2007;7(5):1-7.

11. Seddon JA, Godfrey-Faussett P, Jacobs K, Ebrahim A, Hesselting AC, Schaaf HS. Hearing loss in patients on treatment for drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2012;40:1277-86.
12. Harris T, Bardien S, Schaaf HS, Petersen L, Jong Gd, Fagan JJ. Aminoglycoside-induced hearing loss in HIV-positive and HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis patients. *S Afr Med J* 2012;106(6):363-6.
13. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, Simone PM, Goble M, Huitt GA, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *CID*. 2004;38:1538-44.
14. Sharma V, Bhagat S, Verma B, Singh R, Singh S. Audiological evaluation of patients taking kanamycin for multidrug resistant tuberculosis. *Iran J Otorhinolar*. 2016;28(3):203-8.
15. Sagwa EL, Ruswa N, Mavhunga F, Rennie T, GMLaufkens H, Teeuwisse AKM. Comparing amikacin and kanamycin induced hearing loss in multi drug resistant tuberculosis treatment under programmatic condition in a namibian retrospective cohort. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015;16(36):1-9
16. Hopewell PC, Maeda MK. Tuberculosis. In: Mason RJ, Braddus C, Martin TR, King TE, Schraufnagel DE, Murray JF, editors. *Textbook of respiratory medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders elsevier;2010. p. 754-65.
17. Librianty N. Faktor yang mempengaruhi lama konversi pada pasien tuberkulosis multidrug resistant.[Tesis].[Jakarta]: Universitas Indonesia;2015.
18. Bhardwaj P, Deshkar AM, Verma R. Side effects encountered in treatment of multidrug resistant tuberculosis: a 3 year experience at first dots plus site of Chattisgarh. *IJSS*. 2015;3(5):104-6.
19. Rathod KB, Borkar MS, Avinash R Lamb SLS, Surwade GA, Pandey VR. Adverse events among patients of multi drug resistant tuberculosis receiving second line anti TB treatment. *Int J Sci Rep*. 2015;1(6):253-7.
20. Sturdy A, Goodman A, Jose RJ, Loyse A, O'Donoghue M, Kon OM, et al. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment in the UK: a study of injectable use and toxicity in practice. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1-6.
21. Din MATE, Maraghy AAE, Hay AHRA. Adverse reactions among patients being treated for multi-drug resistant tuberculosis at Abbassia Chest Hospital. *Egypt J of Chest Dis Tuberc*. 2015;64:939-52.
22. Anggraeni DH. Kekurangan kejadian gangguan elektrolit dan faktor-faktor yang berhubungan pada pasien tuberkulosis multidrug resisten di RSUP Persahabatan Jakarta.[Tesis].[Jakarta]: Universitas Indonesia; 2017.
23. Shinde MP, Halasawadekar NR, Ramanand SJ, Pore SM, Ramanand JB, Patil PT, et al. A study of adverse drug reactions in patients receiving treatment for multi-drug resistant tuberculosis. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2017;6(2):354-8.
24. Neyrolles O, Murci LQ. Sexual inequality in tuberculosis. *Plosmed*. 2009;6(12):1-6.
25. Tiwari M, Roy AK, Shamaliya K, Yadav SK. Ototoxicity associated with the usage of injectable kanamycin in multi-drug resistant tuberculosis patients during intensive phase of category IV treatment on DOTS-plus therapy. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016;15(2):12-6.
26. Reviono, Kusnanto P, Eko V, Pakiding H, Nurwidiastih D. Multidrug resistant tuberculosis (MDR TB): tinjauan epidemiologi dan faktor risiko efek samping obat anti tuberkulosis. *MKB*. 2014;46(4).
27. Kaffah S. Prevalens acute kidney injury pada pasien tuberkulosis multidrug resistant yang diobati dengan paduan standar pada fase awal dan faktor-faktor yang mempengaruhi di RSUP Persahabatan.[Tesis].[Jakarta]: Universitas Indonesia; 2017.
28. Jager PD, Altena RV. Hearing loss and nephrotoxicity in long term aminoglycoside

- treatment in patients with tuberculosis. *Int JTuberc Lung Dis.* 2002;6(7):622-7.
29. Nathella PK, Babu S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis. *Immunology.* 2017;152:13-24.
 30. Durrant JD, Campbell K, Fausti S, Guthrie On, Jacobson G, Martin BLL, et al. American academy of audiology position statement and clinical practice guidelines ototoxicity monitoring. 2009. p.3-15.
 31. Asri DA, Soepandi PZ, Burhan E, Widyahening I. Gambaran efek tidak diinginkan dan tatalaksana pada pasien tuberkulosis multidrug resistant dengan pemberian obat antituberkulosis regimen standar di RS Persahabatan.[Tesis].[Jakarta]: Universitas Indonesia; 2012.
 32. Yulianti, Mahdiani S. Gangguan pendengaran penderita tuberkulosis multidrug resistant. *ORLI.* 2015;45(2):83-9.
 33. Ramma L, Ibekwe TS. Cochleo-vestibular clinical findings among drug resistant Tuberculosis Patients on therapy-a pilot study. *Int Arch Med.* 2012;5(3):1-5.
 34. Javadi MR, Abtahib B, Gholamia K, Moghadamb BS, Tabarsic P, Salamzadehb J. The incidence of amikacin ototoxicity in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Iran J Pharm Res.* 2011;10(4):905-11.
 35. Nizamuddin S, Khan FA, Khan AR, Kamaal CM. Assessment of hearing loss in multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) patients undergoing aminoglycoside treatment. *Int J Res Med Sci.* 2015;3(7):1734-40.
 36. Arnold A, Cooke GS, Kon OM, Dedicoat M, Lipman M, Loyse A, et al. Adverse effects and choice between the injectable agents amikacin and capreomycin in multidrug resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):1-12.
 37. Appana D, Joseph L, Paken J. An audiological profile of patients infected with multi-drug resistant tuberculosis at a district hospital in KwaZulu-Natal. *South African Journal of Communication Disorders.* 2016:1-12.
 38. Harris T, Heinze B. Tuberculosis, aminoglycoside and HIV related hearing loss. *UCT.* 2013:1-17.
 39. Khoza-Shangasea K, Stirka M. Audiological testing for ototoxicity monitoring in adults with tuberculosis in state hospitals in Gauteng, South Africa. *South Afr J Infect Dis.* 2016;31(2):44-9.
 40. Huth ME, Ricci AJ, Cheng AG. Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection. *Int J Otolaryngol.* 2011;2011:1-19.
 41. KNCV foundation. Audiometry in the management of drug resistant tuberculosis. Washington DC. 2017. p. 1-23.
 42. Ribeiro L, Sousa C, Sousa A, Ferreira C, Duarte R, Almeida AFE, et al. Evaluation of hearing in patients with multiresistant tuberculosis. *Acta Med Port.* 2015;28(1):87-91.
 43. Bardien S, deJong G, Schaaf HS, Harris T, Fagan J, Petersen L. Aminoglycoside induced hearing loss: south africans at risk. *S Afr Med J.* 2009;99(6):440-1.
 44. Kamogashira T, Fujimoto C, Yamasoba T. Reactive oxygen species, apoptosis, and mitochondrial dysfunction in hearing loss. *BioMed Res Int.* 2015:1-4.
 45. Gatell JM, Ferran F, Araujo V, Bonet M, Soriano E, Traserra J, et al. Univariate and multivariate analyses of risk factors predisposing to auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *Antimicrob agent chemother.* 1987;31(9):1383-7.
 46. Sogebi OA, Adefuye BO, Adebola SO, Oladeji SM, Adedeji TO. Clinical predictors of aminoglycoside-induced ototoxicity in drug-resistant tuberculosis patients on intensive therapy. *Auris Nasus Larynx.* 2017;44:404-10.
 47. Rizzi MD, Hirose K. Aminoglycoside ototoxicity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;15:352-7.
 48. Torrico MM, Luna JC, Migliori GB, Ambrosio LD, Alduenda JC, Velarde HV, et al. Diabetes is associated with severe adverse events in

multidrug resistant tuberculosis. Arch
Bronconeumol. 2017;53(5):245-50.

49. Heysell S, Ahmed S, Rahman M. Hearing loss
with kanamycin treatment for multidrug-resistant
tuberculosis in Bangladesh. Eur Respir J.
2018;51:1-3.

Digital Index Jari Tangan dengan Diagnosis Jari Tabuh: Cara Pengukuran untuk Menentukan Diagnosis Jari Tabuh

Rahardjo Darmanto Djojodibroto, Asri Said, Nurul Shahirah Abdul Shukor, Sim Chun Yang

Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak, Malaysia

Abstrak

Latar belakang: Jari tabuh sering ditemukan pada pasien dari bermacam penyakit yang dapat menimbulkan gejala jari tabuh. Sayangnya kehadiran gejala dini jari tabuh sering terabaikan. Penelitian ini untuk menentukan nilai Digital Index jari tangan pada pasien yang menunjukkan gambaran klinis jari tabuh dari bermacam penyakit yang melatar belakangnya.

Metode: Penelitian ini bersifat prospektif, case-series, observasional yang dilakukan oleh peneliti dengan cara morfometri dalam rentang waktu 6 bulan di Kuching General Hospital, Sarawak, Malaysia. Telah diteliti 46 subjek dengan berbagai tingkat jari tabuh dari bermacam kondisi dan diagnosis penyakit. Dilakukan pengukuran perimeter jari tangan pada lipatan kuku (nail fold) dan pada persendian interphalangeal distal (distal interphalangeal joint) yang menghasilkan nilai Digital Index untuk populasi dengan jari tabuh.

Hasil: Nilai Digital Index jari tabuh hasil penelitian ini pada laki-laki $9,89 \pm 0,68$ (Rerata $\pm$ SD) sedangkan pada perempuan $9,87 \pm 0,39$ (Rerata $\pm$ SD). Nilai Digital Index untuk seluruh subjek yang diteliti $9,88 \pm 0,56$ (Rerata $\pm$ SD) dengan rentang nilai 8,43 sampai 11,26.

Kesimpulan: Gejala dini jari tabuh sering terabaikan oleh dokter. Untuk menghindari hal tersebut, dokter wajib memeriksa jari tangan sebagai prosedur rutin. Pengukuran Digital Index dapat direkomendasikan untuk menentukan gejala dini jari tabuh. (*J Respir Indo*. 2019; 39(3): 196-203)

Kata Kunci: Hippocratic fingers, digital clubbing, finger clubbing, watch glass nails, drumstick finger.

Digital Index of The Fingers with Digital Clubbing: An objective measurement to diagnose clubbed finger

Abstract

Introduction: Digital clubbing can often be found as a clinical sign in patients with various underlying diseases. However, early signs of clubbing are often overlooked. To determine the Digital Index values from the fingers with clinical features of clubbing of various conditions background.

Method: This was a prospective, case-series, investigator-initiated observation by morphometry, conducted in Kuching General Hospital, Malaysia along 6 months duration. Participants were 46 patients with various stage of clubbing of various conditions and diseases. We measured the finger at the circumference of the Nail Fold and Distal Interphalangeal joint which determined the value of the Digital Index of a population with finger clubbing.

Results: The value of the Digital Index of finger clubbing in this study was 9.89 ± 0.68 (Mean $\pm$ SD) for male and 9.87 ± 0.39 (Mean $\pm$ SD) for female. The value of the Digital Index of finger clubbing for all subjects together was 9.88 ± 0.56 (Mean $\pm$ SD) with a range of 8.43 to 11.26.

Conclusion: Early clubbing often be overlooked. To avoid such condition, the physician should examine the fingers as a routine procedure. Measurement of Digital Index can be recommended to detect early clubbing. (*J Respir Indo*. 2019; 39(3):196-203)

Keywords: Hippocratic fingers, digital clubbing, finger clubbing, watch glass nails, drumstick finger.

PENDAHULUAN

Jari tabuh dapat ditemukan sebagai gejala bermacam penyakit, antara lain kanker paru, bronkiektasis, empiema, abses paru, fibrosis kistik paru, tuberkulosis paru kronik, penyakit jantung sianosis kongenital, endokarditis terinfeksi, penyakit peradangan usus (*inflammatory bowel disease*), sirosis hati dan hiperparatiroidisme.¹⁻⁵ Didapatkannya gejala jari tabuh seharusnya mengarahkan pemeriksa meneliti etiologinya. Buku pegangan diagnosis klinis (*Textbook of Clinical Diagnosis*) sering memuat gambar jari tabuh yang bentuknya seperti penabuh beduk (*obviously clubbed finger*) tetapi tidak ada gambar jari tabuh dalam fase dini. Hal ini menyebabkan timbulnya opini bahwa diagnosis jari tabuh hanya bila bentuknya seperti *drumstick*, sehingga tidak dikenal istilah jari tabuh fase dini.

Jari tabuh tidak selalu harus seperti *drumstick* sebab ciri-ciri kriteria *clubbed finger* (jari tabuh) adalah kaburnya sudut kuku (*nail bed angle*), bertambahnya dasar kuku yang lunak (*fluctuance of nail bed or floating nail*), bentuk kurvatura kuku tambah melengkung, dan akhirnya berubahnya bentuk kuku menjadi seperti penabuh beduk.⁶⁻⁷

Ada beberapa tingkat jari tabuh^{7,8-10} yaitu 1) Eritema pada periungual dan melunaknya dasar kuku sehingga ketika dipalpasi menimbulkan sensasi seperti karet busa atau *spongy*; 2) Bertambah besarnya sudut yang dibentuk oleh dasar kuku (*nail bed*) dengan lipatan kulit kuku (*proximal nail fold*) menjadi $>160^\circ$; 3) Kecembungan kuku bertambah melengkung; 4) Ujung jari berubah bentuk seperti alat pemukul (*Club*); 5) Kuku dan kulit di sekitar kuku tampak mengkilat dengan goresan memanjang pada kukunya.

Jari tabuh walau tidak berbahaya, tetap termasuk gejala penting karena menjadi pertanda latar belakang penyakit yang serius, sedangkan regresi maupun progresnya dapat digunakan untuk memperhitungkan prognosis penyakit yang melatar belakangnya. Akan tetapi, tidak mudah menentukan jari tabuh pada saat dini.^{10,11} Gejala dini jari tabuh sering terabaikan ketika pemeriksaan oleh karena

penampakan perubahan bentuknya tidak kentara sedangkan metode diagnosisnya tidak mudah.¹²

Ada beberapa cara mendiagnosis jari tabuh yaitu dengan mengukur besar *finger nail skin fold angle*¹³⁻¹⁵ (sudut antara lipatan kulit dengan kuku) serta *profile angle*, rasio ketebalan phalangeal/interphalangeal distal^{8,16} dan *Digital Index*.^{11,17} Seluruh cara tersebut adalah bersifat kuantitatif. *Digital Index* adalah hasil penjumlahan rasio perimeter pada *nail-fold* (NF) dengan *distal interphalangeal joints* (DIP) pada semua jari tangan.^{11,17} Bila dibandingkan dengan cara yang lain pengukuran *Digital Index* adalah cara yang paling jarang dilakukan sehingga informasi tentang *Digital Index* jarang ditemukan pada jurnal ilmiah.

Penelitian ini akan memperkuat diagnosis provisional tingkat jari tabuh dengan pengukuran *Digital Index* jari tangan pasien yang pada inspeksi diperkirakan sebagai jari tabuh, selain itu bisa mengumpulkan nilai *Digital Index* pasien dengan jari tabuh. Penelitian ini juga meneliti dengan cermat apakah tepat atau tidak tepat pendapat yang menyatakan gejala jari tabuh sering terabaikan pada pemeriksaan.

METODE

Penelitian ini bersifat prospektif, *case-series*, observasional yang dilakukan di Kuching General Hospital, Sarawak, Malaysia selama rentang waktu enam bulan, dilakukan oleh peneliti dengan cara morfometri. Proposal telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian (*The Faculty of Medicine and Health Sciences, UNIMAS Research Ethics Committee* dengan nomor UNIMAS/TNC(AA)-03.02/06-11/Jld. 2(55) dan Komite Etik Penelitian Malaysia (*Malaysia Research Ethics Committee*). Telah diteliti 46 subjek dengan berbagai tingkat jari tabuh dari berbagai kondisi dan diagnosis penyakit.

Subjek penelitian ini adalah pasien di ruang rawat penyakit dalam Sarawak General Hospital di Kuching Sarawak, Malaysia yang jari tabuhnya diperkirakan dari hasil pemeriksaan inspeksi dan palpasi jari tangan. Subjek yang memenuhi kriteria jari tabuh dihitung nilai *Digital Index*-nya. Untuk

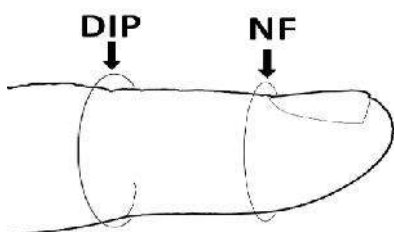
mengukur perimeter pada NF dan DIP digunakan *Digital Index ruler* seperti pada Gambar 1.



Gambar 1. *Digital Index Ruler*

Sebelum memeriksa dan menghitung *Digital Index* terlebih dahulu dilakukan *verbal consent*. Diagnosis jari tabuh tidak cukup dengan hanya pemeriksaan inspeksi dan palpasi yang sifatnya subjektif, namun harus ditentukan tingkat jari tabuh. Ciri-ciri yang perlu diperiksa adakah apakah ada kehilangan sudut NF, apakah terasa dasar kuku yang mengambang (*nail bed fluctuance*) ketika menekannya di atas kutikula dan apakah terasa imbangbaliknya tekanan di hiponikium, serta apakah kurvatura kuku mencembung. Pada pemeriksaan fisis dilakukan pula perasat Schamroth.^{7,11} Setelah provisional diagnosis jari tabuh ditegakkan secara subjektif, diperiksa catatan berkaitan dengan jari tabuh di berkas rekam medis pasien.

Titik merah pada benang di lokasikan di mistar pada angka nol. Dimulai mengukur jari no V (kelingking) dengan meletakkan jari nomor V pada mistar dan benang dilingkarkan satu putaran pada kutikula seperti pada Gambar 2 & 3.¹⁸



Gambar 2. *Nail fold dan Distal interphalangeal joint*



Gambar 3. Perimeter pada NF, titik merah pada skala 4.8 Cm

Jari kelingking yang diukur digerakkan ke arah longitudinal terhadap mistar sambil beban pada benang tetap diposisikan menggantung sehingga menjamin ketegangan benang konsisten melilit jari. Perpindahan titik merah benang pada mistar ke angka tertentu, menunjukkan perimeter jari pada NF yang diukur. Setelah itu dimulai mengukur perimeter pada DIP dengan cara yang sama. Semua jari tangan kanan dan kiri diukur perimeternya pada NF serta DIP dan dicatat.

Semua hasil pengukuran perimeter pada NF dan DIP dicatat untuk selanjutnya digunakan untuk mendapat nilai *Digital Index*. Untuk setiap jari, nilai perimeter NF dibagi nilai perimeter DIP, kemudian rasio NF/DIP setiap jari dijumlahkan dan hasil penjumlahan rasio kesepuluh jari tadi adalah nilai *Digital Index*.^{11,16,18}

Subjek dibedakan dalam dua kelompok yaitu lelaki dan perempuan. Semua data yang dicatat dianalisis untuk menentukan Rerata $\pm$ SD dengan menggunakan SPSS versi 14 untuk Windows.

HASIL

Peneliti NSAS & SCY melakukan pengukuran *Digital Index* pada 46 subjek dengan berbagai latar belakang diagnosis dan kondisi di ruang rawat

penyakit dalam yang diperkirakan mempunyai gejala jari tabuh berdasar pemeriksaan inspeksi dan palpasi. Hasil pemeriksaan fisis dan pengukuran dimuat dalam Tabel I.

Pada penelitian ini pengukuran dilakukan pada 25 orang laki-laki dan 21 orang perempuan, rentang umur antara 21 sampai 89 tahun, dengan rerata usia $60,85 \pm 15,51$. Terdapat 31 subjek (67%) berusia >60 tahun atau golongan lansia menurut kriteria di Malaysia.

Gejala yang ditemukan antara lain kecembungan kuku ($n=19$), hilangnya sudut dasar kuku ($n=14$), dasar kuku empuk gembur ($n=43$) dan bentuk ujung jari berubah seperti penabuh bedug ($n=3$). Pada perasat Schamroth didapatkan hasil negatif pada 28 subjek (61%) yaitu tampak jendela yang berarti tidak ada gejala jari tabuh. Tingkat jari tabuh yang diperoleh dari derajat I ($n=35$), derajat II: ($n=5$), derajat III ($n=4$) dan derajat IV ($n=2$). Nilai *Digital Index* pada lelaki $9,89 \pm 0,68$ (Rerata $\pm$ SD) sedangkan pada perempuan $9,87 \pm 0,39$ (Rerata $\pm$ SD). Nilai *Digital Index* keseluruhan (lelaki dan perempuan) $9,88 \pm 0,56$ (Rerata $\pm$ SD) dengan rentang 8,43 sampai 11,26.

Banyak berkas rekam medis tidak memuat laporan tentang jari tangan dan kuku kecuali pada sembilan berkas rekam medis yang menyatakan didaptkannya jari tabuh sebanyak tujuh rekam medis dan tidak ditemukannya jari tabuh pada dua rekam medis. Selebihnya 37 rekam medis tidak melaporkan.

Untuk penyakit yang mendasari yang dicatat di dalam rekam medis 18 diagnosis keganasan yaitu keganasan yang terdiri dari lima keganasan di paru, tiga keganasan sistem gastrointestinal, satu keganasan di ovarium dan satu keganasan di kulit. Terdapat 10 subjek dengan penyakit paru bukan keganasan, tujuh subjek dengan penyakit sistem gastrointestinal, empat subjek dengan penyakit kardiovaskular, dua subjek dengan penyakit endokrin, dua subjek dengan penyakit sistem urogenital dan tiga subjek dengan penyebab lain-lain (pankreatitis, spondilitis, dan pembengkakan payudara).

Tabel 2. Karakteristik Pasien

Variabel	Jumlah
Laki-laki	25
Perempuan	21
Usia (Rerata $\pm$ SD); rentang	$60,85 \pm 15,51$; 21-89
Lansia (>60 tahun)	31 (67%)
Penemuan gejala	
Peningkatan fluktuasi kuku (jamur)	43
Peningkatan kelengkungan kuku	19
Kehilangan sudut bedak kuku	14
<i>Drum sticking</i>	3
Derajat I	35 (76%)
Derajat II	5
Derajat III	4
Derajat IV	2
Tanda Schamroth: positif/windows absent	18 (67%)
Tanda yang diabaikan	40 (87%)
Penyakit yang Mendasari	
Lansia (>60 tahun)	31 (67%)
Proses ganas	18 (39%)
Gangguan pernapasan tidak ganas	10 (22%)
Gangguan gastrointestinal	7 (15%)
Penyakit system kardiovaskuler	4 (8,7%)
Penyakit endokrin	2 (4,3%)
Penyakit system urogenital	2 (4,3%)
Lainnya (pankreatitis, spondylosis, benjolan payudara)	3 (6,5%)
Nilai <i>Digital Index</i>	
Rentang	8,43-11,26
Laki-laki (rerata $\pm$ SD)	$9,89 \pm 0,68$
Perempuan (rerata $\pm$ SD)	$9,87 \pm 0,39$
Total (rerata $\pm$ SD)	$9,88 \pm 0,56$

PEMBAHASAN

Jari tabuh adalah istilah kedokteran yang ditujukan untuk menggambarkan perubahan bentuk berupa pembengkakan jaringan lunak ujung jari dengan ciri-ciri hilangnya sudut antara kuku dengan dasar kuku serta dasar kuku lunak. Pada penelitian ini, setelah melalui pemeriksaan inspeksi dan palpasi, jari-jari yang diukur *Digital Index*nya memenuhi ciri-ciri tersebut di atas.⁸ (Istilah *Club* pada tulisan ini dalam bahasa Inggris adalah batang berujung tebal, biasanya digunakan untuk senjata).

Nilai *Digital Index* jari-jari dengan jari tabuh pada penelitian ini $9,89 \pm 0,68$ (Rerata $\pm$ SD) pada lelaki, sedangkan pada perempuan $9,87 \pm 0,39$ (Rerata $\pm$ SD). Nilai *Digital Index* untuk semua subjek adalah $9,88 \pm 0,56$ (Rerata $\pm$ SD) dengan rentang 8,43 sampai 11,26.

Alasan penelitian ini mengambil *Digital Index* sebagai cara penilaian adalah karena *Digital Index* lebih spesifik untuk mengukut jari tabuh dibandingkan dengan pengukuran *phalangeal depth ratio*,¹¹ selain itu variasi antar pengamat pengukuran *Digital Index* memiliki kriteria *excellent* (korelasi koefisien Pearson=0,966).¹⁷

Tabel 1. Karakteristik Demografi dan Hasil Penelitian

P	JK	U	INC	LNBA	INBF	DS	SS	D	DI	Penyakit yang Mendasari	NCN	MT
1	F	68	+	-	+	-	-	I	9,97	Nodul tiroid	Nil	5
2	M	79	+	+	+	-	+	II	9,53	Perdarahan gastrointestinal bagian atas/antral	Nil	4
3	F	69	-	-	+	-	-	I	9,37	Gagal jantung kongestif dengan efusi pleura kiri	Nil	5
4	M	61	-	-	+	-	-	I	9,73	Choletithiasis dengan CBD melebar	Nil	7
5	F	59	+	-	+	-	-	I	9,84	Batu ureter kiri bagian distal	Nil	5
6	F	66	-	-	+	-	-	I	9,59	Karsinoma payudara kiri infiltratif	Nil	5
7	M	73	+	-	+	-	-	II	8,57	Karsinoma hepatoseluler dengan metastasis	Nil	6
8	M	56	+	+	+	-	-	II	8,98	Karsinoma hepatoseluler	Nil	7
9	F	43	+	-	-	-	+	II	10,48	Leptospirosis dengan massa ovarium	Clubbing	5
10	F	53	-	+	+	-	-	I	10,45	Karsinoma paru	Nil	7
11	F	82	+	+	+	-	+	I	10,44	Pneumonia dengan penyakit paru-paru restriktif	Nil	14
12	M	58	+	+	+	+	-	I	9,73	Keganasan paru yang tidak dapat direseksi	Nil	5
13	M	82	-	+	+	-	-	I	9,33	Pneumotoraks kiri akibat PPOK	Nil	6
14	F	66	-	-	+	-	-	I	9,62	Karsinoma payudara kiri dengan satu metastasis	Nil	7
15	F	78	-	-	+	-	-	I	9,43	Massa epigastrium	Nil	5
16	F	66	-	-	+	-	-	I	9,25	Tumor klatskin	Nil	5
17	F	60	+	-	+	-	+	I	9,95	Batu empedu	Nil	10
18	F	33	+	-	+	-	+	I	9,49	Benjolan payudara	Nil	5
19	F	65	-	-	+	-	-	I	10,28	Ikterus obstruktif sekunder akibat massa ganas	Nil	9
20	F	70	-	-	+	-	+	I	9,94	Nefrolitiasis kiri	Nil	5
21	F	69	+	-	+	-	+	I	9,5	Karsinoma sel basal	Nil	5
22	M	89	+	+	+	-	-	II	10,04	Karsinoma kandung kemih	Nil	5
23	M	53	-	-	+	-	+	I	9,48	Akut pada pankreatitis kronis	Nil	5
24	M	60	+	-	+	-	+	I	10,58	Eksaserbasi akut kardiopulmoner obstruktif kronik dengan hemoroid	No club	5
25	M	67	-	-	+	-	+	I	9,82	Tuberkulosis paru atau karsinoma paru	Nil	5
26	M	71	-	-	+	-	+	I	9,87	Eksaserbasi akut kardiopulmoner obstruktif kronik dengan hemoroid pneumonia	Nil	5
27	F	77	-	-	+	-	+	I	10,58	Asites sekunder karena gagal jantung kongestif	Nil	5
28	M	53	-	-	+	-	+	I	10,19	Bronkiektasis	Nil	5
29	M	63	-	-	+	-	+	I	10,65	Efusi pleura parapneumonik kanan dengan penyakit ginjal kronis	Nil	5
30	M	57	-	-	+	-	+	I	9,95	Penyakit ginjal stadium akhir dengan riwayat karsinoma usus besar	No club	5
31	M	67	-	-	+	-	+	I	9,88	L5-S1 spondylolysis dengan demam	Nil	5
32	M	73	-	-	+	-	-	I	9,72	Hipertensi darurat	Nil	5
33	M	73	-	-	+	-	-	I	10,4	Eksaserbasi akut kardiopulmoner obstruktif kronik sekunder menjadi infeksi saluran pernapasan akut	Nil	5
34	F	21	-	-	+	-	-	I	10,44	Keganasan paru-paru	Nil	5
35	F	33	-	-	+	-	+	I	9,4	Sindrom Mirizzi	Nil	5
36	F	53	-	-	+	-	+	I	9,5	Gondok multinodular	Nil	5
37	M	76	-	-	+	-	+	I	9,82	Massa hati	Nil	5
38	M	50	-	-	+	-	+	I	9,85	Batu ginjal kiri	Nil	5
39	M	41	-	-	+	-	+	I	9,71	Limpa pecah	Nil	5
40	F	26	-	+	+	-	+	I	9,87	Hernia inguinalis kiri terjepit	Nil	5
41	M	46	+	+	+	-	+	III	10,37	Bronkiektasis	Clubbing	NN
42	M	69	+	+	-	-	+	III	8,43	Efusi pleura kanan	Clubbing	NN
43	M	79	+	+	-	-	+	III	10,7	Bronkiektasis	Clubbing	NN
44	F	65	+	+	+	+	+	IV	10,76	Karsinoma paru kiri	Clubbing	NN
45	M	34	+	+	+	-	+	III	9,88	Sindrom Eisenmenger	Clubbing	NN
46	M	47	+	+	+	+	+	IV	11,26	Massa mediastinum	Clubbing	NN

Ket: P= Pasien; JK=Jenis kelamin; U=Usia; INC=Increased Nail Fluctuance; DS=Drum sticking; SS=Schamroth sign; D=Derajat; DI=Digital Index; NCN=Noted in the Case Note; MT=Minutes Time; F=Female; M=Male; NN=Not Noted

Hasil pemeriksaan fisis yang digunakan untuk mendeteksi jari tabuh pada penelitian ini bisa dianggap sebagai *good companion diagnostic* yang dibuktikan oleh nilai rerata *Digital Index* yang diperoleh 9,88. Angka ini berada di atas nilai *Digital Index* jari-jari normal yaitu 8,86 menurut Djojodibroto *et al*¹⁸ dan 9,33 menurut Vazquez-Abad.¹³

Bila dibandingkan dengan nilai *Digital Index* jari tabuh yang ditinjau Karnath¹¹ yaitu >10,2 dan yang ditinjau Vasquez-Abad¹³ 10,73 maka nilai *Digital Index* yang diperoleh penelitian ini lebih rendah. Hal

ini dimungkinkan karena pada penelitian ini lebih banyak ditemukan jari tabuh dengan derajat sedang (*mild finger clubbing*) yaitu sebanyak 76% jari tabuh derajat I.

Cara klasik dalam mendiagnosis jari tabuh tidaklah memudahkan pemeriksanya sebab tidak praktis sehingga menyebabkan dokter lalai memeriksa jari-jari dan kuku. Menghitung *Digital Index* dengan tiang palang (*rod stand device*) memerlukan waktu antara 21,93–68,80 menit atau rata-rata 35,97±9,16.¹⁷

Cara ini bisa dikatakan sebagai prosedur yang memboroskan waktu, sedangkan bila menggunakan *Digital Index Ruler* seperti pada penelitian ini hanya memerlukan waktu 5,7 menit. Penggunaan *phalangeal depth ratio* memerlukan waktu lebih singkat yakni <1 menit¹⁶, tetapi yang diukur hanya satu jari yaitu jari telunjuk kiri sedangkan pengukuran *Digital Index* dilakukan pada sepuluh jari.

Masih ada cara lain yang lebih praktis yang sedang dipelajari¹⁹ yaitu alat sederhana berupa *Digital Index Quantitator*¹⁸ seperti pada Gambar 4 dan yang terbaru adalah metode menggunakan *high-frequency ultrasound*.²¹

Dalam penelitian ini ditemukan dua subjek dengan jari tabuh derajat IV; empat subjek dengan derajat II, sedangkan sisanya 35 derajat (76%) dengan derajat I. Menurut Sarkar dkk¹⁰ penentuan derajat jari tabuh tidak banyak manfaat klinisnya.

Pada penelitian ini perasat Schamroth hanya dapat menemukan 39% gejala jari tabuh yang semuanya berderajat III atau IV. Hal ini konsisten dengan hasil observasi Blumsohn yang menyatakan bahwa perasat ini memberi indikasi positif pada jari tabuh yang jelas dan tidak pada perubahan yang tidak kentara.²¹ Akurasi perasat Schamroth belum diuji secara formal.²²

Hanya 20% rekam medis pada penelitian ini yang memuat data tentang ujung jari dan kuku. Sekitar 37 derajat dari 46 yang diperiksa tidak menyebutkan perihal ujung jari. Dapat disimpulkan bahwa banyak dokter di ruang rawat yang mengabaikan pentingnya gejala jari tabuh. Mereka menganggap kehadiran jari tabuh hanya bila ada penampakan jelas dari jari seperti penabuh beduk, sehingga mereka kehilangan data tentang jari tabuh dini maupun proses perkembangan jari tabuh. Kelalaian ini tampaknya wajar sebab pada penelitian ini yang ditemukan adalah kasus ringan.

Penilaian ciri-ciri klinis jari tabuh secara subjektif pada kasus ringan tergantung pada kepiawaian pemeriksa, jari tabuh fase dini sering salah penilaian.^{17,23} Akibatnya, jari-jari dengan ciri yang tidak terdeteksi akibat pemeriksaan yang tidak teliti (yang bias mencapai jumlah 80%) dapat

menghambat penatalaksanaan segera, padahal jari tabuh walau dalam fase dini (derajat rendah) pun mempunyai nilai diagnostik yang penting. Penemuan jari tabuh sejak dini sangat penting karena jari tabuh bisa menjadi petunjuk dari suatu penyakit sistemik yang melatarbelakangi sehingga dapat ditangani segera. Oleh karena itulah persiapan menyeluruh patut dilakukan bila ditemukan jari tabuh.¹²

Kuku sering mencerminkan kondisi status kesehatan secara umum. Pada penelitian ini dalam mendeteksi jari tabuh kami menganjurkan penggunaan *Digital Index* dibandingkan dengan menggunakan *Distal Phalangeal Interphalangeal Depth Ratio*. Pengukuran *Digital Index* memeriksa sepuluh jari sedangkan *Distal Phalangeal Interphalangeal Ratio* hanya memeriksa satu jari saja yaitu jari telunjuk. Menurut Karnath pengukuran *Digital Index* lebih spesifik untuk jari tabuh dibandingkan cara pengukuran obyektif yang lainnya.¹¹

Pada penelitian ini proporsi antara laki-laki dan perempuan berimbang yaitu 25 laki-laki dan 21 perempuan serta tidak ditemukan perbedaan dalam presentasi klinis jari tabuh. Penelitian Rasul dkk menemukan bahwa pada fibrosis paru idiopatik yang diamatinya 100% lelaki dan 86,4% perempuan menunjukkan jari tabuh.²⁴

Penelitian ini menemukan bahwa banyak jari tabuh didapatkan pada subjek lanjut usia yaitu pada 31 subjek (67%). Hal ini konsisten dengan pernyataan Lina Abdullah dan Ossama Abbas yang menyatakan perubahan bentuk kuku biasa terjadi pada orang usia lanjut.²⁵

Kuku pada orang usia lanjut biasanya bertambah melengkung arah transversal dan berkurang kemelengkungannya ke arah longitudinal, perubahan ini berlangsung seiring pertambahan umurnya.²⁶

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat dinyatakan bahwa ciri-ciri yang sering ditemukan pada jari tabuh adalah bertambahnya *nail bed fluctuance* atau spongy (*increased ballotability*) yang ditemukan pada 43 dari 46 subjek berjari tabuh, diikuti oleh gejala penambahan *nail curvature* yaitu 19 dari

46 subjek, hilangnya *nail bed angle* yaitu 14 dari 46 subjek serta gejala *drum sticking* hanya ditemukan pada 3 dari 46 subjek. Hal di atas sesuai dengan laporan yang ditinjau oleh Sarkar.¹⁰

Jari tabuh berkaitan dengan bermacam penyakit yang melatarbelakanginya yaitu penyakit paru, kardiovaskular, keganasan, infeksi, hepatobili, mediastinal, endokrin dan gastrointestinal. Jari tabuh juga dapat terjadi tanpa penyakit yang mendasari (bentuk idiopatik). Dutta dan Das menyatakan insidens tertinggi terjadinya jari tabuh pada proses keganasan adalah pada sistem respirasi (n=8), sistem gastrointestinal (n=8), lain-lain (n=2), sedangkan pada proses non-keganasan urutannya adalah sistem respirasi (n=10), sistem gastrointestinal (n=7), kardiovaskular (n=4), urogenital (n=2), endokrine (n=2) dan lain-lain (n=3).²⁷

KESIMPULAN

Gejala dini jari tabuh sering terlupakan. Untuk menghindari hal tersebut, dokter harus memeriksa dengan teliti jari tangan setiap pasien yang kondisinya memungkinkan timbulnya jari tabuh. Pemeriksaan ini harus menjadi sebuah keharusan (*mandatory*). Pengukuran *Digital Index* dapat mendeteksi tanda-tanda dini jari tabuh.

DAFTAR PUSTAKA

1. Talley NJ, O'Connor S. Clinical examination (a systematic guide to physical diagnosis). 7th ed. Sydney: Churchill Livingstone Elsevier; 2014. p.60-3.
2. Swash M. Hutchisons's Clinical Methods. 21st ed. Edinburg: Saunders; 2002. p15
3. Kitis G, Thompson H, Allan RN. Finger clubbing in inflammatory bowel disease: its prevalence and pathogenesis. Br Med J. 1979;2(6194):825-8.
4. Grekas D, Avdelidou A. Digital clubbing as an unusual complication associated with severe secondary hyperparathyroidism: report of two cases. Hemodial Int. 2007;11(2):193-7.
5. Farzaneh-Far A. Images in clinical medicine. Pseudoclubbing. N England J Med. 2006; 354:e14.
6. McPhee SJ. "Clubbing" in: Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W (editors). Clinical Methods The History, Physical and Laboratory Examinations. 3rd ed. Stoneham, MA: Butterworth; 1990.
7. Spicknall KE, Zirwas MJ, English JC 3rd. Clubbing an update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. J Am Acad Dermatol. 2005;52(6): 1020-8.
8. Myers KA; Farquhar D. Does this patient have clubbing? JAMA. 2001;286(3):341-7.
9. Altman RD, Tenenbaum J. Hypertrophic osteoarthropathy. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, editors. Textbook of Rheumatology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997. p.1514-20.
10. Sarkar M, Mahesh DM, Madabhavi Irappa. Digital clubbing. Lung India. 2012;29:354-62.
11. Karnath B. Digital Clubbing: A sign of underlying disease. Hospital Physician. 2003:25-7.
12. Weiss EB. Clubbing. In: Greene HL, Glasscock RJ, Kelley MA. Introduction to clinical medicine. Philadelphia: BC Decker Inc; 1991. p.474-7.
13. Vasquez-Abad D, Pineda C, Martinez-Lavin, M; Digital clubbing: A numerical assessment of the deformity. J Rheumatol. 1989;16:518-20.
14. Djodibroto RD, Thomas PT, Hla Myint, et al. Device for obtaining value of digital index and fingernail skin-fold angle. Respiriology. 2007; 12(Suppl-4):A158.
15. Husarik D, Vavricka SR, Mark M, et al. Assessment of digital clubbing in medical inpatients by digital photography and computerized analysis. Swiss Med Wkly. 2002:132-8
16. Baugman RP, Gunther KL, Buchsbaum JA, et al. Prevalence of digital clubbing in bronchogenic carcinoma by a new digital index. Clinical and Experimental Rheumatology.1998;16:21-6.
17. Djodibroto RD, Thomas PT, Hla Myint, et al. Measurement of digital index and fingernail skin-

fold angle using fingernail morphometric device in health subjects: A study of length of time to do the measurement. *J Respir Indo*. 2008;28(2):52-9.

18. Djojodibroto RD, Thomas PT, Kamarudin T Kana, *et al*. Do we require digital index quantitator? *Med J Malaysia*. 2014;69(2):57-60.
19. Masra SMW, Muhammad MS, Djojodibroto RD, *et al*. Digital circumferential finger measuring device for finger clubbing identification. *Journal of Telecommunication, Electronic and Computer Engineering*. 2017;9(3-10):23-27.
20. Roy HS, Wang Z, Ran H, *et al*. Diagnosis of digital clubbing by high-frequency ultrasound imaging. *Int J Dermatol*. 2013;52(1):1-5.
21. Blumsohn D. Clubbing of the fingers, with special reference to Schamroth's diagnostic method. *Heart Lung*. 1981;10:1069-72
22. Lampe RM, Kagan A. Detection of clubbing – Schamroth's sign. *Clin Pediatr (Phila)*. 1983;22:125
23. Pyke DA. Finger clubbing validity as a physical sign. *Lancet*. 1954; 267(6834):352-4.
24. Rasul S, Khalid MC, Imran N, *et al*. Gender differences in clinical presentation of idiopathic pulmonary fibrosis at Lahore, Pakistan. *ANNALS*. 2010;16(4):286-9.
25. Abdullah L, Abbas O, Common nail changes and disorders in older people. *Can Fam Physician*. 2011;57:173-81
26. Singh G, Haneef NS, Uday A. Nail changes and disorders among the elderly. *Indian J Dermatol, Venereol Leprol*. 2005;71(6):386-92.
27. Dutta TK, Das AK. Clubbing—a reevaluation of its incidence and causes. *J Assoc Physicians India*. 1996;44:175-7.

Hubungan Pola Kuman dengan Derajat Obstruksi (VEP₁) pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Eksaserbasi Akut

Rianti Tarigan¹, Amira P. Tarigan¹, Dian Dwi Wahyuni², Putri C. Eyanoer³

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

²Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, RSUP H. Adam Malik, Medan

³Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan

Abstrak

Latar belakang: Infeksi saluran pernapasan adalah penyebab utama PPOK eksaserbasi akut. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan pola kuman dengan derajat obstruksi VEP₁ pada pasien PPOK eksaserbasi akut di RSUP H. Adam Malik Medan dan RS Pirngadi Medan serta antibiotik yang masih sensitif sesuai hasil uji kepekaan.

Metode: Desain penelitian adalah penelitian potong lintang dari semua pasien PPOK eksaserbasi akut di RSUP H. Adam Malik Medan dan RS Pirngadi Medan pada September 2015 sampai September 2016. Pada 45 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pemeriksaan spirometri kemudian dilakukan penilaian derajat keparahan PPOK sesuai GOLD 2017. Pada setiap sampel sputum ekspektorasi dibuat hapusan gram. Untuk menghitung jumlah sel epitel dan PMN digunakan kriteria Bartlett. Sampel kemudian ditanam pada agar darah. Dilakukan uji kepekaan bakteri terhadap antibiotika dengan metode VITEC 2.

Hasil: Dari total 45 pasien 30 (66,7%) mempunyai hasil biakan sputum positif. Bakteri patogen yang paling sering terisolasi adalah *Streptococcus pneumoniae* (26,7%). Antibiotik yang paling sensitif adalah Amikasin (100%). Tidak dijumpai hubungan antara biakan positif dan biakan negatif dalam hambatan aliran udara VEP₁ ($p > 0,05$). Tidak ada perbedaan signifikan antara gram positif dan gram negatif dalam hambatan aliran udara VEP₁.

Kesimpulan: Insiden infeksi bakteri berdasarkan biakan sputum positif pada PPOK eksaserbasi akut adalah sebesar 66,7% dengan *Streptococcus pneumoniae* sebagai bakteri patogen yang paling sering dan Amikasin sebagai antibiotik yang paling sensitif. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara biakan positif dan biakan negatif serta bakteri gram positif dan gram negatif dengan hambatan aliran udara VEP₁. (*J Respir Indo.* 2019; 39(3):204-9)

Kata kunci: Infeksi Bakteri, biakan sputum, PPOK eksaserbasi akut

The Relationship Between Bacterial Pattern with Degree of Airflow Limitation FEV₁ in Acute Exacerbation of COPD

Abstract

Background: Respiratory tract infections are the leading cause of acute exacerbation of COPD (AECOPD). The aim of this study was to investigate the relationship between bacterial pattern and the degree of airflow limitation (FEV₁) in patients with acute exacerbation of COPD at Adam Malik General Hospital and Pirngadi Hospital, also the sensitive antibiotics according to the susceptibility test.

Methods: This was a cross sectional study of all patients admitted to Adam Malik and Pirngadi Hospital with AECOPD from September 2015 until September 2016. In all 45 subjects who fulfilled the inclusion criteria, the spirometry was examination undergone to evaluate the degree of severity of COPD according to GOLD 2017. In each sample sputum expectoration, the gram smear was made. Bartlett criteria was used to calculate the amount of epithelial cells and PMN. The sample was then grown on blood agar medium. Bacterial susceptibility test to antibiotics was conducted using VITEC 2 methods.

Results: From 45 patients, 30 patients (66,7%) had positive sputum cultures. The most frequently isolated pathogen was *Streptococcus pneumoniae* (26,7%). The most sensitive antibiotic was Amikacin (100%). There were no correlation between the in degree of airflow limitation FEV₁ and bacterial sputum culture result. There were no significant differences between gram positive or negative bacteria with the degree of airflow limitation.

Conclusion: The incidence of bacterial infection based on positive sputum culture in AECOPD was about 66,7% *Streptococcus pneumoniae* was the most common pathogen and Amikacin was the most sensitive antibiotic. There were no significant correlation between the degree of airflow limitation FEV₁ with the positive or negative sputum culture and also with the result of gram staining. (*J Respir Indo.* 2019; 39(3):204-9)

Keywords: Bacterial infection, sputum culture, acute exacerbation of COPD.

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit paru yang dapat dicegah dan diobati, ditandai oleh hambatan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel, bersifat progresif dan berhubungan dengan respons inflamasi paru terhadap partikel atau gas yang berbahaya, disertai efek ekstra paru yang berkontribusi terhadap derajat berat penyakit.¹ Gejala utamanya adalah sesak napas memberat saat aktivitas, batuk, dan produksi sputum purulen.^{1,2}

Morbiditas dan mortalitas penderita PPOK dihubungkan dengan eksaserbasi periodik yaitu terjadi perburukan gejala. Eksaserbasi memicu kondisi klinis yang beragam sesuai derajat serangan. Eksaserbasi akut ditandai oleh gejala sesak meningkat, peningkatan jumlah sputum dan perubahan purulensi sputum.^{1,2} Gejala eksaserbasi sering diikuti batuk dan demam. Semakin sering terjadi eksaserbasi akut maka akan semakin berat kerusakan paru dan semakin memperburuk fungsinya. Kualitas hidup penderita dipengaruhi oleh frekuensi eksaserbasi. Eksaserbasi dihubungkan dengan reaksi inflamasi saluran napas oleh berbagai sebab. Infeksi diduga sebagai pemicu utama eksaserbasi walaupun pada sepertiga kasus tidak jelas ditemukan infeksi.³

Kontroversi tentang bakteri sebagai penyebab utama memberatnya gejala eksaserbasi masih berlangsung. Biakan sputum adalah sarana untuk identifikasi jenis kuman penyebab eksaserbasi. Frekuensi eksaserbasi dan derajat obstruksi dihubungkan dengan meningkatnya kolonisasi bakteri di saluran napas. Kemudian dilakukan identifikasi penyebab eksaserbasi melalui biakan sputum menjadi penting untuk menentukan pentingnya terapi antibiotik yang sesuai.^{2,3}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara pola kuman dengan derajat obstruksi VEP₁ pada pasien PPOK eksaserbasi akut di RSUP H. Adam Malik Medan dan RS Pirngadi Medan serta antibiotik yang masih sensitif sesuai hasil uji kepekaan.

METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang yang dilakukan di RSUP H. Adam Malik Medan dan RS. Pirngadi Medan. di RSUP H Adam Malik dan RS Pirngadi Medan dalam kurun waktu 1 tahun, yakni sejak September 2015-September 2016. Seluruh rangkaian penelitian telah mendapatkan persetujuan dan lulus kaji etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan FK USU.

Populasi penelitian adalah seluruh pasien PPOK yang mengalami eksaserbasi. Diagnosis PPOK ditegakkan berdasarkan pemeriksaan spirometri terdahulu (dilakukan saat pasien dalam kondisi stabil) dimana nilai VEP₁/KVP < 75% pasca bronkodilator. Derajat hambatan aliran udara dinilai menurut kriteria GOLD 2017 berdasarkan hasil spirometri terakhir sebelum eksaserbasi.

Pada setiap sampel sputum ekspektorasi dibuat hapusan gram. Untuk menghitung jumlah sel epitel dan PMN digunakan kriteria Bartlett. Sampel akan ditanam pada agar darah untuk dilakukan uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik dengan metode VITEC 2. Data diolah dengan menggunakan uji T tidak berpasangan (*t-independent*). Hasil dianggap bermakna bila $p \leq 0,05$.

HASIL

Sejak September 2015 sampai September 2016 terdapat 45 pasien PPOK yang terdiri dari 38 orang dirawat di ruang paru RSUP H. Adam Malik Medan, 7 orang dirawat di Rumah Sakit Pirngadi Medan. Karakteristik penderita tercantum pada Tabel 1. Data pasien meliputi umur, jenis kelamin, riwayat pekerjaan, Indeks Brinkman (IB), jenis rokok, derajat obstruksi, biakan bakteri patogen dicatat.

Jumlah penderita 45 orang yang seluruhnya adalah laki-laki dengan rerata umur $60,3 \pm 7,28$ tahun. Seluruh penderita adalah perokok dan mayoritas (93,3%) memiliki IB berat. Jenis rokok yang paling banyak dikonsumsi adalah rokok campuran, baik rokok filter maupun kretek. Lebih dari setengah jumlah subjek (53,3%) mengalami obstruksi berat, di mana 37,8% mengalami obstruksi sangat berat. Dari keseluruhan jumlah

subjek dijumpai biakan positif 66,7% dan biakan negatif 33,3%.

Tabel. 1 Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	Jumlah	
	n	%
Jenis Kelamin		
Perempuan	0	0
Laki laki	45	100
Usia		
<40 tahun	0	0
40 – 49 tahun	2	4,4
50 – 59 tahun	18	40
60 – 69 tahun	21	46,7
70 – 79 tahun	4	8,9
Pekerjaan		
Pensiunan / tidak bekerja	10	22,2
Buruh bangunan	4	8,9
Karyawan swasta	4	8,9
Pedagang	5	1,1
Supir	6	1,3
Petani	16	35,6
Indeks Brinkman		
Ringan	0	0
Sedang	3	6,67
Berat	42	93,33
Jenis Rokok		
Filter	5	11,1
Kretek	9	20
Campuran	31	68,9
Derajat Obstruksi		
Ringan	0	0
Sedang	4	8,9
Berat	24	53,3
Sangat berat	17	37,8
Biakan Bakteri Patogen		
Biakan Positif	30	66,7
Biakan Negatif	15	33,3
Jumlah	45	100

Hasil isolasi bakteri dari 30 sampel biakan positif diperoleh bakteri patogen gram positif 10 (33,4%) dan bakteri patogen gram negatif 20 (66,6%). *Streptococcus pneumonia* (26,7%) ditemukan sebagai bakteri paling sering menyebabkan PPOK eksaserbasi, diikuti oleh *Klebsiella pneumonia* (20%), *E. coli* (20%) dan *Acinetobacter baumannii* (16,6%).

Tabel 2. Distribusi Pola Bakteri pada Pasien PPOK Eksaserbasi

Jenis Bakteri	Jumlah	
	n	%
Coccus Gram Positif		
<i>Streptococcus pneumonia</i>	8	26,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	6,7
Batang gram negatif		
<i>Klebsiella pneumonia</i>	6	20
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	16,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	10
<i>Escherichia coli</i>	6	20

Analisis hubungan antara derajat hambatan aliran udara VEP₁ terhadap hasil biakan positif dan biakan negative dilakukan dan didapatkan nilai

$p=0,08$ ($p>0,05$) dari uji T tidak berpasangan. Analisis hubungan antara derajat obstruksi VEP₁ bakteri gram positif dan gram negatif juga dilakukan dan didapatkan nilai $P=0,19$ ($P>0,05$). Ini berarti tidak terdapat perbedaan hubungan antara kepositivan hasil biakan maupun pola kuman dengan derajat obstruksi pasien PPOK. Hasil tersebut dapat dilihat pada Tabel 3 dan Tabel 4.

Tabel 3. Hubungan Hasil Biakan dengan Derajat Hambatan Aliran Udara VEP₁

Grup Sampel	Nilai VEP ₁			P
	n	Rerata	SD	
Biakan positif	30	33,6	8,81	0,08
Biakan negatif	15	38,87	10,26	

Ket: VEP₁=Volume Ekspirasi Paksa Detik Pertama

Tabel 4. Hubungan Hasil Pewarnaan Gram Bakteri dengan Derajat Hambatan Aliran Udara VEP₁

Grup Sampel	Nilai VEP ₁			P
	n	Rerata	SD	
Gram positif	18	36,6	9,59	0,19
Gram Negatif	25	33,02	8,26	

Ket: VEP₁=Volume Ekspirasi Paksa Detik Pertama

Uji kepekaan terhadap 30 isolat menunjukkan hasil yang masih sangat sensitif terhadap Amikasin, Meropenem dan Piperacilin (100%) seperti terlihat pada Tabel 5.

PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan 45 orang penderita PPOK yang mengalami eksaserbasi selama kurun waktu penelitian. Pasien PPOK dikatakan mengalami eksaserbasi jika terjadi pertambahan derajat sesak napas, pertambahan volume sputum atau perubahan warna sputum menjadi purulen.¹

Penderita PPOK dalam penelitian ini rata-rata berusia lanjut (60 tahun) dan seluruhnya adalah laki laki (100%). Seluruh responden saat ini merupakan bekas perokok (*ex-smoker*) dan mayoritas memiliki IB berat (93,33%). Jenis rokok yang paling banyak dikonsumsi adalah rokok campuran, baik berupa rokok filter maupun kretek. Penderita PPOK mengalami perubahan dalam mekanisme pertahanan paru bawaan (*innate immunity*) akibat paparan rokok dan iritasi polusi udara.²

Tabel 5. Kepekaan Empat Kuman Terbanyak terhadap Berbagai Antibiotik

Antibiotik	<i>Streptococcus pneumonia</i> n (%)	<i>Klebsiella pneumonia</i> n(%)	<i>E.coli</i> n (%)	<i>Acinetobakter baumanii</i> n (%)
Amikasin	8 (100)	6 (100)	6 (100)	4 (80)
Sefotaksim	5 (62,5)	5 (83,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
Sefoperazon/sulbaktam	3 (37,5)	4 (66,6)	4 (66,6)	2 (33,3)
Kloramfenikol	2 (25,0)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (20,0)
Kotrimoksazol	4 (50,0)	4 (66,6)	5 (83,3)	3 (60,0)
Gentamisin	5 (62,5)	5 (83,3)	5 (83,3)	2 (40,0)
Levofloxacin	6 (75,0)	4 (66,6)	6 (100)	4 (80)
Meropenem	8 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (100)
Piperasilin	8 (100)	5 (83,3)	4 (66,6)	5 (100)

Penurunan dalam pertahanan paru tersebut mengakibatkan penderita PPOK lebih rentan mengalami infeksi mikroorganisme berulang dan menyebabkan terjadinya kolonisasi kuman. Virulensi patogen dan pertahanan paru dapat menyebabkan peningkatan proses inflamasi sistemik pada saluran pernapasan yang akan meningkatkan gejala sehingga terjadi eksaserbasi.^{3,4}

Sebuah penelitian terhadap sputum, jenis bakteri dan kunjungan ke rumah sakit karena eksaserbasi menunjukkan bahwa infeksi bakteri jenis *H. Influenzae non-typeable*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* dan *P. aeruginosa* menyebabkan frekuensi eksaserbasi meningkat lebih dari dua kali lipat terhadap kunjungan ke rumah sakit.⁵

Kolonisasi mikroba menyebabkan peradangan kronis dan destruksi jaringan paru-paru. Merokok sendiri juga menyebabkan lebih mudahnya kolonisasi patogen mikroba di saluran napas bawah akibat peningkatan sekresi lendir, gangguan aktivitas silia serta cedera epitel saluran napas. Oleh karena itu, kolonisasi mikroba dalam saluran napas bawah pada pasien PPOK dapat berlangsung dengan sendirinya. Kondisi kronis ini dapat berkontribusi progresif obstruksi aliran udara dan kerusakan paru yang merupakan karakteristik dari PPOK.⁵

Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada derajat hambatan aliran udara VEP₁ diantara pasien PPOK eksaserbasi dengan hasil biakan positif dibandingkan dengan pasien hasil biakan negatif. Pasien PPOK eksaserbasi akut yang menjadi subjek penelitian ini diduga kuat disebabkan oleh bakteri yang dapat dilihat dari gambaran klinis maupun warna sputum ekspektasi.

Sputum yang berwarna purulen menunjukkan eksaserbasi diakibatkan oleh bakteri.⁶

Hal ini sesuai penelitian oleh Stockley dkk. yang menemukan bahwa sputum berwarna hijau purulen merupakan prediktor tingginya konsentrasi bakteri dengan sensitivitas 94,4% dan spesifisitas 77% serta dapat menjadi indikasi bahwa pemberian antibiotik akan bermanfaat.² Agen penyebab PPOK eksaserbasi dapat disebabkan oleh virus dan bakteri, dimana penggunaan antibiotik pada PPOK eksaserbasi tersebut masih kontroversi. Ketidakpastian yang berasal dari penelitian yang dilakukan tidak dapat membedakan antara bronkitis (akut atau kronis) dan eksaserbasi PPOK.¹

Berbagai usaha untuk memperbaiki kualitas sputum yang dibatukkan terus dilakukan. Teknik pencucian sputum merupakan salah satu metode non-invasif untuk mengurangi kontaminasi kuman orofaring pada spesimen sputum yang dibatukkan. Teknik pencucian sputum dengan NaCl 0,9% (dibandingkan berturut-turut dengan spesimen bronkoskop, aspirasi transtrakeal dan sputum ekspektasi) dapat mengurangi jumlah koloni dan keberagaman kuman dari sputum yang terkontaminasi dari sekret orofaring. Usyina mendapatkan pencucian sputum tidak menurunkan kontaminasi kuman orofaring, sehingga tidak dianjurkan sebagai prosedur rutin pada bahan sampel sputum.⁷

Penelitian ini juga tidak menemukan perbedaan bermakna derajat hambatan aliran udara VEP₁ di antara pasien yang hasil pewarnaan gramnya dijumpai gram positif dengan gram negatif. Hal ini sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Miravittles dkk. yang menemukan bahwa bakteri patogen potensial gram negatif lebih

sering ditemukan pada pasien PPOK dengan VEP₁ prediksi <50% daripada pasien PPOK dengan VEP₁ >50%. Hal ini menunjukkan bahwa semakin berat derajat fungsi paru pasien PPOK maka semakin tinggi resiko ditemukan bakteri patogen potensial gram negatif.⁶

Penelitian hampir sama dilakukan oleh Eller dkk yang menemukan ada hubungan antara fungsi paru dan bakteri yang ditemukan saat eksaserbasi bronkitis kronik. Pada saat eksaserbasi akut, bakteri gram negatif seperti *Pseudomonas sp.* dan *Enterobacteriaceae* secara bermakna merupakan bakteri yang paling sering ditemukan pada pasien dengan VEP₁ prediksi <35%.⁸

Pada penelitian ini pola kuman diambil berdasarkan kuman yang paling sering muncul yang terdiri dari 4 jenis bakteri terbanyak yaitu *Streptococcus pneumonia* (26,7%), *Klebsiella pneumonia* (20%), *E. Coli* (20%) dan *Acinetobacter baumannii* (16,6%). Hasil penelitian ini sedikit berbeda dengan konsensus PDPI yang mendapatkan pola kuman penyebab PPOK eksaserbasi yaitu *Klebsiella pneumonia* (26,5%), *Haemophilus influenzae* (17,44%), *Pseudomonas aeruginosa* (15,47%) dan disusul oleh *Streptococcus pneumonia* (7,86%).⁴

Perbedaan ini mungkin saja disebabkan karena riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya pada pasien PPOK terutama yang sering mengalami eksaserbasi berulang. Seringnya eksaserbasi tentu saja mengakibatkan peningkatan kebutuhan penggunaan terapi antibiotik sehingga merupakan faktor risiko munculnya β -laktamase hasil produk-produk bakteri.⁹ Terdapat tendensi bahwa kuman gram negatif dan *Pseudomonas sp* lebih sering ditemukan pada orang tua dengan riwayat pemberian berbagai antibiotik sebelumnya.¹⁰

Dari hasil penelitian ini didapatkan juga antibiotik yang sensitif terhadap pola kuman yang ada yaitu amikasin, levofloxacin, meropenem dan piperacilin. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang mendapatkan data antibiotik sensitif antara lain piperacilin-tazobactam, ofloxacin, ciprofloxacin dan co-amoxiclav.²

KESIMPULAN

Tidak terdapat hubungan antara kepositifan hasil biakan sputum dengan derajat obstruksi pada penderita PPOK esaserbasi. Pola kuman yang paling sering dijumpai pada pasien PPOK eksaserbasi akut adalah *Streptococcus pneumonia*, *Klebsiella pneumonia*, *E. coli* dan *Acinetobacter baumannii*. Antibiotik yang masih sensitif terhadap pola kuman yang ada yaitu Amikasin, Levofloxacin, Meropenem dan Piperasilin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. The Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic lung disease. Update 2017. Capetown: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc; 2017. p12
2. Patel AK, Luhadia AS, Luhadia SK. Sputum bacteriology and antibiotic sensitivity pattern of patients having acute exacerbation of COPD in India: a preliminary study. J Pulm Respir Med. 2014;5:1.
3. Graham D. Definition, epidemiology and risk factors. British Med J. 2006;332:1442-4.
4. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Pedoman praktis diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI;2010.p3-9.
5. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Rokok jadi penyebab 22,6 persen kematian di Indonesia, 2002. Available from: URL: <http://www.arsip.net/id/link.php?lh=wwzbuiZRUw jx>. Diakses pada 20 April 2017
6. Miravittles M, Espinosa C, Femandes LE. Relationship between bacterial flora-insputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Chest 1999;116:40-6.
7. Usyinara, Yunus F, Soepandi PZ. Pola dan sensitivitas kuman PPOK eksaserbasi akut pada sputum dicuci dan tidak dicuci sebelum dan sesudah pemberian erdosteine dan antibiotik levofloksasin. [Tesis] Pulmonologi FKUI. Jakarta, 2006.

8. Eller J. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*. 1999;115(5):1481.
9. Groenewegen KHA, Emie LF. Wouters MA. Bacterial infections in patients requiring admission for an acute exacerbation of COPD; a 1-year prospective study. *Resp Medicine*. 2003;7:770-7.
10. Hurst RJ, Vestbo J, Anzueto A. Susceptibility to exacerbations in chronic obstructive pulmonary diseases. *N Eng J Med*. 2010;363:1128-38.

Infeksi Jamur Paru di Indonesia: Situasi Saat Ini dan Tantangan Di Masa Depan

Anna Rozaliyani^{1,5}, Anwar Jusuf^{2,5}, Priyanti ZS^{2,5}, Erlina Burhan^{2,5}, Diah Handayani^{2,5}, Henie Widowati^{3,5},
Satria Pratama^{4,5}, Findra Setianingrum⁵

¹ Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

² Departemen Pulmonologi & Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

³ Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta

⁴ Departemen Kesehatan Lingkungan, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Jakarta

⁵ Pusat Mikosis Paru Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

Abstrak

Kasus mikosis paru atau penyakit jamur paru semakin meningkat frekuensinya karena bertambahnya populasi yang mengalami gangguan sistem imun, termasuk pasien dengan penyakit paru yang mendasari. Perubahan profil penyakit yang mendasari (underlying diseases) juga menyebabkan perubahan profil penyakit, termasuk mikosis paru. Beberapa dekade lalu, pneumonia *Pneumocystis* merupakan mikosis paru yang paling sering dilaporkan pada pasien terinfeksi HIV. Seiring meningkatnya jumlah kasus infeksi TB, keganasan paru, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan penyakit kronik lain, terjadi peningkatan mikosis paru lain misalnya aspergilosis paru kronik, kriptokokosis paru, histoplasmosis paru, maupun mikosis karena jamur lainnya. Sementara itu, partikel *Aspergillus* maupun jamur lain di udara, berpotensi memperburuk status asma atau penyakit alergi saluran napas. Di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, termasuk Indonesia, keterbatasan fasilitas diagnostik dapat menyebabkan tata laksana tidak adekuat. Hal itu berdampak terhadap luaran klinis buruk dengan mortalitas tinggi. Kewaspadaan dokter dan tenaga kesehatan lain terhadap perubahan epidemiologi tersebut merupakan salah satu langkah penting dalam diagnosis dini dan tata laksana mikosis paru yang lebih baik di masa depan. (*J Respir Indo*. 2019; 39(3): 210-4)

Kata kunci: mikosis paru, perubahan epidemiologi, Pusat Mikosis Paru

Pulmonary Mycoses in Indonesia: Current Situations and Future Challenges

Abstract

Cases of pulmonary mycosis or pulmonary fungal diseases continues to increase in frequency along with the expanding population with impaired immune systems, including patients with pre-existing pulmonary diseases. Changing profile of underlying diseases might cause altering diseases profile as well. In previous decades, *Pneumocystis pneumonia* was the most common pulmonary mycosis in HIV-infected patients. As the increasing number of TB cases, pulmonary malignancy, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and certain chronic diseases, other pulmonary mycoses also increase such as chronic pulmonary aspergillosis, cryptococcosis, histoplasmosis, and other filamentous fungal infection. Furthermore, the airborne fungal particles of *Aspergillus* and other fungi could seriously worsen asthma or allergic respiratory diseases. In low- and middle-income countries, including Indonesia, lack of diagnostic facilities may lead to inadequate treatment. It will contribute to poor clinical outcomes with high mortality rates. The awareness among clinicians and other health workers of this epidemiology changes is the important step in early diagnosis and better management of pulmonary mycosis in the future. (*J Respir Indo*. 2019; 39(3): 210-4)

Key words: pulmonary mycoses, epidemiology changes, Pulmonary Mycoses Center

PENDAHULUAN

Infeksi jamur sistemik atau mikosis sistemik, termasuk di dalamnya mikosis paru, saat ini menjadi ancaman kesehatan global, mengingat peningkatan kasus yang bermakna dibandingkan infeksi bakteri, virus, maupun mikroorganisme lain. Mikosis paru merupakan gangguan paru dan/atau saluran napas yang disebabkan oleh infeksi jamur, kolonisasi, maupun reaksi hipersensitif terhadap jamur. Frekuensi mikosis paru juga semakin meningkat bersamaan dengan meningkatnya jumlah pasien yang mengalami gangguan sistem imun dan memiliki faktor risiko maupun *underlying disease* (penyakit dasar), khususnya penyakit paru kronik.¹⁻³ Diagnosis dini dan tata laksana mikosis paru masih menjadi tantangan di Indonesia karena berbagai kendala. Upaya meningkatkan pengetahuan dan kewaspadaan dokter serta tenaga kesehatan lain tentang epidemiologi dan diagnosis mikosis paru merupakan langkah penting untuk memperbaiki tata laksana penyakit tersebut di masa depan.

PEMBAHASAN

Infeksi TB, bekas TB dengan kelainan paru berupa kavitas, fibrosis paru luas, bronkiektasis, keganasan paru dan rongga toraks, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), serta asma merupakan penyakit paru dasar yang sering ditemukan pada mikosis paru. Berbagai prosedur kedokteran modern misalnya penggunaan alat medis invasif, pemberian antibiotika maupun kortikosteroid sistemik jangka panjang merupakan faktor risiko yang mempermudah terjadinya mikosis sistemik, termasuk mikosis paru. Pada kondisi tertentu, penyakit ini mengakibatkan angka kematian tinggi, hingga mencapai 50-100%.³⁻⁵

Perubahan pola penyakit dasar juga akan berdampak pada perubahan profil mikosis paru. Pada beberapa dekade lalu, pneumonia *Pneumocystis* (PCP) merupakan mikosis paru yang paling dikenal dan sering dilaporkan pada pasien terinfeksi HIV. Seiring meningkatnya jumlah kasus infeksi TB, keganasan paru, penyakit paru obstruktif

kronik (PPOK), asma dan penyakit kronik lain, terjadi pula peningkatan mikosis paru selain PCP, misalnya: aspergilosis paru, kriptokokosis paru, histoplasmosis paru, maupun mikosis paru karena jamur lainnya.^{1,2}

Infeksi TB sering dilaporkan sebagai penyakit dasar yang mempermudah terjadinya aspergilosis paru.⁶ Kelainan arsitektur paru khususnya kavitas akibat infeksi TB dapat mempermudah kolonisasi *Aspergillus*, termasuk dalam bentuk *fungus ball* (bola jamur) atau aspergiloma. Defisiensi surfaktan A4 dan *toll-like receptor-4* (TLR-4) mengganggu fungsi imun alamiah, mengurangi produksi sitokin, serta mengakibatkan destruksi jaringan paru progresif.⁷ Mengingat jumlah kasus TB sangat tinggi di Indonesia, maka potensinya sebagai penyakit dasar pada aspergilosis paru juga tinggi. Aspergilosis paru kronik pada kasus TB maupun bekas TB yang mengalami batuk darah berulang pernah dilaporkan secara sporadis di Indonesia.⁸

Tingginya frekuensi kasus PPOK dan bronkitis terkait kebiasaan merokok di masyarakat serta polusi udara khususnya di kota besar, masih menjadi masalah kesehatan penting di Indonesia. Penyakit tersebut merupakan faktor risiko terjadinya aspergilosis paru pada kondisi tertentu. Aktivitas mukosilier terganggu karena efek destruktif asap rokok/polutan sehingga dapat terjadi infeksi berulang serta kerusakan epitel. Pemberian kortikosteroid jangka panjang pada pasien PPOK maupun bronkitis dapat menurunkan aktivitas makrofag alveolar, menghambat fungsi neutrofil untuk memusnahkan *Aspergillus*, serta meningkatkan pertumbuhan jamur tersebut.⁹⁻¹¹

Penyakit keganasan/kanker merupakan masalah kesehatan berikutnya di Indonesia yang berpotensi menjadi penyakit dasar terjadinya aspergilosis paru. Pasien keganasan paru dapat mengalami demam berulang akibat pneumonia pasca-obstruksi, maupun kelainan paru lain berupa kavitas atau nodul paru.¹² Pemberian kemoterapi dan kortikosteroid dosis tinggi dikaitkan dengan meningkatnya aspergilosis paru pada pasien keganasan. Kemoterapi pada kasus keganasan secara umum dapat menyebabkan immunosupresi, serta mendorong kondisi anergi atau imunoparalisis.

Penggunaan kortikosteroid dosis tinggi dapat menyebabkan gangguan fungsi sel *natural killer* (NK), menekan produksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi, serta mengganggu diferensiasi maupun aktivasi sel dendritik.¹³

Inhalasi partikel jamur udara, terutama *Aspergillus*, berpotensi menimbulkan gangguan kesehatan pada pasien yang telah memiliki penyakit paru sebelumnya, atau dapat memperburuk kondisi asma sehingga memicu terjadinya *allergic bronchopulmonary aspergillosis* (ABPA) maupun *severe asthma with fungal sensitization* (SAFS).¹⁴ Asma termasuk 10 besar penyakit yang menyebabkan kematian dan kesakitan di Indonesia. Jumlah pasien asma cenderung meningkat seiring meningkatnya polusi udara karena asap rokok, kendaraan, industri, perubahan gaya hidup, dan lain sebagainya. Sementara itu tata laksana memadai juga belum dapat diakses masyarakat secara merata.¹⁵ Di sisi lain, kondisi lingkungan tropis yang lembab dan hangat mendukung pertumbuhan jamur. Berbagai kondisi tersebut berpeluang meningkatkan frekuensi kasus penyakit alergi terkait jamur, termasuk ABPA maupun SAFS.^{15,16}

Prevalensi kandidosis sistemik terutama pada pasien di ruang perawatan intensif (*intensive care unit*, ICU) cenderung menurun dari waktu ke waktu. Hal itu terjadi seiring dengan meningkatnya kewaspadaan dokter serta pemberian obat antijamur (OAJ) secara dini. Sementara itu frekuensi aspergilosis invasif termasuk aspergilosis paru invasif (API) dilaporkan semakin meningkat, terutama pada pasien penerima transplantasi organ, pasien leukemia mieloid akut yang menerima kemoterapi, maupun pasien sakit berat di ICU.^{1,17}

Infeksi jamur nosokomial merupakan masalah kesehatan berikutnya yang perlu diperhatikan. Mikosis sistemik mulai banyak dilaporkan sebagai infeksi nosokomial di lingkungan rumah sakit. Peningkatan kasus infeksi jamur nosokomial harus diwaspadai seiring meningkatnya jumlah pasien yang memiliki faktor risiko. Bertambahnya populasi pasien geriatri yang bertahan hidup karena kecanggihan teknologi medis, meningkatnya insidens penyakit keganasan/kanker, kemoterapi

intensif, perawatan intensif untuk pasien sakit kritis, transplantasi sel punca, dan lainnya harus ditangani secara komprehensif agar infeksi jamur nosokomial tidak bertambah. Kondisi lingkungan rumah sakit yang mendukung penyebaran jamur, misalnya pembangunan atau rekonstruksi bangunan rumah sakit dan sekitarnya, juga harus diantisipasi.^{18,19}

Data mikosis paru di Indonesia masih terbatas karena berbagai kendala. Penelitian di beberapa rumah sakit di Jakarta menunjukkan prevalensi pneumonia *Pneumocystis* 14,5% (8 dari 55 pasien) pada kasus HIV/AIDS, sedangkan aspergilosis paru invasif di ICU 7,7% (31 dari 405 pasien yang diteliti). Penelitian di RS Rujukan Respirasi Nasional Persahabatan menunjukkan kolonisasi jamur pada pasien bekas TB paru *multi-drug resistance* (MDR) sebesar 68,9% (42 dari 61 pasien yang diteliti), sementara itu kolonisasi jamur pada kasus asma persisten ditemukan sebanyak 44,5% (20 dari 45 pasien yang diteliti).²⁰⁻²³

Diagnosis mikosis paru secara umum masih menjadi tantangan karena gejala klinis dan hasil pemeriksaan tidak khas, serta faktor risiko sering luput dari perhatian. Untuk mempermudah diagnosis mikosis paru telah dibuat beberapa kriteria berdasarkan kondisi pasien, gambaran klinis dan radiologis, serta pemeriksaan laboratorium mikologi. Berdasarkan kriteria itu, diagnosis mikosis paru diklasifikasikan menjadi *proven*, *probable*, dan *possible*. Klasifikasi tersebut akan menjadi pedoman dalam pemberian terapi OAJ, meliputi terapi definitif, *pre-emptif* dan empirik.^{24,25}

Dalam pelaksanaannya di Indonesia, penerapan klasifikasi diagnosis dan tata laksana mikosis paru di atas belum sepenuhnya berjalan baik. Kewaspadaan dokter masih perlu ditingkatkan, fasilitas pemeriksaan masih terbatas di kota-kota tertentu, layanan diagnostik belum terintegrasi sehingga tata laksana juga belum optimal. Kondisi tersebut telah mendorong dibentuknya Pusat Mikosis Paru FKUI – RS Persahabatan pada tahun 2017 sebagai langkah awal tersedianya layanan terpadu diagnostik dan tata laksana mikosis paru, maupun mikosis invasif pada umumnya di Indonesia.³

Pembentukan Pusat Mikosis Paru bertujuan untuk menyediakan wahana pembelajaran pendukung bagi peserta pendidikan, khususnya dalam bidang mikosis paru. Tujuan selanjutnya adalah menjadi pusat layanan diagnostik dan tata laksana kasus mikosis paru secara terpadu, guna memberikan pelayanan kesehatan yang lebih berkualitas bagi masyarakat, serta menjadi sarana pengembangan penelitian (*center of excellence*) untuk riset nasional maupun kolaborasi internasional. Upaya mencapai tujuan tersebut akan dilakukan secara bertahap melalui berbagai kegiatan ilmiah dengan melibatkan berbagai profesi/multidisiplin ilmu. Untuk itu diperlukan peran aktif, kerja sama yang baik, serta kesungguhan semua pihak dalam merancang, melaksanakan, dan mengembangkan berbagai kegiatan Pusat Mikosis Paru, demi tercapainya tata laksana mikosis paru yang lebih baik di masa depan.³

KESIMPULAN

Mikosis paru dilaporkan semakin meningkat seiring bertambahnya populasi pasien yang berisiko. Pengetahuan tentang epidemiologi dan diagnosis mikosis paru, serta kewaspadaan klinis merupakan langkah penting untuk tata laksana yang lebih baik. Pusat Mikosis Paru FKUI – RS Persahabatan telah dibentuk untuk mengupayakan layanan terpadu diagnostik dan tata laksana mikosis paru, maupun mikosis invasif pada umumnya di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. The changing epidemiology of invasive fungal infections. *Methods Mol Biol*.2017;1508:17-48.
2. Limper AH. The changing spectrum of fungal infections in pulmonary and critical care practice: clinical approach to diagnosis. *Proc Am Thorac Soc*.2010;7:163–8.
3. Rozaliyani A, Jusuf A, Handayani D, Burhan E, Soepandi PZ, Nawas MA, dkk. Mikosis Paru: pedoman nasional untuk diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. 2nd ed. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2017.p.11-2.
4. Denning DW. Introduction. In: Pasqualotto AC, editor. *Aspergillosis: from diagnosis to prevention*. 1st ed. London: Springer; 2010.p.3-5.
5. Taccone FS, Van den Abeele A, Bulpa P, Misset B, Meersseman W, Cardoso T, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care*.2015;19(7): 1-13.
6. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bulletin WHO*.2011;89: 864-72.
7. He H, Ding L, Li F, Zhan Q. Clinical features of invasive bronchial-pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive respiratory diseases: a prospective study. *Crit Care*.2011;15:1-12.
8. Wahyuningsih R, Rozaliyani A, Wahjuani W, Wibawanto A, Fajar Y, Andarini D. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis in previous TB cases with recurrent hemoptysis. 6th Advance Against Aspergillosis Meeting (AAA), Istanbul, Turkey, 2012.
9. Tutar N, Metan G, Koç AN, Yilmaz I, Bozkurt I, Demir R. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Multidisciplin Resp Med*.2013;8:1-7.
10. Bulpa P, Bihin B, Dimopoulos G. Which algorithm diagnoses invasive pulmonary aspergillosis best in ICU patients with COPD? *Eur Respir J*.2017;50(3):1-3.
11. Ader F, Nseir R, Leroy LB, Tillie-Leblond I, Marquette CH, Durocher A. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect*.2005;11:427-9.
12. Dandachi D, Wilson DR, Fernandez-Cruz A, Jiang Y, Chaftari AM, Hachem R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with solid tumours: risk factors and predictors of clinical outcomes. *Ann Med*.2018;50(8):713-20.

13. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol*.2008;8:59-73.
14. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol*.2013;51:361–70.
15. Mihadja LK, Delima A, Soetianto, Kristanto AY. Penyakit tidak menular. In: FA, Kepala Badan, editor. Pokok-pokok hasil Riskesdas 2013. Jakarta: Kemenkes RI;2013. p.117-21.
16. Yii AC, Koh MS, Lapperre TS, Tan GL, Chotirmall SH. The emergence of *Aspergillus* species in chronic respiratory disease. *Front Biosci*.2017; 9:127-38.
17. Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive fungal infections in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am*.2017;31(3):475-87.
18. HA Khan, FK Baig, R Mehboob. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pac J Trop Med*.2017; 7(5):478-82.
19. Suleyman G, Alangden GJ. Nosocomial Fungal Infections Epidemiology, Infection Control, and Prevention. *Infect Dis Clin N Am*. 2016;30: 1023–52.
20. Rozaliyani A. Karakteristik klinis, radiologis dan laboratoris *Pneumonia Pneumo-cystis* pada pasien AIDS dengan gejala pneumonia di beberapa rumah sakit di Jakarta. [Thesis]. Jakarta: Universitas Indonesia;2008.
21. Rozaliyani A, Sedono R, Jusuf A, Rumende CM, Aniwidyaningsih W, Burhan E, et al. A novel diagnosis scoring model to predict invasive pulmonary aspergillosis in the intensive care unit. *Saudi Med J*.2019;40(2):140–6.
22. Faik A. Profil kolonisasi jamur pada pasien asma persisten, hubungannya terhadap asma, status kontrol asma dan fungsi paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan. [Thesis]. Jakarta: Universitas Indonesia;2017.
23. Stopiati F. Profil kolonisasi jamur pada pasien bekas tuberkulosis paru *multi drug resistance* di RSUP Persahabatan. [Thesis]. Jakarta: Universitas Indonesia;2016.
24. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*.2008;46:1813–21.
25. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*.2011;183:96–128.

Indeks Penulis

A

Achmad Hudoyo	140
Agus Dwi Susanto	140
Amira P. Tarigan	204
Anna Rozaliyani	210
Anwar Jusuf	210
Asri Said	196

B

Bintang YM Sinaga	154
-------------------	-----

D

Dana Jauhara Layali	154
Diah Handayani	210
Dian Dwi Wahyuni	204

E

Eko Prasetyo	160
Erlina Burhan	210

F

Fathiyah Isbaniah	180
Feni Fitriani	140
Findra Setianingrum	210

H

Heidy Agustin	180
Henie Widowati	210
Herman Suryatama	140

I

Ismulat Rahmawati	180
-------------------	-----

M

Maimun Z Arthamin	160
-------------------	-----

N

Nunuk Sri Muktiati	160
Nurul Shahirah Abdul Shukor	196

P

Parluhutan Siagian	154
Priyanti ZS	210
Putri C. Eyanoer	154, 204

R

Raden Ena Sarikencana	180
Rahardjo Darmanto Djojodibroto	196
Rianti Tarigan	204

S

Samuel	169
Satria Pratama	210
Sim Chun Yang	196
Sita Andarini	140
Suradi	169

T

Triwahju Astuti	160
-----------------	-----

Y

Yusup Subagio Sutanto	169
-----------------------	-----

Indeks Subjek

6

6MWT 169-171,
173-174,
176-178

A

Allopurinol 169-178

C

CAT 169-171,
174, 177- 179

CO ekspirasi 140-146,
148-150

D

Diabetes melitus 154-155, 158

Digital clubbing 196, 202-203

Drumstick finger 196

F

Finger clubbing, 196, 201-203

Fusi ESAT-6/CFP-10 160, 162-166

G

GSH 169-171,
173-176, 178

H

HbA1c 154-155,
157-159

Hippocratic fingers 196

I

IL-17 160-167

K

Kotinin urin 140-150

M

Mikosis paru 210-213

Mycobacterium tuberculosis 160-161,
165-167

O

OAT suntik lini kedua 180-182,
188-192

Ototoksik 180-192

P

Pajanan asap rokok 140-150

Perubahan epidemiologi 210

PPOK 169-179

Pusat Mikosis Paru 210, 212-213

R

Radiologis 154-155, 158

S

Sel T CD4⁺ 160-166

T

TNF- α 160-166, 168

Tuberkulosis 154-155,
158-159

Tuberkulosis resistan obat 180-181,
183, 194

W

Watch glass nails 196

