

JURNAL MEDIKA MOEWARDI**PELINDUNG**

Direktur RSUD Dr. Moewardi
Dekan FK UNS Surakarta

PENASEHAT

Wakil Direktur Pelayanan RSUD Dr. Moewardi
Wakil Direktur Umum RSUD Dr. Moewardi
Wakil Direktur Keuangan RSUD Dr. Moewardi

PENANGGUNG JAWAB

Ka. Bag Pendidikan & Penelitian

WAKIL PENANGGUNG JAWAB

Ka. Sub Bag. Penelitian & Perpustakaan

DEWAN REDAKSI

Ketua :

Prof. Dr. YB Suparyatmo, dr. SpPK(K)

Anggota:

Prof. Dr. Y Priyambodo, dr. SpMK(K)

Dr. Sugiarto, dr.,SpPD-FINASIM

Dr. Adi Prayitno, drg. M.Kes

Dr. Sri Sulistyowati, dr.SpOG(K)

Dr. Suharto Widjanarko, dr. SpU

Endang Dewi Lestari, dr. SpA(K).MPH

Prasetyadi Mawardi, dr.,SpKK

PENYUNTING

Prof.Dr.HM.Guntur Hermawan, dr.SpPD-KPTI
FINASIM.

Prof.Dr.Suradi, dr.SpP(K).MARS

Prof.Dr. Dalono, dr.SpOG(K)

Prof.Dr. Haryono Karyosentono, dr.SpKK(K)

HUMAS

Ellysa, dr

Gini Ratmanti, SKM. M.Kes

Dra. Anggita Pratami Langsa, MM

SEKRETARIAT

Moch Ari Sutejo

Leo Haryo Satyani, S.Sos

Wahyu Dwi Astuti

Alamat Redaksi

Bagian Pendidikan & Penelitian

RSUD Dr. Moewardi

Jl. Kol. Soetarto 132

Telp. (0271) 634634 Ext 153 Fax (0271) 666954

Surakarta

E-mail medikamoewardi@yahoo.co.id

PENGANTAR REDAKSI

RSUD Dr. Moewardi adalah Rumah Sakit Pendidikan utama Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret (FK-UNS) hal ini diartikan RSUD Dr. Moewardi menjadi tempat dimana peserta didik FK-UNS baik program profesi dokter (Coass) maupun program profesi dokter spesialis (PPDS) mengaplikasikan ilmu yang diperoleh dalam teori ke dalam praktik secara nyata dalam memberikan pelayanan kepada pasien.

Selama proses praktik mahasiswa FK-UNS sering mendapatkan tugas dari dosen pembimbing berupa penelitian atau pembuatan paper. Jurnal Medika Moewardi merupakan salah satu wadah bagi peserta didik untuk mempublikasikan hasil karyanya.

Diharapkan upaya RSUD Dr. Moewardi dalam mewadahi hasil karya berupa penulisan paper maupun penelitian peserta didik FK-UNS khususnya dalam Jurnal Medika Moewardi dapat menjadi salah satu referensi penyempurnaan pelayanan kesehatan.

Demikian sekilas pengantar redaksi semoga bermanfaat.

DAFTAR ISI

Pengantar Redaksi	
Daftar Isi	
Pengaruh <i>Simvastatin</i> Terhadap Kadar <i>Tissue Fator (TF)</i> dan <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)</i> pada Pasien DM tipe 2	1
Perbedaan kadar malondialdehyde (<i>MDA</i>) plasma, kadar interleukin 6 (<i>Il-6</i>) plasma, skor <i>COPD assesement test (CAT)</i> dan lama rawat inap setelah diberikan curcumin pada penyakit paru obstruktif kronik eksaserbasi akut	07
Hubungan antara <i>Feritin Serum</i> dan <i>Retinophaty</i> pada Pasien <i>Diabetes Mellitus Tipe 2</i>	16
Hubungan Ibu Hamil Perokok Pasif dengan Plasenta Previa di RSUD Dr. Moewardi Solo	20
Perbedaan <i>Upper Limb</i> Dan <i>Lower Limb Exercise</i> Terhadap Nilai <i>Vo2 Max</i> Dan <i>Fat-Free Mass</i> Penderita PPOK Stabil	24
Pedoman Penulisan Naskah	

Pengaruh *Simvastatin* Terhadap Kadar *Tissue Fator (TF)* dan *Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)* pada Pasien DM tipe 2

Didik Supriyadi, Suradi Maryono, Sugiarto
Sub Bagian Hematologi dan Onkologi Medik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, FK UNS / RSUD Dr. Moewardi Solo

Abstrak

Latar Belakang: *Tissue factor (TF)* merupakan pemicu koagulasi sedangkan *plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)* merupakan inhibitor fibrinolisis. *Simvastatin* bersifat antitrombosis dengan menekan *TF* serta profibrinolisis dengan menekan *PAI-1*. Penyakit kardiovaskuler bertanggung jawab sekitar 70% kasus kematian, terutama penyakit jantung koroner akibat aterosklerosis dini, yang merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas penderita DM tipe 2. Trombosis merupakan tahap krusial perkembangan dan progresivitas aterosklerosis serta kejadian kardiovaskuler sehubungan dengan aterosklerosis. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *simvastatin* terhadap kadar *TF* dan *PAI-1* pada pasien DM tipe 2. **Metode:** Uji klinis dengan *randomized double blind controlled trial*, melibatkan 24 pasien, yaitu: 12 pasien kontrol diberikan plasebo dan 12 pasien perlakuan diberikan *simvastatin* 20 mg/hari. Penelitian berlangsung selama 6 minggu. Analisis statistik dengan *SPSS 17 for windows*. **Hasil:** Pada kelompok perlakuan didapatkan penurunan kadar *TF* (*pre vs post* $p=0,02$) sedang didapatkan peningkatan kadar *PAI-1* (*pre vs post* $p=0,07$). Pada kelompok kontrol tidak didapatkan perbedaan kadar *TF* dan *PAI-1* sebelum maupun sesudah perlakuan (*TF pre vs post* $p=0,29$; *PAI-1 pre vs post* $p=0,13$).

Kesimpulan: *Simvastatin* menurunkan kadar *TF*, tetapi meningkatkan kadar *PAI-1* pada pasien DM tipe 2.

Kata kunci: *simvastatin*, *tissue factor*, *plasminogen activator inhibitor-1*, DM tipe 2

PENDAHULUAN

Tissue factor (TF) merupakan pemicu kaskade koagulasi yang paling kuat dan didapatkan peningkatan kadarnya pada *DM* dan sindrom koroner akut (Meerarani, dkk., 2007) sedangkan *PAI-1* merupakan inhibitor fisiologis utama untuk *t-PA (tissue plasminogen activator)* dan *u-PA (urokinase plasminogen activator)* sehingga menghambat fibrinolisis (Ludwig, dkk., 2005). Pada *DM* terjadi peningkatan kadar *TF* (Zoccai, dkk., 2003; Alzahrani dan Ajjan, 2010; El-Hagracy, dkk., 2010) dan peningkatan kadar *PAI-1* (Zoccai, dkk., 2003; Schneider dan Sobel, 2005; Dunn dan Grant, 2005; Virella dan Virella, 2005; Ludwig, dkk., 2005; Alzahrani dan Ajjan, 2010; Krysak, dkk., 2010). Trombosis merupakan tahap krusial perkembangan dan progresivitas aterosklerosis serta kejadian kardiovaskuler sehubungan dengan aterosklerosis. Pemicu trombosis ada dua, yaitu akibat rupturnya plak aterosklerosis sehingga protein prokoagulan terpapar dengan darah yang akan memicu koagulasi darah, dan akibat kontak antara darah dengan endotel yang rusak (Krysiak, dkk., 2010; El-Hagracy, dkk., 2010).

Angka harapan hidup penderita *DM* menurun hampir delapan tahun disebabkan karena meningkatnya mortalitas (Mohan, dkk., 2010). Penyakit kardiovaskuler bertanggung jawab sekitar 70% kasus kematian, terutama penyakit jantung koroner akibat aterosklerosis dini, yang merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas penderita *DM* tipe 2 (Balasubramaniam, dkk., 2012). *Diabetes mellitus (DM)* tipe 2 berhubungan dengan kejadian aterosklerosis yang dipercepat, kerusakan endotel dan tingginya kecenderungan terjadi komplikasi trombosis seperti penyakit pembuluh darah perifer, kejadian kardiovaskuler dan stroke (El-Hagracy, dkk., 2010).

Statin, suatu *HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)* yang merupakan *reductase inhibitor* mempunyai berbagai efek terhadap hemostasis dan fibrinolisis. *Statin* menunjukkan sifat antitrombosis dengan menekan ekspresi dan aktivitas *TF*, serta meningkatkan faktor profibrinolisis *t-PA* dengan menekan sintesis *PAI-1* (Mason, 2003). Penelitian in-vitro mendapatkan hasil yang meyakinkan bahwa *simvastatin* mampu menurunkan kadar *TF* dan *PAI-1* (Krysak, dkk., 2003), tetapi penelitian klinis dengan *simvastatin* terhadap *PAI-1* mendapatkan hasil yang bervariasi, serta belum ada penelitian yang mengukur efek *simvastatin* terhadap kadar *TF* dan *PAI-1* sekaligus dalam satu

penelitian, meskipun *TF* merupakan pemicu utama kaskade koagulasi sedangkan *PAI-1* merupakan inhibitor kuat proses fibrinolisis dimana keduanya berperan sinergistik dalam proses trombosis. Berdasarkan kesenjangan tersebut diatas maka disusunlah penelitian ini untuk mengetahui pengaruh *simvastatin* terhadap kadar *TF* dan *PAI-1* pada pasien *DM* tipe 2.

METODE

Jenis penelitian ini adalah uji klinis dengan *randomized double blind controlled trial*, dilakukan di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan April sampai Juni 2014. Melibatkan 24 pasien *DM* tipe 2 dengan kriteria inklusi usia 30-59 tahun, tidak merokok, $HbA1c \geq 7\%$, telah menderita *DM* lebih dari 5 tahun dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi: riwayat *AMI* kurang dari 3 bulan, menderita *CHF*, riwayat bedah/trauma kurang dari 3 bulan, menderita penyakit hati/ginjal/keganasan, pemakaian obat anti koagulan dan konsumsi antilipidemia serta antitrombotik satu bulan sebelum penelitian.

Pasien dibagi menjadi dua kelompok menggunakan metode simple random sampling dengan *Open Epi version 2.3* menjadi kelompok kontrol sebanyak 12 pasien yang diberikan plasebo dan kelompok perlakuan sebanyak 12 pasien yang diberikan *simvastatin* 20 mg/hari. Plasebo dan *simvastatin* diminum antara jam 19.00–22.00 tiap hari selama 6 minggu. Selama penelitian berlangsung, regimen terapi pasien tidak dirubah dan dikontrol tiap dua minggu untuk menilai ketaatan minum obat serta mencari efek samping yang mungkin timbul.

Pemeriksaan kadar *TF* dan *PAI-1* menggunakan metode *ELISA* dengan kit: *human tissue factor chromogenic activity (Assaypro LLC; CT1002b)* dan kit: *human PAI-1 actibind (Technoclone GmbH; TC16075)* kemudian dibaca dengan alat *Microplate Reader 680 series*. Proses pengambilan dan pemrosesan sampel darah serta pembacaan hasil dilakukan oleh Laboratorium Klinik Prodia.

Data disajikan dalam bentuk $mean \pm SD$ kemudian dianalisis menggunakan *SPSS 17 for windows* dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Digunakan uji beda mean. Untuk mengetahui beda mean antara kelompok *simvastatin* dan plasebo sebelum dan sesudah perlakuan digunakan uji T sampel tidak berpasangan bila distribusi data normal (bila tidak normal digunakan uji *mann whitney*). Untuk mengetahui beda

mean antara sebelum dengan sesudah perlakuan dalam satu kelompok digunakan uji t sampel berpasangan bila distribusi data normal (bila tidak normal digunakan uji *wilcoxon*).

HASIL

Uji Homogenitas

Karakteristik dasar subyek penelitian dan uji homogenitas dapat dilihat pada tabel 1. Berdasarkan data tersebut tampak bahwa karakteristik dasar subyek penelitian pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan adalah homogen.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Parameter	Simvastatin (n=12)	Plasebo (n=12)	Uji Homogenitas (p value)
Umur (tahun)	55,5±4,64	53,7±6,31	p= 0,45
Jenis kelamin			
- Pria	4 (33,3%)	5 (41,7%)	p=0,67
- Wanita	8 (66,7%)	7 (58,3%)	
Lama sakit			
- 5-10 tahun	7 (58,3%)	6 (50%)	p=0,68
- > 10 tahun	5 (41,7%)	6 (50%)	
Olah raga rutin	11 (91,7%)	9 (75%)	p=0,17
Insulin	4 (33,3%)	4 (33,3%)	p=1,0
OAD	10 (83,3%)	11 (91,7%)	p=0,54
Hipertensi	3 (25%)	4 (33,3%)	p=0,65
BMI (kg/m ²)	25,1±2,82	25,77±4,51	p=0,67
Dislipidemia	7 (58,3%)	9 (75%)	p=0,54
HbA1c (%)	10,42±2,95	9,14±3,14	p=0,32
GDP pre (mg/dl)	234,33±74,76	199,17±106,19	p=0,12

Uji Beda

Hasil pengujian beda 2 mean variabel *TF* dan *PAI-1* sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kontrol menunjukkan hasil pengujian yang signifikan pada derajat signifikansi $p=0,29$ (*TF*) dan $p=0,13$ (*PAI-1*). Dengan demikian berarti variabel kadar *TF* dan *PAI-1* pada kelompok kontrol mengalami perubahan setelah adanya perlakuan (Tabel 2).

Tabel 2. Perbandingan Kadar *TF* dan *PAI-1* Sebelum dan Sesudah Perlakuan pada Kelompok Kontrol

Variabel	Sebelum		Sesudah		Uji t Beda 2 Mean	
	Rata-rata	Std Deviasi	Rata-rata	Std Deviasi	Nilai Statistik	P value
TF	32,23	3,28	34,34	7,86	Z = -1,07	0,29
PAI-1	1,08	1,19	2,10	2,67	t = -1,66	0,13

Selanjutnya pada pengujian beda 2 mean variabel kadar *TF* sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan pemberian *simvastatin* menunjukkan hasil pengujian yang berbeda signifikan pada derajat signifikansi (p) sebesar 0,02), sedang untuk variabel *PAI-1* menunjukkan hasil pengujian yang signifikan pada derajat signifikansi $p>0,07$. Hal itu dapat diartikan bahwa setelah mendapatkan perlakuan, variabel kadar *TF* berubah mengalami penurunan secara meyakinkan sedangkan variabel *PAI-1* dapat dinyatakan tidak

mengalami penurunan secara meyakinkan (Tabel 3).

Tabel 3. Perbandingan Kadar *TF* dan *PAI-1* Sebelum dan Sesudah Perlakuan pada Kelompok Perlakuan

Variabel	Sebelum		Sesudah		Uji t Beda 2 Mean	
	Rata-rata	Std Deviasi	Rata-rata	Std Deviasi	Nilai Statistik	P value
TF	54,69	37,99	31,62	1,58	Z = 12,37	0,02*
PAI-1	1,05	1,29	1,71	1,08	t = -2,02	0,07

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *simvastatin* 20mg/hari selama 6 minggu mampu menurunkan kadar *TF* (*tissue factor*) yang merupakan pemicu kaskade koagulasi utama tetapi tidak berpengaruh terhadap kadar *PAI-1* (*plasminogen activator inhibitor-1*) yang merupakan penghambat proses fibrinolisis pada pasien *DM* tipe 2.

PEMBAHASAN

Penelitian pada binatang dengan *statin* membuktikan penurunan kadar *TF* berhubungan dengan tertekannya proses inflamasi, tidak akibat penurunan kolesterol. Penelitian dengan subyek manusia menyatakan bahwa *statin* menurunkan ekspresi *TF* pada plak aterosklerotik yang diambil dari arteri koronaria. Peneliti lain mendapatkan hasil bahwa pemberian *atorvastatin* selama 4-6 bulan didapatkan penurunan kadar *TF* antigen sebesar 29% dan *TF* activity sebesar 56% pada plak aterosklerotik yang diambil saat *endarterectomy* (Undas, dkk., 2014). Hambatan pada sintesis isoprenoid merupakan kunci mekanisme kerja *statin* menghambat *TF*. *Statin* menurunkan kadar *TF* melalui inhibisi *geranylation Rho/Rho kinase pathway*, yaitu enzim yang bertugas upregulasi ekspresi *TF* pada kultur sel endotel dan monosit melalui aktivasi *NF-κβ* (Violi, dkk., 2013). *Statin* juga mempunyai aktivitas anti-oksidan, dimana *statin* mampu menekan produksi *ROS* dengan menekan aktivitas *NADPH-oxidase*. Hal ini terjadi karena salah satu komponen *NADPH-oxidase* adalah *Rac* sehingga gangguan sintesis *Rac* oleh *statin* akan menghambat kerja enzim tersebut (Ankur, dkk., 2011; Ostradal, 2012). Secara sederhana dikatakan bahwa *statin* mempunyai aktivitas anti-oksidan dan anti-inflamasi dengan mekanisme dasar menghambat aktivasi *NF-κβ* (Guntur, 2000; Guntur, 2008; Ankur, dkk., 2011; Ostradal, 2012; Violi, dkk., 2013). Pada penelitian ini kami mendapatkan penurunan kadar *TF* activity sebesar 42,23% pada pasien *DM* tipe 2 dengan pemberian *simvastatin* 20 mg/hari

selama 6 minggu. *Statin* menyebabkan penurunan kadar *TF* sehingga terjadi penurunan kadar trombin. Fibrin yang terbentuk pada kondisi kadar trombin rendah, mempunyai komposisi serat lebih tebal dengan pori-pori lebih besar dan lebih sedikit cabang-cabangnya bila dibandingkan fibrin yang terbentuk pada kadar trombin tinggi. Hal tersebut yang menyebabkan peningkatan lisis dan permeabilitas clot pada subyek dengan terapi *statin* (Marchi, 2011). Kami setuju pendapat yang menyatakan bahwa *statin* mempunyai efek anti-koagulan dominan melalui downregulasi *TF* dan peningkatan ekspresi *TM(thrombomodulin)* endotel sehingga menurunkan kadar trombin. Efek tersebut ditambah dengan aktivitas profibrinolisis dan antiplatelet *statin* (Undas,dkk., 2014).

Statin tidak hanya mempengaruhi sistem koagulasi tetapi juga aktivitas fibrinolisis. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa pemberian *statin* meningkatkan kadar aktivitas dan sintesis *tPA(tissue plasminogen activator)* dan secara bersamaan menurunkan kadar, aktivitas dan sintesis *PAI-1* (Ostradal, 2012; Violi,dkk., 2013). Penurunan *statin* terhadap *PAI-1* tergantung pada inhibisi *Rho family proteins* dan mungkin mengaktifasi *PI-3K/Akt signaling pathway* (Violi,dkk., 2013; Undas,dkk., 2014). Para peneliti, secara *in vitro* sepakat bahwa *statin* mampu mengaktifasi fibrinolisis dengan menurunkan *PAI-1* tetapi uji klinis mendapatkan hasil yang kurang memuaskan (Ostradal, 2012 sitasi Krysiak, dkk., 2003). Penelitian lain dengan *simvastatin* 20mg/hari pada 26 subyek *DM* tipe 2 selama 12 bulan mendapatkan hasil penurunan fragmen *protrombin* (F1+2) dan *PAI-1* setelah 6 minggu (Ludwig, dkk., 2005). Tetapi hasil penelitian tersebut kurang memuaskan karena ada kelemahan pada penelitian tersebut, yaitu 64% subyek pada penelitian tersebut mengkonsumsi *OAD* golongan *glitazone*. Obat ini menurut penelitian mampu menurunkan *PAI-1* pada 125 subyek pasien dengan resiko kardiovaskuler non *DM*. Pada penelitian tersebut dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu *pioglitazone* 30mg/hari, *simvastatin* 20mg/hari dan kombinasi *pioglitazone-simvastatin*. Didapatkan penurunan kadar *PAI-1* pada kelompok *pioglitazone* dan kombinasi *pioglitazone-simvastatin*, tetapi tidak didapatkan penurunan *PAI-1* pada kelompok *simvastatin* (Hanefeld,dkk., 2008). Penelitian klinis lain dengan pemberian *simvastatin* 20mg/hari selama 12minggu pada 25 subyek hiperkolesterol dan 28 subyek gula darah puasa terganggu didapatkan hasil penurunan *PAI-1* yang

bermakna dimana terapi selama 12minggu lebih kuat penurunannya dibanding terapi selama 4minggu meskipun demikian kadarnya masih lebih tinggi dibanding kontrol (Krysiak,dkk., 2010). Penelitian terbaru dari *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) pada 6814 subyek pria dan wanita sehat tanpa penyakit kardiovaskuler saat awal penelitian, kohort sejak tahun 2002, didapatkan hasil peningkatan kadar fibrinogen sebesar 2% dan peningkatan *PAI-1* sebesar 22% pada pengguna *statin* dibanding yang tidak mengkonsumsi *statin* (Adam,dkk., 2013). Ekspresi *PAI-1* yang berlebihan akan menekan migrasi *VSMC* ke tunika intima sehingga mencegah obstruksi lumen. Sebaliknya, peningkatan *PAI-1* akan menyebabkan pembentukan neointima pada dinding arteri akibat akumulasi fibrin sehingga terjadi penyempitan lumen. Ambiguitas pada tahap awal *remodelling vascular* sebelum terbentuk trombin dan fibrin, *PAI-1* mencegah migrasi dan proliferasi *VSMC* dan menstabilkan *ECM*; tetapi pada tahap lanjut, ketika telah terbentuk trombus, *PAI-1* akan menyebabkan terbentuknya neointima yang akan menyempitkan lumen arteri karena pertumbuhan plak, penipisan *fibrous cap* dan berisiko ruptur plak (Aso, 2007; Schneider dan Sobel, 2012). Perbedaan hasil penelitian tentang *PAI-1* pada pemberian *simvastatin* bahwa satu terjadi penurunan (Krysiak, dkk) dan lainnya mengalami peningkatan (Adam,dkk., 2013) setelah pemberian *sivastatin* dan semua itu dapat dijelaskan melalui sifat ambiguitas *PAI-1* Subyek dari penelitian Krysiak diambil dari pasien-pasien yang sudah mengalami aterosklerosis dengan mengukur ketebalan arteri carotis comunis dengan *USG*. Dengan kata lain, pasien tersebut sudah berada pada proses *remodelling vascular* tahap lanjut dimana kadar *PAI-1* yang tinggi akan menurunkan kadar plasmin sehingga terjadi penurunan kemampuan degradasi fibrin yang berakhir dengan pembentukan neointima di dinding pembuluh darah dan pertumbuhan plak. Di sisi lain, rendahnya kadar plasmin akibat tingginya *PAI-1* akan mencegah migrasi *VSMC* sehingga *fibrous cap* menipis. Pertumbuhan plak dan menipisnya *fibrous cap* akan menyebabkan rentan terjadinya ruptur plak. Pada kondisi kadar *PAI-1* yang tinggi, pemberian *simvastatin* akan mengembalikan ke kondisi homeostasis dengan menurunkan kadar *PAI-1* sehingga terjadi peningkatan kadar plasmin. Hal ini akan menyebabkan degradasi fibrin meningkat sehingga tidak terjadi pembentukan neointima di dinding

pembuluh darah dan mencegah pertumbuhan plak. Di sisi lain, terjadi migrasi *VSMC* sehingga *fibrous cap* menebal. Kombinasi dua hal tersebut akan mencegah ruptur plak (Krysiak, dkk., 2010). Kondisi yang bertolak belakang terjadi pada *MESA study* oleh Adam *et al.*, 2013, dimana subyek penelitian tersebut adalah pasien sehat yang tidak ada riwayat penyakit kardiovaskuler pada saat ikut penelitian di tahun 2002. Pasien-pasien tersebut diikuti secara kohort sampai sekarang. Dengan kata lain, subyek penelitian *MESA study* adalah pasien yang belum ada atau walaupun ada proses *remodelling vascular* terjadi pada tahap awal yang belum terbentuk trombin dan fibrin. Pada kondisi demikian *PAI-1* dibutuhkan untuk menjaga kondisi homeostasis, yaitu mencegah migrasi *VSMC* dan menstabilkan matrik ekstraseluler, sehingga patensi lumen pembuluh darah tetap terjaga. Dengan demikian, pemberian simvastatin tidak akan banyak mempengaruhi kadar *PAI-1*, karena vaskuler masih dalam kondisi homeostasis. Pada penelitian ini kami tidak menemukan perbedaan kadar *PAI-1* sebelum dan sesudah pemberian simvastatin 20mg/hari selama 6 minggu pada pasien *DM* tipe 2. Penelitian kami sama seperti *MESA study* yang tidak menunjukkan penurunan kadar *PAI-1* pada pemberian statin, tetapi justru terjadi peningkatan kadar *PAI-1* meskipun tidak bermakna (Adam, dkk., 2013).

Statin mampu mempengaruhi fibrinolisis meskipun secara tidak langsung yaitu mempengaruhi struktur fibrin sehingga mempercepat lisis clot dan meningkatkan permeabilitas clot. Meningkatnya kecepatan lisis clot sebesar 11,2% dan peningkatan permeabilitas clot sebesar 4,4% pada pemberian simvastatin 40mg/hari selama 3 bulan ditemukan pada subyek dengan kadar kolesterol dibawah 3,4 nM (Undas, dkk., 2009). Pemendekan waktu fibrinolisis dan peningkatan permeabilitas fibrin ditemukan pada subyek dengan riwayat infark miokard yang diberikan *atorvastatin* 40mg/hari dan simvastatin 40mg/hari selama 28 hari (Marchi, 2011).

KESIMPULAN

Simvastatin menurunkan kadar *TF* (*tissue factor*), sedang disisi lain *simvastatin* meningkatkan kadar *PAI-1* (*plasminogen activator inhibitor-1*) pada pasien *DM* tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam N, Lutsey P, Folsom A, Herrington D, Sibley C, Zakali N et al. 2013. *Statin Therapy and Level of Hemostatic Factors in a Healthy Population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. *J ThrombHaemost*, 11(6): 1078-84.
- Alzahrani SH, Ajjan RA. 2010. *Coagulation and Fibrinolysis in Diabetes*. *Diabetes & Vascular Disease Research*, XX(X): 1-14.
- Ankur R, Seema R, Gurfateh S, Ashok K and Khan M. 2011. *Cardioprotection with Simvastatin: An Appraisal*. *IRJP*, 2(6): 23-7.
- Aso Y. 2007. *Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1) in Vascular Inflammation and Thrombosis*. *Frontiers in Bioscience*, 12(5): 2957-66.
- Balasubramaniam K, Viswanathan G, Marshall SM and Zaman AG. 2012. *Increased Atherothrombotic Burden in Patients with Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome: A Review of Antiplatelet Therapy*. *Cardiology Research and Practice*, 909154: 1-18.
- Dunn EJ, Grant PJ. 2005. *Atherothrombosis and The Metabolic Syndrome*. In CD.Byrne and SH. Wild (editors). *The Metabolic Syndrome*. John Wiley & Sons, Ltd. England, pp180-95.
- El-Hagracy RS, Kamal GM, Sabry IM, Saad AA, El Ezz NF and Nasr HA. 2010. *Tissue Factor, Tissue Factor Pathway Inhibitor and Factor VII Activity in Cardiovascular Complicated Type 2 Diabetes Mellitus*. *Oman Medical Journal*, 25(3): 173-77.
- Guntur H. 2000. *Imunopatobiologi Sepsis dan Penatalaksanaannya*. Presentasi pengukuhan guru besar FK UNS Juli 2003.
- Guntur H. 2008. *Koagulasi Intravaskuler Diseminata*. Dalam *SIRS, Sepsis dan Syok Septik*. UNS Press, Surakarta, h 95-104.
- Hannefeld M, Marx N, Pfutzner A, Baurecht W, Lubben G, Karagiannis E et al. 2007. *Anti-Inflammatory Effect of Pioglitazone and/or Simvastatin in High Cardiovascular Risk Patients With Elevated High Sensitivity C-Reactive Protein*. *J Am Coll Cardiol*, 49:290-7.

- Krysiak R, Okopien B and Herman ZS. 2003. *Effect of HMG-CoA Reductase Inhibitors on Coagulation and Fibrinolysis Processes*. *Drugs*, 63(17): 1821-54.
- Krysiak R, Dymek G and Okopien B. 2010. *Hemostatic Effect of Simvastatin in Subject with Impaired Fasting Glucose*. *Pharmacological Reports*, 62: 1090-98.
- Ludwig S, Dharmalingam S, Nesmith SE, Ren S, Zhu F, Ma GM et al. 2005. *Impact of Simvastatin on Hemostatic and Fibrinolytic Regulators in Type 2 Diabetes Mellitus*. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 70: 110-18.
- Marchi RC. 2011. *Statin Therapy: Effect on Plasma Fibrinogen Level and Fibrinolysis*. *J Nutr Disorder Ther*. S6: 001: 1-7.
- Mason J. 2003. *Statins and Their Role in Vascular Protection*. *Clinical Science*, 105: 251-66.
- Meerarani P, Moreno PR, Cimmino G and Badimon JJ. 2007. *Atherothrombosis: Role of Tissue Factor, Link between Diabetes, Obesity and Inflammation*. *Indian Journal of Experimental Biology*, 45(1): 103-10.
- Mohan V, Venkratraman JV and Pradeepa R. 2010. *Epidemiology of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: The Indian Scenario*. *J Diabetes SciTechnol*, 4(1): 158-66.
- Ostradal P. 2012. *Statin as First-line Theraphy for Acute Coronary Syndrome?*. *ExpClinCardiol*, 17(4): 227-36.
- Schneider DJ, Sobel BE. 2005. *Diabetes and Atherosclerosis*. In MT. Johnstones and A. Veves (editors). *Diabetes and Cardiovascular Disease*, 2nd Ed, Humana Press Inc, Totowa, New Jersey, pp 119-34.
- Schneider and Sobel. 2012. *PAI-1 and Diabetes: A Journey from the Bench to the Bedside*. *Diabetes Care*, 35: 1961-67.
- Undas A, Ziedin KB and Mann K. 2014. *Anticoagulant Effect of Statin and Their Clinical Implications*. *Thrombosis and Haemostasis*, 111(3): 1-7.
- Violi F, Calvieri C, Ferro D and Pignatelli P. 2013. *Statin as Antithrombotic Drugs*. *Circulation*, 127: 251-7.
- Virella MF and Virella G. 2005. *Diabetes and Atherosclerosis*. In MT. Johnstones and A. Veves (editors). *Diabetes and Cardiovascular Disease*, 2nd Ed, Humana Press Inc, Totowa, New Jersey, pp 236-57.
- Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G and Biasucci LM. 2003. *Atherothrombosis, Inflammation and Diabetes*. *JACC*, 41(7): 1071-77.

Perbedaan kadar malondialdehyde (*MDA*) plasma, kadar interleukin 6 (*IL-6*) plasma, skor *COPD assesement test (CAT)* dan lama rawat inap setelah diberikan curcumin pada penyakit paru obstruktif kronik eksaserbasi akut

Dwi Indrayati, Suradi, Reviono

Bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Email : dwiindrayati@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan: *Curcumin* telah dikembangkan sebagai antioksidan dan antiinflamasi dengan preparat yang dapat meningkatkan bioavailabilitas. Antiinflamasi dan antioksidan merupakan terapi pilihan yang potensial dan masih belum diterapkan secara maksimal pada PPOK eksaserbasi akut. **Tujuan:** Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan kadar *MDA* plasma, *IL-6* plasma, nilai skor *CAT* dan lama rawat inap sebelum dan sesudah diberikan *curcumin*. **Metode:** Penelitian ini merupakan uji klinis dengan desain *single blind randomized controlled trial*. Subjek penelitian adalah pasien PPOK eksaserbasi akut di bangsal paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Subjek dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok pertama adalah kelompok perlakuan diberikan *curcumin* (n=15) yang mendapatkan *curcumin* 3x1800mg/hari selama rawat inap sebagai tambahan terapi standar dan kelompok kedua adalah kelompok kontrol/*placebo* (n=15) yang hanya mendapatkan terapi standar. Pemeriksaan kadar *MDA* plasma, kadar *IL-6* plasma serta penilaian skor *CAT* dilakukan saat pertama dirawat dan setelah kriteria pemulangan pasien terpenuhi. Lama rawat inap sampai kriteria pulang terpenuhi dicatat. **Hasil:** Terdapat perbedaan yang signifikan antara sebelum dan sesudah perlakuan pada kadar *MDA* plasma (p=0,736), pada kadar *IL-6* plasma (p=0,013), pada skor *CAT* (p=0,001) dan lama rawat inap (p=0,001). **Kesimpulan:** Terjadi penurunan kadar *MDA* plasma, kadar *IL-6* plasma, skor *CAT* dan lama rawat inap sesudah diberikan *curcumin* pada pasien PPOK eksaserbasi akut.

Kata kunci: *curcumin*, PPOK eksaserbasi akut, *MDA*, *IL-6*, skor *CAT*, lama rawat inap.

PENDAHULUAN

Curcumin telah dikembangkan sebagai antioksidan dan antiinflamasi dengan preparat yang dapat meningkatkan bioavailabilitas sehingga dapat mencapai konsentrasi cukup pada sirkulasi. *Curcumin* merupakan antioksidan golongan *polyphenol*. *Curcumin* mempunyai efek antioksidan yang poten. Efek antioksidan *curcumin* adan melalui pembersihan *ROS* (*scavenges ROS*) dan menghambat peroksidasi lipid. Efek antioksidan *curcumin* adalah melalui kemampuan menurunkan peroksidasi lipid dan menjaga aktivitas berbagai enzim antioksidan (Barnes, 2009; Hansel, 2009; Rahman, 2006; Tak dan Firestein, 2001; Rovina, 2013; Epstein, 2010; Rahman, 2008). Efek antiinflamasi *curcumin* melalui hambatan aktivasi dan ekspresi NF- κ B. *Curcumin* menghambat NF- κ B melalui hambatan *nuclear translocation* subunit p65 dari NF- κ B berkaitan dengan supresi sekuensial *I κ B kinase phosphorylation*, *I κ B- α degradation*, *p65 phosphorylation* dan *acetylation* (Rahman, 2008; Tak dan Firestein, 2001). Faktor risiko PPOK merupakan faktor yang kompleks. PPOK terbentuk melalui serangkaian faktor genetik dan lingkungan. Faktor risiko tersebut meliputi usia, jenis kelamin, pertumbuhan dan perkembangan paru, pajanan partikel (terutama asap rokok), sosioekonomi, hiperreaktivitas bronkus dan infeksi (GOLD, 2011).

Eksaserbasi PPOK merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri, virus dan polutan lingkungan. Infeksi dan polutan dapat menyebabkan inflamasi akut mendadak di paru dan saluran napas sehingga berkembang menjadi kondisi lebih berat dibanding pada kondisi stabil (amplifikasi). Inflamasi akut paru dan saluran napas ditandai dengan peningkatan secara signifikan sel-sel inflamasi (*netrofil*, *makrofag*) dan mediator inflamasi (*neutrofil elastase*, *interleukin-6*, *interleukin-8*, *interleukin-1 β* dan *tumour necrosis factor- α*). Inflamasi saluran napas selama eksaserbasi PPOK juga akan meningkatkan inflamasi sistemik, sehingga terjadi peningkatan mediator inflamasi di sirkulasi terutama *IL-6* plasma. Kadar *IL-6* berkorelasi negatif dengan fungsi paru, kondisi klinis pasien, tetapi berkorelasi positif dengan mortalitas. (Roca, 2013; Rincon, 2012; Hurst, 2006; Barbu, 2011; Cosio, 2009). Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) eksaserbasi akut adalah kondisi akut yang ditandai dengan perburukan gejala respirasi (batuk, sesak, perubahan dahak) dari kondisi biasa sehari-hari yang memerlukan perubahan

pengobatan. Eksaserbasi mempercepat penurunan fungsi paru, memperberat derajat PPOK, menurunkan kualitas hidup pasien, meningkatkan morbiditas dan mortalitas serta beban sosioekonomi tinggi (Roca, 2013; GOLD, 2013).

Stres oksidatif berperan penting pada pathogenesis PPOK eksaserbasi. Pajanan berbagai partikel dan bahan organik menyebabkan kerusakan makrofag dan sel epitel, melalui efek sitotoksitas dan peningkatan stres oksidatif dengan pembentukan *reactive oxygen species* (*ROS*). Stres oksidatif yang dipicu *ROS* menyebabkan peroksidasi lipid dengan hasil akhir berupa *reactive aldehyde* (*malondialdehyde*, *8-isoprostone*, *4-hidroksynonenal*). *Malondialdehyde* (*MDA*) merupakan hasil peroksidasi lipid yang dapat digunakan sebagai marker stres oksidatif pada eksaserbasi PPOK akut. Penentuan kadar *MDA* adalah metode paling praktis dan memiliki kepercayaan tinggi untuk mendeteksi kadar stres oksidatif. Kadar *MDA* dapat berfungsi sebagai marker prognosis dan keberhasilan pengobatan PPOK eksaserbasi. (Hillas, 2009; Nagaraj, 2011; Mitev 2010; Waseem, 2012; Antuz, 2013; Rahman, 2011; Rahman, 2012). Infeksi, *ROS* dan *MDA* mengaktifasi faktor transkripsi *nuclear factor- κ B* (*NF- κ B*) yang berperan dalam pengeluaran berbagai mediator inflamasi. Aktivasi *NF- κ B* pada PPOK eksaserbasi menjelaskan terdapatnya konsentrasi tinggi mediator inflamasi antara lain *IL-6*, *IL-8*, *IL-1 β* dan *TNF- α* selama eksaserbasi (Roca, 2013; Tudor, 2012; Barnes, 2009). Amplifikasi inflamasi dan stres oksidatif pada PPOK eksaserbasi mencetuskan mekanisme kompleks yang mengakibatkan perburukan gejala klinis. Skor *COPD Assessment Test* (*CAT*) dapat digunakan untuk menilai derajat eksaserbasi serta lama perawatan. Skor *CAT* yang tinggi menggambarkan fungsi paru yang jelek dan perawatan yang lama. Skor *CAT* sederhana dan mempunyai validitas tinggi (Mackay, 2012; Roca, 2013). Stres oksidatif dan inflamasi yang merupakan patogenesis eksaserbasi dapat menjadi target terapi yang rasional. Suatu obat yang berfungsi sebagai antioksidan sekaligus antiinflamasi diharapkan mampu berperan dalam mengatasi PPOK eksaserbasi akut. Target terapi antioksidan dan antiinflamasi melalui penghambatan *ROS*, peroksidasi lipid dan *NF- κ B* (Tudor, 2012; Barnes, 2006, Hansel, 2009). Penelitian efek *curcumin* sebagai antioksidan dan antiinflamasi pada berbagai penyakit metabolik dan infeksi telah banyak dilakukan. Penelitian *curcumin* pada PPOK masih terbatas, Pin meneliti konsumsi

makanan yang banyak mengandung kunyit meningkatkan fungsi paru pada orang dewasa di Singapura. Penelitian tersebut secara retrospektif dan tidak menyebutkan dosis dan lama waktu pemberian kunyit secara spesifik (Epstein, 2010; Pin, 2012). Penelitian ini dilakukan untuk menjelaskan peran *curcumin* terhadap perbaikan klinis penderita PPOK eksaserbasi akut melalui penilaian kadar *malondialdehyde* plasma sebagai biomarker peningkatan stres oksidatif, kadar *interleukin-6* plasma yang menandakan adanya inflamasi serta peran *curcumin* pada nilai skor *CAT* dan lama rawat inap.

METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis dengan desain *single blind randomized controlled trial (RCT)*, dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta mulai bulan April 2014 sampai memenuhi jumlah sampel. Subyek penelitian adalah pasien PPOK eksaserbasi akut yang menjalani perawatan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Penulis mengajukan persetujuan penelitian ke Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta sebelum dilakukan penelitian.

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *purposive sampling* yaitu memilih subyek berdasarkan ciri-ciri yang sudah diketahui. Caranya adalah dengan randomisasi sederhana menggunakan tabel. Besar sampel ditentukan berdasarkan jenis penelitian analitis dan didapatkan jumlah sampel 30 terdiri dari 15 subyek untuk kelompok perlakuan (*curcumin*) dan 15 subyek kelompok kontrol (*placebo*). Grup pertama mendapat *curcumin* dosis 3x1800mg dan terapi sesuai standar selama rawat inap, grup kedua mendapat *placebo* dan terapi sesuai standar selama rawat inap. Pasien kemudian di *follow-up* sampai kriteria *discharge* terpenuhi. Pasien diambil lagi darah vena untuk pemeriksaan kadar *MDA* dan *IL-6* plasma. Respons terapi setelah pemberian *curcumin* diukur berdasarkan penurunan kadar *MDA* plasma, *IL-6* plasma, skor *CAT* dan lama rawat inap.

Kriteria inklusi adalah penderita terdiagnosis PPOK eksaserbasi akut secara klinis, umur lebih dari 40 tahun, bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah penderita PPOK yang mempunyai penyakit ginjal, hepar, kanker paru dan penggunaan antioksidan lain. Kriteria diskontinyu adalah penderita meninggal selama *follow up*, mengundurkan diri, dan muncul efek samping terhadap *curcumin* selama penelitian berlangsung.

Variabel penelitian berupa variabel bebas berupa *curcumin* dengan dosis 3x1800 mg diberikan selama rawat inap sampai kriteria pulang (*discharge criteria*) terpenuhi serta variabel tergantung yaitu kadar *malondialdehyde (MDA)* plasma, kadar *Interleukin-6 (IL-6)* plasma, skor *COPD Assessment Test (CAT)* dan lama rawat inap,

Curcumin merupakan bahan aktif penting yang berperan dalam aktivitas biologis *Curcuma longa*. *Curcumin* adalah suatu $C_{21}H_{34}O_6$ / *diferuloylmethane* yang mempunyai efek antioksidan dan antiinflamasi. Suplemen *curcumin* dengan memberikan kaplet *curcumin* dosis 900 mg 3 x 2 tablet/hari selama hari perawatan. Kaplet *curcumin* mengandung *biocurcumin/BCM-95TM* 900 mg merupakan 100% ekstrak alami dari *Curcuma longa* yang telah terstandarisasi dengan bioavailabilitas 7 – 8 kali lebih tinggi. Placebo adalah kapsul berisi amilum (pati) yaitu suatu karbohidrat kompleks yang tidak larut air, tawar dan tidak berbau. Skala data dengan skala kategorikal (Vyas, 2013, Padhye, 2010).

Malondialdehyde (MDA) adalah senyawa aldehid yang merupakan produk akhir peroksidasi lipid di dalam tubuh akibat degradasi dari radikal bebas hidroksil ($OH\bullet$) terhadap asam lemak tak jenuh, yang selanjutnya di transformasi menjadi radikal yang sangat reaktif. Kadar *MDA* plasma diukur menggunakan metode spektrofotometri dengan alat *Bioxytech 586TM*. Kadar *MDA* dalam satuan $\mu\text{g/mL}$. Skala ukur menggunakan skala numerik. (Calvacante, 2009; Kirkham, 2006).

Interleukin-6 merupakan salah satu sitokin proinflamasi yang terlibat pada PPOK. Kadar *IL-6* meningkat pada eksaserbasi PPOK. Peningkatan kadar *IL-6* plasma berhubungan dengan penurunan fungsi paru, perburukan klinis dan mortalitas. *Interleukin-6* plasma diukur dengan metode *ELISA* menggunakan alat *Quantikine human IL-6 immunoassay*. Kadar *IL-6* dalam satuan pg/mL . Skala pengukuran menggunakan skala numerik (Rincon, 2012).

Skor *CAT* atau *COPD assessment test* merupakan 8 item kuisioner tervalidasi untuk mendeteksi dan mengukur akibat gejala PPOK terhadap status kesehatan pasien. Skor *CAT* dipublikasikan oleh *CAT Development Steering Group Glaxo Smith Kline* revisi Februari 2012. Delapan pertanyaan yang diajukan terdiri dari keluhan batuk, adanya dahak, rasa berat di dada, sesak napas saat naik tangga, keterbatasan aktivitas sehari-hari di rumah, rasa khawatir terhadap penyakit paru yang

diderita, sulit tidur, dan kelemahan fisik/tenaga. Skor *CAT* dapat menilai derajat berat eksaserbasi, lama perawatan dan penurunan fungsi paru. Hasil penilaian mempunyai skor 0–40. Skala pengukuran menggunakan skala numeric (Mackay, 2012).

Lama rawat inap merupakan lama hari penderita PPOK eksaserbasi menjalani rawat inap. Jumlah hari dihitung dari mulai penderita masuk ke RSUD DR Moewardi sampai diperbolehkan pulang. Kriteria pasien pulang menurut *discharge criteria GOLD 2013* yaitu mampu menggunakan bronkodilator kerja panjang dengan atau tanpa steroid inhalasi, membutuhkan bronkodilator jangka pendek lebih dari tiap 4 jam, mampu bergerak sekitar ruangan, mampu makan dan minum tanpa sesak, pasien stabil secara klinis 12-24 jam, analisis gas darah stabil 12-24 jam dan pasien mampu menggunakan pengobatan di rumah. Lama rawat inap dihitung dalam hari. Skala pengukuran menggunakan skala numeric (*GOLD*, 2013).

Perbedaan kadar *MDA* plasma, *IL-6* plasma, skor *CAT* sebelum dan sesudah pemberian *curcumin*, serta lama rawat inap pada penderita yang mendapat *curcumin* serta dibandingkan dengan *placebo* akan dianalisis menggunakan uji T dengan batas kemaknaan $p=0,05$ (Dahlan, 2013).

HASIL

Penelitian ini melibatkan 30 penderita PPOK eksaserbasi akut yang di rawat di bangsal paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta mulai 24 April 2014 sampai 3 Juni 2014. Subjek dibagi menjadi kelompok *curcumin* dan kelompok kontrol berdasarkan tabel random sederhana, didapatkan 15 penderita PPOK keaserbasi akut kelompok *curcumin* dan 15 penderita kelompok kontrol. Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Uji normalitas digunakan untuk mengetahui sebaran data untuk menentukan analisis uji statistik akan digunakan. Uji normalitas penelitian ini menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dengan pertimbangan jumlah sampel relatif sedikit yaitu <50 . Sebaran data normal apabila didapatkan nilai $p>0,05$ dan akan dilanjutkan dengan uji t (parametrik). Apabila sebaran data tidak normal maka akan dilanjutkan dengan uji nonparametrik.

Tabel 1 Karakteristik dasar subjek penelitian.

Karakteristik	Kelompok <i>curcumin</i> (n=15)	Kelompok kontrol (n=15)	p
Umur (th)	67,20±9,43	67,13±9,84	0,985
IMT (kg/m²)			
Kurang (<18,5)	0 13(86,7%) 2(13,3%)	1(6,7%) 14(93,3%) 0	0,219
Normal (18,5-25)	12(80%) 1(6,7%) 2(13,3%)	11(73,3%) 2(13,3%) 2(13,3%)	0,828
Lebih (>25)			
Pendidikan SD	7(46,7%) 4(26,7%) 1(6,7%) 2(13,3%) 1(6,7%)	6(40%) 2(13,3%) 1(6,7%) 4(26,7%) 2(13,3%)	0,783
SMP			
SMA	2(13,3%) 1(6,7%)	3(20%) 0	0,268
Pekerjaan			
Petani	3(20%) 9(60%)	7(46,7%) 5(33,3%)	
Buruh			
Guru	3(20%) 1(6,7%)	5(33,3%) 2(13,3%)	0,198
Dagang	11(73,3%) 1(6,7%) 2(13,3%)	8(53,3%) 1(6,7%) 5(33,3%)	
Ibu rumah tangga	5(33,3%) 3(20%)	0 2(13,3%)	
Kebiasaan merokok(IB)	0 15(100%) 2(13,3%) 2(13,3%) 3(20%)	4(26,7%) 11(73,3%) 3(20%) 2(13,3%) 4(26,7%)	0,032
Tidak merokok			
Ringan	3(20%) 2(13,3%)	1(6,7%) 2(13,3%)	
Sedang	1(6,7%) 3(20%)	1(6,7%) 1(6,7%)	
Berat	0	1(6,7%)	
Derajat obstruksi berdasar spirometri (saat discharge kriteria terpenuhi)	11(73,3%) 2(13,3%) 2(13,3%)	10(66,7%) 1(6,7%) 4(26,7%)	0,592
FEV1/FVC post BD	12(80%) 1(6,7%) 2(13,3%)	11(73,3%) 0 4(26,7%)	0,425
FEV1/FVC post BD	0 1(6,7%) 4(26,7%) 1(6,7%) 4(26,7%) 2(13,3%) 3(20%)	2(13,3%) 0 4(26,7%) 2(13,3%) 2(13,3%) 4(26,7%) 1(6,7%)	0,219
Tidak bisa manuver			
>70%			
<70%:			
Ringan FEV1 ≥ 80% prediksi			
Sedang 50% ≤ FEV1 < 80%			

prediksi	<i>Acinetabacter baumanii</i>
Berat 30% ≤ FEV ₁ < 50% prediksi	Lain-lain
Sangat berat FEV ₁ < 30% prediksi	Keterangan: IMT=Indeks Masa Tubuh, IB=Indeks Brinkman, CHF=Cronic heart failure, FEV=force expiratory volume, FVC=force vital capacity.
Komorbid Tanpa komorbid	Deskripsi kadar <i>MDA</i> plasma, kadar <i>IL-6</i> plasma dan skor <i>CAT</i> antara kelompok perlakuan (<i>curcumin</i>) dan kelompok kontrol, ditampilkan pada tabel 2.
Dengan komorbid:	
Hipertensi	Tabel 2. Deskripsi hasil kadar <i>MDA</i> plasma, kadar <i>IL-6</i> plasma, skor <i>CAT</i> awal (sebelum) dan akhir (setelah) pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.
Bekas TB	
Pneumonia	
CPC/ <i>corpulmonalecronic</i>	
CHF	
Aritmia	
DM/hiperglikemia	
Depresi	
Tipe eksaserbasi Tipe 1	
Tipe 2	
Tipe 3	
Gagal napas Tanpa gagal napas	
Tipe hipoksemia	
Tipe hiperkapnia	
Kultur sputum Tidak ada hasil kultur	
Tidak tumbuh	
<i>Klebsiela pneumoniae</i>	
<i>Staphylococcus aureus/saprophyticus</i>	
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	

Variabel	Kelompok perlakuan		Kelompok kontrol			
		p		p		
Kadar <i>MDA</i> plasma (µM)	Awal	0,52±0,12	0,675	Awal	0,44 ±0,14	0,420
	Akhir	0,54±0,13		Akhir	0,47 ±0,17	
Kadar <i>IL-6</i> plasma (pg/mL)	Awal	6,25±5,38	0,003*	Awal	3,94 ±4,34	0,438
	Akhir	1,51±2,21		Akhir	3,28 ±4,04	
Skor <i>CAT</i>	Awal	32,6±4,76	0,000*	Awal	26,4 ±7,40	0,000*
	Akhir	9,13±3,18		Akhir	14,6 ±7,49	

Penurunan kadar *MDA* plasma, penurunan kadar *IL-6* plasma, penurunan skor *CAT* dan lama rawat inap antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, digunakan *independent samples t test*. Hasil analisis tersebut ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Analisis uji beda kadar *MDA* plasma, *IL-6* plasma dan skor *CAT* pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Variabel	Kelompok Kontrol	Kelompok <i>Curcumin</i>	p
Kadar <i>MDA</i> plasma (µM)	0,029 ± 0,14	0,013 ± 0,12	0,736
Kadar <i>IL-6</i>	-0,66 ± 3,22	-4,75 ± 5,04	0,013*

plasma (pq/mL)			
Skor	-11,73	± -23,45	± 0,000
CAT	4,86	5,72	*
Lama rawat inap (hari)	6,47	± 3,53	± 0,000
	1,77	0,52	*

Keterangan: * $p < 0.05$ = pengujian

signifikan pada taraf ketelitian 5%.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini terjadi peningkatan kadar *MDA* plasma saat *discharge* (kriteria pemulangan pasien terpenuhi) dibanding dengan saat awal mondok (*admission*) baik pada kelompok *curcumin* ($p=0,675$) maupun kelompok kontrol ($p=0,420$) yang tidak bermakna secara statistik. Kondisi tersebut sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan kadar *MDA* plasma pada PPOK eksaserbasi akut saat *discharge* dibanding saat *admission*. Peningkatan kadar *MDA* plasma saat *discharge* menunjukkan beban oksidatif yang meningkat selama eksaserbasi PPOK. Peningkatan inflamasi akan meningkatkan jumlah *ROS* diikuti dengan penurunan kapasitas antioksidan sehingga akan menimbulkan stres oksidatif. Stres oksidatif akan menyebabkan peroksidasi lipid sehingga kadar *MDA* plasma sebagai hasil akhir peroksidasi lipid tersebut akan meningkat (Barnes, 2009; Stanojkovic, 2011). Kenaikan kadar *MDA* plasma saat *discharge* kelompok *curcumin* ($p=0,013$) lebih sedikit dibandingkan kelompok kontrol ($p=0,029$). Hasil tersebut menunjukkan pemberian *curcumin* dapat menurunkan *MDA* plasma. *Curcumin* mempunyai efek antioksidan melalui hambatan produksi *ROS* endogen yang dihasilkan oleh sel-sel inflamasi dan menghambat peroksidasi lipid sehingga produksi *MDA* akan berkurang (Rahman, 2008; Joe, 2004). Perubahan kadar *MDA* plasma pre-post tidak berbeda signifikan antara kelompok *curcumin* dibandingkan kelompok kontrol. Hal tersebut dapat disebabkan oleh beberapa kemungkinan antara lain dosis dan lama pemberian. Penelitian menyebutkan mekanisme antioksidan *curcumin* melalui pembersihan *ROS* adalah *dose dependent* (Barzegar, 2011) Penelitian pada penderita PPOK menunjukkan kadar *MDA* plasma menurun setelah pemberian 1 bulan dosis 600 mg *N-Acetylcysteine* dan tidak berbeda signifikan dengan pemberian dosis 2x600mg (Patil, 2011). Penelitian juga telah dilakukan

dengan kejadian penurunan signifikan kadar *MDA* plasma setelah pemberian α -tokoferol selama 1 bulan (Martani, 2013). Penelitian pemberian *curcumin* terhadap kadar *MDA* plasma pada subjek pasien PPOK belum penulis dapatkan. Pemberian *curcumin/polyphenol* terbukti merupakan antioksidan poten secara invitro, tetapi sulit mencapai konsentrasi yang cukup secara invivo (Barnes 2009).

Pemberian *curcumin* 3x1800mg, secara signifikan ($p=0,013$) menurunkan kadar *IL-6* plasma dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil tersebut menunjukkan pemberian *curcumin* pada PPOK eksaserbasi akut mempunyai efek antiinflamasi sehingga menurunkan *IL-6* yang merupakan sitokin fase akut yang jumlahnya meningkat selama PPOK eksaserbasi akut. *Curcumin* menghambat aktivasi $\text{NF-}\kappa\beta$ sehingga menghambat pengeluaran sitokin proinflamasi (*IL-6*) oleh sel-sel inflamasi (makrofag, neutrofil dan limfosit) (Rahman, 2008; Tak, 2001; Joe, 2004). Kadar *IL-6* plasma meningkat selama eksaserbasi PPOK sebagai akibat proses peningkatan inflamasi di saluran napas dan parenkim paru yang meningkatkan inflamasi sistemik. Peningkatan *IL-6* plasma berkaitan dengan penurunan fungsi paru dan prognosis yang jelek. Peningkatan *IL-6* diatas nilai normal yang menetap selama tiga tahun meningkatkan mortalitas. Hubungan *IL-6* dengan mortalitas (tidak untuk sitokin proinflamasi yang lain *IL-8* dan *TNF- α*) menunjukkan *IL-6* bukan hanya sebagai marker eksaserbasi akan tetapi merupakan marker destruksi epitel paru (Rincon, 2012, Curtis, 2007). Penurunan kadar *IL-6* plasma yang signifikan setelah pemberian *curcumin* 3x1800 mg pada PPOK eksaserbasi akut menunjukkan *curcumin* mempunyai potensi antiinflamasi, mencegah percepatan penurunan fungsi paru serta mencegah prognosis buruk dan mortalitas. Penelitian yang menyatakan bahwa biomarker eksaserbasi PPOK berhubungan dengan faktor yang melatarbelakangi eksaserbasi, variabel klinis dan *outcome* juga telah dilakukan (Koutsokera, 2013). Penelitian lain juga menyatakan bahwa konsumsi makanan yang kaya kunyit (sumber biologis *curcumin*) meningkatkan fungsi paru dibandingkan tanpa konsumsi kunyit (Pin, 2012).

Pemberian *curcumin* 3x1800 mg selama rawat inap secara signifikan ($p=0,000$) menurunkan skor *CAT* dibanding plasebo. Penelitian telah ditunjukkan bahwa terjadi penurunan skor *CAT* yang bermakna pada PPOK stabil setelah pemberian antioksidan α -tokoferol selama 1 bulan

(Martani, 2013). Skor *CAT* atau skor *COPD assessment test (CAT)* merupakan skor yang digunakan untuk mendeteksi dan mengukur akibat gejala PPOK terhadap status kesehatan penderita. Nilai skor *CAT* meningkat saat eksaserbasi akut dan menggambarkan beratnya eksaserbasi dalam hubungan dengan fungsi paru dan lama perawatan. Amplifikasi inflamasi dan stres oksidatif selama PPOK eksaserbasi mencetuskan mekanisme kompleks yang mengakibatkan perburukan gejala respirasi (Mackay, 2012; Roca, 2013).

Pemberian *curcumin* 3x1800 mg selama perawatan PPOK eksaserbasi secara signifikan ($p=0,000$) memperpendek lama rawat inap dibandingkan dengan plasebo. *Curcumin* sebagai antioksidan dan antiinflamasi mengurangi stres oksidatif dan inflamasi sehingga mempercepat pemulihan gejala PPOK eksaserbasi (Roca, 2013). Hipotesis *Goldilocks* menyatakan eksaserbasi berat dan pemulihan yang lambat terjadi karena interaksi sistem imun adaptif dan bawaan yang terlalu lemah atau terlalu kuat sehingga menyebabkan inflamasi berat dan berulang. *Curcumin* merupakan antiinflamasi sehingga mencegah inflamasi yang berlebihan. Inflamasi menyebabkan sel-sel inflamasi memproduksi *ROS* sehingga memicu terjadinya stres oksidatif. Produk peroksidasi lipid dari stres oksidatif yaitu *MDA* merangsang *NF- κ B* untuk menghasilkan sitokin proinflamasi. Pemberian *curcumin* sebagai antiinflamasi dan antioksidan dapat mencegah inflamasi dan stres oksidatif berkelanjutan sehingga mempercepat pemulihan PPOK eksaserbasi dan memperpendek lama rawat inap (Curtis, 2007; Roca, 2013; Epstein, 2010; Lee, 2013; Rahman, 2008).

KESIMPULAN

Terjadi penurunan kadar *MDA* plasma, kadar *IL-6* plasma, skor *CAT* dan lama rawat inap sesudah diberikan *curcumin* pada pasien PPOK eksaserbasi akut.

DAFTAR PUSTAKA

- Antuz B, Harnasi G, Drozdovszky O, Barta I. 2013. Monitoring oxidative stress during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations using malondialdehyde. *Respirology*. 19:74-9.
- Barbu C, Iordache M, Man MG. 2011. Inflammation in COPD: pathogenesis, local and systemic effect. *Rom J Morphol Embryol*. 52(1):21-7.
- Barnes PJ. 2008. Cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 118:3546-56.
- Barnes PJ, Hansel TT. 2009. New drugs for exacerbations of chronic obstructive lung disease. *Lancet*. 374:744-55.
- Barnes PJ. 2009. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 4:631-38.
- Barzegar A, Mosavi AA. 2011. Intracellular ROS protection efficiency and free radical-scavenging activity of curcumin. *Plos One*. 6(10):1-7.
- Calvacante AGM, de Bruin PFC. 2009. The role of oxidative stress in COPD: current concepts and perspectives. *J Bras Pneumol*. 35(12):1227-37.
- Cosio MG, Saetta M, Agusti A. 2009. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *The N England J Med*. 360:2445-52.
- Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC. 2007. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Thorac Soc*. 4:512-21.
- Dahlan MS (a). 2013. *Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan*. Edisi ke 3. Jakarta: Salemba Medika.
- Dahlan MS (b). 2013. *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan*. Edisi ke 5 cet 3. Jakarta: Salemba Medika.
- Epstein J, Sanderson IR, MacDonald TT. 2010. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro animal and human studies. *British Journal of Nutrition*. 103:1545-57.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2011. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [updated 2013; cited 2013 September 4].

- Available from:
http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2011. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [updated 2014; cited 2014 January 23]. Available from:
http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan_23.pdf.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2013. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): teaching slide set. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2013 May 15]. Available from:
http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Slideset_2013_Feb_15.ppt.
- Hansel TT, Barnes PJ. 2009. New drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 374:744-55.
- Hillas G, Loukides S, Kostikas K, Bakakos P. 2009. Biomarker obtained by non-invasive methods in patients with COPD: where do we stand what do we expect. *Current Medical Chemistry*. 16:2824-38.
- Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, et al. 2006. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 174:867-74.
- Joe B, Vijaykumar M, Lokesh BR. 2004. Biological properties of curcumin cellular and molecular mechanism of action. *Critical Review in Food Science and Nutrition*. 44:97-111.
- Kirkham P, Rahman I. 2006. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacology & Therapeutics*. 111: 476-94.
- Koutsokera A, Kostikas K, Nicod LP, Fitting JW. 2013. Pulmonary biomarkers in COPD exacerbations: a systematic review. *Respiratory Research*. 14:111.
- Lee YS, Rehman G, Shehzad A. 2013. Curcumin in inflammatory diseases. *Bio Factors*. 39(1):69-77.
- Mackay AJ, Donaldson GC, Patel ARC, Jones PW, Hurst JR. 2012. Usefulness of chronic obstructive pulmonary disease assessment test to evaluate severity of COPD exacerbation. *Am J Crit Care Med*. 185(11):1218-24.
- Martani RA. 2013. *Peran α -tokoferol pada kadar malondialdehid (MDA) plasma, jumlah neutrofil sputum induksi dan skor COPD Assessment test (CAT) penderita penyakit paru obstruktif kronik*. Tesis Universitas Sebelas Maret. Surakarta.
- Mitev D, Gradeva H, Stoyanova Z, Petrova N, Karova N, Dimov D, et al. 2010. Evaluation of thiol compounds and lipid peroxidative products in plasma of patient with COPD. *Trakia Journal of Sciences*. 8:306-14.
- Nagaraj, Chandrakanth, Pyati A, Murthy S. 2011. Oxidative stress and antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Pharm Bio Sci*. 1:447-56.
- Padhye S, Pandey S, Chavan D, Deshpande J, Swamy KV, Sarkar FH. 2010. Perspectives on chemopreventive and therapeutic potential of curcumin analogs in medicinal chemistry. *Mini Rev Med Chem*. 10(5):372-87.
- Patil AB, Kale AB, Singhal SS, Khan TA. 2011. Study of malondialdehyde as an indicator of oxidative stress and its modulation by N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 5(1):48-51.
- Pin Ng T, Niti M, Yap KB, Tan WC. Curcumins-rich curry diet and pulmonary function in Asian older adults. *Plos One*. 2012;7(12):1-6.
- Rahman I. 2006. Antioxidant therapies in COPD. *International Journal of COPD*. 1(1):15-29.
- Rahman I. 2008. Dietary polyphenols mediated regulation of oxidative stress and chromatin remodeling in inflammation. *Nutr Rev*. 66(1):S42-S45.
- Rahman I, Yao H. 2011. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of COPD. *Toxicol Appl Pharmacol*. 254(2):72-85.
- Rahman I, MacNee W. 2012. Antioxidant pharmacological therapies for COPD. *Curr Opin Pharmacol*. 12(3):256-65.
- Rincon M, Irvin CG. 2012. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *International Journal of Biological Sciences*. 8(9):1281-90.

- Roca M, Verduri A, Corbetta L, Clini E, Fabbri LM, Beghe B. 2013. Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest.* 43(5):510-21.
- Rovina N, Koutsoukou A, Koulouris NG. 2013. Inflammation and immune response in COPD: where do we stand?. *Mediators of Inflammation.* 2013:1-9.
- Stanojkovic I, Stevuljevic JK, Milenkovic B, Spasic S, Vujic Tatjana, Stevanovic A, Ilic A, Ivanisevic J. 2011. Pulmonary function, oxidative stress, and inflammatory markers in severe COPD exacerbation. *Respiratory Medicine.* 105(S1):S31-7.
- Tak PP, Firestein GS. 2001. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases. *The Journal of Clinical Investigation.* 107:7-10.
- Tuder RM, Petrache I. 2012. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Clinical Investigation.* 122(8):2749-55.
- Vyas A, Dandawate P, Padhye S, Ahmad A, Sarkar F. 2013. Perspective on new synthetic curcumin analogs and their potential anticancer properties. *Curr Pharm Des.* 19(11):2047-69.
- Waseem S, Hussain M, Ahmad Z, Islam N. 2012. A study of pulmonary functions and lipid peroxidation biomarker in COPD correlation between malondialdehyde and lung functions. *Biomedical Research.* 23:66-71.

Hubungan antara *Feritin* Serum dan *Retinopathy* pada Pasien *Diabetes Mellitus* Tipe 2.

Nurhasan A.¹, Arifin², Sugiarto², Supriyanto K.², Djoko Hardiman²

Sub Bagian Endokrinologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, FK UNS/RS Dr Moewardi

Abstrak

Pendahuluan: Serum *feritin* berhubungan dengan cadangan besi tubuh, dan dipengaruhi oleh penyakit seperti peradangan kronis. Telah diketahui bahwa akumulasi berlebihan cadangan besi tubuh dapat berkontribusi pada patogenesis *diabetes mellitus* tipe 2 dan komplikasinya. **Tujuan:** Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar *feritin* serum dan kejadian retinopati pada pasien *diabetes mellitus* tipe 2. **Metode:** Penelitian dilakukan di RS dr Muwardi Solo. Desain studi penelitian menggunakan *cross sectional*. Kriteria inklusi adalah pasien *diabetes mellitus* tipe 2. Kriteria eksklusi adalah merokok; riwayat penyakit jantung koroner atau penyakit arteri karotis; penyakit kronis. Analisis statistik menggunakan uji T untuk mengetahui perbedaan antara 2 kelompok. Dan untuk mengetahui korelasi antara 2 variabel penelitian digunakan uji korelasi *spearman*. **Hasil:** Didapatkan 55 pasien *diabetes mellitus* tipe 2 dengan usia rata-rata $54 \pm 4,3$ tahun, rerata kadar *feritin* $124 \pm 30,2$ ug/mL, 33 pasien retinopati non proliferasif dan 2 pasien dengan retinopati proliferasif. Dari analisis statistik didapatkan korelasi positif tingkat sedang ($r=0.431$; $p=0.032$). **Kesimpulan:** Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar *feritin* serum berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian retinopati pada pasien *diabetes mellitus* tipe 2.

Kata kunci : *diabetes, retinopati, ferritin, Fe.*

PENDAHULUAN

Terjadinya *diabetes mellitus (DM)* sering merupakan komplikasi dini dan umum pada hemochromatosis idiopatik, sedangkan nefropati diabetik terjadi lebih cepat pada pasien diabetes dengan kadar cadangan besi yang tinggi seperti pada thalassemia b (Dymock, dkk., 1972; Loebstein, dkk., 1998). Ketika cadangan besi menurun pada hemochromatosis idiopatik, akan terjadi peningkatan kondisi glikemik. Dari hasil pengamatan tersebut, maka diperkirakan bahwa akumulasi diit besi yang berlebihan berperan pada patogenesis *DM* tipe 2 dan komplikasinya. Mekanisme yang berperan meliputi : gangguan pembuatan insulin (Dymock, dkk., 1972); gangguan kemampuan insulin untuk menekan produksi gula (Fernandez, dkk., 1998); autooksidasi dari besi yang menimbulkan *reactive free-radicals* yang merubah membran dan menghasilkan peningkatan oksidasi asam lemak yang akan mengurangi penggunaan oksigen oleh jaringan (Oberley, dkk., 1988; Baynes, 1991; Felber, dkk., 1987; Thornalley, 1987).

Komplikasi *DM* antara lain hiperferritinemia, walaupun terdapat hubungan antara hipoferitinemia dengan *DM* tipe 2, peningkatan cadangan besi bukan merupakan gambaran umum dari *DM*. Dan juga tidak ada bukti bahwa peningkatan konsentrasi ferritin berhubungan dengan retinopati *diabetes* atau dengan komplikasi mikrovaskuler lainnya. Adanya masalah metodologi meliputi desain, tidak adanya kontrol, dan kriteria inklusi yang tidak spesifik membuat kesimpulan penelitian tersebut menjadi kabur. Dan juga tidak adanya data mengenai penyakit kronik yang akan mempengaruhi kadar besi tubuh seperti penyakit ginjal, liver, keganasan, penggunaan alkohol, dan merokok (Eshed, dkk., 2001).

Oleh karena itu dilakukan penelitian dengan desain *cross sectional* ini dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara serum ferritin dengan retinopati diabetes pada pasien *DM* tipe 2 di RS Moewardi Surakarta

METODE

Subyek penelitian adalah pasien *DM* tipe 2 di poliklinik endokrin RS Dr Moewardi Solo, dari tanggal 1 Januari s/d 31 Juli 2013. Populasi penelitian dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu pasien *DM* tipe 2 dengan retinopati dan pasien *DM* tipe 2 tanpa retinopati.

Kriteria diagnosis *DM* adalah gejala *DM* ditambah dengan gula darah sewaktu >200 mg/dL atau gula darah puasa di ≥ 126

mg/dL (ECDCDM, 2000). Pemeriksaan retinopati dengan seorang ahli oftalmologi. Retinopati diabetik didefinisikan sebagai pembentukan formasi pembuluh darah baru di retina dan atau diskus optik memanjang melingkupi permukaan dalam retina atau diskus optik atau masuk ke cairan *vitreous* (Bresnick, 1994; ETDRS, 1991; Davis, 1994).

Kriteria eksklusi meliputi merokok, riwayat penyakit jantung koroner, penyakit kronis seperti keganasan, penyakit paru kronik, penyakit liver kronik, *inflammatory bowel diseases* dan penyakit autoimun; tekanan darah $>150/90$ atau terapi dengan 2 atau lebih obat anti hipertensi; kreatinin >1.5 mg/dL dan atau protein urin >75 mg/dL; hemoglobin <10 g/dL dan atau kelainan hematologi lain dan terapi dengan besi.

Selanjutnya diambil data dari pasien meliputi usia, jenis kelamin (data tidak ditampilkan), durasi dan pengobatan *DM* dan hipertensi (data tidak ditampilkan), gangguan kronis lain (data tidak ditampilkan). Sampel darah diambil untuk pengukuran tingkat *HbA1c*, serum urea dan kreatinin (data tidak ditampilkan), hemoglobin, zat besi (data tidak ditampilkan), transferin (data tidak ditampilkan) dan *ferritin*. Tempat sampel urin dievaluasi untuk tingkat protein urine (data tidak ditampilkan). Kadar *ferritin* dibandingkan antara kelompok perlakuan dan control.

Analisis statistik menggunakan uji *chi square* untuk mengetahui perbedaan antara 2 kelompok. Untuk mengetahui korelasi digunakan uji korelasi *spearman*.

HASIL

Uji Homogenitas

Didapat sampel 55 patient. Dengan perincian 31 mempunyai retinopati *DM* tipe 2, dan 22 tidak mempunyai retinopati *DM* tipe 2. Karakteristik masing-masing kelompok ada pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Variabel	Retinopati DM	Tanpa Retinopati DM	p
n	31	22	-
usia	58 ± 3,2	52 ± 5,6	>0.05
<i>Ferritin</i>	367,5±36	89,23±60,1	<0.05
<i>Hb</i>	10,3±2,4	12,4±3,6	>0.05
<i>HbA1c</i>	9.85±2.62	7.35±1.162	>0.05
Lama DM	14 ± 7	9 ± 7	>0.05

Lama menderita *DM* tipe 2 tidak berbeda bermakna, lebih lama pada pasien dengan retinopati dibandingkan dengan yang tanpa retinopati (14 ± 7 tahun : 9 ± 7 tahun). Kadar hemoglobin tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok, sedangkan kadar *HbA1c* tidak berbeda bermakna, lebih tinggi pada pasien dengan retinopati dibandingkan dengan yang tidak retinopati (9.85 ± 2.62 : 7.35 ± 1.162).

Analisis Data

Ada perbedaan yang bermakna pada kadar *ferritin* (tabel 1) antara retinopati dengan tanpa retinopati pada penderita *DM* tipe 2. Uji korelasi *spearman* menunjukkan korelasi positif tingkat sedang ($r=0,431$; $p=0,032$). Dari hasil tersebut dikatakan bahwa serum *ferritin* meningkatkan kejadian retinopati pada pasien *DM* tipe 2 di RS Dr. Moewardi Surakarta.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan serum *ferritin* berhubungan dengan peningkatan kejadian retinopati pada pasien *DM* tipe 2. Walaupun pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa hiperferritinemia berhubungan dengan *DM* tipe 2, suatu *review* artikel menunjukkan bahwa peningkatan *ferritin* bukanlah merupakan gambaran dari *DM* (Eshed, dkk., 2001). Hal tersebut menjadi penting karena usia, jenis kelamin, dan berbagai macam kelainan kronis berhubungan dengan kadar *ferritin* (Worwood, 1986; Jacobs dan Worwood, 1975; Konign, dkk., 1981; Touitou, dkk., 1985). Pada suatu penelitian dengan memperhatikan usia, jenis kelamin, etnis, ras, pendidikan, BMI, konsumsi alkohol, tes fungsi hati, dan CRP didapatkan hubungan antara *ferritin* dan kejadian baru pada *DM* tipe 2 (Ford dan Cogswell, 1999). Pada penelitian otopsi jaringan liver, penumpukan besi pada liver pasien diabetes lebih tinggi dibandingkan dengan non *diabetes* (Dinneen, dkk., 1994).

Bahwa besi berperan pada patogenesis *DM* tipe 2. Hal tersebut didasari adanya kejadian hemochromatosis yang tinggi pada pasien *DM*, dan juga donor rutin merupakan perlindungan terhadap kejadian *DM*, selain itu cadangan besi akan mempengaruhi aksi dan sensitivitas *insulin* (Fernandez, dkk., 2002). Pada penelitian pasien *DM* tipe 1 menunjukkan bahwa hanya pasien yang menjalani terapi fotokoagulasi saja mungkin mempunyai kadar *ferritin* yang tinggi fotokoagulasi sendiri memproduksi inflamasi yang kuat sehingga mungkin akan menaikkan kadar *ferritin* serum (Carenini, dkk., 1985). Dua

penelitian lain menyimpulkan bahwa *ferritin* serum lebih tinggi kadarnya pada pasien dengan retinopati *diabetes* dibandingkan dengan pasien tanpa retinopati *diabetes* (Oba, dkk., 1997; Jones, dkk., 1998).

Hubungan antara *ferritin* pada *diabetes* dengan orang populasi sehat sudah diteliti pada 3 penelitian dengan hasil yang berbeda-beda (Fernandez, dkk., 1998; Oba, dkk., 1997; Kaye, dkk., 1993). Komplikasi mikrovaskular akan meningkat sesuai lama diabetes, pasien dengan retinopati mempunyai lama menderita *DM* yang lebih tinggi, kadar *HbA1c* lebih tinggi, dan terapi yang lebih agresif termasuk *insulin* (DCCTR, 1995).

KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan, penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar *ferritin* serum berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian retinopati pada pasien *DM* tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

- Baynes JW. *Role of oxidative stress in development of complications in diabetes*. Diabetes 1991; 40:405–412.
- Bresnick GH. *Background Diabetic Retinopathy*. In: Ryan SJ, ed. St. Louis: Retina. Mosby, 1994:1277–1318.
- Carenini A, Ronchi D, Garbetta F, Pozza G, Gabri E, Levi S. *Serum ferritin in type I diabetes*. Clin Chim Acta 1985; 152:165–170.
- Davis MD. *Proliferative Diabetic Retinopathy*. In: Ryan SJ, ed. St. Louis: Retina. Mosby, 1994:1319–1359.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCTR). *The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial*. Diabetes 1995; 44:968–983.
- Dinneen SF, Silverberg JD, Batts KP, O'Brien PC, Ballard DJ, Rizza RA. *Liver iron stores in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Mayo Clin Proc. 1994; 69:13–15.
- Dymock IW, Cassar J, Pyke DA, Oakley WG, Williams R. *Observations on the pathogenesis, complications and treatment of diabetes in 115 cases of hemochromatosis*. Am J Med 1972; 52:203–210.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Early photocoagulation for diabetic retinopathy*. ETDRS Report number 9. Ophthalmology 1991; 98:766–785.
- Eshed I, Elis A, Lishner M. *Plasma ferritin and type II diabetes mellitus: a critical review*. Endocr Res 2001; 27:91–97.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ECDCDM). *Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care 2000; 23 (suppl 1):S4–S19.
- Fernandez JM, Lopez A, Ricart W. *Crosstalk between iron metabolism and diabetes*. Diabetes 2002; 51:2348–2354.
- Felber JP, Ferrannini E, Golay A, Mayer A, Theibaud D, Curchod B. *Role of lipid oxidation in pathogenesis of insulin resistance of obesity and type II diabetes*. Diabetes 1987; 36:1341–1350.
- Fernandez JM, Ricart W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjana R, Cabrero D. *Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome*. Diabetes Care 1998; 21:62–68.
- Ford ES, Cogswell ME. *Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults*. Diabetes Care 1999; 22:1978–1983.
- Jacobs A, Worwood M. *Ferritin in serum: clinical and biochemical implications*. N Engl J Med 1975; 292:951–956.
- Jones AF, Winkles JW, Jennings PE, Florkowski CM, Lunec J, Barnett AH. *Serum antioxidant activity in diabetes mellitus*. Diabetes Res 1988; 7:89–92.
- Kaye TB, Guay AT, Simonson DC. *Non-insulin-dependent diabetes mellitus and elevated serum ferritin level*. J Diabetic Compl 1993; 7:246–249.
- Konign AM, Carmel N, Levy R, Hershko C. *Ferritin synthesis in inflammation*. Br J Haematol 1981; 49:361–370.
- Loebstein R, Lehotay DC, Luo X, Bartfay W, Tyler B, Sher GD. *Diabetic Is Serum Ferritin High in Patients with Diabetic Retinopathy? 145 nephropathy in hypertransfused patients with b Thalassemia*. Diabetic Care 1998; 8:1306–1309.
- Oberley LW. *Free radicals and diabetes*. Free Radic BioI Med 1988; 5:113–124.
- Oba K, Yamashita N, Okazaki K, Sato S, Sasai K, Suzuki T. *High levels of serum ferritin in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Nippon Ronen Igakkai Zasshi 1997; 34:305–311.
- Touitou Y, Proust J, Carayon A, Klinger E, Nakache JP, Huard D. *Plasma ferritin in old age. Influence of biological and pathological factors in a large elderly population*. Clin Chim Acta 1985; 149:37–45.
- Thornalley PI. *Monosaccharide auto-oxidation in health and disease*. Env Health Perspect 1985; 64:297–307.
- Worwood M. *Serum ferritin*. Clin Sci 1986; 70:215–220.

Hubungan Ibu Hamil Perokok Pasif dengan Plasenta Previa di RSUD Dr. Moewardi Solo

Soetrisno, Sri Sulistyowati, Asih Anggraeni, Iqbal Imanuddin

Bagian Obstetrik dan Ginekologi, FK UNS / RSUD dr Moewardi, Solo.

ABSTRAK

Latar Belakang: Paparan asap rokok yang diketahui mengandung berbagai zat kimia beracun seperti nikotin dan karbon monoksida akan diterima juga oleh perokok pasif-ibu hamil. Zat-zat tersebut dapat mengurangi aliran darah ke plasenta mengakibatkan kompensasi dalam bentuk kelainan seperti hipertrofi dan perluasan plasenta yang dapat menutupi *ostiumcervicisinternum* dan menyebabkan plasenta previa. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan hubungan antara ibu hamil perokok pasif dan kasus plasenta *previa*. Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *case and control*. Penelitian ini dilakukan di bangsal Mawar I RSUD Dr. Moewardi, Solo. Subyek dalam penelitian ini adalah 45 orang yang melakukan *partus* di RSUD Dr. Moewardi Solo. Preferensi subjek dilakukan dengan menggunakan metode sampling terikat penyakit tetap di mana subyek dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok I yang terdiri dari 15 wanita hamil dengan kasus plasenta *previa* dan kelompok II yang terdiri dari 30 wanita hamil dengan tidak ada kasus plasenta *previa*. Setiap kelompok diberi kuesioner berisi pertanyaan tentang status perokok pasif sebagai variabel bebasnya. Tes *chi square* digunakan untuk menganalisis hubungan ibu hamil perokok pasif dan kasus plasenta *previa*.

Hasil: Penelitian ini menunjukkan hubungan yang signifikan antara wanita hamil perokok pasif dan kasus plasenta *previa* ($p < 0,0006$). Wanita hamil perokok pasif memiliki risiko plasenta *previa* 8,5 kali lebih besar dibandingkan dengan wanita hamil tanpa paparan asap rokok. Kesimpulan: Ada hubungan yang signifikan antara wanita hamil perokok pasif dan kasus plasenta *previa*. Ibu hamil perokok pasif memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami plasenta *previa* dibandingkan dengan wanita hamil tanpa paparan asap rokok (17:2).

Keywords: Ibu hamil, perokok pasif, *placenta previa*, *odd ratio*

PENDAHULUAN

Sudah diketahui bahwa merokok dapat memberikan banyak efek buruk bagi kesehatan terutama pada kehamilan. Telah banyak kegiatan promosi kesehatan yang mendorong ibu hamil agar tidak merokok atau menghentikan rokok. Namun yang luput dari perhatian kita adalah kelompok masyarakat yang tidak secara aktif merokok, tetapi terpapar oleh asap rokok, yang dikenal sebagai perokok pasif. Pada tahun 2004, diperkirakan sebanyak 603.000 perokok pasif meninggal dunia, diantaranya sebesar 28% adalah anak-anak, dan 47% pada wanita (Oberg, dkk., 2010). Indonesia, yang menempati peringkat ketiga perokok terbanyak di dunia menghadapi masyarakatnya pada paparan rokok yang tinggi di lingkungan. Dalam laporan Global Adult Tobacco Survey di Indonesia pada tahun 2011 menyebutkan bahwa 51,3% orang dewasa terpapar asap rokok di lingkungan kerja, kemudian di lingkungan rumah paparan rokok sebesar 78,4%, di restoran sebanyak 85,4%, dan di angkutan umum sebesar 70% (WHO, 2011). Rokok melepaskan ribuan zat kimia berbahaya saat dibakar, yang mana 250 diantaranya bersifat karsinogenik, serta beberapa zat digolongkan sebagai *reproductive* atau *developmental toxicant* seperti karbon monoksida, timah, dan nikotin (Oberg *et al.*, 2010). Zat-zat tersebut menyebabkan gangguan pada sistem reproduksi dan perkembangan baik pada pria maupun wanita, seperti defek genetik, infertilitas, gangguan menstruasi, impotensi, plasenta previa, abortus spontan, bayi berat lahir rendah, persalinan preterm, kanker pada anak, dan gangguan perkembangan serta perilaku anak (FHRC, 2013).

Placenta previa adalah gangguan plasentasi dimana plasenta terletak lebih rendah dalam ruang uterus, menutup sebagian atau seluruh *ostium cervicalis interna* sehingga mengganggu persalinan pervaginal normal. *Placenta previa* menjadi salah satu penyebab utama perdarahan pervagina pada trimester ketiga dan memberikan dampak signifikan bagi morbiditas dan mortalitas maternal maupun perinatal (Tuzovic, dkk., 2003). Perdarahan sendiri merupakan salah satu penyebab terbanyak kematian maternal, yaitu sekitar 40-60%, yang diikuti oleh infeksi sebanyak 20-30%, preeklampsia dan eklampsia sebanyak 20-30%, serta penyebab lainnya sebanyak 5% (Wardana dan Karkata, 2007). Insidensi plasenta previa pada wanita hamil diperkirakan sekitar 0,3-0,8% dan cenderung mengalami peningkatan selama beberapa dekade terakhir seiring dengan

meningkatnya tindakan seksio sesarea dan umur ibu yang semakin muda saat kehamilan pertama. Walaupun pengetahuan klinis mengenai plasenta previa sudah banyak diketahui, namun etiologi bagi kondisi ini masih belum terlalu jelas. Hubungan terkuat ditemukan pada ibu dengan riwayat seksio sesarea, paritas tinggi, dan ibu berusia lanjut, tapi kekuatan hubungan tersebut bervariasi antara suatu studi dengan studi yang lain. Faktor risiko lain yang potensial adalah riwayat merokok pada ibu (Tuzovic, dkk 2003).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk mengetahui apakah ada hubungan antara ibu hamil perokok pasif dengan kejadian plasenta previa di RSUD Dr. Moewardi Solo

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan kasus kontrol (*case control*). Penelitian dilakukan di Bangsal Mawar I RSUD Dr. Moewardi Solo. Subjek dalam penelitian ini adalah ibu hamil yang melakukan persalinan di RSUD Dr. Moewardi dengan kriteria inklusi adalah bayi yang dilahirkan hidup dan janin tunggal, serta kriteria eksklusi yaitu ibu perokok aktif, mengalami penyakit kronis seperti diabetes mellitus, penyakit jantung dan ginjal, serta mengonsumsi alkohol dan obat-obatan terlarang. Rasio yang dianjurkan antara ukuran subjek dan jumlah variabel independen yaitu 15 hingga 20 subjek per variabel independen. Pada penelitian ini menganalisis tiga variabel independen yaitu paparan rokok pada ibu hamil perokok pasif dan plasenta previa. Dengan demikian dalam penelitian ini melibatkan 45 subjek. Pengambilan subjek dilakukan dengan metode *fixed disease sampling* dimana subjek dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kasus yang mengalami plasenta previa dan kelompok kontrol yang tidak mengalami plasenta previa. Alat ukur yang digunakan berupa kuesioner yang berisi pertanyaan mengenai status perokok pasif. Kuesioner tersebut diberikan kepada setiap kelompok subjek kemudian dilakukan analisis data statistik.

Variabel bebas yang diteliti adalah paparan asap rokok pada ibu hamil perokok pasif. Perokok pasif adalah orang-orang yang bukan perokok namun terpapar oleh rokok di lingkungannya (Oberg *et al.*, 2010). Waktu pajanan minimal pada perokok pasif adalah 15-60 menit/hari (Titisari, 2011). Variabel terganggunanya adalah plasenta previa yang didefinisikan sebagai plasenta yang berimplantasi pada bagian

segmen bawah rahim, sehingga dapat menutupi sebagian atau seluruh jalan lahir (Chalik, 2010).

Data yang diperoleh dari hasil penelitian ini dianalisis dengan menggunakan teknik analisis statistik kuantitatif. Analisis univariat ditujukan untuk melihat gambaran distribusi frekuensi dan proporsi dari variabel bebas, variabel terikat. Kemudian analisis bivariat digunakan untuk mengetahui perbedaan dua variabel, baik antara variabel bebas dengan variabel terikat. Metode statistik yang digunakan adalah uji *Chi Square* (X^2). Sedangkan untuk melihat dinamika hubungan antara variabel bebas dan variabel terikatnya dilihat melalui nilai *rasio odds* (OR).

HASIL

Penelitian mengenai hubungan ibu hamil perokok pasif dengan persalinan preterm di RSUD Dr. Moewardi Solotelah dilaksanakan pada bulan Juli sampai September 2013 di RSUD Dr. Moewardi Solo. Subjek penelitian berjumlah 45 orang terdiri dari 15 subjek plasenta previa dan 30 subjek bukan plasenta previa. Berikut ini disampaikan hasil penelitian (berdasarkan analisis univariat) disajikan dalam table 1.

Tabel 1. Distribusi subjek

No	Variabel	Jumlah
1	Status plasenta <i>previa</i>	
	• Plasenta <i>previa</i>	15(33%)
	• Bukan plasenta <i>previa</i>	30(67%)
2	Status perokok pasif	
	• Perokok pasif	26(58%)
	• Bukan perokok pasif	19(42%)
3	Umur	
	• < 35 tahun	31(66%)
	• ≥ 35 tahun	14(33%)

Tabel 2 menunjukkan hasil analisis (berdasarkan analisis bivariat) bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara perokok aktif dan perokok pasif pada penderita plasenta previa dengan nilai $p < 0.006$.

Tabel 2. Hasil analisis perokok pasif dengan plasenta *previa*.

Variabel	Plasenta Previa		Total	OR	p
	Positif (%)	Negatif (%)			
Perokok Pasif	13 (50)	13 (50)	26	8.5	0.006
Bukan Perokok Pasif	2 (11)	17 (89)	19		

Dari analisis *Odd ratio* (OR) tentang hubungan antara perokok dengan kejadian plasenta previa ditunjukkan dengan besaran 8.5 kali lebih besar daripada ibu hamil yang bukan perokok pasif.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil analisis antara status perokok pasif dengan kejadian plasenta previa menunjukkan adanya hubungan yang signifikan dengan nilai $p = 0.006$ dan *odds ratio* sebesar 8.5. Pengaruh paparan asap rokok terhadap terjadinya plasenta previa disebabkan oleh zat toksik yang terkandung dalam asap rokok seperti *nicotin* dan *carbon monoxida* (CO) yang dapat mengganggu transport oksigen menuju plasenta. Gangguan tersebut menyebabkan terjadinya hipoksemia berkepanjangan sehingga plasenta melakukan kompensasi berupa hipertrofi. Walaupun hipertrofi plasenta dapat mengkompensasi kebutuhan oksigen bagi janin namun permukaannya yang meluas dapat menutup jalan lahir dan mengarah pada kondisi plasenta previa (Faiz dan Ananth, 2003).

Masih terdapat beberapa keterbatasan pada penelitian ini yang membuat hasil penelitian yang diperoleh masih belum optimal dan perlu adanya perbaikan dan peningkatan pada penelitian selanjutnya yang sejenis. Beberapa keterbatasan pada penelitian ini antara lain pengukuran paparan asap rokok pada penelitian ini masih berupa pengukuran secara kualitatif menggunakan kuesioner. Saat ini sudah ada pengukuran paparan asap rokok secara kuantitatif dengan menggunakan kadar nikotin atau metabolitnya yaitu kotinin agar hasil pengukuran lebih akurat dan presisi.

Ashford,dkk.,2010) memakai biomarker berupa kadar nikotin pada rambut dan kadar kotinin urin yang diukur sejalan dengan riwayat paparan rokok pada responden. Pengukuran menggunakan biomarker tersebut tidak dilakukan pada penelitian ini karena keterbatasan sarana.Perlu dilakukan kontrol atas variabel perancu lain seperti paritas ibu, riwayat abortus yang diinduksi, atau riwayat persalinan secara seksio sesarea yang dapat mempengaruhi kejadian plasenta previa.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa ibu hamil perokok pasif memungkinkan 8,5 kali lebih besar dibandingkan bukan perokok pasif secara signifikan ($p < 0.006$) untuk terjadinya plasenta previa.

DAFTAR PUSTAKA

- Ashford KB, Hahn E, Hall L, Rayens MK, Noland M, Ferguson JE (2010). *The Effects of Prenatal Secondhand Smoke Exposure on Preterm Birth and Neonatal Outcomes*. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.39(5). Hal:525–535.
- Chalik, T.M.A., 2010. *Perdarahan Pada Kehamilan Lanjut dan Persalinan. Dalam: Prawirohardjo, Sarwono., 2010. Ilmu Kebidanan. Edisi ke-4 Cetakan III. Jakarta: Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. Hal:492-502*
- Faiz AS and Ananth CV. 2003. *Etiology and risk factors for placenta previa: An overview and meta-analysis of observational studies*. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 13. Hal:175–190.
- Fred Hutchinson Cancer Research Center (2013). *Reproductive and Developmental Toxicants*. <http://www.fhcrc.org/> - Diakses Februari 2013.
- Oberg M, Woodward A, Jaakkola MS, Peruga A, Ustun AP (2010). *Global estimate of the burden of disease from second-hand smoke*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
- Titisari BR (2010). *Pengaruh ibu hamil sebagai perokok pasif dengan bayi berat badan lahir rendah di Surakarta*. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Skripsi.
- Tuzofic L, Djelmis J, Ilijic M (2003). *Obstetric risk factors associated with placenta previa development: case control study*. Croatian Medical Journal.44(6).Hal:728-733.
- Wardana GA dan Karkata MK. (2007). *Faktor Risiko Plasenta Previa*. Cermin Dunia Kedokteran.34. Hal:229-32.
- WHO (2011). *Global Adult Tobacco Survey: Indonesia Report 2011*. World Health Organization, Regional Office for South East Asia.

PERBEDAAN *UPPER LIMB* DAN *LOWER LIMB EXERCISE* TERHADAP NILAI *VO2 MAX* DAN *FAT-FREE MASS* PENDERITA PPOK STABIL

Zakiah Novianti¹, Suradi¹, Muchsin Doewes²

¹ Bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, RSUD Dr. Muwardi / Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

² Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta

Email : zeta_antares@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan: *Exercise intolerance* merupakan salah satu faktor utama yang menyebabkan keterbatasan aktifitas kehidupan sehari-hari pada penderita pentakit paru obstruktif kronik (PPOK). Penipisan *fat-free mass* (FFM) berkontribusi secara signifikan terhadap kelemahan otot skeletal dan gangguan kapasitas latihan penderita PPOK. *Exercise training* mampu memperbaiki nilai *VO2 max* dan FFM. **Tujuan:** Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan perbaikan nilai *VO2 max* dan FFM antara *upper limb* dan *lower limb exercise training* pada penderita PPOK. **Metode:** Penelitian ini merupakan *clinical experimental research* dengan analisis komparatif parameter pre dan post tes antara kelompok A – dengan protokol *upper limb exercise training* dan kelompok B - dengan protokol *lower limb exercise training*. Subjek merupakan pasien rawat jalan di Rumah sakit Dr. Moewardi Surakarta. *Outcome* penelitian ini adalah *VO2 max* dan FFM pre dan post perlakuan selama 6 minggu. **Hasil :** Kelompok *upper* maupun *lower limb exercise training* mengalami peningkatan *VO2 max* ($p=0,000$) dan FFM ($p=0,000$) secara signifikan. Perbedaan peningkatan *VO2 max* ($p=0,442$) dan FFM ($p=0,241$) antara kedua kelompok tidak berbeda signifikan. **Kesimpulan:** Tidak ada perbedaan secara signifikan nilai *VO2 max* dan *fat-free mass* setelah latihan antara *upper limb training* dan *lower limb training* penderita PPOK.

Kata kunci : PPOK, *upper limb exercise training* , *lower limb exercise training*, *VO2 max*, FFM

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit penyebab kematian nomor lima di seluruh dunia dan kemungkinan terjadi peningkatan mortalitas hingga 30% dalam kurun waktu 10 tahun kedepan. Definisi PPOK terbaru adalah penyakit yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan hambatan aliran udara bersifat progresif dan berhubungan dengan peningkatan respons inflamasi kronik saluran napas serta parenkim paru karena adanya *noxious* partikel atau gas. Eksaserbasi dan faktor komorbid berkontribusi terhadap beratnya penyakit.¹ Struktur otot skeletal pasien PPOK mengalami perubahan berupa penurunan massa otot akibat ketidakseimbangan proses degradasi dan sintesis protein, atrofi otot serta perubahan serat tipe I (oksidatif dan tahan lelah) menjadi serat tipe II (glikolitik dan mudah lelah), penurunan *capillarity* yang menyebabkan berkurangnya pengiriman oksigen ke otot, dan perubahan enzim metabolik.²⁻⁴ Atrofi otot serta perubahan tipe serat I menjadi tipe serat II terjadi karena adanya level inflamasi sistemik tinggi, hipoksemia serta inaktivitas pada pasien PPOK menekan ekspresi *peroxisome proliferator activated reseptor* (PPAR).⁵ Disfungsi otot skeletal pada PPOK ditandai oleh penurunan massa dan kekuatan otot, atrofi serabut otot tipe I (kedut-lambat, oksidatif, ketahanan) dan tipe IIa (kedut-cepat, glikolitik), penurunan kapilarisasi serabut dan kapasitas enzim oksidatif, serta penurunan ketahanan otot.⁶ Disfungsi otot skeletal menyebabkan penurunan ketahanan otot skeletal, meningkatnya kelelahan, rendahnya ambang laktat dan peningkatan kebutuhan ventilasi selama *exercise*. Keseluruhan perubahan tersebut menyebabkan intoleransi *exercise*, rendahnya kualitas hidup dan penurunan *survival*. Penurunan *fat-free mass* (FFM) terjadi pada PPOK menyebabkan kelemahan otot skeletal dan penurunan kapasitas *exercise*.⁷ Laju konsumsi oksigen maksimal (*VO2 max*) dapat menurun akibat proses disfungsi otot dan kakeksia.⁸

Disfungsi otot skeletal pada penderita PPOK secara obyektif tampak terutama di paha dan lengan atas. Otot ekstremitas bawah sebagian besar bertanggung jawab pada keterbatasan aktivitas seperti berjalan dan naik tangga. *Activities of daily living* (ADL) yang melibatkan anggota tubuh atas, terutama yang melibatkan *unsupported upper limbs*, juga ditoleransi buruk oleh penderita PPOK.⁷ *Exercise* bertujuan untuk meningkatkan toleransi latihan dan kekuatan

otot rangka. Peningkatan toleransi latihan diperoleh melalui peningkatan kapasitas oksidatif otot rangka yang berakibat pada pengurangan produksi asam laktat dan perbaikan efisiensi gerakan yang menghasilkan berkurangnya konsumsi oksigen untuk melakukan beban kerja yang sama.⁹ *Endurance training* pada PPOK dapat menurunkan *exercise induces lactic acidosis* dan memperbaiki kapasitas oksidatif otot skeletal yang berdampak pada peningkatan *VO2 max*.¹⁰ Konsumsi oksigen maksimal adalah volume maksimal oksigen yang dapat dikonsumsi tubuh selama latihan intens.¹¹ Perbaikan *VO2 max* dapat diperoleh setelah menjalani olahraga intensitas sedang sampai tinggi.⁶ Mcardle *et al* pada tahun 2005 meneliti efek *upper limb vs. lower limb exercise* pada sistem kardiorespirasi pada individu sehat dan menyimpulkan bahwa *upper limb exercise* menyebabkan *VO2 max* 25% lebih rendah dibandingkan *lower limb exercise*.¹² Respons kardiorespirasi terhadap latihan dengan intensitas sama antara *upper* dan *lower body* telah diteliti oleh Faria *et al* (1998).¹³ Hasil dari penelitian tersebut adalah tidak ada perbedaan signifikan antara *upper* dan *lower body*. Fransen *et al* (2005) meneliti efek *muscle wasting* dan *exercise training* pada 59 pasien PPOK stabil dengan penurunan FFM selama 8 minggu dan menemukan bahwa disfungsi otot tungkai bawah terlihat pada penderita PPOK terlepas dari keberadaan depleksi *fat free mass*.¹⁴ Ling Yung *et al*. pada tahun 2010 menyatakan bahwa *body mass index* berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada penderita PPOK.¹⁵ Efek *upper limb exercise training* dan *lower limb exercise training* dalam memperbaiki fungsi paru dan kualitas hidup penderita PPOK telah banyak diteliti, namun penelitian tentang efektifitas *upper limb* dan *lower limb exercise training* pada penderita PPOK terhadap kapasitas *exercise* yang dinilai dari *VO2 max* dan FFM masih belum didapatkan. Penelitian ini ingin membuktikan pengaruh *upper limb exercise training* dibandingkan *lower limb exercise training* dalam meningkatkan kapasitas *exercise* dengan parameter *VO2 max* dan pengukuran FFM penderita PPOK sehingga dapat mengetahui tipe latihan mana yang lebih efektif.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah *clinical experimental research* dengan menggunakan rancangan penelitian *randomized pretest and posttest groups design* yang membandingkan *VO2 max* dan FFM penderita PPOK sebelum dan sesudah

pemberian *exercise training* ekstremitas atas dan *exercise training* ekstremitas bawah.

Subyek penelitian adalah pasien PPOK stabil yang berkunjung di Poliklinik Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Agustus 2014 sampai memenuhi jumlah sampel. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *systematic random sampling*. Kelompok perlakuan *upper limb exercise* yaitu penderita PPOK yang mendapat *exercise training* berupa *shoulder abduction exercise, arm raise in quadruped position, shoulder flexion exercise, shoulder retraction exercise, dan shoulder rotation exercise*. Kelompok perlakuan *lower limb exercise* ialah penderita PPOK yang mendapat *exercise training* dengan ergometer sepeda. Besar sampel ditentukan berdasarkan jenis penelitian analitis dan didapatkan jumlah sampel 24 terdiri dari 12 subyek untuk kelompok *upper limb* dan 12 subyek kelompok *lower limb*.

Kriteria inklusi untuk kelompok perlakuan *upper limb exercise* dan *lower limb exercise* adalah penderita PPOK stabil rawat jalan, umur lebih dari 40 tahun, bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan, dan dapat mengikuti program *exercise training* ekstremitas atas untuk kelompok *upper limb* dan dapat mengikuti program *exercise training* ekstremitas bawah untuk kelompok *lower limb*. Kriteria eksklusi adalah penderita PPOK yang mempunyai penyakit jantung kongestif, hipertensi tidak terkontrol, diabetes melitus tidak terkontrol, merokok (current smoker), dalam eksaserbasi akut, gagal napas akut, kelainan saraf perifer, hamil, dan malignansi di dalam maupun di luar paru.

Variabel penelitian berupa variabel bebas yaitu *upper limb exercise* dan *lower limb exercise* sedangkan variabel tergantung berupa volume oksigen maksimal ($VO_2 \max$) dan *fat-free mass* (FFM) penderita PPOK

Upper limb exercise merupakan latihan otot anggota tubuh atas yang meliputi *overhead pulley exercise, shoulder abduction exercise, arm raise in quadruped position, shoulder flexion exercise, shoulder retraction exercise, dan shoulder rotation exercise* tiga kali seminggu selama enam minggu (Prajapti 2013).¹⁶ Latihan akan dihentikan bila terjadi eksaserbasi, denyut nadi melebihi target training *heart rate*, kesulitan berbicara, atau frekuensi napas > 30 kali/menit, skala BORG 7-8, dan saturasi $O_2 < 90\%$. Skala pengukuran menggunakan skala kategorikal (nominal). *Lower limb*

exercise adalah latihan anggota tubuh bawah dengan menggunakan ergometer sepeda yang dilakukan tiga kali seminggu selama 30 menit dengan intensitas $60\% VO_2 \max$ jika memungkinkan.³ Latihan akan dihentikan bila terjadi eksaserbasi, denyut nadi melebihi target training *heart rate*, kesulitan berbicara, atau frekuensi napas > 30 kali/menit, skala BORG 7-8, dan saturasi $O_2 < 90\%$. Skala pengukuran menggunakan skala kategorikal (nominal).

Konsumsi oksigen maksimal adalah kemampuan seseorang untuk menghirup, mengedarkan, dan menggunakan oksigen selama kegiatan maksimal. Energi yang dibutuhkan pada saat latihan merupakan energi yang dihasilkan melalui sistem aerobik.¹⁷ Tolak pengukuran $VO_2 \max$ dengan menggunakan tes 6mwd. Hasil jarak yang ditempuh kemudian dihitung dengan menggunakan rumus perhitungan prediksi $VO_2 \max$ dari *Singapore General Hospital*.¹⁸ $VO_2 \max = 0,006 \times (\text{jarak (m)} : 0,3048) + 7,38 \text{ ml/kg/menit}$

Volume ini dinyatakan sebagai liter per menit (L/min) atau mililiter per kilogram berat badan per menit (ml/kg.min).¹¹ Skala pengukuran menggunakan skala rasio.

Fat-free mass (FFM) merupakan semua komposisi tubuh kecuali massa lemak.¹⁹ *Fat free mass* diukur menggunakan *bioelectrical impedance analysis* (BIA) dengan alat Tanita BC-730. *Fat free mass* diukur sesuai dengan tinggi badan. satuan FFM index kg/m². Skala pengukuran menggunakan skala rasio.

Penderita PPOK yang memenuhi kriteria penelitian dilakukan identifikasi (nama, umur, jenis kelamin, pekerjaan, alamat), anamnesis tentang penyakit serta faktor komorbid, pemeriksaan fisik, IMT, spirometri, uji 6MWT, komposisi tubuh, dan *training heart rate*. Selanjutnya subyek dibagi menjadi 2 kelompok secara random, kelompok pertama adalah *upper limb* mendapat perlakuan dengan *overhead pulley exercise, shoulder abduction exercise, arm raise in quadruped position, shoulder flexion exercise, shoulder retraction exercise, dan shoulder rotation exercise* 3 kali seminggu selama 6 minggu. Kelompok kedua *lower limb* mendapat perlakuan latihan ergometer sepeda 3 kali seminggu selama 6 minggu, setiap kali latihan lamanya 15 menit pada minggu pertama dan dinaikkan 15 menit tiap minggu hingga pada

minggu keempat mencapai 60 menit. Kelompok perlakuan *upper* dan *lower limb exercise* diperiksa skala BORG setiap sebelum, saat dan sesudah sesi rehabilitasi. Setelah 6 minggu perlakuan diperiksa kembali *VO2 max* dan FFM.

Penulis mengajukan persetujuan penelitian ke Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta sebelum dilakukan penelitian. Analisis data menggunakan uji beda. Uji kemaknaan $p < 0,05$ adalah bermakna.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini melibatkan 26 pasien PPOK stabil rawat jalan di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Kelompok subjek penelitian dibagi menjadi dua. Kelompok pertama pada 13 pasien yang mendapatkan perlakuan berupa *upper limb exercise training*, selanjutnya disebut sebagai kelompok *upper limb*. Kelompok kedua pada 13 pasien yang mendapatkan perlakuan berupa *lower limb exercise training*, selanjutnya disebut kelompok *lower limb*. Sebanyak satu orang dari kelompok *upper limb* dikeluarkan dari penelitian karena tidak mengikuti sesi *exercise training* dengan lengkap. Satu orang dari kelompok *lower limb* dikeluarkan karena mengalami eksaserbasi. Jumlah subjek yang dapat mengikuti penelitian sampai selesai 24 orang, terdiri oleh 12 orang kelompok *upper limb*, 12 orang kelompok *lower limb*. Sebelum dilakukan analisis data, sebelumnya dilakukan uji homogenitas dan normalitas pada setiap kelompok sebelum perlakuan. Hal ini dilakukan untuk menentukan uji statistik yang sesuai. Uji normalitas digunakan untuk mengetahui normalitas sebaran data secara analitik. Uji normalitas penelitian ini menggunakan uji Shapiro Wilk. Uji homogenitas diperlukan untuk mengetahui tingkat kesamaan sampel antara kelompok. Uji homogenitas dilakukan dengan uji varians Levene's test.

Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada tabel satu.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian.

Variabel	Upper limb (n=12)	Lower limb (n=12)	Nilai p
Jenis Kelamin			
Laki-laki	11	10	
Perempuan	1	2	
Umur (tahun)	68,08±6,37	68,58±9,03	0,877
IMT (kg/m ²)	20,36±3,54	19,43±4,43	0,576
Derajat PPOK			
Ringan	1	0	
Sedang	5	1	
Berat	5	10	
Sangat berat	1	1	
VEP ₁ /KVP (%)	50,11±9,33	49,46±10,84	0,875
VEP ₁ (%pirasi)	52,36±2,60	42,80±11,75	0,207
6MWT (m)	245,25±97,92	256,17±106,94	0,649
VO ₂ maks (ml/kg/min)	12,2±1,93	12,42±2,11	0,650
FFM (kg/m ²)	16,42±1,57	14,53±2,41	0,053

Keterangan: IMT = indeks massa tubuh, VEP₁ = volume ekspirasi paksa detik pertama, KVP = kapasitas volume paksa, 6MWT = six minute walking test, VO₂ max = konsumsi oksigen maksimal, FFM = fat-free mass

Tabel 2. Perubahan nilai 6MWT, VO₂ max, dan FFM setelah perlakuan

Variabel	Sebelum	Setelah	Nilai p
6MWT (m)			
Upper limb	245,25±97,92	318,25±93,40	0,000
Lower limb	256,17±106,94	316,33±100,28	0,000
VO ₂ (maks ml/kg/min)			
Upper limb	12,21±1,93	13,64±1,84	0,000
Lower limb	12,42±2,11	13,61±1,98	0,000
FFM (kg/m ²)			
Upper limb	16,42±1,57	17,19±1,60	0,000
Lower limb	14,53±2,41	15,44±2,49	0,000

Keterangan: 6MWT = six minute walking test, VO₂ max = konsumsi oksigen maksimal, FFM = fat-free mass

Setelah dilakukan exercise selama 6 minggu terlihat perubahan seperti yang terlihat pada tabel dua.

Pengujian perbedaan angka peningkatan VO₂ max dan FFM antara kelompok *upper limb* dan kelompok *lower limb*, digunakan *independent samples t test* karena sebaran data normal. Hasil analisis tersebut ditampilkan pada tabel tiga.

Tabel 3. *Independent samples t test 2-tailed* antar kedua kelompok terhadap perubahan nilai 6MWT, VO₂ max, dan FFM setelah perlakuan

Variabel	Upper limb	Lower limb	Nilai p
Δ6MWT	73±39,37	60,17±40,89	0,445
ΔVO ₂ maks	1,44±0,78	1,19±0,81	0,442
ΔFFM	0,77±0,30	0,91±0,26	0,241

Keterangan: $p < 0,05$ = pengujian signifikan pada taraf ketelitian 5%.

DISKUSI

Subjek penelitian keseluruhan berjumlah 24 orang terbagi masing-masing 12 orang kelompok *upper limb* dan kelompok *lower limb*. Dari Keseluruhan subjek penelitian melibatkan 21 orang (87,5%) laki-laki dan 3 orang (12,5%) perempuan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penderita laki-laki lebih banyak dibanding perempuan, sesuai dengan tiga penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Ikalius, Aphridasari, dan Makhabah di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.²⁰⁻²²

Rerata umur seluruh subjek penelitian adalah 68,33 tahun. Rerata umur kelompok *upper limb* 68,08 tahun dan kelompok *lower limb* 68,58 tahun. Hasil uji statistik anova menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap umur subjek, sehingga umur subjek penelitian ialah homogen. Ikalius dalam penelitiannya tahun 2006 memiliki rerata umur subjek 61,9 tahun pada kelompok perlakuan dan 59,9 tahun pada kelompok kontrol. Penelitian oleh Aphridasari, memiliki rerata umur subjek kelompok NMES ialah 66,91 tahun, kelompok rehabilitasi 66,18 tahun dan kelompok kontrol 65,36 tahun. Penelitian lain oleh Makhabah, memiliki rerata umur kelompok wiifit 65,1 tahun dan kelompok kontrol 65,6 tahun.²⁰⁻²² Rerata umur subjek pada penelitian ini lebih tua dibanding penelitian Ikalius, Aphridasari, dan Makhabah. Usia merupakan faktor risiko PPOK dengan mekanisme yang belum jelas dipahami apakah individu sehat dengan pertambahan usia akan berkembang menjadi PPOK atau pertambahan usia merupakan refleksi akumulasi berbagai paparan sepanjang hidup pasien.¹

Derajat PPOK pada penelitian ini melibatkan 1 (4,2%) penderita PPOK derajat ringan, 6 (25%) penderita PPOK sedang, 15 (62,5%) penderita PPOK berat, dan 2 (8,3%) penderita PPOK derajat sangat berat. Derajat PPOK pada kelompok *upper limb* terdiri dari 1 (8,3%) penderita PPOK ringan, 5 (41,7%) PPOK sedang, 5 (41,7%) PPOK berat, dan 1 (8,3%) PPOK sangat berat. Kelompok *lower limb* terdiri dari 1 (8,3%) penderita PPOK sedang, 10 (83,3%) PPOK berat, dan 1 (8,3%) PPOK sangat berat. Kelompok *upper limb* memiliki jumlah penderita PPOK derajat sedang dan berat yang sama, sedangkan kelompok *lower limb* memiliki jumlah penderita PPOK derajat berat lebih banyak dibanding derajat sedang. Berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Ikalius, Aphridasari, dan Makhabah yang lebih banyak melibatkan subjek penelitian dengan derajat PPOK sedang dibandingkan

derajat berat. Semakin meningkatnya usia maka akan terjadi penurunan nilai rata-rata VEP1 dan KVP. Semakin lanjut usia seseorang otot-otot pernapasan semakin lemah. Perkembangan jaringan paru dan kekuatan dari sistem muskuloskeletal pada rongga dada berperan terhadap besarnya nilai VEP1 dan KVP.²³

Rerata IMT seluruh subjek penelitian ialah $19,90 \pm 3,95 \text{ kg/m}^2$. Menurut klasifikasi IMT oleh IOTLF untuk orang Asia, maka rerata IMT seluruh kelompok subjek penelitian ialah normal. Penelitian ini tidak menganalisis statistik untuk nilai IMT karena faal paru seseorang tidak dipengaruhi oleh nilai IMT.

Exercise training pada penelitian ini menggunakan *cycle ergometer* pada kelompok *lower limb* dan latihan ekstremitas atas dengan *overhead pulley exercise, shoulder abduction exercise, arm raise in quadruped position, shoulder flexion exercise, shoulder retraction exercise*, dan *shoulder rotation exercise* pada kelompok *upper limb*. Berdasarkan pernyataan *American thoracic society/European respiratory society* mengenai konsep dasar rehabilitasi paru, *exercise training* merupakan kunci utama untuk meningkatkan fungsi otot pada penderita PPOK. Perbaikan pada fungsi otot skeletal setelah dilakukan *exercise training* menyebabkan peningkatan toleransi *exercise* yang dapat diukur dengan menggunakan 6MWT.²⁴ Seluruh sampel pada penelitian ini mampu melakukan 6MWT tanpa adanya keluhan yang berarti. Berdasarkan data dasar subjek penelitian sebelum perlakuan didapatkan rerata nilai 6MWT kelompok *upper limb* ialah 245,25 m. Terdapat peningkatan setelah perlakuan 6 minggu yaitu 318,25 m. Hal ini juga tampak pada kelompok *lower limb* dengan nilai 6MWT 256,17 m sebelum perlakuan dan 316,33 m setelah 6 minggu perlakuan. Jarak yang ditempuh pada 6MWT pada penderita PPOK berbeda-beda antar peneliti. Makhabah mendapatkan jarak tempuh berjalan 6MWT pada kelompok kontrol 410,7 m dan kelompok wiifit 367,6 m. Penelitian Ikalius mendapatkan rerata nilai 6MWT 342,8 m pada kelompok perlakuan dan 312,7 m pada kelompok kontrol.^{20,22} Penelitian Elmorsy dkk mendapatkan nilai 6MWT kelompok *upper limb* sebelum perlakuan 259 ± 12 dan setelah perlakuan 266 ± 17 ($p=0,6$) sedangkan pada kelompok *lower limb* sebelum perlakuan 268 ± 16 dan setelah perlakuan 323 ± 17 ($p=0,02$) (Elmorsy 2012).²⁵ Solway dkk menilai validitas, realibilitas, interpretabilitas, dan responsif berbagai walk test yang digunakan

dalam berbagai penelitian. Walk test yang dinilai adalah 2 *minutes walking test* (2MWT), 6MWT, 12 *minutes walking test* (12MWT), *self pace walk test* (SPWT), dan *incremental shuttle walk test* (ISWT). Hasil *review* ini mengatakan bahwa 6MWT mudah untuk dilakukan, mempunyai tingkat toleransi yang lebih baik, dan lebih merefleksikan aktifitas sehari-hari.²⁶ Uji 6MWT sangat sensitif menilai perubahan yang terjadi pada pasien setelah latihan fisik, perubahan persepsi sesak napas, dan berhubungan erat dengan nilai kualitas hidup.²⁷

Dilakukan uji *paired sample t-test* kedua kelompok sebelum dan setelah perlakuan. Uji *paired sample t-test* pada kelompok *upper limb* dan *lower limb* sebelum dan setelah perlakuan didapatkan nilai $p=0,000$. Hal ini menunjukkan perbedaan bermakna nilai toleransi *exercise* pada kedua kelompok sebelum dan setelah perlakuan. Uji *independent samples t test* antar kedua kelompok terhadap nilai 6MWT tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai $p=0,445$

Parameter untuk mengukur kardiorespirasi dapat dilakukan dengan berbagai cara. Pengukuran $VO_2 \max$ merupakan parameter fisiologis yang sangat obyektif.²⁸ Rerata nilai awal $VO_2 \max$ kelompok *upper limb* adalah $12,21 \pm 1,93$ ml/kg/min dan kelompok *lower limb* $12,42 \pm 2,11$ ml/kg/min. Uji *oneway anova* nilai $VO_2 \max$ seluruh kelompok sebelum perlakuan didapatkan nilai $p=0,796$, sehingga nilai $VO_2 \max$ sebelum perlakuan pada seluruh kelompok ialah homogen.

Riyadi mendapatkan $VO_2 \max$ kelompok perlakuan $15,52 \pm 0,99$ dan kontrol $14,58 \pm 1$. Ikalius mendapatkan $VO_2 \max$ kelompok perlakuan $14,1 \pm 1,3$ dan kontrol $13,5 \pm 1,2$.^{18,20} Nilai $VO_2 \max$ pada penelitian ini lebih rendah daripada penelitian sebelumnya dikarenakan subjek pada penelitian ini lebih tua.

Setelah dilakukan rehabilitasi paru berupa latihan fisik selama 6 minggu, nilai $VO_2 \max$ mengalami peningkatan dengan rerata $1,44 \pm 0,78$ pada kelompok *upper limb* dan $1,19 \pm 0,81$ pada kelompok *lower limb*. Uji *paired sample t-test* sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok *upper limb* dan *lower limb* didapatkan nilai $p=0,000$. Hal ini menunjukkan perbedaan bermakna nilai $VO_2 \max$ pada kedua kelompok sebelum dan setelah perlakuan. Uji *independent samples t test* antar kedua kelompok terhadap nilai $VO_2 \max$ tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai $p=0,442$.

Hasil penelitian menunjukkan masing-masing kelompok mengalami

peningkatan nilai $VO_2 \max$ yang signifikan meskipun pada uji beda tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan program *lower limb exercise* tidak lebih unggul daripada *upper limb exercise*.

Depleksi FFM sering terjadi pada penderita PPOK yang disebabkan oleh beberapa faktor seperti mediator inflamasi sistemik, *disuse atrophy*, kurangnya nutrisi, dan pengobatan kortikosteroid oral.²⁹ Penurunan FFM terjadi pada PPOK dan berpengaruh terhadap kelemahan otot skeletal dan kapasitas *exercise*. Penurunan FFM menunjukkan perubahan metabolisme pada PPOK.⁷ Pengukuran nilai FFM pada awal penelitian terhadap seluruh kelompok diperoleh rerata $15,47 \pm 2,21$ kg/m². Rerata FFM pada kelompok *upper limb* adalah $16,42 \pm 1,57$ kg/m² dan kelompok *lower limb* $14,53 \pm 2,41$ kg/m².

Setelah dilakukan rehabilitasi paru berupa latihan fisik selama 6 minggu, nilai FFM mengalami peningkatan dengan rerata kelompok *upper limb* ialah $0,77 \pm 0,30$ kg/m² dan kelompok *lower limb* $0,91 \pm 0,26$ kg/m². Uji *paired sample t-test* sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok *upper limb* dan *lower limb* didapatkan nilai $p=0,000$. Hal ini menunjukkan perbedaan bermakna nilai FFM pada kedua kelompok sebelum dan setelah perlakuan.

Aktifitas fisik memberikan keuntungan pada penderita PPOK karena mampu menstimulasi respons anabolik.³⁰ Uji *independent samples t test* antar kedua kelompok terhadap nilai FFM tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai $p=0,241$. Fransen *et al* (2005) meneliti efek *muscle wasting* dan *exercise training* pada 59 pasien PPOK stabil dengan penurunan FFM selama 8 minggu dan menemukan bahwa disfungsi otot tungkai bawah terlihat pada penderita PPOK terlepas dari keberadaan depleksi *fat free mass*.¹⁴

Hipoksia yang terjadi pada penderita PPOK secara tidak langsung menyebabkan stimulasi produksi asam laktat yang berkontribusi terhadap *muscle task failure* dan meningkatkan ventilasi pulmoner seperti *buffered* asam laktat menghasilkan peningkatan produksi karbondioksida.³¹ *Exercise training* dapat memperbaiki fungsi otot dengan menginduksi perubahan biokimia otot sehingga tingkat kerja yang lebih tinggi dapat ditoleransi tanpa terjadi asidosis laktat yang cukup berarti.³² Tertundanya kelelahan akibat penurunan produksi asam laktat akan secara langsung

meningkatkan toleransi latihan. Hal ini terbukti pada penelitian ini dengan bertambahnya jarak 6MWT setelah dilakukan *upper limb* maupun *lower limb exercise training*.

Perubahan akibat latihan terjadi pada sistem kardiorespirasi terutama sistem transpor oksigen, yaitu sistem sirkulasi, respirasi, dan jaringan tubuh. Sistem ini bekerja secara terpadu akan menyebabkan perubahan-perubahan ukuran jantung, penurunan denyut nadi, peningkatan isi sekuncup, peningkatan volume darah dan kadar hemoglobin, peningkatan *VO2 max*, dan perubahan pola pernapasan. Peningkatan *VO2 max* adalah tolak ukur untuk menentukan kapasitas sistem kardiorespirasi atau tingkat kebugaran jasmani.^{33,34} *Exercise training* meningkatkan *VO2 max* dan kapasitas kerja maksimum sehingga kualitas hidup akan meningkat.

Depleksi FFM dapat terjadi pada penderita PPOK dan berpengaruh terhadap kelemahan otot skeletal dan kapasitas *exercise*. *Exercise training* akan menginduksi timbulnya protein yang merupakan faktor penting untuk mempertahankan atau meningkatkan FFM.^{7,35} Peningkatan FFM akan berpengaruh terhadap kekuatan otot skeletal dan kapasitas *exercise* sehingga kualitas hidup penderita PPOK juga akan meningkat.

Semua penderita PPOK dengan semua derajat keterbatasan saluran napas kronik dapat memperoleh manfaat dari pelatihan olahraga. Penderita PPOK dapat memberikan respons berbeda terhadap pelatihan olahraga dibandingkan subjek sehat karena penentu keterbatasan latihan bersifat multifaktorial. Pemeriksaan kapasitas fisik yang adekuat merupakan salah satu cara yang baik untuk memulai implementasi program rehabilitasi paru, sehingga saat melakukan pemeriksaan, sangat penting untuk menemukan penyebab utama dari keterbatasan latihan.^{6,36} Berdasarkan penelitian ini tampak bahwa *upper limb* maupun *lower limb training* masing-masing memberikan peningkatan signifikan pada nilai *VO2 max* dan FFM meskipun tidak ada perbedaan signifikan antara kedua modalitas terapi tersebut. Sehingga pemilihan jenis modalitas terapi ini dapat digunakan sesuai dengan kondisi keterbatasan latihan penderita PPOK.

SIMPULAN

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa Tidak ada perbedaan nilai *VO2 max* maupun FFM setelah latihan antara *upper limb training* dibandingkan *lower limb training* penderita PPOK.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: Medical Communication Resources Inc; 2013.
2. Al Ghamdi NNB. Peripheral muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci*. 2009; 16(4):77-90.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1-40.
4. Wouters EF, Creutzberg, EC, and Schols AM. Systemic effect in COPD. *Chest*. 2002;121:127-30.
5. Sathypala SA, Kemp, Polkey MI. Decreased muscle PPAR concentrations: a mechanism underlying skeletal muscle abnormalities in COPD? *Eur Respir Journal*. 2007;30:191-3.
6. Rochester CL. Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2003;40(5):59-80.
7. Engelen MP, Wouters EF, Deutz NE. Effects of exercise on amino acid metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163:859-64.
8. Galant LM, Forgiarini LA, Dias AS.. The aerobic capacity and muscle strength are correlated in candidates for liver transplantation. *Arq Gastroenterol*. 2011;48(1):86-8.
9. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:19-38.
10. Maltais F, LeBlanc P, Simard C, Jobin J, Bérubé C, Bruneau J, Carrier L, Belleau R. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of*

- Respiratory and Critical Care Medicine. 1996;154(2):442-7.
11. Mehri SJ, Khoshnevis MA, Zarrehbinan F, Hafezi S, Ghasemi A, Ebadi A Effect of treadmill exercise training on VO2 peak in chronic obstructive pulmonary disease. *Tanaffos*. 2007; 6(4):18-24.
 12. Mcardle WD, Katch FI, Katch VL. Effect of upper limb vs lower limb exercise on cardio respiratory system. 2005; 307-317:494-495.
 13. Faria EW, Faria IE. Cardio respiratory response to exercise of equal relative intensity distributed between upper and lower body. *Journal of sports science*. 1998; 4:309-15.
 14. Franssen FM, Broekhuizen R, Jassen PP, Wouters EF, Schols AM. Limb muscle dysfunction in COPD: effects of muscle wasting and exercise training. *Med science sport exercise*. 2005;37(1):2-9.
 15. Ling Yung, Maigeng Zhou, Margaret Smith, Gonghuan Yang, Richard Peto, Jun Wang, Jillian Borenham, Yisiong Hu, Zhengming Chen. BMI and COPD-related mortality study of 220,000 men in China. *International journal of epidemiology*. 2010:1-10.
 16. Prajapati Z. Effects of upper limb versus lower limb exercise training on pulmonary function in people with chronic obstructive pulmonary disease. Dissertation. Bagalane: Rajiv Gandhi University; 2013.
 17. Mcardle, William D. Exercise physiology energy nutrition and human performance. Philadelphia: Lear Febiger; 1986.
 18. Riyadi J. Manfaat rehabilitasi paru terhadap perubahan kualiti hidup dan kapasiti fungsional penderita penyakit paru obstruktif kronik dinilai dengan St. George's respiratory questionnaire dan uji jalan 6 menit. Tesis. Bagian Pulmonologi FKUI. Jakarta; 2005.
 19. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition*. 2005;23:1226-43.
 20. Ikalius. Perbedaan kualiti hidup dan kapasiti fungsional penderita penyakit paru obstruktif kronik setelah rehabilitasi paru dinilai dengan St George's respiratory questionnaire (SGRQ) dan uji jalan 6 menit. Tesis Universitas Sebelas Maret. Surakarta; 2006.
 21. Aphridasari J. Pengaruh exercise training dan neuromuscular electrostimulation (NMES) terhadap derajat obstruksi dan kekuatan otot quadriceps penderita penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Tesis Universitas Sebelas Maret. Surakarta; 2008.
 22. Makhahah DN. Peran wiifit nintendo pada uji toleransi exercise, gejala sesak napas, dan kualitas hidup penderita PPOK. Tesis Universitas Sebelas Maret. Surakarta; 2014.
 23. Virani, N. Pulmonary Function Studies in Healthy non Smoking Adults in Ashram. SA, Pondicherry. *Indian J Med Res*;2001:114.
 24. American Thoracic Society/American college of chest physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *AM J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:1390-413.
 25. Elmorsy AS, Mansour AE, Okasha AE. Effect of upper limb, lower limb and combined training on exercise performance, quality of life and survival in COPD. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*., 2012;61:89-93.
 26. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk test used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001;119:256-70.
 27. Rabinovich RA, Vilaro J. Structural and functional changes of peripheral muscles in copd patientas. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(2):123-33.
 28. American Thoracic Society/American college of chest physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *AM J Respir Crit Care Med*. 2003;167:211-77.
 29. Kim HC, Mofarrahi M, Hussain S. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2008;3(4):637-58.
 30. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Wouters EF. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstruction pulmonary disease, *Am J Clin Nutr*. 2000;71:733-8.
 31. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J. American thoracic society/European respiratory society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1390-413.
 32. Casaburi R, ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation for management of

- chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2009;13:1329-35.
33. ACSM. Guidelines for exercise testing and prescription. Edisi kelima. Pennsylvania. ACSM; 1995.
 34. Pollock. Exercise prescription. In: Pollock, editor. Principles and practice of pulmonary for prevention and rehabilitation. 2 nd ed. Philadelphia: Saunders Company; 1990. p. 375-410.
 35. Stiegler P, Cunliffe A. The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports Med.* 2006;36(3):239-62.
 36. Gloeckl R, Marinov B, Pitta F. Practical recommendations for exercise training in patients with COPD. *Eur Respir Rev.* 2013;22(128):178-86.