INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia
(*Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*)
Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2013–2016
(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 008/PP-PATKLIN/III/2014)

Pelindung:

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Ketua:

Puspa Wardhani

Wakil Ketua:

Maimun Zulhaidah Arthamin

Sekretaris:

Dian Wahyu Utami

Bendahara:

Bastiana Bermawi

Anggota:

Osman D. Sianipar

Penelaah Ahli:

Riadi Wirawan, AAG. Sudewa, Rahayuningsih Dharma, Mansyur Arif

Penelaah Pelaksana:

Prihatini, July Kumalawati, Ida Parwati, Tahono, Krisnowati, Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Aryati,
Purwanto AP, Jusak Nugraha, Sidarti Soehita, Maimun Zulhaidah Arthamin, Endang Retnowati,
Edi Widjajanto, Budi Mulyono, Adi Koesoema Aman, Uleng Bahrin, Ninik Sukartini,
Kusworini Handono, M. Yolanda Probahoedoso, Rismawati Yaswir

Berlangganan:

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

Bastiana Bermawi dr, SpPK

Bank Mandiri KCP SBY PDAM No AC: 142-00-1079020-1

Alamat Redaksi:

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Mayjend. Prof. Dr. Moestopo 6–8 Surabaya.
Telp/Fax. (031) 5042113, 085-733220600 E-mail: majalah.ijcp@yahoo.com; jurnal.ijcp@gmail.com
Website: <http://www.indonesianjournalofclinicalpathology.or.id>

Akreditasi No. 66b/DIKTI/KEP/2011

INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Angka Banding Netrofil/Limfosit di Populasi Dewasa Muda (<i>Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Young Adults</i>) Arie Yanti, Uleng Bahrun, Mansyur Arif	105-108
Phosphatidylinositol -3kinase (PI3K) di Perbenihan Adiposit yang Dipajan Glukosa Tinggi dengan Retinol { <i>The Enzyme Phosphatidylinositol -3Kinase (PI3K) in Adipocyte Culture Exposed by High Glucose Related with Retinol</i> } Novi Khila Firani, Bambang Prijadi	109-113
Penilaian Uji Troponin I dengan <i>Point of Care Testing</i> (<i>Evaluation of Troponin I Assay with Point of Care Testing</i>) Sheila Febriana, Asvin Nurulita, Uleng Bahrun	114-118
Perbandingan Nilai Diagnostik IgE Spesifik Tungau Debu Rumah, Metode ELISA dan Immunoblot pada Rinitis Alergi (<i>Diagnostic Value Comparison of Specific IgE House Dust Mite, ELISA and Immunoblot Methods in Allergic Rhinitis</i>) Janti Tri Habsari, Aryati, Dwi Reno Pawarti	119-126
Heart Fatty Acid Binding Protein Sebagai Petanda Biologis Diagnosis Sindrom Koroner Akut (<i>Heart Fatty Acid Binding Protein Can be a Diagnostic Marker in Acute Coronary Syndromes</i>) Ira Puspitawati, I Nyoman G Sudana, Setyawati, Usi Sukorini	127-132
Permintaan Darah Persiapan Tindakan Bedah di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo (<i>Blood Demand for Surgery Preparation at Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital</i>) Herlinah, Rachmawati Muhiddin, Mansyur Arif	133-136
CD4+ dan CD8+ Interferon Gamma Tuberkulosis Paru Aktif dan Tuberkulosis Laten (<i>Interferon Gamma Expression of CD4+ and CD8+ between Active Pulmonary Tuberculosis and Latent Tuberculosis</i>) Betty Agustina Tambunan, John Wiwin, Jusak Nugraha, Soedarsono	137-140
Interleukin-4 dan Interferon Gamma di Nefritis Lupus: Hubungan Aktivitas Penyakit Serta Kekambuhan (<i>Interleukin-4 and Interferon Gamma in Lupus Nephritis: Correlation with Disease Activity and Flare Up</i>) Torajasa Achamar, Dany Farida, Hani Susianti, Kusworini Handono, Ati Rastini, R.I, I Putu A.S, Atma Gunawan, Handono Kalim	141-146
RDW, Jumlah Trombosit dan RPR dengan Indeks FIB-4 di Hepatitis C (<i>RDW, Platelets and RPR with FIB-4 Index in Hepatitis C</i>) Yenny Yulianti, Banundari Rachmawati	147-150

Protein Rekombinan 38 KDA Mycobakterium Tuberkulosis dapat Mengimbas Pembuatan Interleukin-2 dan Interferon- γ Limfosit T di Kultur Sel Mononuklear Darah Tepi (<i>The 38 KDA Recombinant Protein of Mycobacterium Tuberculosis can Induce the Synthesis of Interleukin-2 and Interferon-γ T Lymphocytes in Peripheral Blood Mononuclear Cell Culture</i>) Maimun Z Arthamin, Singgih Pujo Wahono, Antiek Primardianti, Ati Rastini, Tri Wahyu Astuti, Tri Yudani Mardining Raras, Francisca S Tanoerahardjo	151–157
Rancangan Primer Spesifik Gen <i>Macrophage Mannose Receptor</i> (MMR) untuk <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR) dan <i>Sekuensing Deoxyribo Nucleic Acid</i> (DNA) { <i>Macrophage Mannose Receptor Gene (MMR) Specific Primer Design for Polymerase Chain Reaction (PCR) and Deoxyribonucleic Acid (DNA) Sequencing</i> } Yani Triyani, Nurizzatun NaFsi, Lelly Yuniarti, Nanan Sekarwana, Endang Sutedja, Dida Ahmad Gurnida, Ida Parwati, Bacht Alisjahbana	158–162
Analisis <i>King's Score</i> di Penyakit Hati Kronis Berdasarkan Fibroscan (<i>Analysis of King's Score in Chronic Liver Disease Based on Fibroscan</i>) Wira, Amaliyah T. Lopa, Ibrahim Abdul Samad	163–167
Kadar <i>Surfactant Protein-D</i> Serum pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis Berkebahayaan Kambuhan Rendah dan Tinggi (<i>Serum Surfactant Protein-D Level in High and Low Risk of Exacerbation Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients</i>) Dewi Nurhayati, Ida Parwati, Tiene Rostini, Arto Yuwono	168–175
Identifikasi Mutasi H63D Gen HFE pada Kelainan HBE (<i>Identification of H63D HFE Gene Mutation in HBE Disorder</i>) Yanuarita Tursinawati, Nyoman Suci Widyastiti, Moedrik Tamam	176–181
Anti-HIV dan Subtipe HIV pada Pasien Hemodialisis (<i>Anti-HIV and HIV Subtype in Hemodialysis Patients</i>) Retno Handajani, Mochammad Thaha, Mochamad Amin, Citrawati Dyah Kencono WuNgu, Edhi Rianto, Pranawa	182–186
Kenasaban Fosfat Serum, C-Reaktif Protein dan Fetuin A di Pasien Ginjal Tahap Akhir dengan Hemodialisis (<i>Correlation of Serum Phosphate, CRP and Fetuin A in End Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis</i>) Indranila KS, Heri Winarto, Purwanto AP	187–193
TELAAH PUSTAKA	
<i>Maldi-Tof dan Seldi-Tof Mass Spectrometry</i> dengan <i>Throughput</i> Tinggi untuk Analisis Proteomik Profil Protein dari Petanda Biologis (<i>Maldi-Tof and Seldi-Tof Mass Spectrometry with High Throu Ghput for Proteomic Analysis of Protein Profiling of Biomarker</i>) Trinovia Andayaningsih, Siti Muchayat P	194–199
LAPORAN KASUS	
Ketoasidosis Diabetik di Diabetes Melitus Tipe 1 (<i>Ketoacidosis Diabetic in Type 1 Diabetes Mellitus</i>) Zuhrinah Ridwan, Uleng Bahrn, Ruland DN Pakasi R	200–203

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol. 22 No. 2 Maret 2016

Riadi Wirawan, Adi Koesoema Aman, Purwanto AP, Sidarti Soehita, Ninik Sukartini, Prihartini, Kusworini Handono, Uleng Bahrn, Aryati, Budi Mulyono, AAG. Sudewa

PENELITIAN

KADAR SURFACTANT PROTEIN-D SERUM PADA PASIEN PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS BERKEBAHAYAAN KAMBUHAN RENDAH DAN TINGGI

(Serum Surfactant Protein-D Level in High and Low Risk of Exacerbation Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients)

Dewi Nurhayati¹, Ida Parwati², Tiene Rostini², Arto Yuwono³

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) cause high morbidity and mortality worldwide. The exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease accelerate the decline in lung function and health status, as well as in increasing the treatment cost and mortality risk. The spiro metric measurement has several limitations in assessing the severity as well as the exacerbation risk in COPD patients. Currently, has been available serum surfactant protein-D, a marker of lung inflammation and lung tissue damage. This protein is produced by the alveolar type II cells and the Clara cells that play role in maintaining the lung stability and pulmonary immune system. The increased level of serum SPD indicates that there is lung epithelial leakage in line with COPD severity increment and reflected in COPD exacerbation level of risk according to combined COPD assessment GOLD criteria of the year 2011. The aim of this study was to know the differences of SP-D serum levels between low and high risk of exacerbation in COPD patients by determination them. This study was conducted from March to July 2014. The subjects of this study were COPD patients diagnosed by spiro metric measurement. The research was conducted in comparative analytic way with a cross sectional study design. The statistical analysis was performed using Mann-Whitney non-parametric test. The subjects were 62 COPD patients. The SP-D serum level at low risk of exacerbation group differ significantly compared to the high risk exacerbation group, 1.8–68.4 ng/mL and 3.36–116.4 ng/mL respectively ($P=0.018$). Based on this study it can be concluded that the SP-D serum levels were higher in COPD patients with high risk exacerbation than the lower risk one. The SP-D serum levels may be considered as a specific marker of lung tissue injury to assess the risk of the exacerbation in COPD patients.

Key words: COPD, Serum SP-D level, COPD combined assessment GOLD criteria 2011, low risk of exacerbation, high risk of exacerbation

ABSTRAK

Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) menyebabkan angka kesakitan dan kematian tinggi di dunia. Kondisi kekambuhan di PPOK mempercepat penurunan fungsi paru dan status kesehatan, serta meningkatkan biaya pengobatan dan bahaya kematian penderita. Pemeriksaan spirometri masih memiliki kekurangan dalam menilai derajat berat dan bahaya kekambuhan pasien PPOK. Saat ini terdapat pemeriksaan tingkat *surfactant* protein-D (SP-D serum) yaitu protein surfaktan yang dihasilkan oleh sel alveolar tipe II dan sel Clara yang memiliki peran mempertahankan stabilitas anatomi paru dan sistem imun di organ tubuh paru, bersifat khusus sebagai pertanda inflamasi dan kerusakan jaringan paru. Peningkatan tingkat serum SPD menandakan kebocoran epitel paru yang menunjukkan tingkat keparahan PPOK semakin meningkat, hal tersebut tercermin di tingkat bahaya kekambuhan yang dinilai berdasarkan *combined COPD assessment* menurut patokan GOLD tahun 2011. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan tingkat serum SP-D antara pasien PPOK yang memiliki tingkat bahaya kekambuhan rendah dan yang tinggi. Penelitian dilakukan sejak bulan Maret hingga Juli 2014 dengan subjek pasien PPOK berdasarkan pemeriksaan spirometri. Bentuk penelitian adalah perbandingan analitik dengan rancangan kajian potong lintang. Analisis statistik menggunakan uji nonparametrik Mann Whitney. Subjek penelitian berjumlah 62 orang. Tingkat serum SP-D pasien PPOK bahaya kekambuhan rendah berbeda bermakna dengan yang tinggi, yaitu 1,8-68,4 ng/mL di pasien PPOK bahaya kekambuhan rendah dan 3,36-116,4

¹ Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung. E-mail: dewinurhayati22@gmail.com

² Bagian Patologi Klinik RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung.

³ Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung.

ng/mL di pasien PPOK bahaya kekambuhan tinggi ($P=0,018$). Simpulan di kajian ini ialah tingkat serum SP-D lebih tinggi di pasien PPOK yang berkebahayaan kekambuhan tinggi dibandingkan dengan yang rendah, sehingga tingkat serum SP-D tersebut dapat digunakan untuk menilai tingkat kondisi yang bersangkutan.

Kata kunci: PPOK, tingkat serum SP-D, *combined COPD assessment*, patokan GOLD tahun 2011, bahaya kambuhan rendah, bahaya kambuhan tinggi

PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) menyebabkan angka kematian dan kesakitan yang tinggi di seluruh dunia. *World Health Organization* (WHO) *Global Burden of Disease Project* melaporkan bahwa PPOK menempati peringkat kelima (5) sebagai penyebab kematian di dunia pada tahun 2001 dan diperkirakan akan menempati peringkat ketiga (3) pada tahun 2020.¹ Indonesia menempati peringkat ke-enam (6) di urutan tingkat angka kematian dan kecacatan PPOK berdasarkan perkiraan WHO tahun 2010, yaitu dengan jumlahnya sebesar 58,4/100.000 orang penduduk dan angka *disability-adjusted life years* (DALYs) sebesar 613/100.000 orang penduduk. Penyakit ini juga dilaporkan menelan biaya pengobatan yang mahal. *The US National, Heart, Lung and Blood Institute* memperkirakan biaya kesehatan yang harus dikeluarkan untuk pengobatan PPOK di Amerika Serikat pada tahun 2003 adalah sekitar US\$ 32,1 milyar.²

Penyakit paru obstruktif kronis adalah gangguan kesehatan yang ditandai dengan sumbatan dalam saluran napas yang menetap dan berkembang, akibat peningkatan respon inflamasi kronis saluran napas dan paru terhadap partikel atau gas berbahaya. Faktor kebayaanyang berperan menimbulkan PPOK adalah merokok, pajanan cemaran udara, kekurangan *alfa-1 antitripsin*, faktor usia, riwayat pajanan infeksi saluran pernapasan selama masa kanak-kanak, serta hiper reaktivitas bronkus.³

Diagnosis PPOK ditetapkan bila hasil pemeriksaan spirometri menunjukkan angka banding antara volume ekspirasi paksa selama satu (1) detik terhadap kapasitas vital paksa (VEP_1/KVP) setelah pemberian bronkodilator bernilai $<0,70$. *Global initiative for chronic obstructive lung disease* (GOLD) pada tahun 2011 menyarankan pengelompokan pasien PPOK berdasarkan penilaian status kesehatan, pemeriksaan spirometri dan kekerapan kekambuhan. Pasien PPOK dikelompokkan ke dalam golongan A dan B yaitu kelompok pasien memiliki bahaya rendah untuk mengalami kekambuhan, serta C dan D yang memiliki bahaya tinggi untuk mengalaminya.³ Penilaian bahaya kekambuhan pasien PPOK sangat penting,

karena hal tersebut akan mempercepat penurunan fungsi paru dan status kesehatan, serta meningkatkan bahaya kematian maupun biaya pengobatan.³⁻⁵ Di pasien PPOK yang berkebahayaan kambuhan tinggi, GOLD menyarankan pemberian obat tambahan, yaitu kortikosteroid inhalasi selain β_2 -agonis dan atau obat antikolinergik.³

Penatalaksanaan PPOK hingga saat ini hanya berpedoman pada pemeriksaan spirometri. Namun, pemeriksaan tersebut tidak dapat memberikan gambaran kondisi kesehatan paru pasien dan tidak dapat menerangkan patogenesis PPOK. Di samping itu sulit dilakukan di pasien PPOK yang mengalami kekambuhan dan seringkali menghasilkan kondisi yang normal di pengidap PPOK tahap dini.^{3,6} Pengembangan pengobatan PPOK memerlukan petanda yang dapat menilai perkembangan penyakit dan meramalkan kondisi klinis pasien.⁷ Petanda PPOK yang diukur menggunakan bahan periksaan dari *exhaled condensate* dan cairan bronkial bersifat khusus. Namun, memerlukan tatalangkah pengambilan sampel yang rumit, menyakitkan, memiliki kepekaan yang rendah, serta tidak dapat dibuat lagi. Petanda PPOK yang berasal dari bahan periksaan serum memiliki keunggulan, karena pengambilan sampel lebih terbakukan serta dapat dibuat lagi.⁸ Petanda PPOK dari bahan periksaan serum seperti *c-reactive protein* (CRP), *interleukin* (IL)-6, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , MMP-9 dan fibrinogen, merupakan molekul pro-inflamasi yang tidak khas yang dibuat oleh organ ekstra paru. Petanda PPOK yang memenuhi syarat harus memiliki beberapa patokan, yaitu: dihasilkan terutama dalam paru, mencerminkan patogenesis, dapat ditemukan dalam peredaran darah dan tingkatannya berubah seiring dengan kondisi klinis pasien. Petanda PPOK yang bersifat sistemik dan memenuhi patokan tersebut serta banyak diteliti hingga saat ini adalah *surfactant protein-D* (SPD).⁹

Surfactant protein-D adalah protein tertentu yang termasuk famili *collectin* yang dibuat oleh sel alveolar tipe II dan sel *Clara* alveoli. Protein surfaktan terdiri dari *surfactant protein-A* (SP-A) dan SP-D yang bersifat hidrofilik serta SP-B dan SP-C yang bersifat hidrofobik. Di samping berperan dalam mempertahankan stabilitas anatomi paru, sehingga

alveolus tidak mengalami kerobohan. SP-A dan SP-D memiliki peran lain, yaitu mempertahankan sistem imun di organ paru.¹⁰ *Surfactant protein-D* memiliki beberapa keunggulan sebagai petanda PPOK, karena bersifat stabil dan dapat berkembang.¹¹ Dibandingkan dengan SP-A, tingkat SP-D tidak menurun seiring dengan penambahan usia serta kadarnya dapat terdeteksi lebih tinggi dalam serum karena memiliki ikatan lemah terhadap lipid surfaktan.^{12,13} Sekitar 75% SP-D berada di bronkoalveoli. Dalam kondisi inflamasi dalam paru seperti di perokok dan PPOK, terjadi peningkatan permeabilitas alveolus sehingga menyebabkan kebocoran SP-D dari alveolus ke dalam peredaran darah, oleh karena itu dapat terdeteksi di dalam serum.⁷ Tingkat serum SP-D dapat diukur secara kuantitatif dalam *invitro* menggunakan metode *micro-Enzymed Linked Immunosorbent Assay* (mikro-ELISA) *sandwich*, *reverse transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (rt-PCR), *western blot*, gaya gabung kromatografi, elektroforesis gel, serta imunoblot.¹⁴⁻¹⁷ Pemeriksaan tingkat SP-D menggunakan metode mikro-ELISA memiliki keunggulan karena tatalangkah memeriksa yang mudah, relatif murah dan cukup teliti dibandingkan dengan yang lain.¹⁸

Sejauh penelusuran kepustakaan, para peneliti belum menemukan kajian mengenai peran tingkat SP-D dalam menilai tingkat bahaya kekambuhan di pasien PPOK berdasarkan patokan GOLD tahun 2011. Oleh karena itu, para peneliti tertarik untuk mengkaji apakah tingkat serum SP-D lebih tinggi daripada di pasien PPOK yang berkebahayaan tinggi dibandingkan dengan yang rendah.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah tingkat serum SP-D lebih tinggi di pasien PPOK berkebahayaan kambuhan tinggi dibandingkan dengan yang rendah dengan cara menganalisisnya, sehingga dapat diketahui peran tingkat serum SP-D dalam menilai tingkat bahaya kambuhan di pasien PPOK.

METODE

Bentuk penelitian adalah perbandingan analitik dengan rancangan kajian potong lintang. Subjek penelitian diambil secara pengambilan berurutan. Data ciri subjek penelitian, status merokok, tahun banyak bungkus rokok (*cigarette pack years*) dan kekerapan kekambuhan dalam satu (1) tahun terakhir diperoleh melalui wawancara langsung terhadap yang bersangkutan. Persentase VEP₁ diperoleh dari hasil memeriksa spirometri. Penilaian derajat sesak napas subjek penelitian menggunakan tanya jawab menurut *modified Medical Research Council* (mMRC).

Subjek penelitian adalah pasien PPOK di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung yang memenuhi patokan kesertaan dan bersedia ikut serta dalam pengkajian ini dengan menandatangani surat persetujuan tindakan. Pasien dikeluarkan apabila ditemukan penyakit paru lain (seperti tumor paru, fibrosis, tuberkulosis, atau pneumonia), mengalami kekambuhan akut (dinilai berdasarkan keberadaan perubahan warna dan volume dahak, gejala sesak yang bertambah berat, pasien mendapatkan tambahan obat kortikosteroid dengan atau tanpa antibiotika, atau dirawat di rumah sakit akibat PPOK), pasien mendapatkan pengobatan kortikosteroid oral, inhalasi, atau suntikan dalam tiga (3) bulan terakhir.

Para peneliti mengkaji pendahuluan terhadap 40 orang pasien PPOK yang terdiri dari 20 orang pengidap yang berkebahayaan kekambuhan rendah dan 20 orang yang tinggi untuk menentukan nilai rerata dan simpang baku tingkat serum SP-D di kedua kelompok pengidap tersebut. Ukuran sampel ditentukan berdasarkan analisis uji beda dua rerata tidak berpasangan, dua sisi diperoleh 31 orang untuk setiap kelompok. Pemeriksaan tingkat serum SP-D dilakukan menggunakan metode mikro-Elisa *sandwich* di Laboratorium Imunologi Klinik Departemen Patologi Klinik RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Batasan operasional variabel penelitian dapat dilihat di Tabel 1.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan sejak bulan Maret hingga Juli 2014. Ciri penelitian dapat dilihat di Tabel 2.

Perbedaan tingkat serum SP-D antara kelompok pasien PPOK berkebahayaan kekambuhan rendah dan yang tinggi dapat dilihat di Tabel 3.

Berdasarkan analisis uji Mann Whitney indeks kepercayaan 95% menunjukkan bahwa tingkat serum SP-D lebih tinggi bermakna daripada di pasien PPOK yang berkebahayaan kekambuhan tinggi dibandingkan dengan yang rendah, mempunyai nilai $P=0,018$ ($P<0,05$).

Penelitian ini merupakan kajian yang pertama kali dilakukan untuk menilai peran tingkat SP-D dalam menentukan tingkat bahaya kekambuhan pasien PPOK berdasarkan *combined COPD assessment* menurut patokan GOLD tahun 2011.

Subjek penelitian sebagian besar adalah laki-laki yang memiliki bahaya tinggi untuk menderita PPOK terkait dengan kebiasaan merokoknya. Sekitar 29% subjek penelitian adalah perempuan dan 50%-nya merupakan bukan perokok. Perempuan lebih rentan terhadap dampak rokok dan perkembangan PPOK.²¹

Tabel 1. Batasan operasional variabel penelitian

Variabel	Batasan operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur (Satuan)	Skala Ukur
Golongan PPOK	Pengelompokkan pasien PPOK berdasarkan Combined COPD assessment menurut patokan GOLD tahun 2011 yang menilai berdasarkan gejala, derajat hambatan saluran napas, dan kekerapan kekambuhan dalam satu (1) tahun terakhir.	<ul style="list-style-type: none">Wawancara mMRCSpirometriData responden.	Golongan A: Berkebahayaan rendah, gejala sedikit Golongan B: Berkebahayaan rendah, gejala banyak Golongan C: Berkebahayaan tinggi, gejala sedikit Golongan D: Berkebahayaan tinggi, gejala banyak.	Golongan ordinal
Penderita PPOK berkebahayaan kekambuhan rendah	Penderita PPOK dengan kekerapan kekambuhan ≤1 kali per tahun, umumnya dengan tingkat hambatan saluran napas yang ringan atau sedang (GOLD 1 atau 2)	Patokan me-nurut GOLD tahun 2011	Pasien PPOK Golongan A dan B	Golongan ordinal
Pasien PPOK berkebahayaan kekambuhan tinggi	penderita PPOK dengan kekerapan kekambuhan ≥2 kali per tahun, umumnya dengan tingkat hambatan saluran napas yang berat atau sangat berat (GOLD 3 atau 4)	Patokan me-nurut GOLD tahun 2011	Pasien PPOK Golongan C dan D	Golongan ordinal
Status merokok	Riwayat kebiasaan merokok penderita selama seumur hidupnya.	Patokan me-nurut CDC19	<ul style="list-style-type: none">Perokok aktif:pasien pernah merokok >100 batang rokok selama seumur hidupnya dan saat ini masih merokok, baik setiap harimaupun tidak setiap hari.Mantan perokok:pasien pernah merokok >100 batang rokok selama seumur hidupnya. Namun, saat ini sudah berhenti merokok.Bukan perokok:pasien yang tidak pernah merokok atau pernah merokok <100 batang rokok selama seumur hidupnya.	Golongan ordinal
Tahun banyak bungkus rokok (cigarette pack years)	jumlah banyak bungkus rokok yang dihisap selama seumur hidup penderita	Perhitungan20	Jumlah banyak bungkus rokok yang dihisap tiap hari dikalikan jumlah tahun merokok. Satu bungkus rokok ditentukan berjumlah 20 batang rokok	Angka banding numerik
Tingkat serum SP-D	Hasil memeriksa SP-D dari bahan serum pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Imunologi Klinik Departemen Patologi Klinik RSUP Dr. Hasan Sadikin.	Mikro-ELISA	Densitas optik sampel yang dibandingkan terhadap kurva standar (ng/mL)	Angka banding numerik

Keterangan: GOLD: *Global initiative for chronic obstructive lung disease*, PPOK: Penyakit paru obstruktif kronis, VEP1: Volume ekspirasi paksa dalam satu (1) detik, mMRC: *modified Medical Reasearch Council*, CDC: *Center for disease control and prevention*, IMT: *Indeks masa tubuh*, SPD: *surfactant protein-D*, ELISA: *Enzyme linked immunosorbent assay*.

Tabel 2. Ciri subjek penelitian

Ciri	Kelompok subjek penelitian pasien PPOK		Nilai P
	Berkebahayaan kambuhan rendah (n=31)	Berkebahayaan kambuhan tinggi (n=31)	
Jenis kelamin n(%)			1,000*
Laki-laki	22 (71)	22 (71)	
Perempuan	9 (29)	9 (29)	
Usia (tahun)			0,764**
Rerata (simpang baku)	65,6 (9,9)	66,4 (10,2)	
Min-maks	43 – 86	48 – 86	
Tahun banyak bungkus rokok			0,511***
Rerata (simpang baku)	12,1 (17,7)	16,7 (19,7)	
Min-maks	0 – 76	0 – 77	
Status merokok n(%)			0,831*
Bukan perokok	16 (51)	14 (45)	
Perokok aktif	2 (7)	3 (10)	
Mantan perokok	13 (42)	14 (45)	
Golongan PPOK n(%)			-
Golongan A	9 (29)	0	
Golongan B	22 (71)	0	
Golongan C	0	2 (6)	
Golongan D	0	29 (94)	

Keterangan: *berdasarkan uji Chi Kuadrat, **uji t-independen, *** uji Mann Whitney
(P<0,05= berbeda bermakna)

Tabel 3. Perbedaan SP-D serum antara kelompok pasien PPOK berkebahayaan kekambuhan rendah dengan yang tinggi

Tingkat serum SP-D (ng/mL)	Kelompok subjek penelitian pasien PPOK		ZM-W	Nilai P
	Berkebahayaan kambuhan rendah n=31	Berkebahayaan kambuhan tinggi n=31		
Median	10,2	20,4	2,374	0,018
Min-maks	1,8-68,4	3,36-116,4		

Keterangan: Z_{M-W}= uji Mann Whitney (P<0,05= berbeda bermakna, P<0,01= sangat bermakna. Berkebahayaan kekambuhan rendah adalah pasien PPOK golongan A dan B dan yang tinggi adalah mereka yang termasuk C serta D berdasarkan patokan GOLD tahun 2011.

Perempuan yang merokok memiliki penurunan %VEP₁ dan fungsi paru yang lebih cepat dibandingkan dengan perokok laki-laki.²² Pada penelitian ini, subjek kajian dengan tingkat serum SP-D tertinggi adalah perempuan dengan tahun banyak bungkus rokok 1,3 dan mengalami riwayat kekambuhan tiga kali dalam setahun terakhir.

Faktor bahaya utama PPOK adalah yang merokok.^{3,23} Hal tersebut sesuai dengan yang ditemukan pada penelitian ini, sebanyak 27 dari 62 orang subjek kajian (44%) adalah mantan perokok, 8% perokok aktif dan 48% adalah yang bukan. Asap rokok mengakibatkan inflamasi, gangguan keseimbangan protease dengan antiprotease, serta stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan dinding alveoli, fibrosis bronkus, hipersekresi mukus, serta sumbatan di saluran napas, sehingga menimbulkan PPOK.^{24,25}

Namun faktanya, tidak seluruh perokok berkembang menjadi PPOK. Di samping merokok, mekanisme otoimun juga berperan dalam patogenesis PPOK.²³ Lee dkk²⁶ mendapatkan bahwa perokok yang menderita PPOK memiliki jumlah pengatur limfosit T dan FOXP3 messenger RNA yang lebih sedikit dibandingkan dengan perokok sehat, sehingga menyimpulkan bahwa mekanisme yang berperan di seorang perokok untuk menjadi PPOK adalah akibat pengaturan imun yang terganggu.²³

Status merokok tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok pasien PPOK yang berkebahayaan kekambuhan rendah dengan yang tinggi. Di samping merokok, pajanan asap yang berasal dari pembakaran bahan bakar biomasa dari rumah tangga merupakan penyebab lain PPOK di negara sedang berkembang.^{23,27} Pada penelitian

ini, sebanyak 15 dari 18 orang subjek penelitian perempuan merupakan ibu rumah tangga, namun riwayat penggunaan bahan bakar minyak tanah atau kayu bakar di subjek penelitian tidak diketahui. Di samping merokok, diduga pajanan asap pembakaran bahan bakar biomasa rumah tangga serta gangguan pengaturan imun berperan dalam mempertahankan inflamasi kronis di pasien PPOK karena proses inflamasi di organ tubuh paru dan saluran napas dilaporkan tidak mengalami penyelesaian segera setelah pasien berhenti merokok.^{23,24} Median tahun banyak bungkus rokok pada penelitian ini didapatkan lebih rendah, dikarenakan subjek yang dikaji tidak dibatasi berdasarkan hal tersebut, sekitar 48% yang terlibat adalah bukan perokok.

Tingkat serum SP-D di subjek penelitian ini berkisar antara 1,8–116,4 ng/mL. Nilai terendah tingkat serum SP-D yang didapatkan pada penelitian ini tidak sesuai dengan hasil mengkaji Lomas dkk.⁷ Populasi PPOK di Inggris yang mendapatkan rentang tingkat *baseline* serum SP-D sebelum pengobatan dengan steroid antara sebanyak 77,6–143,9 ng/mL. Perbedaan penelitian ini adalah terletak di rancangan dan pemilihan subjek yang dikaji. Penelitian tersebut menggunakan rancangan kajian kohor, seluruh pasien PPOK dipantau selama 12 bulan. Subjek penelitian dikeluarkan apabila pasien mengalami kekambuhan dan mendapatkan pengobatan kortikosteroid oral atau antibiotik dalam 28 hari terakhir. Dapat pula dikenakan terhadap mereka yang mendapatkan obat kortikosteroid oral atau inhalasi selama ≥ 14 hari dalam 6 bulan terakhir. Pada penelitian ini rancangannya adalah potong lintang dan subjek diambil secara pengambilan berurutan. Subjek penelitian dikeluarkan apabila mendapatkan obat kortikosteroid dalam tiga (3) bulan terakhir. Penelitian yang dilakukan oleh Ju dkk²⁸ pada tahun 2012 di populasi pasien PPOK di Cina mendapatkan rerata tingkat serum SP-D sebesar $153,54 \pm 45,21$ ng/mL.

Hasil meneliti ini sesuai dengan yang didapat Zaky dkk²⁹ pada tahun 2014 yang melakukan penelitian terhadap pasien PPOK yang stabil untuk mengetahui peran SP-D dalam menilai tingkat keparahan PPOK. Peneliti tersebut mendapatkan tingkat serum SP-D yang lebih tinggi secara bermakna di pasien PPOK GOLD 3–4 yaitu $6,18 \pm 3,2$ ng/mL dibandingkan dengan PPOK GOLD 1–2 yang mempunyai tingkat SP-D $3,4 \pm 1,4$ ng/mL ($P=0,005$).²⁹

Beberapa orang subjek penelitian menunjukkan tingkat serum SP-D yang rendah di kajian ini. Hal tersebut dapat disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain: Heterogenitas subjek penelitian. Subjek penelitian terdiri dari pasien PPOK yang stabil dan tidak dibatasi oleh status merokok, yaitu sekitar 48%

yang bersangkutan adalah bukan perokok. Di perokok dan penderita PPOK yang merokok terjadi kerusakan struktur multimer SP-D menjadi subunit yang lebih kecil, sehingga memudahkan translokasi SP-D dengan berat molekul yang lebih kecil ke dalam peredaran yang sistemik, sehingga SP-D dapat terdeteksi lebih tinggi di serum.¹¹ Subjek penelitian tidak dibedakan berdasarkan fenotip PPOK yang diderita, yaitu fenotip emfisema atau bronkitis kronis. Menurut Sims dkk¹⁶ perbedaan fenotip tersebut dapat menimbulkan bias terhadap tingkat serum SP-D, karena dapat meningkatkan keragamannya.

Pengeluaran kesertaan tidak dilakukan terhadap penyakit komorbid yang dialami oleh subjek penelitian. Pasien dengan hipertensi, penyakit diabetes melitus dan jantung, gagal ginjal, serta hati kronis tidak dikeluarkan pada penelitian ini.

Kemungkinan keberadaan subjek penelitian menggunakan obat kortikosteroid yang tidak tercatat dalam kajian ini, terutama bagi mereka yang melakukan pemeriksaan ulang pengobatan di prasarana pelayanan selain di RSUP Dr. Hasan Sadikin. Dengan demikian riwayat pengobatan di tempat lain tersebut tidak tercatat pada penelitian ini. Pemberian kortikosteroid inhalasi selama antara 4–6 minggu dapat mengurangi inflamasi saluran napas dengan menurunkan jumlah neutrofil, limfosit dan sel pro-inflamasi di saluran napas pasien PPOK.³⁰ Obat-obatan lain seperti inhalasi tiotropium yang umumnya didapatkan oleh pasien PPOK tidak mempengaruhi petanda inflamasi.³¹

Keberadaan kerusakan epitel yang mengakibatkan sel Clara terlibat dan sel alveolus tipe II di pasien PPOK lanjut, sehingga menurunkan hasil SP-D.¹⁶ Keberadaan faktor ragam genetik di subjek penelitian. Faktor ragam genetik disebutkan memiliki peran terhadap di serum SP-D dan bahaya untuk menderita PPOK melalui perbedaan pada mekanisme modulasi sistem imun serta penyingkiran sel yang diapoptosis melalui perantaraan SP-D.³² *Surfactant protein-D* manusia disandikan oleh gen STFPD di lokus kromosom 10q21-q23.³³ Keberadaan *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) SP-D rs2245121, rs911887, rs6413520, rs721917, rs7078012 disebutkan menyebabkan seseorang rentan untuk menderita PPOK.³⁴ *Single nucleotide polymorphisms* terjadi apabila satu nukleotida (*purine* atau *pyrimidine*) di satu sekuens DNA disebarkan dengan nukleotida lain.³² Hasil meneliti Foreman dkk³⁴ di ragam Met11Thr gen STFPD (rs721917) mendapatkan tingkat serum SP-D yang rendah dan hambatan di oligomerisasi SP-D, sehingga kemampuannya dalam mengikat bakteri menurun.³⁴ Pada penelitian ini kemungkinan keberadaan ragam tersebut tidak diketahui.

Tingkat serum SP-D lebih tinggi bermakna di kelompok pasien PPOK yang berkebahayaan kekambuhan tinggi dibandingkan dengan yang rendah ($P=0,018$). Hasil meneliti tersebut sesuai dengan kajian pendahuluan yang dilakukan oleh Sin dkk³⁵ pada tahun 2007, mereka mendapatkan tingkat serum SP-D tinggi di pasien PPOK lanjut yang mengalami perburukan klinis dan peningkatan gejala sesak napas. Crouch³⁶ menyatakan bahwa SP-D memiliki peran dalam menilai patogenesis dan perkembangan PPOK. Pasien PPOK dengan tingkat serum SP-D yang tinggi memiliki kebahayaan yang menanjak pula untuk mengalami kekambuhan. Dengan demikian pemeriksaan tingkat serum SP-D diharapkan dapat meramalkan pasien PPOK yang berkebahayaan tinggi untuk mengalami kekambuhan dan akan mendapatkan manfaat dari pengobatan anti-inflamasi.⁷

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan sebagai berikut: penyakit paru obstruktif kronis adalah gangguan kesehatan yang rumit dan dipengaruhi oleh multifaktorial.²⁴ Para peneliti tidak dapat menghindari heterogenitas di subjek yang dikaji yaitu pasien PPOK yang bersangkutan ini sudah mendapatkan pengobatan, tidak dibatasi berdasarkan jenis kelamin, riwayat menderita asma, serta berstatus sebagai perokok; para peneliti tidak menapis penyakit komorbid yaitu: penyakit diabetes melitus dan kardiovaskular, gangguan fungsi hati dan ginjal di yang bersangkutan; penapisan riwayat pengobatan kortikosteroid pada penelitian ini diperoleh dari anamnesis dan rekam rawat jalan medis. Dengan demikian apabila pasien dirawat atau berobat jalan selain di RSUP Dr. Hasan Sadikin, pemberian kortikosteroid hanya diketahui berdasarkan anamnesis; rancangan penelitian secara potong lintang, subjek yang dikaji diambil secara pengambilan berurutan, sehingga penapisan riwayat kekambuhan dalam satu (1) tahun terakhir serta riwayat pengobatan kortikosteroid dalam tiga (3) bulan terakhir dilakukan berdasarkan anamnesis dan melihat data dari rekam medis saja.

SIMPULAN

Didasari penelitian ini, maka dapat diketahui bahwa *surfactant protein-D* lebih tinggi di pasien PPOK berkebahayaan kekambuhan tinggi dibandingkan dengan yang rendah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global burden of disease and risk factors. Washington, The World Bank, 2006; 69-72.
2. Croxton TL, Weinmann GG, Senior RM, Wise RA, Crapo JD, Buist AS. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop Summary. Clinical Research in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Needs and Opportunities. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 167: 1142-1149.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for The Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2013; 1-99.
4. Ban A, Ismail A, Harun R, Rahman AA, Sulung S, Mohamed AS. Impact of Clinical Pathway on Clinical Outcomes in The Management of COPD Exacerbations. BMC Pulmonary Medicine. 2012; 12: 27-40.
5. Cataluna J-JS, Rodriguez-Roisin R. Frequent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbators: How Much Real, How Much Fictitious? Informa Healthcare. 2010; 7: 276-84.
6. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005; 26: 319-38.
7. Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, Locantore NW, Miller BE, Horstman DH, et al. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. Eur Respir J. 2009; 34: 95-102.
8. Sin DD, Vestbo J. Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc. 2009; 6: 543-5.
9. Sin DD, Pahlavan PS, Man SFP. Surfactant Protein D: A Lung Specific Biomarker in COPD? Ther Adv Resp Dis. 2008; 2: 65-74.
10. Tzortzaki EG, Vlachaki E, Siafakas N. Pulmonary Surfactant. Pneumon. 2007; 20: 364-71.
11. Winkler C, Atochina-Vasserman EN, Holz O, Beers MF, Erpenbeck VJ, Krug N, et al. Comprehensive characterisation of pulmonary and serum surfactant protein D in COPD. Respir Res. 2011; 12.
12. Betsuyaku T, Kuroki Y, Nagai K. Effects of Aging and Smoking on SP-A and SP-D Levels in Bronchoalveolar Lavage Fluid. Eur Respir J. 2004; 24: 964-70.
13. Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, Nagae H, Takahashi H. Pulmonary Surfactant Protein D in Sera and Bronchoalveolar lavage fluids. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152: 1860-6.
14. Biovendor Research and Diagnostic Products. Human Surfactant Protein D Elisa, Product Data Sheet. Germany, Biovendor, 2013; 3-5.
15. Hartshorn KL, Crouch EC, White MR, Eggleton P, Tauber AI, Chang D, et al. Evidence for a Protective Role of Pulmonary Surfactant Protein D (SP-D) Against Influenza A Viruses. J Clin Invest. 1994; 94: 311-9.
16. Sims MW, Tal-Singer RM, Kierstein S, Musani AI, Beers MF, Panettieri RA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and inhaled steroids alter surfactant protein D (SP-D) levels: a cross-sectional study. Respir Res. 2008; 9: 13.
17. Duvoix A, Miranda E, Perez J, Sorensen GL, Holmskov U, Trapnell BC, et al. Evaluation of Full-length, Cleaved and Nitrosylated Serum Surfactant Protein D as Biomarkers for COPD. Journal of COPD. 2011; 8: 79-95.
18. R&D Systems. Human SPD. Quantikine ELISA insert kit. 2014
19. Centers for Disease Control and Prevention. Smoking Status. Health Topic Data Guide. Disability and Health Data System. 2013.

20. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, editors. *Modern Epidemiology*. 3rd ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008; 103-5.
21. Camp PG, O'Donnell DE, Postma DS. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Men and Women, Myths and Reality. *Am Thorac Soc*. 2009; 6: 535-8.
22. Gan WQ, Man SF, Postma DS, Camp P, Sin DD. Female smokers beyond the perimenopausal period are at increased risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systemic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2006; 7: 52.
23. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2445-54.
24. Barnes PJ. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacol Rev*. 2004; 56: 515-48.
25. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Medical Progress. *The NEJM*. 2000; 343: 279-80.
26. Lee SH, Goswami S, Grudo A. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med*. 2007; 13: 567-9.
27. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge *Bull World Health Organ*. 2000; 78: 1078-92.
28. Ju CR, Liu W, Chen RC. Serum surfactant protein D: Biomarker of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Disease Markers*. 2012; 32(5): 281-7.
29. Zaky DSE, Naiem M, Eid HA, Adawy ZR, Alraheem SE, Mohamed ZAZ. Circulating surfactant protein-D as a biomarker of severity in stable chronic obstructive pulmonary diseases. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2014; 63: 553-9.
30. Gan WQ, Man SFP, Sin DD. Effect of inhaled corticosteroids on sputum cell counts in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and a meta-analysis. *BioMed Central*. 2005; 5: 3-17.
31. Powrie DJ, Wilkinson TM, Donaldson GC. Effect of tiotropium in sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007; 30: 472-8.
32. Silveyra P, Floros J. Genetic variant associations of human SP-A and SP-D with acute and chronic lung injury. *Front Biosci*. 2012; 17: 407-29.
33. Hoover RR, Floros J. Organization of the Human SP-A and SP-D loci at 10q22-q23. Physical and Radiation Hybrid Mapping Reveal Gene Order and Orientation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1998; 18: 353-62.
34. Foreman MG, Kong X, Demeo DL, Pillai SG, Hersh CP, Bakke P, *et al*. Polymorphisms in Surfactant Protein D are Associated with COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011; 44(3): 316-22.
35. Sin DD, Leung R, Gan WQ, Man SFP. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study. *BioMed Central*. 2007; 7.
36. Crouch EC. Surfactant protein-D and Pulmonary Host Defense. *Respir Res*. 2000 ;1: 93-108.