



ISSN 0853-7704

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

- Editorial : Efusi Pleura Ganas dan Sistem TNM untuk Staging Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Versi 7, Tahun 2009
- Expression Protein p53 mutation in Non-Small-Cell Lung Carcinoma
- A Retrospective Study : Clinical and Diagnostic Characteristics in Advanced Stage of Lung Cancer Patients with Pleural Effusion in Persahabatan Hospital 2004 – 2007
- The Efficacy of Combination of Inhalation Salmeterol and Fluticasone Compare with Budesonide Inhalation to Control Moderate Persistent Asthma by The Use of Asthma Control Test as Evaluation Tool.
- Comparison of Lung Function Values in Controlled and Uncontrolled Diabetes Mellitus Patient in Persahabatan Hospital Jakarta.
- Peranan Bedah Pada Penatalaksanaan Tuberkuloma Paru

Vol. 30, No.3, Juli 2010

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

MAJALAH RESMI PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA
OFFICIAL JOURNAL OF THE INDONESIAN SOCIETY OF RESPIROLOGY

Penasehat :

Ketua umum PDPI:
Prof. Dr. Faisal Yunus, Ph.D, SpP(K)

Pemimpin Redaksi/penanggung jawab:

Dr. Mukhtar Ikhsan, Sp.P (K), MARS

Wakil Pemimpin Umum:

Dr. Agus Dwi Susanto, Sp.P

Redaktur Pelaksana :

Prof. Dr. Wiwien Heru Wiyono, Ph.D, Sp.P (K)
Dr. Pudjo Astowo, Sp.P (K)
Dr. Nunuk Sri Muktiati, Sp.P (K)
Dr. Rita Rogayah, Sp.PK (K)
Dr. Elisna Syahrudin, Ph.D, Sp.P (K)
Dr. Fajrinur, Sp.P (K)
Dr. Wahyuningsih, Sp.P
Dr. Wahyu Aniwidyaningsih, Sp.P
Dr. Erlina Burhan, Sp.P, MSc
Dr. Prasenohadi, Ph.D, Sp.P

Peer Reviewer :

Prof. DR. Dr. Muhammad Amin, Sp.P (K)
Prof. Dr. Faisal Yunus, Ph.D, Sp.P (K)
Prof. DR. Dr. Benyamin P. Margono, Sp. P (K)
Prof. Dr. Anwar Jusuf, Sp.P (K)
Prof. Dr. Tjandra Yoga Aditama, Sp.P (K), DTM & H,
DTCE, MARS
Prof.. DR. Dr. EJ. Manuhutu, MS, Sp.P (K)
Prof. Dr. Menaldi Rasmin, Sp.P (K)
Prof. Dr. Tamsil Syafiudin, Sp.P (K)
Dr. Daniati KS, Sp.P (K)
Dr. Ahmad Hudoyo, Sp.P(K)

Tata Usaha : Sri Lestari

Sirkulasi : Paidjo Wonosemito

Alamat Redaksi : Poliklinik Paru RS Persahabatan
Jl. Persahabatan Raya No.1
Rawamangun, Jakarta 13230
Telp:489-0744, 489-3536
Fax: 489-0744

Diterbitkan Oleh : Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Terbit setiap 3 bulan sekali

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

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA Akreditasi B

Sesuai SK DIKTI Nomor : 167/DIKTI/Kep/2007
Masa berlaku tgl, 7 Des 2007 -7 Des 2010

Percetakan : Mahkota Dirfan
(e) mahkotadirfan@yahoo.co.id

PENGANTAR REDAKSI

Teman Sejawat yang terhormat

Pada edisi Juli 2010 kita diingatkan akan Sistem TNM untuk Staging Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Versi 7, Tahun 2007 yang disampaikan dalam Editorial. Beberapa hasil penelitian terkait kanker paru disampaikan pada edisi kali ini. Selain itu ada penelitian tentang asma dan faal paru. Tinjauan pustaka kali ini mengenai peranan bedah pada tatalaksana tuberkuloma paru.

Redaksi senantiasa menggugah rekan-rekan sejawat untuk aktif menulis ilmiah ataupun membuat penelitian kecil, kami senantiasa menunggu kiriman tulisan ilmiah ataupun hasil penelitian tersebut

Redaksi
Agus Dwi Susanto

Petunjuk bagi Penulis

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

Petunjuk pengiriman makalah

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

Penulisan makalah

1. Makalah termasuk tabel, gambar dan daftar pustaka diketik 1,5 spasi pada kertas A4 (ukuran 21,5x28 cm), dengan jarak tepi kiri dan kanan masing-masing 2,5 cm. Halaman pertama diawali dengan judul, kemudian nama penulis dan lembaga/ instansi kerja penulis, dilanjutkan dengan isi makalah. Setiap halaman diberi nomor secara berurutan dimulai dari halaman pertama sampai dengan halaman terakhir.

2. Judul singkat dan jelas, dengan jumlah maksimal 20 kata.
3. Abstrak untuk artikel penelitian dan laporan kasus dibuat singkat dan jelas sehingga pembaca dapat memahami hal yang akan disampaikan tanpa harus membaca seluruh makalah. Abstrak dituliskan dalam bahasa Indonesia dan Inggris, maksimal 200 kata dan dalam bentuk paragraf. Setiap paragraf mengandung makna, pesan atau satu kesatuan ekspresi pikiran, dibangun atas sejumlah kalimat. Untuk artikel penelitian, abstrak harus mengandung tujuan penelitian, metode, hasil utama dan kesimpulan utama.
4. Kata kunci berupa kata-kata yang dapat membantu untuk menyusun indeks, umumnya 3-5 kata yang bersifat spesifik. Kata kunci dituliskan di bawah abstrak.
5. Makalah ditulis sesuai subjudul yang dibuat. Untuk artikel penelitian sebaiknya disusun sesuai IMRAD (Introduction/ pendahuluan, Methods/ metode, Results/ hasil dan Discussion/ diskusi), kemudian ucapan terima kasih (bila ada) dan daftar pustaka. Untuk tinjauan pustaka, secara garis besar disusun sebagai pendahuluan, isi, penutup dan daftar pustaka; dengan kerangka isi disesuaikan bergantung apa yang akan diutarakan. Untuk laporan kasus, susunannya sebagai berikut pendahuluan, latar belakang, kasus, diskusi, kesimpulan dan daftar pustaka.
6. Penulisan makalah hendaknya menggunakan bahasa Indonesia yang benar mengikuti Pedoman Umum Ejaan Bahasa Indonesia yang disempurnakan. Sedapat mungkin pakailah istilah Indonesia menurut Pedoman Umum Pembentukan Istilah. Singkatan yang digunakan dalam makalah adalah singkatan yang sudah baku.
7. Tabel diberi nomor yang sesuai urutan, dan diberi judul yang singkat. Penjelasan tabel dan singkatan yang tidak lazim yang ada dalam tabel dituliskan pada catatan kaki. Bila tabel berupa kutipan dari tabel tulisan lain yang telah dipublikasikan, maka harus dituliskan dikutip dari (nama penulis dan daftar pustaka/ nomor daftar pustaka), serta ijin tertulis dari penerbit yang bersangkutan.

8. Gambar sebaiknya dibuat secara profesional, difoto dengan cetakan yang tajam dan jelas di atas kertas kilap, hitam putih. Bila gambar berupa gambar/ grafik/ ilustrasi yang pernah dipublikasi, maka harus dituliskan dikutip dari (nama penulis dan daftar pustaka/ nomor daftar pustaka), disertai ijin tertulis dari penerbit yang bersangkutan. Setiap gambar diberi keterangan di belakangnya mengenai nomor gambar sesuai tercantum di makalah, nama/ judul gambar, nama penulis.

9. Rujukan

Banyaknya rujukan sebaiknya tidak melebihi 20 buah. Rujukan ditulis sesuai aturan Vancouver, diberi nomor urut sesuai urutan pemunculan dalam makalah. Penulisan nomor rujukan dalam makalah dituliskan rinci sesuai rujukan, dituliskan sebagai *superscript*, setelah tanda baca (titik, koma, dsb.) Cantumkan semua nama penulis, kecuali bila lebih dari enam orang, maka dituliskan sebagai berikut, enam penulis pertama diikuti oleh dkk (et al). Hindari penggunaan rujukan yang berupa abstrak atau komunikasi pribadi. Bila menggunakan rujukan yang sedang dalam proses publikasi tetapi belum terbit, maka dapat digunakan perkataan "dalam proses terbit" (in press). Pada prinsipnya cara penulisan daftar pustaka adalah sesuai yang dianjurkan oleh *International Committee of Medical Journal Editors* yaitu cara Vancouver yang direvisi tahun 1997 dan dapat dibaca di *British medical Journal volume* 314, 25 Januari 1997.

Contoh cara menuliskan rujukan :

Thompson WH, Nielson CP, Carvalia P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J respir Crit care Med* 1996; 154:407-12

Nur Aida, Yunus F, Mangunegoro H, Prasetyo S. Kecepatan hipereaktiviti bronkus pada bekas tuberkulosis paru di RSUP Persahabatan, Jakarta. *MKI* 1996: 46:535-44

Jusuf A. Kanker paru, penemuan, diagnosis dini dan pencegahan. Dalam: Yunus F, Rasmin M, Hudoyo A, Mulawarman A, Swidarmoko B, editor. *Pulmonologi Klinik*. Jakarta: Balai penerbit FKUI: 1992.p.223-33

Burlein JE, Stover CK, Offutt S, Hanson MS. Expression of foreign genes in Mycobacteria. In: Bloom BR ed. *Tuberculosis. Pathogenesis, protection and control*. Washington DC: American Society for Microbiology Press; 1994.p.239-52

National Heart, Lung and Blood Institute. *International consensus report on diagnosis and treatment of asthma*. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services; 1992

Instructions for Authors

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

Paper Submission

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

Paper Preparation

1. Paper including tables, pictures and references should be typed with 1.5 space on A4 paper (21.5 x 28 cm) with distances from left and right ends of 2.5 cm. The first page should be started with a title, followed by names of authors and their institutions and then the text. Each page should be numbered consecutively starting from the first page up to the last page.
2. The title should be brief and clear, with no more

than 20 words.

3. Abstract of research article and case report should be made short and clear, but it should be precise with enough information for the reader to understand the main points in the paper without having to read the whole article. Abstract should be written in Indonesian and English with no more than 200 words, and it is written in paragraph form. Each paragraph contains meaning, message or unified expression, built on sentences. For research article, the abstract should include objectives, methods, main findings and main conclusions.
4. Keywords that will assist indexers in cross-indexing the article, generally consists of 3-5 specific words. Keywords are written on the same page (below of) the abstract.
5. Paper should be organized under suitable headings. Scientific article should follow IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) and followed by acknowledgement and references. The literature review, in general, should be organized as introduction, the text, closing and references; with the framework of the text could be adjusted to the topic. Case report should be organized as follows: introduction, background, the case, discussion, conclusion and references.
6. Tables should be numbered consecutively and provided with a brief title. Explanation and unfamiliar abbreviations on the table should be written as footnotes. If table is copied from other published paper; it should be explained as: copied from (names of authors and number in the references), and written permission from the publisher.
7. Pictures should be made professionally, photographed with sharp and clear printing on the glossy paper, black and white. If the pictures/graph / illustration have been previously published, it should be written: copied from (names of authors and references/ number in the list of references), accompanied with written permission from the publisher. Each picture should be explained in the back regarding number of the

pictures in accordance with the text, name/title of the picture, names of authors.

8. References.

The number of references should not exceed 20. References should follow the Vancouver style, numbered consecutively in the order of their appearance in the text. Reference numbers in the text are written in details as references, written as superscript, after punctuation marks (period, comma, etc.). In references, list all names of authors, except if more than six persons, write as follows: names of the first six, followed by et al. Avoid using references as abstract or personal communication. If using references that is still in the process of publication, add "in press". Principally, references should be followed the International Committee of Medical Journal Editors, that is Vancouver style, that was revised in 1997, and could be written in British medical Journal vol. 314, 5th January 1997.

The examples of references :

Thompson WH, Nielson CP, Carvalia P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J respir Crit care Med* 1996; 154:407-12.

Francisco RC, Grimaldo ER, Rivera AB, Bautista TL, Co VM. Multidrug resistant Mycobacterium

tuberculosis; Role of the fluoroquinolones. *JAMA* 1994;10 Suppl:592-5

Burlein JE, Stover CK, Offutt S, Hanson MS. Expression of foreign genes in Mycobacteria. In: Bloom BR ed. *Tuberculosis. Pathogenesis, protection and control.* Washington DC: American Society for Microbiology Press; 1994.p.239-52.

National Heart, Lung and Blood Institute. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services; 1992.

Leshner AL. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Eng J med.* In press 1996.

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidol/EID/eid.htm>.

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

ACARA ILMIAH TAHUN 2010

| | |
|--|------------------------------|
| PIPKRA 2010 <i>Hotel Borobudur, Jakarta</i> | 12-14 Februari 2010 |
| 3rd World Asthma and COPD Forum <i>Dubai, UAE</i> | 24-27 April 2010 |
| American Thoracic Society, Annual Meeting 2010 <i>New Orleans, US</i> | 14-19 Mei 2010 |
| The 4th National Symposia Respiratory Forum <i>Aston Primera Pasteur, Bandung</i> | 28-30 Mei 2010 |
| Konferensi Kerja XII PDPI -2010 <i>Hotel Marbella-Anyer, Banten</i> | 7-10 Juli 2010 |
| ERS Annual Congress 2010 <i>Barcelona, Spanyol</i> | 18-22 September 2010 |
| The Asia Pacific Conference on Tobacco or Health (APACT 2010) <i>Sydney, Australia</i> | 6-9 Oktober 2010 |
| 2nd International Conference on Lung Health <i>Dhaka, Bangladesh</i> | 13-14 Oktober 2010 |
| The 1st Jakarta Clinical Respiratory Update <i>Shangrilla Hotel, Jakarta</i> | 23-24 Oktober 2010 |
| Pertemuan Ilmiah Paru 2010 <i>Santika Hotel Malang</i> | Oktober 2010 |
| CHEST, Annual Scientific Meeting of the ACCP 2010 <i>Vancouver, Canada</i> | 30 Oktober – 4 November 2010 |
| The 41st Union World Conference on Lung Health <i>Berlin, Germany</i> | 11-15 November 2010 |
| 15th APSR Congress <i>Manila, Philipines</i> | 22-25 November 2010 |
| RESPINA 2010 <i>Hotel Borobudur, Jakarta</i> | 2-4 Desember 2010 |

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

MAJALAH RESMI PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA
OFFICIAL JOURNAL OF THE INDONESIAN SOCIETY OF RESPIROLOGY

DAFTAR ISI

VOLUME 30, NOMOR 3 JULI 2010

1. Editorial : Efusi Pleura Ganas dan Sistem TNM untuk Staging Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Versi 7, Tahun 2009
Elisna Syahrudin
2. Expression Protein p53 mutation in Non-Small-Cell Lung Carcinoma
Arif R Hanafi
Elisna Syahrudin
Ahmad Hudoyo
Heriawati Hidayat
Evelin Suzanna
3. A Retrospective Study : Clinical and Diagnostic Characteristics in Advanced Stage of Lung Cancer Patients with Pleural Effusion in Persahabatan Hospital 2004 – 2007
Elisna Syahrudin
Avisseña D Pratama
Nirwan Arief.
4. The Efficacy of Combination of Inhalation Salmeterol and Fluticasone Compare with Budesonide Inhalation to Control Moderate Persistent Asthma by The Use of Asthma Control Test as Evaluation Tool.
Nur Ahmad Tabri
Megantara Supriyadi
Faisal Yunus
Wiwien Heru Wiyono
5. Comparison of Lung Function Values in Controlled and Uncontrolled Diabetes Mellitus Patient in Persahabatan Hospital Jakarta.
Abdul Malik
Faisal Yunus
Fachrial Harahap
Rochismandoko
6. Peranan Bedah Pada Penatalaksanaan Tuberkuloma Paru
Muhammad Fachri
Prasenohadi

EDITORIAL

Efusi Pleura Ganas dan Sistem TNM untuk Staging Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Versi 7, UICC 2009

Rongga pleura dalam keadaan normal berisi sekitar 10 – 20 ml efusi yang berfungsi dalam proses pernapasan.¹ Akumulasi efusi melebihi volume normal dapat menimbulkan gangguan, memberikan gejala klinis dan terdeteksi pada pemeriksaan klinis dan radiologis disebut dengan efusi pleura. Volume efusi dan penyebab terjadinya efusi pleura sangat mempengaruhi klinis pasien. Berdasarkan volume efusi dari foto toraks PA efusi pleura dibagi atas ringan (*light*), sedang (*moderate*), berat (*larger*) atau masif (memenuhi satu hemitoraks), meskipun pembagian berdasarkan foto toraks itu dapat saja tidak berkorelasi dengan berat ringannya klinis terutama jika volume efusi > 500 ml. Pembagian lebih sederhana dilakukan dengan membagi efusi pleura atas dua kelompok yaitu kelompok *non-larger* (*slight* dan *moderate*) jika volume efusi kurang dari dua pertiga hemitoraks dan kelompok *larger* (*larger* dan *masif*) jika volume efusi melebihi dua pertiga hemitoraks dan lebih sering disebutkan dengan istilah efusi pleura masif.² Sebuah jurnal melaporkan hasil penelitian bahwa etiologi dan karakteristik efusi pleura berat dan masif sama, sehingga pembagian kelompok efusi pleura *non-large* (*non-masif*) dan *large* (*masif*) lebih mempermudah penatalaksanaan.^{3,4}

Akumulasi efusi yang melebihi normal itu dapat disebabkan oleh produksi berlebihan dan atau penurunan resorpsi oleh berbagai sebab di pleura, paru maupun penyebab lain.^{1,2} Hasil pengamatan selama 3 tahun terhadap pasien dengan efusi pleura di RS Persahabatan pada tahun 1994-1997 didapatkan 52,4% (120 dari 229) pasien dengan efusi pleura disebabkan keganasan.⁵ Efusi pleura pada keganasan disebut dengan efusi pleura ganas (EPG) dan dapat disebabkan oleh hampir semua jenis keganasan namun hampir sepertiganya disebabkan oleh kanker paru.³⁻⁶ Dengan meningkatnya jumlah pasien kanker paru di RS Persahabatan maka jumlah penderita dengan efusi pleura juga bertambah. Jumlah pasien dengan dugaan kanker paru yang tercatat atau berdasarkan rekam medik di RS Persahabatan Jakarta selama tahun 2004-2007 sebanyak 573 pasien. Berdasarkan ada tidaknya efusi pleura maka dari 535 didapat 368 (68,8%) pasien tanpa efusi pleura dan 167 (31,2%) dengan efusi pleura.⁷ Efusi pleura dapat menjadi

penyulit dalam penatalaksanaan kanker paru karena cenderung masif seperti yang ditunjukkan pada data divisi onkologi toraks, Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI-RS Persahabatan. Efusi pleura masif menjadi penyulit terbesar yaitu 40% diikuti dengan sindrom vena kava superior 31% dan batuk darah masif 10%.⁸

Ada atau tidaknya EPG menjadi faktor yang paling menonjol pada perubahan sistem TNM pada penstagingan kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK). Berdasarkan ketentuan penstagingan kanker tahun dengan sistem TNM versi 6 tahun 1997 yang lalu efusi pleura ganas ditentukan sebagai T4 dalam sistem TNM dan didiagnosis dengan stage IIIB (T4 Nx Mx).⁹ Pada sistem TNM versi 7 UICC 2009 efusi pleura ganas bukan lagi berkaitan dengan tumor (T) tetapi masuk dalam kategori metastasis (M). Keberadaan efusi pleura sama dengan keberadaan nodul metastasis paru kontralateral yaitu M1a.¹⁰ Hal itu menunjukkan bahwa efusi pleura menjadi salah satu faktor prognosis untuk kanker paru karena semakin tinggi stage penyakit akan semakin pendek masa tahan hidup penderita.¹¹

Tabel 1. Sistem TNM Kanker Paru Internasional Association For The Study Of Lung Cancer (IASLC) Versi 7, tahun 2007.

| | |
|-----|---|
| Tx | hanya ditemukan kepositifan dari sitologi sputum |
| T1 | ukuran tumor ≤ 3 cm |
| T1a | ukuran tumor ≤ 2 cm |
| T1b | ukuran tumor > 2-3 cm |
| T2 | tumor / lesi ≥ dari karina, invasi ke pleura viseralis, atelektasis sebagian |
| T2a | ukuran tumor > 3-5cm |
| T2b | ukuran tumor > 5-7 cm |
| T3 | ukuran tumor > 7 cm, invasi ke dinding dada, diafragma, pleura mediastinal, jarak < 2 cm dari karina, atelektasis total, lebih dari 1 nodul dalam 1 lobus |
| T4 | invasi ke mediastinum, jantung, pembuluh darah besar, karina, trakea, oesofagus, vetebra atau nodul lain pada lobus berbeda ipsilateral |
| N1 | kgb peribronchial (#) ipsilateral, kgb hilus (# 10,11) ipsilateral |
| N2 | kgb subkarina (# 7), kgb mediastinal (# 4,6) ipsilateral |
| N3 | kgb peribronchial, hilar mediastinal kontralateral, kgb supraclavicular, kgb sclene |
| M1 | metastasis jauh |
| M1a | nodul lain pada paru kontralateral, nodul di pleura, efusi pleura ganas, efusi pericard |
| M1b | metastasis jauh |

Tabel 2. Pembagian Staging Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) dari Internasional Association For The Study Of Lung Cancer (IASLC) Versi 7, tahun 2007

| | T | N | M |
|-----------|--------------|------------|----|
| Occult Ca | Tx | N0 | M0 |
| Stage 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stage 1a | T1a,b | N0 | M0 |
| Stage 1b | T2a | N0 | M0 |
| Stage 2a | T2b | N0 | M0 |
| | T1a,b | N1 | M0 |
| | T2a | N1 | M0 |
| Stage 2b | T2b | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Stage 3a | T1a,b, T2a,b | N2 | M0 |
| | T3 | N1, N2 | M0 |
| | T4 | N0, N1 | M0 |
| Stage 3b | T4 | N2 | M0 |
| | Sebarang T | N3 | M0 |
| Stage 4 | Sebarang T | Sebarang N | M1 |

DAFTAR PUSTAKA

1. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1987-2001.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Kanker paru. Kanker paru karsinoma bukan sel kecil. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. PDPI, Jakarta. 2010.
3. Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. *Chest* 2003; 124: 978–83.
4. Mangunnegoro H. Masalah efusi pleura di Indonesia. *J Respir Indo* 1998; 18: 48-50.
5. Antoy VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, et al. Management of pleural effusions. *Eur Respir J* 2001; 18: 402-19.

6. Light RW. Pleural effusion. *N Engl J Med* 2002; 346: 1971-7.
7. Syahrudin E, Pratama AD, Arief N. A retrospecive study: clinical and diagnostic characteristics in advanced stage of lung cancer patients with pleural effusion in persahabatan hospital 2004 – 2007. *J Respir Indo* 2010; 30 : 3.p.
8. Divisi of Thoracic Oncology Onkologi. Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, faculty of medicine, university of indonesia. Available from URL: <http://www.kankerparu.org>
9. Jusuf A, Haryanto A, Syahrudin E, Endardjo S, Mudjiantoro S, Sutantio N kanker Paru Jenis karsinoma Bukan Sel Kecil. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil di Indonesia., ed. Anwar J, Syahrudin E. PDPI&POI, Jakarta. 2005
10. Goldstarw P, Asamura H, Bunn P, Crowley J, Jett J, Rami-Porta R, et al. 7th edition on TNM for lung and pleural tumours. In: Staging manual in thoracic Oncology. International Association for the Study of Lung Cancer. Ed. Golstraw P. Editorial Rx Press. Orange Park, 2009.
11. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura h, nakayama H. implication of staging in lung cancer. *Chest* 1997; 112(4 suppl): 245S-8S.

Elisna Syahrudin

Divisi Onkologi Toraks
Departemen Pulmonologi dan ilmu
Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran ,
Universitas Indonesia –
Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta

Expression Protein p53 mutation in Non-Small-Cell Lung Carcinoma

Arif R Hanafi *, Elisna Syahrudin *, Ahmad Hudoyo *, Heriawati Hidayat **, Evelin Suzanna ***

* Departement of Pulmonology and Respiratory Medicine Faculty of Medicine University of Indonesia Persahabatan Hospital Jakarta Indonesia

** Instalation of Pathollogy Anatomy Persahabatan Hospital Jakarta Indonesia

*** Instalation of Pathollogy Anatomy Dharmais Hospital Jakarta Indonesia

ABSTRACT

Introduction. The tumor supressor gen p53 mutation encodes a protein that inhibits programmed cell death (apoptosis). The protein is expressed in basal cells in normal human epithelium, but no data are available on the frequency or clinical importance of its expression in carcinoma. We studied p53 mutation protein expression in post surgery tissues of patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) and evaluated the correlation between protein expressions with prognosis of diseases.

Methods. We have performed a retrospective study using 43 parafin block samples of NSCLC patients who were underwent surgery in Persahabatan Hospital during 1997 to 2008. The p53 mutation protein expression were analyzed by immunohystochemical method using a monoclonal antibody specific for p53 mutation protein. The possibility that p53 mutation expression correlated with survival was investigated with the log-rank test Kaplan Meier.

Results. Patients characteristic we found male 25/43 (58,1%) female 18/43 (41,9%) with mean age 56,19 ± 8,3 y.o and mostly age 40 to 60 y.o 33/43 (76,7%). Number of smoker patiens were 31/43 (72,1%) We also detected p53 mutation protein in 16/43 (37,2%) in NSCLC tissues. Regarding histopatology types were 9/18 (50%) in squamous-cell carcinomas and 7/25 (28%) in adenocarcinomas. The corellation between positive p53 mutation protein expressions with pathological staging was significant p 0,004, according to T status T1-T2 62,5% and T3-T4 23,8% have had positive p53 mutation protein. Favorable prognostic significance of p53 mutation in patients with NSCLC stage I – II, patients in the positive p53 mutataion survived longer than those in negative with respective median survival durations 28 and 18 months p 0,019. Adenocarcinomas type with p53 mutation median survival 11 months compared with squamous-cell carcinomas 14 months.

Conclusion. Gene p53 mutation protein found in NSCLC tissues and seems to have role in early stage of lung carcinogenesis. Prognostic significance in stage I – II.

Keywords : p53 mutation protein, apoptosis, immunohystochemia, NSCLC, prognosis.

Kanker paru merupakan sebab utama kasus keganasan rongga toraks terbanyak di RS Persahabatan dengan prognosis penyakit yang buruk. Hal itu terjadi karena umumnya pasien datang dengan penyakit telah berada pada stage lanjut. Prognosis penyakit biasanya menggunakan jenis sel kanker dan stage penyakit.^{1,2} Kemampuan parameter prognostik memprediksi masa tahan hidup kanker paru stage awal lebih penting karena informasi ini bermanfaat dalam menilai target terapi bagi pasien.^{3,4} Penelitian kanker saat ini dapat memprediksi prognosis pasien dan respons terapi dapat diperbaiki melalui kombinasi variabel klinis standar seperti ukuran massa tumor, diferensiasi (stage) dengan karakteristik biokimia tumor (genetic intrinsic). Karakteristik didefinisikan sebagai evaluasi ekspresi gen (Notherm blot, PCR) atau protein (teknik

imunoblot, imunohistokimia).⁵

Lebih dari setengah keganasan pada manusia terdapat abnormalitas gen supresor tumor p53. Efektiviti protein gen p53 dalam *cell-cycle arrest* yaitu dapat menginduksi jalur apoptosis melalui induksi *Bax*. Peran protein gen p53 yang bermutasi dalam patogenesis karsinoma paru manusia telah ditegakkan tetapi masih ada kontroversi apakah kehadiran protein gen p53 mutasi atau ekspresi protein yang berlebihan ini mempengaruhi masa tahan hidup pasien. Kontroversi terjadi mungkin disebabkan oleh perbedaan metodologi dalam pemeriksaan p53, analisis gen atau pewarnaan imunohistokomia. Sebagian besar penelitian terfokus pada ekspresi protein gen p53, sementara itu perlu juga dievaluasi mutasi protein gen p53 spesifik lainnya, hal ini karena *wild-type* p53

mempunyai waktu paruh sangat singkat dan sering tidak tervisualisasi oleh *immunostaining* sel normal, sebaliknya beberapa protein gen p53 yang bermutasi memperpanjang waktu paruhnya sehingga tervisualisasi teknik pewarnaan.^{6,7}

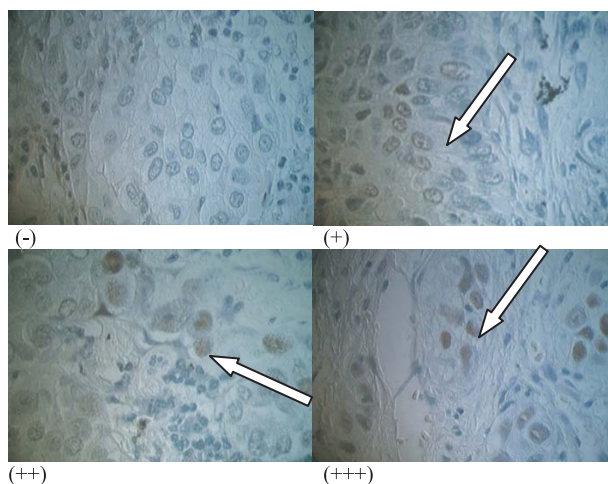
Apoptosis atau program kematian sel dalam keadaan normal dikendalikan secara genetik, dipengaruhi organogenesis jaringan homeostasis dan diperbaiki sistem imun untuk menyingkirkan zat reaktif. Apoptosis berhubungan dengan proliferasi selular dan dipicu hilangnya kontrol siklus sel hasil aktivasi onkogen yang menyebabkan transformasi sel.⁸ Apoptosis bermanfaat sebagai mekanisme pertahanan untuk melawan pertumbuhan tumor. Sel apoptosis dikenal melalui perubahan morfologi stereotipikal sel.⁹ Tujuan penelitian memahami peran apoptosis karsinogenesis kanker paru, mendapatkan data ekspresi protein gen p53 yang bermutasi sebagai faktor antiapoptosis, mengetahui hubungannya dengan histologi, staging dan prognosis.

METODOLOGI

Penelitian dasar dengan desain potong lintang deskriptif mendeteksi tingkat ekspresi protein gen p53 yang bermutasi pada blok parafin jaringan kanker paru. Penelitian dilaksanakan di Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi – RS Persahabatan Jakarta, mulai 1 Oktober 2007 sampai 31 Juli 2008. Populasi penderita kanker paru RS Persahabatan dari tahun 1997 sampai dengan bulan Juli 2008 telah ditegakkan diagnosis cito / histologis kanker dan staging penyakit. Subjek adalah penderita kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) yang menjalani pembedahan. Setiap subjek memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil spesimen blok parafinnya sebagai sampel. Semua sediaan blok parafin jaringan kanker paru di Instalasi Patologi Anatomi RS Persahabatan dari tahun 1997 sampai dengan bulan Juli tahun 2008 didata kemudian dilihat kelengkapan diagnosis rekam medisnya. Besar sampel ditentukan berdasarkan statistik prevalensi ekspresi protein gen p53 yang bermutasi pada KPKBSK 60%,⁶ derajat ketepatan yang digunakan (10%), jumlah sampel yang didapat setelah dihitung faktor koreksinya dibulatkan menjadi 37.

Teknik imunohistokimia digunakan untuk menilai ekspresi protein gen p53 yang bermutasi pada sediaan blok parafin dengan kit komersil *antimouse monoclonal antibody* p53 DO-7 (Novocastra®) gambar 1. Pemeriksaan imunohistokimia jaringan blok parafin dideparafinisasi dengan larutan *xylene* dan alkohol secara bertahap.

Karakteristik secara deskriptif univariat. Variabel numerik distribusinya normal dianalisis uji ANOVA, jika tidak normal dengan uji Kruskal Wallis. Variabel katagori yang memenuhi syarat dianalisis dengan uji χ^2 , jika tidak uji Kolmogorov Smirnov. Kalkulasi dan uji statistik ini menggunakan program SPSS 16. Analisis kesintasan Kaplan Meier. Perbedaan bermakna secara statistik nilai $p < 0,05$.



Gambar 1.

Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dengan pulasan imunohistokimia (tanda panah) adalah inti sel yang terpulsa imunohistokimia (+).

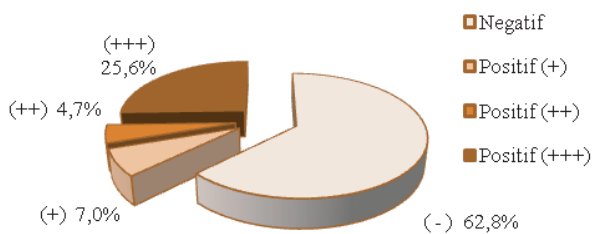
HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Karakteristik pasien

| Karakteristik | N | % | |
|------------------|------------------------|----|------|
| Jenis kelamin | Laki – laki | 30 | 69,8 |
| | Perempuan | 13 | 30,2 |
| Rerata umur | 56,19 ± 8,33 | | |
| Kelompok umur | < 40 tahun | 3 | 7 |
| | 40 – 65 tahun | 33 | 76,7 |
| | > 65 tahun | 7 | 16,3 |
| Riwayat merokok | Tidak | 12 | 27,9 |
| | Ya | 31 | 72,1 |
| | IB ringan | 4 | 9,3 |
| Jenis sel kanker | IB sedang | 16 | 37,2 |
| | IB berat | 11 | 25,6 |
| | Adenokarsinoma | 25 | 58,1 |
| Status T | Karsinoma sel skuamosa | 18 | 41,9 |
| | T1 | 5 | 11,6 |
| Status N | T2 | 11 | 25,6 |
| | T3 | 21 | 48,8 |
| | T4 | 6 | 14 |
| Status M | N0 | 17 | 39,5 |
| | N1 | 10 | 23,3 |
| | N2 | 16 | 37,2 |
| Stage | M0 | 40 | 93 |
| | M1 | 3 | 7 |
| Stage | I A | 4 | 9,3 |
| | I B | 3 | 7 |
| | II A | 1 | 2,3 |
| | II B | 13 | 30,2 |
| | III A | 14 | 32,6 |
| | III B | 4 | 9,3 |
| | IV | 4 | 9,3 |

Hasil pemeriksaan imunohistokimia

Ekspresi gen p53 yang bermutasi pada blok parafin KPKBSK dengan menggunakan imunohistokimia didapatkan 27 pasien (62,8%) negatif sedangkan 16 pasien (37,2%) positif dengan sebaran 3 positif 1 (7,0%), 2 positif 2 (4,7%) dan 11 pasien 3 (25,6%) (gambar 2).



Gambar 2. Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi pada KPCKBSK

Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap jenis kelamin

Jenis kelamin laki – laki dan perempuan dihubungkan dengan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi didapatkan laki – laki dengan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 19 dari 30 pasien (63,3%), positif 11 dari 30 pasien (36,7%) terdiri dari (+) 2 pasien, (++) 1 pasien dan (+++) 8 pasien, perempuan dengan ekspresi gen p53 yang bermutasi negatif 8 dari 13 pasien (61,5%), positif 5 dari 13 pasien (38,5%) terdiri dari (+) 1 pasien, (++) 1 pasien dan (+++) 3 pasien. Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dengan hasil positif terhadap jenis kelamin laki – laki 11 dari 30 pasien (36,7%) hampir sama dengan perempuan 5 dari 31 pasien (38,5%) didapat $p = 0,933$ tidak bermakna (tabel 2).

Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap kelompok umur

Kelompok umur dihubungkan dengan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi didapatkan kelompok umur kurang dari 40 tahun ekspresi protein gen p53 negatif 2 dari 3 pasien (66,7%) dan positif 1 dari 3 pasien (33,3%) yang hanya (+++) 1 pasien, kelompok umur antara 40 – 65 tahun ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 21 dari 33 pasien (63,7%) dan positif 12 dari 33 pasien (36,3%) terdiri dari (+) 3 pasien, (++) 2 pasien dan (+++) 7 pasien, kelompok umur lebih dari 65 tahun ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 4 dari 7 pasien (57,1%) dan positif 3 dari 7 pasien (42,9%) yang hanya (+++) 3 pasien. Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dengan hasil positif terhadap kelompok umur lebih dari 65 tahun 3 dari 7 pasien (42,9%) lebih tinggi dibandingkan kelompok umur antara 40 – 65 tahun 12 dari 33 pasien (36,3%) dan umur kurang dari 40 tahun 1 dari 3 pasien (33,3%) didapatkan $p = 0,718$ tidak bermakna (tabel 2).

Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap riwayat merokok

Ada tidaknya riwayat merokok dihubungkan dengan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi didapatkan pasien riwayat tidak merokok ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 8 dari 12 pasien (66,7%) dan positif 4 dari 12 pasien (33,3%) terdiri dari (+) 1 pasien, (+++) 3 pasien. Pasien riwayat merokok ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 19 dari 31 pasien (61,2%) dan positif 12 dari 31 pasien (38,8%). Pasien riwayat merokok dibagi menjadi IB ringan, IB sedang dan IB berat. Pasien dengan IB ringan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 2 dari 4 pasien (50%) dan positif 2 dari 4 pasien (50%) terdiri dari (++) 1 pasien, (+++) 1 pasien. Pasien dengan IB sedang ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 8 dari 16 pasien (50%) dan positif 8 dari 16 pasien (50%) terdiri dari (+) 1 pasien, (++) 1 pasien, (+++) 6 pasien. Pasien dengan IB berat ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 9 dari 11 pasien (81,8%) dan positif 2 dari 11 pasien (18,2%) terdiri dari (+) 1 pasien, (+++) 1 pasien. Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dengan hasil positif terhadap riwayat tidak merokok 4 dari 12 pasien (33,3%) sedangkan riwayat merokok lebih tinggi yaitu 12 dari 31 pasien (38,8%) $p = 0,499$ tidak bermakna (tabel 2).

Tabel 2. Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap karakteristik klinis

| Karakteristik klinis | Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi | | | | | Total (%) | p |
|------------------------|---|-------------|---------|----------|---------|-----------|-------|
| | Negatif (%) | Positif (%) | (+) (%) | (++) (%) | (+++) | | |
| Jenis kelamin | | | | | | | |
| Laki – laki | 19(63,3) | 11(36,7) | 2(6,7) | 1(3,3) | 8(26,7) | 30(69,8) | 0,933 |
| Perempuan | 8(61,5) | 5(38,5) | 1(7,7) | 1(7,7) | 3(23,1) | 13(30,2) | |
| Kelompok umur | | | | | | | |
| < 40 tahun | 2(66,7) | 1(33,3) | 0 | 0 | 1(33,3) | 3(6,9) | 0,718 |
| 40-65 tahun | 21(63,6) | 12(36,3) | 3(9) | 2(6) | 7(21,2) | 33(76,7) | |
| > 65 tahun | 4(57,1) | 3(42,9) | 0 | 0 | 3(42,9) | 7(16,3) | |
| Riwayat merokok | | | | | | | |
| Tidak | 8(66,7) | 4(33,3) | 1(8,3) | 0 | 3(25,0) | 12(27,9) | 0,499 |
| Ya | 19(61,2) | 12(38,8) | 2(6,5) | 2(6,5) | 8(25,8) | 31(72,1) | |
| Ringan | 2(50,0) | 2(50) | 0 | 1(25,0) | 1(25,0) | 4(9,3) | |
| Sedang | 8(50,0) | 8(50) | 1(6,25) | 1(6,25) | 6(37,5) | 16(37,2) | |
| Berat | 9(81,8) | 2(18,2) | 1(9,1) | 0 | 1(9,1) | 11(25,6) | |

Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap jenis sel kanker

Jenis sel kanker dihubungkan dengan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi didapatkan jenis adenokarsinoma ekspresi protein gen p53 negatif 18 dari 25 pasien (72%) dan positif 7 dari 25 pasien (28%) terdiri dari (++) 1 pasien, (+++) 6 pasien. Jenis karsinoma sel skuamosa ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 9 dari 18 pasien (50%)

dan positif 9 dari 18 pasien (50%) terdiri dari (+) 3 pasien, (++) 1 pasien dan (+++) 5 pasien. Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dengan hasil positif lebih banyak didapatkan pada jenis karsinoma sel skuamosa 9 dari 18 pasien (50%) dibandingkan jenis adenokarsinoma hanya 7 dari 25 pasien (28%). Hubungan ekspresi protein gen yang bermutasi terhadap jenis sel kanker didapatkan $p = 0,104$ tidak bermakna (tabel 3).

Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap status T

Status T dihubungkan dengan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi didapatkan status T1 ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 2 dari 5 pasien (40%) dan positif 3 dari 5 pasien (60%) terdiri dari positif (+++) 3 pasien. Status T2 ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 4 dari 11 pasien (36,3%) dan positif 7 dari 11 pasien (63,7%) terdiri dari positif (+) 1 pasien, positif (+++) 6 pasien. Status T3 ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 16 dari 21 pasien (76,2%) dan positif 5 dari 21 pasien (23,8%) terdiri dari positif (+) 2 pasien, positif (++) 1 pasien, positif (+++) 2 pasien. Status T4 ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 5 dari 6 pasien (83,3%) dan positif 1 dari 6 pasien (16,7%) terdiri dari positif (++) 1 pasien. Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap status T didapatkan $p = 0,042$ bermakna. Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dengan hasil positif pada kombinasi status T1-T2 didapatkan 10 dari 16 pasien (62,5%) dibandingkan kombinasi status T3-T4 didapatkan hanya 6 dari 27 pasien (22,2%) didapatkan $p = 0,004$ bermakna. (tabel 3)

Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap status N

Status N dihubungkan dengan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi didapatkan N0 ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 10 dari 17 pasien (58,8%) dan positif 7 dari 17 pasien (41,2%) terdiri dari (+) 1 pasien, (++) 1 pasien, (+++) 5 pasien. N1 ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 6 dari 10 pasien (60%) dan positif 4 dari 10 pasien (40%) terdiri dari (+) 1 pasien, (+++) 3 pasien. N2 ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 11 dari 16 pasien (68,8%) dan positif 5 dari 16 pasien (31,2%) terdiri dari (+) 1 pasien, (++) 1 pasien, (+++) 3 pasien. Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif pada status N0 lebih besar 7 dari 17 pasien

(41,2%) dibandingkan N1 4 dari 10 pasien (40%) dan N2 5 dari 16 pasien (31,2%). Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap status N didapatkan $p = 0,714$ tidak bermakna (tabel 3).

Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap status M

Status M dihubungkan dengan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi didapatkan M0 ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 24 dari 40 pasien (60%) dan positif 16 dari 40 pasien (40%) terdiri dari (+) 3 pasien, (++) 2 pasien, (+++) 11 pasien. M1 ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 3 dari 3 pasien (100%) dan tidak ada yang positif. Ekspresi protein p53 yang bermutasi positif hanya didapatkan pada status M0 saja sebanyak 16 dari 40 pasien (40%). Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap status M didapatkan $p = 0,403$ tidak bermakna (tabel 3).

Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap stage patologi

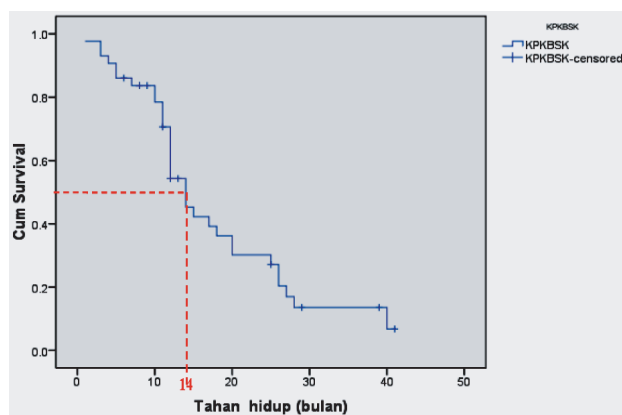
Stage patologi dihubungkan dengan ekspresi protein gen p53 didapatkan stage IA ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 2 dari 4 pasien (50%) dan positif 2 dari 4 pasien (50%) terdiri dari (+++) 1 pasien. Stage IB ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 1 dari 3 pasien (33,3%) dan positif 2 dari 3 pasien (66,7%) terdiri dari (+++) 2 pasien. Stage IIA ekspresi protein gen p53 yang bermutasi tidak ada yang negatif dan positif 1 dari 1 pasien (100%) terdiri dari (+++) 1 pasien. Stage IIB ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 8 dari 13 pasien (61,5%) dan positif 5 dari 13 pasien (38,5%) terdiri dari (+) 1 pasien, (++) 1 pasien, (+++) 3 pasien. Stage IIIA ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 9 dari 14 pasien (64,3%) dan positif 5 dari 14 pasien (35,7%) terdiri dari (+) 2 pasien, (+++) 3 pasien. Stage IIIB ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 3 dari 4 pasien (75%) dan positif 1 dari 4 pasien (25%) terdiri dari (++) 1 pasien. Stage IV ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif 4 dari 4 pasien (100%) dan tidak ada yang positif. Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif lebih besar pada stage patologi I – II yaitu 10 dari 21 pasien (47,6%) dibandingkan stage patologi III – IV hanya 6 dari 22 pasien (27,3%). Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap stage patologi didapat $p = 0,475$ tidak bermakna (tabel 3).

MASA TENGAH TAHAN HIDUP DAN ANGKA TAHAN HIDUP 1 TAHUN

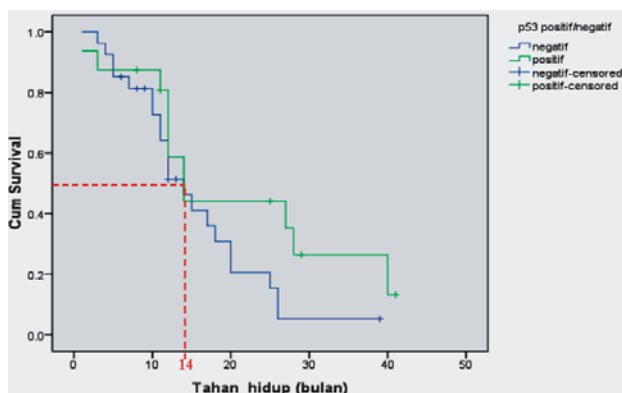
Analisis Kaplan Meler digunakan untuk menilai masa tengah tahan hidup (MTTH) dan angka tahan hidup (ATH) 1 tahun berbagai variabel klinis, pengobatan, variabel patologi dan hubungannya dengan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi. Secara keseluruhan pasien KPKBSK yang layak dibedah didapatkan MTTH 14 bulan dengan rentang 11 sampai 16 bulan, ATH 60,5% yaitu 26 dari 43 pasien (gambar 3). Analisis tahan hidup terhadap ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif atau positif didapatkan *log rank test* nilai p 0,097 (gambar 4) ATH ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif didapatkan 11 dari 16 pasien 68,8% dibandingkan negatif 15 dari 27 pasien hanya 55,6%. Analisis tahan hidup terhadap ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif rendah dan tinggi didapatkan MTTH 14 bulan *log rank test* nilai p=0,235 ATH ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif (+) didapatkan 3 dari 3 pasien 100%, positif (++) 1 dari 2 pasien 50% dan positif (+++) didapatkan 7 dari 11 pasien 63,6%. Analisis tahan hidup terhadap ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap KPKBSK stage I – II pada 21 kasus didapatkan *log rank test* nilai p=0,019 bermakna *power* 32,74% (gambar 5) ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif MTTH 18 bulan ATH 54,5% sedangkan positif MTTH 28 bulan ATH 60%. Analisis tahan hidup terhadap ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap KPKBSK jenis sel kanker adenokarsinoma pada 25 kasus didapatkan *log rank test* nilai p=0,000 bermakna *power* 34,34% (gambar 6), ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif MTTH 11 bulan ATH 33,3% sedangkan positif MTTH 11 bulan ATH 28,6%. Analisis tahan hidup terhadap ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap KPKBSK jenis sel kanker karsinoma sel skuamosa pada 18 kasus didapatkan *log rank test* nilai p=0,120 tidak bermakna, ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif MTTH 14 bulan ATH 55,6% dan positif MTTH 14 bulan ATH 66,7%.

Tabel 3. Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap karakteristik histopatologi

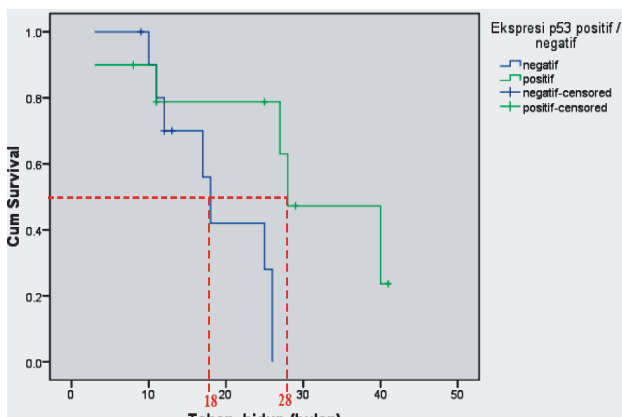
| Karakteristik histopatologi | Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi | | | | | Total (%) | p |
|-----------------------------|---|-------------|---------|----------|----------|-----------|-------|
| | Negatif (%) | Positif (%) | (+) (%) | (++) (%) | (+++) | | |
| Jenis sel kanker | | | | | | | |
| Adenokarsinoma | 18(72,0) | 7(28) | 0 | 1(4,0) | 6(24,0) | 25(58,1) | 0,104 |
| Karsinoma sel skuamosa | 9(50,0) | 9(50) | 3(16,6) | 1(5,6) | 5(27,8) | 18(41,9) | |
| T status | | | | | | | |
| T1* | 2(40,0) | 3(60) | 0 | 0 | 3(60,0) | 5(11,6) | 0,042 |
| T2* | 4(36,3) | 7(63,7) | 1(9,1) | 0 | 6(54,6) | 11(25,6) | */** |
| T3** | 16(76,2) | 5(23,8) | 2(9,5) | 1(4,8) | 2(9,5) | 21(48,9) | 0,004 |
| T4** | 5(83,3) | 1(16,7) | 0 | 1(16,7) | 0 | 6(13,9) | |
| N status | | | | | | | |
| N0 | 10(58,8) | 7(41,2) | 1(5,9) | 1(5,9) | 5(29,4) | 17(39,5) | 0,714 |
| N1 | 6(60,0) | 4(40) | 1(10,0) | 0 | 3(30,0) | 10(23,3) | |
| N2 | 11(68,8) | 5(31,2) | 1(6,3) | 1(6,3) | 3(18,7) | 16(37,2) | |
| M status | | | | | | | |
| M0 | 24(60,0) | 16(40) | 3(7,5) | 2(5,0) | 11(27,5) | 40(93,0) | 0,403 |
| M1 | 3(100) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3(6,9) | |
| Stage | | | | | | | |
| IA | 2(50,0) | 2(50) | 0 | 0 | 2(50,0) | 4(9,3) | 0,475 |
| IB | 1(33,3) | 2(66,7) | 0 | 0 | 2(66,7) | 3(6,9) | |
| IIA | 0 | 5(100) | 0 | 0 | 1(100) | 1(2,3) | |
| IIB | 8(61,5) | 5(38,5) | 1(7,7) | 1(7,7) | 3(23,1) | 13(30,2) | |
| IIIA | 9(64,3) | 5(35,7) | 2(14,3) | 0 | 3(21,4) | 14(32,6) | |
| IIIB | 3(75,0) | 1(25,0) | 0 | 1(25,0) | 0 | 4(9,3) | |
| IV | 4(100) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4(9,3) | |



Gambar 3. Kurva tahan hidup pasien KPKBSK yang layak dibedah dengan MTTH 14 bulan.

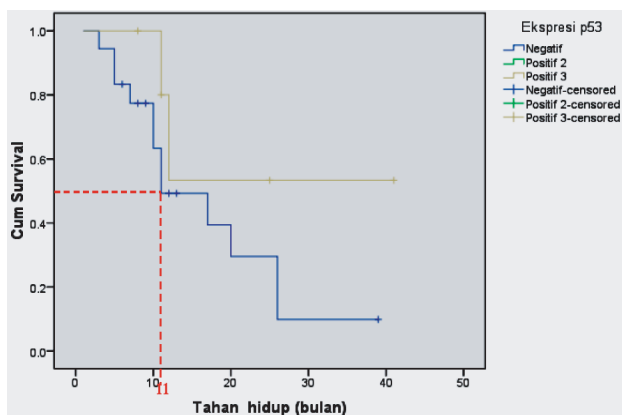


Gambar 4. Kurva tahan hidup pasien KPKBSK yang layak dibedah dengan ekspresi protein gen p53 negatif / positif, *log rank test* p = 0,097



Gambar 5.

Kurva tahan hidup pasien KPKBSK yang layak dibedah 21 kasus KPKBSK stage awal I – II dengan ekspresi protein gen p53, log rank test $p = 0,019$ bermakna power 32,74%.



Gambar 6.

Kurva tahan hidup pasien KPKBSK yang layak dibedah 25 kasus KPKBSK jenis sel kanker adenokarsinoma dengan ekspresi protein gen p53, log rank test $p = 0,000$ bermakna power 34,34%.

DISKUSI

Penelitian dasar desain potong lintang deskriptif mendeteksi ekspresi protein gen p53 yang bermutasi pada blok parafin pasien KPKBSK yang layak bedah. Terkumpul 43 pasien yang memenuhi syarat kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian ini merupakan salah satu bagian penelitian induk serial panel petanda biomolekuler jaringan kanker paru KPKBSK yang pertama kali dilakukan di Indonesia. Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dideteksi dengan metode imunohistokimia *antimouse monoclonal antibody* p53 DO-7. Berbagai metode atau teknik pemeriksaan lainnya yang dapat digunakan untuk mendeteksi ekspresi protein gen p53 yang bermutasi seperti sitogenetik, *flourescent in situ hybridization* (FISH), *polymerase chain reaction* (PCR), *DNA sequencing single strand conformation polymorphism* (SSCP)

dan *microarrays*. Penelitian ini memilih metode imunohistokimia karena memiliki keuntungan bisa mendeteksi mutasi sel sedikit dengan latar belakang sel normal dan sudah rutin dilakukan di laboratorium RS Dharmais, lebih cepat dan murah tetapi juga memiliki kerugian seperti tidak kuantitatif, tidak dapat membedakan antara ekspresi amplifikasi gen atau penyebab non genetik lain.

Kanker terbentuk melalui berbagai proses, sel menjadi ganas karena perubahan multipel genetik sel pertumbuhan dan deferensiasi.^{6,7} Untuk menekan pertumbuhan tumor organisme multiselular dipengaruhi mekanisme pertahanan sel pertumbuhan yang tidak terkontrol salah satu mekanismenya merupakan peran tumor supresor gen p53. Tumor supresor gen p53 diaktifkan di dalam sel yang mengalami stres seperti pajanan zat genotoksik atau aktivasi onkogen. Saat p53 aktif mulai terjadi penghentian siklus sel atau apoptosis, dalam hal ini terjadi peningkatan rangkaian DNA spesifik pengontrol ekspresi gen yang mengendalikan perkembangan sel dan kematian sel. Titik perkembangan tumor sewaktu terjadi mutasi protein gen p53 tergantung tipe tumor dan dapat bervariasi sejak awal kejadian sampai langkah terakhir progresi tumor. Secara relatif sejak awal protein gen p53 yang bermutasi timbul di dalam sel yang secara kronik terpajan agen perusak DNA dan inflamasi.^{10,11}

Protein gen p53 dianggap sebagai *guardian of the genome* berperan penting pada pengaturan progresi siklus sel sewaktu transisi G1/S. Protein gen p53 *wild type* memiliki waktu paruh yang singkat yang tidak terdeteksi pada jaringan. Tetapi hasil protein gen p53 yang bermutasi sewaktu perkembangan tumor akan meningkat dan terakumulasi dalam sel yang kadarnya dapat dideteksi dengan metode pewarnaan imunohistokimia.^{10,15} Kehilangan fungsi atau mutasi protein gen p53 sering terjadi pada kanker paru. Pentingnya ekspresi protein gen p53 yang bermutasi ini pada karsinogenesis kanker paru masih belum jelas apakah berhubungan dengan tahan hidup pasien.¹⁰⁻¹³ Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif pada penelitian ini 37,2% dengan sebaran positif (+) 7,0%, positif (++) 4,7% dan positif (+++) 25,6%. Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi pada KPKBSK dari berbagai penelitian didapatkan terjadi sekitar setengahnya yaitu memiliki rentang antara 34 sampai 82%.^{13,14} Beberapa penelitian lain dikutip dari¹⁴ ekspresi protein gen p53 yang bermutasi menggunakan metode imunohistokimia DO-7 didapatkan Ebina 61 pasien 36%, Nishio 208 pasien 46%, metode imunohistokimia 1801 didapatkan Lavezzi 152 pasien 16%, Fontanini 107 pasien 50% dan metode PCR SSCP didapatkan Vega 62

pasien 26%, Horio 71 pasien 49%.¹⁴ Hasil ekspresi protein gen p53 yang bermutasi ini sangat bervariasi dipengaruhi berbagai faktor seperti metode yang digunakan untuk mendeteksi ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dan karakteristik populasi penelitian yang lainnya seperti histopatologi tumor dan staging seperti kelompok etnik tertentu, jenis kelamin, riwayat merokok, kondisi geografik.¹²⁻¹⁵ Pentingnya membedakan metode pengukuran yang digunakan untuk mendeteksi analisis ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dan penelitian lanjutan hubungan protein gen p53 yang bermutasi dengan karakteristik setiap populasi pasien, petanda biomolekuler lainnya yang berbeda sehingga dapat disimpulkan penyebab – penyebab terjadinya mutasi.^{16,17}

Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi penelitian ini didapatkan hasil yang rendah 37,2% kemungkinan karena jalur proses apoptosis tidak terlalu berperan tinggi pada karsinogenesis kanker paru pasien di Indonesia. Korelasi itu dapat dilihat dengan hasil penelitian lain dalam penelitian serial panel petanda biomolekuler KPKBSK di RS Persahabatan yang menunjukkan ekspresi protein Bcl-2 (berperan pada jalur apoptosis) hasilnya juga rendah yaitu hanya 9,3%,^{18,19} tetapi justru lebih dominan pada jalur proliferasi dengan ditunjukkan tingginya hasil ekspresi protein *endothelial growth factor receptor* (EGFR) atau jalur lain dengan tingginya ekspresi protein telomerase dengan sampel jaringan kanker paru yang sama.^{20,21}

Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dengan karakteristik klinis

Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif terhadap kelompok umur didapatkan terbanyak pada kelompok umur lebih dari 65 tahun 42,9% dibandingkan kelompok umur kurang dari 40 tahun 33,3% dan kelompok umur 40 – 65 tahun 36,3% walaupun tidak bermakna $p = 0,718$. Jenis kelamin laki-laki 69,8% dan perempuan 30,2%. Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif terhadap jenis kelamin didapatkan laki – laki 36,7% hampir sama dengan perempuan 38,5% $p = 0,933$ tidak bermakna. Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif terhadap riwayat merokok didapatkan riwayat tidak merokok 33,3% sedangkan riwayat merokok lebih tinggi yaitu 38,8% walaupun tidak bermakna $p = 0,499$. Variabel klinis (jenis kelamin, umur dan riwayat merokok) dengan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi secara statistik tidak berhubungan bermakna. Korelasi variabel klinis pasien dengan ekspresi protein gen

p53 yang bermutasi dalam penelitian ini sama dengan berbagai penelitian. Martin dkk²², Cheng dkk²³ dan Nishio dkk²⁴ mendapatkan tidak terdapat hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap gambaran klinis termasuk jenis kelamin, umur dan riwayat merokok. Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi meningkat sesuai beratnya atau ukuran lesi tumor terutama pada stage awal tetapi tidak berhubungan dengan gambaran klinis pasien.^{22,23} Riwayat merokok merupakan faktor risiko tinggi untuk terjadinya kanker paru sekitar 85% kasus dan berisi *polycyclic aromatic hydrocarbons* dan *nitrosamine*, senyawa ini dihidrolasi metabolik menghasilkan bentuk *benzo(a)pyrene* yang merupakan karsinogen poten dan mutagen yang bermanifestasi transisi DNA G-T. Perokok dengan kanker paru sering terjadi mutasi pada protein gen p53, spektrum mutasi protein gen p53 pada non perokok berbeda dengan perokok.^{10,11}

Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dengan jenis dan histopatologi sel kanker

Hubungan Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dengan hasil positif lebih banyak didapatkan pada jenis karsinoma sel skuamosa 50% dibandingkan jenis adenokarsinoma hanya 28% walaupun tidak bermakna $p = 0,104$. Hasil yang sama ditunjukkan oleh berbagai penelitian antara lain. Nishio dkk dengan imunohistokimia ekspresi protein gen p53 yang bermutasi 46%, karsinoma sel skuamosa lebih tinggi dibandingkan adenokarsinoma tetapi faktor prognostik lebih cenderung pada jenis adenokarsinoma.²⁴ Huncharek dkk melaporkan metaanalisis insidens ekspresi protein gen p53 yang bermutasi pada adenokarsinoma 34% lebih rendah dibandingkan karsinoma sel skuamosa 52% $p < 0,0001$, prognosis negatif p53 lebih bermakna pada jenis adenokarsinoma dibandingkan karsinoma sel skuamosa.²⁵ Sebagian penelitian mengindikasikan bahwa perkembangan kanker paru jenis karsinoma sel skuamosa terjadi kehilangan heterozigositi 17p atau kehilangan fungsi p53 *wild type* pada transisi preneoplasia menjadi karsinoma insitu sehingga ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif lebih banyak pada jenis karsinoma sel skuamosa dibandingkan dengan adenokarsinoma namun prognosis buruk lebih pada adenokarsinoma.^{10,25-29} Mitsudomi dkk mendapatkan SSCP 35% terdapat mutasi dan imunohistokimia ekspresi protein gen p53 54%, imunopositivitas p53 adenokarsinoma merupakan indikator prognosis buruk.³⁰ Lee dkk mendapatkan ekspresi protein gen p53 yang

bermutasi pada KPKBSK 66% dan jenis karsinoma sel skuamosa mengekspresikan lebih banyak dibandingkan adenokarsinoma.³¹

Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif pada penelitian ini didapatkan berhubungan bermakna dengan status T pascabedah $p = 0,042$. Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif pada kombinasi status T1 – T2 62,5% lebih tinggi dibandingkan dengan status T3 – T4 hanya 22,2%, ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif secara bermakna lebih berperan pada stage awal (T1 – T2) $p = 0,004$. Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi meningkat sesuai beratnya atau ukuran lesi tumor terutama pada stage awal.^{22,23} Cheng dkk, mendapatkan tidak terdapat hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap patologi jenis sel kanker status TNM dan stage patologi tetapi ekspresi protein gen p53 yang bermutasi secara bermakna memperburuk tahanan hidup pada stage awal tumor (T1 – T2).²³ Schneider dkk, 103 pasien KPKBSK yang layak dibedah menggunakan metode analisis SSCP dan DNA *sequencing* p53 didapatkan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi 44,6%, secara bermakna prognosis berhubungan dengan stage histopatologi khususnya pT awal $p < 0,01$.²⁶ Pastorino dkk, penelitian besar KPKBSK yang layak dibedah didapatkan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi justru yang berperan penting pada stage awal patologi T1 – T2.²⁷ Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif pada status N0 lebih besar 41,2% dibandingkan N1 40% dan N2 31,2% didapatkan $p = 0,714$ tidak bermakna. Hubungan ekspresi protein p53 yang bermutasi positif hanya didapatkan pada status M0 saja sebanyak 40% $p = 0,403$ tidak bermakna. Penelitian ini ekspresi protein gen p53 yang bermutasi tidak berhubungan bermakna dengan status N dan M sesuai dengan penelitian lainnya. Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi lebih pada awal perkembangan tumor sebelum terjadinya penyebaran ke kelenjar getah bening dan metastasis. Tumor yang sudah terjadi metastasis jauh ekspresi protein gen p53 yang bermutasi perannya kecil.^{26,27} Hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif lebih besar pada kombinasi stage patologi pascabedah I – II yaitu 47,6% dibandingkan stage patologi III – IV hanya 27,3% walaupun didapatkan $p = 0,475$ tidak bermakna. Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi berperan hanya pada stage awal KPKBSK tetapi tidak stage lanjut. Keganasan meningkat dengan besarnya perubahan onkogen dan tumor supresor gen, KPKBSK stage awal jumlah gen yang berubah kecil, hilangnya fungsi p53 menimbulkan efek yang besar. Stage lanjut timbul akumulasi perubahan

dalam jumlah besar dengan efek disfungsi p53 relatif kecil.²⁸

Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dengan angka tahanan hidup

Analisis tahanan hidup terhadap ekspresi protein gen p53 yang bermutasi tidak didapatkan hubungan yang bermakna *log rang test* $p = 0,097$. Hal ini menunjukkan bahwa angka tahanan hidup tidak berhubungan dengan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi pada kasus KPKBSK stage awal dan lanjut. Pentingnya ekspresi protein gen p53 yang bermutasi pada karsinogenesis kanker masih belum jelas apakah perubahan p53 berhubungan dengan tahanan hidup pasien. Penelitian ini dilakukan pada pasien KPKBSK yang layak dibedah tetapi metodologi penilaian ekspresi protein gen p53 yang bermutasi didapatkan pascabedah pada stage awal dan lanjut. Sebagian besar penelitian bersifat heterogen berfokus pada potensi nilai prognosis ekspresi protein gen p53 yang bermutasi.²⁹ Hubungan yang tidak bermakna antara ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dengan tahanan hidup perlu ditekankan pada metodologi dan populasi penelitian meskipun hasil beberapa penelitian didapatkan hasil yang inkonsisten.^{24,29-32} Beberapa penelitian menunjukkan aktivitas imunohistokimia protein gen p53 yang bermutasi mempengaruhi prognosis,^{27,32,33} sedangkan penelitian lainnya menunjukkan hal yang berlawanan.^{24,34} Pastorino dkk, penelitian besar 515 KPKBSK yang layak dibedah didapatkan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi tidak berbeda bermakna pada tahanan hidup tetapi justru stage patologi T yang berperan penting.²⁷ Schiller dkk, 183 KPKBSK yang layak dibedah mutasi dan overekspresi protein gen p53 didapatkan tidak berbeda bermakna pada prognosis.³⁵ Guang dkk, mendapatkan tidak ada perbedaan bermakna ekspresi protein gen p53 yang bermutasi pada KPKBSK dengan tahanan hidup. Analisis multivariat menunjukkan bahwa ukuran tumor dan jenis adenokarsinoma secara bermakna berhubungan dengan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi.³⁶

Secara keseluruhan pasien KPKBSK yang layak dibedah didapatkan MTTH 14 bulan dengan rentang 11 sampai 16 bulan, ATH 60,5% yaitu 26 dari 43 pasien. Burhan E dkk mendapatkan MTTH 13 bulan dan ATH 56,65% pada pasien KPKBSK yang layak dibedah.³⁷ Angka tahanan hidup (ATH) 1 tahun pada penelitian ini ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif didapatkan 11 dari 16 pasien (68,8%) lebih baik dibandingkan negatif hanya

15 dari 27 pasien (55,6 %). Lee dkk mendapatkan kelompok pasien dengan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif tinggi memiliki tahan hidup yang lebih lama dibandingkan positif rendah atau negatif $p = 0,02$.³¹ Tan dkk mendapatkan ekspresi p53 onkoprotein merupakan faktor prognosis baik, ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif kuat memiliki tahan hidup yang lebih panjang.³⁸ Mitsudomi dkk mendapatkan hasil kontroversi bahwa ekspresi protein gen p53 yang bermutasi atau overekspresi merupakan indikator prognosis buruk pada pasien KPKBSK yang dilakukan reseksi bedah.³⁹ Beberapa penelitian memakai metode imunohistokimia mendapatkan prognosis lebih baik pada pasien dengan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif.²⁸ Penelitian ini didapatkan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif justru memiliki prognosis yang lebih buruk hal ini kemungkinan memiliki mutasi *null*. Hashimoto dkk mendapatkan tumor ekspresi protein p53 yang bermutasi negatif dengan mutasi *null* memiliki prognosis buruk, pemeriksaan pada kelompok tumor dengan ekspresi protein gen p53 negatif tetapi berisi mutasi *null* tidak dapat mengindikasikan sebagai suatu prognosis yang baik. Sebagian besar ekspresi protein gen p53 yang bermutasi merupakan hasil mutasi *missense* yang resisten terhadap degradasi dan memiliki waktu paruh panjang yang akhirnya dapat dideteksi dengan pewarnaan imunohistokimia. Sebaliknya mutasi *null* (*nonsense*, *deletions*, *insertions* dan *splicing junction*) jarang terjadi pada *exon 5 – 8* (*hot spot*) tetapi lebih predominan di luar *exon*, menghasilkan penghentian prematur *codon* dan pemendekan produk protein yang tidak dapat dideteksi dengan metode pewarnaan imunohistokimia kecuali dengan metode PCR DNA SSCP.^{10,28} Penelitian ini menggunakan metode pewarnaan imunohistokimia didapatkan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif memberikan prognosis lebih buruk. Kemungkinan pada penelitian ini kelompok ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif memiliki mutasi *null* yang lebih berperan dibandingkan mutasi *missense* dan mutasi *null* ini tidak dapat dideteksi pewarnaan imunohistokimia. Evolusi perburukan klinis terjadi secara bermakna pada pasien dengan mutasi *null* tetapi tidak pada mutasi *missense*. Mutasi *null* secara umum menyebabkan protein gen p53 kehilangan *domain* terminal COOH yang mempunyai peran penting dalam tumorigenesis. Sintesis peptida didapat dari domain terminal COOH yang dapat menyimpan fungsi transaktivasi protein gen p53 mutan di dalam sel selanjutnya menghambat perkembangan dan apoptosis. Kehilangan *domain* terminal COOH menyerupai kehilangan fungsi gen p53. Sebaliknya

meningkatnya jumlah mutasi *missense*, kemampuan pengikatan DNA akan tertahan sehingga fungsi gen menetap. Semua mutasi *null* didapatkan hasil imunonegatif, kemungkinan hal ini dapat menjelaskan kontroversi hasil prognosis yang berkaitan dengan pengubahan protein gen p53 pasien KPKBSK. Mutasi *null* secara bermakna merupakan faktor prognosis buruk pasien KPKBSK stage awal, mutasi *null* terjadi pada sebagian mutasi protein gen p53 dan tidak dapat dideteksi dengan pewarnaan imunohistokimia.^{10,28,38,39}

Penelitian ini juga menganalisis tahan hidup terhadap ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap KPKBSK stage awal I – II pada 21 kasus didapatkan *log rank test* nilai p 0,019 bermakna *power* 32,74%, ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif MTTH 18 bulan ATH 54,5% sedangkan positif MTTH 28 bulan ATH 60%. Analisis tahan hidup terhadap ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap KPKBSK jenis sel kanker adenokarsinoma pada 25 kasus didapatkan *log rank test* nilai p 0,000 bermakna *power* 34,34%, ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif MTTH 11 bulan ATH 33,3%, positif MTTH 11 bulan ATH 28,6%. Analisis tahan hidup terhadap ekspresi protein gen p53 yang bermutasi terhadap KPKBSK jenis sel kanker karsinoma sel skuamosa pada 18 kasus didapatkan *log rank test* nilai p 0,481 tidak bermakna, ekspresi protein gen p53 yang bermutasi negatif MTTH 14 bulan ATH 55,6%, positif MTTH 14 bulan ATH 66,7%. Hasil penelitian ini analisis tahan hidup prognosis baik secara bermakna pada kasus KPKBSK stage awal I – II dengan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi positif memiliki tahan hidup lebih panjang. Prognosis buruk secara bermakna pada pasien KPKBSK ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dengan jenis sel kanker adenokarsinoma. Penelitian lain didapatkan hasil yang sama bahwa ekspresi protein gen p53 yang bermutasi berperan pada stage awal I – II tetapi tidak pada stage lanjut III – IV.²⁷ Keganasan tumor meningkat dengan cepatnya pengubahan onkogen dan tumor supresor gen. Stage awal KPKBSK hanya sejumlah kecil terjadi pengubahan gen dan hilangnya fungsi protein gen p53 menyebabkan dampak yang luas. Keganasan stage lanjut terdapat akumulasi pengubahan dalam jumlah besar dan peran disfungsi protein gen p53 relatif kecil.^{10,27,39} Mitsudomi dkk meta-analisis didapatkan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi secara bermakna memberikan prognosis negatif pasien dengan KPKBSK jenis sel kanker adenokarsinoma tetapi tidak pada karsinoma sel skuamosa.³⁹ Kawasaki dkk dikutip dari³⁹ didapatkan peningkatan akumulasi p53 pada potongan kecil

adenokarsinoma paru dan disimpulkan over ekspresi p53 terjadi sejak transisi stage awal ke lanjut pengembangan jenis adenokarsinoma, sebaliknya karsinoma sel skuamosa over ekspresi p53 timbul pada lesi displasia, preneoplastik saja. Hal ini membuktikan bahwa perubahan p53 perannya berbeda antara adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa, perubahan p53 dibutuhkan pada karsinogenesis karsinoma sel skuamosa sedangkan adenokarsinoma berperan progresi cepat keganasan sejak awal.^{10,39}

Beberapa variasi petanda molekuler memiliki dampak pada prognosis KPKBSK tetapi hasil dari berbagai penelitian yang telah dilaporkan masih kontroversi. Hal ini perlu penelitian lebih lanjut khususnya dengan menggunakan pemeriksaan molekuler terbaru dan pengembangan beberapa petanda atau serial panel biomolekuler.³⁹ Data yang berlawanan ini mendasari beberapa penelitian lainnya untuk mengamati efek interaksi ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dengan gambaran patologi klinis yang berperan dan biomarker lainnya termasuk Bcl-2, Rb, p21-Ras, *cyclin* D1 dan Her-2/neu dan lainnya namun hasil ini masih perlu penelitian lebih lanjut.^{25,30,33,40,41} Han dkk, 85 pasien KPKBSK yang layak dibedah didapatkan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi 59%, pasien yang memiliki ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dan HER-2/neu positif didapatkan berhubungan bermakna terhadap angka tahan hidup hanya 20% dibandingkan bila hasil keduanya negatif 80%.³² Kim dkk, 283 pasien KPKBSK yang layak dibedah 203 karsinoma sel skuamosa dan 35 adenokarsinoma, ekspresi protein gen p53 yang bermutasi, p21-Ras, HER-2 dan Bcl-2 didapatkan 18,1%, 54,6%, 42% dan 71,8%. Analisis multivariat umur, stage, jenis tumor dan hanya pada kombinasi Bcl-2 + HER-2 saja yang berhubungan bermakna dengan tahan hidup ($p = 0,003$) tetapi tidak pada ekspresi protein gen p53.³⁴ D'Amico dkk, evaluasi panel 10 petanda biologi molekuler 408 pasien KPKBSK yang layak dibedah, petanda yang dipilih mewakili 5 jalur onkogenik tumor: pengaturan pertumbuhan (EGFR, erb-b2), siklus sel (Rb, Ki 67), apoptosis (p53, Bcl-2), angiogenesis (fc viii) dan adhesi metastasis (CD-44, *sialyl-Tn*, *blood group A*). Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi merupakan prognosis independen kuat (HR 1,63, $p = 0,37$) dengan angka tahan hidup 5 tahun 70% dibandingkan pasien p53 negatif 52%. Angka tahan hidup tergantung berapa jumlah petanda yang positif, angka tahan hidup 5 tahun pasien dengan 0-3, 2 dan 3-5 marker positif adalah 77%, 62% dan 58%. Penilaian prognosis melalui beberapa petanda molekuler dari 5 jalur mekanisme

onkogenik dapat menganalisa variabel yang paling berperan pada suatu populasi.³³ Posturino dkk 515 kasus KPKBSK stage I. Petanda imunositokimia: darah grup A dan prekursor antigen darah, reseptor laminin; c-erbB1 / EGFR dan c-erbB2 / Neu; Bcl-2, p53 dan angiogenesis didapatkan pT merupakan faktor prognosis kuat untuk tahan hidup $p < 0,008$ tetapi tidak satupun petanda imunositokimia sebagai faktor prediktif tahan hidup.²⁷ Huncharek dkk dengan metaanalisis 829 kasus. Sensitiviti analisis didapatkan bias seleksi yang mempengaruhi variabiliti ekspresi protein gen p53 yang bermutasi memiliki efek yang berbeda tergantung sifat biologis KPKBSK, konfounder termasuk riwayat merokok, ras, geografik dan status ekonomi. Data yang didapat tidak mendukung peran ekspresi protein gen p53 yang bermutasi sebagai petanda prognostik KPKBSK. Multipel faktor sebagai sumber bias dalam hubungan ekspresi protein gen p53 yang bermutasi dengan tahan hidup.²⁵

KESIMPULAN

1. Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi didapatkan pada 37,2% sediaan blok parafin pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil yang layak bedah.
2. Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi tidak berhubungan dengan variabel gambaran klinis jenis kelamin, kelompok umur dan riwayat merokok.
3. Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi lebih banyak pada jenis karsinoma sel skuamosa dibandingkan adenokarsinoma dan memiliki peran pada stage awal perkembangan tumor (T1 – T2).
4. Ekspresi protein gen p53 yang bermutasi memiliki nilai prognosis baik pada stage awal I – II.
5. Jenis sel kanker adenokarsinoma memiliki tahan hidup lebih pendek dibandingkan karsinoma sel skuamosa.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2007. Atlanta: ACS; 2007.
2. Syahrudin E. Characteristic of patients in Indonesian association for the study of lung cancer data. In: Committee PIPKRA editors. Abstracts of the 4th Scientific Respiratory Medicine Meeting. Jakarta: PIPKRA; 2006.p.51.
3. Minna JD. Neoplasm of the lung. In: Braunwald

- E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.1155-73.
4. Moore DF and Lee JS. Staging and prognostic factors non-small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT editors. *Lung cancer: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p.481-94.
 5. Stancu M, King T, Maizel A. Molecular biology of lung cancer. In: Weitberg AB, Klastersky J editors. *Cancer of the lung*. New Jersey: Humana Press; 2002. p.81-101.
 6. Chan DC, Soriano A, Kane MA, Helfrich B, Bunn PA. Biology of lung cancer. In: Hansen H editor. *Textbook of lung cancer*. United Kingdom: Martin Dunitz Ltd; 2000. p.27-62.
 7. Szabo E, Shaw GL. Intermediate markers and molecular genetics of lung carcinogenesis. *Cancer Control Journal* 1997;4:1-12.
 8. Szak ST, Pietenpol JA. High affinity insertion/deletion lesion binding by p53. Evidence for a role of the p53 central domain. *Biochem Clin* 1999;274:3904-9.
 9. Gewies A. Introduction to apoptosis. *Apo Review* 2003;1:1-26.
 10. Szak ST, Pietenpol JA, Carbone DP. P 53. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD editors. *Lung cancer: principles and practice*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2000. p.217-38.
 11. Szymańska K, Hainaut P. TP53 and mutations in human cancer. *Acta Ob* 2003;1:231-38.
 12. Horio Y, Takahashi T, Kuroishi T, Hibi K, Suyama M, Niimi T, et al. Prognostic significance of p53 mutations and 3p deletion in primary resected non small cell lung cancer. *Cancer Res* 1993;53:1-4.
 13. Murakami I, Hiyama K, Ishioka S, Yamakido M, Kasagi F, Yokosaki Y. P53 gen mutations are associated with shortened survival in patients with advanced non small cell lung cancer: an analysis of medically managed patients. *Clin Cancer Res* 2000;6:526-30.
 14. Steels E, Paesmans, Berghmans T, Branle F, Lemaitre F, Mascaux C, et al. Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Eur Respir J* 2001;18:705-19.
 15. Soussi T, Legros Y, Lubin R, Ory K, Schlichtholz B. Multifactorial analysis of p53 alteration in human cancer: a review. *Int J Cancer* 1994;57:1-9.
 16. Pasturino U, Andreola S, Tagliabue E, Pezzella F, Incarbone M, Sozzi G, et al. Immunocytochemical markers in stage I lung cancer: relevance to prognosis. *J Clin Oncol* 1997;15:2858-65.
 17. Schiller JH, Adak S, Feins RH, Keller SM, Fry WA, Livingston RB, et al. Lack of prognostic significance of p53 and K-ras mutations in primary resected non-small cell lung cancer on E4592: a laboratory ancillary study on an eastern cooperative oncology group prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:448-57.
 18. Hanafi AR, Syahrudin E, Hudoyo A, Hidayat H, Suzanna E. Expression p53 mutation protein in non small cell lung carcinoma tissues in persahabatan hospital. *Respirology* 2008;13:194-5.
 19. Marleen FS, Syahrudin E, Hudoyo A, Endarjo S, Suzanna E. The expression protein bcl-2 in non small cell lung cancer patients in persahabatan hospital. *Respirology* 2008;13:194-5.
 20. Agustin H, Syahrudin E, Yunus F, Endarjo S, Suzanna E. The telomerase protein expression in non small cell lung cancer patients in persahabatan hospital. *Respirology* 2008;13:194-5.
 21. Syahrudin E, Agustin H, Hidayat H, Suzanna E, Wibawanto A, Hudoyo A. High expression epidermal growth factor receptor (EGFR) and telomerase protein in "smoker" non-small cell lung cancer patients. WCLC - 13th World Conference on Lung Cancer. San Francisco 2009 [cited on August 5th 2009]. Available from: URL: <http://www.2009worldlungcancer.org>
 22. Martin B, Verdebout JM, Mascaux C, Paesmans M, Rouas G, Verhest A, et al. Expression of p53 in preneoplastic and early neoplastic bronchial lesions. *Oncology reports* 2002;9:223-9.
 23. Cheng YL, Lee SC, Harn HJ, Chen CJ, Chang YC, Chen JC, et al. Prognostic prediction of the immunohistochemical expression of p53 and p16 in resected non-small cell lung cancer. *Euro J Cardio Thoracic Surg* 2003;23:221-8.
 24. Nishio M, Koshikawa T, Koroishi T, Suyama M, Uchida K, Takagi Y et al. Prognostic significance of abnormal p53 accumulation in primary, resected non-small-cell lung cancers. *J Clin Oncol* 1996;14:497-502.
 25. Huncharek M, Kupelnick B, Geschwind JF, Caubet JF. Prognostic significance of p53 mutations in non-small cell lung cancer: metaanalysis of 829 cases from eight published studies. *Cancer Lett* 2000;153:219-26.
 26. Schneider PM, Praeuer HW, Stoeltzing O, Boehm J, Manning J, Metzger R, et al. Multiple molecular marker testing (p53, c-Ki-ras, c-erbB-

- 2) improves estimation of prognosis in potentially curative resected non-small lung cancer. *Br J Cancer* 2000;83:473-9.
27. Pasturino U, Andreola S, Tagliabue E, Pezzella F, Incarbone M, Sozzi G, et al. Immunocytochemical markers in stage I lung cancer: relevance to prognosis. *J Clin Oncol* 1997;15:2858-65.
 28. Hashimoto T, Tokuchi Y, Hayashi M, Kobayashi Y, Nishida K, Hayashi S, et al. p53 null mutations undetected by immunohistochemical staining predict a poor outcome with early-stage non-small cell lung carcinomas. *Cancer Res* 1999;59:5572-7.
 29. Quinlan DC, Davidson AG, Summers CL, Warden HE, Doshi HM. Accumulation of p53 protein correlates with a poor prognosis in human lung cancer. *Cancer Res* 1992;52:4828-31.
 30. Mitsudomi T, Oyama T, Nishida K, Ogami A, Osaki T, Nakanishi R et al. p53 nuclear immunostaining and gene mutations in nsclc and their effects on patient survival. *Ann Oncol* 1995;6:9-13.
 31. Lee JS, Yoon A, Kalapurakal SK, Ro JY, Lee JJ, Tu N et al. Expression of p53 oncoprotein in non-small-cell lung cancer: A favorable prognostic factor. *J Clin Oncol* 1995;13:1893-903.
 32. Han H, Landreneau RJ, Santucci TS, Tung MY, Macherey RS, Shackney SE, et al. Prognostic value of immunohistochemical expressions of p53, HER-2/neu and Bcl-2 in stage I non-small cell lung cancer. *Hum Pathol* 2002;33:105-10.
 33. D'Amico TA, Massay M, Herndon JE 2nd, Moore MB, Harpole DH, A biological risk model for stage I lung cancer: immunohistochemical analysis of 408 patients with the use of ten molecular markers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:736.
 34. Kim YC, Park KO, Kim JA, Park CS, Lim SC, Jang AS. The Interactive effect of Ras, HER2, P53 and Bcl-2 expression in predicting the survival of non small cell lung cancer patients. *Lung cancer* 1998;22:181-90.
 35. Schiller JH, Adak S, Feins RH, Keller SM, Fry WA, Livingston RB, et al. Lack of prognostic significance of p53 and K-ras mutations in primary resected non-small cell lung cancer on E4592: a laboratory ancillary study on an eastern cooperative oncology group prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:448-57.
 36. Guang SG, Ogura T, Sekine I, Yokozaki M, Esumi H, Kodama T. Association between p53 mutation and clinicopathological features of non-small cell lung cancer *Jpn J Clin Oncol* 1997;27:211-5.
 37. Burhan E, Arief N, Hudoyo A, Suratman E, Jusuf A, Syahrudin E. Angka tahan hidup penderita kanker paru jenis karsinoma sel kecil yang layak dibedah. *J Respir Indo* 2007;27:206-13.
 38. Tan DF, Li Q, Rammath N, Beck A, Wiseman S, Anderson T, et al. Prognostic significance of expression of p53 oncoprotein in primary (stage I-IIIa) nsclc. *Anticancer Res* 2003;23:1665-72.
 39. Mitsudomi T, Hamajima N, Ogawa M, Takahashi T. Prognostic significant of p53 alterations in patients with non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2000;6:4055-63.
 40. Niklinski J, Niklinska W, Laudanski J, Chyczewska E, Chyczewski L, Prognostic molecular markers in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;34:53-8.
 41. Geradts J, Fong KM, Zimmerman PV, Maynard R, Minna JD. Correlation of abnormal RB, p16ink4a and p53 expression with 3p loss of heterozygosity other genetic abnormalities and clinical feature in 103 primary non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:791-800.

PRAS



A Retrospective Study : Clinical and Diagnostic Characteristics in Advanced Stage of Lung Cancer Patients with Pleural Effusion in Persahabatan Hospital 2004 – 2007

Elisna Syahrudin, Avissena D Pratama, Nirwan Arief.

Department of Pulmonology and Respiratory Medicine Faculty of Medicine University of Indonesia Persahabatan Hospital, Jakarta

ABSTRACT

Introduction : Malignant pleural effusions (MPE) are caused most commonly by carcinomas of the breast, lung, gastrointestinal tract or ovary and by lymphomas. In male patients about half of malignant effusions are caused by lung cancer. With lung cancer, a malignant pleural effusion may be the first sign of cancer, or it can occur as a late complication of advanced disease. The average life expectancy for lung cancer with a malignant pleural effusion is less than 6 months. We did a study to find clinical and diagnostic characteristic of lung cancer with malignant pleural effusions.

Methods : We performed a cross sectional, retrospective study in Persahabatan Hospital. We used medical record of lung cancer patients who admitted in Persahabatan hospital during 1st January 2004 to 31 December 2007. Patients within inclusion criteria were used as samples.

Results : In 535 lung cancer patients, we found that 167 (31,2%) with pleural effusions. Male were 106/167 (63, 5%), median ages were 55 in range 18 – 81 years old. One hundred and thirty one (78.4%) patients came to hospital with breathlessness as chief of complaint. Adenocarcinoma was found in 150 of 167 (90.1%) patients and using system TNM version 6 was found 51 of 167 (30,5%) patient with stage IV.

Conclusion : Malignant pleural effusion is one of big problem in management of lung cancer patients in Persahabatan hospital. We need a cohort study to evaluate clinical outcome and have specific management for lung cancer with pleural effusion.

Keywords: lung cancer, MPE, characteristics

PENDAHULUAN

Kanker akan menjadi masalah besar dalam kesehatan dimasa depan, salah satunya adalah kanker paru jika dikaitkan dengan kebiasaan atau gaya hidup yaitu merokok.^{1,2} Korelasi antara perokok dengan risiko kanker paru terlihat pada data RS Persahabatan tahun 2004 – 2006 yaitu 83,4% pasien kanker paru laki-laki dan 43,4% pasien perempuan adalah perokok.² Korelasi antara estimasi pasien baru dan kaitannya dengan rokok juga terlihat pada data tahunan Jemal dkk,¹ memperlihatkan kanker paru mempunyai prognosis yang buruk dibandingkan dengan kanker jenis lain karena rendahnya angka tahan hidup dan menjadikan kanker paru sebagai penyebab utama kematian dalam kelompok kematian akibat kanker. Sebagian besar pasien kanker paru datang dengan stage lanjut dan bahkan dengan berbagai masalah, antara lain sindrom vena kava superior, efusi pleura masif, batuk darah dan lain-lain.³ Efusi pleura pada keganasan disebut dengan efusi pleura ganas (EPG) dapat disebabkan oleh hampir semua jenis keganasan dan hampir sepertiga pasien EPG disebabkan oleh kanker paru.⁴⁻⁶ Pengamatan

selama 3 tahun terhadap pasien efusi pleura di RS persahabatan pada tahun 1994-1997 didapatkan EPG 120 dari 229 (52,4%) pasien dengan efusi pleura.⁵ Efusi pleura paling sering menjadi penyulit dalam penatalaksanaan kanker paru. Efusi pleura dapat memperburuk prognostik penyakit dengan angka tengah tahan hidup 3 bulan sedangkan pada kanker payudara dapat mencapai 10 bulan.⁷ Dengan meningkatnya jumlah pasien kanker paru di RS Persahabatan maka jumlah penderitanya dengan efusi pleura juga bertambah. Penelitian dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan angka persentase pasien kanker paru dengan efusi pleura serta karakteristik klinis dan diagnosis.

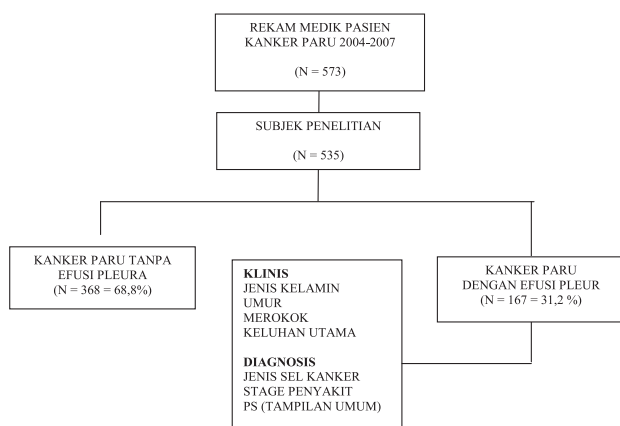
METODOLOGI DAN SAMPEL PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di RS Persahabatan menggunakan metode *cross sectional* yang dilakukan secara retrospektif dengan mengambil data dari buku rekam medik pasien kanker paru sebagai populasi penelitian. Rekam medik yang diambil adalah rekam medik pasien

kanker paru yang didiagnosis dalam priode 1 Januari 2004 sampai 31 Desember 2007 dengan ataupun tanpa efusi pleura. Diagnosis kanker paru ditegakkan dengan ditentukan jenis sel kanker secara sitologi dan/atau histopatologinya, stage penyakit ditegakkan sebagai hasil dari berbagai prosedur diagnosis yang dilakukan. Sampel penelitian adalah semua rekam medik pasien kanker paru dengan efusi pleura yang memenuhi kriteria inklusi. Efusi pleura ganas yang berasal dari organ lain (metastasis di paru) atau data pada rekam medik tidak lengkap tidak diikutsertakan dalam penelitian. Kemaknaan secara statistik dinilai dengan menggunakan SPSS versi 11.5

HASIL PENELITIAN

Jumlah pasien dengan dugaan kanker paru yang tercatat atau berdasarkan rekam medik di RS Persahabatan Jakarta selama tahun 2004-2007 sebanyak 573 pasien. Jumlah pasien dengan diagnosis positif kanker paru dan rekam medik lengkap paru dan dapat dijadikan populasi terjangkau penelitian ini sebanyak 535 orang. Berdasarkan ada tidaknya efusi pleura maka dari 535 didapat 368 (68,8%) pasien tanpa efusi pleura dan 167 (31,2%) dengan efusi pleura. Diagnosis pasti kanker paru di ambil berdasarkan catatan diagnosis dokter pada rekam medik meski ada 93 subjek tanpa lembar hasil pemeriksaan sitologi dan/atau histopatologi dari Patologi Anatomi tetap memenuhi kriteria inklusi. Stage penyakit pada penelitian ini masih berdasarkan status TNM untuk kanker paru jenis karsiona bukan sel kecil (KPKBSK) versi 6 artinya efusi pleura masih masuk dalam kategori T4, sedangkan untuk kanker paru jenis karsionama sel kecil (KPKSK) dibagi atas stage terbatas (*limited*) atau luas (*extensive*).



Gambar 1 :

Alur pengambilan sampel penelitian dan parameter yang dinilai

Karakteristik Klinis Pasien Kanker Paru Dengan Efusi Pleura

Jumlah pasien kanker paru yang disertai efusi pleura sebanyak 167 pasien terdiri dari jenis kelamin laki-laki 106 (63,5%) pasien dan perempuan 61 (36,5%), secara statistik terdapat perbedaan bermakna antara kedua hal tersebut ($p < 0,05$). Umur pasien laki-laki termuda 29 tahun, tertua 81 dengan rerata 57,5 dan median 57,0 sedangkan pada perempuan umur termuda 18 tahun, tertua 76 dengan rerata 53,1 dan median 52,0. Berdasarkan kelompok umur secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,05$). Berdasarkan ada tidaknya riwayat merokok didapatkan jumlah sebesar 95 (52,9%) orang perokok, 35 (21,0%) tidak merokok dan 37 (22,1%) tidak ada data dan secara statistik tidak berbeda bermakna.

Tabel I . Karakteristik klinis pasien kanker paru dengan efusi pleura di Rumah Sakit Persahabatan tahun 2004 – 2007 (N = 167)

| | JUMLAH | % | p |
|----------------|---------|------|-------|
| JENIS KELAMIN | | | |
| Laki-laki | 106 | 63,5 | 0,001 |
| Perempuan | 61 | 35,5 | |
| UMUR (TAHUN) | | | |
| Median | 55 | | 0,771 |
| Range | 18 - 81 | | |
| MEROKOK | | | |
| Ya | 95 | 55,9 | 0,086 |
| Tidak | 35 | 21,0 | |
| Tidak ada data | 37 | 22,1 | |
| KELUHAN UTAMA | | | |
| Respirasi | 160 | 95,8 | 0,000 |
| Non-respirasi | 7 | 4,2 | |

Keluhan utama dibagi menjadi keluhan respirasi sebanyak 160 (95,8%) pasien sedangkan keluhan nonrespirasi sejumlah 7 (4,2%). Jika keluhan utama respirasi dianalisis maka keluhan batuk didapatkan sebanyak 11 (6,5%) orang, batuk darah sebanyak 0 (0,0%), sesak napas 131 (78,4%), nyeri dada / punggung 18 (10,7%). Keluhan nonrespirasi yaitu badan lemas 3 (1,7%) dan keluhan lain-lain 4 (1,7%). Kekurangan penelitian tidak ada data tentang waktu dari mulai ada keluhan hingga pasien datang ke rumah sakit.

Tabel II . Karakteristik diagnosis pasien kanker paru dengan efusi pleura di Rumah Sakit Persahabatan tahun 2004 – 2007 (N = 167)

| | JUMLAH | % | P |
|---------------------------|--------|------|-------|
| JENIS SELKANKER | | | |
| Adenokarsinoma | 151 | 90,4 | 0,001 |
| Karsinoma sel skuamosa | 11 | 6,6 | |
| Karsinoma sel besar | 4 | 2,5 | |
| Adenoskuamosa | 1 | 0,5 | |
| STAGE | | | |
| III B | 106 | 61,7 | 0,001 |
| IV | 61 | 36,3 | |
| TAMPILAN UMUM (PS) | | | |
| 1 | 101 | 60,7 | |
| 2 | 35 | 20,9 | |
| 3 | 28 | 16,7 | |
| 4 | 1 | 1,7 | |
| LOKASIEFUSI | | | |
| Kanan | 105 | 62,3 | 0,001 |
| Kiri | 51 | 30,5 | |
| Data tidak lengkap | 11 | 6,6 | |

Karakteristik Diagnosis Pasien Kanker Paru Dengan Efusi Pleura

Jenis sel kanker dari hasil sitologi dan/atau histopatologi yaitu adenokarsinoma sebanyak 151 (90,4%), karsinoma sel skuamosa 11 (6,6%), karsinoma sel besar 4 (2,5%) dan adenoskuamosa 1 (0,5%) pasien tetapi secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna. Berdasarkan kepositifan hasil sitologi cairan pleura didapat 84 (53,5%) orang positif dan 69 (46,5%) negatif dan 14 (8,4) tidak ada data namun secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna ($p=0,05$). Hasil biopsi pleura yaitu sebanyak 6 (3,8%) orang. Stage pada kelompok ini hanya terdiri dari stage III B 106 (63,7%) karena efusi pleura adalah T4 dan stage IV 61 (35,3%). Berdasarkan tampilan klinis (WHO) sebagian besar pasien kanker paru yang dirawat di RS Persahabatan berobat dalam keadaan umum yang relatif baik yaitu tampilan klinis 0 sebanyak 0 (0,0%) orang, tampilan klinis 1 sebanyak 101 (60,4%), tampilan klinis 2 sebesar 35 (20,9%), tampilan 3 sejumlah 21 (16,7%) dan tampilan klinis 4 ada 3 (1,7%). Berdasarkan gambaran foto toraks, efusi pleura didapatkan dari hemitoraks kanan sebanyak 105 (62,9%), kiri 51 (30,5%) dan 11 (6,6%) data tidak lengkap tetapi tertulis masalah efusi pleura. Terdapat perbedaan bermakna antara lokasi efusi pleura pada penelitian ini.

DISKUSI

Insidens efusi pleura ganas diperkirakan berdasarkan data-data yang ada yaitu sekitar 15% dari seluruh penyakit keganasan.⁸ Efusi pleura ganas dapat disebabkan oleh hampir semua jenis

keganasan namun hampir sepertiganya disebabkan oleh kanker paru.⁴⁻⁶ Angka kejadian kanker paru dengan efusi pleura dalam penelitian ini adalah 167 (31,2%) dari 535 pasien kanker paru tahun 2004-2007. Penelitian lain di RS Persahabatan yang menghitung persentase EPG dari 52,4% (120 dari 229) pasien efusi pleura tahun 1994-1997 adalah EPG⁵ Karakteristik klinis pada penelitian ini tidak berbeda dengan hasil penelitian lain yaitu laki-laki lebih banyak daripada perempuan tetapi umur dan kebiasaan merokok tidak berbeda secara statistik pada penelitian ini. Kaitan dengan kebiasaan merokok sebagai faktor risiko terlihat angka yang lebih kecil dari data-data penelitian lain dan itu merupakan kelemahan sebuah penelitian retrospektif yang menggunakan rekam medik sebagai sampel sehingga tidak dapat dikonfirmasi jika tidak ditemukan data tentang kebiasaan merokok dan hanya dimasukkan kepada data tidak lengkap. Rokok tetap diyakini sebagai faktor penting dalam penelitian kanker paru dan bahkan dalam berbagai uji klinik obat baru untuk kanker paru. Penelitian yang menggunakan TKI- EGFR mendapatkan rokok sebagai salah satu faktor produktif yang mempengaruhi respons obat disamping jenis kelamin perempuan, ras asia timur dan jenis sel kanker adenokarsinoma.⁹

Hasil penelitian juga menunjukkan korelasi yang kuat antara kelainan di paru dengan keluhan utama pasien kanker paru dengan efusi pleura saat datang pertama kalinya yaitu dengan keluhan respirasi 160/167 (95,8%). Pada kelompok keluhan respirasi itu, keluhan utama pasien dengan efusi pleura adalah sesak napas 131/160 (81,8%). Kvale dkk.¹⁰ menyatakan sesak napas merupakan gejala subjektif terbanyak dirasakan pasien kanker paru terutama kanker stage lanjut sekitar 66,67% hingga pasien datang ke ruang gawat darurat. Penelitian lain di Amerika secara kohort pada 939 pasien KPKBSK stage III atau IV ditemukan gejala sesak pada 32% pasien dan mempunyai angka tahan hidup yang lebih pendek dibandingkan kanker organ lain tetapi penelitian itu tidak menyebutkan ada tidaknya efusi pleura.¹¹ Penelitian Smith dkk. dikutip dari¹¹ dengan menggunakan kuisener pada 120 pasien kanker paru stage I-IV memberikan gejala sesak pada 87% pasien. Penyebab sesak kemungkinan diakibatkan oleh tumor yang langsung mengganggu sistem pernapasan atau komplikasi kanker paru (pneumonia obstruktif dan efusi pleura), pasca kemoterapi ataupun radioterapi, infeksi serta penyakit komorbid seperti penyakit paru obstruktif kronik, gagal jantung dan malnutrisi. Kecemasan dan takut mati akibat kanker seringkali secara subjektif menimbulkan gejala sesak pada pasien. Gejala sesak napas

meningkat seiring dengan perjalanan kanker yang semakin membesar diameternya dan atau semakin bertambahnya akumulasi cairan di rongga pleura, hal ini menyebabkan terjadinya hipoksemia akibat atelektasis yang terjadi.¹² Hanya sayang tidak ada data yang dapat menjelaskan apakah keluhan sesak napas pada pasien itu berkaitan dengan volume cairan dalam rongga pleura. Keluhan respirasi lain adalah batuk yang didapatkan sebanyak 10 (6,9%) dan nyeri dada 19 (11,8%) pasien. Mekanisme terjadinya batuk sampai saat ini belum jelas, kemungkinan akibat stimulasi di pleura dan reseptor batuk yang ada di saluran napas. Mekanisme ini dapat terjadi juga pada saat dilakukan torasentesis.¹³ Gejala batuk darah tidak dialami pada pasien kanker paru dengan efusi pleura, hal ini karena paru kolaps sehingga ekspektorasi darah atau lendir bercampur darah tidak terjadi. Pada suatu penelitian yang dilakukan Stone dkk,¹⁴ pada 227 pasien KPKBSK dan 98 kontrol didapatkan 50% mengalami gejala lemah dan hal ini diperburuk gejala psikis (cemas dan depresi). Penelitian lain menyebutkan keluhan nyeri dada lebih banyak pada kanker paru dengan efusi pleura akibat sudah terjadi inflamasi di pleura.¹⁵ Hasil penelitian mendapatkan pasien dengan keluhan utama nyeri dada pada 18 (10,7%) pasien.

Secara keseluruhan jenis adenokarsinoma merupakan jenis terbanyak yaitu 151 (90,4%) diikuti dengan karsinoma sel skuamosa 11 (6,6%). Hasil ini tidak terlalu mengejutkan karena berbagai penelitian mendapatkan adenokarsinoma merupakan jenis yang paling banyak ditemukan. Data penelitian ini menunjukkan ada 84 (50,3%) pasien didiagnosis berdasarkan temuan sel ganas dari sitologi cairan pleura dan 6 (3,6%) dari biopsi pleura. Diagnosis lain hasil biopsi jarum halus, bilasan /sikatan bronkus dan prosedur lainnya. Meskipun tidak ditemukan sel ganas pada cairan pleura atau jaringan pleura hasil punksi atau biopsi pleura itu bisa saja merupakan negatif palsu (false negative). Hubungan antara jenis sel kanker dengan terjadinya efusi pleura berdasarkan patogenesis EPG dapat diterangkan dengan karakter dari adenokarsinoma paru yang biasanya tumbuh di bagian perifer sehingga kemungkinan invasi ke pleura lebih besar, penelitian lain juga menunjukkan kecenderungan jenis adenokarsinoma lebih cepat bermetastasis. Angka kepositifan sitologi cairan pleura atau histopatologi hasil biopsi pleura sebagai dasar diagnosis pada berbagai penelitian berbeda-beda. Bielsa dkk.¹⁶ pada 97 pasien sitologi positif terdiri dari jenis adenokarsinoma 60 (61,9%) orang, karsinoma sel skuamosa 12 (12,4%), karsinoma sel kecil 10 (10,3%) dan jenis lain (terdapat sel ganas dan sarkoma) 15 (15,4%). Angka ini hampir sama

dengan penelitian Salyer dkk.,¹⁷ yang mendapatkan pada kali pertama pemeriksaan sitologi didapatkan kepositifan sebanyak 50 (52,6%) pasien, 11 (11,6%) pasien pada kali kedua pemeriksaan, 5 pasien pada kali ketiga pemeriksaan dan 3 pasien setelah lebih dari kali ketiga pemeriksaan sitologi cairan pleura. Total pasien yang terdiagnosis melalui pemeriksaan sitologi cairan pleura sebanyak 69 (72,6%) orang dari 95 pasien diagnosis kanker dari pemeriksaan sitologi cairan pleura. Sallach dkk.,¹⁸ menyatakan kepositifan sitologi cairan pleura sekitar 60% pada pasien efusi pleura ganas, nilai negatif tergantung jenis tumor seperti mesotelioma, sarkoma dan limfoma. Light menyatakan kepositifan sitologi ini dapat meningkat menjadi 70% jika bahan diperiksa oleh dokter patologi anatomi yang berpengalaman.¹⁵ Hal ini berbeda dengan penelitian Johnston yang mendapatkan 90,5% pasien dengan sitologi positif kanker didapati saat pemeriksaan pertama spesimen cairan pleura.¹⁹ Angka berbeda dilaporkan oleh Bielsa dkk. yang hanya mendapatkan kepositifan sitologi hanya 262 (18,3%) dari 1431 pasien, 97 pasien diantaranya disebabkan oleh kanker paru.¹⁶ Saat ini pemeriksaan yang dilakukan di RS Persahabatan biasanya hanya dilakukan satu kali saat kali pertama dilakukan pungsi pleura. Kepositifan mungkin dapat ditingkatkan jika dilakukan pemeriksaan sitologi ulangan disamping mengurangi negatif palsu dengan teknik penyimpanan dan pengiriman spesimen dengan benar.²⁰

Hasil penelitian ini juga dapat menggambarkan bahwa 31,2% pasien kanker paru datang dengan stage lanjut penyakitnya jika hanya ditinjau dengan ada atau tidak adanya efusi pleura saja. Berdasarkan ketentuan penstagingan kanker tahun dengan sistem TNM versi 6 tahun 1997 maka pasien kanker paru yang datang dengan efusi pleura ganas telah berada dalam stage IIIB (T4 Nx Mx) dan itu adalah stage lanjut.²¹ Revisi dalam sistem TNM untuk kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) versi.7 menempatkan efusi pleura sebagai metastasis sehingga kanker paru dengan efusi pleura masuk kategori stage IV dan itu dapat menjadikan efusi pleura sebagai salah satu faktor prognostik untuk kanker paru.²² Pada sisi lain perjalanan penyakit yang lanjut akan mempengaruhi klinis pasien tergambar pada keluhan utama yang menyebabkan pasien merasa memerlukan pertolongan segera. Sesak napas yang banyak terjadi pada pasien kanker paru dengan efusi pleura dapat sebagai dasar bahwa hal itu mempengaruhi atau menurunkan kualitas hidupnya meskipun apda saat datang 81,6% pasien dengan tampilan umum yang masih baik dan hanya 18,4% pasien datang dengan tampilan umum yang buruk

(PS>2). Tampilan umum yang buruk dengan atau tanpa efusi pleura jelas akan memperburuk prognosis dan memperpendek angka tahan hidup.²³

Berdasarkan catatan hasil pemeriksaan fisik dan gambaran radiologi didapat 157 dari 167 pasien dengan efusi pleura bersifat ipsilateral dengan pembagian lokasi di hemitoraks kanan sebanyak 85 (55,6%) dan kiri 68 (44,4%). Raju dan Kardinal^[dikutip dari 24] melaporkan dari 122 pasien efusi pleura ganas yang mendapatkan lokasi 83% efusi ipsilateral, 9 kontralateral dengan lokasi tumor dan 6% bilateral. Peneliti lain mendapatkan hasil yang berbeda, misalnya Castro dkk,²⁵ dalam penelitiannya pada 78 pasien efusi pleura ganas mendapatkan lokasi efusi pada sisi kanan 46 (60,0%) dan 32 (40,0%) di hemitoraks kiri. Peneliti saat ini belum menemukan alasan yang kuat yang dapat menjelaskan mengapa EPG lebih banyak di hemitoraks kanan di bandingkan hemitoraks kiri kecuali dengan asumsi berkorelasi dengan lokasi tumor primernya. Asumsi itu dapat dijelaskan dengan teori terjadinya efusi pleura pada kanker paru yaitu peningkatan produksi cairan akibat invasi langsung sel-sel kanker ke rongga pleura dan atau penurunan absorpsi cairan akibat obstruksi pada saluran limfe di rongga pleura oleh tumor yang besar atau proses metastasis ke kelenjar getah bening (limfe).

KESIMPULAN

Tidak ada perbedaan secara statistik pada perbedaan jenis kelamin, umur dan kebiasaan merokok kelompok pasien kanker paru dengan efusi pleura. Efusi plura menjadi salah satu masalah dalam penatalaksanaan kanker paru. Secara klinis keluhan respirasi adalah penyebab utama pasien datang ke rumah sakit dan sesak napas menjadi keluhan utama terbanyak. Adenokarsinoma adalah jenis sel kanker yang paling banyak dan itu sesuai dengan patogenesis efusi pleura pada kanker paru. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan metodologi kohort untuk mendapatkan luaran klinis (clinical outcome) penatalaksanaan kanker paru dengan efusi pleura.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jemal A, Siegel R, Murray T. Cancer statistic. *Cancer J Clin* 2006; 56:106–130
2. Syahrudin E. Characteristic patients in Indonesia association for the study of lung cancer data. Proceeding PIPKRA. Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUI. Jakarta 2006; 81-5
3. Divisi of Thoracic Oncology Onkologi. Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, faculty of medicine, university of indonesia. Available from URL: <http://www.kankerparu.org>
4. Antoy VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, et al. Management of pleural effusions. *Eur Respir j* 2001; 18: 402-19.
5. Mangunnegoro H. Masalah efusi pleura di Indonesia. *J Respir Indo* 1998;18:48-50.
6. Light RW. Pleural effusion. *N Engl J Med* 2002; 346: 1971-7.
7. Pandero RF, Naranjo BF, Meijas LJ. Pleural metastatic tumors and effusion: relief of dyspnea after thoracentesis in patients with large effusion. *Am J Med* 1983; 74: 813-9.
8. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P Hott J, et al. ERS/ATS statement. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001 : 18: 402-19.
9. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. gefinitib or carboplatin-paclitaxel in pulmonar adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
10. Kvale PA, Allen MS, Prakash UBS. Palliative care. *Chest* 2003; 123: 284-311
11. Estenne M, Yernault JC, De Troyer A. Mechanism of relief of dyspnea after thoracentesis in patients with large pleural effusions. *Am J Med* 1983; 74: 813-9.
12. Smynios NA, Jederlinic PJ, Irwin RS. Dyspnea in cancer patients. Etiology, resource utilization, and survival implication in a managed care world. *Cancer* 1996; 76: 1314-9
13. Collins TR, Sahn SA. Thoracentesis : Clinical value, complications, technical problems and patient experiance. *Chest* 1987 ; 91 : 817-22
14. Stone P, Richards M, A'Hern R. A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann Oncol* 2000 ; 11 : 561-7.
15. Light RW. Pleural effusion. *N Engl J Med* 2002; 346: 1971-7.
16. Bielsa S, Salud A, Martinez M, Esquerda A, Martin A, Rodriquesz_Panadero F, et al. Prognostic significance of pleural fluid data in patients with malignant effusion. *Eur J Int Med* 2008 ; 19 : 334-9
17. Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant

- neoplasma involving in pleura. *Chest* 1975 ; 67 : 536-9
18. Sallach SM, Sallach JA, Vasquez E, Schultz I, Icvak P. Volume of pleural fluid required for diagnosis of pleural malignancy. *Chest* 2002; 122: 1913-7.
 19. Johnston WW. The malignant pleural effusion: A review of cytopathologic diagnosis of 584 specimen from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985; 56: 905-9.
 20. Perhimpunan dokter Spesialis Patologi Indonesia. Pedoman penanganan bahan pemeriksaan untuk histopatologi. IAPI, Jakarta, 2008
 21. Jusuf A, Haryanto A, Syahrudin E, Endardjo S, Mudjiantoro S, Sutantio N kanker Paru Jenis karsinoma Bukan Sel Kecil. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil di Indonesia., ed. Anwar J, Syahrudin E. PDPI&POI, Jakarta. 2005
 22. Goldstarw P, Asamura H, Bunn P, Crowley J, Jett J, Rami-Porta R, et al. 7th edition on TNM for lung and pleural tumours. In: Staging manual in thoracic Oncology. International Association for the Study of Lung Cancer. Ed. Golstraw P. Editorial Rx Press. Orange Park, 2009.
 23. Tammemagi CM, Dudas CN, Simoff M. Smoking and lung cancer survival : the role of commorbidity and treatment. *Chest* 2004 ; 125 : 27-37
 24. Antony VB, Loddenkeper R, Astoul P, Boutin C, Golsstraw P Hott J, et al. ERS/ATS statement. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001. 18: 402-19.
 25. Castro DJ, Nuevo GN, Rodriquez EP. Cytologically proved malignant pleural effusions. *Chest* 1998 ; 114 : 1798-9

PRAS



The Efficacy of Combination of Inhalation Salmeterol and Fluticasone Compare with Budesonide Inhalation to Control Moderate Persistent Asthma by The Use of Asthma Control Test as Evaluation Tool.

Nur Ahmad Tabri, Megantara Supriyadi, Faisal Yunus, Wiwien Heru Wiyono
Department of Pulmonology and Respiratory Medicine Faculty of Medicine Indonesian
University / Persahabatan Hospital - Jakarta

ABSTRACT

Study objective: To investigate wheter combination of steroid (fluticasone) and long acting β_2 agonist (salmeterol) inhalation better than budesonide inhalation to control moderate persistent asthma by evaluation with Asthma Control Test and FEV₁

Design: Clinical trial with randomized pretest-posttest comparative group design

Setting: Moderate persistent asthma due to the GINA 2005 criteria who came to Asthma Clinics Persahabatan Hospital divided to 2 groups. Group 1 treated with budesonide inhalation for 3 month and group 2 treated with salmeterol/fluticasone inhalation for 2 month and 1 month wash-out. The study started from March 2007 until February 2008.

Subjects: Moderate persistent asthma patients man or woman with the age 12-65 years old, could perform lung function test and laboratory examination in normal limit.

Results: Thirty eight subjects of budesonide group with mean FEV₁ and previous ACT score 62,21% and 13,89 at end of the first, second and third month after that there was increased of FEV₁ 66,52%, 65,12% and 63,60% respectively with the statistical analysis not significant ($p > 0,05$) while the increased of ACT scores were 17,42, 17,74 and 17,16 with the statistical analysis was significant ($p < 0,05$) but the ACT scores not achieves the value of controlled ACT scores 19. Thirty three of salmeterol/fluticasone group had the previous mean of FEV₁ and ACT scores 60,43% and 12,24 at the end of the first and second month there was an increased of FEV₁ 68,13% dan 71,10% respectively with the statistical analysis was significant ($p < 0,05$). When wash out (end of third month) there was the decreased of FEV₁ 66,35% while the ACT scores were 19,27 and 21,18 respectively with the statistical analysis was significant ($p < 0,05$). There was decrease of ACT scores 17,27 when wash out. The percentage of controlled asthma at the end of second month in budesonide group was 36,8% and salmeterol/fluticasone group was 81,8% with the statistical analysis was significant ($p < 0,05$).

Conclusions: Fluticasone/salmeterol group was better in controlled asthma with the better FEV₁ compared with budesonide group.

Key words: Moderate persistent asthma, ACT, FEV₁, fluticasone/salmeterol, budesonide.

PENDAHULUAN

Asma pada saat ini masih menjadi salah satu masalah dari penyakit pernapasan yang paling sering ditemukan, terbukti makin meningkatnya angka kesakitan dan kematian bahkan di negara paling maju sekalipun. Asma dapat terjadi pada semua umur baik laki maupun perempuan. Asma dapat bersifat ringan dan tidak mengganggu aktivitas, akan tetapi dapat juga menetap dan mengganggu aktivitas bahkan kegiatan harian. Produktivitas menurun akibat mangkir kerja atau sekolah dan dapat menimbulkan kecacatan sehingga menurunkan produktivitas serta kualiti hidup.^{1,2} Asma merupakan sepuluh besar penyebab kesakitan dan kematian di Indonesia, hal ini terlihat dari data studi survei kesehatan rumah

tangga (SKRT) tahun 1986 yaitu asma menduduki urutan ke 5 dari 10 penyebab kesakitan bersama-sama dengan bronkitis kronik dan emfisema. Pada SKRT 1992, didapatkan bahwa asma, bronkitis kronik dan emfisema sebagai penyebab kematian ke 4 di Indonesia atau sebesar 5,6%. Tahun 1995, prevalens asma di seluruh Indonesia sebesar 13/1000, dibandingkan bronkitis kronik 11/1000 dan obstruksi paru 2/1000.³ Data yang dikumpulkan oleh WHO tahun 2001 menunjukkan bahwa lima penyakit paru utama merupakan penyebab dari 17,4% kematian di dunia. Kelima penyakit paru utama itu adalah infeksi paru (7,2%), penyakit paru obstruktif kronik (4,8%), Tuberkulosis (3%), kanker paru (2,1%), dan asma 0,3%.⁴ Penelitian di Asia Pasifik mendapatkan bahwa pasien asma

yang menganggap penyakitnya terkontrol, ternyata yang betul-betul terkontrol secara total sebanyak 5% dan yang terkontrol baik sebanyak 35% dan hanya 10% menggunakan inhalasi steroid untuk mengontrol asmanya sedangkan yang menggunakan bronkodilator sebanyak 68%.⁵ Salah satu metode yang dapat di gunakan untuk menilai keberhasilan penatalaksanaan pasien asma adalah *Asthma Control Test* atau ACT terdiri dari 5 pertanyaan yang disusun sebagai metode yang mudah untuk pasien dan dokter dalam menilai gejala, kebutuhan obat-obatan dan gangguan aktivitas harian.^{6,7}

Kortikosteroid inhalasi mempunyai potensi topikal yang tinggi dengan pengaruh sistemik minimal, telah memperlihatkan hasil sangat baik dalam mengontrol asma pada anak dan dewasa.^{8,9} Penelitian Rodrigo dengan desain random tersamar ganda membuktikan bahwa penambahan flunisolid dosis tinggi dan kumulatif dalam inhalasi salbutamol, efektif pada asma akut berat. Pada penelitian tersebut efek terapi terjadi setelah 2 jam pemberian obat.¹⁰ Pada mekanisme molekular, glukokortikoid akan berikatan dengan reseptor glukokortikoid di sitoplasma, seiring regulasi RNA dan protein-protein.¹¹ Mekanisme tersebut dipandang berjalan lambat dan efek terapinya tidak mencengangkan tetapi respons cepat yang didapatkan pada penelitian Rodrigo, mendukung terdapat mekanisme lain glukokortikoid terhadap reseptor glukokortikoid yang memperlihatkan efek antiinflamasi kortikosteroid topikal dapat mengurangi edema mukosa pada asma akut berat. Pemucatan kulit setelah diolesi steroid menjadi standar penilaian potensi kortikosteroid topikal, dan potensi tersebut dinilai setara dengan potensi aerosol steroid topikal.¹⁰ Penelitian Batemen dan kawan kawan selama satu tahun dengan menggunakan inhalasi kombinasi flutikason dan salmeterol dapat mengontrol asma lebih lama dibandingkan dengan menggunakan flutikason saja.

11

Perlu dilakukan penelitian dengan tujuan untuk menjawab pertanyaan, adakah perbedaan respons terapi pemberian inhalasi kombinasi steroid (flutikason) 250 ug dan agonis β_2 kerja lama (salmeterol) 50 ug pada pasien asma persisten sedang dibandingkan dengan yang mendapat obat inhalasi budesonid dosis tinggi (800 ug) pada waktu tertentu sehingga asma dapat menjadi terkontrol baik dengan menggunakan kuesioner *Asthma Control Test* (ACT) sebagai alat evaluasi. Tujuan lain adalah untuk mengetahui perbedaan kenaikan nilai faal paru sebelum dan sesudah pemberian kombinasi steroid (flutikason) dan agonis β_2 kerja lama (salmeterol) dengan inhalasi budesonid

pada penderita asma persisten sedang. Hipotesis penelitian adalah pemberian inhalasi kombinasi flutikason/salmeterol akan memberikan nilai skor ACT lebih baik dibandingkan bahwa dengan inhalasi budesonid pada pasien asma persisten sedang sehingga asma dapat terkontrol dengan baik

Metode dan Subjek Penelitian

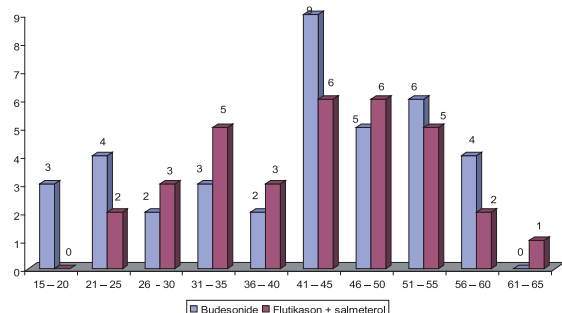
Penelitian ini merupakan uji klinis dengan rancangan *Randomized Pretest-Posttest Comparative Group Design*. Subjek diambil dengan cara *consecutive sampling*. Metode randomisasi dalam menentukan subjek mana yang akan mendapat perlakuan digunakan cara randomisasi sederhana menggunakan tabel random. Subjek dibagi dua kelompok. Kelompok 1 mendapat inhalasi budesonid dengan dosis 400 ug diberi 2 x sehari dan Kelompok 2 mendapat inhalasi salmeterol/flutikason dengan dosis 125/25 ug diberi 2 X sehari. Sebelumnya subjek telah ditapis untuk memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan. Kriteria penerimaan; pasien asma persisten sedang, laki-laki atau perempuan, umur 12 – 65 tahun, subjek masih dapat melakukan pemeriksaan faal paru dan bersedia mengikuti penelitian secara suka rela dan memberikan persetujuan tertulis, hasil pemeriksaan laboratorium dalam batas normal. Kriteria penolakan; perokok, pasien penyakit jantung, hati, diabetes mellitus, ginjal, hipertiroid, penyakit kronik lain selain asma, hamil, terdapat tanda-tanda infeksi berat, menolak meneruskan penelitian. Subjek akan di keluarkan (Drop Out) apabila pasien pindah domisili ke luar Jakarta atau pada saat penelitian pasien menolak meneruskan dengan memberikan alasan ataupun akibat terjadinya efek yang tidak diinginkan yang parah dan atas pertimbangan peneliti

Cara pengolahan dan analisis data:

Dilakukan analisis deskriptif pada masing-masing variabel. Untuk mengetahui kenaikan fungsi paru (VEP_1) dan nilai ACT sesudah perlakuan digunakan *paired sample t test* pada masing-masing kelompok, sedangkan untuk melihat perbedaan kenaikan fungsi paru dan nilai ACT antara kedua kelompok perlakuan digunakan *independent sample t test*, pada setiap kunjungan. Untuk menilai perbedaan kedua kelompok perlakuan terhadap pasien asma yang telah terkontrol digunakan uji X^2 (*Chi-square test*). Batas kemaknaan yang digunakan adalah 0,05. Bila $p < 0,05$ dinyatakan bermakna.

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan pada pasien asma persisten sedang yang berobat jalan di poli asma RS Persahabatan Jakarta, mulai bulan Maret 2007 sampai dengan Februari 2008. Secara keseluruhan diperoleh 71 subjek penelitian yang terdiri dari 38 subjek yang mendapat budesonid (kelompok 1) dan 33 dengan gabungan flutikason dan salmeterol (kelompok 2). Kelompok 1 terdiri dari 9 orang laki-laki (12,7 %) dan 29 orang perempuan (40,8%) sedangkan kelompok 2 terdiri dari 6 orang laki-laki (7 %) dan perempuan 27 (39,4 %). Kisaran umur pada kedua kelompok mulai dari 17 tahun hingga 65 tahun umur yang terbanyak baik kelompok 1 maupun kelompok 2 yakni antara 41- 45 tahun sebanyak 15 orang. (gambar1)



Gambar 1. Grafik penyebaran umur pada kedua kelompok

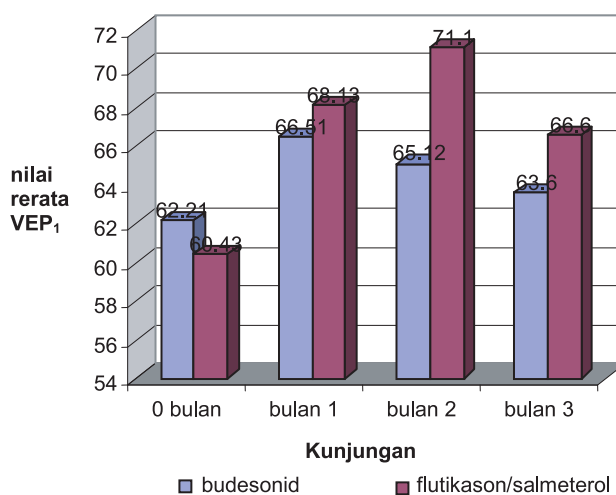
Nilai rerata umur pada kelompok 1 $42,10 \pm 11,93$ dan kelompok 2 $43,42 \pm 10,83$, nilai rerata berat badan dan tinggi badan pada kelompok 1 $58,44 \pm 12,69$ dan $155,65 \pm 7,64$, kelompok 2 $59,93 \pm 12,56$ dan $156,72 \pm 7,61$. Fungsi paru diukur dengan menggunakan spirometri Nilai rerata VEP₁ $62,21\% \pm 18,71\%$ vs $60,43\% \pm 17,03\%$. Nilai ACT $13,89 \pm 3,63$ vs $12,24 \pm 4,60$ (tabel 1)

Tabel 1. Karakteristik subjek

| Karakteristik | Budesonid | Flutikason / salmeterol |
|------------------------|-------------------|-------------------------|
| Jenis kelamin | | |
| Perempuan | 29 | 28 |
| Laki-laki | 9 | 5 |
| Umur (rerata ± SD) | $42,10 \pm 11,93$ | $43,42 \pm 10,83$ |
| Berat Badan | $58,44 \pm 12,69$ | $59,93 \pm 12,56$ |
| Tinggi Badan | $155,65 \pm 7,64$ | $156,72 \pm 7,61$ |
| KVP %(rerata ± SD) | $79,26 \pm 17,07$ | $76,35 \pm 16,35$ |
| VEP ₁ % | $62,21 \pm 18,72$ | $60,43 \pm 17,03$ |
| VEP ₁ /KVP% | $67,15 \pm 11,96$ | $66,20 \pm 11,35$ |
| ACT | $13,89 \pm 3,63$ | $12,24 \pm 4,60$ |

Perubahan nilai VEP₁ dan skor ACT sesudah sebulan, bulan kedua dan bulan ketiga pada kelompok 1

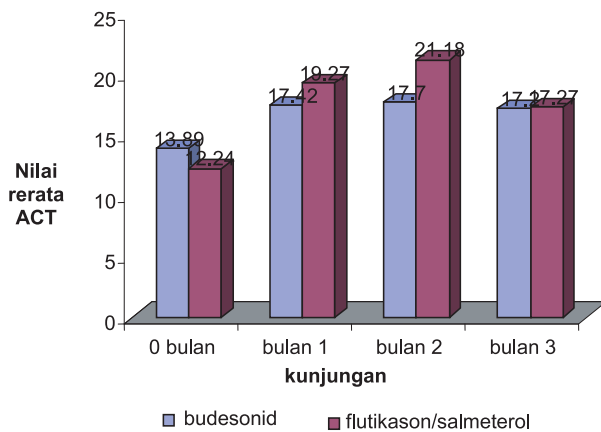
Nilai rerata VEP₁ dan ACT dari bulan pertama sampai bulan ketiga pada kelompok 1 yaitu $66,52\% \pm 16,75\%$, $65,12\% \pm 17,38\%$ dan $63,60\% \pm 15,90\%$ (gambar 2).sedangkan nilai ACT masing-masing $17,42 \pm 3,45$, $17,74 \pm 3,70$ dan $17,16 \pm 3,48$ (gambar 3) Dari hasil analisis dengan *paired sample t test* pada bulan pertama menunjukkan peningkatan skor ACT yang bermakna ($p < 0,05$) dari bulan pertama sampai akhir penelitian tetapi belum mencapai kriteria terkontrol, sedangkan untuk nilai VEP₁ tidak meningkat secara bermakna ($p > 0,05$).



Gambar 2. Nilai rerata VEP1 kedua kelompok pada akhir penelitian

Perubahan nilai VEP₁ dan skor ACT sesudah sebulan kedua dan bulan ketiga pada kelompok 2

Nilai rerata VEP₁ dan ACT dari bulan pertama sampai bulan ketiga pada kelompok 2 yaitu $68,13\% \pm 18,02\%$, $71,10\% \pm 21,90\%$ (gambar 2) dan. sedangkan nilai ACT masing-masing $19,27 \pm 4,03$, $21,18 \pm 3,09$ (gambar 3) dan. Hasil analisis dengan *paired sample t test* menunjukkan peningkatan skor ACT maupun VEP₁ yang bermakna ($p < 0,05$) dan peningkatan skor ACT ini mencapai kriteria terkontrol baik pada bulan pertama dan akhir bulan kedua Sedangkan pada *wash out* pada bulan ketiga nilai rerata VEP₁ dan ACT menurun menjadi $66,35\% \pm 21,38\%$ dan $17,27 \pm 3,5$



Gambar 3. Nilai rerata ACT kedua kelompok pada akhir penelitian

Bila dilakukan penilaian terhadap pengendalian asma berdasarkan skor ACT dengan nilai lebih besar 19 dinyatakan asma terkontrol, maka hasil analisis perbedaan distribusi penderita yang telah terkontrol pada kedua kelompok menunjukkan bahwa setelah kunjungan satu bulan pertama, penderita yang telah terkontrol lebih banyak ditemukan pada kelompok flutikason/salmeterol (57,6%) daripada kelompok budesonid (26,3%). Hasil uji X^2 menunjukkan perbedaan distribusi yang bermakna ($p < 0,05$), (tabel 2).

Tabel 2. Distribusi penderita dengan asma terkontrol pada kelompok 1 dan 2 setelah kunjungan bulan pertama

| Kelompok Terapi | ACT | | Total | X^2 test |
|-------------------------|------------|------------------|-------------|------------|
| | Terkontrol | Tidak terkontrol | | |
| Budesonid | 10 (26,3%) | 28 (73,7%) | 38 (100,0%) | $P=0,0150$ |
| Flutikason / salmeterol | 19 (57,6%) | 14 (42,4%) | 33 (100,0%) | |

Pada kunjungan bulan kedua juga menunjukkan bahwa penderita yang telah terkontrol lebih banyak ditemukan pada kelompok flutikason/salmeterol (81,8%) dari pada kelompok budesonid (36,8%). Hasil uji X^2 menunjukkan perbedaan distribusi yang bermakna ($p < 0,05$), (tabel 3).

Tabel 3. Distribusi penderita dengan asma terkontrol pada kelompok 1 dan 2 setelah kunjungan bulan kedua

| Kelompok Terapi | ACT | | Total | X^2 test |
|-----------------------|------------|------------------|-------------|------------|
| | Terkontrol | Tidak terkontrol | | |
| Budesonid | 14 (36,8%) | 24 (63,2%) | 38 (100,0%) | $p=0,0001$ |
| Flutikason/salmeterol | 27 (81,8%) | 6 (18,2%) | 33 (100,0%) | |

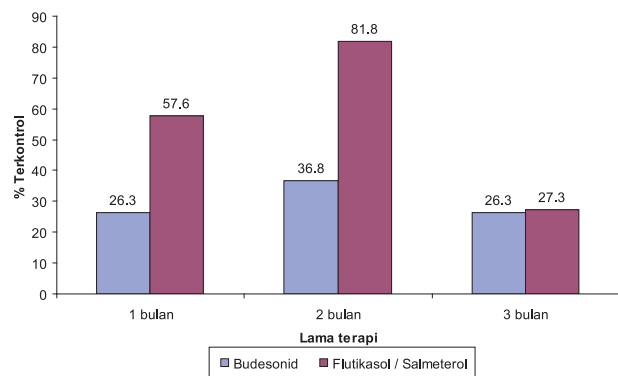
Setelah kunjungan bulan kedua, flutikason/salmeterol dihentikan kemudian dilanjutkan dengan pemberian budesonid. Hasil analisis dan data pengamatan kunjungan bulan ketiga menunjukkan

bahwa penderita dengan terkontrol menurun menjadi 27,3% pada kelompok 2 yang telah dilakukan wash out, begitupula pada kelompok 1 menjadi 26,3%. Hasil uji X^2 yang menganalisis perbedaan distribusi penderita dengan asma terkontrol antara kedua kelompok menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$), (tabel 4).

Tabel 4. Distribusi penderita dengan asma terkontrol pada kelompok 1 dan 2 setelah kunjungan bulan ketiga

| Kelompok Terapi | ACT | | Total | X^2 test |
|-----------------|------------|------------------|-------------|------------|
| | Terkontrol | Tidak terkontrol | | |
| Budesonid | 10(26,3%) | 28(73,7%) | 38 (100,0%) | $p=0,928$ |
| Wash out (kel2) | 9(27,3%) | 24 (72,7%) | 33 (100,0%) | |

Gambar 4 memperlihatkan kelompok flutikason/salmeterol terkontrol lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan kelompok budesonid, baik setelah sebulan maupun setelah 2 bulan tetapi pada bulan ketiga kembali menurun karena flutikason/salmeterol dihentikan dan diganti dengan budesonid.



Gambar 4. Distribusi penderita asma persisten yang terkontrol menurut kelompok terapi dan lama terapi

PEMBAHASAN

Salah satu masalah dalam penanganan asma pada saat ini adalah sulitnya untuk mencapai asma terkontrol baik maupun terkontrol total. Hasil survei yang dilakukan oleh *Asthma Insight and Reality in Europe* (AIRE) mencatat bahwa pengobatan yang tidak adekuat menjadi penyebab yang terbanyak asma tidak terkontrol. Kenyataan lain yang ditemukan adalah mayoritas pasien asma hanya menggunakan agonis B_2 sesuai kebutuhan dan hanya 25% yang menggunakan kortikosteroid inhalasi.¹² Salah satu kuesioner kontrol asma yang telah dikeluarkan oleh *American Lung Association* (ALA) dapat digunakan

untuk menentukan asma terkontrol yaitu ACT. Cara ini bersifat subyektif tetapi validitinya telah diuji dan dapat digunakan dengan mudah.¹³ Penelitian ini bertujuan untuk melihat perbedaan nilai VEP₁ dan skor ACT sebelum dan sesudah pemberian budesonid maupun flutikason/salmeterol pada asma persisten sedang. Terdapat 71 subjek penelitian yang terdiri dari 38 subjek menggunakan budesonid dan 33 subjek dengan flutikason/salmeterol secara inhalasi, mayoritas berjenis kelamin perempuan yakni sebanyak 83,3%. Gerald dkk pada penelitian secara multisenter memperlihatkan mayoritas subjek penelitian adalah perempuan yaitu 59% dengan umur rerata 45 tahun.¹⁴ sedangkan pada penelitian ini umur rerata 43 tahun. Pada awal penelitian nilai rerata VEP₁ dan skor ACT tidak bermakna secara statistik dengan nilai $p > 0,05$

Pada kelompok budesonid nilai VEP₁ awal penelitian mempunyai rerata 62,21%, terdapat peningkatan pada kunjungan bulan pertama sebesar 6,11%. Peningkatan tidak bermakna secara statistik ini disebabkan penderita asma persisten sedang datang sebelum obat inhalasi yang digunakan habis dan penderita secara teratur dilakukan pemantauan terhadap fungsi paru. Hal ini juga di dapatkan peningkatan VEP₁ sebesar 1,88% setelah pemberian budesonid inhalasi selama 2 bulan, tetapi tidak bermakna secara statistik seperti yang didapatkan Widysanto.¹⁵ Pada kelompok flutikason/salmeterol nilai rerata VEP₁ 60,43% juga meningkat pada kunjungan bulan pertama sebesar 12,4% dan peningkatan ini bermakna secara statistik. Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian EXCEL oleh Dahl dkk¹⁶ yang meneliti perbandingan efikasi flutikason/salmeterol inhalasi dua kali sehari dengan budesonid/formeterol inhalasi pada pasien asma persisten yang memperoleh hasil peningkatan VEP₁ dari data *baseline*. Pada kelompok budesonid skor ACT awal penelitian mempunyai rerata 13,89, setelah kunjungan bulan pertama skor ACT meningkat sebesar 38,4% dan bermakna secara statistik. Ini disebabkan keteraturan menggunakan obat dan pemantauan yang dilakukan secara ketat sehingga pasien datang kontrol walaupun tanpa ada gejala. Peningkatan ini belum mencapai kriteria terkontrol yakni hanya mempunyai skor 17,42 sedangkan untuk nilai terkontrol adalah lebih dari 19. Hal ini juga didapatkan oleh Widysanto¹⁵ yang mendapatkan peningkatan skor ACT sebesar 64,2%, tetapi perbedaan ini mungkin disebabkan oleh jumlah subjek penelitiannya lebih kecil. Pada kelompok flutikason/salmeterol skor ACT pada awal penelitian mempunyai rerata 12,24, setelah kunjungan bulan pertama meningkat 80,7% dan bermakna secara

statistik serta mencapai nilai terkontrol yakni sebesar 19,27. Obat yang dianjurkan untuk mengontrol asma adalah inhalasi kortikosteroid karena obat ini merupakan antiinflamasi yang paling kuat sehingga dapat menekan inflamasi yang merupakan dasar penyakit asma. Pada beberapa keadaan, asma tidak dapat dikontrol dengan pemberian inhalasi kortikosteroid saja walaupun dosis obat ditinggikan sampai maksimal sehingga diperlukan obat tambahan untuk mengontrol asma. Pemberian obat kombinasi inhalasi kortikosteroid dan agonis β_2 kerja lama yang diberikan dalam satu kemasan memberikan keuntungan karena efek sinergi yang terjadi, steroid akan menambah jumlah reseptor beta sehingga kerja agonis β_2 menjadi optimal, pemberian agonis β_2 mematangkan reseptor steroid sehingga steroid akan bekerja lebih baik.¹⁷ Pada penelitian ini perbaikan dengan menggunakan kombinasi flutikason/salmeterol ternyata lebih baik dibandingkan pemberian budesonid yang dosisnya dilipat duakan. Gerald dkk¹⁴ juga mendapatkan peningkatan sebesar 82,7% pada kelompok flutikason/salmeterol.

Pada kunjungan bulan kedua nilai rerata VEP₁ pada kelompok budesonid 65,12% cenderung menurun bila dibandingkan dengan nilai rerata pada kunjungan bulan pertama yaitu dari nilai rerata 66,52% tetapi tetap lebih baik dari nilai awal kunjungan dan peningkatan ini juga tidak bermakna secara statistik. Pada kelompok flutikason/salmeterol nilai rerata VEP₁ pada kunjungan bulan kedua mengalami peningkatan dari 68,13% menjadi 71,10% dan peningkatan ini bermakna secara statistik. Ini menunjukkan bahwa kombinasi flutikason/salmeterol akan memberikan nilai faal paru yang semakin meningkat bila diberikan secara teratur dalam kurun waktu tertentu dibandingkan hanya menggunakan kortikosteroid tunggal dalam hal ini budesonid. Pada penelitian *The Gaining Optimal Asthma Control (GOAL)*¹⁸ pasien asma yang diberikan inhalasi flutikason/salmeterol dalam satu kemasan selama satu tahun memberikan faal paru normal sedangkan pada penelitian ini faal paru belum mencapai normal tetapi selama 2 bulan pemberian sudah terjadi peningkatan yang bermakna. Pada kunjungan bulan kedua nilai rerata ACT pada kelompok budesonid 17,74 cenderung menetap bila dibandingkan dengan nilai rerata pada kunjungan bulan pertama, tetapi masih lebih baik dari nilai rerata pada awal kunjungan. Sedangkan pada kelompok flutikason/salmeterol nilai rerata ACT pada kunjungan bulan kedua terjadi peningkatan dari nilai rerata pada kunjungan bulan pertama yakni dari 19,27 menjadi 21,18. Peningkatan ini bermakna secara statistik dan nilai ACT sudah mencapai

kriteria terkontrol baik. Jika dilihat dari hasil ini maka kelompok flutikason/salmeterol akan menjadi lebih terkontrol baik dibandingkan dengan kelompok budesonid walaupun dosis dari kombinasi inhalasi ini lebih kecil. Jumlah kelompok flutikason/salmeterol yang terkontrol sejak bulan pertama hingga kunjungan bulan kedua mencapai 81,8% sedangkan kelompok budesonid hanya 36,8% dan peningkatan ini bermakna secara statistik ($p=0,0001$).

Dari beberapa studi menunjukkan bahwa penambahan agonis β_2 kerja lama inhalasi pada asma yang tidak terkontrol dengan glukokortikosteroid inhalasi dosis rendah atau tinggi akan memperbaiki faal paru dan gejala serta mengontrol asma lebih baik daripada meningkatkan dosis glukokortikosteroid inhalasi dua kali lipat.^{dikutip dari 27} Pada penelitian GOAL juga terdapat peningkatan jumlah pasien asma yang menggunakan kombinasi flutikason/salmeterol yang sebelumnya tidak terkontrol menjadi terkontrol sebanyak 71%.⁴⁸ Pada penelitian Gerald dkk⁴⁴ juga mendapatkan hasil peningkatan pasien asma yang sebelumnya tidak terkontrol menjadi terkontrol setelah pemakaian flutikason/salmeterol selama 52 minggu sebanyak 82,7%. Jika melihat hasil dari kedua penelitian tersebut maka pada penelitian ini terdapat persamaan yang tidak jauh berbeda jauh dan hampir dikatakan sama terutama hasil yang didapat oleh Gerald dkk walaupun jumlah pasien lebih banyak dan waktu yang lama dari penelitian ini.

Pada akhir kunjungan bulan kedua kelompok dilakukan *wash out* dengan menggunakan budesonid dosis 800 ug. Pada kelompok budesonid nilai rerata VEP_1 pada akhir kunjungan bulan ketiga yaitu 63,60% menurun 2,82% dan tidak bermakna secara statistik ($p=0,395$) dari nilai rerata pada akhir kunjungan bulan kedua. Pada kelompok flutikason/salmeterol nilai rerata pada akhir kunjungan bulan ketiga yaitu 66,35 menurun sebesar 6,68% dan penurunan ini bermakna secara statistik ($p=0,024$) dari nilai rerata pada akhir kunjungan bulan kedua. Kalau kita melihat hasil ini maka kelompok flutikason/salmeterol setelah dilakukan *wash out* nilai VEP_1 kembali menurun tajam dibandingkan dengan kelompok budesonid. Begitu pula terhadap nilai ACT setelah dilakukan *wash out* nilai rerata kelompok budesonid menurun sebesar 2,33% tetapi penurunan ini tidak bermakna secara statistik ($p=0,460$). Sedangkan pada kelompok flutikason/salmeterol juga terjadi penurunan nilai rerata ACT sebesar 18,46% penurunan ini bermakna secara statistik ($p=0,001$). Dari kenyataan ini terlihat bahwa apabila kortikosteroid hanya diberikan tunggal tanpa penambahan agonis β_2 kerja lama maka nilai VEP_1

dan ACT menurun. Ini disebabkan karena salmeterol mempunyai efek relaksasi otot polos, meningkatkan pembersihan mukosilier, menurunkan permeabilitas pembuluh darah dan memodulasi pelepasan mediator sel mast dan basofil.¹⁹

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

1. Terdapat perubahan yang bermakna skor ACT pada kedua kelompok tetapi nilai rerata kelompok budesonid tidak mencapai kriteria terkontrol baik pada bulan pertama kunjungan sampai akhir kunjungan, sedangkan nilai rerata kelompok flutikason/salmeterol baik pada kunjungan bulan pertama maupun pada akhir bulan kedua mencapai kriteria terkontrol. Dengan demikian kelompok flutikason/salmeterol lebih baik dalam mengontrol asma dibandingkan dengan kelompok budesonid.
2. Terdapat perubahan nilai rerata VEP_1 baik pada kelompok budesonid maupun pada kelompok flutikason/salmeterol, tetapi hanya kelompok flutikason/salmeterol yang memperlihatkan kenaikan nilai yang bermakna. Dengan demikian kelompok ini lebih baik dalam hal meningkatkan faal paru.
3. *Asthma Control Test* dapat direkomendasikan untuk digunakan sebagai alat evaluasi yang mudah bagi pasien asma persisten sedang dan dokter apakah sudah terkontrol baik atau tidak setelah menggunakan obat pengontrol.

SARAN

1. Penderita asma persisten sedang yang datang ke Poli Asma sebaiknya diberikan kombinasi inhalasi steroid (flutikason) dan agonis β_2 kerja lama (salmeterol) untuk mengontrol asmanya dengan baik.
2. *Asthma Control Test* sebaiknya digunakan secara rutin di poli asma pada pasien asma persisten sedang untuk mengetahui apakah sudah terkontrol baik atau tidak.
3. Perlu penelitian lebih lanjut untuk menilai VEP_1 ke nilai normal ($> 80\%$) dengan inhalasi kombinasi flutikason/salmeterol.

DAFTAR PUSTAKA

1. Haovinen E. Mortality of adult with asthma prospective cohort study . Thorax 1997; 52:49-54
2. McFadden ER. Asthma diseases of the respiratory system. In:Faucy AS ed, Principles of internal medicine.14th ed.New York: McGraw-Hill; 1998. p.1419-26
3. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Definisi Asma. Dalam :Asma. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2004.p.3
4. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pendahuluan. Dalam : Asma. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2004.p.1
5. Lai CKW, de Guia TS, Kim Y-Y, Kuo S-H, Mukhopadhyay A, Soriono JB,et al. Asthma control in the Asia-Pasific region: the Asthma insights and reality in Asia-Pasific study. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:263-8
6. Sarkness CA, Schatz M, Li JT, Nathan RA, Marcus P, Kosinski M, et al. Assessing the relative contribution of the asthma control. In. Asthma & Immunology Annual Meeting. San Fransisco : American Academy of Allergy, 2004
7. Robert A, Nathan MD, Christine A, Sarkness CA, Kosinski M, Schatz M, et al. Development of the Asthma Control Test : A Survey for assessing asthma control. Asthma and Allergy Associates and Research Center. School of Pharmacy, University of Wisconsin. revised 2003
8. Smye SW. The physics of corticosteroid nebulization. Eur Respir Rev 1997;7: 184-8
9. Barnes PJ, Pederson S, Busse WW. Efficiency and safety of inhaled corticosteroids news developments. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:S1-53
10. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 698-703
11. Batemen ED, Boushley HA, Bousquet J, Busse WW, Clark T, Pauwels R, at al. Can guadeline-defined asthma control be achieved. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:836-44
12. Bergquist P, Crompton GK. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and reality in Europe (AIRE) study. Eur Respir J 2001; 18: 248
13. Schatz M, Mosen MD, Kosinski M, Vollmer WM, Magid DJ, O'Connor E, et al. Validity of the Asthma Control Test completed at home.Am J Manag Care 2007; 13:661-7
14. Gerald JM, Boulet LP, Follows RM. A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formeterol/budesonide in adults with persistent asthma : The CONCEPT trial. Clin therapeutic 2005; 27: 393-405
15. Widysanto A. Korelasi penilaian asma terkontrol pada penderita asma persisten sesudah pemberian kortikosteroid inhalasi dengan menggunakan asthma control scoring system dan asthma control test. Tesis. Solo 2006
16. Dahl R, Chuchalin A, Gor D, Yoxall S, Sharma R. EXCEL: A randomized trial comparing salmeterol/ fluticasone propionate and formeterol/budesonide combination in adults with persistent asthma. Respiratory Medicine 2006; 100:1152-62
17. Yunus F. Asma bronkial dapatkah dikontrol ?. J Respir Indo 2006; 26:8-10
18. Pauwels R, Bateman E, Bousquet J, Busse W, Clark T, Pedersen S, et al. Can total control of asthma be achieved ? The results of the GOAL study. J Allergy Clin Immunol 2004; 113(2 suppl 1):S276-7



Comparison of Lung Function Values in Controlled and Uncontrolled Diabetes Mellitus Patient in Persahabatan Hospital Jakarta.

Abdul Malik*, Faisal Yunus*, Fachrial Harahap*, Rochismandoko**

* Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Indonesia/Persahabatan Hospital, Jakarta, Indonesia.

** Departement of Internal Medicine, Endocrine and Metabolic Division Persahabatan Hospital, Jakarta, Indonesia.

ABSTRACT

Introduction. Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder. DM affects various organs of human body. Hyperglycaemic state can reduce lung function by decreasing elastin proteins and lung surfactans. Moreover, it can cause diffusion perfusion disorders. Haemoglobin A1c (HbA_{1c}) describes previous 3 months of patient's glycaemic state. HbA_{1c} is a gold standard to determine controlled and uncontrolled DM patients. In a recent study, diabetic patients with HbA_{1c} below 6.5% have better lung function than those above 6.5%.

Methods. We conducted a study to analyze 60 DM patients who came to endocrinology clinic in Persahabatan Hospital Jakarta Indonesia from May–August 2008. We divided DM type 2 patients in two groups (controlled and uncontrolled). Patient's interview, physical examination and chest X-rays were performed to excluded lung diseases. Fasting and post prandial blood glucose, body mass index (BMI) and lung function test (forced vital capacity and forced expiratory volume in 1 second) were measured.

Results. We studied 60 DM patient of which 40% were male (24 of 60) and 60% were female (36 of 60). The majority of patients was 50 to 65 y.o and the mean age was 56.9 ± 7.35 y.o. We found that 32 patients had HbA_{1c} above 6.5% and 28 patients below 6.5%. The uncontrolled patients group showed forced vital capacity (FVC) 82.5% of predicted compared to 90.6% in controlled patient ($P=0.001$) and forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) of controlled patient was 88.6% of predicted compared to 87.6% of predicted in uncontrolled patient ($P=0.728$).

Conclusions. Decreasing of FVC in uncontrolled diabetes mellitus patients is more significant than in controlled DM patients. However, decreased FEV₁ between the two groups was not significantly different. This study showed a correlation between decreased FVC and uncontrolled DM. Uncontrolled DM is found to have a more severe lung restriction than controlled DM.

Keywords : Diabetes mellitus, HbA_{1c}, FVC, FEV₁

1. LATAR BELAKANG

Prevalens diabetes mellitus (DM) saat ini terus meningkat, lebih dari 150 juta pasien di seluruh dunia menderita penyakit ini dan pada tahun 2010 diperkirakan akan mencapai 220 juta pasien. Di Amerika Serikat terjadi peningkatan prevalens diabetes melitus dan komplikasinya sehingga antara tahun 2000 sampai 2010 jumlah pasien DM diperkirakan meningkat 23% dan 46% di seluruh dunia. Peningkatan prevalens DM disebabkan meningkatnya diabetes tipe 2 (DM tipe 2) yang berhubungan erat dengan obesitas dan perubahan pola hidup. Diabetes tipe 2 dapat mengenai semua kelompok umur dari dewasa hingga anak-anak. Hiperglikemi yang kronik dihubungkan dengan kerusakan jangka panjang, gangguan fungsi dan kerusakan berbagai organ tubuh lain seperti : mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh kapiler

serta beberapa proses patogen juga melibatkan DM. Salah satu fungsi organ yang sering diabaikan terhadap akibat hiperglikemia adalah faal paru. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menilai hubungan antara DM dengan penurunan faal paru, penelitian tersebut memperlihatkan hasil DM dapat menyebabkan penurunan faal paru secara bermakna, hal ini disebabkan pengaruh hiperglikemi yang dapat merusak organ-organ tubuh lain terutama paru yang merupakan salah satu organ target dari DM.¹⁻⁴ Penelitian lain banyak pula dilakukan untuk melihat pengaruh insulin terhadap organ-organ target tersebut termasuk faal paru dan hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian terapi insulin secara intensif dapat meningkatkan faal paru sebagaimana terjadinya perbaikan pada organ-organ target tersebut.⁴

2. MASALAH

Faal paru belum mendapat perhatian yang baik sebagai akibat penyakit DM dibandingkan dengan organ-organ tubuh lain sebagai pengaruh langsung dari diabetes. Belum banyak pasien DM yang mengetahui bahwa penyakit ini dapat menimbulkan gangguan fungsi paru mereka dan masih sedikitnya penelitian tentang dampak DM terhadap paru di Indonesia.

3. HIPOTESIS

Penurunan faal paru (gangguan ventilasi) pasien DM yang tidak terkontrol lebih tinggi dibandingkan DM terkontrol.

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus adalah kelompok penyakit metabolik yang mempunyai karakteristik yaitu hiperglikemia yang terjadi akibat terdapatnya defek dalam sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia yang kronik dihubungkan dengan kerusakan jangka panjang, gangguan fungsi dan kerusakan berbagai organ tubuh seperti mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh kapiler serta beberapa proses patogen juga melibatkan DM. Akibat kerusakan sel β pankreas maka terjadi kekurangan insulin secara abnormal. Salah satu jenis dari Hb adalah HbA dan HbA_{1c} merupakan sub tipe spesifik dari HbA. Pengukuran *Glycosylated hemoglobin* merupakan gambaran persentase dari hemoglobin yang berikatan dengan glukosa. Hemoglobin merupakan suatu protein yang terdapat dalam tiap sel darah merah, glukosa secara bertahap berikatan dengan bentuk A1c hemoglobin dengan suatu proses yang disebut glikosilasi. Glikohemoglobin (GHb)/*glycated hemoglobin* dari Hemoglobin A1c (HbA_{1c}) merupakan penanda pada tatalaksana DM. *The American Diabetes Association* (ADA) merekomendasikan pemeriksaan HbA_{1c} sebagai suatu standar medis untuk menilai kadar gula terkontrol dalam jangka waktu lama pada pasien DM dan pengukuran kadar HbA_{1c} merupakan cara terbaik untuk menilai kontrol kadar glukosa darah.⁵ Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) dapat merefleksikan kadar rata-rata gula darah dalam jangka waktu 3 bulan sebelumnya, dapat pula menilai efektivitas tatalaksana sebelumnya dan risiko komplikasi akut atau kronik khususnya yang berhubungan dengan tidak optimalnya kontrol pasien DM. Monitoring teratur terhadap HbA_{1c} akan meningkatkan tingkat kepatuhan dan merupakan bagian utama dalam penatalaksanaan DM berkesinambungan.⁶⁻⁸ Kadar HbA_{1c} yang tinggi (>9.0-9.5%) dihubungkan dengan

progresivitas komplikasi yang sangat cepat pada mikrovaskuler. Kontrol teratur dapat memperbaiki mikrosirkulasi pada umumnya dan memperbaiki konduksi membran kapiler alveoli pada khususnya.⁹⁻¹³

KOMPLIKASI DM PADA PARU

DM yang tidak di tatalaksana dengan baik akan menyebabkan berbagai macam komplikasi pada organ-organ tubuh. Komplikasi tersebut dapat terjadi secara akut atau kronik. Komplikasi akut seperti ketoasidosis dan hipoglikemia merupakan suatu kegawatan yang dapat terjadi pada pasien DM. Komplikasi kronik DM terjadi pada pembuluh darah di seluruh organ tubuh (angiopati diabetik), terjadinya mikroangiopati dan makroangiopati merupakan akibat dari angiopati diabetik. Pada tabel 3 dapat dilihat komplikasi yang terjadi pada paru pasien DM

Tabel 1. Komplikasi paru pada pasien DM

| |
|--|
| Kerusakan faal paru, penurunan kapasitas vital dan kapasitas paru total |
| Penurunan kapasitas difusi karbonmonoksida |
| Penurunan faktor transfer karbonmonoksida |
| Penurunan ambilan oksigen maksimal |
| Penurunan otot respirasi, kelainan faal ventrikel kiri |
| Efusi pleura |
| <i>Obstruktive sleep apnea</i> |
| Infeksi |
| Prognosis buruk pada <i>community-acquired pneumonia</i> , |
| Peningkatan risiko pneumonia aspirasi, infeksi mukomikosis, tuberkulosis |

Dikutip dari (12)

Secara umum penyebab utama terjadinya komplikasi DM adalah akibat pengaruh hiperglikemia dalam waktu yang lama. Pada paru secara keseluruhan keadaan hiperglikemi akan menyebabkan perubahan antara lain :¹³

1. Gangguan pada surfaktan paru
2. Gangguan *compliance* dan *elastic recoil* paru
3. Gangguan difusi dan perfusi gas di paru

MORFOLOGI PARU PASIEN DIABETES MELLITUS

Morfologi paru pasien DM dapat mengalami perubahan yaitu terjadi penebalan membran basal alveolar dan kapiler. Penebalan membran basal jaringan diperkirakan terjadi pada lesi awal mikroangiopati diabetik. Sedangkan penebalan membran basal kapiler alveolar mendasari mikroangiopati paru pasien DM. Lebih dari seperempat abad lalu beberapa ilmuwan meneliti faal paru 11 pasien muda dengan DM tipe 1, penelitian ini merupakan laporan pengukuran pertama yang hampir memakai semua uji untuk faal paru termasuk elastisitas paru, kapasitas transfer karbon monoksida

(CO), volume gas intratoraks, tahanan jalan napas dan uji spirometri. Hasil penelitian tersebut terjadi penurunan *elastic recoil* paru yang diinterpretasikan sebagai efek DM terhadap *elastic protein* paru. Hasil tersebut merupakan pendapat pertama bahwa paru merupakan organ sasaran penyakit DM.¹⁴

METODOLOGI PENELITIAN

Metode penelitian

Disain penelitian merupakan uji cross sectional analitik

Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi dan Divisi endokrin dan metabolik Departemen Ilmu Penyakit Dalam RS Persahabatan. Jumlah total sampel minimal 40 orang (20 orang tiap kelompok)

Cara kerja penelitian

Subjek diambil dengan cara memasukkan setiap pasien yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian dibagi menjadi dua kelompok yang tiap kelompoknya *match* pada variabel umur, IMT, jenis kelamin. Sampel diambil sampai jumlah terpenuhi. Sebagai langkah awal dilakukan *informed consent* serta persetujuan dari pasien kemudian dilakukan foto toraks PA. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan kedalam penelitian. Dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan darah HbA_{1c}, gula darah puasa, TTGO, kemudian disimpulkan apakah pasien termasuk golongan diabetes yang terkontrol atau tidak. Pada hari itu pada pasien dilakukan pemeriksaan spirometri untuk menilai faal paru. Periksan HbA_{1c} dilakukan di laboratorium patologi klinik RS Persahabatan dan pemeriksaan spirometri dilakukan di poliklinik asma RS Persahabatan. Pemeriksaan spirometri dilakukan dengan menggunakan alat spirometer merek MIR (medical international research) Spirolab II Italy, produksi tahun 2001. Petugas yang melakukan berjumlah 2 orang (tenaga tetap). Cara pengerjaan spirometri sebagai berikut :

1. Subjek dalam posisi duduk
2. Manuver dilakukan setelah pasien dalam keadaan *steady state*
3. Pemeriksaan dilakukan sampai didapat 3 hasil yang dapat diterima dan dua diantaranya reproduksibel

Nilai normal hasil spirometri untuk KVP adalah > 80% nilai prediksi dan untuk VEP₁ adalah > 80%

nilai prediksi. Data yang didapat dicatat pada lembar khusus dan diolah dengan menggunakan SPSS 15.

KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN

Penelitian dilakukan pada pasien DM yang tidak pernah atau sedang menderita penyakit paru yang berobat jalan di poli endokrin RS Persahabatan Jakarta, mulai bulan Juni 2008 sampai dengan Agustus 2008. Dilakukan *informed consent* dan kemudian subjek mengisi persetujuan penelitian untuk pemeriksaan fisis, foto toraks, pengambilan darah dan pemeriksaan faal paru (spirometri). Subjek yang diteliti berjumlah 60 orang dengan jumlah subjek laki-laki sebanyak 24 orang (40%) dan perempuan sebanyak 36 orang (60%). Usia subjek 40 – 50 tahun sebanyak 13 orang (21,6%), usia 51 – 60 tahun sebanyak 26 orang (43,3%) dan usia 61 – 70 tahun 21 orang (35%). Seperti tampak pada tabel 2:

Tabel 2. Persentase umur pada seluruh subjek

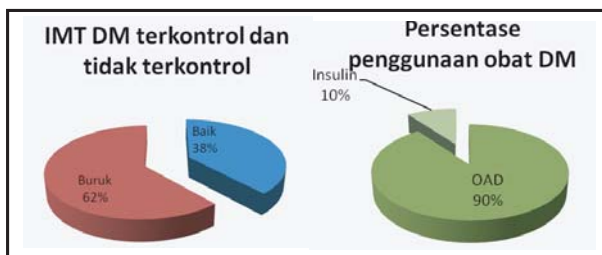
| Umur | Laki-laki | Perempuan | Jumlah |
|---------------|-----------|-----------|------------|
| 40 – 50 tahun | 4 | 9 | 13 (21,6%) |
| 51 – 60 tahun | 10 | 16 | 26 (43,3%) |
| 61 – 70 tahun | 10 | 11 | 21 (35%) |

Pada pemeriksaan tekanan darah terdapat 27 orang (45%) dengan tekanan darah sistolik \geq 130 mmHg dan diastolik \geq 100 mmHg, 33 orang (55%) memiliki tekanan darah normal. Sebanyak 28 orang (47%) subjek memiliki nilai HbA_{1c} < 6,5 (terkontrol) dengan rerata 5,9 % dan sebanyak 32 orang (53%) memiliki nilai HbA_{1c} > 6,5 dengan rerata 8,7 % (tidak terkontrol).

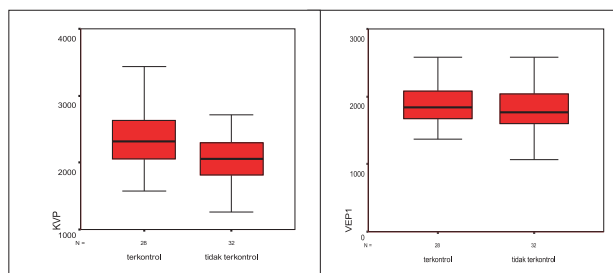
Terdapat 23 orang (38%) dengan nilai indeks massa tubuh (IMT) < 23 (baik) dan 37 orang (62%) dengan IMT > 23 (buruk). Penggunaan obat yang terbanyak adalah antidiabetik oral (OAD) yaitu 54 orang (90%) dan 6 orang (10%) menggunakan insulin. Dapat dilihat pada tabel 3 dan gambar 1.

Tabel 3. Persentase subjek dengan gula darah terkontrol dan tidak terkontrol, IMT subjek yang baik dan buruk dan penggunaan obat DM

| Subjek | HbA _{1c} | | IMT | | Obat | |
|----------|-------------------|-------------------------|----------|----------|----------|---------|
| | Terkontrol (<6,5) | Tidak terkontrol (>6,5) | Baik | Buruk | OAD | Insulin |
| 60 orang | 28 (47%) | 32 (53%) | 23 (38%) | 37 (62%) | 54 (90%) | 6 (10%) |



Gambar 1. Persentase IMT DM terkontrol dan tidak terkontrol dan penggunaan obat DM



Gambar 2. Perbandingan KVP dan VEP₁ subjek DM terkontrol dan tidak terkontrol

PERBANDINGAN KVP DAN VEP₁ SUBJEK DM TERKONTROL DENGAN TIDAK TERKONTROL

Dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisis, foto toraks PA dan laboratorium (HbA_{1c}) maka didapatkan 28 orang memiliki nilai HbA_{1c} < 6,5 (terkontrol) dan 32 orang > 6,5 (tidak terkontrol). Rerata usia dan tinggi badan subjek *match* antara kelompok terkontrol dan tidak terkontrol yaitu untuk usia: 56,8 tahun (terkontrol) dan 56,9 tahun (tidak terkontrol) serta untuk tinggi badan: 157,5 cm (terkontrol) dan 157 cm (tidak terkontrol). Dilakukan pemeriksaan faal paru pada seluruh subjek untuk mengukur nilai KVP (kapasiti vital paksa) dan VEP₁ (volume ekspirasi paksa pada detik pertama) maka didapatkan hasil nilai KVP pada kelompok terkontrol persentase nilai rerata adalah 90,6 ± 7,5 % prediksi atau 2350 ± 412 ml berbanding dengan kelompok tidak terkontrol 82,5 ± 10,7 % prediksi atau 2051 ± 366 ml dengan hasil uji t (P = 0,001) sehingga terdapat hubungan bermakna antara penurunan nilai persentase KVP dengan DM tidak terkontrol (power = 80%). Pada pemeriksaan VEP₁ kedua kelompok didapatkan nilai rerata pada kelompok terkontrol 88,6 ± 8,3 % prediksi atau 1881 ± 8 ml sedangkan pada kelompok tidak terkontrol didapatkan nilai VEP₁ 87,6 ± 13,3 % prediksi atau 1795 ± 13 ml dengan uji t didapatkan nilai (P = 0,728). Dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara penurunan nilai VEP₁ dengan DM terkontrol dan tidak terkontrol. Dapat dilihat pada tabel 4 dan grafik *boxplot* gambar 2.

Tabel 4. Perbandingan KVP dan VEP₁ pada kelompok DM terkontrol dan tidak terkontrol

| Status DM | N | Mean (%) pred | Std deviasi | P |
|------------------|----------------|---------------|-----------------|--------|
| KVP | Terkontrol | 28 | 2350 ml (90,6%) | 0,001* |
| | Tdk terkontrol | 32 | 2051 ml (82,5%) | |
| VEP ₁ | Terkontrol | 28 | 1881 ml (88,6%) | 0,728 |
| | Tdk terkontrol | 32 | 1795 ml (87,6%) | |

* Terdapat hubungan bermakna penurunan KVP dengan DM terkontrol dan tidak terkontrol

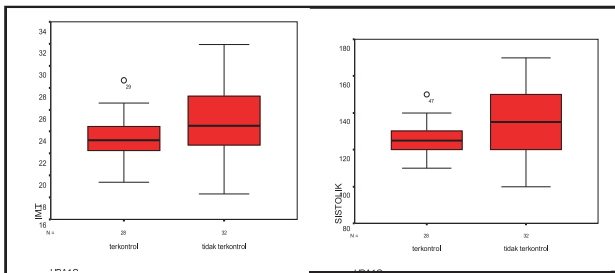
PERBANDINGAN ANTARA NILAI TEKANAN DARAH SISTOLIK DAN IMT PADA PASIEN DM TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL

Dalam pedoman dan penatalaksanaan DM di Indonesia, digunakan beberapa parameter lain selain pemeriksaan HbA_{1c} diantaranya pemeriksaan tekanan darah dan IMT pada subjek. Nilai tekanan darah yang dipakai adalah > 130 mmHg untuk sistolik dan > 90 mmHg untuk diastolik sedangkan untuk IMT dipakai nilai antara 18,5 – 22,9.¹⁰ Pada penelitian ini terdapat 23 orang (37%) yang memiliki IMT antara 18,5 – 22,9 (m²) dan 37 orang (62%) dengan IMT lebih dari 22,9 (m²) sedangkan rerata tekanan darah sistolik 125,7 ± 9,6 pada DM terkontrol dan 135,9 ± 16,2 (mmHg) pada DM tidak terkontrol. Dilakukan uji T pada subjek tersebut dan didapatkan hasil untuk tekanan darah sistolik (P = 0,005) dan nilai untuk IMT (P = 0,026) sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara peningkatan tekanan darah sistolik dengan keadaan DM yang tidak terkontrol dan terdapat hubungan yang bermakna antara peningkatan IMT dengan DM tidak terkontrol. Dapat dilihat pada tabel 5 dan grafik *boxplot* pada gambar 3.

Tabel 5. Korelasi tekanan darah dan IMT terhadap status DM subjek.

| Status DM | N | Mean | P |
|------------------|----------------|------|--------------|
| Tekanan sistolik | Terkontrol | 28 | 125,7 ± 9,6 |
| | Tdk terkontrol | 32 | 135,9 ± 16,2 |
| IMT | Terkontrol | 28 | 23,1 ± 2,0 |
| | Tdk terkontrol | 32 | 24,9 ± 3,5 |

* Terdapat hubungan bermakna antara tekanan darah sistolik dan IMT antara subjek DM terkontrol dan tidak terkontrol



Gambar 3.
Perbandingan tekanan sistolik dan IMT pada DM terkontrol dan tidak terkontrol

PEMBAHASAN

Karakteristik subjek pada penelitian ini adalah 24 orang (40%) laki-laki dan 36 orang (60%) perempuan, hal ini disebabkan jumlah pasien DM yang datang ke poliklinik endokrin sebagian besar adalah perempuan yaitu sekitar 60 % sehingga sebaran sampel mayoritas adalah perempuan, keadaan tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh McKeveer yaitu 45,6 % laki-laki dan 54,4% perempuan, penelitian yang dilakukan oleh Yeh dengan jumlah subjek 2871 yang terdiri atas 1588 (55%) perempuan dan 1283 (45%) laki-laki serta penelitian yang dilakukan Lange dengan 12062 subjek terdiri atas 56% perempuan dan 44% laki-laki.¹⁵⁻¹⁷ Nilai tekanan darah dan IMT berhubungan bermakna dengan status DM subjek, dapat dilihat pada hasil penelitian ini. Tekanan darah dan IMT berhubungan erat dengan pola hidup pasien DM sehingga dapat mempengaruhi status DM subjek tersebut. Rendahnya pendidikan akan menyebabkan rendahnya pemahaman tentang DM yang berlanjut dengan rendahnya kesadaran akan pola hidup sehat. Hal ini terlihat terdapatnya hubungan yang bermakna antara kelompok yang tidak terkontrol dengan tingginya angka rerata tekanan darah ($P = 0,000$) dan IMT ($P = 0,026$). Pemeriksaan IMT dan tekanan darah juga merupakan parameter yang diperiksa pada pasien DM oleh ADA. Hasil penilaian IMT pada penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Lange dkk.¹⁷ yang menyatakan bahwa peningkatan IMT berhubungan dengan dua kejadian yaitu peningkatan insidens DM dan penurunan kapasitas ventilasi. Penelitian tersebut mencatat terjadi peningkatan IMT pada pasien DM dibandingkan dengan subjek sehat yaitu 24,3 dibanding 28,3 (m^2) pada pasien DM. Sedangkan pada penelitian ini didapatkan nilai IMT 23,1 pada subjek DM terkontrol dibandingkan 24,9 (m^2) pada subjek dengan DM tidak terkontrol.

Hipertensi merupakan suatu penyulit dari DM, perkiraan 20 – 60% individu dengan

DM mempunyai tekanan darah tinggi. Prevalens hipertensi pada populasi DM adalah 1,5 – 3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan non DM pada umur yang sama. Diabetes mellitus dan hipertensi dapat meningkatkan risiko penyakit jantung, stroke, gangguan ginjal, mata dan saraf.¹⁸ Ford dkk.¹⁹ dalam penelitiannya menyatakan terdapat hubungan yang bermakna antara peningkatan tekanan darah sistolik dengan DM, rerata tekanan sistolik pada penelitian tersebut adalah $136,7 \pm 1,4$ pada pasien DM dan $128,6 \pm 0,5$ (mmHg) pada non DM dengan $P = 0,0001$. Yeh dkk.²⁰ menyatakan bahwa pasien DM mempunyai kecenderungan terjadi hipertensi yaitu 65% dari 1100 orang subjek DM yang dia teliti sedangkan pada subjek nonDM hanya 37% dari 10162 orang yang menderita hipertensi. Hasil penelitian Ford dan Yeh hampir sama dengan penelitian ini yaitu tekanan darah sistolik $125,7 \pm 9,6$ pada DM terkontrol dan $135,9 \pm 16,2$ (mmHg) pada DM tidak terkontrol dengan $P = 0,005$. Dapat dinyatakan bahwa nilai tekanan darah sistolik pada pasien DM dan nonDM serta DM terkontrol dan tidak terkontrol hampir sama sehingga pasien DM terkontrol mempunyai tekanan darah sistolik yang mendekati dengan nonDM.

Bukti histologis abnormaliti jaringan pulmoner pada pasien DM termasuk perubahan struktur granuler pneumosit pada septum interalveolar. Perubahan struktur juga terjadi pada sel epitel bronkiolus, kolagen dan elastin. Pada bedah *post-mortem* pasien DM didapatkan menyempitan epitel alveolar, lamina basal, emfisema sentrilobuler, mikroangiopati pulmoner, penebalan epitel alveoli dan lamina basal kapiler pulmonal. Penurunan tekanan rekoil paru terjadi karena proses penuaan dini pada elemen elastis paru yang dapat dilihat pada penurunan kapasitas paru total (KPT). Perubahan pada rekoil paru terjadi karena perubahan matriks kolagen pada paru sehingga kelainan yang terdapat pada pasien DM lebih menonjol kearah restriksi dibandingkan obstruksi.^{12,21,22} Hal tersebut dapat dilihat dari hasil penelitian ini yang menunjukkan kelainan lebih kearah restriksi dibandingkan obstruksi sehingga dapat disimpulkan bahwa kelainan yang terjadi berada di parenkim. Pada penelitian ini terjadi penurunan KVP pada subjek pasien DM tidak terkontrol lebih besar daripada subjek dengan DM terkontrol. Pada pemeriksaan VEP₁ kedua kelompok didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok DM terkontrol dan DM tidak terkontrol walaupun terdapat sedikit penurunan VEP₁ pada kelompok DM tidak terkontrol (88,64% vs 87,62% prediksi). Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian Lange.¹⁷ menyatakan terdapat penurunan nilai KVP dan VEP₁ pada subjek DM dibandingkan

subjek normal baik laki-laki maupun perempuan. Yeh dkk.¹⁶ menyatakan dalam penelitiannya bahwa terdapat peningkatan bermakna insidens penyakit kardiovaskuler pada subjek dengan KVP (% prediksi) yang rendah dan berkembang menjadi resisten insulin. Penelitian tersebut menyatakan bahwa resisten insulin merupakan suatu mediator antara rendahnya nilai KVP dan penyakit kardiovaskuler.

Penelitian tersebut menyebutkan penyakit paru restriktif secara bermakna berhubungan dengan insidens DM dan bukan penyakit paru obstruktif. Hasil penelitian Yeh sesuai dengan hasil penelitian ini yang menyatakan bahwa terjadi hubungan yang bermakna antara penurunan nilai KVP prediksi dengan DM tidak terkontrol sedangkan hubungan penurunan VEP₁ dengan DM tidak terkontrol terdapat hubungan yang tidak bermakna. McKeveer dkk.¹⁵ dia menyatakan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara hiperglikemi dengan KVP tetapi tidak terjadi dengan VEP₁. Yeh dkk.²² melakukan penelitian lain tentang penilaian faal paru pasien DM secara prospektif. Dia meneliti penurunan faal paru dalam 3 tahun. Hasil penelitiannya menyatakan bahwa terdapat penurunan rata-rata faal paru pertahun pada pasien DM lebih tinggi daripada nonDM. Nilai KVP pada pasien DM turun 64 ml per tahun dibandingkan 58 ml pertahun pada nonDM sedangkan nilai VEP₁ pada DM turun 2 ml pertahun yaitu 47 ml pada nonDM dan 49 ml pada DM pertahun. Hal ini membuktikan bahwa DM merupakan suatu penyakit yang bersifat progresif dan mempunyai pengaruh yang lebih besar terhadap KVP dibanding dengan VEP₁.

Peningkatan proses glikosilasi non enzimatis protein dan peptida pada matriks ekstraseluler dalam kadar gula tinggi secara kronik berperan penting pada proses patologis paru pasien DM. Buruknya kontrol gula darah juga berhubungan erat dengan penurunan faal paru, mekanisme lain yang terjadi adalah inflamasi sistemik menyebabkan peningkatan inflamasi paru dan kerusakan jalan napas. Inflamasi sering menjadi kunci terjadinya penurunan faal paru, terjadinya penurunan sistem imun yang diakibatkan hiperglikemi merupakan faktor penting pada proses inflamasi. Alternatif lain adalah penurunan pertahanan antioksidan yang disebabkan peningkatan aktiviti oksidatif yang berhubungan dengan DM. Hiperglikemia, inflamasi dan stress oksidatif yang berhubungan dengan DM akan menginduksi gangguan fungsi otot pernapasan yang berakibat gangguan pada faal paru.²³⁻²⁵

KESIMPULAN

1. Terdapat penurunan nilai KVP pada subjek dengan DM tidak terkontrol.
2. Terdapat hubungan tidak bermakna antara penurunan nilai VEP₁ dengan subjek DM tidak terkontrol.
3. DM lebih banyak mempengaruhi parenkim paru dibanding saluran napas.
4. Terdapat hubungan yang bermakna antara variabel tingkat pendidikan, IMT dan tekanan darah terhadap DM tidak terkontrol dibandingkan DM terkontrol.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wendy DA, Knuiman M, Kendall P, Grange V, Davis TM. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary Function in Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2004;27:752-7
2. Davis A. Spirometry and Diabetes Implications of reduced lung function. *Diabetes Care* 2004;27:837-8
3. Beckman J. Pathophysiology of Vascular Dysfunction in Diabetes. *Cardiology rounds* 2004;8:10-5
4. Philips B, Baker E. Hyperglycaemia and the lung. *The British Journal of Anaesthesia* 2003;10:430-3
5. The American Diabetes Association. A1c test. Availabel at <http://www.diabetes.org>.
6. Uwe K, Jeppsson JO, Dolffer, Finke A, Hoelzel W, Miedema K. Candidate reference methods for hemoglobin A1c based on peptide mapping. *Clinical Chemistry* 1997;43(10):1945-51
7. Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate feedback of HbA1c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22(11):1785-9
8. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little R, Jack D, Tennill A, Goldstein GE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c. *Diabetes care* 2002;25:275-8
9. Vasudevan AR, Ghosh S, Srivastava R, Premawardhana KE. Low HbA1c levels in a poorly controlled diabetic. *Postgrad Med J* 2003;79:418
10. Home P, Mbanya JC, Horton E. Standardisation of glycated haemoglobin. *BMJ* 2004;329:1196-7
11. Oreglia I, Guazzi M, Guazzi MD. Insulin improves alveolar-capillary membrane gas conductance in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2002;25:1082-6
12. Widiawati IGN, Yunus F, Harahap F. Faal paru pada diabetes mellitus. *J Respir Indo* 2004;24(3):134-42

13. Rochsismandoko. Co-morbidity pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus. *Jurnal Persahabatan* 2007;6(17):21-6
14. Goldman MD. Lung dysfunction in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1915-8
15. McKeveer T, Weston PJ, Hubbard R, Fogarty A. Lung function and glucose metabolism: An analysis of data from the third national health and nutrition examination survey. *Am J of Epid* 2005;161:546-56
16. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, Pankow JS, Duncan B, Brancati FL. Vital capacity as a predictor of incident type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1472-9
17. Lange P, Parner J, Schnohr P, Jensen G. Copenhagen City Heart Study: longitudinal analysis of ventilator capacity in diabetic and nondiabetic adults. *Eur Respir J* 2002;20:1406-12
18. Resnick HE, Halter JB, Valsania P, Lin X. Differential effects of BMI on diabetes risk among black and white Americans. *Diabetes Care* 1998;21:1828-35
19. Ford ES, Mannino DM. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2966-70
20. Sinha S, Guleria R, Misra A, Pandey RM, Yadav R, Tiwari S. Pulmonary functions in patients with type 2 diabetes mellitus & correlation with anthropometry & microvascular complications. *Indian J Med Res* 2004;119:66-71
21. Elik P, Özmen B, Yorganciolu A, ok G. Pulmonary function parameters in patients with diabetes mellitus. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 1999; 1:5-10
22. Yeh HC, Punjabi NM, Selvin E, Pankow JS, Cox CE, Brancati FL. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:741-6
23. Marvisi M, Bartolini L, del Borrello P, Brianti M, Marani G, Guariglia A, et al. Pulmonary function in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Respiration* 2001;68: 268-72
24. Guazzi M, Oraglia I, Guazzi MD. Insulin improves alveolar-capillary membrane gas conductance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1802-6
25. Abbate S, Martin W, Twillman G. Diabetes and cardiovascular review. *ADA* 2002;2:1-8

ADS



Peranan Bedah Pada Penatalaksanaan Tuberkuloma Paru

Muhammad Fachri dan Prasenohadi

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – SMF Paru RSUP Persahabatan Jakarta

PENDAHULUAN

Tuberkuloma paru merupakan suatu nodul atau massa berbatas tegas yang terletak di dalam paru yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*). Tuberkuloma paru dapat juga diartikan sebagai suatu massa menyerupai tumor yang berasal dari pembesaran tuberkel kaseosa di paru. Tuberkuloma terbentuk dari kavitas tuberkulosis yang memadat dan membungkus diri (enkapsulasi) membentuk suatu nodul. Tuberkuloma paru dapat terjadi sebagai manifestasi tuberkulosis primer atau pascaprimier. Tuberkuloma biasanya terdapat di lobus atas bagian perifer atau di lobus bawah terutama pada segmen superior dan lebih sering terdapat di paru kanan. Ukuran tuberkuloma paru bervariasi mulai yang berukuran kurang dari 1 cm sampai lebih dari 10 cm. Umumnya tuberkuloma paru ditemukan sebagai nodul tunggal (single nodule) namun dapat juga ditemukan sebagai nodul ganda (multiple nodules). Gambaran histopatologi tuberkuloma berupa daerah nekrosis luas yang dikelilingi lapisan epiteloid dan sel *Datia Langhan's*. Lapisan luar nodul terdiri dari limfosit, kapiler paru dan fibrosis.¹⁻⁶

Pasien tuberkulosis paru dengan gambaran foto toraks nodul paru soliter dapat disebabkan penebalan dinding kavitas disertai pembedakan perkijuan di dalamnya yang disebut tuberkuloma paru. Nodul paru soliter ini harus dapat dibedakan dengan nodul yang disebabkan oleh kanker paru. Tuberkuloma paru yang diobati dengan obat anti tuberkulosis (OAT) belum tentu hilang pada gambaran foto toraks karena itu pembedahan diperlukan untuk mengangkat nodul tersebut.² Data-data epidemiologi yang jelas mengenai tuberkuloma paru di suatu negara belum jelas, umumnya hanya data-data penelitian di rumah sakit. Data di Jepang selama 16 tahun hanya terdapat 36 pasien tuberkuloma paru yang menjalani pembedahan sedangkan di Rumah Sakit Persahabatan hingga kini hanya terdapat 5 pasien tuberkuloma paru yang menjalani pembedahan dalam 8 tahun terakhir.³

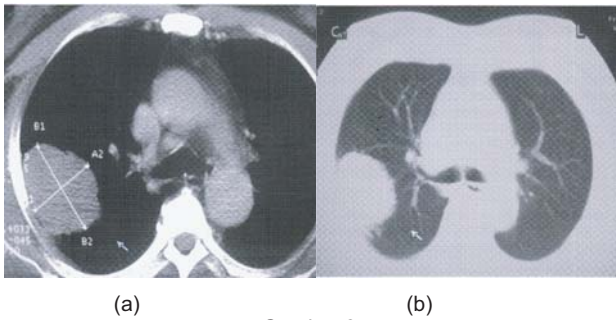
PATOGENESIS TUBERKULOMA PARU

Penularan tuberkulosis terjadi melalui inhalasi partikel yang mengandung kuman *M.tb* dan mencapai saluran napas bawah. Makrofag akan

memfagositosis dan membunuh kuman tuberkulosis namun bila kuman tuberkulosis yang dihirup sangat virulen atau makrofag alveolus lemah maka kuman *M.tb* akan berkembang biak dan menghancurkan makrofag. Monosit dan makrofag darah akan ditarik secara kemotaktik ke arah *M.tb* kemudian memfagosit basil tuberkulosis tetapi tidak dapat membunuhnya. Makrofag dan *M.tb* membentuk tuberkel yang mengandung sel epiteloid (makrofag rusak), makrofag yang bersatu (sel *Datia Langhan's*) dan limfosit T.^{1,2,7,8}

Kuman tuberkulosis yang masuk melalui saluran napas akan bersarang di jaringan paru sehingga membentuk suatu sarang pneumonia yang disebut sarang primer atau afek primer. Sarang pneumonia ini dapat timbul di bagian mana saja dalam paru. Berbeda dengan sarang reaktivasi, sarang primer akan memperlihatkan peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal). Peradangan tersebut diikuti oleh pembesaran kelenjar getah bening di hilus (limfadenitis regional). Afek primer beserta limfangitis regional dikenal sebagai kompleks primer. Kompleks primer ini akan dapat sembuh tanpa meninggalkan cacat (restitution ad integrum), sembuh dengan meninggalkan bekas (antara lain sarang Ghon, garis fibrotik, sarang perkapuran di hilus) atau mengalami penyebaran. Penyebaran kompleks primer dapat terjadi secara perkontinuitatum, bronkogen atau secara hematogen dan limfogen. Kuman tuberkulosis dapat menyebar secara hematogen maupun limfogen ke organ lain di luar paru sehingga menyebabkan tuberkulosis (seperti pada tulang) atau dapat hidup dorman dalam makrofag jaringan paru.^{1,2} Komplikasi dan penyebaran ini dapat berakhir dengan kesembuhan yang disertai gejala sisa atau kematian.^{1,2,8}

Kuman dorman dapat menimbulkan tuberkulosis aktif bertahun-tahun kemudian. Tuberkulosis pascaprimier akan muncul bertahun-tahun setelah tuberkulosis primer, biasanya terjadi pada usia 15-40 tahun. Tuberkulosis pascaprimier mempunyai nama yang bermacam-macam yaitu tuberkulosis bentuk dewasa, *localized tuberculosis*, tuberkulosis menahun dan sebagainya. Bentuk tuberkulosis inilah yang terutama menjadi masalah kesehatan masyarakat karena dapat menjadi sumber penularan. Tuberkulosis pascaprimier dimulai dengan



Gambar 3.

(a) CT scan toraks *window* mediastinum setinggi karina, tampak densitas sebuah nodul homogen (panah). (b) CT toraks *window* paru setinggi karina, tampak nodul menempel dengan pleura parietalis, tepi regular diameter kurang 3 cm (panah)

Dikutip dari (9)

PENATALAKSANAAN TUBERKULOMA PARU

Pengobatan tuberkuloma paru tidak berbeda dengan penyebab tuberkulosis paru yaitu dengan memberikan OAT. Penelitian pada 45 kasus tuberkuloma paru dengan diameter 3 cm yang mendapat OAT lini pertama (Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid dan Etambutol) menunjukkan bahwa setelah pemberian 3 bulan terjadi penurunan diameter tuberkuloma lebih dari 25% pada 18 pasien (40%), 25 pasien (55,6%) tidak ada perubahan dan 2 pasien (4,4%) meningkat lebih dari 25%. Selanjutnya setelah pemberian OAT 12 bulan, terjadi penurunan diameter tuberkuloma lebih dari 25% pada 32 pasien (76,2%), 9 pasien (21,4%) tidak ada perubahan dan satu pasien (2,4%) terjadi peningkatan diameter lebih dari 25%. Setelah 27 bulan pemberian OAT, diameter tuberkuloma paru berkurang lebih dari 25% pada 32 pasien (82,2%) yang diteliti.¹⁶ Penatalaksanaan lain untuk tuberkuloma paru adalah dengan pembedahan yaitu pada lesi noduler di paru yang didiagnosis sebagai tuberkuloma dengan diameter lebih dari 3 cm dan tidak segera mengecil setelah pemberian OAT selama 6 bulan.^{4,16} Pemberian OAT yang terus menerus dalam jangka waktu lama tidak bermanfaat karena diameter tuberkuloma paru tidak mengecil dan dapat menyebabkan resistensi kuman terhadap OAT.^{2-5,16}

PERAN BEDAH PADA PENATALAKSANAAN TUBERKULOMA PARU

Tujuan pembedahan pada tuberkuloma paru selain untuk memastikan diagnosis juga sebagai terapi. Pembedahan dilakukan untuk membuktikan diagnosis tuberkuloma paru dari tumor paru setelah modalitas diagnosis lain seperti

sitologi dan pencitraan radiologi tidak memberikan hasil memuaskan. Sebagai terapi pembedahan dilakukan pada kasus batuk darah masif dengan mengangkat sumber kelainan dan sumber infeksi. Pada tuberkuloma paru dengan diameter lebih dari 3 cm biasanya sudah dikelilingi jaringan ikat setebal 3 mm sehingga kuman tuberkulosis terlindung dari OAT.^{2,4,5,16}

Pembedahan pada tuberkuloma paru dikerjakan secara elektif atau terencana kecuali bila terjadi batuk darah masif. Pembedahan tidak dianjurkan apabila pasien tuberkuloma paru telah resisten terhadap beberapa OAT. Jenis pembedahan yang dipilih adalah reseksi paru yang dilakukan apabila keadaan klinis dan faal paru memungkinkan. Akhir-akhir ini dikembangkan metode pembedahan minimal dengan bantuan kamera video dikenal dengan *video-assisted thoracoscopic surgery* (VATS).^{2,4-6,16,17}

Persiapan bedah

Penilaian toleransi pembedahan harus dilakukan karena menentukan jenis pembedahan. Evaluasi prabedah pasien yang akan menjalani pembedahan toraks dapat menentukan hasil pembedahan. Evaluasi prabedah pada tuberkuloma tidak berbeda dengan pada pasien bedah toraks lainnya.²²

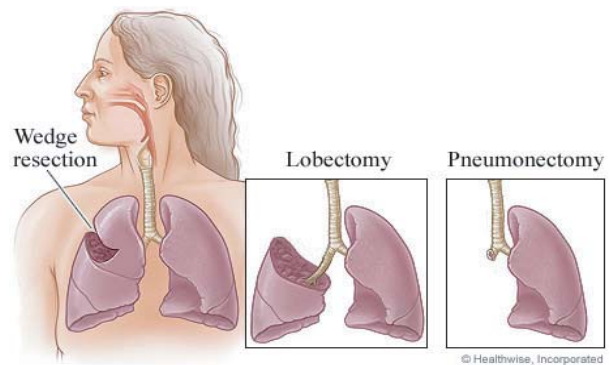
1. Klinis Pasien

Anamnesis dan pemeriksaan fisis memberikan gambaran umum tentang kemampuan paru pasien. Umur diatas 65 tahun dapat meningkatkan risiko komplikasi dan risiko kematian pascabedah tetapi umur tidak menjadi kontraindikasi pasien menjalani pembedahan. Pasien dengan obesitas yang akan menjalani pembedahan juga memiliki risiko komplikasi pasca bedah karena terjadi penurunan kapasitas vital (KV) dan kapasitas total paru tetapi dari penelitian 117 pasien dengan obesitas yang menjalani pembedahan tersebut hampir tidak ada yang menderita komplikasi sehingga memperpanjang rawat pascabedah. Faktor-faktor risiko lain yang dapat meningkatkan komplikasi pascabedah yaitu penyakit jantung, riwayat merokok dan penyakit paru lainnya yang diderita pasien seperti asma dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK).^{23,24}

2. Faal Paru

Fungsi ventilasi paru diperiksa dengan spirometri. Nilai kapasitas vital paksa (KVP) dan volume ekspirasi detik pertama (VEP₁) yang diperoleh dari spirometri dapat dijadikan panduan

dalam menentukan risiko pembedahan. Bagian paru yang akan diangkat telah mengalami kerusakan total dan praktis tidak ikut dalam proses ventilasi. Reseksi bagian paru yang luas dapat meningkatkan tekanan arteri pulmonalis bila pembuluh-pembuluh darah dalam bagian paru yang ditinggal telah kehilangan elastisitas akibat infeksi yang kronik dan tidak dapat lagi menampung volume darah yang meningkat. Oleh karena itu, reseksi luas atau pneumonektomi pada pasien-pasien dengan faal paru yang sangat terbatas harus didahului dengan kateterisasi arteri pulmonalis.^{23,24,25}



Gambar 4.
Teknik-teknik reseksi paru

Dikutip dari (21)

3. Bronkoskopi

Bronkoskopi merupakan pemeriksaan baku bagi pasien yang akan menjalani pembedahan rongga toraks. Pemeriksaan ini dapat memastikan bagian bronkus yang akan dipotong bebas dari tuberkulosis endobronkial karena jika dilakukan pemotongan didaerah bronkus yang terinfeksi maka kemungkinan bagian yang telah dilakukan pemotongan akan terbuka kembali setelah dilakukan penutupan. Pemeriksaan sputum BTA dan biakan kuman perlu dilakukan. Bila di dalam sputum ditemukan kuman tuberkulosis, OAT harus mulai diberikan minimal 2 bulan sebelum pembedahan. Akhir-akhir ini banyak ditemukan kasus jenis kuman tuberkulosis yang resistens OAT seperti *multi drug resistant* (MDR). Pembedahan hanya dapat dikerjakan bila masih ada OAT yang tidak resistens, jika kuman tuberkulosis telah resistens, pembedahan tidak bisa dilakukan.^{2,4,5,22}

Jenis pembedahan

1. Reseksi parenkim paru

Jenis reseksi parenkim paru dapat berupa reseksi baji (wedge resection), reseksi segment atau segmentektomi, lobektomi atau pneumonektomi (gambar 4).^{2,4,19} Segmentektomi, lobektomi atau pneumonektomi dilakukan pada tuberkuloma paru yang disertai penyebaran infiltrat, kalsifikasi atau nodul satelit disekitarnya untuk memastikan seluruh jaringan patologis ikut terangkat. Segmentektomi pada pasien tuberkuloma paru dengan sputum positif persisten tidak dianjurkan karena kemungkinan komplikasi infeksi pascabedah sangat besar sehingga tindakan yang dipilih adalah lobektomi dan atau pneumonektomi.^{2,4,18,20}

Pasien dengan anestesi umum sebaiknya menggunakan pipa endotrakeal lumen ganda karena sekret dan darah yang terlepas pada saat melakukan pembedahan pada jaringan paru yang sakit dapat mengalir ke sisi yang lain bila memakai pipa endotrakeal biasa. Kecurigaan keganasan pada lesi noduler yang tidak mengecil setelah pemberian OAT memerlukan pemeriksaan potong beku. Bila pemeriksaan potong beku menunjukkan tanda-tanda keganasan, tindakan dilanjutkan dengan melakukan lobektomi dan diseksi kelenjar mediastinum. Jika faal paru cukup baik, umumnya operator melakukan lobektomi untuk memastikan bahwa seluruh jaringan patologis ikut terangkat sedangkan bila faal paru tidak baik, pilihannya adalah segmentektomi.^{2,4,5,18}

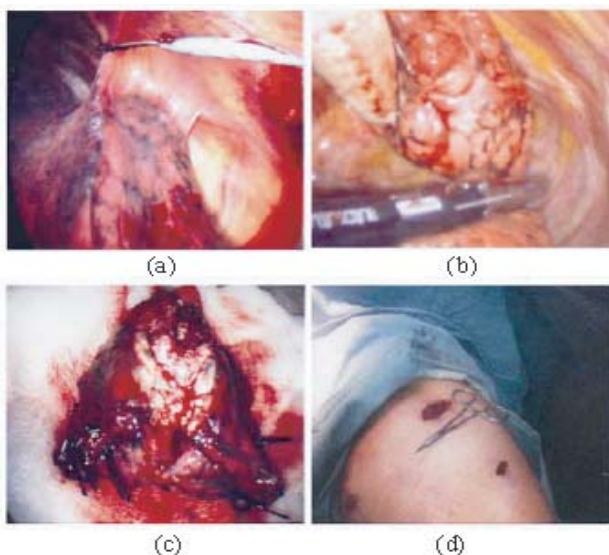
Bila faal paru tidak memungkinkan untuk dilakukan reseksi maka dapat dipilih *collaps therapy* atau kavernostomi atau torakoplasti yaitu tindakan untuk mengkolapskan paru dengan mereseksi atau mengangkat tulang iga sehingga dada tidak dapat menahan tekanan dari luar dan menekan paru ke dalam. Tindakan ini dilakukan dengan membuka *kaverne* sehingga terdapat hubungan dengan dunia luar dan agar dapat dilakukan pembersihan *kaverne* secara lokal dapat dibersihkan dari luar. Bronkus yang berhubungan dengan *kaverne* ditutup dan dijahit. Tindakan mengisi *kaverne* dengan otot interkostal dinamakan kavernostomi cara Teramatsu sedangkan yang tidak diisi dengan otot dinamakan kavernostomi cara Monaldi.^{4,5}

2. Video-assisted thoracoscopic surgery

Video-assisted thoracoscopic surgery merupakan tindakan minimal invasif dan efektif untuk mendiagnosis dan menatalaksana nodul paru soliter (NPS) termasuk tuberkuloma paru. Tindakan ini mengurangi komplikasi dan lama perawatan pasca bedah. Reseksi tuberkuloma dapat dilakukan dengan menggunakan alat pemotong (stapling device)

yang dimasukkan melalui corong kerja (working ports) dengan atau tanpa insisi minitorakotomi dan dilakukan terbatas pada lesi pulmoner setelah penilaian lesi dengan menggunakan CT scan toraks. Tindakan ini dilakukan dengan anestesi umum kemudian dipasang selang endotrakeal lumen ganda untuk mengempiskan paru. Setelah persiapan dan prosedur a-sepsis dan antisepsis, corong kerja (working ports) teropong diinsisikan sesuai lokasi lesi.^{5,17,26,27}

Dua corong kerja (working ports) diaplikasikan untuk tujuan reseksi tumor. Eksisi tumpul terhadap tuberkuloma yang telah dilokalisasi dilakukan dengan alat steples automatic (gambar 5). Sebanyak satu atau dua selang toraks ukuran 28-32 Fr dimasukkan ke dalam rongga toraks pascabedah untuk menyalirkan cairan atau udara di rongga toraks. Pada penelitian yang dilakukan di Taiwan dengan VATS dilakukan reseksi tumpul pulmoner pada 40 subjek dan 11 subjek dilakukan segmentektomi pulmoner. Teknik VATS dilakukan dengan 3 corong kerja pada 29 subyek dengan insisi kerja 4-7 cm, lama pembedahan berkisar antara 36 sampai 185 menit. Masa rawat di rumah sakit pasien pascabedah dengan VATS rata-rata selama 6 hari dan diberikan OAT selama 6 hingga 12 bulan.^{5,17,26,27}



Gambar 5. VATS untuk reseksi tuberkuloma. (a) Pelepasan pleura (b) Reseksi tuberkuloma (c) Potongan tuberkuloma dengan terlihat gambaran perkijuan didalamnya (d) luka insisi kecil pada VATS.

Dikutip dari (27)

Penyulit dan penatalaksanaan pascabedah

Penyulit pascabedah yang paling ditakuti pada reseksi tuberkuloma paru yaitu fistula bronkopleural akibat jahitan tunggul yang terbuka kembali. Oleh karena itu untuk mencegah hal tersebut jahitan tunggul dilapisi dengan flap perikardium atau flap otot interkostalis. Kadang-kadang setelah lobektomi sisa paru tidak dapat mengisi seluruh rongga pleura. Jika rongga pleura tidak terhubung dengan dunia luar, ruang kosong yang tersisa ini cukup dibiarkan tetapi jika terhubung dengan dunia luar melalui fistula bronkopleural maka rongga pleura bisa terinfeksi karenanya pasien harus memeriksakan diri secara teratur. Pasien pascabedah dapat mengalami demam tinggi disertai batuk berdahak. Pada foto toraks akan terlihat gambaran perselubungan homogen di rongga pleura tersebut. Keadaan ini membutuhkan pembedahan ulang untuk menutup bila terjadi kebocoran dan torakoplasti untuk obliterasi rongga yang terinfeksi.^{2,4,5,19} Pada pasien tuberkuloma yang menjalani terapi OAT, obat diberikan kembali segera setelah faal usus pulih. Meskipun terapi OAT telah selesai dan di dalam sputum tidak lagi ditemukan kuman *M.tb*, tetap ada kemungkinan paru pasien masih mengandung kuman *M.tb* yang terisolasi di dalam jaringan paru. Pemeriksaan patologi membuktikan bahwa dari 136 sediaan paru yang direseksi dari pasien dengan sputum negatif, 19 sediaan (13,9%) masih mengandung kuman *M.tb*. Bila reseksi tidak dikerjakan secara cermat, kuman *M.tb* yang telah terisolasi di dalam jaringan paru akan menyebar kembali ke daerah yang sehat dan mengganggu penyembuhan luka. Pemberian kembali OAT perlu dipertimbangkan jika pada saat pembedahan ditemukan perkijuan dan kerusakan paru yang luas. Pasien tuberkuloma paru pascabedah diberikan OAT yang telah dilakukan uji sensitivitas sebelum pembedahan dengan lama pengobatan 6 sampai 9 bulan.^{2,4,5,20}

KESIMPULAN

1. Tuberkuloma paru merupakan penyakit yang disebabkan *M. tb* yang dengan pemberian OAT tidak selalu memberikan hasil memuaskan.
2. Penatalaksanaan tuberkuloma paru diperlukan tindakan bedah untuk membedakan dengan tumor paru dan menghentikan perdarahan pada kasus yang disertai batuk darah.
3. Pembedahan pada tuberkuloma paru dilakukan dengan cara reseksi paru maupun VATS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aditama TY. Tuberkulosis pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Edisi pertama. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2006.p.1-8.
2. Ishida T, Yokoyama H, Kaneko S, Sugio K. Pulmonary tuberculoma and indications for surgery: radiographic and clinicopathological analysis. *Respiratory Medicine*. 1992;86:431-6.
3. Bagian bedah toraks RS Persahabatan. Buku laporan operasi 2000-2010.
4. Wibawanto A. Reseksi paru pada tuberkulosis. Dalam: Rachmad KB, editor. Peranan bedah pada penanganan TBC di Indonesia. Jakarta: Subbagian Bedah toraks Bagian Ilmu Bedah FKUI/RSUPNKM; 2003.p. 47-54.
5. Mehran RJ, Deslauriers J. Tuberculosis and atypical mycobacterial diseases. In: Pearson FG, Patterson GA, editors. *Pearson's thoracic & esophageal surgery*. Philadelphia: Elsevier; 2008. p.499-524.
6. Lee HS, Oh JY, Yoo CG. Response of pulmonary tuberculomas to anti-tuberculous treatment. *Eur Respir J*. 2004;23:452-5.
7. Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. *Am J Rad*. 2008;191:834-44.
8. Moyes EN. Tuberculoma of the lung. *Thorax*. 1951;6: 238-49.
9. Icksan AG, Luhur R. Radiologi toraks tuberkulosis paru. Jakarta: Sagung seto; 2008.p.38-9.
10. Ashizawa K, Matsuyama N, Okimoto T. Coexistence of lung cancer and tuberculoma in the same lesion:demonstration by high resolution and contrast-enhanced dynamic CT. *The British Journal of Radiology*. 2004;77:959-62.
11. Kim Y, Goo JM, Kim HY, Song JW, Im JG. Coexisting bronchogenic carcinoma and pulmonary tuberculosis in the same lobe: radiologic findings and clinical significance. *Korean J Radiol*. 2001;2:138-44.
12. Tateishi U, Kusumoto M, Akiyama Y, Kishi F. Role of contrast-enhanced dynamic CT in the diagnosis of active tuberculoma. *Chest*. 2002;122:1280-4.
13. Zaizen Y, Chujo M, Yamaguchi C. Diagnosis by needle biopsy of tuberculoma that mimics lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56:616-20.
14. Kim IJ, Lee JS, Kim SJ. Double-phase 18F-FDG PET-CT for determination of pulmonary tuberculoma activity. *Eur J Nucl Mol Imaging*. 2008;35:808-14.
15. Goo MJ, Im JG, Yeo JS. Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET: findings in 10 cases. *Radiology*. 2000;216:117-21.
16. Lee HS, Oh JY, Yoo CG. Response of pulmonary tuberculomas to anti-tuberculous treatment. *Eur Respir J*. 2004;23:452-5.
17. Schwarz CD, Lenglinger FL, Eckmayr J. VATS (video assisted thoracic surgery) of undefined pulmonary nodules. *Chest*. 1994;206:1570-4.
18. Dezfouli AA, Kakhki AD, Farzanegan R, Javaherzadeh M. Results of lobectomy and pneumonectomy in pulmonary TB. *Tanaffos*. 2003;2:33-9.
19. Cook. WA. Thoracoplasty for tuberculosis. In: Sugarbaker DJ, Bueno R, editors. *Adult chest surgery*. New York: Mc Graw Hill Medical; 2009. p.769-73.
20. Souilamas R, Riquet M, Barthes FLP, Chehab A, Capuani A. Surgical treatment of active and sequelar form of pulmonary tuberculosis. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:443-7.
21. Lung Surgery [internet]. New York: Thorax surgery [cited on 2010 Feb 20]. Available from: <http://www.health.com/healthlibray/mdp/0,,zm2678,00.html>.
22. Delisser HM, Grippi MA. Perioperative respiratory consideration. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders, 4th edition*. New York: Mc Graw Hill Medical; 2007. p.663-73.
23. Bapojé RS, Whitaker JF, Schultz T. Perioperative of the patient with pulmonary disease. *Chest*. 2007;132:1637-45.
24. Bernstein WK, Deshpande S. Preoperative evaluation for thoracic surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;12:109-21.
25. Fachrudji H, Yunus F. Evaluasi faal paru prabedah. Dalam: Yunus F, Rasmin M, Hudoyo A, Mulawarman A, Swidarmoko B, editors. *Pulmonologi klinik*. Jakarta: Bagian Pulmonologi FKUI; 1992.p. 33-42.
26. Pompeo E, Mineo D, Rogliani P. Feasibility and results of awake thracoscopic resection of solitary pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1761-8.
27. Hsu KY, Lee CH, Ou CC, Luh SP. Value of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculoma: 53 cases analysis and review of literature. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009;10:375-9.