Kadar *Desmosine* Serum pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil

Siti Sholikhah, Faisal Yunus, Wiwien Heru Wiyono

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

Abstrak

Latar belakang: *Terdapat hubungan antara elastin dan patogenesis PPOK pada pasien PPOK. Desmosin merupakan ikatan silang intermolekuler dan intramolekuler antara rantai-rantai polipeptida elastin. Elastin merupakan komponen utama jaringan ikat paru yang mempertahankan elastisitas paru. Jika terjadi kerusakan paru, elastin akan dilepaskan dari paru ke dalam cairan tubuh sebagai peptida elastin desmosin dan isodesmosin. Oleh karena itu desmosin dapat digunakan sebagai penanda degradasi elastin pada PPOK.*

Metode: *Studi observasional comparative cross sectional, pengumpulan data diambil secara konsekutif pada pasien PPOK stabil dan kontrol orang sehat. Data dikumpulkan dari bulan April 2010 sampai dengan September 2010 di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta. Pemeriksaan desmosin dilakukan dengan menggunakan metode ELISA.*

Hasil: *Subjek terdiri dari 20 pasien PPOK stabil dan 20 kontrol orang sehat. Rerata usia pasien PPOK stabil adalah 63,0±5,8 tahun, VEP_1 1218,5±394,3, VEP_1/KVP 52,8±10,2 %-prediksi. Kadar desmosin pasien PPOK (rerata 4,4±7,1 ng/ml) meningkat tidak bermakna dibandingkan dengan kontrol (rerata perokok 0,6±0,4 ng/ml, rerata bukan perokok 0,8±0,9 ng/ml). Kadar desmosin meningkat bermakna dihubungkan dengan usia, indeks massa tubuh dan frekuensi eksaserbasi pada pasien PPOK.*

Kesimpulan: *Pada penelitian ini ditemukan bahwa kadar desmosin meningkat pada pasien PPOK stabil dibandingkan dengan kontrol.* ***(J Respir Indo. 2012; 32:223-32)***

Kata kunci: *Penyakit paru obstruktrif kronik (PPOK), desmosin, isodesmosin.*

Serum Desmosine Level in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Diseases

Abstract

Background: *There is a correlation between elastin and pathogenesis of COPD in COPD patients. Desmosine is intermolecular and intramolecular cross link between the chains of elastin polypeptide. Elastin is the main component of lung connective tissue that maintains the elasticity of the lung. If there is damage to the lung, elastin is released from the lungs to the body fluids as desmosine and isodesmosine elastin peptide, therefore desmosine may be useful as a marker of elastin degradation in COPD.*

Methods: *In observational comparative cross sectional study, we collected data consecutively from stable COPD patients group and healthy people group. Data collected from April 2010 until September 2010 in Persahabatan Hospital. We examined serum desmosine using ELISA test.*

Results: *There were 20 stable COPD patients and 20 healthy control subjects. The mean of age in stable COPD patients was 63.0±5.8 years, FEV_1 1218.5±394.3, FEV_1/FVC 52.8±10.2 % predicted. Desmosine level were increased (mean 4.4±7.1 ng/ml) compared with control subjects (smokers 0.6±0.4 ng/ml, nonsmokers 0.8±0.9 ng/ml) but not statistically significant. Desmosine level were statistically significant related to age, BMI and frequency of exacerbations in COPD patients.*

Conclusion: *This study found that desmosine level was increased in stable COPD patients compared with control subjects.*
(J Respir Indo. 2012; 32:223-32)

Keywords : *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), desmosine, isodesmosine.*

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) masih menjadi masalah global di dunia karena merupakan penyebab ke-4 angka kesakitan dan kematian di Amerika Serikat. World Health Organization (WHO) memperkirakan pada tahun 2020, PPOK menjadi urutan ke-3 di dunia penyebab angka kesakitan dan kematian baik di negara-negara maju maupun di negara-negara berkembang akibat meningkatnya kebiasaan merokok, meningkatnya usia harapan hidup manusia dan dapat diatasinya penyakit degeneratif lainnya serta kemajuan industri yang tidak dapat dipisahkan dengan polusi udara dan lingkungan. Prevalens PPOK pada populasi umum diperkirakan 1% dan meningkat secara bertahap hingga lebih 10% pada kelompok umur di atas 40 tahun.[1] Yunus dkk.[2] melaporkan bahwa PPOK menduduki peringkat 5 dari jumlah pasien yang berobat serta menduduki peringkat 4 dari jumlah pasien yang dirawat di rumah sakit

Persahabatan dari tahun 1997 sampai tahun 1999. Diprediksi angka ini akan terus meningkat karena pajanan terus menerus dengan faktor risiko seperti merokok dan polusi serta semakin meningkatnya jumlah orang berusia lanjut oleh karena meningkatnya usia harapan hidup orang Indonesia. Emfisema paru pada PPOK biasanya terjadi dalam beberapa tahun dan kerusakan jaringan paru yang bermakna terjadi sebelum gambaran radiologi toraks dan uji faal paru menjadi abnormal. Elastin merupakan komponen utama jaringan penyambung paru yang mempertahankan elastisitas paru. Jika terjadi kerusakan paru, elastin akan dilepaskan dari paru ke dalam cairan tubuh sebagai peptida elastin desmosin dan isodesmosin. Perubahan konsentrasi produk degradasi elastin dalam cairan tubuh menunjukkan progresi kerusakan paru. Metode yang sensitif diperlukan untuk memonitor konsentrasi produk degradasi elastin desmosin dan isodesmosin antara lain dengan pemeriksaan RIA (*radio immuno assay*), ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) dan HPLC-MS (*high performance liquid chromatography-mass spectrophotometry*).[3] Penelitian ini mencoba untuk melihat kadar desmosin serum pada pasien PPOK stabil dengan metode pemeriksaan ELISA.

METODE

Penelitian ini merupakan studi *comparative cross sectional.* Penelitian dilakukan di poliklinik asma / PPOK rumah sakit Persahabatan Jakarta / Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI. Penelitian dimulai bulan April 2010 sampai September 2010. Populasi terjangkau adalah pasien PPOK stabil yang berobat ke poliklinik asma / PPOK rumah sakit Persahabatan Jakarta. Sampel penelitian adalah pasien PPOK stabil sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek diambil secara konsekutif artinya semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil sebagai sampel penelitian sampai jumlah sampel terpenuhi. Sampel kontrol adalah orang sehat perokok dan bukan perokok yang ada di sekitar RS Persahabatan maupun di luar RS Persahabatan yang berdomisili di Jakarta dan sekitarnya yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Besar sampel minimal 10 orang dengan kontrol sehat perokok dan bukan perokok minimal 10 orang.

Kriteria inklusi untuk pasien PPOK adalah pasien PPOK stabil baik laki-laki maupun perempuan yang datang ke poli asma / PPOK RS Persahabatan Jakarta. Penderita PPOK stabil dengan usia di atas 40 tahun. Pasien PPOK yang terakhir memakai steroid sistemik atau inhalasi minimal 3 hari sebelum penelitian dan tidak ada riwayat pemakaian steroid lebih dari 3 minggu. Bersedia dengan sukarela mengikuti seluruh program penelitian dengan menandatangani formulir *informed consent.*

Sebagai kontrol adalah orang sehat yang tidak menderita penyakit paru dan memenuhi syarat sesuai kriteria inklusi yaitu bersedia dengan sukarela mengikuti seluruh program penelitian dengan menandatangani formulir *informed consent*, umur di atas 40 tahun dan terakhir memakai steroid sistemik atau inhalasi minimal 3 hari sebelum penelitian dan tidak ada riwayat pemakaian steroid lebih dari 3 minggu.

Kriteria eksklusi adalah pasien PPOK eksaserbasi, pasien PPOK dengan penyakit paru lainnya dan pasien PPOK dengan penyakit *pseudoxantoma elasticum* dan sirosis hati berat.

Pasien setelah dilakukan anamnesis, riwayat merokok, pemeriksaan fisis, spirometri dan disimpulkan diagnosis PPOK stabil selanjutnya diseleksi untuk mencari sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien kemudian diminta kesediaannya untuk menjadi subjek penelitian dengan terlebih dahulu diberikan penjelasan tentang tujuan dan manfaat penelitian serta cara pemeriksaan yang akan dilakukan. Pasien yang bersedia menjadi subjek penelitian diminta untuk mengisi dan menandatangani formulir *informed consent*.

Kadar desmosin dalam penelitian ini diperiksa dengan pengambilan darah vena perifer dan diukur dengan uji ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) dalam satuan nanogram permililiter (ng/ml). Inhalasi salbutamol sulfat 3,01 mg dan ipratropium 0,5 mg kemudian dilakukan pemeriksaan spirometri untuk mengetahui nilai dasar faal paru.

Seluruh data dari sampel penelitian dicatat pada

formulir penelitian dilakukan tabulasi dan diolah secara statistik menggunakan program SPSS 17. Pengambilan kesimpulan statistik dilakukan dengan batas kepercayaan sebesar 5%.

HASIL

Karakteristik subjek penelitian

Jumlah pasien dalam penelitian ini adalah 40 orang yang diteliti mulai bulan April 2010 sampai dengan September 2010. Jenis kelamin subjek seluruhnya adalah laki-laki yang terdiri dari pasien PPOK berjumlah 20 orang (100%) serta kontrol perokok dan bukan perokok masing-masing berjumlah 10 orang (100%). Pasien PPOK berusia antara 52 tahun sampai dengan 71 tahun dengan rerata usia 63 tahun. Pasien kontrol perokok berusia antara 52 tahun sampai dengan 73 tahun dengan rerata usia 63,1 tahun sedangkan kontrol bukan perokok berusia antara 52 sampai dengan 71 tahun dengan rerata usia 60,8 tahun. Rerata tinggi badan pasien PPOK sebesar 162,2 cm, kontrol perokok sebesar 161,0 cm dan kontrol bukan perokok sebesar 165,1 cm. Rerata berat badan pasien PPOK sebesar 57 kg, kontrol perokok sebesar 60,8 kg dan kontrol bukan perokok sebesar 66,2 kg. Rerata indeks massa tubuh (IMT) pasien PPOK sebesar 21,6 kg/m^2, kontrol perokok sebesar 23,5 kg/m^2 dan kontrol bukan perokok sebesar 24,3 kg/m^2. Pasien PPOK pada penelitian ini terbanyak adalah bekas perokok 95% (19/20) dan perokok 5% (1/20) dengan rerata lama merokok 35 tahun (15-58 tahun) dan jumlah rokok yang dihisap 14,85 batang/hari (1-36 batang/hari). Indeks Brinkman (IB) terbanyak yang ditemukan adalah IB sedang sebanyak 8 orang, IB berat sebanyak 7 orang dan IB ringan sebanyak 5 orang. Rerata lama berhenti merokok 8,1 tahun (1-37 tahun). Rerata lama sakit adalah 4,9 tahun (1-15 tahun). Berdasarkan pemeriksaan faal paru pasca bronkodilator maka derajat PPOK yang ditemukan terdiri dari 3 kelompok yaitu derajat II sebanyak 55% (11/20), derajat III sebanyak 40% (8/20) dan derajat IV sebanyak 5% (1/20). Berdasarkan frekuensi eksaserbasi yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok jarang 70% (14/20) dan sering 30% (6/20). Berdasarkan pemakaian obat tiotroprium bromida didapatkan yang memakai obat dan yang tidak memakai obat adalah sama sebanyak 50% (10/20).

Kelompok usia terbanyak adalah 61-70 tahun yaitu PPOK sebanyak 55% (11/20), kontrol perokok 50% (5/10) dan kontrol bukan perokok 50% (5/10). Kelompok usia paling sedikit yaitu usia lebih dari 70 tahun yaitu PPOK 10% (2/20), kontrol perokok 10% (1/10) dan kontrol bukan perokok 10% (1/10). Berdasarkan tingkat pendidikan didapatkan tingkat pendidikan rendah yaitu PPOK sebanyak 45% (9/11), kontrol perokok 70% (7/10), kontrol bukan perokok 10% (1/10) sedangkan tingkat pendidikan menengah / tinggi yaitu PPOK sebanyak 55% (11/20), kontrol perokok 30% (3/10), kontrol bukan perokok 90% (9/10). Berdasarkan jenis pekerjaan didapatkan lokasi pekerjaan dalam gedung yaitu pasien PPOK sebanyak 70% (14/20), kontrol perokok 80% (8/10), kontrol bukan perokok 100% (10/10) dan lokasi pekerjaan luar gedung yaitu PPOK sebanyak 30% (6/20), kontrol perokok 20% (2/10), kontrol bukan perokok 0% (0/10).

Berdasarkan indeks Brinkman dan jenis rokok didapatkan kesetaraan antara kelompok PPOK dan kontrol perokok. Pada kontrol perokok didapatkan rerata lama merokok 36,5 tahun (24-50 tahun) dan

Tabel 1. Sebaran subjek berdasarkan karakterisitik umum

Karakteristik subjek	PPOK rerata±SD (%)	Perokok rerata±SD (%)	Bukan perokok rerata±SD (%)
Jenis kelamin			
Laki-laki	20 (100)	10 (100)	10 (100)
Perempuan	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Usia (tahun)	63,0±5,8	63,1±7,1	60,8±6,4 p 0,891
Tinggi badan (cm)	162,2±6,4	161,0±4,5	165,1±5,4 p 0,064
Berat badan (kg)	57,0±11,7	66,6±8,2	61,6±9,3 p 0,189
Indeks massa tubuh	21,6±4,0	23,5±4,1	24,3±2,7 p 0,133
Status merokok			(Ket: Uji Anova)
Perokok	1 (5)	10 (100)	
Bekas perokok	19 (95)	0 (0)	
Lama berhenti merokok (tahun)	8,1		
≤ 10 tahun	15 (75)		
> 10 tahun	5 (25)		
Derajat PPOK			
Derajat II	11 (55)		
Derajat III	8 (40)		
Derajat IV	1 (5)		
Lama sakit (tahun)	4,9		
Frekuensi eksaserbasi			
Jarang (≤ 3x/tahun)	14 (70)		
Sering (> 3x/tahun)	6 (30)		
Riwayat pemakaian-Tiotropium bromida			
Ya	10 (50)		
Tidak	10 (50)		

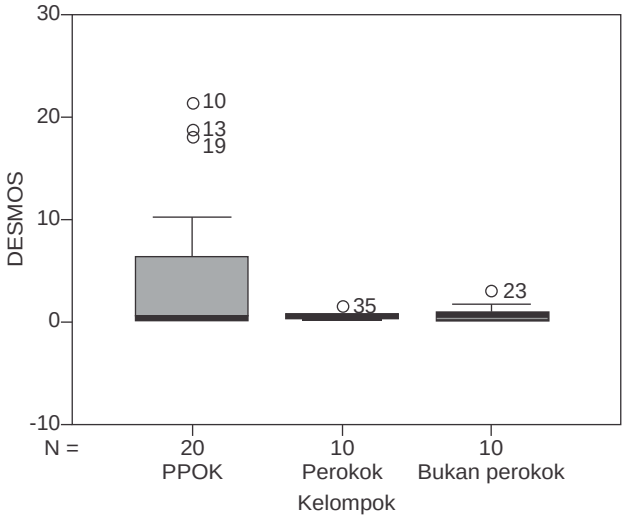
jumlah rokok yang dihisap adalah 11,5 batang/hari (3-24 batang/hari). Indeks Brinkman terbanyak adalah IB sedang sebanyak 50% (5/10), IB ringan 30% (3/10) dan IB berat 20% (2/10).

Perbedaan faal paru dan kadar desmosin pada seluruh subjek PPOK, kontrol perokok dan bukan perokok

Berdasarkan hasil pemeriksaan spirometri antara kelompok PPOK dan kelompok kontrol perokok dan kelompok bukan perokok terdapat perbedaan bermakna untuk nilai VEP_1, rasio VEP_1/KVP dan KVP. Nilai VEP_1, rasio VEP_1/KVP dan KVP pada kelompok PPOK didapatkan hasil lebih rendah dibandingkan dengan kedua kelompok kontrol dan nilai pada kontrol perokok lebih rendah dibandingkan kontrol bukan perokok sedangkan nilai persentase KV pada ketiga kelompok didapatkan kesetaraan. Rerata kadar desmosin pada pasien PPOK (4,4 ng/ml) didapatkan cenderung lebih tinggi dibandingkan rerata kadar desmosin pada kedua kelompok kontrol serta rerata kadar desmosin pada kontrol bukan perokok (0,8 ng/ml) ternyata lebih tinggi dibandingkan kontrol perokok (0,6 ng/ml) walaupun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik.

Hubungan kadar desmosin dengan berbagai variabel pada seluruh subjek

Pada keseluruhan subjek penelitian tidak didapatkan hubungan antara kadar desmosin dengan usia, IMT serta fungsi paru. Rerata kadar desmosin berdasarkan kelompok usia, status merokok dan indeks Brinkman didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna. Rerata kadar desmosin pada kelompok usia



Gambar 1. Gambar *boxplot* nilai rerata desmosin menurut kelompok penelitian

50-60 tahun didapatkan hasil 3,2 ng/ml lebih tinggi dibandingkan kelompok usia > 60 tahun. Rerata kadar desmosin pada kelompok bekas perokok lebih tinggi dibandingkan kelompok perokok dan bukan perokok. Rerata kadar desmosin pada kelompok PPOK lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol dan rerata kadar desmosin pada kelompok dengan IB berat (4,67 ng/ml) lebih tinggi dibandingkan IB sedang (2,42 ng/ml) dan IB ringan (2,60 ng/ml).

Hubungan kadar desmosin dengan berbagai variabel pada PPOK

Pada kelompok PPOK didapatkan hubungan korelasi positif antara kadar desmosin dengan usia, IMT dan frekuensi eksaserbasi yang berarti bahwa semakin tinggi usia, IMT dan frekuensi eksaserbasi maka akan semakin tinggi kadar desmosinnya. Tidak terdapat

Tabel 2. Nilai rerata variabel faal paru menurut kelompok penelitian

Faal paru	PPOK rerata±SD	Perokok rerata±SD	Bukan perokok rerata±SD	P
Nilai KV	2521,3±392,1	2553,9±480,8	2986,0±289,7	0,028
% pred KV	84,2±13,5	85,2±7,4	91,2±9,9	0,409
Nilai KVP	2231,0±428,9	2491,5±446,7	2872,0±256,9	0,000
% pred KVP	76,5±13,5	85,2±8,5	89,7±9,0	0,030
Nilai VEP_1	1218,5±394,3	1954,1±464,8	2377,5±242,2	0,000
% pred VEP_1	53,9±14,0	86,4±11,8	93,2±13,1	0,000
Ratio VEP_1/ KVP	52,8±10,2	78,0±4,3	82,6±4,4	0,000
Kadar desmosin *)	4,4±7,1	0,6±0,4	0,8±0,9	0,996

Ket: *) Uji Kruskal Wallis, yang lain uji Anova

Tabel 3. Korelasi kadar desmosin dengan berbagai variabel pada seluruh subjek (n=40)

Variabel	R	P
Usia	0,245	0,128
IMT	0,183	0,258
KV	-0,106	0,514
% pred KV	-0,009	0,955
KVP	-0,062	0,703
% pred KVP	0,026	0,874
VEP_1	-0,069	0,672
% pred VEP_1	-0,116	0,477
Ratio VEP_1/KVP	-0,103	0,527

Ket: Uji Spearman

Tabel 4. Nilai rerata desmosin menurut beberapa variabel pada PPOK

Variabel	Rerata	SD	Median	p
Kelompok usia				
50-60 tahun	5,8	9,7	0,2	
61-70 tahun	3,4	5,7	0,4	0,48
> 70 tahun	5,2	5,5	5,2	6
IMT				
Kurus	0,40	0,46	0,18	
Normal	4,01	6,88	0,31	0,05
Gemuk	11,57	8,60	13,54	5
Derajat PPOK				
Sedang	3,83	7,26	0,20	0,26
Berat sekali	5,19	7,20	1,33	1
Indeks Brinkman				
Ringan	4,15	8,15	0,40	0,97
Sedang	3,41	4,13	1,97	8
Berat	5,82	9,53	0,32	
Lama berhenti merokok				
≤ 10 tahun	4,6	7,1	0,5	0,67
> 10 tahun	3,8	7,9	0,3	2
Lama sakit				
≤ 10 tahun	5,1	7,5	0,3	0,76
> 10 tahun	0,6	0,6	0,4	5
Pemakaian tiotropium bromida				
Ya	6,4	8,0	2,1	0,31
Tidak	2,5	5,8	0,3	5

Ket: Uji Mann Whitney atau uji Kruskal Wallis

hubungan antara kadar desmosin dan fungsi paru meskipun terdapat kecenderungan semakin berat derajat obstruksi semakin tinggi kadar desmosinnya. Berdasarkan lama merokok, lama berhenti merokok serta lama sakit tidak didapatkan hubungan dengan kadar desmosin. Rerata kadar desmosin berdasarkan kelompok usia, derajat PPOK, IB, lama berhenti merokok, lama sakit dan pemakaian tiotropium bromida didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna sedangkan rerata kadar desmosin berdasarkan IMT didapatkan hubungan yang hampir bermakna.

Tabel 5. Korelasi kadar desmosin dengan berbagai variabel pada PPOK

Variabel	R	p
Usia	0,467	0,038
IMT	0,494	0,027
KV	-0,293	0,210
% pred KV	0,100	0,674
KVP	-0,164	0,490
% pred KVP	0,147	0,536
VEP_1	-0,127	0,594
% pred VEP_1	-0,259	0,269
Ratio VEP_1/KVP	-0,265	0,259
Lama merokok	-0,269	0,251
Lama berhenti merokok	0,222	0,347
Lama sakit	0,250	0,289
Frekuensi eksaserbasi	0,638	0,002

Ket: Uji Spearman

PEMBAHASAN

Karakteristik subjek penelitian

Pada penelitian ini jumlah subjek penelitian adalah 40 orang seluruhnya terdiri dari pasien PPOK laki-laki sebanyak 20 orang, kontrol perokok sebanyak 10 orang dan kontrol bukan perokok sebanyak 10 orang. Subjek penelitian pasien PPOK seluruhnya terdiri atas laki-laki, hal ini menunjukkan bahwa pasien PPOK laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan sehingga lebih sulit mendapatkan subjek perempuan, hal ini merupakan salah satu keterbatasan pada penelitian ini. Penelitian di RS Persahabatan oleh Wiyono dkk.[4] menemukan laki-laki (92,8%) lebih banyak daripada perempuan (7,2%). Demikian juga dengan penelitian oleh Yunus dkk.[2] di RS Persahabatan yang mendapatkan laki-laki (86,2%) lebih banyak daripada perempuan (13,6%). Marchioni dkk.[5] serta Fioretti dkk.[6] juga mendapatkan prevalens laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Perbedaan prevalens PPOK laki-laki dan perempuan ini sesuai dengan SKRT 1995 yang mendapatkan laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan.[7]

Gambaran karakteristik subjek penelitian terlihat pada tabel 1 yaitu rerata usia pasien PPOK sebesar 63 tahun. Rerata pasien kontrol perokok sebesar 62,8 tahun dan rerata pasien kontrol bukan perokok sebesar 61,9 tahun. Hasil uji homogenitas untuk variabel usia tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ketiga kelompok. Sitompul dan Wihastuti menemukan hasil yaitu rerata usia PPOK sebesar 65,4 tahun dan rerata usia pada penelitian ini lebih muda daripada penelitian Sitompul dan Wihastuti.[8,9] Sebaran subjek berdasarkan rerata IMT didapatkan pasien PPOK sebesar 21,6%, kontrol perokok sebesar 24,3% dan kontrol bukan perokok sebesar 23,8%. Hasil uji homogenitas untuk variabel IMT tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ketiga kelompok sehingga IMT dan usia pada ketiga kasus tidak menjadi dasar perbedaan kadar desmosin.

Sebaran subjek berdasarkan derajat PPOK, terbanyak adalah PPOK derajat sedang 55% hampir

sama dengan penelitian oleh Ikalius dkk.[10] yaitu PPOK derajat sedang sebanyak 58,1% dan berbeda dengan hasil penelitian oleh Sitompul dkk.[8] dengan hasil terbanyak adalah PPOK derajat berat sebanyak 57,7%. Sebaran subjek berdasarkan kelompok usia, kelompok usia terbanyak adalah 61-70 tahun yaitu PPOK sebesar 5% (11/20), kontrol perokok 50% (5/10) dan kontrol bukan perokok sebesar 50% (5/10). Hasil uji homogenitas untuk variabel kelompok usia tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ketiga kelompok. Berdasarkan tingkat pendidikan didapatkan perilaku kebiasaan merokok terbanyak pada kelompok pendidikan rendah yaitu pada kelompok PPOK dan kontrol perokok. Hasil uji homogenitas terdapat perbedaan yang bermakna antara ketiga kelompok yang berarti bahwa semakin rendah tingkat pendidikan maka akan cenderung untuk memiliki perilaku kebiasaan merokok dan secara tidak langsung tingkat pendidikan dapat mempengaruhi kadar desmosin pada seseorang berkaitan dengan kebiasaan merokok. Berdasarkan jenis pekerjaan didapatkan lokasi pekerjaan dalam gedung yaitu pasien PPOK sebanyak 70% (14/20), kontrol perokok 80% (8/10), kontrol bukan perokok 100% (10/10) dan jenis pekerjaan luar gedung yaitu PPOK sebanyak 30% (6/20), kontrol perokok 20% (2/10) kontrol bukan perokok 0% (0/10). Hasil uji homogenitas untuk variabel jenis pekerjaan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ketiga kelompok. Hal ini penting diperhitungkan karena dapat menjadi dasar perbedaan kadar desmosin berkaitan dengan pengaruh usia serta polusi udara di dalam dan di luar ruangan. Sebaran subjek berdasarkan jenis rokok didapatkan hasil yang setara antara kelompok PPOK perokok dan kontrol perokok. Sebaran subjek berdasarkan indeks Brinkman didapatkan terbanyak adalah IB sedang pada kelompok PPOK maupun kontrol perokok dan berdasarkan statistik tidak ada perbedaan yang bermakna yang berarti bahwa jenis rokok dan IB tidak menjadi dasar perbedaan kadar desmosin.

Perbedaan faal paru dan kadar desmosin pada PPOK, kontrol perokok dan bukan perokok

Hasil pemeriksaan spirometri antara kelompok PPOK dan kelompok kontrol perokok dan kontrol bukan perokok terdapat perbedaan karakteristik untuk nilai VEP_1 dan rasio VEP_1/KVP, ini merupakan hal yang wajar dan dapat diterima pada perbandingan kelompok PPOK dan kontrol sedangkan nilai persentase KV pada ketiga kelompok didapatkan kesetaraan. Asap rokok sebagai faktor risiko utama patogenesis PPOK menyebabkan keterbatasan aliran udara pada PPOK dan perokok terjadi lebih cepat dibandingkan bukan perokok yang ditandai dengan penurunan fungsi paru khususnya nilai VEP_1 dan rasio VEP_1/KVP.[4]

Asap rokok diketahui mempengaruhi metabolisme elastin baik dalam peningkatan degradasi elastin maupun dalam proses penurunan kapasitas paru untuk memperbaiki jaringan yang rusak. Selain peningkatan kadar desmosin juga didapatkan peningkatan kadar peptida elastin lainnya dalam plasma atau serum pasien PPOK dibandingkan dengan orang sehat perokok dan bukan perokok.[11] Nilai normal kadar desmosin untuk populasi orang Indonesia belum ada, Ma dkk.[12] mendapatkan perbedaan hasil yang bermakna antara kadar desmosin pada kontrol sehat bukan perokok sebesar 0,10 ± 0,01 ng/ml dan kadar desmosin pada pasien PPOK tanpa AATD lebih tinggi yaitu sebesar 0,39 ± 0,07, akan tetapi pada penelitian tersebut rerata usia kontrol yang dipakai tidak setara dengan rerata usia pasien PPOK (47:62). Pada penelitian ini didapatkan hasil rerata kadar desmosin pasien PPOK lebih tinggi dibandingkan kadar desmosin pada kontrol perokok dan bukan perokok meskipun tidak berbeda bermakna. Kadar rerata desmosin pada penelitian ini didapatkan lebih tinggi dibandingkan kadar rerata desmosin oleh Ma dkk. Hal ini kemungkinan disebabkan karena perbedaan metode pemeriksaan serta pemilihan subjek penelitian (metode HPLC, subyek terdiri dari laki-laki dan perempuan, usia kasus dan kontrol tidak setara). Cocci dkk.[dikutip dari 13] Juga mendapatkan bahwa ekskresi desmosin urin secara bermakna lebih tinggi pada PPOK dibandingkan kontrol.

Pada penelitian ini rerata kadar desmosin pada kontrol perokok lebih rendah dibandingkan bukan

perokok walaupun tidak berbeda bermakna. Hal ini hampir sama dengan penelitian oleh Boutin dkk.[13] yang melakukan pemeriksaan kadar desmosin urin dengan hasil desmosin pada kontrol perokok lebih rendah diibandingkan kontrol bukan perokok dan berlawanan dengan hasil oleh Viglio dkk.[dikutip dari 13] yang mendapatkan kadar desmosin urin bermakna lebih tinggi pada kontrol perokok dibandingkan bukan perokok. Variasi hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar desmosin dipengaruhi oleh berbagai faktor tidak hanya semata faktor status merokok meskipun hipotesis menyatakan asap rokok menyebabkan peningkatan kadar desmosin dalam tubuh.

Hubungan kadar desmosin dengan berbagai variabel pada seluruh subjek

Hubungan antara kadar desmosin dengan usia dan IMT memiliki korelasi yang positif meskipun pada penelitian ini didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna. Secara fisiologi sepanjang masa hidup manusia terjadi proses pelepasan enzim elastase dalam jumlah yang relatif kecil dan seimbang. Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar desmosin secara keseluruhan pada kelompok usia 50-60 tahun didapatkan hasil 3,2 ng/ml cenderung lebih tinggi dibandingkan kelompok usia > 60 tahun serta hubungan korelasi positif yang secara statistik tidak bermakna, hal ini sesuai dengan penelitian oleh Ma dkk.[12] yang menunjukkan tidak ada korelasi antara usia dengan kadar desmosin.

Pada penelitian ini hubungan antara faal paru (VEP_1 dan rasio VEP_1/KVP) dan kadar desmosin memiliki korelasi yang negatif walaupun secara statistik tidak bermakna. Hal ini masih sejalan dengan penelitian oleh Cohen dkk.[dikutip dari 11] yang mendapatkan hubungan korelasi negatif bermakna antara kadar peptida elastin dan nilai VEP_1 yang berarti bahwa semakin rendah nilai VEP_1 maka semakin tinggi kadar peptida elastinnya. Pada penelitian ini rerata kadar desmosin berdasarkan kelompok usia, status merokok dan indeks Brinkman didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna. Viglio dkk.[dikutip dari 13] mendapatkan rerata desmosin pada kontrol perokok lebih tinggi dibandingkan bukan perokok dengan perbedaan yang bermakna. Cocci dkk.[14] mendapatkan tidak ada perbedaan kadar desmosin antara perokok dan bekas perokok. Rerata kadar desmosin berdasarkan IB cenderung meningkat sesuai derajat IB. Ekskresi desmosin urin secara bermakna meningkat pada pasien PPOK dibanding kontrol tetapi berdasarkan usia maupun status merokok tidak terdapat hubungan yang bermakna. Pada penelitian ini rerata kadar desmosin kelompok dengan IB berat (4,67 ng/ml) didapatkan lebih tinggi dibandingkan IB sedang (2,42 ng/ml), IB ringan (2,60 ng/ml) dan bukan perokok (0,85 ng/ml) meskipun secara statistik tidak bermakna.

Hubungan kadar desmosin dengan berbagai variabel pada PPOK

Hubungan kadar desmosin dengan derajat PPOK

Boutin dkk.[13] mendapatkan kadar desmosin pada PPOK derajat lebih berat didapatkan lebih rendah yang diduga karena berkurangnya massa elastin paru akibat progresi penyakit serta degradasi aktif elastin yang terjadi terutama pada saat eksaserbasi. Meningkatnya proteolisis pada jaringan interstitium paru merupakan kunci utama patogenesis emfisema yang merupakan unsur utama dari PPOK. Cocci dkk.[14] pada PPOK tanpa emfisema atau emfisema ringan didapatkan eksresi desmosin urin yang secara bermakna lebih tinggi dibandingkan dengan emfisema sedang dan berat. Kadar desmosin urin yang relatif lebih rendah pada emfisema derajat berat kemungkinan diakibatkan oleh penurunan katabolisme elastin karena berkurangnya massa elastin paru. Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar desmosin cenderung meningkat sesuai derajat berat PPOK meskipun secara statistik tidak bermakna. Hal ini sejalan dengan penelitian Cohen dkk.[dikutip dari 11] yang mendapatkan hubungan korelasi negatif bermakna antara kadar peptida elastin dan nilai VEP_1 yang berarti bahwa semakin berat derajat PPOK maka akan semakin tinggi kadar peptida elastinnya sedangkan Frette dkk.[11] mendapatkan tidak ada hubungan antara nilai VEP_1 dengan kadar peptida elastin.

Hubungan kadar desmosin dengan usia

Baydanoff dkk.[15] mendapatkan bahwa kadar peptida elastin pada orang sehat cenderung meningkat

(relatif stabil) antara usia 18-50 tahun dan selanjutnya meningkat sesuai pertambahan usia setelah usia 50 tahun. Pada anak usia 1-7 tahun kadarnya lebih tinggi dibandingkan usia dewasa karena proses remodeling jaringan pada masa pertumbuhan. Fulop dkk.[dikutip dari 11] juga mendapatkan korelasi yang positif antara kadar peptida elastin dengan usia. Pada penelitian ini didapatkan hubungan korelasi positif yang bermakna antara kadar desmosin dengan usia. Kadar desmosin yang tinggi pada usia tua diduga karena tingginya aktivitas elastase yang karakteristik pada usia lanjut.[11] Hal ini berbeda dengan penelitian oleh Frette dkk.[11] yang mendapatkan bahwa kadar peptida elastin menurun secara bermakna setelah usia 30 tahun yang diduga karena penurunan resintesis elastin akibat proses penuaan.

Hubungan kadar desmosin dengan frekuensi eksaserbasi dan lama sakit

Degradasi aktif elastin terutama terjadi pada saat eksaserbasi sehingga kadar peptida elastin akan meningkat saat eksaserbasi dibandingkan saat stabil. Viglio dkk.[dikutip dari 13] mendapatkan kadar desmosin pada pasien PPOK stabil lebih rendah dibandingkan dengan pasien PPOK eksaserbasi. Pada penelitian ini didapatkan hubungan korelasi positif yang bermakna antara kadar desmosin dengan frekuensi eksaserbasi pada PPOK. Semakin tinggi frekuensi eksaserbasi maka akan semakin meningkat kadar desmosinnya. Berdasarkan lama sakit, pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara kadar desmosin dan lama sakit meskipun terdapat kecenderungan terjadi peningkatan kadar desmosin sesuai lama sakit atau lamanya menderita PPOK.

Hubungan kadar desmosin dengan IMT

Penelitian oleh Ran dkk.[16] mendapatkan bahwa IMT pasien PPOK (22,7 kg/m^2) secara bermakna lebih rendah bila dibandingkan dengan kontrol perokok (23,6 kg/m^2) dan bukan perokok (24,2 kg/m^2). Indeks massa tubuh menurun sesuai peningkatan derajat PPOK, semakin rendah IMT maka semakin meningkat pula risiko PPOK dan IMT yang kurang memiliki kemungkinan menjadi PPOK 2,12 kali dibandingkan IMT yang nomal. Kaheksia dan penurunan berat badan sering didapatkan pada pasien PPOK. Prevalens kehilangan berat badan pada PPOK meningkat sesuai progresi penyakit. Penyakit paru obstruktif kronik derajat ringan-sedang sekitar 10-15% secara bermakna mengalami penurunan berat badan akan tetapi pada PPOK derajat berat hingga mencapai 50% yang mengalami penurunan berat badan terutama karena berkurangnya massa otot rangka dan massa lemak bebas.[17] Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan bermakna antara derajat PPOK dan IMT, sekitar 70% pasien PPOK memiliki IMT kategori normal-gemuk dan hanya 30% yang masuk kategori kurus. Hubungan korelasi positif bermakna didapatkan antara kadar desmosin dengan IMT yang berarti semakin tinggi IMT maka akan semakin meningkat kadar desmosinnya. Pada penelitian ini pasien PPOK IMT normal-gemuk tersebut memiliki rerata usia 64 tahun serta pasien PPOK IMT kurus memiliki rerata usia lebih rendah yaitu 60 tahun. Perbedaan rerata usia ini juga merupakan salah satu hal yang menyebabkan tingginya kadar desmosin pada kelompok IMT normal-gemuk yang sejalan dengan hubungan korelasi positif antara kadar desmosin dan usia. Selain itu kadar desmosin plasma merupakan refleksi proses degradasi dan resintesis elastin pada paru.[12] Nutrisi berperan penting pada proses perbaikan jaringan dan resintesis elastin. Beberapa bukti menunjukkan proses perbaikan yang tidak adekuat berkontribusi pada terjadinya emfisema antara lain pada keadaan kelaparan terjadi hambatan respon anabolik.[18] Pasien PPOK dengan status gizi yang baik akan memiliki cadangan protein tubuh yang cukup untuk resintesis elastin sehingga kadar desmosin akan lebih tinggi pada pasien dengan IMT tinggi dibandingkan pada pasien dengan IMT lebih rendah.

Hubungan kadar desmosin dengan status merokok

Tidak didapatkan hubungan korelasi antara kadar desmosin dan riwayat merokok (lama merokok dan lama berhenti merokok). Pada penelitian ini tidak ada perbedaan yang bermakna antara desmosin dan riwayat merokok serta indeks Brinkman meskipun berdasarkan kenaikan derajat indeks Brinkman terdapat kecenderungan kenaikan kadar desmosin.

Sejalan dengan Cocci dkk.[14] mendapatkkan tidak ada perbedaan kadar desmosin antara PPOK perokok dan bekas perokok. Menetapnya kadar desmosin pada pasien PPOK menunjukkan konsistensi inflamasi yang terjadi secara terus menerus dan progresivitas kerusakan jaringan paru pasien PPOK meskipun telah lama berhenti merokok.[19] Frette dkk.[11] mendapatkan tidak ada hubungan antara kadar peptida elastin dengan kebiasaan merokok dan jumlah rokok.

Hubungan kadar desmosin dengan tiotropium bromida

Pada penelitian ini didapatkan kadar desmosin pada PPOK yang memakai inhalasi tiotropium bromida didapatkan hasil lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak memakai tiotropium bromida meskipun secara statistik tidak bermakna. Hal ini disebabkan karena pada kelompok yang memakai tiotropium bromida ternyata 60% terdiri dari PPOK derajat berat / sangat berat sedangkan pada kelompok yang tidak memakai tiotropium bromida 70% terdiri dari PPOK derajat ringan sehingga pada kelompok yang memakai tiotropium bromida kemungkinan besar memang sudah memiliki nilai dasar kadar desmosin yang lebih tinggi sejak sebelum pemakaian obat. Hal ini sesuai dengan kecenderungan peningkatan kadar desmosin pada peningkatan derajat PPOK dan tingginya frekuensi eksaserbasi pada PPOK derajat lebih berat dibandingkan dengan PPOK derajat ringan. Selain itu faktor usia dan IMT yang lebih tinggi pada kelompok pemakai obat juga turut berkontribusi terhadap tingginya kadar desmosin pada kelompok tersebut meskipun secara statistik tidak berbeda bermakna. Salah satu kekurangan penelitian ini adalah tidak melakukan pemeriksaan kadar desmosin sebelum dan sesudah pemakaian inhalasi obat dan hanya dilakukan sesudah pemberian inhalasi obat sehingga tidak dapat diketahui efek sebelum dan sesudah terapi. Hasil penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian oleh Ma dkk.[19] yang mendapatkan penurunan kadar desmosin plasma, urin maupun sputum secara bermakna pada pasien PPOK yang mendapat terapi inhalasi tiotropium bromida selama 2 bulan yang diduga merupakan efek anti inflamasi obat tersebut.

KESIMPULAN

1. Kadar desmosin pada pasien PPOK relatif lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol orang sehat perokok dan bukan perokok yang menunjukkan terdapatnya proses degradasi elastin pada jaringan paru pasien PPOK dibandingkan kontrol orang sehat perokok dan bukan perokok.
2. Terjadi penurunan faal paru pada pasien PPOK dibandingkan kontrol orang sehat perokok dan bukan perokok terutama pada nilai VEP_1 dan rasio VEP_1/KVP yang merupakan bukti terdapatnya gangguan obstruksi pada pasien PPOK.
3. Terdapat kecenderungan peningkatan kadar desmosin sesuai peningkatan derajat PPOK meskipun secara statistik tidak bermakna.
4. Hubungan antara kadar desmosin dan jenis kelamin tidak dapat dinilai pada penelitian ini karena terbatasnya subjek penelitian yang hanya terdiri dari jenis kelamin laki-laki.
5. Usia, indeks masa tubuh serta frekuensi eksaserbasi memiliki hubungan korelasi positif dengan kadar desmosin plasma pada pasien PPOK.
6. Status merokok dan lama sakit tidak memiliki hubungan dengan kadar desmosin pada pasien PPOK meskipun terdapat kecenderungan peningkatan kadar desmosin pada peningkatan derajat indeks Brinkman dan lama sakit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fabbri LM, Luppi F, Beghge B, Rabe KF. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2005. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:1056-65.
2. Yunus F. Gambaran pasien PPOK yang dirawat di bagian Pulmonologi FKU / RSUP Persahabatan Jakarta. J Respir Indo. 2000;20:64-8.
3. Matsumoto T, Mizusaki S, Nishimura K, Oshima S. An enzyme-linked immunosorbent assay for desmosine. Bull Chest Dis Resp. 1986;19:9-22.
4. Wiyono WH, Riyadi J, Yunus F, Ratnawati, Prasetyo S. The benefit of pulmonary rehabilitation against quality of life alteration and functional capacity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients assessed using St. George Respiratory

Questionnaire (SGRQ) and 6 minutes walking distance test (6MWD). Med J Indo. 2006;15:162-72.
5. Marchioni CF, Poll JM, Taytard A, Hanard T, Noseda G, Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxicillin as basic treatment (ECOBES-European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). Int J Clin Pharmacol Ther. 1995; 33: 612-8.
6. Fioretti M, Bandera M. Prevention of exacerbation in chronic patients with erdosteine. Med Praxis. 1991; 12: 219-27.
7. Departemen Kesehatan RI. Survey Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) 1995. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. 1995.
8. Sitompul P. Hubungan kolonisasi bakteri jalan napas bawah dengan inflamasi, fungsi paru dan klinis pada penyakit paru obstruktif kronik stabil. Tesis Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI. Jakarta; 2008.
9. Wihastuti R, Wiweka IBS, Yunus F, Manuhutu EJ. Hubungan antara nilai faal paru dengan kualitas hidup penderita penyakit paru kronik. J Respir Indo. 2001;21:147-51.
10. Ikalius. Perubahan kualitas hidup dan kapasitas fungsional penderita penyakit paru obstruktif kronik setelah rehabilitasi paru dinilai dengan *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) dan uji jalan 6 menit. Tesis Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI. Jakarta; 2006.
11. Frette C, Wei SM, Neukirch F, Sesboue R, Martin JP, Jacob MP, et al. Relation of serum elastin peptide concentration to age, FEV_1, smoking habits, alcohol consumption and protease inhibitor phenotype: An epidemiological study in working men. Thorax. 1992;47:937-42.
12. Ma S, Lin Y, Turino GM. Measurements of desmosine and isodesmosine by mass spectrofotometry in COPD. Chest. 2007;131:1363-71.
13. Boutin M, Berthelette C, Gervais FG, Scholand MB, Hoidal J, Leppert MF, et al. High-sensitivity nano LC-MS/MS analysis of urinary desmosine and isodesmosine. Anal Chem. 2009;81:1881-7.
14. Cocci F, Miniati M, Monti S, Cavarra E. Urinary desmosine excretion is inversely correlated with the extent of emphysema main patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Biochem Cell Biol. 2002;34: 594-604.
15. Baydanoff S, Nicoloff G, Alexiev C. Age-related changes in the level of circulating elastin-derived peptides in serum from normal and atherosclerotic subjects. Atherosclerosis.1987;66:163-8.
16. Ran PX, Wang C, Yao WZ, Chen P, Kang J, Huang SG. A study on the correlation of body mass index with chronic obstructive pulmonary disease and quality of life. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2007;30:18-22.
17. Tkác J, Man P, Sin DD. Systemic consequences of COPD. Ther Adv Respir Dis. 2007;1:47-56.
18. Rennard SI. Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:12s-6s.
19. Ma S, Lin YY, Tartell L, Turino GM. The effect of tiotropium therapy on markers of elastin degradation in COPD. Respir Res. 2009;10:1-7.