

Pengaruh Vitamin C Terhadap Kadar Interleukin-6 Plasma, MDA Plasma, dan Lama Rawat Inap Penderita PPOK Eksaserbasi

Fadlia Yulistiana, Suradi, Reviono, Yusup Subagio Sutanto, A Farih Raharjo, Dewi Nurul Makhabah

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

Abstrak

Latar belakang: Eksaserbasi kondisi akut ditandai perburukan gejala yang membutuhkan perubahan terapi. Peningkatan inflamasi saluran napas dan paru saat eksaserbasi menyebabkan peningkatan kadar IL-6 dan MDA plasma serta menyebabkan sebagian besar pasien butuh perawatan. Vitamin C adalah antioksidan berefek antiinflamasi dan antioksidan sehingga dapat ditambahkan pada PPOK eksaserbasi.

Metode: Penelitian uji klinis eksperimental dengan pretest and post-test design untuk mengetahui pengaruh vitamin C terhadap kadar IL-6 dan MDA plasma serta lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi dengan 33 penderita PPOK eksaserbasi yang dirawat di RSUD Soehadi Pridjonegoro Sragen bulan Oktober-November 2015. Sampel diambil secara purposive sampling. Kelompok perlakuan (n=16) mendapatkan terapi tambahan vitamin C 1x1000 mg/hari dan kelompok kontrol (n=17) mendapat terapi tambahan NaCl 0,9% 5mL selama perawatan. Kadar IL-6 dan MDA plasma diukur saat masuk dan saat kriteria pemulangan terpenuhi. Lama rawat inap dihitung berdasarkan jumlah hari perawatan di RS.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik ($p=0,379$) terhadap penurunan kadar IL-6 plasma kelompok vitamin C ($-7,89\pm 34,83$ pg/mL) dibanding kontrol ($-17,19\pm 38,46$ pg/mL). Tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik ($p=0,27$) terhadap penurunan kadar MDA plasma kelompok vitamin C ($-0,86\pm 5,59$ $\mu\text{mol/L}$) dan kontrol ($-2,81\pm 4,31$). Tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik ($p=0,24$) terhadap lama rawat inap antara kelompok vitamin C ($4,88\pm 2,13$ hari) dan kontrol ($5,88\pm 2,64$ hari).

Kesimpulan: Penambahan vitamin C 1x1000 mg/hari selama rawat inap menyebabkan penurunan kadar IL-6 plasma, MDA plasma, dan lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi akut tetapi secara statistik tidak bermakna. (*J Respir Indo. 2016; 36: 157-66*)

Kata kunci: Vitamin C, PPOK eksaserbasi akut, IL-6 plasma, MDA plasma, lama rawat inap.

Effect of Vitamin C to The Plasma Level of IL-6, Plasma Level MDA, and Length of Hospitalization Acute Exacerbation of COPD Patient

Abstract

Background: Exacerbation is an acute exacerbation that make aworsening of clinical symptoms. Increase of IL-6 plasma level and MDA plasma level due to inflammation amplification airway and lung when exacerbation is occure need hospitalization. Vitamin C is an antioxidant vitamin that also has anti-inflammatory effects and can be used as an adjunctive therapy.

Methods: An experimental study with pretest and post-test design to determine the effect of vitamin C on IL-6 plasma level, MDA plasma level, and length of hospitalization in 33 acute exacerbation of COPD patients were treated in hospitals Soehadi Pridjonegoro Sragen in October-November 2015. The sample was taken by purposive sampling divided into two groups, the treatment group (n=17) received vitamin C therapy 1x1000 mg/day and the control group (n=16) received 5 mL of NaCl 0.9 %. Levels of IL-6 plasma, plasma level of MDA was measured on admission and at discharge criteria are met. Length of hospitalization is calculated based on the number of days patients in care until discharge criteria are met.

Result: No significant found ($p=0,379$) towards decreased of IL-6 plasma level between vitamin C group ($-7,89\pm 34,83$ pg/mL) and control group ($-17,19\pm 38,46$ pg/mL). Showed no significant ($p=0,27$) towards decreased of MDA plasma level between vitamin C group ($-0,86\pm 5,59$ $\mu\text{mol/L}$) and control group ($-2,81\pm 4,31$). No significant found ($p=0,27$) towards decreased of length of hospitalization between vitamin C group C ($4,88\pm 2,13$ days) and control group ($4,88\pm 2,13$ days).

Conclusion: Additional of vitamin C 1x1000 mg/day during hospitalization induce lowering of plasma IL-6, lowering plasma MDA, and shorten of lenght of hospitalization acute exacerbation of COPD patients . (*J Respir Indo. 2016; 36: 157-66*)

Keywords: Vitamin C, acute exacerbation of COPD, IL-6, MDA, length of hospitalization.

Korespondensi: Fadlia Yulistiana

Email: fadlia.yulistiana@gmail.com; Hp: 082329053388

PENDAHULUAN

Eksaserbasi akut pada penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah kondisi akut ditandai dengan perburukan gejala respiratorik berupa batuk, sesak, dan perubahan produksi dahak penderita dibanding biasanya sehingga memerlukan perubahan intervensi pengobatan.¹ Belum terdapat data akurat mengenai prevalensi PPOK eksaserbasi baik secara global dan di Indonesia. Rerata eksaserbasi penderita PPOK sebanyak 1,3 kali setiap tahunnya di Amerika Serikat. Terjadinya eksaserbasi meningkatkan risiko mortalitas sebanyak 102%.² Berdasarkan penelitian Suradi dkk sejak 1 Januari sampai 31 November 2011 didapatkan 65 penderita PPOK eksaserbasi yang di rawat inap di bangsal paru RS dr. Moewardi Surakarta.³ Eksaserbasi PPOK memiliki dampak negatif. Eksaserbasi PPOK meningkatkan inflamasi saluran napas, mempecepat penurunan fungsi paru, meningkatkan penurunan kualitas hidup penderita, dan meningkatkan risiko mortalitas. Hal tersebut mengakibatkan peningkatan kebutuhan rawat inap, peningkatan kebutuhan akan obat-obatan, dan meningkatkan biaya perawatan.⁴

Patogenesis PPOK melibatkan 4 mekanisme dasar yaitu stres oksidatif, inflamasi, ketidakseimbangan protease-antiprotease, dan apoptosis. Keempat mekanisme tersebut mengalami peningkatan saat eksaserbasi.⁵ Inflamasi PPOK melibatkan sistem imun alamiah dan adaptif, sel-sel struktural saluran napas dan sel-sel inflamasi, serta dihasilkan berbagai macam mediator inflamasi sehingga menimbulkan respons berupa perubahan struktur saluran napas, obstruksi saluran napas, dan gejala.

Peningkatan inflamasi selama eksaserbasi PPOK meningkatkan kadar interleukin (IL-6). Interleukin merupakan sitokin proinflamasi penghubung sistem imun alamiah dan adaptif yang bersifat stabil. Selain itu, IL-6 juga berperan pada berbagai proses biologi. Interleukin-6 merupakan pengatur utama respons inflamasi akut, serta berperan mengatur respons inflamasi lokal dan sistemik. Sel utama penghasil IL-6 adalah neutrofil dan makrofag.⁶ Pada PPOK, kadar IL-6 plasma berkorelasi positif dengan peningkatan

kadar *C-reactive protein* (CRP), peningkatan terjadinya inflamasi sistemik, adanya penyakit komorbid PPOK (kardiovaskuler, osteoporosis, depresi, resistensi insulin), penurunan fungsi sel epitel saluran napas, mortalitas, tingkat keparahan eksaserbasi, dan gejala penyakit. Kadar IL-6 berkorelasi negatif dengan fungsi paru dan kondisi klinis penderita, dan *outcome* penderita.⁷

Peningkatan stres oksidatif saat eksaserbasi menyebabkan peningkatan produksi aldehid reaktif hasil *lipoperoxidation* (LPO) membran lipid. *Malondialdehyde* (MDA) merupakan salah satu hasil LPO membran lipid dan dapat digunakan sebagai penanda stres oksidatif PPOK khususnya saat eksaserbasi.^{5,8} Pengukuran kadar MDA banyak digunakan karena memiliki metode pemeriksaan paling praktis dibandingkan pengukuran kadar aldehid reaktif penanda stres oksidatif lainnya, memiliki nilai kepercayaan tinggi, dapat digunakan sebagai penanda prognosis, dan dapat digunakan sebagai penanda penilaian keberhasilan terapi pada penderita PPOK eksaserbasi akut.⁹ Peningkatan kadar MDA penderita PPOK berkorelasi negatif terhadap fungsi paru dan nilai VEP₁% prediksi.⁹

Pedoman pengobatan standar internasional penderita PPOK stabil dan eksaserbasi telah disusun oleh *Global initiative for chronic obstructive lung disease* (GOLD). Pedoman terapi tersebut telah melalui uji klinis dan pembuktian yang lama. Pemberian terapi standar tidak menghentikan progresivitas penyakit sehingga kerusakan saluran napas dan paru yang bersifat ireversibel tetap berlangsung walaupun lebih lambat dibandingkan penderita yang tidak menerima terapi standar. Pemberian terapi tambahan ditujukan untuk lebih memperlambat kerusakan, menghentikan kerusakan, atau untuk menggantikan kerusakan yang telah terjadi. Dasar pemberian terapi tambahan tetap mengacu pada patogenesis PPOK yaitu inflamasi, stres oksidatif, ketidakseimbangan protease-antiprotease, dan apoptosis.¹⁰ Terapi PPOK eksaserbasi umumnya ditujukan untuk mempercepat perbaikan kerusakan saluran napas, mempercepat pemulihan fungsi paru, dan menurunkan lama rawat inap sehingga biaya perawatan akan lebih rendah.¹¹

Vitamin C merupakan salah satu vitamin larut air dan penting pada proses metabolisme. Manfaat

vitamin C antara lain antioksidan, antiinflamasi, dan dapat berfungsi meningkatkan sistem imun.¹² Mekanisme antioksidan vitamin C mampu sebagai *free radical scavenging* yang menyumbangkan elektronnya ke molekul radikal bebas sehingga menjadi stabil, sedangkan vitamin C menjadi bentuk radikal yang relatif stabil dan tidak reaktif. Vitamin C juga dapat menghambat proses peroksidasi lipid.^{12,13} Antiinflamasi vitamin C dengan menghambat aktivitas faktor transkripsi *nuclear factor kappa* (NF- κ B) dan menghambat kerja ROS secara langsung.¹⁴ Vitamin C meningkatkan dan memperkuat sistem imun dengan merangsang aktivitas antibodi dan sel imun fagosit dan neutrofil.⁵

METODE

Penelitian ini dilakukan di RSUD Soehadi Pridjonegoro Sragen bulan Oktober-November 2015. Metode yang dilakukan adalah uji klinis eksperimental dengan *pretest and post-test design*. Sampel diambil secara *purposive sampling*. Sampel terdiri dari 34 penderita PPOK eksaserbasi terdiri dari kelompok perlakuan ($n=17$) yang mendapatkan terapi tambahan vitamin C 1x1000 mg/hari dan kelompok kontrol ($n=17$) yang mendapat terapi tambahan NaCl 0,9% 5ml selama perawatan.

Kriteria inklusi adalah penderita PPOK eksaserbasi akut yang telah terdiagnosis secara klinis, umur lebih dari 40 tahun, bersedia mengisi kuesioner dengan lengkap dan benar, dan bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah penderita PPOK eksaserbasi akut yang memerlukan perawatan *intensive care unit* (ICU) dan ventilator, penderita PPOK eksaserbasi akut dengan diare, penderita PPOK eksaserbasi akut dengan gagal ginjal, penderita PPOK eksaserbasi akut dengan kanker, penderita PPOK eksaserbasi akut yang menerima terapi antioksidan tambahan lain selama penelitian berlangsung, dan penderita PPOK eksaserbasi akut yang mempunyai riwayat alergi vitamin C. Kriteria diskontinyu terdiri dari penderita mengundurkan diri atau meninggal dunia, penderita mengalami efek samping pemberian vitamin C, dan penderita mengalami efek samping pemberian injeksi larutan NaCl 0,9 %.

Penderita PPOK eksaserbasi yang datang ke instalasi gawat darurat Soehadi Pridjonegoro Sragen dicatat identitasnya, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium dasar, dan rontgen toraks. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi dijelaskan maksud dan tujuan penelitian. Penderita yang setuju diminta menandatangani *informed consent*. Penderita diambil darah vena sebanyak 5 ml untuk diperiksa kadar IL-6 plasma, MDA plasma, dan dicatat jam masuk perawatan. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi standar eksaserbasi dan injeksi vitamin C 1x1000 mg/ hari selama perawatan dan kelompok kontrol mendapatkan terapi standar dan injeksi NaCl 0,9% sebanyak 5 mL/hari selama perawatan. Penderita yang mengalami perbaikan klinis, memenuhi kriteria pemulangan dan diperbolehkan pulang oleh dokter diambil darah vena kembali sebanyak 5 ml untuk diperiksa kadar IL-6 plasma, MDA plasma, dan dihitung jumlah hari perawatannya.

Analisis data berdistribusi normal dilakukan dengan uji beda *paired t test* dan *independent sample t test* sedangkan data berdistribusi tidak normal dilakukan dengan uji *wilcoxon signed rank test* atau *mann-whitney test*.

HASIL

Penelitian ini melibatkan 34 subjek penderita PPOK eksaserbasi dibagi menjadi dua kelompok penelitian yang terdiri dari 17 subjek kelompok vitamin C dan 17 subjek kelompok kontrol. Di antara 34 subjek terdapat 1 subjek kelompok vitamin C yang tidak melanjutkan penelitian karena pindah perawatan ke RS lain atas permintaan keluarga.

Tabel 1 menunjukkan karakteristik dasar subjek penelitian. Sebagian besar subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki ($n=24$). Pada kelompok vitamin C terdapat 10 (62,5%) subjek laki-laki dan 6 (37,5%) subjek perempuan sedangkan kelompok kontrol terdapat 14 (82,4%) subjek laki-laki dan 3 (17,6%) subjek perempuan. Rerata umur kelompok vitamin C adalah $67,51 \pm 10,78$ simpangan baku (SD) sedangkan rerata umur kelompok kontrol adalah $73,06 \pm 12,26$ dengan nilai $p=0,177$.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik dasar	Vitamin C	Kontrol	p Value
Jenis Kelamin			
Laki- laki	10 (62,5 %)	14 (82,4 %)	0,201
Perempuan	6 (37,3 %)	3 (17,6 %)	
Umur	67,5±10,77	73,06±12,26	0,176
Indeks masa tubuh (IMT)			
Kurang (<18,5)	3 (18,8 %)	7 (41,2 %)	0,368
Normal (18,5-25)	12 (75,0 %)	9 (52,9 %)	
Obesitas (>25)	1 (6,3 %)	1 (5,9 %)	
Status Pendidikan			
Tidak sekolah	2 (12,5 %)	6 (35,3 %)	0,366
SD	11 (68,8 %)	9 (52,9 %)	
SMP	1 (6,3 %)	0	
SMA	2 (12,5 %)	2 (11,8 %)	
Pekerjaan			
Pedagang	1 (6,3 %)	2 (11,8 %)	0,568
Petani	9 (56,3 %)	12 (70,6 %)	
Ibu Rumah Tangga	5 (31,3 %)	2 (11,8 %)	
Tukang Batu	1 (6,3 %)	1 (5,9 %)	
Status Merokok			
Tidak merokok	6 (37,5 %)	2 (11,8 %)	0,085
Merokok	10 (62,5 %)	15 (88,2 %)	
Indeks Brinkman ringan (0-199)	0	0	
Indeks Brinkman sedang (200-599)	0	0	
Indeks Brinkman berat (>600)	10 (100 %)	15 (100 %)	
Derajat Eksaserbasi berdasar kriteria Winnipeg			
Derajat 1(berat)	9 (56,3 %)	12 (70,6 %)	0,392
Derajat 2 (sedang)	7 (43,8 %)	5 (29,4 %)	
Derajat 3(ringan)	0	0	
Keseringan Eksaserbasi 1 tahun sebelumnya			
1 kali/ tahun	2 (12,5 %)	3 (17,6 %)	0,680
≥ 2 kali/tahun	14 (87,5 %)	14 (82,4 %)	
Skor CAT <i>Pre test</i>	33,82±4,02	34,35±3,90	0,698
Penyakit komorbid			
Tidak ada komorbid	0	2 (11,8 %)	0,081
Ada komorbid	16 (100 %)	15 (88,2 %)	
Hipertensi	7 (43, 8 %)	4 (23,5 %)	
CHF	0	4 (23,5 %)	
CPC	2 (12,5 %)	1 (5,9 %)	
Aritmia	0	1 (5,9 %)	
Iskemia	3 (18,5 %)	0	
Pneumonia	4 (25,0 %)	5 (29,4 %)	

Keterangan:

CAT: *COPD Assessment Test*

CHF: *Chronic Heart Failure*

CPC: *Cor Pumonale Chronic*

Indeks masa tubuh (IMT) subjek vitamin C sebagian besar normal. Pada kelompok vitamin C terdapat 12 orang (75,0%) IMT normal, 3 orang (18,8%) IMT kurang, dan 1 orang (6,3%) obesitas. Kelompok kontrol terdapat 9 orang (52,9%) IMT normal, 7 orang (41,2%) IMT kurang, dan 1 orang (5,9%) obesitas. Kedua subjek kelompok penelitian sebagian besar berpendidikan akhir sekolah dasar (SD).

Pada kelompok vitamin C, yang berpendidikan SD sebanyak 11 (68,8%) subjek, SMP sebanyak 1 (6,3%) subjek, SMA sebanyak 2 (12,5%) subjek. Pada kelompok kontrol terdapat 9 (52,9%) subjek SD, 2 (11,8%) subjek SMA, dan tidak ada yang berpendidikan akhir SMP. Sebagian besar subjek adalah petani terdiri dari 9 orang (56,3%) kelompok vitamin C dan 12 orang (76,6%) kelompok kontrol. Frekuensi pekerjaan lainnya (kelompok vitamin C

dan kontrol) adalah pedagang 1 orang (6,3%) dan 2 orang (11,8%), ibu rumah tangga 5 orang (31,3%) dan 2 orang (11,8%), tukang batu 1 orang (6,3%) dan 1 orang (5,9%). Sebanyak 25 subjek penelitian perokok yang terdiri dari 10 orang (62,5%) pada kelompok vitamin C dan 15 orang (88,2%) pada kelompok kontrol. Semua subjek yang merokok memiliki IB berat dengan frekuensi 10 orang (62,5%) subjek vitamin C dan 15 orang (88,2%) subjek kontrol.

Tipe eksaserbasi berdasarkan kriteria *Winnipeg* terbanyak adalah tipe 1 sebanyak 9 subjek (56,3 %) pada kelompok vitamin C dan 12 subjek (70,6%) pada kelompok kontrol. Tipe eksaserbasi sedang masing-masing sebanyak 7 subjek (43,8%) kelompok vitamin C dan 5 subjek (29,4%) kelompok kontrol. Sebagian besar subjek penelitian mengalami riwayat eksaserbasi ≥ 2 kali dalam 1 tahun sebelumnya. Frekuensi riwayat eksaserbasi ≥ 2 kali dalam 1 tahun sebelumnya masing-masing kelompok adalah 14 (87,5%) subjek kelompok vitamin C dan 14 (82,4%) subjek kelompok kontrol. Riwayat eksaserbasi 1 kali dalam 1 tahun sebelumnya dialami oleh 2 (12,5%) subjek vitamin C dan 3 (17,6%) subjek kelompok kontrol.

Rerata skor *COPD assessment test* (CAT) *pre test* kelompok vitamin C dan kontrol adalah $33,81 \pm 4,02$ dan $34,35 \pm 3,90$. Uji beda rerata skor CAT *pre test* antara kelompok vitamin C dan kelompok kontrol dengan *independent samples t test* didapatkan nilai $p=0,698$ ($p > 0,005$). Penyakit komorbid pada penelitian ini adalah hipertensi, *chronic hearth failure* (CHF), *cor pulmonale chronicum* (CPC), aritmia, iskemia, dan pneumonia. Subjek kelompok vitamin C seluruhnya mempunyai komorbid yaitu hipertensi sebanyak 7(43,8%) subjek, CPC sebanyak 2 (12,5 %) subjek, iskemia otot jantung sebanyak 3 (18,5 %) subjek, dan pneumonia sebanyak 4 (25,0%) subjek. Terdapat 2 (11,8%) subjek kelompok kontrol yang tidak memiliki komorbid dan 15(88,2%) subjek memiliki komorbid. Frekuensi penyakit komorbid kelompok kontrol terdiri dari 4(23,5%) subjek dengan hipertensi, 4(23,5%) subjek dengan CHF, 1 (5,9%) subjek dengan CPC, 1 (5,9 %) subjek dengan aritmia, dan 5 orang (29,4%) subjek dengan pneumonia.

Tabel 2 menunjukkan deskripsi rerata kadar IL-6 plasma *pre test* dan rerata kadar IL-6 *post test*. Data rerata kadar IL-6 plasma *pre test* pada kelompok vitamin C dan kelompok kontrol berdistribusi normal. Uji beda rerata kadar IL-6 plasma *pre test* antara kelompok vitamin C dan kelompok kontrol dilakukan dengan uji beda *t test* tidak berpasangan (*inpaired samples t test*) sedangkan uji beda rerata kadar IL-6 plasma antara *pre test* dan *post test* pada kelompok vitamin C dan kontrol dilakukan dengan uji beda *t test* berpasangan (*paired samples t test*).

Rerata kadar IL-6 plasma *pre test* pada kelompok vitamin C lebih tinggi dibandingkan kadar IL-6 plasma *pre test* kelompok kontrol. Kadar IL-6 plasma *pre test* pada kelompok vitamin C adalah $20,99 \pm 25,95$ pg/ mL dan kontrol adalah $19,96 \pm 25,95$ pg/ mL. Secara statistik keduanya tidak berbeda bermakna dengan $p= 0,93$ ($p > 0,05$). Rerata kadar IL-6 plasma *post test* kelompok vitamin C lebih tinggi dibanding kelompok kontrol. Rerata kadar IL-6 plasma *post test* kelompok vitamin C adalah $13,10 \pm 25,73$ pg/ mL dan kelompok kontrol adalah $2,77 \pm 2,22$ pg/ mL. Uji beda antara rerata kadar IL-6 plasma *post test* antara kelompok vitamin C dan kelompok kontrol dilakukan dengan uji *inpaired samples t test* didapatkan hasil nilai $p=0,13$.

Paired samples t test digunakan untuk menguji perbedaan antara kadar IL-6 plasma *pre test* dan *post test* pada kelompok vitamin C dan kelompok kontrol. Rerata kadar IL-6 plasma pada kelompok vitamin C *post test* lebih rendah ($13,104 \pm 25,945$) dibanding rerata kadar IL-6 plasma *pre test* ($20,993 \pm 25,945$). Uji beda yang dilakukan terhadap rerata kadar IL-6 plasma *pre tests* dan *post test* kelompok vitamin C didapatkan hasil $p=0,38$. Rerata kadar IL-6 plasma pada kelompok kontrol *pre test* adalah $19,96 \pm 38,59$ pq/mL dan *post test* adalah $2,77 \pm 2,22$ pq/mL, dengan nilai $p=0,08$.

Deskripsi rerata kadar MDA plasma *pre test*, rerata kadar MDA plasma *post test* seperti terlihat pada Tabel 3. Data rerata kadar MDA plasma *pre test* pada kelompok vitamin C dan kelompok kontrol berdistribusi normal. Uji bedarerata kadar MDA plasma *pre test* antara kelompok vitamin C dan kelompok kontrol dilakukan dengan uji beda *t*

Tabel 2. Deskripsi rerata kadar IL-6 plasma *pre test* dan rerata kadar IL-6 *post test*

Valriabel/ Kelompok	Kadar IL-6 plasma <i>pre test</i> (pg/mL) Mean ±SD	Kadar IL-6 plasma <i>post test</i> (pg/ mL) Mean±SD	<i>p value</i>
Vitamin C	20,99±25,95	13,10±25,73	0,38
Kontrol	19,96±38,59	2,77±2,22	0,08
<i>p value</i>	0,93	0,13	

Keterangan: $p > 0,05$: tidak berbeda bermakna, $p \leq 0,05$: berbeda bermakna, $p \leq 0,01$: berbeda sangat bermakna. SD: *standard deviation*.

Tabel 3. Deskripsi rerata kadar MDA plasma *pre test*, rerata kadar MDA plasma *post test*

Valriabel/ Kelompok	Kadar MDA plasma <i>pre test</i> (µM/L) Mean ±SD	Kadar MDA plasma <i>post test</i> (µM/L) Mean±SD	<i>p value</i>
Vitamin C	18,94±4,71	17,92±3,70	0,49
Kontrol	20,06±2,25	17,25±3,67	0,02
<i>p value</i>	0,38	0,61	

Keterangan: $p > 0,05$: tidak berbeda bermakna, $p \leq 0,05$: berbeda bermakna, $p \leq 0,01$: berbeda sangat bermakna. SD: *standard deviation*.

test tidak berpasangan (*inpaired samples t test*) sedangkan uji beda rerata kadar MDA plasma antara *pre test* dan *post test* pada kelompok vitamin C dan kontrol dilakukan dengan uji beda *t test* berpasangan (*paired samples t test*).

Rerata kadar MDA plasma *pre test* pada kelompok kontrol lebih tinggi dibandingkan kadar MDA plasma *pre test* kelompok vitamin C. Kadar MDA plasma *pre test* pada kelompok vitamin C adalah 18,94±4,71µM/L dan kontrol adalah 20,06±2,25µM/L. Secara statistik keduanya tidak berbeda bermakna dengan $p = 0,38$ ($p > 0,05$). Rerata kadar MDA plasma *post test* kelompok vitamin C sedikit lebih tinggi dibanding kelompok kontrol. Rerata kadar MDA plasma *post test* kelompok vitamin C adalah 17,92±3,70 µM/L dan kelompok kontrol adalah 17,25±3,67 µM/L. Uji beda antara rerata kadar MDA plasma *post tests* antara kelompok vitamin C dan kelompok kontrol dilakukan dengan uji *inpaired samples t test* didapatkan hasil nilai $p = 0,61$.

Rerata kadar MDA plasma kelompok vitamin C *pre test* adalah 18,94±4,71 µM/L dan *post test* adalah 17,92±3,70 µM/L. Rerata kadar MDA kelompok vitamin C *post test* lebih rendah dibandingkan rerata kadar *pre test* dengan nilai $p = 0,49$ yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara kadar MDA plasma pra dan post tes pada kelompok vitamin C.

Rerata kadar MDA plasma kelompok kontrol *pre test* adalah 20,06±2,25 µM/L sedangkan *post test* adalah 17,25±3,67 µM/L. Uji beda yang dilakukan dengan *paired samples t test* didapatkan nilai $p = 0,02$ ($p \leq 0,05$). Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan rerata kadar MDA plasma *pre test* dan *post test* pada kelompok kontrol yang bermakna secara statistik.

Perubahan yang terjadi selama penelitian dapat diketahui dengan menghitung selisih nilai *post* dengan nilai *pre test* pada kelompok vitamin C dan kelompok kontrol. Data selisih rerata kadar IL-6 plasma dan selisih rerata kadar MDA plasma berdistribusi normal. Uji beda selisih rerata kadar IL-6 plasma dan selisih rerata kadar MDA plasma antara kelompok vitamin C dan kelompok kontrol dilakukan dengan uji *inpaired samples t test*. Tabel 4 menunjukkan diskripsi perbandingan selisih rerata (*post-pre test*) kadar IL-6 plasma dan selisih rerata (*post-pre test*) kadar MDA plasma antara kelompok vitamin C dan kelompok kontrol. Berdasarkan Tabel 4 diketahui terjadi penurunan rerata kadar IL-6 plasma dan penurunan rerata kadar MDA plasma kedua kelompok. Penurunan rerata kadar IL-6 plasma lebih besar pada kelompok kontrol (-17,19±38,46 pg/mL) dibandingkan kelompok vitamin C (-7,89±34,83 pg/mL) dengan uji beda keduanya secara statistik menunjukkan hasil yang tidak berbeda bermakna ($p = 0,47$). Penurunan rerata kadar MDA plasma

Tabel 4. Diskripsi perubahan rerata kadar IL-6 plasma dan MDA plasma

Variabel/ Kelompok	Perubahan rerata kadar IL-6 (pg/mL) Mean±SD	Perubahan rerata kadar MDA (µmol/L) Mean ± SD
Vitamin C	-7,89±34,83	-0,86±5,59
Kontrol	-17,19±38,46	-2,81±4,31
<i>p value</i>	0,47	0,27

Keterangan: Nilai $p > 0,05$: tidak berbeda bermakna, $p \leq 0,05$: berbeda bermakna, $p \leq 0,01$: berbeda sangat bermakna. SD: *standard deviation*.

Tabel 5. Diskripsi hasil uji beda lama rawat inap antara kelompok vitamin C dan kelompok kontrol

Variabel	Lama rawat Inap
Kelompok vitamin C	4,88±2,13
Kelompok kontrol	5,88±2,64
<i>p value</i>	0,24

Keterangan: Nilai $p > 0,05$: tidak berbeda bermakna, $p \leq 0,05$: berbeda bermakna, $p \leq 0,01$: berbeda sangat bermakna. SD: *standard deviation*.

kelompok vitamin C adalah $-0,86 \pm 5,59 \mu\text{mol/L}$ dan kelompok kontrol adalah $-2,81 \pm 4,31 \mu\text{mol/L}$ dengan nilai $p = 0,27$. Uji beda keduanya menunjukkan hasil yang tidak berbeda bermakna secara statistik.

Tabel 5 menunjukkan hasil uji beda lama rawat inap antara kelompok vitamin C dan kelompok kontrol. Data lama rawat inap kelompok vitamin C dan kelompok kontrol berdistribusi normal, sehingga uji beda dilakukan dengan uji *inpaired samples t test*. Rerata lama rawat inap kelompok vitamin C adalah $4,88 \pm 2,13$ hari. Rerata lama rawat inap kelompok kontrol adalah $5,88 \pm 2,64$ hari. Uji *inpaired samples t test* didapatkan nilai $p = 0,24$ ($p > 0,05$) yang berarti keduanya tidak berbeda bermakna secara statistik.

PEMBAHASAN

Kondisi eksaserbasi PPOK berhubungan dengan patogenesisnya. Patogenesis PPOK melibatkan 4 mekanisme dasar yaitu stres oksidatif, inflamasi, ketidakseimbangan protease-antiprotease, dan apoptosis. Mekanisme dasar tersebut menyebabkan kerusakan saluran napas dan paru yang bersifat ireversibel.⁵ Eksaserbasi PPOK memperberat derajat PPOK, perbaikan gejala dan perbaikan fungsi paru butuh waktu lebih lama, memerlukan perawatan di rumah sakit (RS), meningkatkan beban sosio ekonomi, meningkatkan angka mortalitas, dan memperburuk prognosis. Sehingga secara keseluruhan akan berdampak negatif terhadap kualitas hidup penderita.¹⁵

Pajanan berbagai macam partikel dan gas beracun serta bahan organik menyebabkan peningkatan respons imun ditandai dengan peningkatan jumlah sel inflamasi utamanya makrofag dan neutrofil. Rangsangan sel makrofag dan sel epitel akibat ROS menghasilkan berbagai macam kemokin, sitokin, dan ROS yang berkontribusi terhadap terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif meningkatkan pengerahan mediator inflamasi di saluran napas sehingga menyebabkan ketidakseimbangan sistem oksidan-antioksidan. Amplifikasi inflamasi dan stres oksidatif di saluran napas PPOK eksaserbasi mencetuskan mekanisme kompleks yang mengakibatkan perburukan gejala respirasi. Pemberian antioksidan dan antiinflamasi merupakan target terapi yang rasional.^{8, 16}

Vitamin C merupakan salah satu vitamin larut air yang memiliki efek antara lain sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan dapat meningkatkan sistem imun.¹² Efek antioksidan vitamin C sebagai *free radical scavenging* dan menghambat proses peroksidasi lipid.^{12,13} Efek antiinflamasi vitamin C dengan menghambat aktivitas faktor transkripsi NF-κB.¹⁴ Pemberian vitamin C pada penelitian ini diharapkan mampu menurunkan kadar IL-6 plasma dan MDA plasma, sehingga dapat mempercepat perbaikan klinis dan memperpendek lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi akut.

Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi yang diproduksi saat fase akut. Kadar IL-6 meningkat saat eksaserbasi dibandingkan saat stabil akibat pengaruh peningkatan inflamasi selama eksaserbasi. Peningkatan kadar IL-6 ini berhubungan dengan perburukan gejala klinis, penurunan fungsi paru, dan peningkatan risiko mortalitas.¹⁷ Pengaruh vitamin C terhadap kadar IL-6 plasma pada subjek PPOK eksaserbasi belum pernah dilakukan sebelumnya.

Efek vitamin C terhadap kadar IL-6 plasma pernah dilakukan pada subjek yang berbeda misalnya pada subjek PPOK stabil, rematoid artritis, pneumonia, infark miokard, kanker, penderita *post* operatif, dan subjek dengan latihan. Vitamin C diketahui memiliki efek anti inflamasi. Berdasarkan penelitian Carcamo dkk¹⁴ diketahui bahwa bentuk vitamin C yang teroksidasi (DHA) dapat menghambat aktivitas enzim *inhibitor of nuclear kappa B kinase* dengan menghambat aktifitas IKK- β , IKK- α , dan p-38 MAPK. Penambahan terapi injeksi vitamin C 1x 1000 mg secara intravena selama perawatan pada penelitian ini terbukti dapat menurunkan rerata kadar IL-6 plasma tetapi penurunan tersebut tidak bermakna secara statistik. Peneliti menduga hal ini dapat dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain penyebab eksaserbasi tidak dibedakan, jenis antibiotik yang digunakan tidak sama, dan penyakit komorbid tidak dibedakan.

Pada penelitian ini tidak dilakukan pengelompokan penyebab eksaserbasi. Hal ini oleh peneliti diduga menjadi salah satu faktor penyebab penurunan kadar IL-6 plasma kelompok vitamin C lebih kecil dibandingkan kelompok kontrol dan secara statistik tidak bermakna. Hal ini sesuai dengan penelitian penelitian Wedzicha dkk¹⁸ menyebutkan bahwa peningkatan kadar IL-6 selama eksaserbasi akut PPOK berhubungan dengan terjadinya *common cold* yang utamanya disebabkan oleh infeksi *Rhinovirus*.

Kondisi komorbid dapat menjadi faktor perancu terhadap kadar IL-6 plasma karena penyakit komorbid juga dapat menginduksi terjadinya inflamasi. Mekanisme yang mendasari hubungan antara PPOK dengan komorbid belum dapat dipahami sepenuhnya.¹⁹ Tomas dkk²⁰ melakukan penelitian mengenai biomarker yang dapat digunakan untuk menentukan *ischemic heart disease*. Kadar IL-6 plasma penderita *ischemic heart disease* lebih tinggi (median=33 pg/mL) dibandingkan penderita tanpa *ischemic heart disease* (median=3,8 pg/ mL) dan secara statistik keduanya berbeda bermakna ($p < 0,001$). Hal ini sesuai dengan subjek penelitian saya kali ini. Pada penelitian ini didapatkan 3 (18,5%) subjek pada kelompok vitamin C dengan *ischemic heart disease*

sedangkan pada kelompok kontrol tidak didapatkan subjek dengan *ischemic heart disease*.

Pemberian antibiotik yang berbeda juga menjadi salah satu faktor perancu dalam penelitian ini. Tidak dilakukan identifikasi kuman penyebab eksaserbasi, sehingga pemilihan antibiotik empiris yang diberikan mungkin saja tidak tepat, proses inflamasi terus berlanjut, dan tidak terjadi penurunan kadar IL-6 plasma yang signifikan. Pemberian terapi makrolid jangka panjang pada penderita PPOK dapat menurunkan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan IL-8.²¹

Amplifikasi inflamasi pada saat eksaserbasi PPOK menyebabkan peningkatan jumlah dan aktivitas sel inflamasi, peningkatan produksi sitokin dan kemokin proinflamasi, peningkatan kerusakan struktur saluran napas dan paru, sehingga akan terjadi peningkatan gejala. Vitamin C mempunyai efek antioksidan utama sebagai *free radical scavenging* dan antiinflamasi melalui hambatan NF- $\kappa\beta$. Penambahan vitamin C pada terapi standar akan membantu meningkatkan hambatan pengeluaran sitokin dan kemokin proinflamasi.¹⁴ Penurunan jumlah sitokin proinflamasi menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas, edema dan hipersekresi mukus yang akan mengurangi hambatan aliran udara selanjutnya menurunkan gejala PPOK eksaserbasi dan pemendekan lama rawat inap.⁸

Malondialdehyde adalah senyawa aldehid reaktif produk akhir peroksidasi lipid membran sel. Peningkatan beban stres oksidatif selama eksaserbasi akut PPOK terjadi akibat peningkatan produksi ROS (endogen dan eksogen) yang menyebabkan perubahan permeabilitas membran sel, hilangnya selektivitas pertukaran ion, dan pelepasan isi organel. Reaksi peroksidasi lipid membran sel menghasilkan produk akhir berupa aldehid reaktif, salah satunya adalah MDA.²² Vitamin C adalah antioksidan poten. Vitamin C bekerja sebagai *ROS scavenger* dan berfungsi sebagai senyawa radikal antara dalam metabolisme tubuh misalnya dalam metabolisme α -tocopherol.²³

Penelitian pengaruh penambahan vitamin C terhadap kadar MDA plasma pada subjek PPOK eksaserbasi akut belum pernah dilakukan sebelumnya. Pada penelitian ini, terjadi penurunan kadar MDA plasma pada kelompok vitamin C dan kontrol tetapi penurunannya tidak bermakna secara statistik. Peneliti menduga hal ini dipengaruhi oleh penyakit komorbid yang tidak dibedakan.

Resensi yang dilakukan oleh Singh dkk²⁴ menyatakan bahwa MDA adalah biomarker penting penanda peroksidasi lipid yang dihasilkan oleh kerusakan komponen sel akibat stres oksidatif. Stres oksidatif berhubungan dengan berbagai jenis pola penyakit seperti hipertensi, diabetes militus, arterosklerosis, gagal jantung, dan kanker. Kadar MDA diketahui meningkat pada berbagai penyakit yang secara patogenesis disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif. Sehingga pengukuran kadar MDA cocok digunakan untuk menentukan terjadinya stres oksidatif pada berbagai penyakit yang berhubungan dengan stress oksidatif. Pada penelitian ini didapatkan 7 subjek pada kelompok vitamin C dengan penyakit komorbid hipertensi dan hanya 4 subjek kelompok kontrol dengan penyakit komorbid hipertensi.

Penelitian pengaruh penambahan vitamin C terhadap lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi belum pernah peneliti temukan sebelumnya. Rerata lama rawat inap pada penelitian lebih rendah pada kelompok vitamin C ($4,88 \pm 2,13$ hari) dibandingkan kelompok kontrol ($5,88 \pm 2,64$ hari) tetapi nilai tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik ($p=0,24$). Rata-rata rawat inap pada penelitian ini lebih singkat dibandingkan rerata rawat inap penderita PPOK eksaserbasi yang dirawat di RSUD Moewardi Surakarta tahun 2011 ($8,2 \pm 4,1$ hari).³ Lama rawat inap berhubungan dengan gejala klinis, semakin cepat membaik gejala klinis maka semakin cepat penderita dapat dipulangkan atau lama rawat inap penderita makin pendek. Gejala klinis pada penelitian ini diukur dengan menilai skor CAT. Pada penelitian ini penurunan skor CAT lebih besar terjadi pada kelompok vitamin C dibandingkan kelompok kontrol, sehingga hal ini sejalan jika lama rawat inap penderita pada kelompok vitamin C lebih pendek dibandingkan kelompok kontrol.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan pemberian vitamin C 1X 1000 mg/ hari/ orang selama rawat inap dapat menurunkan kadar IL-6 plasma, MDA plasma, dan memperpendek lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi akut, tetapi secara statistik tidak berbeda bermakna jika dibandingkan kontrol.

Untuk mengetahui signifikansi tingkat yang lebih baik mengenai pengaruh injeksi vitamin C terhadap kadar IL-6 plasma, MDA plasma, dan lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi akut sebaiknya: Dibedakan faktor pencetus eksaserbasi, pemakaian antibiotik disesuaikan dengan kuman penyebabnya, Dibedakan faktor komorbid penderita.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease update 2015. [Online] 2015. [Cited 2016 January 5]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf.
2. Evensen AE. Management of copd exacerbations. [Online] 2010. [Cited 2016 februari 10]. Available from: www.aafp.org/afp.
3. Suradi. Sutanto YS, Reviono, Harsini, Mahendra D. Hubungan antara penyakit paru obstruktif kronik eksaserbasi akut dengan hasil kultur sputum bakteri pada rumah sakit dr. moewardi surakarta. *J Respir Indo*. 2012;32(4):218-22.
4. Mackay A, Wedzicha J. Etiological factors in copd exacerbations. *Annals of Respiratory medicine*. [Online] 2011. [Cited 2016 January 5]. Available from: www.slim-respiratory.com.
5. Cavalcante AG, Brain PF. The role of oxidative stress in copd: current concepts and perspectives. *Journal Brassilian Pneumology*. 2009;35(12):1227-37.
6. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. [Online] 2014. [Cited 2015 April 16]. Available from: <http://cshperspectives.cshlp.org/content/6/10/a016295.full.pdf#page=1&view=FitH>.

7. Kubera J, Hammerman K, Williams CMM, Hubeau C. Interleukin-6 neutralization alleviates acute exacerbation-like disease in a model of cigarette smoke-induced pulmonary inflammation. *Journal of Inflammation* 2013;10(1):33.
8. Roca M, Verduri A, Corbetta L, Clini B, Fabbri LM, Beghe B. Mechanism of acute exacerbations of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2013;43:510-21.
9. Antuz B, Hamasi G, Drozdovszky O, Barta I. Monitoring oxidative stress during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations using malondialdehyde. *Respirology*. 2013;19:74-9.
10. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Reviews*. 2013;12:543-59.
11. Desai U, Gothi D, Joshi JM. COPD exacerbation: clinical management options. *Indian Journal of Clinical Medicine*. 2012;3:1-15.
12. Adikwu E, Deo O. Hepatoprotective effect of vitamin c (ascorbic acid). *Pharmacology & Pharmacy*. 2013;4:84-92.
13. Anitra CC, Margreet C M. 2013. Synthetic or food derived vitamin c are they equally bioavailable? *Nutrients*. 2013;5:4284-304.
14. Carcamo JM, Pedraza A, Ojeda OB, Zhang B, Sanchez R, Golde DW. Vitamin c is kinase inhibitor: dehydroascorbic acid inhibits $IK\beta\alpha$ kinase β . *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2004;8:6645-52.
15. Vijayan VK. Chronic obstructive pulmonary disease. *Indian Journal of medical research*. 2013;137:251-69.
16. Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Thorac Soc*. 2007;4:512-21.
17. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *International Journal of Biological Sciences*. 2012;8(9):1281-90.
18. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Central Medicine*. 2013;11(181):1-10.
19. Moraes MR, Costa AC, Correx KS, Kipnis APJ, Rabahi MF. Interleukin-6 and interleukin-8 blood level's poor association with the severity and clinical profile of ex-smokers with copd. *International Journal of COPD*. 2014;4(9):735-43.
20. Tomas MJS, Baluyot PM, Santos ALD, Faustino J, Licudine E, Mendoza EM, Truelen S, Tiburcio MJ. Interleukin-6 as biomarker of ischemic heart disease. *International Journal of Scientific and Research Publications*. 2015;5(7):1-4.
21. Uzun S, Djamin RS, Hoogsteden HC, Aerts JGJV, van der Eerden MM. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. [Online] 2013. [Cited 2014 September 5]. Available from: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/42200.pdf>.
22. Rahman I, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in copd. *Eur Respir J*. 2006;28:219-42.
23. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, et al. Vitamin c as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American College of Nutrition*. 2003;22(1):18-35.
24. Singh Z, Karthigesu IP, Singh P, Kaur R. Use of malondialdehyde as a biomarker for assessing oxidative stress in different disease pathologies: a review. *Iranian J Publ Health*. 2014;43(3):7-16.