

**PERBANDINGAN SALMETEROL-FLUTICASONE DRY POWDER
INHALER (DPI) DENGAN INDACATEROL DRY POWDER
INHALER (DPI) DOSIS TERAPEUTIK
TERHADAP PERUBAHAN FUNGSI
PARU PASIEN PASCA
TUBERKULOSIS**

Tesis

Oleh

**ADHI NUGROHO LATIEF
NPM 2128031007**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**PERBANDINGAN SALMETEROL-FLUTICASONE DRY POWDER
INHALER (DPI) DENGAN INDACATEROL DRY POWDER
INHALER (DPI) DOSIS TERAPEUTIK
TERHADAP PERUBAHAN FUNGSI
PARU PASIEN PASCA
TUBERKULOSIS**

Oleh

ADHI NUGROHO LATIEF

Tesis

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SPESIALIS PARU**

Pada

**Jurusan Program Pendidikan Dokter Spesialis
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

ABSTRACT

COMPARISON SALMETEROL-FLUTICASONE DRY POWDER INHALER (DPI) WITH INDACATEROL DRY POWDER INHALER (DPI) THERAPEUTIC DOSE ON CHANGES IN LUNG FUNCTION IN POST-TUBERCULOSIS PATIENTS

By

ADHI NUGROHO LATIEF

Background: Post-TB sequelae is related with patient's response immunological to Mycobacterium tuberculosis infection. Obstructive and restrictive in post-TB sequelae decreased lung function measured using spirometry.

Purpose: This study aims to determine comparison of salmeterol-fluticasone dry powder inhaler (DPI) with indacaterol dry powder inhaler (DPI) at therapeutic doses on changes lung function in post-tuberculosis patients.

Methods: The design study is experimental groups with two-control group design. The sample was 30 post-TB were given salmeterol-fluticasone for 3 months and 30 post-TB were given indacaterol for 2 months. The mMRC measured using a questionnaire, lung function measured using a spirometry device, chest radiography was assessed for lung abnormalities in the cavity, atelectasis, fibrosis, and bronchiectasis. Six-minute walk test measured using the distance traveled in meters for 6 minutes and oxygen saturation measured using an oximeter. Data were analyzed using the Mann Whitney difference test, Spearman rho correlation and one-way ANOVA

Results: This study showed there was a significant change between the lung function of FEV1/FVC patients in salmeterol-fluticasone, 15 patients changed in improvement after receiving salmeterol-fluticasone ($p = 0.000$). There's a significant relationship the administration of salmeterol-fluticasone and increase in distance of 54.334 meters, 6-minute walk test/6MWT ($p = 0.000$). There was a significant relationship between mMRC and FEV1/FVC in post-tuberculosis patients ($p = 0.041$)

Conclusion: There is a comparison of salmeterol-fluticasone dry powder inhaler (DPI) with indacaterol dry powder inhaler (DPI) at therapeutic doses on changes lung function in post-tuberculosis patients.

Keyword: 6MWT, FEV1/FVC, indacaterol, mMRC, post-TB, salme fluticasone.

ABSTRAK

PERBANDINGAN SALMETEROL-FLUTICASONE DRY POWDER INHALER (DPI) DENGAN INDACATEROL DRY POWDER INHALER (DPI) DOSIS TERAPEUTIK TERHADAP PERUBAHAN FUNGSI PARU PASIEN PASCA TUBERKULOSIS

Oleh

ADHI NUGROHO LATIEF

Latar Belakang: Gejala sisa pasca TB berhubungan dengan respons imunologis pasien terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Kelainan obstruksi dan restriksi pada gejala sisa pasca TB dapat menyebabkan penurunan fungsi paru yang dapat diukur menggunakan spirometri.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan *salmeterol-fluticasone dry powder inhaler* (DPI) dengan *indacaterol dry powder inhaler* (DPI) dosis terapeutik terhadap perubahan fungsi paru pasien pasca tuberkulosis.

Metode: Desain penelitian ini adalah *experimental groups* dengan rancangan *2 control group design*. Sampel adalah 30 pasien pasca-TB yang diberikan salmeterol-flutikason 3 bulan dan 30 pasien pasca-TB yang diberikan indacaterol 2 bulan. Nilai mMRC diukur menggunakan kuesioner, Fungsi paru diukur menggunakan alat spirometri, sedangkan radiografi toraks dinilai dari kelainan paru berupa Kavitas, atelectasis, fibrosis, dan bronkiektasis. Tes jalan 6 menit diukur menggunakan jarak tempuh jalan dalam meter selama 6 menit dan saturasi oksigen diukur menggunakan alat oksimeter. Data dianalisis menggunakan uji beda *mann whitney*, korelasi *spearman rho* dan *one-way annova*.

Hasil: Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perubahan bermakna antara fungsi paru VEP1/KVP pasien pada perlakuan salmeterol-flutikason, 15 pasien mengalami perubahan perbaikan setelah mendapatkan salmeterol-flutikason ($p=0,000$). Terdapat hubungan bermakna pada pemberian salmeterol-flutikason dan mengalami kenaikan jarak 54,334 meter pada uji jalan 6 menit/6MWT ($p=0,000$). Terdapat hubungan bermakna pada mMRC dengan VEP1/KVP pada pasien pasca tuberkulosis ($p=0,041$).

Kesimpulan: Terdapat perbandingan *salmeterol-fluticasone dry powder inhaler* (DPI) dengan *indacaterol dry powder inhaler* (DPI) dosis terapeutik terhadap perubahan fungsi paru pasien pasca tuberkulosis.

Kata Kunci: 6MWT, indacaterol, mMRC, pasca-TB, salmeterol-flutikason, VEP1/KVP

HALAMAN PERSETUJUAN TESIS

Judul Tesis

: PERBANDINGAN *SALMETEROL-FLUTICASONE DRY POWDER INHALER* (DPI) DENGAN *INDACATEROL DRY POWDER INHALER* (DPI) DOSIS TERAPEUTIK TERHADAP PERUBAHAN FUNGSI PARU PASIEN PASCA TUBERKULOSIS

Nama Mahasiswa

: Adhi Nugroho Latief

NPM

: 2128031007

Program Studi

: Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Fakultas

: Kedokteran



Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Pad Dilangga, Sp.P(K), FISR
NIP. 196003071990031002

Dr. dr. Khairun N.B, M. Kes, AIFO-K, FISCN
NIP. 197402262001122002

Pembimbing III

Dr. dr. Anse Diana V.M, Sp. Rad., Subsp. TR (K)
NIP. 1973103020021122003

Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Dr. dr. Retno Ariza S.S, Sp.P(K), FCCP, FISR
NIP. 196703242015032001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: dr. Pad Dilangga, Sp. P(K), FISR



Sekretaris I

: Dr. dr. Khairun N.B, M. Kes, AIFO-K, FISCM



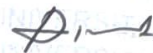
Sekretaris II

: Dr. dr. Anse Diana V.M, Sp.Rad., Subsp.TR (K)



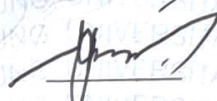
Penguji Utama

: Dr. dr. Retno Ariza S.S, Sp.P(K), FCCP, FISR



Anggota Penguji

: dr. M. Junus Didek H, Sp.P(K), FISR



Anggota Penguji

: dr. Apri Lyanda, M. Kes, Sp.P(K), FISR



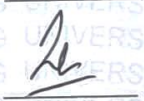
Anggota Penguji

: dr. Pusparini Kusumajati, Sp.P(K)



Anggota Penguji

: dr. Achmad Gozali, Sp.P(K)



2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc

NIP. 19760120 200312 2 001



3. Direktur Program Pascasarjana

Prof. Dr. Ir. Murhadi, M. Si.

NIP. 196403261989021001



Tanggal Lulus Ujian Tesis: 03 Februari 2025

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Adhi Nugroho Latief
Nomor Induk Mahasiswa : 2128031007
Tempat Tanggal Lahir : Serang, 10 Oktober 1989
Alamat : PCI Blok C20 No 9 Kel. Harjatani Kec. Kramatwatu
Kabupaten Serang, Banten

Dengan ini menyatakan bahwa tesis dengan judul “Perbandingan *Salmeterol-Fluticasone Dry Powder Inhaler* (DPI) dengan *Indacaterol Dry Powder Inhaler* (DPI) Dosis Terapeutik Terhadap Perubahan Fungsi Paru Pasien Pasca Tuberkulosis” adalah benar hasil karya penulis, bukan menjiplak hasil karya orang lain. Jika dikemudian hari ternyata ada hal yang melanggar dari ketentuan akademik universitas, maka saya akan bersedia bertanggung jawab dan diberi sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya. Atas perhatiannya saya mengucapkan terima kasih.

Bandar Lampung, 6 Juni 2022



Adhi Nugroho Latief

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Serang pada tanggal 10 Oktober 1989, merupakan anak keempat dari empat bersaudara dari Ayahanda H. Upiek Husein Taufik dan Ibunda (Alm) Hj. Ratu Eha Sulaeha.

Pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) diselesaikan di TK YPWKS I Kota Cilegon pada tahun 1996, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD YPWKS III Kota Cilegon pada tahun 2002, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMP YPWKS Kota Cilegon diselesaikan pada tahun 2005, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN2KS kota Cilegon pada tahun 2008.

Tahun 2008, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati dan menyelesaikan Pendidikan dokter pada tahun 2012. Selanjutnya tahun 2014, penulis menyelesaikan profesi dokter di Rumah Sakit Umum Kota Tasikmalaya Provinsi Jawa Barat dan Rumah Sakit Umum 45 Kabupaten Kuningan Provinsi Jawa Barat.

Tahun 2021, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis Paru Universitas Lampung. Selama Pendidikan penulis telah mempublikasikannya baik Nasional dan Internasional. Tahun 2021, penulis publikasi Internasional pada APSR Kyoto, Jepang. Tahun 2023, penulis publikasi Nasional pada Konker Lampung, Indonesia. Tahun 2024, penulis publikasi Internasional pada APRC New Taipei, Taiwan.

PERSEMBAHAN

Jangan mengejar kesuksesan, tetapi jadilah orang bermanfaat

Maka kesuksesan akan mengikutimu

Karya tulis ini saya persembahkan untuk

Papa dan Mamaku tercinta (H. Upiek Husein Taufik & Alm.Hj. Ratu Eha
Sulaeha)

Bapak dan Ibu (Alm.H. Wirlis & Hj. Maiyetty Burina, SKM, M.Kes) yang selalu
memberikan doa, nasihat serta motivasi yang tak terhingga.

Istri (dr. Lidya Wirya Putri), Ananda (Ratu Azzahra Salsabila Latief) dan adik
(Arshaka Virendra Keiichiro Latief) tersayang yang selalu memberikan dukungan
dan semangat yang tiada henti.

SANWACANA

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan penyusun kemudahan dalam menyelesaikan penelitian tesis ini dengan tepat waktu. Tidak lupa shalawat serta salam tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW yang syafa'atnya kita nantikan kelak.

Penyusun mengucapkan syukur kepada Allah SWT atas limpahan nikmat sehat yang telah diberikan, sehingga penelitian dengan judul “Perbandingan *Salmeterol-Fluticasone Dry Powder Inhaler* (DPI) Dengan *Indacaterol Dry Powder Inhaler* (DPI) Dosis Terapeutik Terhadap Perubahan Fungsi Paru Pasien Pasca Tuberkulosis” ini dapat diselesaikan. Tesis ini ini disusun sebagai salah satu syarat dalam penyelesaian pendidikan pada Program Studi PPDS Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., IPM, selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Retno Ariza SS, Sp.P(K), FCCP, FISIR, selaku Ketua Program Studi PPDS Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan Pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran serta nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian penelitian ini;
4. Prof. dr. Faisal Yunus, Ph.D, Sp.P(K), FCCP, FISIR sebagai guru besar di bidang Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Indonesia yang telah

bersedia meluangkan waktu dan kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran serta nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian pendidikan ini.

5. dr. Adhari Ajipurnomo, Sp.P(K), selaku Pembimbing Akademik yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran serta nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian penelitian ini.
6. dr. Pad Dilangga, Sp.P(K) sebagai Pembimbing Utama yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran serta nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian penelitian ini.
7. Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M. Kes., AIFO-K., FISCN Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran serta nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian penelitian ini
8. Dr. dr. Anse Diana V. Messah, Sp.Rad., Subsp.TR (K) sebagai Pembimbing Ketiga dan Radiologis toraks yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran serta nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian penelitian ini.
9. Seluruh Pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan, ilmu, kritik, saran dan nasihat bermanfaat dalam penyelesaian penelitian ini;
10. Seluruh Staf Dosen dan pengajar FK Unila atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan yang menjadi landasan untuk mencapai cita-cita;
11. Keluarga besar saya yang telah memberikan doa, harapan dan motivasi;
12. Teman-teman seperjuangan angkatan pertama PPDS Paru FK Unila 2021 yang telah membantu dan saling memberikan semangat;
13. Seluruh pengurus organisasi penyintas pasien TB “Sobat Sehat Lampung” yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu-persatu yang telah memberikan dukungan dalam pelaksanaan penelitian ini.

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Akan tetapi, semoga tesis yang sederhana ini dapat bermanfaat dan berguna bagi kita semua. Aamiin.

Bandar Lampung, Februari 2025

Penulis

Adhi Nugroho Latief

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1.Latar Belakang	1
1.2.Tujuan Penelitian	4
1.2.1.Tujuan Umum	4
1.2.2.Tujuan Khusus	5
1.3.Manfaat Penelitian	5
1.4.Kerangka Teori	6
1.5.Kerangka Konsep.....	8
1.6.Hipotesis	8
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 9
2.1.Tinjauan Teoritis	9
2.1.1 Definisi.....	9
2.1.2. Epidemiologi.....	10
2.1.3. Patogenesis.....	11
2.1.4. Remodelling Paru Pasca Tuberkulosis.....	13
2.1.5. Mekanisme Penurunan Fungsi Paru pada TBC	16
2.1.6. Tanda dan Gejala Klinis.....	19
2.1.7. Pemeriksaan Diagnostik.....	20
2.1.8. Tatalaksana	20
2.1.9. Pencegahan	21

2.1.10. Pemeriksaan Radiologi	22
2.1.11. Spirometri	26
2.1.12. Modified Medical Research Council (mMRC).....	31
2.1.13. Uji Jalan 6 Menit/ 6 Minute Walking Test	32
2.1.14. Saturasi Oksigen	36
2.1.15. Salmeterol-Flutikason dan Indakaterol	37
BAB III METODE PENELITIAN	44
3.1. Rancangan Penelitian.....	44
3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian	44
3.3. Populasi dan Sampel	44
3.3.1. Populasi	44
3.3.2. Sampel.....	45
3.4. Kriteria Sampel	46
3.5. Alat dan Bahan Penelitian.....	47
3.5.1. Alat Penelitian.....	47
3.5.2. Bahan Penelitian	47
3.6. Prosedur Penelitian	47
3.6.1. Pemilihan Sampel	47
3.6.2. Pemeriksaan Awal	48
3.6.3. Kelompok Pasien Percobaan.....	48
3.7. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel.....	49
3.7.1. Identifikasi Variabel.....	49
3.7.2. Definisi Operasional Variabel.....	49
3.8. Alur Penelitian	52
3.9. Rancangan Pengolahan dan Analisa Data.....	52
3.9.1. Pengolahan Data	52
3.9.2. Analisa Data.....	53
3.9.2.1. Analisa Univariat	53
3.9.2.2. Analisa Bivariat	53
3.10. Organisasi Penelitian	54
3.11. Etika Penelitian.....	54

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	55
4.1. Karakteristik Responden	55
4.2. Pembahasan.....	62
4.2.1. Karakteristik Responden.....	62
4.2.2. Perbedaan Radiografi Toraks Pre	63
4.2.3. Perubahan Fungsi Paru (Spirometri)	64
4.2.4. Perubahan Kualitas Hidup Pasca Tuberkulosis	66
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	 69
5.1. Kesimpulan	69
5.2. Saran	70
 DAFTAR PUSTAKA.....	 71

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2.1 Pola patologis gejala sisa tuberkulosis	19
Tabel 2.2 Kriteria gangguan ventilasi menurut ATS	30
Tabel 2.3 Kriteria gangguan ventilasi Indonesia	30
Tabel 2.4 Derajat sesak berdasarkan mMRC	31
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	50
Tabel 4.1 Distribusi Karakteristik Responden	56
Tabel 4.2 Distribusi Frekuensi Radiografi Toraks lokasi lesi	57
Tabel 4.3 Distribusi frekuensi radiografi toraks Pre dan Post lesi	58
Tabel 4.4 Analisis perbedaan pre dan post VEP1	59
Tabel 4.5 Analisis perbedaan pre dan post KVP	60
Tabel 4.6 Analisis perbedaan pre dan post VEP1/KVP	60
Tabel 4.7 Analisis 6MWT pre dan post	61
Tabel 4.8 Analisis Saturasi Oksigen pre dan post	61
Tabel 4.9 Analisis Hubungan mMRC dan VEP1/KVP.....	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1.1 Kerangka Teori	7
Gambar 1.2 Kerangka Konsep.....	8
Gambar 2.1 Mekanisme fagositosis kuman Mtb	12
Gambar 2.2 Aktivasi imunitas seluler pada tuberkulosis	12
Gambar 2.3 Mekanisme <i>remodeling</i> jaringan paru pada TBC	16
Gambar 2.4 Mekanisme patologis obstruksi dan restriksi.....	17
Gambar 2.5 Patogenesis tuberculosis primer dan pasca primer	24
Gambar 2.6 Tingkat lesi tuberculosis paru	25
Gambar 3.1 Alur Penelitian	52

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi tertua dalam riwayat perjalanan umat manusia dan tetap menjadi salah satu masalah kesehatan dunia. Tahun 1993, TB di anggap sebagai *Global Emergency* dan canangkan oleh *World Health Organization/WHO* (PDPI, 2021). Penyakit tuberkulosis saat ini masih menjadi masalah utama di dunia. Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyakit infeksi penyebab kematian kedua setelah COVID-19 di seluruh dunia. Indonesia merupakan negara kedua dengan kasus terbanyak di dunia (WHO, 2021). Pasien TB yang telah diobati kemungkinan akan tetap mengalami keluhan gejala pernapasan jangka panjang akibat komplikasi dari pasca tuberkulosis yang memperburuk kualitas hidup yang dikenal dengan istilah *post tuberculosis sequelae*. *Post tuberculosis sequelae* atau gejala sisa pasca tuberkulosis bermanifestasi dengan adanya gangguan di parenkim paru, pleura & dinding dada, saluran pernapasan, mediastinum, dan vaskular (Khan et al, 2020).

Data WHO tahun 2020 melaporkan bahwa prevalens kejadian TB di seluruh dunia mencapai 10 juta lebih dengan jumlah mortalitas lebih dari 1,5 juta. Pada tahun 2021, kasus tuberkulosis di Indonesia dilaporkan sebanyak 824.000 kasus dengan 13.110 kasus kematian dan 83% sembuh dengan pengobatan OAT (Kemenkes RI, 2021). Data temuan Dinas Kesehatan Provinsi Lampung menunjukkan kasus TB baru di tahun 2021 mencapai 41%, sedangkan untuk jumlah penderita TB di Kota Bandar Lampung tahun 2021

yaitu 521 orang dengan angka keberhasilan pengobatan 98% (Dinkes Lampung, 2021).

Komplikasi sisa pasca tuberkulosis sering tidak terdeteksi dalam 50 tahun ini. Hal tersebut berujung pada angka prevalens yang belum dapat dihitung secara pasti. Diperkirakan terdapat sisa pasca tuberkulosis sebanyak 16-50% kasus di dunia (Manji et al, 2016). Penelitian Manji dkk menyebutkan terdapat 74% pasien pasca tuberkulosis yang mengalami abnormalitas fungsi paru dengan 20% pasien mengalami obstruktif, 13% pasien mengalami restriktif, dan 19% pasien dengan pola campuran. Penelitian Daniels dkk terhadap 324 pasien pasca tuberkulosis menunjukkan bahwa 48% pasien mengalami penurunan fungsi paru dengan gangguan obstruksi 21%, restriktif 11,25% dan campuran 2% (Manji et al, 2016 & Daniels et al, 2019).

Kelainan obstruksi dan restriksi pada gejala sisa pasca tuberkulosis dapat menyebabkan penurunan fungsi paru yang dapat diukur menggunakan spirometri. Penilaian gangguan obstruksi diukur dengan melihat nilai volume ekspirasi paksa detik pertama/VEP1 (Robert et al, 2014). Beberapa penelitian menunjukkan penurunan nilai VEP1 pasien TB setelah pengobatan obat anti tuberkulosis/OAT (Byrne et al, 2015 & Ralph et al, 2013). Penurunan VEP1 berhubungan dengan mekanisme terbentuknya kavitas di parenkim paru yang berujung mengakibatkan obstruksi aliran udara (Ravimohan et al, 2018). Selain obstruksi, gejala sisa pasca tuberkulosis dapat berupa gejala restriksi yang dapat dinilai dari kapasitas vital paksa/KVP (Daniels et al, 2019). Restriksi pada pasien pasca tuberkulosis berkaitan dengan pembentukan fibrosis dan penebalan pleura setelah mendapatkan pengobatan OAT (Rhee et al, 2013 & Difazio et al, 2016).

Gejala sisa pasca tuberkulosis berhubungan dengan respons imunologis pasien terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Mediator dan persinyalan imun memicu timbulnya nekrosis dan kavitas yang selanjutnya membentuk jaringan fibrosis sehingga dapat menimbulkan gejala sisa pasca tuberkulosis (Calderon et al, 2013, Duta et al, 2014 & Flynn et al, 2015). Berbagai bentuk sekuele dan komplikasi pada toraks dapat terjadi akibat penyakit tuberkulosis

dan paling utama melibatkan paru, saluran udara, pembuluh darah, mediastinum, pleura, dinding dada, atau merupakan kombinasi dari struktur tersebut (Khan et al, 2020, Kim et al, 2001).

Pengetahuan tentang keseluruhan gambaran radiologi dari gejala sisa dan komplikasi tuberkulosis pada bagian paru dan ekstra paru dari toraks adalah suatu hal penting untuk membantu diagnosis. Pada penelitian Rafeah Khan dkk, berbagai gejala sisa dan komplikasi dapat terjadi pada bagian paru dan ekstra paru dari toraks pasien yang dirawat ataupun yang tidak diobati. Perubahan sisa ini bisa bagian yang kecil namun, beberapa bisa melemahkan dan bahkan menjadi fatal. Gambaran proyeksi ini adalah untuk menunjukkan terdapat spektrum perubahan residual yang terlihat pada radiografi toraks dan atau *computed tomography* (CT-Toraks) yang bertahan pada pasien setelah pengobatan selesai dan penyembuhan bakteriologis (Khan et al, 2020 & Kim et al, 2021).

Kasus bekas TB masih menjadi masalah yang sering kali timbul di Masyarakat. Kondisi tersebut sering ditemukan di negara dengan angka kejadian TB paru yang masih tinggi pada sebagian besar pasien yang telah menjalani pengobatan TB secara lengkap dan sembuh (PDPI, 2021 & Pratama, 2019). Kerusakan anatomis yang terjadi setelah infeksi TB dapat mempengaruhi fungsi paru. Pada orang yang tidak memiliki faktor resiko PPOK, obstruksi saluran napas terjadi karena destruksi luas pada saluran napas dan parenkim serta respons inflamasi sistemik sebagai reaksi tubuh terhadap proses infeksi aktif karena TB (Ehrlich et al, 2011). Secara klinis, pasien dapat mengalami sesak napas, terutama saat melakukan aktivitas. Hasil pemeriksaan radiologi menunjukkan adanya tanda-tanda pasca tuberkulosis, seperti fibrosis dan kalsifikasi minimal. Selain itu, tes fungsi paru mengindikasikan adanya obstruksi saluran napas yang bersifat tidak reversibel (PDPI, 2021 & Pratama, 2019).

Setelah terjadi penyembuhan mikrobiologis penyakit menular, penyakit tuberkulosis dapat dikaitkan dengan kerusakan paru jangka panjang dan gangguan ini yang dapat melibatkan terjadinya suatu obstruksi aliran udara dan

atau terjadinya defek pola restriktif pada pemeriksaan spirometri (Powers et al, 2020). Pada suatu penelitian melaporkan bahwa ditemukan pasien pasca tuberkulosis yang mengalami penurunan faal paru sebanyak 37 pasien dari 99 pasien (37,4%). Dilaporkan adanya gangguan faal paru, yaitu gangguan obstruktif dengan penurunan VEP1 pada pasien pasca tuberkulosis. Ditemukan penurunan rasio VEP1/KVP % < 70% dan gangguan restriktif dengan nilai VEP₁ dan KVP tetap atau naik sehingga VEP1/KVP % $\geq$ 70 % sebesar 41,9% (Ali et al, 2017 & Irawati, 2013).

Sekuele TB menimbulkan beberapa masalah, meliputi keluhan respirasi yang persisten, risiko infeksi saluran napas berulang dan gangguan fungsional. Sekuele TB dapat menyebabkan beban yang berat bagi pasien dan keluarga. Penelitian oleh Azzaky dkk di RSUP dr Sardjito Yogyakarta memperlihatkan hubungan yang bermakna antara luasnya sekuele dengan uji kapasitas fisis (uji jalan 6 menit/*six-minute walking test*) (Azzaky et al, 2014). Penelitian Tae Hoon dkk, pemberian indakaterol inhalasi selama 8 minggu pada pasien pasca tuberkulosis yang mengalami sequele dan menyebabkan obstruksi mengalami perbaikan VEP1 sebesar 81,3mL (Kim et al, 2019). Tetapi belum ada penelitian yang menggunakan kombinasi bronkodilator dengan kortikosteroid pada pasien pasca tuberkulosis.

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk mengetahui adakah Perbandingan *Salmeterol-Fluticasone Dry Powder Inhaler* (DPI) dengan *Indacaterol Dry Powder Inhaler* (DPI) Dosis Terapeutik Terhadap Perubahan Fungsi Paru Pasien Pasca Tuberkulosis?

1.2 Tujuan Penelitian

1.2.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui apakah terdapat perbandingan salmeterol-flutikason *dry powder inhaler* (DPI) dengan indakaterol *dry powder inhaler* (DPI) dosis terapeutik terhadap perubahan fungsi paru pasien pasca tuberkulosis.

1.2.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik sosio-demografi (usia, jenis kelamin dan suku) pasien pasca tuberkulosis.
2. Untuk mengetahui gambaran fungsi paru dengan gejala obstruksi dan atau restriksi berdasarkan nilai volume ekspirasi paksa detik pertama dan nilai kapasitas vital paksa pada pasien pasca tuberkulosis.
3. Untuk mengetahui kondisi gambaran fibrosis, atelektasis dan bronkiektasis paru pada pasien pasca tuberkulosis dengan Radiografi Toraks.
4. Untuk mengetahui pengaruh pemberian salmeterol-fluticasone dosis terapeutik terhadap perubahan fungsi paru pada pasien pasca tuberkulosis.
5. Untuk mengetahui pengaruh pemberian indakaterol dosis terapeutik terhadap perubahan fungsi paru pada pasien pasca tuberkulosis.
6. Untuk menilai kualitas hidup pasien pasca tuberkulosis setelah mendapatkan pemberian salmeterol-flutikason dan indakaterol.

1.3 Manfaat Penelitian

1. Bagi Peneliti

- 1.1 Peneliti ingin meningkatkan pengetahuan dan kompetensi dalam pengelolaan pasien-pasien pasca tuberkulosis dengan penurunan fungsi paru.
- 1.2 Peneliti ingin membangun model terapi pada pasien pasca tuberkulosis dengan penurunan fungsi paru akibat obstruksi dan atau restriksi.

2. Bagi masyarakat

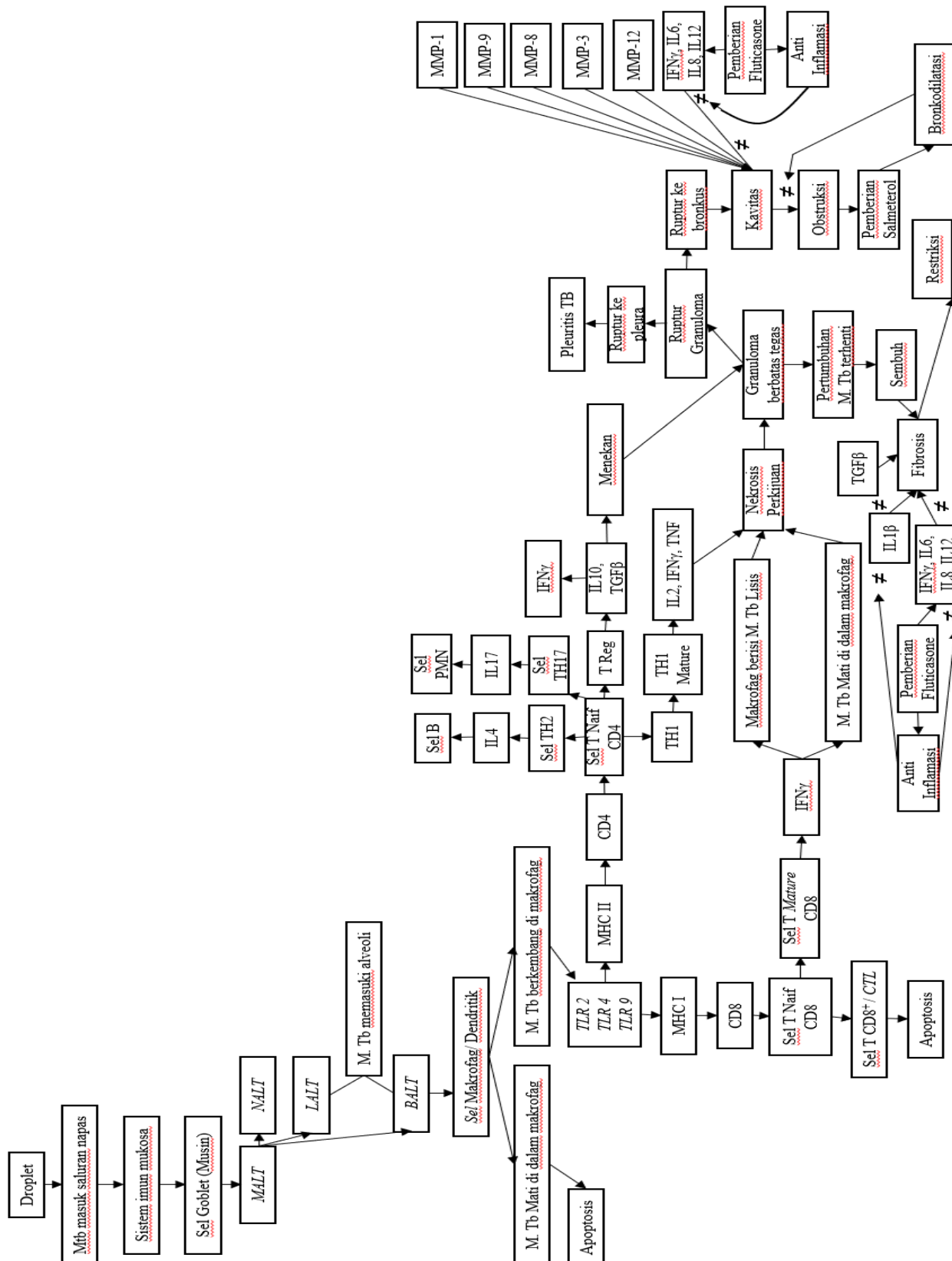
- 2.1 Peneliti memotivasi masyarakat terhadap pentingnya terapi obat anti tuberkulosis secara lengkap dan patuh minum obat untuk mencegah terjadinya fibrosis paru yang mengakibatkan terjadinya penurunan fungsi paru.
- 2.2 Peneliti memberi solusi penanganan penurunan fungsi paru dengan gejala obstruksi dan atau restriksi pada pasien pasca tuberkulosis.

3. Bagi Pemerintah

- 3.1 Membangun rekomendasi kebijakan untuk membuat regulasi pengobatan pada pasien pasca tuberkulosis yang mengalami gejala obstruksi dan atau restriksi.

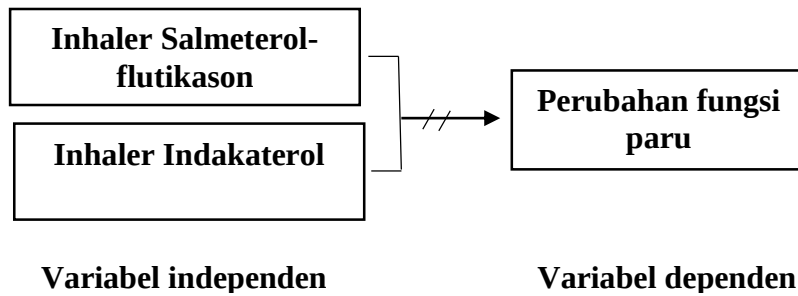
1.4 Kerangka Teori

Kerangka teori penelitian merupakan keterkaitan antara teori-teori yang akan diamati atau diukur dalam suatu penelitian. Kerangka teori pada penelitian ini adalah sebagai berikut:



Gambar 1.1. Kerangka Teori

1.5 Kerangka konsep



Gambar 1.2. Kerangka Konsep

1.6 Hipotesis

H₀ :terdapat perubahan fungsi paru pada pasien pasca tuberkulosis yang mengalami penurunan fungsi paru di RS Abdoel Moeloek Tahun 2022 setelah pemberian Salmeterol-fluticasone DPI dosis terapeutik dengan pemberian Indacaterol DPI dosis terapeutik.

H_a :tidak terdapat perubahan peningkatan fungsi paru pada pasien pasca tuberkulosis yang mengalami penurunan fungsi paru di RS Abdoel Moeloek Tahun 2022 setelah pemberian Salmeterol-fluticasone DPI dosis terapeutik dengan pemberian Indacaterol DPI dosis terapeutik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Teoritis

2.1.1 Definisi

Gejala sisa pasca tuberkulosis atau *post-tuberculosis sequelae* adalah salah satu komplikasi yang dapat timbul setelah pengobatan tuberkulosis paru. Pasien dewasa yang telah sembuh dari tuberkulosis paru dapat mengalami peningkatan yang bermakna, 2 hingga 4 kali lipat, dalam kelainan yang terlihat pada uji fungsi paru yang tidak reversibel. Selain itu, kadang-kadang terdapat pula kelainan pada parenkim dan saluran napas yang dapat dilihat melalui pemeriksaan radiologi, disertai gejala pernapasan dan penurunan kualitas hidup. Hingga saat ini, belum terdapat standar rekomendasi untuk pendekatan diagnosis dan tatalaksana pasien pasca tuberkulosis (Meghji et al, 2016).

Dheda dkk memberikan istilah remodeling paru setelah infeksi TB sebagai definisi sekuele pada infeksi TB yang terdiri dari: bekas kavitas, jaringan fibrosis, distorsi bentuk paru karena hilangnya sebagian volume paru, dan bronkiektasis yang seluruhnya terjadi karena respons yang tidak sesuai (inappropriate) terhadap infeksi *M. tuberculosis* (Dheda et al, 2005). Luluh paru merupakan gambaran sekuele yang dapat ditemukan pada bekas TB. Luluh paru merupakan istilah radiologi untuk memperlihatkan luasnya kerusakan paru sekunder yang terjadi karena infeksi, sebagian besar terjadi karena TB (Rajasekharan et al, 1999 & Ryu et al, 2011).

Rajasekar dkk melaporkan 83% kasus luluh paru di India terjadi karena TB (Rajasekharan et al, 1999 & Ryu et al, 2011). Luluh paru adalah

gambaran radiologi yang menunjukkan kerusakan jaringan paru yang berat, ditandai dengan ditemukannya gambaran atelektasis, ektasis atau multikavitas dan fibrosis parenkim paru (PDPI, 2021). Luluh paru pada TB terjadi karena perjalanan penyakit yang kronik dan terapi yang tidak adekuat sehingga terjadi kerusakan parenkim yang luas. Kerusakan yang terjadi berupa obstruksi kelenjar getah bening, kolaps saluran napas distal, nekrosis dan infeksi sekunder (Ryu et al, 2011). Gangguan pulmoner setelah terkena tuberkulosis adalah disfungsi paru termasuk obstruksi aliran udara, restriksi dan terjadi gangguan pertukaran gas (Ravimohan et al, 2018).

2.1.2 Epidemiologi

Secara global, diperkirakan terdapat 10 juta orang yang menderita penyakit tuberkulosis aktif, dengan mayoritas kasusnya melibatkan paru. Tingkat morbiditas dan mortalitas setelah pengobatan pada pasien tuberkulosis terbilang cukup tinggi. Di negara-negara berpenghasilan tinggi, tingkat kematian penderita tuberkulosis bisa meningkat hingga 3-6 kali lipat dibandingkan dengan populasi umum. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Romanowski dan rekan-rekannya, penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian dibawah tuberkulosis. Di sisi lain, sebuah studi kohort besar di Brasil menunjukkan bahwa pada tahun pertama setelah diagnosis tuberkulosis, penyakit pernapasan menjadi penyebab kematian tertinggi. Dalam beberapa tahun terakhir, publikasi yang melaporkan gejala sisa pasca tuberkulosis juga meningkat secara bermakna. Selain itu dilaporkan adanya bukti mengenai penyakit paru kronis pasca tuberkulosis yang berujung pada peningkatan morbiditas pasca selesai pengobatan (Allwood et al, 2021).

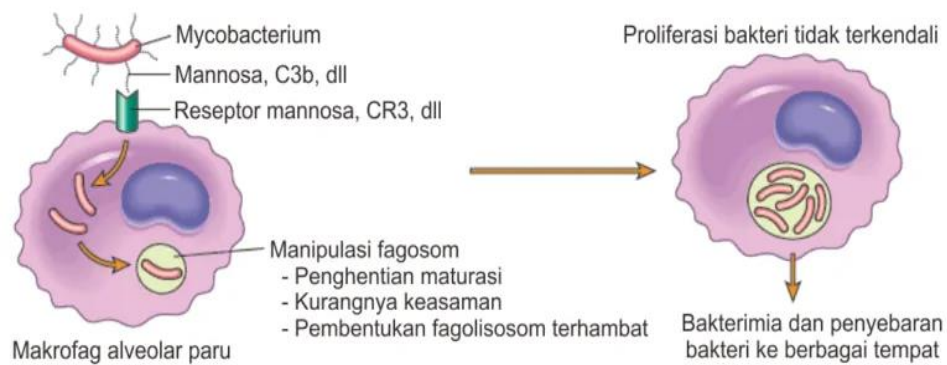
Menjadi bukti yang meyakinkan tentang keberadaan penyakit kronik penyakit paru setelah tuberkulosis paru, berkontribusi morbiditas yang berlebihan setelah pengobatan selesai. Temuan studi dari *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD) dan studi PLATINO (Amaral, et al, 2015 & Menezes et al, 2007). Bersama dengan studi klinis dan tinjauan

sistematis, telah secara konsisten menunjukkan hubungan antara penyakit tuberkulosis sebelumnya, struktur dan fungsi paru yang abnormal (Byrne et al, 2015., Kim et al, 2019., Allwood et al, 2013 & Muñoz TM et al, 2016). Sebagian besar studi kohort prospektif sedang berlangsung, mengevaluasi spektrum klinis, karakteristik dan tingkat keparahan penyakit paru pasca tuberkulosis dan perkembangannya dari waktu ke waktu. Dengan data awal yang mendukung pada temuan sebelumnya (Meghji et al, 2016 & Allwood et al, 2021).

Dengan bertambahnya kumpulan data akan diperkirakan untuk beban pada global dan morbiditas yang terkait dengan penyakit paru pasca tuberkulosis tetap terbatas. Perkiraan tersebut terhambat oleh spektrum klinis yang beragam dari presentasi penyakit paru pasca tuberkulosis. Korelasi terbatas antara kondisi fisiologis, radiologis, gejala dan data hasil dengan cara yang berbeda untuk menegakkan diagnosis penyakit dan definisi kasus yang heterogen. Perkiraan terkini dari kelainan spirometrik residual setelah TBC sangat bervariasi menurut populasi sedang dipelajari dan berkisar dari 34 hingga 74%, dengan perkiraan untuk fisiologi obstruktif dan restriktif mulai dari 18,4 menjadi 86% dan 16,1 hingga 29,7%, masing-masing (Allwood et al, 2021).

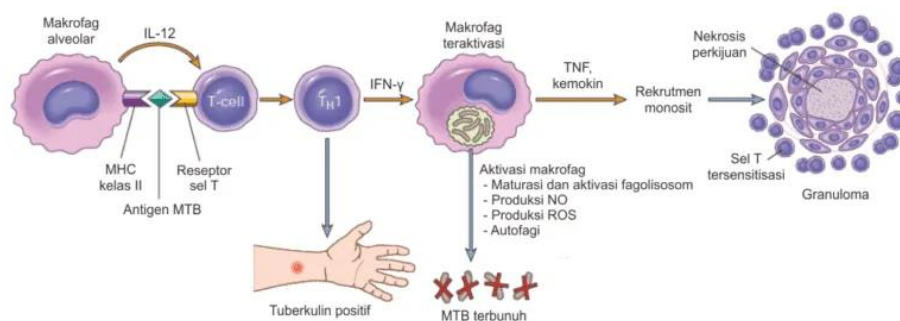
2.1.3 Patogenesis

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) dapat masuk ke ikut dalam paru melalui droplet yang terinhalasi. Pertama-tama, Mtb berhadapan dengan imunitas bawaan saluran pernapasan. Kuman Mtb bersifat intraseluler, dalam hal ini berkontak dengan makrofag yang diperantarai reseptor mannanosa atau C3b . Kemudian makrofag melakukan proses fagositosis pada Mtb. Kuman Mtb memiliki kemampuan menghambat maturasi fagosom dan pembentukan fagoliosom. Hal tersebut membuat Mtb mampu bertahan bahkan juga dapat bereplikasi di dalam makrofag (Martino et al, 2019).



Gambar 2.1. Proses fagositosis Mtb oleh makrofag alveolar (Kumar et al, 2010).

Makrofag alveolar yang telah terinfiltrasi kemudian dihancurkan oleh Mtb. Hal tersebut mengundang neutrofil yang berperan sebagai sel inflamasi. Bersamaan dengan itu, sel dendritik bermigrasi ke kelenjar getah bening mensekresikan *interleukin-12*, mengaktifkan limfosit T dan kematangan sel *T helper-1* (Th1). Aktivasi tersebut memicu produksi *interferon- γ* dan aktifnya makrofag. Makrofag yang aktif selanjutnya memicu produksi *tumor necrosis factor- α* dan berpindah ke sumber kuman untuk bereplikasi hingga terbentuklah granuloma (Allwood et al, 2021).



Gambar 2.2. Proses imunitas seluler pada infeksi Mtb (Kumar et al, 2010).

Pengobatan dini terhadap TB dapat mengurangi dampak kerusakan, akan tetapi terkadang dapat menyisihkan gejala sisa. Gejala tersebut terjadi oleh karena adanya proses inflamasi antara Mtb dan respons imun pejamu yang menyebabkan kerusakan (Ravimohan et al, 2018). Proses tersebut menyebabkan menurunnya elastisitas dan komponen dinding otot bronkus, distorsi jalan napas, kerusakan parenkim paru dan vaskular. Kerusakan

tersebut berujung pada penurunan fungsi pernapasan dan abnormalitas struktur paru (Stek et al, 2018).

Mekanisme gejala sisa pasca tuberkulosis belum dipahami secara keseluruhan, meskipun demikian terdapat 4 proses yang diduga terlibat secara aktif. Proses tersebut meliputi produksi sitokin termasuk TNF- α dan interleukin, pembentukan dan resolusi granuloma, enzim seperti matriks metaloproteinase (MMP), dan faktor transkripsi seperti faktor yang dicetuskan hipoksia (Ravimohan et al, 2018). Variabilitas kerusakan paru pasien pasca tuberkulosis dapat dipengaruhi oleh karakteristik patogen, respons imun pejamu, dan paparan faktor eksternal seperti asap rokok, kebiasaan merokok, dan paparan zat yang toksik (Allwood et al, 2021).

2.1.4 Remodelling Paru Pasca Tuberkulosis

Kemampuan *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) untuk merusak jaringan paru dengan perlahan, diantaranya membentuk kavitas hingga menyebabkan kerusakan jaringan, merupakan ciri khas dari penyakit tuberkulosis. Kavitas yang terbentuk akan memicu mediator inflamasi untuk memulai proses *remodelling* paru. Respons imun memiliki peran penting dalam *remodelling* paru pada pasien TB. Dalam studi longitudinal yang pasien TB, pada gambaran CT scan terlihat adanya peningkatan lesi inflamasi setelah pengobatan yang berlangsung selama 6 hingga 12 bulan. Disamping itu, ditemukan mRNA Mtb pada pasien yang sedang menjalani pengobatan, meskipun hasil kultur BTA akhir menunjukkan negatif. Temuan ini mengindikasikan bahwa transkripsi bakteri yang bersifat persisten dapat memicu reaksi radang di paru, hingga akhirnya menyebabkan gangguan fungsi paru yang lebih serius (Ravimohan et al, 2018).

Sistem imun tubuh merespons Mtb dengan pembentukan granuloma pada tahap infeksi primer. Granuloma merupakan struktur yang terdiri dari berbagai jenis sel daya tahan tubuh, seperti makrofag, sel *natural killer*, neutrofil, sel T, dan sel B. Sel-sel ini membentuk lapisan yang

menyelubungi inti nekrotik kaseosa. Lapisan tersebut berasal dari makrofag alveolar yang terinfeksi. Granuloma terbentuk sebagai mekanisme pertahanan tubuh untuk mengisolasi dan mencegah penyebaran Mtb. Penelitian yang dilakukan pada ikan zebra menunjukkan bahwa granuloma ternyata menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan dan penyebaran *Mycobacterium tuberculosis* (Ravimohan et al, 2018).

Dalam kasus infeksi tuberkulosis (TB), granuloma dapat pecah hingga membentuk suatu kavitas. Jaringan nekrotik yang terbentuk akan dikeluarkan melalui batuk, sedangkan rongga tersebut akan terisi gas dan dipenuhi oleh jaringan kolagen yang menggantikan jaringan paru. Studi yang dilakukan pada tikus menunjukkan bahwa tikus yang terinfeksi Mtb dan menerima pengobatan dengan BCG rekombinan akan melepaskan mediator inflamasi, yang ternyata justru memperburuk kerusakan pada paru tanpa menekan perkembangan infeksi Mtb (Ravimohan et al, 2018).

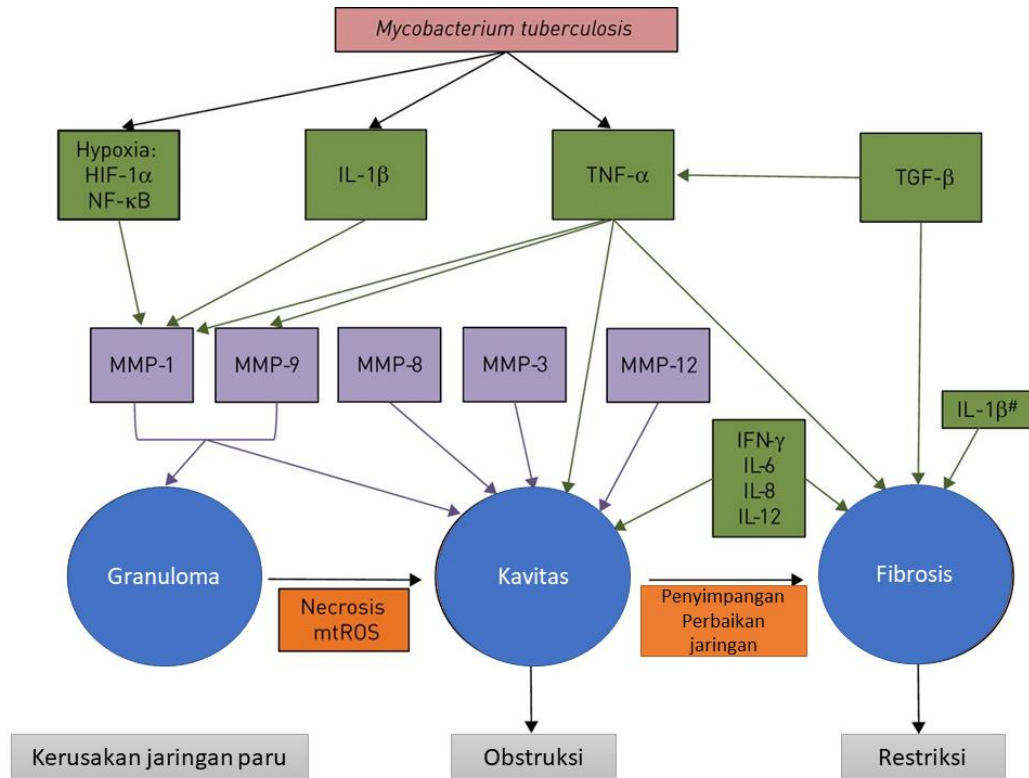
Proses remodelisasi melibatkan sejumlah matriks ekstraseluler, mediator inflamasi, dan sitokin yang berperan dalam fibrogenesis. Beberapa di antaranya termasuk matriks metalloproteinase (MMP)-9 dan 1, IL-1b, 12, 8, 6, 2, NF-kB, *interferon-γ*, TNF- α , serta TGF- β . Di antara faktor-faktor tersebut, TNF- α berfungsi sebagai pengatur utama respons imun tubuh terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Mekanisme kerja TNF- α berperan penting dalam melindungi tubuh dengan menghancurkan patogen intraseluler dengan aktivasi makrofag dan memicu proses apoptosis. Namun, penting untuk diperhatikan bahwa meningkatnya kadar TNF- α juga dapat mengakibatkan nekrosis, yang disebabkan oleh induksi *mitochondrial reactive oxygen spesies* (mtROS) (Ravimohan et al, 2018).

Sel nekrotik dapat menyebabkan kerusakan jaringan paru dan terbentuk kavitas. Sementara itu, *tumor necrosis factor-α* berperan dalam ekspresi MMP-1 dan MMP-9 dengan interaksi antar sel epitel monosit-bronkial, yang kemudian berkontribusi pada proses remodelling jaringan saat terjadi infeksi tuberkulosis (TB). Pada analisis transkriptomik pada lesi

biopsi pasien tuberkulosis, tampak adanya meningkatnya ekspresi gen MMP-9 dan MMP-1. Penelitian terbaru menjelaskan lesi tuberkulosis pada manusia memiliki karakteristik hipoksia. Hal ini menyebabkan peningkatan ekspresi MMP-1 yang diaktifkan oleh faktor Nf-kB dan faktor-faktor yang diinduksi oleh hipoksia. Matriks metalloproteinase berpengaruh penting dalam tingkat transkripsi serta pematangan proteolitik, dan di sisi lain, juga menghambat TIMPs yang berkontribusi pada perubahan abnormal dalam proses remodelling jaringan (Ravimohan et al, 2018).

Selain *tumor necrosis factor- α* , meningkatnya konsentrasi IL-12, IL-8, dan IL-16 dalam kurasan bronkoalveolar juga terkait dengan menebalnya dinding bronkus, terbentuknya kavitas, dan fibrosis pada pasien dengan infeksi tuberkulosis. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan pada kelinci yang terinfeksi TB dan diobati dengan etanercept (yang merupakan antagonis *tumor necrosis factor- α*), ditemukan bahwa terdapat menurunnya ekspresi sebagian gen yang berpengaruh dalam proses metabolisme kolagen *tumor growth factor- β* dan fibrosis diidentifikasi sebagai mediator pertama dalam proses fibrogenesis. Pensinyalan aktif jalur TGF- β berhubungan dengan meningkatnya jumlah kolagen pada lesi paru, baik sebelum maupun selama pengobatan tuberkulosis. Penelitian pada pasien dengan TB pleura memperlihatkan bahwa meningkatnya kadar *tumor growth factor- β* berkaitan dengan menebalnya pleura, baik sebelum maupun setelah terapi obat anti tuberkulosis (Bowen et al, 2013).

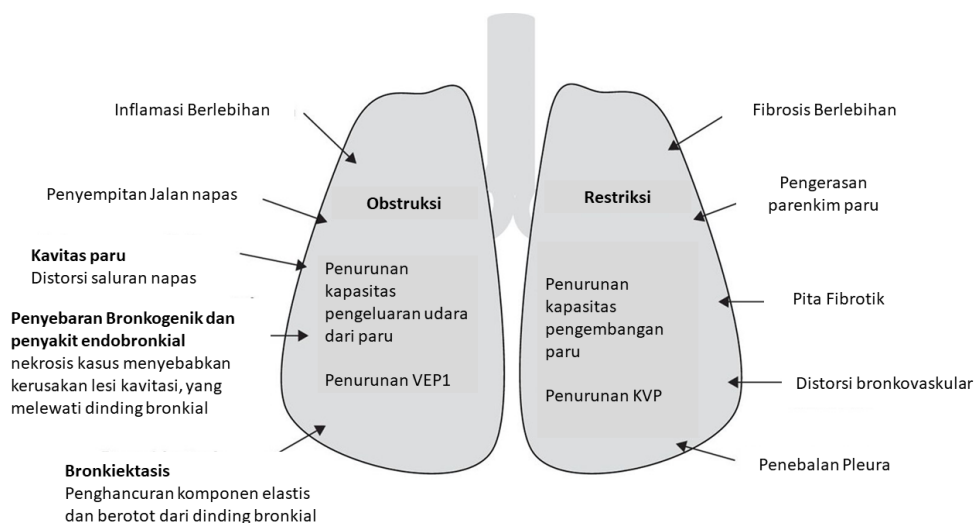
Mediator lain yang berperan dalam fibrosis paru adalah IL-1 β . Perbedaan konsentrasi antara *interleukin-1 β* dan reseptor antagonis, *interleukin-1RA*, membantu berkembangnya fibrosis pada penyakit *idiopathic lung fibrosis* (ILF). Penelitian menunjukkan bahwa pasien TB juga mengalami ketidakseimbangan serupa pada *interleukin-1 β* dan *interleukin-1RA*, yang berhubungan dengan peningkatan besarnya kavitas. Disregulasi mediator inflamasi ini memiliki peran terhadap terjadinya perubahan jaringan yang tidak normal pada pasien tuberkulosis, sebagaimana terlihat pada gambar di bawah ini (Ravimohan et al, 2018).



Gambar 2.3. Mekanisme *remodelling* paru pada TB (Ravimohan et al, 2018).

2.1.5 Mekanisme Penurunan Fungsi Paru pada TB

Gejala sisa pasca tuberkulosis meliputi gejala restriksi dan obstruksi, serta masalah dalam proses pertukaran gas. Terdapat menurunnya fungsi paru dapat dievaluasi melalui pemeriksaan spirometri. Berdasarkan *European Respiratory Society* dan *American Thoracic Society*, sumbatan aliran udara terjadi akibat menurunnya kemampuan untuk mengeluarkan udara dari paru, yang dipicu oleh menyempitnya saluran pernapasan. Sementara itu, restriksi ditandai dengan menurunnya kemampuan untuk menghirup udara akibat terdapat fibrosis/*schwarte* dan luasnya fibrosis (Ravimohan et al, 2018).



Gambar 2.4. Mekanisme patologis restriksi dan obstruksi pernapasan pasien pasca tuberkulosis (Ravimohan et al, 2018).

Terdapat dua penyebab kelainan fungsi pernapasan pada pasien pasca tuberkulosis yaitu:

(1) Obstruksi Aliran Udara

Gejala yang muncul akibat obstruksi aliran udara yaitu dispnoe, berkurangnya kapasitas olahraga, dan bronkitis kronis. Obstruksi saluran pernapasan dinilai dengan mengukur VEP1. Beberapa penelitian mengamati terjadi penurunan VEP1 selama dan setelah pengobatan TB (Byrne et al, 2015., Ralph et al, 2013 & Rhee et al, 2013). Penelitian di Korea menunjukkan penurunan rerata VEP1 pada pasien TB telah sembuh ($38,2 \pm 8 \text{ ml/tahun}$) konsisten dengan penurunan VEP1 pada pasien PPOK ($33 \pm 2 \text{ ml/tahun}$) (Rhee et al, 2013). Penelitian di Indonesia menemukan terdapat obstruksi saluran napas sedang-berat (VEP1 pred $<60\%$) pada pasien awal dan sedikit peningkatan VEP1 ($14,8\%$) setelah pengobatan TB (Ralph et al, 2013).

Penurunan VEP1 dihubungkan dengan beberapa mekanisme patologis yang mendasarinya seperti yang diringkas pada gambar 2.3. Kavitas paru dapat menyebabkan penyumbatan saluran napas. Pasien

TB yang memiliki kavitas pada parenkim paru memiliki VEP1 akhir pengobatan yang lebih rendah dibandingkan pasien tanpa kavitas. Penyebaran bronkogenik merupakan ciri khas dari infiltrat TB Paru, sehingga material kaseosa yang lepas dari kavitas menyebar melalui dinding bronkus selanjutnya menyebabkan kondisi bronkiektasis yang juga berkaitan dengan obstruksi saluran napas (Lin et al, 2016).

Bronkiektasis merupakan kerusakan permanen saluran udara yang menurunkan kualitas hidup dengan episode berulang, peningkatan produksi sputum purulen, dan batuk darah. Bronkiektasis merupakan sekuel TB yang dapat memburuk meskipun pengobatan telah selesai (Ko et al, 2013). Studi otopsi *post mortem* pada pasien TB menemukan kejadian bronkiektasis sebanyak 19-65 %. Tinjauan sistematis melaporkan prevalens bronkiektasis pasca tuberkulosis terjadi 35-86%. Pada penelitian di Cina dengan sampel lebih dari 10.000 orang, didapatkan bahwa bronkiektasis meningkat tiga kali lipat pada pasien dengan riwayat TB dibandingkan non TB (OR 3,07, 95% CI 1,89-4,98) (Lin et al, 2016).

(2) Restriksi pernapasan

Pasien dengan gangguan restriksi pernapasan akan mengalami gejala nyeri dada, batuk, dan sesak napas. Restriksi pernapasan yaitu penurunan kapasitas vital paksa dan atau penurunan KVP. Sebuah penelitian menyatakan restriksi pernapasan ditemukan pada 57% pasien TB dan 24% pasien akhir pengobatan. Perubahan struktur pada paru akibat perbaikan jaringan seperti fibrosis, penebalan pleura, dan distorsi bronkovaskular dapat menyebabkan restriksi pernapasan. Penelitian di Afrika Selatan menemukan kelainan campuran obstruksi dan restriksi pada pasien TB (Ravimohan et al, 2018 & Rhee et al, 2013).

2.1.6 Tanda dan Gejala Klinis

Pasien pasca tuberkulosis memiliki tingkat kerentanan yang lebih tinggi terhadap penyakit paru lainnya, serta memiliki penuaan jaringan paru yang lebih cepat. Gejala sisa pasca tuberkulosis dapat bervariasi, mulai dari asimtomatik hingga menyebabkan kecacatan parah. Gejala tersebut bersifat heterogen, meliputi berbagai abnormalitas yang memengaruhi saluran udara, jaringan parenkim, pleura, serta vaskular. Kelainan klinis yang muncul dapat dijelaskan tergantung pada kerusakan jaringan paru yang terjadi. Untuk mendeteksi kerusakan jaringan ini, dapat dilakukan pencitraan melalui CT scan dan foto toraks (Allwood et al, 2021).

Tabel 2.1. Pola patologis gejala sisa tuberkulosis (Khan et al, 2020).

Kompartemen	Pola klinis	Definisi
Saluran udara	Penyakit paru obstruktif terkait TB	Obstruksi jalan napas (<LLN ATAU rasio VEP1/KVP <0,7) terutama terkait dengan penyakit saluran napas kecil.
	Bronkiektasis	Pada CT: dilatasi jalan napas > diameter pembuluh darah yang berdekatan, atau non- <i>tapering</i> , atau Pada <i>chest x-ray</i> (CXR): bukti <i>ring shadow</i> dan <i>tramlines</i> .
Parenkim	Kavitasi	Ruang berisi gas di dalam area konsolidasi paru atau dikelilingi oleh dinding tipis.
	Destruksi parenkim	Hancurnya jaringan paru yang luas, dengan ruang berisi gas/parenkim yang kolaps menempati volume 1 lobus.
	Perubahan fibrotik	Area jaringan parut parenkim dengan kehilangan volume paru.
	<i>Aspergillus</i> - penyakit paru terkait	Terdapat aspergilloma pada pencitraan atau aspergillosis paru kronis pada pencitraan dan pengujian darah.
Pleura	Penyakit pleura kronis	Penebalan pleura pada pencitraan CXR atau CT.
Pembuluh darah paru	Hipertensi paru	Peningkatan tekanan arteri pulmonalis, seperti yang diperkirakan menggunakan ekokardiografi Doppler atau diukur pada kateterisasi jantung kanan.

Tuberkulosis paru merupakan suatu kondisi destruktif yang berujung pada terbentuknya jaringan parut, perubahan pada parenkim, bronkiektasis, pembentukan jaringan fibrosis, serta penurunan volume paru. Semua perubahan ini berdampak pada menurunnya fungsi paru dan meningkatkan

risiko terjadinya infeksi berulang pada pasien yang telah sembuh dari TB. Manifestasi klinis setelah pengobatan tuberkulosis (TB) umumnya berhubungan dengan kelainan paru yang dialami oleh pasien. Secara keseluruhan, pasien yang telah menjalani pengobatan TB dapat mengalami berbagai gejala, seperti sesak napas, nyeri dada, batuk produktif maupun berdarah, kelelahan, serta penurunan berat badan (Hsu et al, 2020). Radiografi toraks yang ditemukan pada pasien pasca tuberkulosis dideskripsikan pada tabel 2.1.

2.1.7 Pemeriksaan Diagnostik

Pasien yang telah melewati pengobatan TB sering kali mengalami berbagai komplikasi. Komplikasi ini dapat berupa infeksi pernapasan yang disebabkan oleh mikroorganisme, serta faktor non-mikroorganisme, dan juga rekurensi yang menimbulkan gejala klinis yang menyerupai dengan TB paru. Dalam keadaan seperti ini, pencitraan dada menjadi sangat penting untuk evaluasi pasca tuberkulosis. Pemeriksaan menggunakan foto toraks atau CT scan dapat menunjukkan satu atau lebih kavitas, biasanya terletak di lobus atas (apeks), dengan ukuran yang beragam dan bisa disertai atau tanpa menebalnya pleura serta fibrosis. Foto toraks yang diambil di akhir pengobatan sangat diperlukan sebagai acuan untuk membandingkan dengan kondisi terkini pasien. Selain itu, keberadaan kavitas dalam hasil foto toraks juga dapat menjadi pertimbangan untuk melakukan pemeriksaan serologi jamur. Untuk menilai fungsi paru-paru, pemeriksaan spirometri dapat dilakukan (Ravimohan et al, 2018).

2.1.8 Tatalaksana

Penelitian klinis mengenai pasien pasca tuberkulosis masih sangat terbatas, sehingga saat ini belum ada pedoman internasional yang berbasis bukti dan merekomendasikan tatalaksana pasca tuberkulosis. Tatalaksana saat ini hanya bergantung pada komplikasi yang muncul. Sebagai contoh, pasien dengan gejala sisa bronkiektasis yang sering kali infeksi yang berulang. Tatalaksana yang dilakukan pada kasus tersebut meliputi

rehabilitasi paru, meliputi pembersihan jalan napas, inhalasi cairan hipertonik, serta olahraga jika diperlukan (Hsu et al, 2020 & Spruit et al 2013).

Secara spesifik, tujuan dari manajemen tersebut adalah untuk menekan frekuensi dan infeksi berulang yang berat, serta peningkatan toleransi berolahraga dan kualitas hidup pasien. Selain itu, juga dapat dipertimbangkan untuk memberikan antibiotik golongan makrolid jangka panjang dengan tujuan mencegah terjadi berulangnya eksaserbasi (Hsu et al, 2020 & Spruit et al 2013). Bagi pasien yang mengalami infeksi jamur, pengobatan antifungal dapat diberikan dengan durasi antara 4 hingga 6 bulan. Sementara itu, tindakan reseksi bedah dapat dipertimbangkan pada pasien dengan *aspergilloma* sederhana guna mencegah dan mengobati hemoptoe yang mungkin terjadi (Hsu et al, 2020).

Inhalasi bronkodilator dapat menjadi pilihan terapi bagi pasien pasca tuberkulosis untuk menekan sesak napas yang disebabkan oleh obstruksi saluran napas serta meningkatkan fungsi paru yang menurun. Sebuah studi melaporkan pemberian indakaterol dengan dosis 150 µg dengan durasi pemberian 8 minggu secara bermakna dapat meningkatkan VEP1 (Kim, et al, 2019 & Meghji et al, 2016). Selain itu, penelitian lainnya mengungkapkan bahwa penggunaan *long acting beta agonist* yaitu tiotropium 18 µg dengan durasi pemberian 2 bulan dengan VEP1<80% juga berkontribusi pada peningkatan fungsi paru secara bermakna. Inhalasi kortikosteroid sebaiknya dihindari karena dapat terjadi meningkatnya risiko terjadinya infeksi berulang serta infeksi non-TB (Contoli et al, 2017).

2.1.9 Pencegahan

Profilaksis infeksi pernapasan pada pasien pasca tuberkulosis dapat dimulai melalui vaksinasi influenza. Evaluasi terhadap kondisi pasien yang telah menjalani pengobatan TB, yaitu pada 6 hingga 24 tahun setelah pengobatan, sangat penting untuk mengevaluasi kemungkinan komplikasi obstruksi pernapasan diantaranya bronkiektasis dan penyakit paru obstruktif

kronik (PPOK). Selain itu, program rehabilitasi paru yang komprehensif dan berhenti merokok juga menjadi tatalaksana krusial dalam mengurangi frekuensi eksaserbasi, sehingga dapat menurunkan jumlah kunjungan ke rumah sakit (Hsu et al, 2020).

2.1.10 Pemeriksaan Radiologi

Pencitraan radiografi pada tuberkulosis paru adalah radiografi toraks dengan proyeksi postero anterior (PA). Pemeriksaan lain dapat dilakukan dengan indikasi klinis. Sebagai contoh, foto toraks proyeksi lateral, top-lordotik, oblik dan CT-Scan toraks (PDPI, 2021).

1. Radiografi Toraks

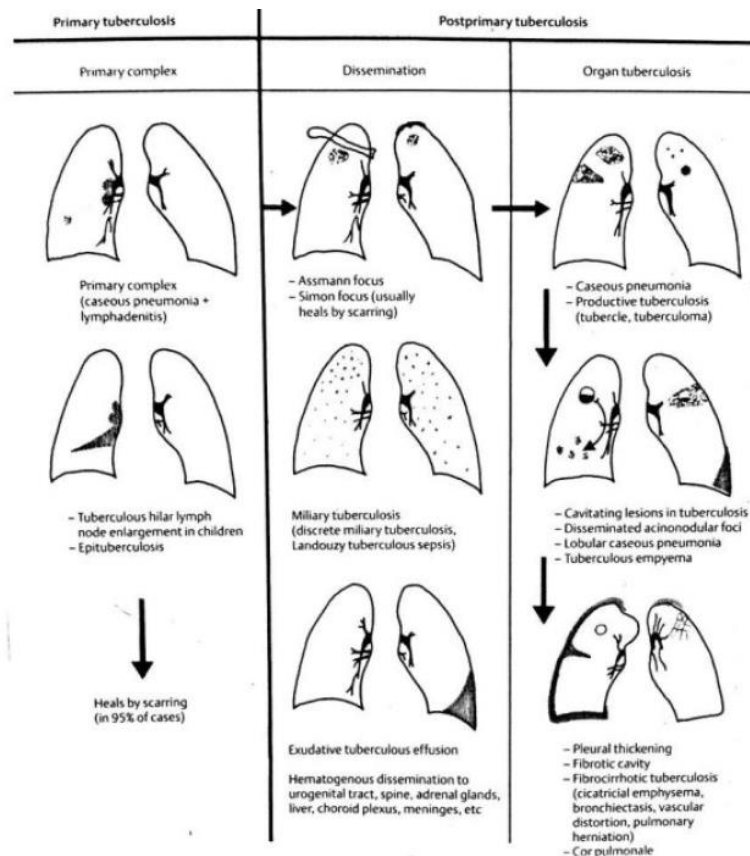
Gambaran radiografi toraks pasien tuberkulosis dapat menghasilkan gambaran yang bermacam-macam (*multiform*). Aplikasi yang tepat dari pencitraan toraks dapat berperan penting dalam mendeteksi tuberkulosis paru pada tahap awal atau fase preklinis. Hal ini bertujuan untuk mencegah perkembangan penyakit menjadi bentuk kronis serta menghindari timbulnya sekuel yang lebih serius. Ketika seseorang terinfeksi 10 mg kuman TB, lesi pada radiografi toraks dapat terlihat (Kemenkes RI, 2021).

Perubahan yang bermakna pada hasil radiografi baru akan tampak setelah sekitar 10 minggu terjadinya infeksi kuman TB (Kemenkes RI, 2021). Gambaran radiologi bisa memperlihatkan lesi TB aktif dan lesi pasca tuberkulosis. Gambaran TB aktif seperti infiltrat nodular (terutama di segmen posterior lobus atas paru, apikal, dan segmen superior lobus bawah), kavitas soliter atau multiple yang dapat dikelilingi oleh konsolidasi. Selain itu bisa didapatkan gambaran infiltrat miliar, efusi pleura unilateral (umumnya) atau bilateral (jarang) (PDPI, 2021 & Lewinsohn et al, 2017).

Gambaran radiologi yang dicurigai lesi TB yang tidak aktif biasanya menunjukkan ciri-ciri seperti fibrosis, kalsifikasi, dan

penebalan pada pleura. Sementara itu, kondisi yang dikenal sebagai *destroyed lung* ditandai dengan gambaran radiologi yang menunjukkan kerusakan berat pada jaringan paru. Gambaran radiologinya menunjukkan adanya kativas multipel, atelektasis, dan fibrosis parenkim paru. Namun, sulit untuk menilai aktivitas lesi atau tingkat keparahan penyakit hanya berdasarkan modalitas tersebut. Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan bakteriologi untuk memastikan aktivitas dari proses penyakit ini (PDPI, 2021).

Radiografi toraks memiliki peranan penting dalam mengetahui luas lesi dan adanya komplikasi. Untuk kasus tuberkulosis paru dengan sputum BTA negatif, diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis serta temuan radiografi toraks yang sesuai dengan tanda-tanda TB. Di ujung pengobatan TB, pemeriksaan radiografi toraks berfungsi untuk mengevaluasi sekuele yang mungkin terjadi pada paru dan pleura (PDPI, 2021). Gambar radiografi toraks pada pasien yang telah menyelesaikan pengobatan TB biasanya menunjukkan lesi paru yang semakin menghilang, atau bahkan dapat memperlihatkan lesi yang tidak aktif seperti fibrosis, kalsifikasi, atelektasis, serta penebalan pleura. Selain itu, komplikasi tuberkulosis seperti bronkiektasis, infeksi jamur, dan kerusakan paru dapat juga terlihat dalam pemeriksaan radiografi toraks tersebut (Kemenkes RI, 2021 & Lewinsohn et al, 2017).



Gambar 2.5. Patogenesis tuberkulosis primer dan pasca primer secara gambaran radiologis (Lewinsohn et al, 2017).

American Thoracic Society (ATS) menyatakan bahwa luas lesi pada gambaran radiografi toraks diklasifikasikan sebagai berikut (Byrne et al, 2015 & Lewinsohn et al, 2017):

1. Lesi minimal (*minimal lesion*)

Lesi minimal dapat terjadi ketika proses infeksi hanya memengaruhi sebagian kecil dari satu atau dua paru, dengan luas yang tidak melebihi ukuran paru yang terletak di *chondrosternal junction* iga kedua dan prosesus spinosus pada vertebra torakalis IV atau V, serta tanpa terdapat kavitas yang terdeteksi.

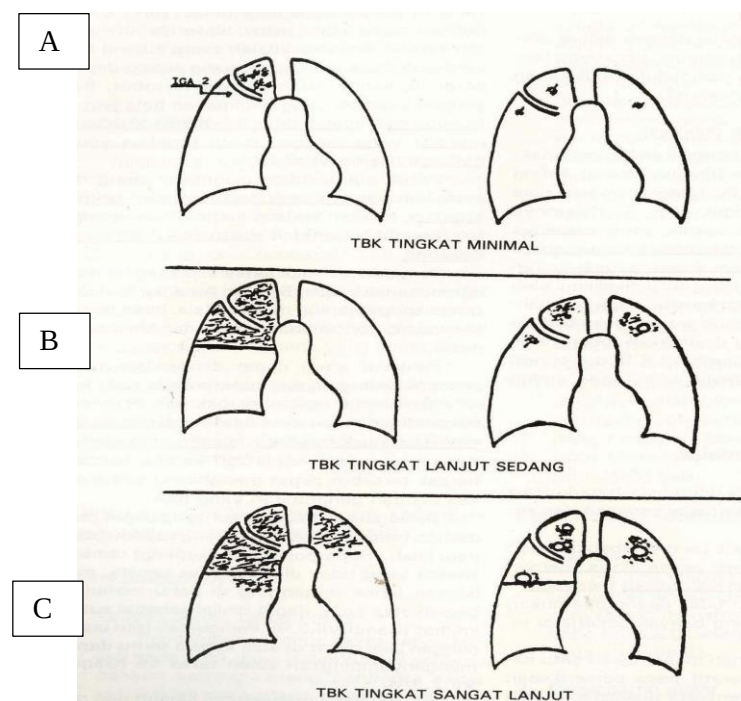
2. Lesi sedang (*moderately advanced lesion*)

Lesi sedang dapat terjadi pada proses tuberkulosis paru yang lebih luas dengan penyebaran densitas sedang. Luas area tidak melebihi

satu paru-paru. Jika proses tuberkulosis yang terjadi menunjukkan kepadatan dan ketebalan yang lebih tinggi, luasnya tidak melebihi sepertiga dari total luas satu paru. Proses ini dapat ditemukan dengan adanya kavitas. Namun, jika terdapat kavitas, diameter pada setiap kavitas tidak boleh melebihi 4 cm.

3. Lesi luas (far advanced)

Lesi yang terjadi lebih luas daripada lesi sedang.



Gambar 2.6. Tingkat Lesi Tuberkulosis Paru. A. Lesi minimal. B. Lesi Sedang. C. Lesi luas (Byrne et al, 2015 & Lewinsohn et al, 2017).

Penelitian Tae Hoon dkk membagi kelompok radiografi toraks percobaan pasien uji klinis dengan indacaterol menjadi empat kelompok yaitu luluh paru, distorsi bronkovaskuler, fibrosis dan bronkiektasis (Kim et al, 2019).

2.1.11 Spirometri

Paru merupakan organ pernapasan yang berfungsi untuk pertukaran udara. Proses pernapasan terjadi melalui tiga tahap yaitu ventilasi, difusi dan perfusi. Pemeriksaan faal paru dapat memberikan informasi klinis yang penting. Pemeriksaan faal paru digunakan untuk mengidentifikasi gangguan dan kualitas gangguan yang terjadi pada sistem pernapasan. Hasil pemeriksaan faal paru harus didukung dengan riwayat perjalanan penyakit, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang lainnya. Pemeriksaan spirometri dapat mendeteksi kemungkinan terjadinya PPOK sebelum munculnya keluhan sesak pada pasien. Keluhan sesak biasanya muncul ketika hasil spirometri sudah menunjukkan obstruksi saluran napas sedang hingga berat (Willcox et al, 1989).

Penelitian terdahulu menemukan obstruksi saluran napas kronik pada pasien TB yang telah menyelesaikan pengobatan. Willcox dan Ferguson melakukan penelitian kohort selama 16 tahun terhadap 71 pasien berusia kurang dari 45 tahun yang sebelumnya mendapatkan terapi OAT. Ditemukan 68% obstruksi saluran napas kronik pada subjek penelitian (Willcox et al, 1989). Data lain menunjukkan ditemukannya hasil spirometri yang tidak normal pada 18-94% pasien yang telah menyelesaikan pengobatan TB. Beratnya gangguan faal paru sering dihubungkan dengan luasnya kerusakan yang terlihat pada pemeriksaan radiologi, berapa kali mendapatkan pengobatan TB dan ditemukannya komorbid (Byrne et al, 2015).

1. Pemeriksaan Fungsi Paru

Uji fungsi paru adalah serangkaian pemeriksaan yang bertujuan untuk menilai kinerja paru. Tes ini mengukur volume udara yang dapat diterima oleh paru, kecepatan pergerakan udara masuk dan keluar dari paru, serta efektivitas paru dalam menyerap oksigen dan mengeluarkan karbondioksida dari darah (Gold et al, 2016). Uji fungsi paru berguna ketika dipadukan dengan informasi klinis lainnya, seperti anamnesis,

pemeriksaan fisik, hasil radiologi, dan temuan laboratorium. Saat ini telah ditemukan berbagai alat yang bervariasi untuk menilai fungsi paru. Alat-alat ini digunakan untuk mengevaluasi volume paru, pertukaran gas, aliran udara, menilai aktivitas otot-otot pernapasan, serta respons terhadap bronkhodilator (Ganong, 2008).

2. Pemeriksaan Spirometri

Pemeriksaan spirometri merupakan salah satu cara untuk mengevaluasi fungsi paru dengan alat yang disebut spirometer. Kata "spiro" berasal dari bahasa Yunani yang berarti bernapas, sehingga spirometri dapat diartikan sebagai pengukuran pernapasan. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengukur volume maksimum udara yang dapat dihembuskan dalam satu waktu setelah menarik napas dalam-dalam serta aliran udara (ATS, 2003). Kriteria spirometri yang dapat diterima menurut ATS adalah sebagai berikut (ATS, 2003).

- a. Pemeriksaan dilakukan hingga tuntas
- b. Waktu ekspirasi minimal 3 detik
- c. Kondisi saat awal pemeriksaan baik
- d. Setelah pemeriksaan, terdapat puncak pada grafik *flow volume*

Kriteria reproduibilitas ditentukan setelah memperoleh tiga manuver. Reprodusibilitas dianggap baik jika perbedaan nilai yang paling besar kurang dari 5% atau kurang dari 100 ml untuk KVP dan VEP1. Dalam kasus kelainan paru obstruktif, pada stadium awal di mana keluhan belum muncul, nilai yang pertama kali menunjukkan ketidaknormalan adalah rasio VEP1/KVP, diikuti oleh penurunan nilai VEP1 (ATS, 2003). Pada pasien dengan obstruksi berat, keluhan mulai muncul dan terjadi penumpukan udara yang menyebabkan peningkatan volume residu (VR) serta penurunan nilai KVP. Pada stadium lanjut empiema, kapasitas paru total (KPT) mengalami peningkatan. Diagnosis

obstruksi ditentukan berdasarkan rasio VEP1/KVP (Yunus, 2022).

Berkurangnya volume paru dan kecepatan alirannya menunjukkan bentuk obstruktif dengan kriteria sebagai berikut (Yunus, 2023):

- a. Nilai prediksi VEP1 < dari 80%
- b. Nilai KVP didapatkan normal atau berkurang
- c. Rasio VEP1/ KVP < 75%.

Kapasitas vital paksa (KVP) merupakan jumlah udara yang mampu dihembuskan selama manuver ekspirasi paksa. Apabila kelainan obstruktif dapat disingkirkan (dilihat dari nilai persentase VEP1), dan kemudian diikuti oleh penurunan kapasitas vital paksa (KVP), dapat mengindikasikan adanya kelainan restriktif. Dalam hal ini, restriksi berarti terdapat penurunan volume, yang juga berbanding lurus dengan penurunan KVP, sementara nilai VEP1 masih dalam batas yang normal. Kelainan paru yang bersifat restriktif ditandai oleh penurunan volume pada paru. Kondisi ini disebut sebagai penyakit paru restriktif apabila nilai KPT kurang dari 80% dari nilai prediksi (Yunus, 2023).

Pada gangguan restriktif, seluruh volume paru mengalami penurunan. Secara fisiologis, gangguan ini ditandai dengan berkurangnya kapasitas vital (KV) dan kapasitas paru total (KPT) yang beriringan dengan menurunnya volume ekspirasi paksa dalam satu detik (VEP1). Pada kondisi ini, saluran napas berada dalam kondisi normal, sehingga aliran udara tidak terhambat; yang terjadi adalah penurunan pada volume paru. Jika persentase VEP1 dan KVP mengalami penurunan secara bersamaan, kapasitas vital lambat (KVL) bisa digunakan sebagai alat untuk membedakan antara gangguan restriktif dan obstruktif. Pada kasus obstruksi yang parah, nilai KVP bisa menjadi sangat rendah (Yunus, 2023).

Baku emas terbaru untuk mendeteksi kelainan restriktif melibatkan pengukuran KPT. Rendahnya KV dapat menyebabkan penurunan KPT. Apabila nilai KPT tidak dapat diukur, kelainan restriksi dapat diinterpretasikan melalui penurunan nilai KVP yang diimbangi dengan rasio VEP1/KVP yang meningkat atau bahkan normal. Ketika terjadi gabungan antara kelainan restriksi dan obstruksi, perlu diperhatikan adanya obstruksi yang diindikasikan dengan penurunan persentase VEP1 serta penurunan KVP. Dalam kondisi ini, ada dua kemungkinan yang bisa terjadi: penurunan KVP dapat disebabkan oleh obstruksi pada saluran napas yang kronis, atau adanya kombinasi antara kelainan restriktif dan obstruktif. Penyebab yang paling umum dari kondisi ini adalah penyakit paru obstruksi kronis, sehingga terjadinya peningkatan volume udara yang tersisa di paru pada akhir ekspirasi maksimum, sehingga berakibat pada peningkatan volume residual (Yunus, 2023).

3. Hasil Spirometri pada pasca tuberkulosis

Efek TB terhadap fungsi paru sebagian besar berupa gangguan obstruksi. Data dari Plit dkk menunjukkan perbaikan KVP lebih besar bila dibandingkan dengan perbaikan VEP1 selama masa pengobatan. Data tersebut menunjukkan terapi yang adekuat dapat mencegah gangguan restriksi (Hnizdo et al, 2000). Onset penyakit paru obstruksi pada bekas TB ditemukan bervariasi. Penelitian Hnizdo dkk menunjukkan rata-rata waktu ditemukannya PPOK dari akhir pengobatan TB adalah 4,6 tahun (interval satu bulan sampai dengan 31 tahun). Hilangnya fungsi paru terbesar ditemukan pada masa pengobatan 6 bulan dan kerusakan tersebut tidak mengalami penambahan setelah 12 bulan (Hnizdo et al, 2000 & Prabhakar et al, 2014). Prabhakar dkk melakukan spirometri pada bekas TB dengan hasil kelainan campuran (obstruksi dan restriksi) pada 72% subjek, 18% kelainan obstruktif dan 10% restriktif (Prabhakar et al, 2014).

Tabel 2.2. Kriteria gangguan ventilasi menurut *American Toracic Society* (Hyatt et al, 2009).

Kelainan	Kriteria	Beratnya derajat kelainan	Kriteria (% Prediksi)
Obstruksi	VEP ₁ /KVP < 70% nilai prediksi	Borderline Ringan Sedang Berat Sangat berat	VEP ₁ ≥ VEP ₁ < 60% VEP ₁ 40-59% VEP ₁ 30-39% VEP ₁ < 30%
Restriksi	KVP < 80% VEP ₁ /KVP ≥ 70%	Ringan Sedang Berat	KVP 60-<80% KVP 50-59% KVP 35-49% KVP < 35%

Tabel 2.3. Kriteria gangguan ventilasi di Indonesia (Alsagaff et al, 1992).

Kelainan	Kriteria	Beratnya derajat kelainan	Kriteria (% VEP ₁ /KVP)
Normal	KVP > 80% prediksi dan VEP ₁ : • 80% nilai prediksi untuk usia < 40 tahun • 75% nilai prediksi untuk usia 40-60 tahun • 70% nilai prediksi untuk usia > 60 tahun		
Obstruksi	VEP ₁ /KVP < 75% nilai prediksi	Ringan Sedang Berat	60-74,99% 30-59,99% < 30%
Restriksi	KVP < 80% nilai prediksi	Ringan Sedang Berat	60-74,99% 30-59,99% < 30%

Penelitian lain mendapatkan hasil spirometri pada pasien TB yang mendapatkan pengobatan kategori 1 didapatkan 20% memiliki hasil pemeriksaan spirometri normal, 26,7% dengan gambaran restriksi dan obstruksi, 33,3% obstruksi dan 20% mengalami gangguan restriksi. Sedangkan pasien yang mendapatkan pengobatan lebih dari sekali tidak ada yang memiliki hasil spirometri yang normal, 75% mengalami gangguan restriksi dan obstruksi, 25% mengalami gangguan restriksi (Dinaso et al, 2011). Penelitian terhadap 2.599 penambang emas di Afrika menunjukkan beratnya derajat gangguan aliran udara bertambah dengan bertambahnya jumlah episode pengobatan TB. VEP₁ kurang dari 80% prediksi ditemukan 18,4% pada pengobatan TB satu kali, 27,1% pada pengobatan TB dua kali dan 35,2% dengan pengobatan TB tiga kali atau lebih (Hnizdo et al, 2000 & Prabhakar et al, 2014).

2.1.12 *Modified Medical Research Council (mMRC)*

Sesak napas pada penyakit paru obstruktif kronis terjadi akibat kebutuhan ventilasi yang meningkat, yang disebabkan oleh peningkatan *lung dead space*, hipoksia, hiperkapnia, dan kondisi asidosis laktat. Selain itu, faktor-faktor seperti penekanan pergerakan saluran napas, hiperinflasi, serta kelemahan otot pernapasan dan otot ekstremitas akibat efek sistemik juga turut berkontribusi. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Bestall JC dan rekan-rekannya pada tahun 1999, modifikasi skala sesak napas yang dikenal sebagai *modified medical research council (mMRC)* telah terbukti menjadi skala yang sederhana dan valid di Inggris (Bestall et al, 1999).

Skala ini didasarkan pada pandangan mengenai tindakan yang dapat menyebabkan sesak napas, seperti berjalan. mMRC dikembangkan oleh Mahler DA pada tahun 2006 sebagai instrumen pengukuran untuk sesak napas (Barnes 2005 & Barnes et al, 2003). Skala mMRC telah terbukti efektif dalam mengklasifikasikan tingkat keparahan sesak napas. Menurut GOLD 2021, pengukuran sesak napas menggunakan mMRC dipilih karena dapat memprediksi kemungkinan ketahanan hidup pada penderita PPOK. Penilaian sesak napas dilakukan dengan cara wawancara dan mengisi kuesioner berdasarkan skor dari skala mMRC (GOLD, 2021).

Tabel 2.4. Derajat Sesak berdasarkan mMRC (GOLD, 2021).

Derajat	Deskripsi
0	Tidak bermasalah dengan sesak, kecuali dengan latihan berat
1	Sesak napas apabila terburu-buru atau menaiki bukit yang agak tinggi
2	Berjalan lebih lambat dari orang-orang pada usia yang sama karena sesak napas, atau saya harus berhenti untuk bernapas ketika berjalan dengan kecepatan saya sendiri.
3	Berhenti untuk bernapas setelah berjalan selama 100 meter atau beberapa menit
4	Sesak bila meninggalkan rumah atau sesak saat berpakaian atau melepaskan pakaian

2.1.13 Uji Jalan 6 Menit / 6 Minute Walking Test (6MWT)

Uji jalan yang diukur dengan waktu digunakan sebagai metode evaluasi pada pasien yang mengalami gangguan kardiopulmonal kronis. Uji 6MWT dapat memberikan informasi berupa prognosis pasien yang sedang menjalani pengobatan penyakit paru obstruksi kronis, hipertensi pulmoner primer, dan gagal jantung. Selain itu, uji ini juga menunjukkan sensitivitas terhadap perubahan yang terjadi setelah intervensi, meliputi inhalasi dengan bronkodilator, *lung volume reduction surgery*, dan program rehabilitasi paru (Trooster e al, 2002).

Pada awal tahun 1960-an, Balke menciptakan sebuah uji sederhana untuk mengevaluasi kapasitas fungsional dengan cara mengukur jarak yang ditempuh seseorang saat berjalan dalam waktu tertentu. Uji jalan selama 12 menit ini dirancang untuk menilai kapasitas aerobik individu yang sehat. Selain itu, uji ini juga telah diadaptasi untuk mengukur disabilitas pada pasien dengan bronkitis kronis. Untuk pasien yang mengalami gangguan pernapasan dan mungkin merasa terlalu lelah saat mengikuti uji jalan 12 menit, diperkenalkanlah uji jalan selama 6 menit. Menariknya, hasil yang diperoleh dari uji 6 menit ini setara dengan uji 12 menit. 6MWT adalah metode yang mudah dilakukan, dan dapat merepresentasikan aktivitas sehari-hari (Holland, et al, 2014).

Uji ini dirancang untuk mengevaluasi jarak yang mampu ditempuh pasien dalam waktu enam menit di atas permukaan yang datar dan padat. Selama pengujian, keseluruhan respons tubuh dievaluasi, mencakup saluran pernapasan, jantung, sirkulasi sistemik serta perifer, neuromuskular, dan otot. Uji jalan enam menit berfungsi untuk menilai kapasitas fungsional submaksimal. Pasien memiliki kebebasan untuk menentukan intensitas uji dan diizinkan untuk berhenti sejenak jika perlu. Dengan demikian, uji jalan enam menit mencerminkan tingkat kemampuan fungsional yang relevan untuk aktivitas sehari-hari, yang umumnya dilakukan pada tingkat submaksimal (Holland et al, 2014).

Jarak rata-rata yang dapat ditempuh oleh pasien dengan PPOK sedang hingga berat berkisar antara 283 hingga 383 meter, dengan rentang 160 hingga 600 meter. Ditemukan bahwa jarak yang sama dengan atau kurang dari 350 meter berhubungan dengan peningkatan risiko rawat inap serta mortalitas (Ghofraniha et al, 2015). Azzaky dan rekan melaporkan bahwa keterbatasan fungsional dan fisik pada penderita sekuele tuberkulosis (TB) yang telah menyelesaikan pengobatan lengkap selama enam bulan dapat berpengaruh bermakna terhadap hasil tes berjalan selama enam menit, di mana rata-rata jarak yang ditempuh adalah $255,6 \pm 63,83$ meter (Azakky et al, 2014).

a. Indikasi 6MWT

Indikasi 6MWT adalah untuk mengevaluasi respons intervensi medis pada pasien dengan penyakit kardiopulmonal yang mengalami gangguan sedang hingga berat. Selain itu, 6MWT juga dapat digunakan untuk menilai status fungsional pasien, serta berperan sebagai prediktor morbiditas dan mortalitas (Holland et al, 2014).

b. Kontraindikasi

Kontraindikasi absolut 6MWT meliputi *angina unstable* dan *myocardium infarct* dalam waktu sebulan sebelum pemeriksaan. Kontraindikasi relatif meliputi laju denyut nadi istirahat >120 , tekanan darah sistol >180 mmHg dan tekanan diastol >100 mmHg. Alasan penghentian segera uji jalan 6 menit meliputi nyeri dada, sesak napas, kram otot kaki, pusing serta sempoyongan, diaforesis, dan pucat (Holland et al, 2014).

c. Lokasi, Persiapan Alat dan Persiapan Pasien

Uji 6MWT sebaiknya dilakukan di dalam ruangan. Uji ini sebaiknya pada permukaan datar, lurus, dan padat. Panjang jalur ideal adalah 30 meter. Penggunaan treadmill tidak disarankan dikarenakan dengan treadmill, ritme jalan pasien tidak dapat diatur secara mandiri. Pada suatu penelitian, 6MWT dengan treadmill memberi hasil rerata

jarak lebih pendek dibandingkan uji jalan 6 menit standar (Holland et al, 2014). Alat yang dibutuhkan diantaranya (Holland et al, 2014):

1. Penghitung waktu (*stopwatch*)
2. Alat penghitung mekanis
3. Dua kerucut
4. Kursi
5. Kertas pencatat
7. *Spigmanometer*

d. Pengukuran 6 Minute Walking Test (6MWT).

1. Sebaiknya, pengujian berulang dilakukan pada jam yang sama setiap harinya untuk mengurangi variabilitas harian.
2. Pemanasan sebelum pengujian tidak diperlukan.
3. Sebelum menjalani pengujian, pastikan pasien dalam keadaan stabil.
4. Pasien harus duduk dan beristirahat di kursi dekat garis start selama 5 menit sebelum pengujian dimulai. Selama waktu ini, lakukan pemeriksaan kontraindikasi, serta ukur denyut nadi dan tekanan darah. Pastikan pula pasien mengenakan pakaian yang sesuai.
5. Minta pasien untuk berdiri dan lakukan pengukuran baseline mengenai dyspnea dan kelelahan menyeluruh menggunakan Skala Borg.
6. Atur stopwatch selama 6 menit dan set alat penghitung ke posisi nol.
7. Posisikan pasien pada garis start, kemudian diikuti mulai berjalan bersamaan dengan dimulainya penghitungan oleh alat penghitung waktu.
8. Beri penjelasan pada pasien sebagai berikut:

 “Tujuan dari tes ini adalah untuk berjalan sejauh mungkin dalam waktu 6 menit. Dengan waktu 6 menit anda akan berjalan memutar sepanjang lintasan yang disediakan. Jika Anda merasa sesak napas

atau sangat lelah, maka anda dipersilahkan untuk berjalan lebih pelan, berhenti, atau beristirahat sejenak. Saat beristirahat, Anda bisa bersandar pada dinding, tetapi segera lanjutkan berjalan jika Anda merasa sudah siap”. Mari kita lakukan demonstrasi dengan satu putaran. "Apakah Anda sudah siap? Saya akan menggunakan alat penghitung ini untuk mencatat jumlah putaran yang Anda lakukan. Ingatlah, tujuannya adalah untuk berjalan sejauh mungkin selama 6 menit, dimohon untuk tidak berlari maupun melompat. Sekarang, mari kita mulai!.”

9. Pertama, posisikan pasien di garis start. Pemeriksa sebaiknya berdiri dekat garis start selama uji berlangsung dan tidak berjalan bersamaan dengan pasien.
10. Hindari berbicara dengan orang lain selama proses. Jika pasien membutuhkan waktu istirahat, jangan matikan stopwatch. Jika pasien tidak dapat melanjutkan, uji akan dianggap dibatalkan.
11. Uji akan dihentikan saat stopwatch berbunyi.
12. Segera catat jarak yang telah ditempuh dalam satuan meter.
13. Setelah uji selesai, catat tingkat Borg dyspnea dan tanyakan kepada pasien mengenai apa yang menghalangi mereka untuk berjalan lebih jauh.
14. Juga, catat jumlah putaran yang telah dilakukan.
15. Selanjutnya, catat jarak tambahan yang ditempuh, kemudian hitung total jarak dan bulatkan ke meter terdekat sebelum dicatat di lembar kerja.
16. Terakhir, berikan ucapan selamat kepada pasien atas usaha mereka dan tawarkan mereka minuman.

2.1.14 Saturasi Oksigen

Saturasi oksigen merupakan persentase hemoglobin yang terikat dengan oksigen, yang dapat diukur melalui oksimetri nadi. Parameter ini menunjukkan seberapa banyak oksigen yang dapat diangkut oleh hemoglobin. Dengan kata lain, persentase hemoglobin yang terikat oleh oksigen dikenal sebagai saturasi hemoglobin (Guyton, 2014). Saturasi oksigen yang diukur dengan oksimetri perifer berkisar antara 95-100%. Saturasi oksigen di bawah 85% menandakan kondisi hipoperfusi. Penurunan saturasi oksigen dapat mengakibatkan hipoksemia, yang dapat berkembang menjadi hipoksia. Hipoksemia merupakan kondisi yang menunjukkan adanya penurunan saturasi oksigen di bawah nilai normal (Septia et al, 2016 & Sherwood et al, 2014). Fator-faktor yang mempengaruhi % saturasi oksigen sebagai berikut (Septia et al, 2016., Sherwood et al, 2014 & Price et al, 2005):

- 1) PO₂, adalah faktor terbesar terhadap persentase saturasi oksigen. Saat terjadi peningkatan PO₂ dalam darah, terjadi juga peningkatan persentase saturasi Hb. Sebaliknya, saat PO₂ turun akan terjadi penurunan persentase Hb.
- 2) PCO₂, dengan adanya CO₂ yang bertambah di darah akan berimbas pada menurunnya afinitas Hb terhadap O₂ sehingga Hb melepaskan lebih banyak O₂ di jaringan.
- 3) pH, Peningkatan keasaman dapat menurunkan afinitas Hb terhadap O₂.
- 4) Suhu, Peningkatan suhu dapat meningkatkan jumlah O₂ yang dilepaskan dari Hb pada PO₂ tertentu. Pada kondisi tersebut O₂ digunakan oleh jaringan yang lebih aktif.
- 5) Hemoglobin, Hemoglobin memiliki peran yang sangat penting dalam transportasi oksigen dalam darah. Oksigen dibawa oleh aliran darah ke jaringan sel-sel tubuh, termasuk sel-sel otot jantung. Jika konsentrasi hemoglobin rendah, maka pengiriman oksigen maksimal ke jaringan

akan berkurang, yang pada gilirannya dapat memengaruhi saturasi oksigen dalam tubuh.

- 6) Merokok, kebiasaan merokok sangat mempengaruhi kadar saturasi oksigen.
- 7) Aktivitas Menggigil dapat mempengaruhi pembacaan akurasi sensor tubuh.

2.1.15 Salmeterol-Flutikason dan Indakaterol

a. Salmeterol-flutikason

Salmeterol-flutikason adalah kombinasi obat yang biasa digunakan pada pasien asma dan juga pada pasien dengan penyakit saluran napas kronik yang ditandai dengan bronkokonstriksi, inflamasi dan remodelling. Salmeterol salah satu reliever long-acting B₂ adrenoceptor agonist (LABA) sedangkan flutikason adalah kontroler sebagai anti-inflamasi. Sediaan Salmeterol-flutikason salah satunya berupa *dry powder inhaler* (DPI) yang berbentuk seperti cakram (Chung et al, 2004).

1. Farmakodinamik

Salmeterol adalah LABA yang selektif, dengan membuat relaksasi otot polos bronkial menjadi bronkodilatasi dan menghambat dengan melepas mediator hipersensitivitas dari sel mast. Fluticasone adalah kortikosteroid dengan menghambat aktivasi eosinofil setelah melepas mediator inflamasi. Karena kedua obat ini bersifat daerah lokal, sehingga tidak terjadi interaksi farmakodinamik sistemik. Berdasarkan studi *in vitro* menyarankan efek dengan penambahan atau sinergis yang menguntungkan pada peningkatan gen yang diinduksi ekspresi glukokortikoid dan peningkatan regulasi B-reseptor ketika salmeterol dan flutikason propionat digunakan bersama (Chung et al, 2004).

Menambahkan salmeterol dengan fluticasone pada pasien asma menyebabkan peningkatan yang bermakna ($p = 0,001$) dalam

selektivitas ukuran protein plasma perpindahan obat dari satu kompartemen ke kompartemen lain melalui membran saluran pernapasan tetapi tidak mempengaruhi penanda inflamasi bronkial yang diinduksi oleh alergi (Koopmans et al, 2006). Salmeterol fluticasone mengurangi tahanan saluran napas lebih baik daripada fluticasone tunggal seperti yang ditentukan dengan plethysmography 12 jam pasca pemberian dosis terapeutik pada pasien asma ringan (Palmqvist et al, 2001).

Bronkodilatasi terjadi lebih besar bermakna dengan pemberian salmeterol+fluticasone dibandingkan dengan plasebo dengan terbuhtinya pada 15 menit pasca pemberian dosis terapeutik ($p < 0,001$) dengan diukur rata-rata volume ekspirasi paksa dalam 1 detik (VEP1) dari 0 hingga 15 menit dalam studi silang acak pada pasien asma. Bronkodilatasi lebih cepat dengan formoterol+budesonide 4,5 mcg/160 mcg atau 9 mcg/320 mcg dibandingkan dengan salmeterol/flutikason propionat 50 mcg/250 mcg (Palmqvist et al, 2001)

Diukur dengan VEP1 rata-rata pada 3 menit pasca pemberian dosis terapeutik dan rata-rata VEP1 dari 0 hingga 15 menit ($p < 0,001$ untuk keduanya) (Palmqvist et al, 2001). Pada anak usia 4-11 tahun pemberian salmeterol+flutikason (50 mcg/100 mcg) tercapai bronkodilatasi secara bermakna lebih besar daripada plasebo selama setidaknya 20 jam setelah inhalasi di malam hari dengan diukur oleh aliran puncak ekspirasi (APE) dalam studi crossover double-blind ($p < 0,01$ pada 24 jam) (Aldington et al, 2006).

2. Farmakokinetik

Data farmakokinetik tentang penggunaan salmeterol dan flutikason yang diberikan secara individual telah dibahas sebelumnya. Memberikan ringkasan bagian tertentu yang relevan dengan menggunakan data yang diperoleh dari sebuah penelitian di 28 orang sehat secara suka rela dan dilengkapi dengan informasi data dari

resep produsen (Adkins et al, 1997., Jarvis et al, 1999 & Kirby et al, 2001). Farmakokinetik salmeterol dan flutikason secara bersamaan umumnya mirip dengan yang jalur masuk pada individu seperti biasanya, tanpa terjadi interaksi farmakokinetik sistemik. Konsentrasi puncak plasma (C_{max}) dan waktu ke C_{max} (t_{max}) untuk masing-masing obat tidak berbeda nyata ketika diberikan sendiri atau dengan kombinasi. Pemberian bersamaan flutikason di bawah kurva konsentrasi plasma waktu adalah 8% lebih tinggi ($p < 0,05$) dari pemberian flutikason tunggal (Kirby et al, 2001).

Salmeterol atau flutikason yang dihirup akan bersifat lokal di paru sehingga kadar plasma bukan merupakan indikasi efek terapeutik. Konsentrasi salmeterol plasma tetap rendah setelah mengulang pemberian dosis terapeutik dan tidak ada akumulasi dari obat tersebut. Pada pasien asma yang menerima beberapa dosis salmeterol inhalasi 50 mcg dua kali sehari, rata-rata C_{max} adalah 167 pg/mL dan t_{max} 20 menit. Setelah menghirup fluticasone 500 mcg melalui perangkat Diskus pada pasien dengan asma, rata-rata kondisi C_{max} berkisar antara tidak terdeteksi hingga 266 pg/mL dengan rata-rata plasma konsentrasi 110 pg/mL. Pada pasien suka rela yang sehat, bioavailabilitas fluticasone mengikuti pemberian jalur obat melalui perangkat diskus adalah 5,5% (McKeage et al, 2009).

Flutikason sangat larut dalam lemak dengan metabolisme lintas pertama yang tinggi, setiap dosis yang tertelan akan berkontribusi dengan minimal pajanan sistemik ($<1\%$). Dalam plasma, obat sekitar 91% terikat protein dan distribusi volume sekitar 4,2 L/kg (McKeage et al, 2009). Baik salmeterol dan flutikason dimetabolisme oleh hati. Salmeterol dimetabolisme secara ekstensif melalui hidrosilasi dan terutama dieliminasi dalam tinja. Flutikason pada prinsipnya dimetabolisme menjadi metabolit asam karboksilat tidak aktif oleh sitokrom P450 (CYP) isoenzim CYP3A4 dan diekskresikan dalam tinja, dengan eliminasi oleh ginjal terhitung $<5\%$ dosis. Eliminasi

terminal rata-rata waktu paruh salmeterol dan flutikason ketika dikelola bersama melalui perangkat Diskus adalah 5,5 dan 5,6 jam (McKeage et al, 2009).

Studi formal farmakokinetik tentang penggunaan salmeterol+flutikason pada pasien dengan gangguan ginjal atau hati belum diteliti. Karena kedua obat dimetabolisme di hati, pasien dengan disfungsi hati harus hati-hati dan dipantau untuk akumulasi jumlah obat yang masuk. Pemberian bersama salmeterol+flutikason dengan ritonavir inhibitor CYP3A4 tidak direkomendasikan, karena kombinasi ini menyebabkan secara nyata peningkatan konsentrasi plasma fluticasone dan penurunan kadar kortisol serum. Efek serupa tetapi kurang jelas dilaporkan ketika salmeterol+flutikason diberikan bersama dengan ketokonazol (McKeage et al, 2009).

b. Indakaterol

Indakaterol adalah obat yang biasa digunakan pada pasien asma dan juga pada pasien dengan penyakit saluran napas kronik yang ditandai dengan bronkokonstriksi, inflamasi dan remodelling. Indakaterol salah satu reliever long-acting B₂ adrenoceptor agonist (LABA). Sediaan tersedia sebagai inhalasi bubuk kering dalam dosis tunggal 150 atau 300 mcg yang terkandung dalam kapsul gelatin keras. Bubuk inhalasi mengandung zat obat yang bersama dengan laktosa monohidrat sebagai pembawa tidak aktif. Perjalanan obat melalui bentuk yang dipatenkan sebagai perangkat inhaler bubuk kering dosis tunggal (Battram et al, 2006).

1. Farmakodinamik

Indakaterol adalah LABA dengan potensi pada konsentrasi nanomolar dan onset kerja yang cepat. Memiliki efikasi intrinsik yang tinggi pada B₂ Reseptor. Indakaterol hampir merupakan agonis penuh pada manusia B₂-adrenoceptor : efek maksimum yang mungkin (E_{max}) dilaporkan menjadi $73 \pm 1\%$ dari efek maksimal b₂

adrenoseptor agonis penuh, isoprenalin; sebagai perbandingan menampilkan salmeterol tunggal dengan efikasi parsial ($E_{\max}$: $38 \pm 1\%$) (Battram et al, 2006 & Naline et al, 2007).

Studi pada bronkus manusia menunjukkan indakaterol memiliki onset yang lebih cepat dari salmeterol tetapi memiliki efek yang sama terhadap formoterol dan salbutamol. Hal ini menunjukkan durasi yang panjang terhadap hasil yang bermakna daripada formoterol, salmeterol atau salbutamol (Naline et al, 2007 & Sturton et al, 2008). Indakaterol bukan sebagai antagonis bronkorelaksan yang merupakan efek dari short-acting B2-agonist (SABA), berbeda dengan salmeterol yang bekerja sebagai agonist penuh (Naline et al, 2007). Afinitas binding dari indakaterol pada adrenoeseptor manusia yang diukur dengan disosiasi konstan 6.21 pada B1-, 7.36 pada B2- dan 5.48 pada B3-adrenoseptor yang mirip dengan formoterol. Sejak B3-adrenoeseptor berfungsi aktif pada adiposit, hal ini masih belum jelas yang menjadi bermakna pada potensial reseptor indacaterol yang memiliki efek pada saluran napas atau paru (Sayers et al, 2009).

Seperti pada B2-adrenoeseptor agonist lainnya, efek farmakologi dari indakaterol sebagian menstimulasi intraseluler adenyl siklase, enzim yang mengkatalis dengan mengkonversi siklus ATP menjadi siklus ADP. Meningkatnya level siklus AMP sehingga menghasilkan relaksasi pada otot polos bronkus (Sayers et al, 2003). Pada studi *In vivo* menunjukkan indacaterol memiliki aksi durasi yang lebih Panjang secara bermakna daripada B2-adrenoeseptor agonist (efektivitas bronkodilator pada 24 jam dibandingkan dengan formoterol yang hanya memiliki aksi durasi 12 jam) (Sturton et al, 2008 & Sayers et al, 2003).

Indakaterol memiliki aksi onset sebanding B2-adrenoeseptor agonis, seperti SABA salbutamol dan LABA formoterol tetapi lebih menunjukkan onset yang lebih cepat dari LABA salmeterol (Sturton

et al, 2008). Onset aksi yang cepat dan lebih lama secara durasi aksi dengan pemakaian sehari sekali yang dibandingkan dengan salmeterol pemakaian dua kali sehari hal ini memberikan perbedaan pada afinitas membrane, interaksi obat-membran dan berhubungan erat dengan bagian farmakologi (Battram et al, 2006).

Salmeterol menghambat dimyristoyl-phosphatidylcholine membran lebih baik daripada indakaterol dengan banyaknya kontribusi yang relatif lebih rendah efikasinya secara intrinsik. Komposisi lipid independent indacaterol memiliki afinitas membrane dua kali lebih baik dari salmeterol. Secara PH yang fisiologis, terdapat hubungan kinetic dengan immobilisasi liposom sehingga dua kali lebih cepat indacaterol daripada salmeterol (Battram et al, 2006). Studi klinis yang dilakukan selama satu tahun pemakaian indakaterol menunjukkan kejadian takifilaksis pada efek bronkodilator (Battram et al, 2006).

2. Farmakokinetik

Pada studi preklinis menunjukkan absorbs kinetik indakaterol pada CD-1 tikus, kelinci dan anjing setelah pemberian oral, intravena, subkutan dan intratrakea sesuai dosis terapeutik. Indakaterol secara berulang diabsorpsi melalui pemberian oral dengan jumlah waktu pemberian indakaterol menunjukkan konsentrasi serum maksimal (T_{max}) dengan rentang 0.5 sampai 2.3 jam pada beberapa spesies. Bioavailabilitas secara oral 1% dan 33% pada tikus dan anjing (Battram et al, 2006).

Plasma T_{max} 0.5 sampai 3 jam dan 0.8 jam melalui dosis subkutan pada tikus dan kelinci, sedangkan pada tikus dan kelinci memiliki bioavailabilitas 67-100% dan 51%. Pemberian paruh waktu indakaterol melalui intravena 5.7, 10.9 dan 20 jam pada tikus, kelinci dan jantung. Secara studi In vivo pada babi melalui intratrakea dengan bubuk kering indakaterol dengan menginhibisi 5-hidroksitriptamin yang menginduksi bronkokonstriksi pada pemberian kurang dari 24

jam, sedangkan salmeterol, formoterol dan salbutamol memiliki durasi 12, 4 dan 2 jam (Battram et al, 2006).

Pada manusia dengan pemberian inhalasi indacaterol 400 atau 800 mikrogram sehari sekali selama 14 hari menunjukkan absorpsi yang cepat dan eliminasi paruh waktu lebih dari 30 jam. Pada pemakaian dosis tunggal 600-2000 mikrogram dosis diberikan kemudian diabsorpsi dengan serum konsentrasi diberikan secara maksimal dalam 15 menit (Hui et al, 2011). Sebagian besar metabolit pada manusia adalah monohidroksilat sedangkan pada tikus, kelinci dan anjing, indakaterol adalah suatu glukuronidat primer. UGT1A1 dan CYP3A4 adalah enzim yang memiliki respons untuk pembersihan metabolik dari indakaterol. Indakaterol tidak hanya dimetabolisme secara lokal di paru. Glutathione/ sistein konjugat yang sedikit dan potensial yang rendah dari indakaterol untuk kovalen protein binding sehingga tidak terjadi reaksi metabolit pada tubuh (Hui et al, 2011).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah eksperimental. Penelitian eksperimental bertujuan untuk mempelajari korelasi sebab akibat dari suatu fenomena dengan memberikan perlakuan pada subjek penelitian dan efek yang diterima. Penelitian ini menggunakan metode *randomized controlled trial* dengan pola uji klinis tahap 2 *Control Group Design.*, untuk menganalisis pengaruh pemberian salmeterol-fluticasone terhadap perubahan fungsi paru pada pasien pasca tuberkulosis yang mengalami gejala obstruksi dan atau restriksi.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit dr. H. Abdul Moeloek Lampung, yaitu pada periode Agustus-Oktober 2022. Pasien akan diperiksa dan diberikan intervensi di Poli Paru Rumah Sakit dr. H. Abdul Moeloek Lampung. Pengamatan perubahan pada penurunan fungsi paru pasien akan dilakukan di Poli Paru Rumah Sakit dr. H. Abdul Moeloek Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi merupakan keseluruhan sumber data yang diperlukan dalam suatu penelitian (Notoatmodjo, 2012). Populasi dalam penelitian ini adalah pasien pasca tuberkulosis yang mengalami gejala obstruksi dan atau restriksi.

3.3.2 Sampel penelitian

Sampel adalah objek yang diteliti dan dianggap mewakili keseluruhan populasi. Dalam penelitian ini, sampel dibagi menjadi dua kelompok perlakuan, yaitu satu kelompok kontrol dan satu kelompok eksperimen. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *probability sampling*, dengan teknik *simple random sampling*. Besar sampel dalam penelitian yang diperlukan untuk penelitian ini dihitung dengan menggunakan Rumus Federer yaitu:

$$t(n-1) \geq 60$$

Keterangan :

t : jumlah kelompok

n : jumlah sampel tiap kelompok

Penelitian ini menggunakan 2 kelompok perlakuan sehingga perhitungan sampel menjadi:

$$t(n-1) \geq 60$$

$$2(n-1) \geq 60$$

$$2n-2 \geq 60$$

$$2n \geq 60+2$$

$$n \geq 62/2n \geq 31$$

Berdasarkan perhitungan diatas, setiap kelompok perlakuan memiliki jumlah tiga puluh satu pasien pasca tuberkulosis ($n \geq 31$) dan jumlah kelompok yang digunakan adalah 62 pasien pasca tuberkulosis. Untuk menghindari *drop out*, ditambahkan pasien pasca tuberkulosis dengan rumus sebagai berikut:

$$N = \frac{31}{1-f}$$

Keterangan :

N = Besar sampel koreksi

n = Jumlah sampel berdasarkan estimasi

f = Perkiraan proporsi drop out sebesar 10%

$$N = \frac{31}{1-f}$$

$$N = 11$$

$$\frac{1-10\%}{0,9}$$

$$N = 34,44$$

$$N = 34 \text{ (Pembulatan kebawah)}$$

Berdasarkan perhitungan sampel diatas, akan diberikan penambahan 3 pasien pasca tuberkulosis menjadi 34 pasien pasca tuberkulosis per kelompok. Jumlah seluruhnya menjadi 68 pasien pasca tuberkulosis.

3.4 Kriteria Sampel

Kriteria inklusi :

1. Pasien dewasa, berusia lebih dari 18 - 85 tahun.
2. Pasien TB paru dengan GenXpert dan atau BTA positif dengan Riwayat radiografi toraks dengan lesi ringan-sedang yang mendapatkan pengobatan kategori 1 mengalami perbaikan pada foto toraks dan atau dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap dengan konversi BTA negatif.
3. Bersedia mengikuti penelitian secara tertulis (*informed consent*).

Kriteria eksklusi :

1. Tidak terdata nomor rekam medis, nomor telepon dan tidak menyelesaikan penelitian sampai evaluasi pemberian terapi.
2. Menderita gagal napas (berdasarkan pemeriksaan fisis dan rekam medis).
3. Terduga kanker paru (berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis dan foto toraks).
4. Menderita asma dan PPOK berdasarkan hasil anamnesis dan evaluasi terhadap status pasien.
5. Jika terjadi eksaserbasi selama penelitian (berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisis)
6. Ibu hamil.
7. Memiliki riwayat merokok dengan indeks *Brinkman* berat.

8. Pasien TB-HIV.
9. Memiliki komorbid penyakit kardiovaskular (angina, gagal jantung, infark miokard akut) dan atau diabetes mellitus berdasarkan anamnesis dan evaluasi terhadap status.
10. Terdapat deformitas rongga toraks.
11. Mencurigakan gambaran *interstitial lung diseases* pada foto toraks.
12. Mengalami kesulitan dalam pemeriksaan fungsi paru seperti: kesulitan komunikasi, kesulitan manuver.

3.5 Alat dan Bahan Penelitian

3.5.1. Alat Penelitian

- a. Timbangan berat badan
- b. Alat ukur tinggi badan (microtoise)
- c. Pemeriksaan spirometri dengan menggunakan alat CHEST SPIROMETER HI-801
- d. Pemeriksaan X-Ray dengan menggunakan alat X-Ray GP Hitachi Radnext 50

3.5.2 Bahan Penelitian

- a. Salmeterol-flutikason *Dry Powder Inhaler*
- b. Indakaterol *Dry Powder Inhaler*

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Pemilihan sampel

Pemilihan subjek dilakukan dengan cara *simple random sampling* terhadap pasien kasus baru dengan hasil BTA negatif pada akhir pengobatan dan atau perbaikan pada foto toraks dan dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap.

3.6.2 Pemeriksaan Awal

Sebanyak 68 pasien pasca tuberkulosis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien akan dilakukan pemeriksaan antigen sarcov-19 terlebih dahulu. Kemudian pasien akan diberikan penjelasan mengenai prosedur dan meminta inform consent dilakukan pemeriksaan dan perlakuan uji. Pasien kemudian diberikan form kuesioner untuk mengisi secara mandiri dengan panduan. Pasien ditimbang berat badan, diukur tinggi badan, mengisi kuesioner mMRC, tes jalan 6 menit, dilakukan pemeriksaan saturasi oksigen, spirometri dan pemeriksaan foto toraks.

Pasien pasca tuberkulosis pada penelitian ini terbagi atas 2 kelompok, serta diberikan obat salmeterol-flutikason DPI dosis 250 mcg/50 mcg dan obat indakaterol DPI dosis 150 mcg di Poli Paru RS dr. H. Abdul Moeloek Lampung. Pasien akan menggunakan obat uji selama 2-3 bulan dengan cara pemakaian salmeterol-flutikason DPI dosis 250 mcg/50 mcg setiap jam 6 pagi dan jam 6 malam sebanyak 1 dosis hisapan selama 3 bulan sedangkan indakaterol DPI dosis 150 mcg setiap jam 6 pagi sebanyak 1 dosis hisapan selama 2 bulan, selama menggunakan obat uji, pasien akan dipantau dan diawasi secara langsung oleh peneliti melalui telepon seluler.

3.6.3 Kelompok Pasien Percobaan

Penelitian ini menggunakan 68 pasien pasca tuberkulosis yang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kontrol (K1) dan perlakuan (K2). Sampel pada setiap kelompok eksperimen berjumlah sebanyak 34 pasien. Sehingga pada penelitian ini digunakan 68 pasien pasca tuberkulosis dan dibagi menjadi 2 kelompok secara acak. 2 kelompok perlakuan yaitu sebagai berikut:

1. Kelompok 1 (K1) : 34 pasien pasca tuberkulosis yang diberikan obat standar yang pernah diuji sebelumnya yaitu indacaterol dpi dengan dosis 150 mcg sebanyak satu dosis hisapan setiap jam 6 pagi.
2. Kelompok 2 (K2) : 34 pasien pasca tuberkulosis yang diberikan obat uji yaitu salmeterol-flutikason dpi dengan dosis 250 mcg/50 mcg sebanyak satu dosis hisapan setiap jam 6 pagi dan jam 6 malam.

Pengisian kuesioner untuk menilai kualitas hidup pasien pasca tuberkulosis dengan menilai perubahan mMRC, tes jalan 6 menit, pemeriksaan saturasi oksigen, spirometri dan foto toraks dilakukan pada pertama kali datang ke Poli Paru sebelum diberikan obat uji dan 2-3 bulan pasca pemberian obat uji. Hari pertama untuk melihat derajat sesak, gejala obstruksi, restriksi dan campuran serta melihat kondisi anatomi paru pasien pasca tuberkulosis. Dua sampai tiga bulan penggunaan obat uji untuk mengetahui hasil dari semua perlakuan. Pemeriksaan saturasi oksigen, spirometri dan foto toraks yang sudah dikalibrasi dan sesuai standar layak pemeriksaan serta dilakukan oleh tenaga kesehatan yang telah tersertifikasi dibidangnya.

3.7 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel

3.7.1 Identifikasi Variabel

1. Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah gejala obstruksi, restriksi dan campuran pada pasien pasca tuberkulosis.

2. Variabel terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah penurunan fungsi paru pasien pasca tuberkulosis.

3.7.2 Definisi Operasional Variabel

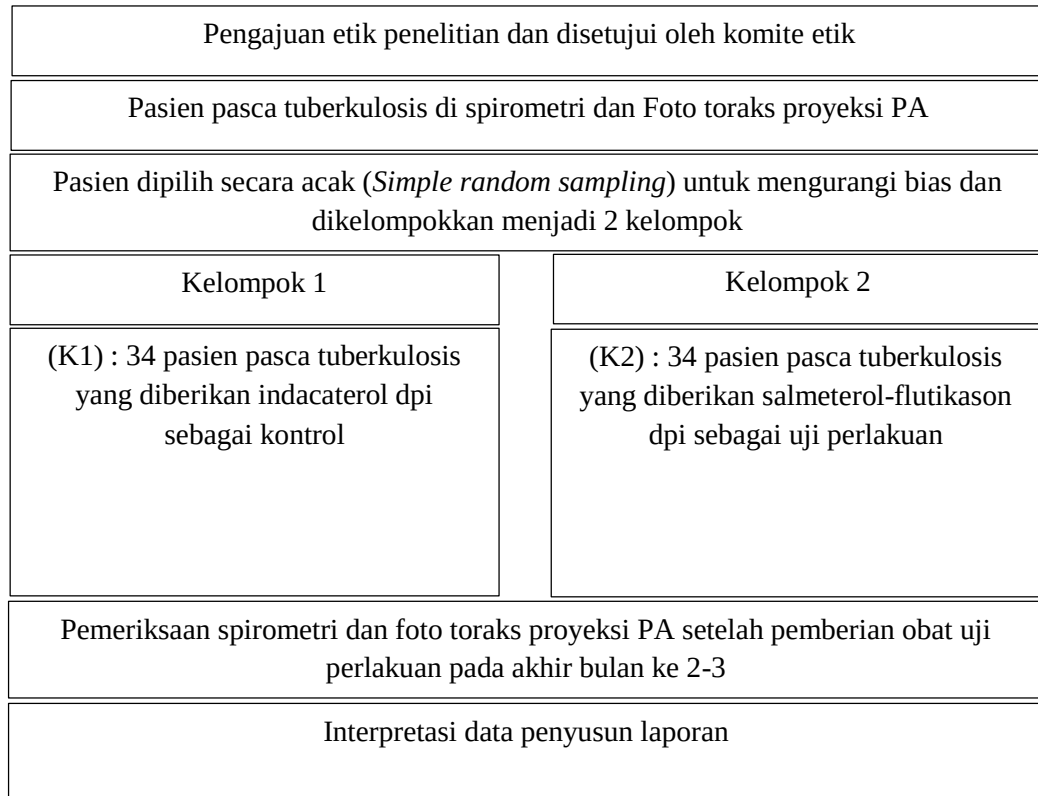
Adapun definisi operasional variabel dari komponen penelitian yang ada di kerangka konsep dideskripsikan pada tabel 3.1.

Tabel 3.1. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1	Fungsi Paru	Pemeriksaan ini dilakukan untuk menilai kondisi paru seseorang, apakah terdapat kelainan atau apakah paru berfungsi dengan normal, baik dalam hal restriksi maupun obstruksi. ⁵³	Pemeriksaan spirometri	Spirometri	1. Penurunan (VEP1/KVP <75% dan atau KVL <80%) 2. Tidak menurun (VEP1/KVP >75% dan atau KVL >80%) ⁵³	Numerik
2	Salmeterol-Flutikason	Salmeterol-Flutikason adalah kombinasi obat yang digunakan pada penyakit saluran napas kronik yang ditandai dengan bronkokonstriksi, inflamasi dan remodelling. ⁷²	Pemberian dengan sediaan <i>Dry Powder Inhaler</i> dosis 250 mcg/50 mcg dengan 60 <i>metered dose</i>	Ceklis Pemberian Obat	1. Tidak diberikan 2. Diberikan. ²⁴	Kategorik
3	Indakaterol	Indakaterol adalah obat yang biasa digunakan pada pasien asma dan juga pada pasien dengan penyakit saluran napas kronik yang ditandai dengan bronkokonstriksi, inflamasi dan remodelling. ⁸¹	Pemberian dengan <i>Dry Powder Inhaler</i> dosis 150 mcg dengan 30 butir	Ceklis Pemberian Obat	1. Tidak diberikan 2. Diberikan. ²⁴	Kategorik
4	mMRC	mMRC adalah skala yang digunakan untuk mengukur tingkat sesak napas, yang telah teruji dan diakui di Inggris. Skala ini terdiri dari lima poin yang didasarkan pada pengamatan terhadap aktivitas seperti berjalan, yang dapat memicu munculnya sesak napas. ⁶⁰	Kuesioner terdiri dari 5 pertanyaan yang dijawab oleh pasien sesuai dengan keadaannya	Ceklis mMRC	Skala 1. Tidak mengalami masalah sesak napas dalam aktivitas normal, kecuali saat melakukan latihan berat. 2. Mengalami sesak napas saat terburu-buru atau ketika mendaki bukit yang cukup tinggi. 3. Perlu berjalan perlahan atau berhenti sejenak untuk mengambil napas. 4. Merasa perlu berhenti untuk bernapas setelah berjalan sejauh 100 meter. 5. Mengalami sesak napas saat keluar rumah atau saat mengenakan dan melepaskan pakaian.. ⁶⁶	Kategorik
5	Tes Jalan 6 menit (6MWT)	Uji 6MWT digunakan untuk menilai kapasitas aerobik yang dapat memberikan informasi berupa prognosis pasien yang sedang menjalani pengobatan PPOK, hipertensi pulmonal primer, dan gagal jantung.. ⁶⁵	Pengukuran jarak dalam meter yang dapat ditempuh pasien pada jalan yang datar, dan padat selama 6 menit.	Jarak dalam meter.	Jarak dalam meter. ²³	Rasio

6	Saturasi Oksigen	Saturasi oksigen adalah persentase hemoglobin terhadap oksigen yang dapat diukur dengan oksimetri nadi. ⁶⁸	Pemeriksaan oksimetri nadi	Oksimetri nadi	1. Penurunan (<97%) 2. Normal (>97%)	Kategorik
7	Foto Toraks Pasca Tuberkulosis	Pemeriksaan radiologi yang menunjukkan gambaran pasca tuberkulosis (fibrosis dan kalsifikasi). ^{1,3}	Pembacaan ekspertise Spesialis Radiologi	X-Ray	1. Luluh paru 2. Distorsi bronkovaskular 3. Fibrosis 4. Bronkiektasis. ^{3,24,45,94}	Kategorik

3.8 Alur Penelitian



Gambar 3.2. Alur penelitian

3.9 Rancangan Pengolahan dan Analisis Data

3.9.1. Pengolahan data

Data diproses menggunakan perangkat lunak statistik dengan nilai p sebesar 0,05. Proses pengolahan data ini dilakukan melalui beberapa langkah yang terdiri dari:

1. *Coding*

Proses ini melibatkan pengubahan data yang awalnya berupa kalimat atau huruf menjadi format angka atau bilangan. Melalui pengkodean, data yang telah dikumpulkan selama penelitian dikonversi ke dalam simbol-simbol yang memudahkan analisis.

2. *Cleaning*

Pada tahap ini, data yang tersedia akan ditandai dan dicek ulang untuk memperbaiki kemungkinan kesalahan yang mungkin terjadi.

3. *Data Entry*

Pengolahan data, khususnya *data entry*, merupakan langkah penting di mana hasil penelitian dimasukkan ke dalam tabel distribusi frekuensi. Dalam penelitian ini, kami menggunakan perangkat lunak komputer “SPSS for Windows” sebagai alat bantu.”

4. *Output Computer*

Output computer adalah hasil analisis data komputer ((Notoatmodjo, 2012).

3.9.2 Analisis Data

3.9.2.1 Analisis Univariat

Analisis ini bertujuan untuk mengidentifikasi distribusi frekuensi dari variabel bebas dan variabel terikat. Melalui analisis univariat, kita akan menilai distribusi rerata perubahan fungsi paru pada pasien pasca tuberkulosis, serta membandingkannya antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

3.9.2.2 Analisis Bivariat

Analisis yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

a. Uji Normalitas Data

Uji ini bertujuan untuk menilai distribusi dari suatu data. Dalam penelitian ini, analisis normalitas data dilakukan dengan menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*, yang dipilih karena jumlah sampel yang digunakan lebih dari 50. Uji ini merupakan langkah prasyarat untuk melakukan uji parametrik sebelum melanjutkan ke pengujian definitif berikutnya..

b. Uji Parametrik

Uji parametrik dilakukan untuk mengevaluasi apakah terdapat perbedaan yang bermakna dalam perubahan fungsi paru antara kelompok-kelompok penelitian. Dalam penelitian ini, digunakan uji *One Way ANOVA*. Jika hasilnya menunjukkan bermakna, tahapan selanjutnya adalah melakukan pengujian *Post Hoc Bonferroni*. Sebaliknya, jika syarat untuk uji parametrik tidak terpenuhi—misalnya, jika distribusi data tidak normal—maka digunakan uji *Kruskal-Wallis*, yang kemudian diikuti oleh uji *Post Hoc Mann-Whitney*.

3.10 Organisasi Penelitian

Peneliti	: dr. Adhi Nugroho Latief
Pembimbing Klinis	: 1. dr. Pad Dilangga, Sp. P(K), FISR : 2. Dr. dr. Khairun Nisa, M. Kes, AIFO-K, FISCAM
Pembimbing Radiologis	: Dr. dr. Anse Diana Valentiene Messah, Sp. Rad., T.R(K)

3.11 Etika Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dengan izin dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan Komite Etik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Diketahui bahwa mayoritas usia kelompok salmeterol-flutikason adalah dewasa muda dan lansia awal, sedangkan kelompok indakaterol adalah remaja akhir. Kelompok salmeterol-flutikason dan indakaterol lebih banyak laki-laki daripada perempuan. Responden mayoritas merupakan suku jawa dengan kebanyakan tingkat Pendidikan yaitu SMA atau sederajat. Terdapat 13 responden pasca tuberkulosis memiliki komorbid berupa diabetes melitus, hipertensi, TB kelenjar atau kardiovaskular. Kedua kelompok memiliki IB merokok ringan, Saturasi oksigen normal . Status gizi kedua kelompok mayoritas normal.
2. Diketahui bahwa kejadian fibrosis paru pada pasien pasca TB paling banyak di jumpai dengan sebanyak 28 responden dengan kelompok salmeterol-flutikason dan 29 responden dengan kelompok indakaterol. Tidak terdapat perubahan radiografi toraks setelah mendapatkan terapi salmeterol-flutikason dpi maupun indakaterol dpi pada pasien pasca tuberkulosis.
3. Diketahui bahwa terdapat kelainan struktur paru yang banyak dialami pasien pasca tuberkulosis yaitu fibrosis dan bronkiektasis. Sebanyak 76.6% responden memiliki fibrosis paru kanan dan 60% fibrosis paru kiri pada pasien pasca tuberkulosis yang mendapatkan terapi salmeterol-flutikason. Sebanyak 61.1% responden fibrosis menetap pada paru kanan pada pasien pasca tuberkulosis yang mendapatkan terapi indacaterol dan 57.8% fibrosis paru kiri menetap pada pasien pasca tuberkulosis yang mendapatkan terapi indakaterol. Sebanyak 3,33% terdapat pengurangan fibrosis pada paru kiri pada pasien dengan terapeutik indakaterol dan 10 % pada paru kiri pada pasien pasca TB yang mendapatkan terapi salmeterol-flutikason.

4. Diketahui fungsi paru mayoritas kelompok obstruksi pada pasien pasca tuberkulosis pada kedua uji sebanyak 47 pasien. Sedangkan pada pasien pasca tuberkulosis didapatkan 7 pasien mengalami obstruksi setelah di lakukan uji penelitian. Sebanyak 2 pasien mengalami perubahan perbaikan dari obstruksi menjadi normal pada pasien dengan uji menggunakan salmeterol-flutikason. Pada kedua kelompok tidak memiliki perubahan secara bermakna dengan p-value 0,453 dan 0,500.
5. Terdapat perbedaan bermakna antara fungsi paru VEP1/KVP pasien pada perlakuan salmeterol-flutikason. Terdapat 15 pasien mengalami perubahan perbaikan setelah mendapatkan Salmeterol-flutikason dan terdapat 4 pasien mengalami perubahan perbaikan setelah mendapatkan Indakaterol.
6. Terdapat hubungan bermakna pada pemberian salmeterol-flutikason dan mengalami kenaikan jarak 54,334 meter pada uji 6MWT, sedangkan pada kelompok Indakaterol mengalami kenaikan jarak 1,5 meter pada uji 6MWT. terdapat perubahan perbaikan saturasi oksigen salmeterol-flutikason sebanyak 10 pasien, sedangkan pada kelompok Indakaterol terdapat 2 pasien mengalami perubahan perbaikan saturasi oksigen. Kedua kelompok secara uji tidak bermakna. Terdapat hubungan bermakna pada derajat sesak napas dengan kejadian obstruksi pada pasien pasca tuberkulosis.

5.2. Saran

Berdasarkan keterbatasan pada penelitian ini, maka peneliti menyarankan:

1. Perlu dilakukan pengambilan sampel dengan kriteria usia dan jenis kelamin yang homogen agar tidak menimbulkan bias hasil penelitian.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel sesuai dengan perhitungan sampel.
3. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan pemberian plasebo dan dibandingkan dengan obat terapeutik lainnya agar mendapatkan hasil terapi yang maksimal serta pemberian terapi sampai 6 bulan untuk melihat respons dari keberhasilan terapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Adkins JC and McTavish D. 1997. *Salmeterol*. Drugs. 54(2) 331-354.
- Akashi S., Suzukawa M., Takeda K., Asari I., Kawashima M., Ohshima N., et al., 2021. IL-1RA in the supernatant of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold Plus is useful for discriminating active tuberculosis from latent infection. J. Infect. Chemother. 27, 617–624.
- Aldington S., Williams M., Weatherall M., & Beasley R. 2006. *Duration of action of the salmeterol/fluticasone combination inhaler administered in the evening: a randomized controlled trial in childhood asthma*. Respirology. 11(5) 638-642.
- Ali MG., Muhammad ZS., Shahzad T., Yaseen A., Irfan, M., 2018. Post tuberculosis sequelae in patients treated for tuberculosis: An observational study at a tertiary care center of a high TB burden country. Eur. Respir. J. 52, PA2745.
- Ali M., & Basuki SW. 2017. Gambaran Kelainan Spirometri Pada Pasien Bekas TB Yang Mengalami Sesak Napas Di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Surakarta. Universitas Muhammadiyah Surakarta. Surakarta.
- Allwood BW., Byrne A., Meghji J., Rachow A., Van Der Zalm MM., Schoch OD., 2021. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. Respiration 100, 751–763.
- Allwood BW., Myer L. & Bateman ED. 2013. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. Respiration. 86(1) 76-85.
- Alsagaff H, Mangunegoro H, Amin M, Yunus F, Bernstein RS, Johnson L. 1992. Nilai normal faal paru orang Indonesia pada usia sekolah dan pekerja dewasa

- berdasarkan rekomendasi American Thoracic Society (ATS) 1987. *Paru*. 12:3-18.
- Amaral AF., Coton S., Kato B., Tan WC., Studnicka M., Janson C. & Burney PG. 2015. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *European Respiratory Journal*. 46(4) 1104-1112.
- American Thoracic Society & American College of Chest Physicians. 2003. American Thoracic Society/American College of Chest Physicians statement on cardiopulmonary exercise testing. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*. 167: 211-277.
- Azzaky, Riyanto BS, Trisnawati I, Hisyam B, Sumardi, Budiono E, et al. 2014. Hubungan antara derajat sekuele tuberkulosis dengan uji jarak tempuh jalan 6 menit pada pasien dengan sekuele tuberkulosis paru. *J Respir Indo*. 34(3):127-31.
- Barlo NP., Van Moorsel CHM., Korthagen NM., Heron M., Rijkers GT., Ruven HJT., et al., 2011. Genetic variability in the IL1RN gene and the balance between interleukin (IL)-1 receptor agonist and IL-1 β in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin. Exp. Immunol*. 166, 346–351.
- Barnes PJ. 2005. New approaches to COPD. *Eur Respir J*. 14:94:2-11.
- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. 2003. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*. 22:672-688.
- Batram C., Charlton SJ., Cuenoud B., Dowling MR., Fairhurst RA., Farr D. & Trifilieff A. 2006. *In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5, 6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled β_2 adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 317(2) 762-770.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones, P. W, & Wedzicha, J. A. 1999. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 54:581-586.
- Bowen T., Jenkins RH., Fraser DJ., 2013. MicroRNAs, transforming growth factor beta-1, and tissue fibrosis. *J. Pathol*. 229, 274–285.

- Byng MR., Noursadeghi M., 2016. Does tuberculosis threaten our ageing populations? BMC Infect. Dis. 16, 1–5.
- Byrne AL., Marais BJ., Mitnick CD., Lecca L., Marks GB., 2015. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. Int. J. Infect. Dis. 32, 138–146.
- Calderon VE., Valbuena G., Goez Y., Judy BM., Huante MB., Sutjita P., et al., 2013. A humanized mouse model of tuberculosis. PLoS One 8, e63331–e63331.
- Chung KF., & Adcock IM. 2004. *Combination therapy of long-acting β 2-adrenoceptor agonists and corticosteroids for asthma*. Treatments in Respiratory Medicine. 3(5) 279-289.
- Contoli M., Pauletti A., Rossi MR., Spanevello A., Casolari P., Marcellini A., et al., 2017. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. Eur. Respir. J. 50.
- Daniels KJ., Irusen E., Pharaoh H., Hanekom S., 2019. Post-tuberculosis health-related quality of life, lung function and exercise capacity in a cured pulmonary tuberculosis population in the Breede Valley District, South Africa. South African J. Physiother. 75, 1–8.
- Dheda K, Booth H, Huggett JF, Johnson MA, Zumla A, Rook GAW. 2005. Lung remodeling in pulmonary tuberculosis. J Infect Dis. 192:1201-10.
- Difazio RM., Mattila JT., Klein EC., Cirrincione LR., Howard M., Wong EA., et al., 2016. Active transforming growth factor- β is associated with phenotypic changes in granulomas after drug treatment in pulmonary tuberculosis. DARU, J. Pharm. Sci. 24, 1–11.
- Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2021. TOSS-TB – Dinas Kesehatan Provinsi Lampung [WWW Document]. TOSS TB. URL <https://dinkes.lampungprov.go.id/toss-tb/> (accessed 6.7.22).
- DiNaso FC, Pereira JS, Schuh SJ, Unis G. 2011. Functional evaluation in patients with pulmonary tuberculosis sequelae. Rev Port Pneumol. 17(5):216-21.
- Dutta NK., Illei PB., Jain SK., Karakousis PC., 2014. Characterization of a novel necrotic granuloma model of latent tuberculosis infection and reactivation in mice. Am. J. Pathol. 184, 2045–2055.

- Ehrlich RI, Adams S, Baatjies R, Jeebhay MF. 2011. Chronic airflow obstruction and respiratory symptoms following tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1-5.
- Feldman C., Theron AJ., Cholo MC., Anderson R., 2024. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Tuberculosis in Adults: Epidemiology and Aspects of Disease Pathogenesis. *Pathogens* 13, 1–16.
- Flynn JL., Gideon HP., Mattila JT., Lin P, 2015. Immunology studies in non-human primate models of tuberculosis. *Immunol. Rev.* 264, 60–73.
- Ganong WF. 2008. *Respiration: Review of Medical Physiology*. Edisi 22. EGC. Jakarta. 707 hlm.
- Ghofraniha, L., Sani ZD., Vakilian F., Khajedalooyi M., & Arabshahi ZJ. 2015. The six minute walking test (6MWT) for the evaluation of pulmonary diseases. *Journal of Cardiothoracic Medicine*, 284-287.
- Gold WM. and Koth LL. 2016. *Pulmonary function testing*. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 407 hlm.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021. [cited 2022 Feb 22]. Available from : URL : <http://www.goldcopd.org>
- Gupta K., Gupta R., Atreja A., Verma M., Vishvkarma S., 2009. Tuberculosis and nutrition. *Lung India* 26, 9.
- Guyton and Hall. 2014. *Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. In Elsevier, Singapore. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-5452-8.00020-2>
- Hui CK., and Chung KF. 2011. *Indacaterol: pharmacologic profile, efficacy and safety in the treatment of adults with COPD*. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 5(1) 9-16.
- Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. 2000. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax*. 55:32-38
- Holland AE., Spruit MA., Troosters T., Puhan MA., Pepin V., Saey D. and Singh SJ. 2014. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal*. 44(6):1428-1446.

- Hsu D., Irfan M., Jabeen K., Iqbal N., Hasan R., Migliori GB., Zumla A., Visca D., Centis R., Tiberi S., 2020. Post tuberculosis treatment infectious complications. *Int. J. Infect. Dis.* 92, S41–S45.
- Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. 2009. Approaches to interpreting pulmonary function tests. 3rd ed. New york: Lippincott Williams & Wilkins. 129-46.
- Irawati A. 2013. Kejadian Sindrom Obstruksi Pasca Tuberkulosis di RSUD Soedarso Pontianak Periode 1 Januari 31 Desember 2010. Universitas Tanjungpura. Tanjungpura.
- Jarvis B. and Faulds D. 1999. *Inhaled fluticasone propionate*. *Drugs.* 57(5) 769-803.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2021. Dashboard TB - TBC Indonesia, TB Indonesia.
- Khan R., Malik NI., Razaque A., 2020. Imaging of Pulmonary Post-Tuberculosis Sequelae. *Pakistan J. Med. Sci.* 36, S75.
- Kim HY., Song KS., Goo JM., Lee JS., Lee KS., & Lim TH. 2001. Thoracic sequelae and complications of tuberculosis. *Radiographics.* 21(4) 839-858.
- Kim TH., Rhee CK., & Oh YM. 2019. Factors associated with indacaterol response in tuberculosis-destroyed lung with airflow limitation. *Tuberculosis and respiratory diseases.* 82(1) 35-41.
- Kim C.J., Yoon HK., Park MJ., Yoo KH., Jung KS., Park JW., et al., 2017. Inhaled indacaterol for the treatment of COPD patients with destroyed lung by tuberculosis and moderate-to-severe airflow limitation: results from the randomized INFINITY study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 12, 1589–1596.
- Kirby S., Falcoz C., Daniel MJ., Milleri S., Squassante L., Ziviani L., & Ventresca GP. 2001. *Salmeterol and fluticasone propionate given as a combination*. *European journal of clinical pharmacology.* 56(11) 781-791.
- Ko JM., Kim KJ., Park SH., Park HJ., 2013. Bronchiectasis in active tuberculosis. *Acta radiol.* 54, 412–417.
- Koopmans JG., Lutter R., Jansen HM., & van der Zee JS. 2006. *Adding salmeterol to an inhaled corticosteroid: long term effects on bronchial inflammation in asthma*. *Thorax.* 61(4) 306-313.

- Kumar V., Abbas AK., Fausto N., Aster JC., 2010. Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease, 8th Edition. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 69, 214–214.
- Lewinsohn DM., Leonard MK., LoBue PA., Cohn DL., Daley CL., Desmond E. & Woods GL. 2017. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. Clinical Infectious Diseases. 64(2) 1-33.
- Lin JL., Xu JF., Qu JM., 2016. Bronchiectasis in China. Ann. Am. Thorac. Soc. 13, 609–616.
- Maina S., 2014. Gambaran radiologi toraks pasien pascatuberkulosis paru dan faktor faktor yang berhubungan di Provinsi Nusa Tenggara Timur = Chest radiologic findings of post pulmonary tuberculosis patients and associated factors in East Nusa Tenggara Province.
- Manji M., Shayo G., Mamuya S., Mpembeni R., Jusabani A., Mugusi F., 2016. Lung functions among patients with pulmonary tuberculosis in Dar es Salaam - A cross-sectional study. BMC Pulm. Med. 16, 1–9.
- Martino MD, Lodi L., Galli L., Chiappini E., 2019. Immune respon to Mycobacterium Tuberculosis : A Narative Review.
- McKeage K. & Keam SJ. 2009. *Salmeterol/fluticasone propionate*. Drugs. 69(13) 1799-1828.
- Meghji J., Simpson H., Squire SB., Mortimer K., 2016. A systematic review of the prevalence and pattern of imaging defined post-TB lung disease. PLoS One 11.
- Menezes AMB., Hallal PC., Perez PR., Jardim JRB., Muiño A., Lopez MV. & Victora CG. 2007. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. European Respiratory Journal. 30(6) 1180-1185.
- Menon B., Nima G., Dogra V., Jha S., 2015. Evaluation of the radiological sequelae after treatment completion in new cases of pulmonary, pleural, and mediastinal tuberculosis. Lung India 32, 241–245.
- Muñoz TM., Rendon A., Centis R., D'Ambrosio L., Fuentes Z., Torres DC. & Migliori GB. 2016. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following

- successful chemotherapy for tuberculosis?. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 42(5) 374-385.
- Naline E., Trifilieff A., Fairhurst RA., Advenier C., & Molimard M. 2007. *Effect of indacaterol, a novel long-acting β 2-agonist, on isolated human bronchi*. *European Respiratory Journal*. 29(3) 575-581.
- Nasution R., Medison I., Herman D., Basyar M., 2018. Pengaruh tiotropium pada pasien bekas TB Paru dengan kelainan obstruksi terhadap fungsi paru dan kualitas hidup. *J. Respirologi Indones*. 38, 203–9.
- Notoatmodjo. 2012. *Metode penelitian kesehatan*. Jakarta : Rineka Cipta.
- Palmqvist M., Arvidsson P., Beckman O., Peterson S., & Lötvall J. 2001. *Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers*. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 14(1) 29-34.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2021. *Guideline Tuberkulosis PDPI 2021*. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 001:1–78.
- Powers M., Sanchez TR., Welty TK., Cole SA., Oelsner EC., Yeh F. & Navas AA. 2020. Lung Function and Respiratory Symptoms after Tuberculosis in an American Indian Population. *Annals of the American Thoracic Society*. 17(1) 38-48.
- Prabhakar RP, Nageswar RG, Bhanu B, Ramakrishna R, Venu M. 2014. A clinical study of post-tubercular bronchiectasis. *IJOMAS*. 2(1):1-5.
- Pradipta SG., Suryadinata H., Setiawan S., 2017. Pulmonary Function of Tuberculosis Patients in Medication at Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung 2013–2014. *Althea Med. J*. 4, 402–406.
- Pratama R. 2019. Perbedaan Nilai VEP1 dan KVP pada Pasien Pasca Tuberkulosis Paru dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di Medan. Universitas Sumatera Utara. Medan.
- Price SA., & Wilson LM. 2005. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. In Patofisiologi. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.4.2595>.
- Raherison C, Girodet PO. 2009. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev*. 18114:213-221.
- Rajasekharan S, Vallinayagi V, Jeyaganesh D. 1999. Unilateral lung destruction: a computed tomographic evaluation. *Ind J Tub*. 46:183.

- Ralph AP., Kenangalem E., Waramori G., Pontororing GJ., Sandjaja, Tjitra E., Maguire GP., Kelly PM., Anstey NM., 2013. High morbidity during treatment and residual pulmonary disability in pulmonary tuberculosis: Under-recognised phenomena. PLoS One 8.
- Ravimohan S., Kornfeld H., Weissman D., Bisson GP., 2018. Tuberculosis and lung damage: From epidemiology to pathophysiology. Eur. Respir. Rev. 27.
- Rhee CK., Yoo KH., Lee JH., Park MJ., Kim WJ., Park YB., et al., 2013. Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 17.
- Robert E, Hyatt, Scanlon PD., Nakamura M., 2014. Interpretation of Pulmonary Function Tests - A practical Guide, Mayo Fondation for Medical Education and Research.
- Ryu YJ, Lee JH, Chun EM, Chang JH, Shim SS. 2011. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with tuberculous destroyed lung. Int J tuberc Lung Dis.15(2):246-50
- Sayers I., Hawley J., Stewart CE., Billington CK., Henry A., Leighton-Davies JR. and Hall IP. 2009. *Pharmacogenetic characterization of indacaterol, a novel β_2 -adrenoceptor agonist*. British journal of pharmacology. 158(1) 277-286.
- Seifert M., Aung HT., Besler N., Harris V., Mar TT., Colman RE., et al., 2021. Age and sex distribution of Mycobacterium tuberculosis infection and rifampicin resistance in Myanmar as detected by Xpert MTB/RIF. BMC Infect. Dis. 21, 1–8.
- Shanmugasundaram K., Talwar A., Madan K., Bade G., 2022. Pulmonary Functions and Inflammatory Biomarkers in Post-Pulmonary Tuberculosis Sequelae. Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). 85, 175.
- Seo W., Kim HW., Kim JS., & Min J. 2024. Long term management of people with post-tuberculosis lung disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 39(1), 7.
- Septia N., Wungouw H., & Doda V. 2016. Hubungan merokok dengan saturasi oksigen pada pegawai di fakultas kedokteran universitas Sam Ratulangi Manado. eBiomedik, 4(2).

- Sherwood L. 2014. Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem (Introduction to Human Physiologi). Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Spruit MA., Singh SJ., Garvey C., Zu WR., Nici L., Rochester C., et al., 2013. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 188.
- Stek C., Allwood B., Walker NF., Wilkinson RJ., Lynen L., Meintjes G., 2018. The Immune Mechanisms of Lung Parenchymal Damage in Tuberculosis and the Role of Host-Directed Therapy. *Front. Microbiol.* 9, 1–16.
- Sturton RG., Trifilieff A., Nicholson AG., & Barnes PJ. 2008. *Pharmacological characterization of indacaterol, a novel once daily inhaled β_2 adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices.* *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 324(1) 270-275.
- Trooster T., Vilaro J., Rabinovich R., Casas A., Barbera J., Rodriguez RR., et al. 2002. Physiological responses to the 6 min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiration Journal*, 564-569.
- WHO, 2021. Global tuberculosis report. *Glob. tuberculosis Rep.*
- Willcox PA, Ferguson AD. 1989. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med.* 83:195-98.
- Yum HK., Park IN., 2014. Effect of Inhaled Tiotropium on Spirometric Parameters in Patients with Tuberculous Destroyed Lung. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* 77, 167–171.
- Yunus F. 2022. Panduan Pemeriksaan spirometri. Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta.
- Zubair SM., Ali MG., Irfan M., 2021. Post tuberculosis radiological sequelae in patients treated for pulmonary and pleural tuberculosis at a tertiary center in Pakistan. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 92.