

JURNAL PENELITIAN KESMASY	VOL. 1 NO. 2	EDITION: NOVEMBER 2018 – APRIL 2019
	http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPKSY	
RECEIVED: 12 Desember 2018	REVISED: 18 FEBRUARI 2019	ACCEPTED: 18 MARET 2019

PENGARUH PEMBERIAN INHALASI KOMBINASI SALMETEROL/FLUTIKASON PROPIONAT TERHADAP KUALITAS HIDUP PENDERITA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KNONIK STABIL

Refi Sulistiasari
Universitas Islam Sumatera Utara, Jl. STM No. 77, Medan
refi.sulistiasari@fk.uisu.ac.id

Abstrak

It is known that inflammation is the underlying cause of COPD, and this affects to quality of life of the patient. Provision of inhaled therapy combination of LABA and corticosteroids is one of therapy in pharmacology of stable PPOK patients. The aim of this study was to know the benefits of inhalation of 50 µg / fluticasone propionate 500 µg inhibition in stable COPD patients. The research design is clinical trial. The study was conducted for 3 months and was performed on 26 stable COPD patients divided into two groups: 15 patients for the treatment group and 15 patients for the control group. After the measurements were obtained, there was a significant difference in the quality of life as measured by St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ($p = 0.001$) and COPD Assessment Test (CAT) (0.001) measurements were made twice on the first and thirtieth days.

Keywords: stable COPD, salmeterol 50 µg / fluticasone propionate 500 µg, SGRQ, CAT

1. PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Konik (PPOK) adalah penyakit yang ditandai dengan hambatan udara di saluran napas yang bersifat *progresif non irreversible* atau *reversible partial* dan berhubungan dengan inhalasi gas/partikel berbahaya (PDPI, 2004). Prevalensi dan mobiditas serta mortalitas PPOK semakin meningkat di seluruh dunia (D'urzo dkk, 2001). Penelitian *COPD Working Group* tahun 2002 di 12 negara Asia Pasifik menunjukkan estimasi prevalensi PPOK di Indonesia sebesar 5,6%. Tujuan penatalaksanaan PPOK adalah mengurangi eksaserbasi berulang dan gejala klinis, meningkatkan fungsi paru optimal baik untuk jangka pendek maupun jangka panjang, memperbaiki aktivitas sehari-hari serta meningkatkan kualitas hidup. Kualitas hidup dapat dinilai dengan pengisian kuesioner tentang penyakit yang mempengaruhi kehidupannya. Beberapa kuesioner yang dipakai bagi pasien PPOK adalah *Chronic Respiratory Diseases Questionnaire* (CRDQ)

dari Guyat dkk dan *St George's Respiratory Questionnaire* (Partodimulyo dkk, 2006).

Terapi farmakologi merupakan bagian yang sangat penting dalam pelaksanaan PPOK. Tetapi perlu dicatat bahwa tidak ada satupun obat-obatan yang memperlihatkan penyembuhan secara keseluruhan. Oleh karena itu rasionalisasi penggunaan obat-obatan adalah untuk mengurangi simptom dan meningkatkan kualitas hidup (Anthonisen, 2002). Pedoman GOLD tentang pelaksanaan PPOK merekomendasikan terapi farmakologi yang disesuaikan dengan derajat PPOK dimana digunakan satu atau lebih bronkodilator pada pasien PPOK derajat sedang dan penambahan inhalasi kortikosteroid pada pasien PPOK derajat berat. Bronkodilator kerja panjang seperti tiotropium, salmeterol, atau formoterol lebih direkomendasikan dibandingkan bronkodilator kerja singkat seperti salbutamol dan ipatropium, dan memperbaiki simptom pada pasien diberbagai uji klinis. Sementara

JURNAL PENELITIAN KESMASY	VOL. 1 NO. 2	EDITION: NOVEMBER 2018 – APRIL 2019
	http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPKSY	
RECEIVED: 12 Desember 2018	REVISED: 18 FEBRUARI 2019	ACCEPTED: 18 MARET 2019

bronkodilator kerja singkat direkomendasikan sebagai terapi mengatasi simptom dengan dasar seperlunya yaitu pada keadaan eksaserbasi pasien PPOK. Penelitian yang dilakukan oleh Mahler dkk yang membandingkan pemberian salmeterol (50 μ g)/ flutikason propionat (500 μ g) sebanyak dua kali hisapan dalam sehari pada pasien PPOK dibandingkan plasebo mendapatkan peningkatan faal paru dibandingkan kelompok plasebo (Rabe dkk, 2008). Calverley dkk yang melakukan penelitian yang membandingkan salmeterol 50 μ g plus flutikason propionat 500 μ g dua kali sehari mendapatkan peningkatan kualitas hidup dengan menggunakan SGRQ pada kelompok perlakuan (Groneberg, 2007). Penelitian yang dilakukan oleh Nicola dkk dijumpai penggunaan inhalasi salmeterol plus flutikason propionat dua kali sehari selama 24 minggu pada pasien PPOK memberikan perbaikan klinis dan peningkatan kualitas hidup yang signifikan dibandingkan pemberian salmeterol atau flutikason propionat secara terpisah. Hal ini mengindikasikan bahwa pengobatan terhadap inflamasi dan bronkokonstriksi yang berkaitan dengan PPOK akan memberikan perbaikan secara klinis (Rabe dkk, 2008; Hanania dkk, 2003; Rodrigo dkk, 2008).

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis acak terkontrol tersamar ganda. Penelitian dilakukan di RS PTPN II Tembakau Deli Medan dan RS PTPN II Bangkatan Binjai selama 3 bulan. Populasi dan sampel penelitian adalah penderita PPOK stabil derajat II-III menurut GOLD 2009 (sedang dan berat) yang berobat jalan dengan uji spirometri VEP₁ / KVP kurang dari 70% dan VEP₁ diantara 30-80% yang dipilih secara acak. Perkiraan sampel dihitung menurut rumus (Dahlan MS, 2008)

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 SD^2}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2}$$

Dimana Z α adalah nilai baku dari tabel Z yang besarnya tergantung dari nilai α yang ditentukan, nilai Z α yaitu 1,96

Z β adalah nilai baku dari tabel Z yang besarnya tergantung dari dari nilai β yang ditentukan yaitu β adalah 1,036 SD adalah simpang baku faal paru yang mendapatkan terapi salmeterol/ flutikason propionat (Rabe dkk, 2008) yaitu 0,48 X₁– X₂ adalah beda rata-rata yang bermakna yaitu 0,4

Dari perhitungan diatas besar sampel masing-masing kelompok adalah 12,93 yang dibulatkan menjadi 13 pasien dengan kriteria:

Kriteria inklusi :

- Umur minimal 40 tahun
- PPOK derajat sedang – berat : VEP₁ / KVP kurang dari 70% dan VEP₁ antara 30-80%
- Memiliki riwayat merokok
- Tidak menggunakan kortikosteroid sistemik dalam 4 minggu sebelum penelitian
- Mampu menggunakan terapi inhalasi dengan diskus inhaler
- Bersedia mengikuti penelitian dengan benar dan menandatangani surat persetujuan

Kriteria eksklusi :

- Memiliki penyakit lain selain PPOK seperti rinitis, atopi, insufisiensi renal
- Menggunakan oksigen terapi jangka panjang (lebih dari 12 jam setiap harinya)
- PPOK dalam keadaan eksaserbasi
- Penggunaan bronkodilator kerja panjang 4 minggu sebelum penelitian

Pengukuran aliran udara dan volume paru selama manuver ekspirasi paksa setelah inspirasi penuh dengan menggunakan spirometer. Yang diukur adalah VEP₁ : Volume Ekspirasi Paksa per 1 detik dan KVP : Kapasitas Vital Paksa yaitu udara yang dapat dikeluarkan maksimal setelah inspirasi maksial secara cepat dan paksa.

Untuk mengukur kualitas hidup penderita saluran napas kronik yang terdiri dari 76 butir pertanyaan yang terbagi atas 3 komponen yaitu :

JURNAL PENELITIAN KESMASY	VOL. 1 NO. 2	EDITION: NOVEMBER 2018 – APRIL 2019
	http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPKSY	
RECEIVED: 12 Desember 2018	REVISED: 18 FEBRUARI 2019	ACCEPTED: 18 MARET 2019

- Gejala penyakit saluran napas dan beratnya
- Aktivitas yang menyebabkan sesak napas
- Dampak sosial dan psikologis

Instrument untuk mengukur status kesehatan pasien PPOK, terdiri dari 8 pertanyaan dengan bobot antara 0 – 5. Jumlah keseluruhan skor maksimum 40.

Salmeterol adalah bronkodilator golongan β_2 -agonis kerja panjang dengan dosis 50 μ g tiap hisapan. Flutikason propionat adalah kortikosteroid inhalasi dengan dosis 500 μ g tiap hisapan. Kombinasi keduanya dalam bentuk diskus inhaler 2 hisapan pagi dan malam.

Cara kerja penelitian yaitu dengan memilih pasien yang masuk dalam kriteria inklusi untuk dikelompokkan secara randomisasi sederhana yaitu dengan pencabutan nama dari dalam amplop secara acak untuk kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Kelompok perlakuan mendapatkan inhalasi kombinasi salmeterol (50 μ g) / flutikason propionat (500 μ g) dalam bentuk diskus inhaler, sedangkan kelompok kontrol mendapatkan inhalasi plasebo dalam bentuk diskus inhaler yang berbentuk sama persis dengan yang berisi obat. Kedua kelompok melakukan inhalasi diskus inhaler

dua kali sehari pagi dan malam. Baik obat maupun plasebo diberikan selama satu bulan (30 hari). Pengukuran berupa uji spirometri, pengisian SGRQ dan CAT dilakukan pada awal penelitian sebagai data dasar. Data diukur ulang pada hari kelimabelas dan hari ketigapuluh. Data kemudian dikumpul untuk dilakukan analisa statistik dengan uji Wilcoxon.

3. HASIL PENELITIAN

Jumlah keseluruhan subyek penelitian 26 orang pasien yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Jenis kelamin seluruh subyek penelitian laki-laki. Rerata umur kelompok perlakuan 68,38 tahun dan rerata kelompok kontrol 64,13 tahun. Lama merokok kelompok perlakuan 21,92 tahun dan lama merokok kelompok kontrol 20,77 tahun. Rerata rokok yang dihisap selama setahun kelompok perlakuan 437,23 batang dan pada kelompok kontrol 435,68 batang. Rerata lama menderita PPOK kelompok perlakuan 9,38 tahun dan kelompok kontrol 11 tahun. Rerata derajat PPOK kelompok perlakuan 3,08 dan kelompok kontrol 3,08 sebagaimana ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Sebaran umur, lama merokok, jumlah rokok, lama menderita PPOK dan derajat PPOK subyek penelitian

Variabel Penelitian	Perlakuan n =13	Kontrol n =13	p*
	x \pm SD	x \pm SD	
Umur (tahun)	68,38 \pm 8,471	64,15 \pm 8,275	0,210
Lama merokok (tahun)	21,92 \pm 5,604	20,77 \pm 5,341	0,596
Jumlah rokok (batang)	437,23 \pm 140,411	435,69 \pm 130,908	0,977
Lama menderita PPOK (tahun)	9,38 \pm 5,679	11 \pm 6,137	0,493
Derajat PPOK	3,15 \pm 0,376	3,08 \pm 0,494	0,659

* uji t berpasangan

Rerata derajat sesak napas awal dengan menggunakan derajat MRC pada kelompok perlakuan 3,46 sedangkan pada kelompok kontrol 3,38. Kualitas hidup awal dengan menggunakan SGRQ pada kelompok perlakuan 43,326 sedangkan pada kelompok

kontrol 43,309. Kualitas hidup awal dengan menggunakan CAT pada kelompok perlakuan 24,92 sedangkan pada kelompok kontrol 22,85. Faal paru awal pada kelompok perlakuan VEP₁ 892,31 ml dan pada kelompok kontrol VEP₁ 1075,77 ml.

Tabel 2. Nilai dasar VEP₁, SGRQ, CAT, dan skala sesak MRC

Data dasar	Perlakuan	Kontrol	p*
	N = 13	N= 13	
	x ± SD	x ± SD	
VEP ₁	892,31 ± 279,468	1075,77 ± 293,413	0,116
SGRQ	43,3262 ± 6,67	43,3092 ± 270,023	0,995
CAT	24,92 ± 5,664	22,85 ± 2,428	0,239
Derajat sesak MRC	3,46 ± 66,574	3,38 ± 0,506	0,705

* uji t berpasangan

Pada tabel 3 didapat perubahan nilai pada hari ke-30. Rerata kualitas hidup akhir dengan SGRQ pada kelompok perlakuan 26,18 sedangkan pada kelompok kontrol 43,468. Rerata kualitas hidup akhir dengan CAT pada kelompok perlakuan pada hari ke-30 yaitu 15,69 dan pada kelompok kontrol 22,69. Faal

paru pada hari ke-30 dengan indikator VEP₁ pada kelompok perlakuan 1141,54 ml dan pada kelompok kontrol 1105,08 ml. Derajat sesak pada hari ke-30 dengan menggunakan MRC pada kelompok perlakuan 2,31 dan pada kelompok kontrol 3,46.

Tabel 3. Nilai hari ke-30 dari VEP₁, SGRQ, CAT, dan skala sesak MRC

Data dasar	Perlakuan	Kontrol	p*
	N = 13	N= 13	
	x ± SD	x ± SD	
VEP ₁	1141±339,285	1105,08±349,034	0,143
SGRQ	26,18 ± 7,313	43,468 ± 7,443	0,001
CAT	15,69 ± 4,922	3,46 ± 0,519	0,001
Derajat sesak MRC	300,62 ± 69,028	264,46 ± 94,394	0,276

* uji t berpasangan

Rerata perubahan SGRQ hari ke-1 dengan hari ke-30 pada kelompok perlakuan 17,146 dan pada kelompok kontrol -0,158. Perubahan CAT hari ke-1 dengan hari ke-30 pada kelompok perlakuan 9,231 dan pada kelompok kontrol 0,154. Rerata perubahan VEP₁ hari ke-1

dengan hari ke-30 pada kelompok perlakuan - 249,387 dan pada kelompok kontrol -29,308. Rerata perubahan derajat sesak dengan menggunakan MRC pada hari ke-1 dengan hari ke-30 pada kelompok perlakuan 1,154 dan pada kelompok kontrol -0,077 (Tabel 4).

Tabel 4. Perubahan nilai hari ke-1 dengan hari ke-30 dari VEP₁, SGRQ, CAT, dan skala sesak MRC

Data dasar	Perlakuan	p*	Kontrol	p*
	N = 13		N= 13	
	x ± SD		x ± SD	
VEP ₁	-428,846 ± 195,343	0,001	-29,308 ± 102,407	0,322
SGRQ	17,146 ± 3,498	0,001	-0,158 ± 2,205	0,800
CAT	9,231 ± 2,833	0,001	0,154 ± 0,801	0,502
Derajat sesak MRC	1,154 ± 0,376	0,001	-0,077 ± 0,494	0,584

* uji t berpasangan

JURNAL PENELITIAN KESMASY	VOL. 1 NO. 2	EDITION: NOVEMBER 2018 – APRIL 2019
	http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPKSY	
RECEIVED: 12 Desember 2018	REVISED: 18 FEBRUARI 2019	ACCEPTED: 18 MARET 2019

4. PEMBAHASAN

Pada penelitian ini semua subyek penelitian berjenis kelamin laki-laki. Penelitian Yunus dkk di R.S. Persahabatan mendapatkan subyek penelitian berjenis kelamin laki-laki 92,8% dibandingkan berjenis kelamin perempuan 7,2%. Berdasarkan data ini menggambarkan pasien PPOK lebih banyak pada jenis kelamin laki-laki. Hal ini mungkin disebabkan kebiasaan merokok yang tinggi dikalangan laki-laki. Sebaran rerata umur subyek penelitian pada kelompok perlakuan 68,38 tahun dan pada kelompok kontrol 64,15 tahun. Umumnya Umur penderita PPOK yang berobat di poli paru adalah berkisar antara 43-78 tahun dengan umur terbanyak berusia lebih dari 65 tahun yaitu 58,1% (Fajrin & Yofi, 2015). Berdasarkan data ini ditemukan bahwa umur penderita PPOK diatas 45 tahun. Derajat PPOK pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol tidak dijumpai perbedaan bermakna yaitu rerata pada derajat 3. Hal ini sejalan dengan penelitian Ario dkk di RS Persahabatan bahwa seluruh subyek penelitiannya memiliki derajat 3 atau derajat berat (Partodimulyo dkk, 2006).

Resiko PPOK meningkat sejalan dengan pertambahan usia dan paparan yang terakumulasi terhadap partikel-partikel dan gas. Oleh karena itu prevalensi PPOK tergantung pada umur (Ito & Barne, 2009). PPOK merupakan penyakit dengan karakteristik inflamasi obstruksi jalan napas dengan progresif kronik. Penggunaan terapi kombinasi termasuk LABA seperti salmeterol dengan flutikason propionat dapat mengurangi obstruksi aliran udara dan meningkatkan status kesehatan pasien PPOK.

Prevalensi PPOK derajat sedang (VEP1/KVP kurang dari 0.7 dan VEP1 kurang dari 80% prediksi) sebanyak 7.2% pada umur 45-54 tahun, 14% diantara umur 55 dan 64 tahun, 20.7% pada umur 65-74 tahun dan 22.9% pada umur 75 tahun atau lebih. setelah meningkat pada masa anak-anak sampai umur 18 u 25 tahun, kemudian menurun 31 ml per tahun (Oldham, 1987; Lubis dkk, 2014).

Setelah 24 minggu pengobatan rerata peningkatan VEP₁ adalah 180 ml, lebih tinggi 65 ml pada kelompok kelompok pemberian inhalasi kombinasi salmeterol/flutikason dibandingkan kelompok plasebo.³⁵

penelitian Hanania dkk yang membandingkan pemberian kombinasi salmeterol/flutikason dibandingkan pemberian secara tunggal pada pasien PPOK stabil dan melakukan evaluasi 4 minggu kemudian mendapatkan peningkatan VEP₁ (281 ml) dibandingkan flutikason propionat tunggal (147 ml), salmeterol tunggal (200 ml), dan plasebo (58 ml) (Hanania dkk, 2003). Pada penelitian ini dilakukan pengukuran terhadap kualitas hidup pasien PPOK dengan menggunakan SGRQ. Nilai yang tinggi mengindikasikan kualitas hidup yang rendah. Perubahan SGRQ pada kelompok yang diberikan kombinasi salmeterol/flutikason sebesar 9.67 U lebih rendah setelah pemberian selama 24 minggu. Perubahan SGRQ sebesar 2,24 U lebih rendah dari nilai awal (peningkatan kualitas hidup) pada kelompok yang diberi kombinasi flutikason propionat (Groneberg, 2007). Derajat sesak pada kelompok yang mendapat kombinasi salmeterol/flutikason akan menurunkan derajat sesak napas (Vetsbo, 2005).

5. KESIMPULAN

1. Terjadi peningkatan kualitas hidup pada penderita PPOK stabil derajat sedang sampai berat yang diukur dengan SGRQ dan CAT dibandingkan kelompok plasebo berbeda bermakna secara statistik (p=0,001).
2. Terjadi peningkatan nilai faal paru VEP₁ (ml) pada kelompok perlakuan yang bermakna secara statistik (p=0,001)
3. Terjadi penurunan derajat sesak pada pasien kelompok perlakuan dengan menggunakan MRC dan didapat penurunan derajat sesak napas yang bermakna secara statistik (p=0,001).

DAFTAR PUSTAKA

- Anthonisen N, & Boule M. 2002. Pharmacologic management Of stable COPD. In Bourbeau J, Nauld D, Boricki E, eds. Comprehensive management of COPD. London : BC Decker
- D'urzo AD, de Salvo MC, Ramierez-Rivera A, almeida J, Sichletidis L, Papatz G et al. 2001. In patients with COPD, treatment with combination of Formoterol and

JURNAL PENELITIAN KESMASY	VOL. 1 NO. 2	EDITION: NOVEMBER 2018 – APRIL 2019
	http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPKSY	
RECEIVED: 12 Desember 2018	REVISED: 18 FEBRUARI 2019	ACCEPTED: 18 MARET 2019

- Ipratropium is more effective than a combination of Salbutamol and Ipratropium, a 3-week, Randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest*;119:1347-1356
- Fajrin, O. & Yofi, I. 2015. Gambaran Status Gizi Dan Fungsi Paru Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil Di Poli Paru RSUD Arifin Achmad. *Jom FK Vol. 2 (2)*.
- Groneberg F, Fischer A, Welte T. 2007. Fixed combination therapies in COPD-effect on quality life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*;2(4):551-557
- Hanania NC, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis et al. 2003. the efficacy and safety of fluticasone propionate (250 mg)/salmeterol (50mg) combined in the diskus inhaler for treatment of COPD. *Chest*;124:834-843
- Lubis, F.H., Pandia, P., & Tarigan, A.P. 2014. Pengaruh rehabilitasi paru terhadap *MVV* dan *VEP1* terhadap pasien penyakit paru obstruktif kronik stabil di RSUP H. Adam Malik Medan. *Majalah Kedokteran Nusantara*, vol. 47.
- Oldham P.D. 1987. Decline of FEV1. *Thorax*, Vol. 42:161-164.
- Partodimulyo AP, Mangunnegoro H, Yunus F, Hartono S. 2006. Penilaian kualiti hidup dengan menggunakan ST George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) pada penderita PPOK yang mendapat pengobatan agonis β_2 dibandingkan dengan kombinasi β_2 + antikolinergik. *J Respir Indo*; 26:11-18
- Rabe KF, timmer W, Sagkriotis A, Viel K. 2008. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest*;134 :255-262
- Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodri'gues-Roisin R. 2008. Safety of Long-acting β_2 -agonist in stable COPD. *Chest*; 133:1079-1087
- Vetsbo J, Pauwels R, Anderson JA, Jones P, Calverley P. 2005. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*; 60:301-304