

Pengaruh Ekstrak Kulit Manggis Terhadap Perbaikan Klinis, Kadar Interleukin-6 dan Malondialdehyde Plasma Pasien PPOK Eksaserbasi Akut

Khilyatul Baroroh, Suradi, Ana Rima

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, RSUD dr. Moewardi, Surakarta
Pascasarjana Minat Kedokteran Keluarga Biomedik
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, RSUD dr. Moewardi, Surakarta

Abstrak

Latar belakang: Amplifikasi inflamasi saat eksaserbasi meningkatkan mediator inflamasi dan stres oksidatif di saluran napas, paru, dan sirkulasi sistemik yang ditandai dengan peningkatan kadar interleukin (IL)-6 dan Malondialdehyde (MDA) plasma, serta mengakibatkan perburukan gejala klinis. Xanthone dalam kulit manggis memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan, berpotensi sebagai obat tambahan pada penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) eksaserbasi.

Metode: Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh ekstrak kulit manggis terhadap perbaikan klinis, kadar IL-6 dan MDA plasma pasien PPOK eksaserbasi akut. Uji klinis eksperimental dengan pretest and posttest design ini dilakukan terhadap 34 pasien PPOK eksaserbasi di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RS Paru Dr. Ario Wirawan Salatiga bulan April-Mei 2016. Sampel diambil secara consecutive sampling, dibagi secara random double blind dalam kelompok perlakuan (n=17) mendapat tambahan ekstrak kulit manggis 2x1100mg/hari selama dirawat dan kelompok kontrol (n=17) mendapat plasebo. Perbaikan klinis diukur dalam skor COPD assessment test (CAT) dan lama rawat. Skor CAT, kadar IL-6 dan MDA plasma diukur saat masuk dan saat kriteria pemulangan terpenuhi. Lama rawat inap berdasarkan jumlah hari perawatan di RS.

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna ($p=0,011$) penurunan kadar IL-6 kelompok perlakuan ($-2,17 \pm 3,46$ pg/ml) dibanding kontrol ($+1,67 \pm 6,81$ pg/ml). Tidak terdapat perbedaan bermakna pada lama rawat ($p=0,34$) kelompok perlakuan ($4,12 \pm 1,54$ hari) dibanding kontrol ($5,24 \pm 2,49$ hari), penurunan skor CAT ($p=0,252$) kelompok perlakuan ($-19,18 \pm 3,96$) dibanding kontrol ($-18,24 \pm 2,75$), dan peningkatan kadar MDA ($p=0,986$) kelompok perlakuan ($+0,03 \pm 0,36$ μmol/L) dibanding kontrol ($+0,35 \pm 1,58$ μmol/L).

Kesimpulan: Penambahan ekstrak kulit manggis 2x1100mg/hari selama rawat inap menurunkan signifikan kadar IL-6 plasma, namun tidak signifikan dalam menurunkan skor CAT, memendekkan lama rawat inap, dan meredam kenaikan MDA plasma. (*J Respir Indo. 2018; 38: 164-72*)

Kata kunci: Ekstrak kulit manggis, PPOK eksaserbasi akut, perbaikan klinis, IL-6 plasma, MDA plasma.

Effects of Mangosteen Pericarp Extract to Clinical Improvements, The Plasma Level of IL-6 and Malondialdehyde in Acute Exacerbation of COPD Patients

Abstract

Background: Amplification of inflammation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) increases inflammatory mediators and oxidative stress in the airways, pulmonary and systemic circulation that are characterized by increased plasma level of IL-6 and MDA, resulting in worsening of clinical symptoms. Xanthones in mangosteen pericarp have anti-inflammatory and antioxidant effects, potentially as an adjunctive therapy in acute exacerbations of COPD.

Methods: The aim of this study was to determine the effect of mangosteen pericarp extract to clinical improvements, plasma level of IL-6 and MDA of acute exacerbation COPD patients. A clinical trial of experimental with pretest and posttest was conducted on 34 acute exacerbation of COPD patients in Dr. Moewardi Hospital Surakarta and Dr. Ario Wirawan Lung Hospital Salatiga from April until May 2016. The sample was taken by consecutive sampling. Subjects were divided by randomized double blind technique into the treatment group (n=17) received mangosteen pericarp extract 2x1100mg/day and control group (n = 17) received placebo. Clinical improvements were measured in CAT score and length of stay. CAT score, plasma level of IL-6 and MDA were measured on admission and at discharge. Length of stay based on the number of days of care in hospitals.

Results: There was significant difference ($p=0,011$) towards decreased of IL-6 plasma level between treatment group ($-2,17 \pm 3,46$ pg/mL) and control group ($+1,67 \pm 6,81$ pg/mL). There were no significant difference towards decreased of length of stay ($p=0,34$) between treatment group ($4,12 \pm 1,54$ days) and control group ($5,24 \pm 2,49$ days), towards decreased of CAT score ($p=0,252$) between treatment group ($-19,18 \pm 3,96$) and control group ($-18,24 \pm 2,75$), and towards decreased of MDA plasma level ($p=0,986$) between treatment group ($+0,03 \pm 0,36$ μmol/L) and control group ($+0,35 \pm 1,58$).

Conclusions: The addition of mangosteen pericarp extract 2x1100mg/day during hospitalization was significantly lowered plasma levels of IL-6, but were not significant in lowering the CAT score, shortening the length of stay, and reducing the increase in plasma level of MDA. (*J Respir Indo. 2018; 38: 164-72*)

Keywords: mangosteen pericarp extract, acute exacerbation of COPD, clinical improvements, plasma level of IL-6, plasma level of MDA

Korespondensi: Khilyatul Baroroh

Email: khilyatul23@gmail.com; **Telp.** (0271) 634634 ps. 509 / (0271) 639248

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) eksaserbasi adalah kondisi akut ditandai perburukan gejala respirasi dibandingkan biasanya sehingga memerlukan perubahan intervensi pengobatan.¹ Data kematian di rumah sakit karena PPOK eksaserbasi diperkirakan 4-30%.² Penyebab eksaserbasi paling sering adalah infeksi saluran napas karena virus atau bakteri.¹ Infeksi dan polutan menyebabkan amplifikasi inflamasi pada saluran napas, paru dan sirkulasi sistemik yang ditandai peningkatan bermakna sel-sel inflamasi (netrofil, makrofag) dan mediator inflamasi (interleukin (IL)-6, IL-8 dan tumor necrosis factor- α).¹⁻⁵

Pajanan berbagai partikel dan bahan organik menyebabkan kerusakan sel epitel dan makrofag melalui pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) sehingga terjadi peningkatan stres oksidatif. Stres oksidatif yang dipicu ROS menyebabkan peroksidasi lipid dengan hasil akhir aldehyd reaktif (F-2-isoprostane, malondialdehyde, 4-hydroxy-2-nonenal dan acrolein). *Malondialdehyde* (MDA) dapat digunakan sebagai penanda stres oksidatif dan penanda prognosis dan keberhasilan pengobatan PPOK khususnya saat eksaserbas^{i6,7}.

Peningkatan inflamasi dan stres oksidatif pada PPOK eksaserbasi mengakibatkan perburukan gejala klinis. Skor *COPD assessment test* (CAT) merupakan metode yang dapat digunakan untuk menilai derajat eksaserbasi serta lama perawatan. Skor CAT yang tinggi menggambarkan fungsi paru yang jelek dan perawatan yang lama. Skor CAT sederhana dan mempunyai validitas tinggi.^{7,8}

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) telah menyusun panduan terapi standar PPOK. Pemberian terapi standar tidak menghentikan progresivitas penyakit. Penelitian banyak dilakukan untuk mengetahui efektivitas pemberian terapi tambahan pada terapi standar PPOK dalam memperbaiki gejala klinis, meningkatkan toleransi latihan dan memperlambat penurunan fungsi paru sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dan menghambat progresivitas penyakit. Dasar pemberian terapi tambahan tetap mengacu pada patogenesis PPOK

yaitu stres oksidatif, inflamasi, ketidakseimbangan protease antiprotease dan apoptosis. Pemberian terapi tambahan bertujuan untuk lebih memperlambat kerusakan, menghentikan kerusakan atau untuk menggantikan kerusakan yang telah terjadi.⁹

Mangosteen atau *Garcinia mangostana* adalah pohon hijau dari daerah tropis yang dinamai ratu buah karena termasuk buah tropis terbaik. Sifat kimia dari permukaan bawah kulit manggis terdiri dari berbagai polifenol termasuk *xanthone*. Efek *xanthone mangosteen* telah banyak diteliti para ahli. Sejauh ini penelitian terbanyak *xanthone* adalah α -*mangostin* dan γ -*mangostin* sebagai antioksidan, antiinflamasi dan antimikroba. Ekstrak kulit *mangosteen* memiliki aktifitas antioksidan signifikan dengan menangkap ROS secara langsung melalui donor atom hidrogen dan elektron menghasilkan bentuk yang stabil, dan mengurangi produksi ROS intraseluler dari *polymorphonuclear leucocytes* (PML). *Xanthone mangosteen* sebagai antiinflamasi mampu menghambat aktivasi *nuclear factor kappa beta* (NF- κ B) dan melemahkan ekspresi gen sitokin proinflamasi.¹⁰⁻¹²

METODE

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RS Paru Dr. Ario Wirawan Ngawen Salatiga pada bulan April-Mei 2016. Metode yang dilakukan adalah uji klinis eksperimental dengan *pretest and posttest design*. Sampel diambil secara *consecutive sampling*. Sampel terdiri dari 34 pasien PPOK eksaserbasi terdiri dari kelompok perlakuan (n=17) yaitu yang mendapatkan terapi tambahan ekstrak kulit manggis 2x1100 mg/hari dan kelompok kontrol (n=17) mendapat terapi tambahan plasebo selama perawatan. Penentuan sampel yang mendapat tambahan ekstrak kulit manggis atau plasebo dilakukan secara random dan *double blind*

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien PPOK eksaserbasi akut yang telah terdiagnosis secara klinis, umur lebih dari 40 tahun, bersedia mengisi kuesioner dengan lengkap dan benar, serta bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah pasien PPOK eksaserbasi yang memerlukan perawatan *intensive care unit* (ICU)

dan ventilator, gangguan fungsi ginjal, kanker, diabetes millitus, menerima terapi antioksidan tambahan lain selama penelitian berlangsung, mempunyai riwayat alergi ekstrak kulit manggis dan dalam kondisi hamil. Kriteria diskontinu terdiri dari pasien mengundurkan diri, meninggal dunia atau mengalami efek samping pemberian ekstrak kulit manggis.

Pasien PPOK eksaserbasi yang datang ke instalasi gawat darurat dicatat identitasnya, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, laboratorium dasar, dan foto toraks. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi diberikan penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian. Pasien yang setuju menandatangani lembar persetujuan. Pasien dinilai jumlah skor CAT, dilakukan pengambilan darah vena ±10 mL untuk diperiksa kadar IL-6 dan kadar MDA plasma dan dicatat jam masuk perawatan. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi standar eksaserbasi dan kapsul ekstrak kulit manggis 2x1100 mg/ hari selama perawatan dan kelompok kontrol mendapatkan terapi standar dan kapsul plasebo selama perawatan. Pasien yang mengalami perbaikan klinis, memenuhi kriteria pemulangan dan diperbolehkan pulang oleh dokter dinilai skor CAT ulang, diambil darah vena ulang sebanyak 10 mL untuk diperiksa kadar IL-6 plasma, MDA plasma, dan dihitung jumlah hari perawatannya. Analisis data berdistribusi normal dilakukan dengan uji beda *paired t test* dan *independent sample t test* sedangkan data berdistribusi tidak normal dilakukan dengan uji *Wilcoxon signed rank test* atau *Mann-whitney test*. Hubungan antar variabel dianalisis dengan uji korelasi *Spearman*.

HASIL

Peneliti mendapatkan 42 pasien PPOK eksaserbasi akut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, namun hanya 37 pasien yang menyetujui dan menandatangani lembar persetujuan dan 3 diantaranya diskontinu karena 2 pasien pulang paksa dan 1 pasien mengundurkan diri. Penelitian eksperimental ini dilakukan terhadap 34 pasien PPOK eksaserbasi dan dibagi menjadi dua kelompok penelitian terdiri dari 17 subjek kelompok perlakuan dan 17 subjek kelompok kontrol.

Tabel 1 menunjukkan karakteristik dasar subjek penelitian. Karakteristik usia subjek penelitian ini rata-

rata 65,12 tahun pada kelompok perlakuan dan 67,18 tahun pada kelompok kontrol dengan nilai $p= 0,531$. Karakteristik jenis kelamin laki-laki dan perempuan antara kedua kelompok sama yaitu 11 orang (64,7%) laki-laki dan 6 orang (35,3%) perempuan. Karakteristik pekerjaan antar kedua kelompok didapatkan nilai $p=0,35$ dengan jenis pekerjaan pada kelompok perlakuan adalah petani 11 orang (64,7%), pedagang 2 orang (11,8%), ibu rumah tangga 2 orang (11,8%) dan lain-lain 2 orang (11,8%). Karakteristik pekerjaan pada kelompok kontrol yaitu petani sebanyak 15 orang (88,2%), pedagang 1 orang (5,9%) dan lain-lain 1 orang (5,9%).

Tabel 1. Deskripsi karakteristik subjek penelitian

Variabel	Kel. Perlakuan (n = 17)	Kel. Kontrol (n = 17)	Nilai p
Usia (tahun) ¹ , mean ± SD	65,12 ± 8,94	67,18 ± 9,99	0,531
Jenis kelamin, f (%)			
Laki-laki	11 (64,7)	11 (64,7)	1,000
Perempuan	6 (35,3)	6 (35,3)	
Pekerjaan, f (%)			
Petani	11 (64,7)	15 (88,2)	0,350
Pedagang	2 (11,8)	1 (5,9)	
Ibu rumah tangga	2 (11,8)	0 (0,0)	
Lain-lain	2 (11,8)	1 (5,9)	
Pendidikan, f (%)			
Tidak sekolah	2 (11,8)	8 (47,1)	0,097
SD	13 (76,5)	9 (52,9)	
SMP	1 (5,9)	0 (0,0)	
SMA	1 (5,9)	0 (0,0)	
Status Gizi, f (%)			
IMT Kurang	4 (23,5)	7 (41,2)	0,135
IMT Normal	13 (76,5)	8 (47,1)	
IMT Lebih	0 (0,0)	2 (11,8)	
Status merokok, f (%)			
Tidak merokok	6 (35,3)	7 (41,2)	0,394
Merokok			
IB ringan	2 (11,8)	0 (0,0)	
IB sedang	4 (23,5)	7 (41,2)	
IB berat	5 (29,4)	3 (17,7)	
Komorbid			
Hipertensi, f (%)	6 (35,3)	9 (52,9)	0,300
CPC, f (%)	5 (29,4)	4 (23,5)	0,697
CHF, f (%)	1 (5,9)	2 (11,8)	0,545
Lain-lain, f (%)	1 (5,9)	1 (5,9)	1,000
Derajat eksaserbasi, f (%)			
1	10 (58,8)	8 (47,1)	0,492
2	7 (41,2)	9 (52,9)	
Frekuensi eksaserbasi ² , mean ± SD	2,18 ± 0,81	1,65 ± 0,79	0,058
Skor CAT ¹ , mean ± SD	28,00 ± 4,87	28,24 ± 3,38	0,871
Kadar IL-6 ² , mean ± SD	3,96 ± 6,37	2,02 ± 2,70	0,458
Kadar MDA ² , mean ± SD	1,36 ± 0,45	1,31 ± 0,56	0,581

Keterangan: ¹ Uji beda dilakukan dengan *independent samples t test*; ² Uji beda dilakukan dengan *Mann-whitney test*; Uji beda variabel lain dilakukan dengan *chi square test*.

IMT= indeks masa tubuh
CPC= *cort pulmonae chronicum*
CHF= *chronic heart failure*

Karakteristik pendidikan subjek penelitian pada kelompok perlakuan adalah tidak sekolah sebanyak 2 orang (11,8%), SD 13 orang (76,5%), SMP 1 orang (5,9%) dan SMA 1 orang (5,9%). Tingkat pendidikan kelompok kontrol didapatkan tidak sekolah 8 orang (47,1%), dan SD 9 orang (52,9%) dengan nilai p antar kedua kelompok 0,097. Karakteristik status gizi antar kedua kelompok didapatkan nilai $p=0,135$, dengan indeks masa tubuh (IMT) kurang pada kelompok perlakuan dan kontrol masing-masing 4 orang (23,5%) dan 7 orang (41,2%), IMT normal 13 orang 7(76,5%) dan 8 orang (47,1%) dan IMT lebih 2 orang (11,8%) pada kelompok kontrol.

Karakteristik status atau riwayat merokok pada kelompok perlakuan yang tidak merokok sebanyak 6 orang (35,3%), merokok dengan indeks brinkman (IB) ringan 2 orang (11,8%), IB sedang 4 orang (23,5%) dan IB berat 5 orang (29,4%). Subjek yang tidak merokok pada kelompok kontrol sebanyak 7 orang (41,2%), merokok dengan IB sedang 7 orang (41,2%), dan IB berat 3 orang (17,7%). Karakteristik ini antar kedua kelompok didapatkan nilai $p=0,394$. Karakteristik komorbid pada kelompok perlakuan dan kontrol masing-masing didapatkan hipertensi 6 orang (35,3%) dan 9 orang (52,9%), *cor pulmonale chronicum* (CPC) 5 orang (29,4%) dan 4 orang (23,5%), *chronic heart failure* (CHF) 1 orang (5,9%) dan 2 orang (11,8%) dan lain-lain masing-masing 1 orang (5,9%).

Karakteristik derajat eksaserbasi menurut kriteria Winnipeg pada kelompok perlakuan didapatkan derajat 1 sebanyak 10 orang (58,8%) dan derajat 2 sebanyak 7 orang (41,2%), sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan 8 orang dengan derajat 1 dan 9 orang dengan derajat 2 dengan nilai $p=0,492$. Karakteristik frekuensi eksaserbasi dalam setahun terakhir pada kelompok perlakuan dan kontrol rata-rata masing-masing adalah 2,18 dan 1,65 dengan nilai $p=0,058$.

Karakteristik awal rerata skor CAT, IL-6 dan MDA plasma pada kelompok perlakuan dan kontrol masing-masing adalah skor CAT 28,00 dan 28,24 dengan nilai $p=0,871$, IL-6 rata-rata 3,96 dan 2,02 dengan nilai $p=0,458$, dan MDA rata-rata 1,36 dan 1,31 dengan nilai $p=0,581$. Semua karakteristik subjek penelitian termasuk hasil pengukuran awal untuk skor CAT, kadar

IL-6 dan kadar MDA menunjukkan homogenitas antara kedua kelompok. Hal ini ditunjukkan dengan hasil uji statistik perbedaan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol yang tidak bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 2 menunjukkan rerata lama rawat inap pasien pada kelompok perlakuan dan kontrol. Rerata lama rawat inap kelompok perlakuan (4,12 hari) lebih cepat dibandingkan pasien pada kelompok kontrol (5,24 hari). Perbedaan tersebut secara statistik tidakbermakna ($p =0,340$). Hasil penilaian skor CAT antara sebelum (*pretest*) dan sesudah (*posttest*) terapi pada masing-masing kelompok serta perbandingan skor CAT antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 3. Berdasarkan Tabel 3 diketahui bahwa pada masing-masing kelompok terjadi penurunan skor CAT yang bermakna ($p < 0,001$). Pada pasien kelompok perlakuan, rata-rata skor CAT menurun dari 28,00 menjadi 8,82 sedangkan pada pasien kelompok kontrol rata-rata skor CAT menurun dari 28,24 menjadi 10,00. Rerata skor CAT pasien kelompok perlakuan sesudah terapi lebih rendah dibandingkan rerata skor CAT pasien kelompok kontrol, meskipun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ($p = 0,278$). Perbandingan perubahan skor CAT antara kedua kelompok menunjukkan bahwa penurunan skor CAT pada pasien kelompok perlakuan (19,18) lebih banyak dibandingkan pada pasien kelompok kontrol (18,24). Perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ($p = 0,252$).

Tabel 2. Lama rawat inap antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Variabel	Lama Rawat (hari), mean \pm SD
Kel. Perlakuan	4,12 \pm 1,54
Kel. Kontrol	5,24 \pm 2,49
p	0,340

Keterangan: Uji beda dilakukan dengan *Mann-whitney test*.

Tabel 3. Hasil skor CAT antara sebelum dan sesudah terapi serta antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Variabel	Skor CAT (pretest), mean \pm SD	Skor CAT (posttest), mean \pm SD	p	Skor CAT (selisih), mean \pm SD
Kel. Perlakuan	28,00 \pm 4,87	8,82 \pm 2,51	< 0,001*	(-)19,18 \pm 3,96
Kel. Kontrol	28,24 \pm 3,38	10,00 \pm 3,61	< 0,001*	(-)18,24 \pm 2,75

Keterangan: Uji beda antara pretest dengan posttest dilakukan dengan *paired samples t test* (kel. perlakuan) dan *Wilcoxon test* (kel. kontrol). Uji beda antara kedua kelompok dilakukan dengan *independent samples t test*; * $p < 0,05$. (-): menurun

Kadar IL-6 antara sebelum dan sesudah terapi pada masing-masing kelompok serta perbandingan kadar IL-6 antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 4. Pada pasien kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar IL-6 yang signifikan ($p = 0,003$) dari rerata sebesar 4,10 menjadi 1,94 namun kadar IL-6 pada pasien kelompok kontrol justru terjadi peningkatan dari rata-rata sebesar 2,11 menjadi 3,78, meskipun secara statistik peningkatan ini tidak bermakna ($p=0,477$). Rerata kadar IL-6 pasien kelompok perlakuan sesudah terapi lebih rendah dibandingkan rerata kadar IL-6 pasien kelompok kontrol, meskipun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ($p = 0,225$). Perbandingan perubahan kadar IL-6 antara kedua kelompok menunjukkan bahwa pada pasien kelompok perlakuan terjadi penurunan (2,17) sedangkan pada pasien kelompok kontrol terjadi peningkatan (1,67). Perbedaan perubahan kadar IL-6 tersebut secara statistik bermakna ($p = 0,011$).

Tabel 4. Kadar IL-6 antara sebelum dan sesudah terapi serta antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Variabel	Kadar IL-6 (pretest), mean \pm SD	Kadar IL-6 (posttest), mean \pm SD	p	Kadar IL-6 (selisih), mean \pm SD
Kel. Perlakuan	4,10 \pm 6,28	1,94 \pm 3,58	0,003	(-), 2,17 \pm 3,46
Kel. Kontrol	2,11 \pm 2,63	3,78 \pm 6,86	0,477	(+), 1,67 \pm 6,81
p	0,381	0,225		0,011*

Keterangan: Uji beda antara pretest dengan posttest dilakukan dengan *Wilcoxon test*. Uji beda antara kedua kelompok dilakukan dengan *Mann-whitney test*; * $p < 0,05$. (-):menurun, (+):meningkat

Tabel 5. Kadar MDA antara sebelum dan sesudah terapi serta antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Variabel	Kadar MDA (pretest), mean \pm SD	Kadar MDA (posttest), mean \pm SD	p	Kadar MDA (selisih), mean \pm SD
Kel. Perlakuan	1,36 \pm 0,45	1,39 \pm 0,53	0,586	0,03 \pm 0,36
Kel. Kontrol	1,31 \pm 0,56	1,66 \pm 1,51	0,434	0,35 \pm 1,58
p	0,581	0,973		0,986

Keterangan: Uji beda antara pretest dengan posttest dilakukan dengan *Wilcoxon test*. Uji beda antara kedua kelompok dilakukan dengan *Mann-whitney test*.

Tabel 6. Korelasi antara lama rawat, skor CAT, kadar IL-6, dan kadar MDA

	Lama Rawat	Skor CAT	Kadar IL-6	Kadar MDA
Lama Rawat	-	0,484 ($p = 0,004^*$)	0,303 ($p = 0,081$)	0,138 ($p = 0,437$)
Skor CAT	-	-	0,352 ($p = 0,041^*$)	0,101 ($p = 0,572$)
Kadar IL-6	-	-	-	0,378 ($p = 0,028^*$)
Kadar MDA	-	-	-	-

Keterangan: Angka-angka dalam Tabel adalah koefisien *Spearman's rank* korelasi antara variabel di baris dengan variabel di kolom; * $p < 0,05$.

CAT: *COPD assessment test*

MDA: malondialdehyde

Kadar MDA antara sebelum dan sesudah terapi pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada Tabel 5. Peningkatan kadar MDA terjadi pada kedua kelompok. Rerata kadar MDA pada pasien kelompok perlakuan meningkat dari 1,36 menjadi 1,39. Peningkatan ini secara statistik tidak bermakna ($p=0,586$). Pada pasien kelompok kontrol rata-rata kadar MDA meningkat dari 1,31 menjadi 1,66. Peningkatan ini secara statistik juga tidak bermakna ($p=0,434$). Rerata kadar MDA pasien kelompok perlakuan sesudah terapi lebih rendah dibandingkan rata-rata kadar MDA pasien kelompok kontrol, meskipun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ($p=0,973$). Perbandingan perubahan kadar MDA antara kedua kelompok menunjukkan bahwa peningkatan kadar MDA pada pasien kelompok perlakuan (0,03) lebih sedikit dibandingkan pada pasien kelompok kontrol (0,35). Perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ($p = 0,986$).

PEMBAHASAN

Kondisi PPOK eksaserbasi menyebabkan peningkatan jumlah dan aktivitas sel inflamasi, peningkatan produksi sitokin dan kemokin proinflamasi serta peningkatan kerusakan struktur saluran napas dan paru sehingga akan terjadi peningkatan gejala. Ekstrak kulit manggis sebagai antiinflamasi diharapkan mampu menurunkan inflamasi. Penurunan jumlah sitokin proinflamasi menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas, edema dan hipersekresi mukus yang akan mengurangi hambatan aliran udara selanjutnya menurunkan gejala PPOK eksaserbasi dan pemendekan lama rawat inap.^{7,13}

Penelitian pengaruh penambahan ekstrak kulit manggis terhadap lama rawat inap pasien PPOK eksaserbasi belum pernah peneliti temukan sebelumnya. Rerata rawat inap pada penelitian ini lebih singkat dibandingkan rerata rawat inap pasien PPOK eksaserbasi yang dirawat di RSUD Moewardi Surakarta tahun 2011 ($8,2 \pm 4,1$ hari).¹⁴ Lama rawat inap pasien PPOK eksaserbasi akut pada kelompok perlakuan lebih pendek ($4,12 \pm 1,54$ hari) dibandingkan kelompok kontrol ($5,24 \pm 2,49$ hari), meskipun perbedaan tersebut secara statistik tidak berbeda bermakna ($p=0,34$).¹⁴

Gejala klinis pada penelitian ini diukur dengan menilai skor CAT. Pada penelitian ini penurunan skor CAT lebih besar terjadi pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini sejalan dengan lama rawat inap pasien pada kelompok perlakuan lebih pendek dibandingkan kelompok kontrol. Penurunan skor CAT yang bermakna ($p < 0,001$) terjadi pada kedua kelompok. Rerata skor CAT Pada pasien kelompok perlakuan menurun dari 28,00 menjadi 8,82 sedangkan pada pasien kelompok kontrol menurun dari 28,24 menjadi 10,00. Rerata skor CAT pasien kelompok perlakuan sesudah terapi lebih rendah dibandingkan rerata skor CAT pasien kelompok kontrol, meskipun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ($p=0,278$). Perbandingan perubahan skor CAT antara kedua kelompok menunjukkan bahwa penurunan skor CAT pada pasien kelompok perlakuan ($-19,18$) lebih besar dibandingkan pada pasien kelompok kontrol ($-18,24$), meskipun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ($p = 0,252$).

Skor CAT digunakan untuk mengukur akibat gejala PPOK. Nilai skor CAT meningkat saat eksaserbasi dan menggambarkan beratnya eksaserbasi dalam hubungan dengan fungsi paru dan lama perawatan. Amplifikasi inflamasi dan stres oksidatif saat eksaserbasi mencetuskan mekanisme kompleks yang mengakibatkan perburukan gejala respirasi. Ekstrak kulit manggis memiliki efek antiinflamasi sehingga mencegah pengeluaran sitokin proinflamasi melalui hambatan NF κ - β . Penurunan jumlah sitokin proinflamasi menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas, edema dan hipersekresi mukus sehingga mengurangi hambatan aliran udara dan selanjutnya menurunkan

gejala PPOK eksaserbasi yang dinilai dengan penurunan skor CAT.

Rerata kadar IL-6 plasma kelompok perlakuan mengalami penurunan saat kriteria pemulangan terpenuhi dan secara statistik penurunannya bermakna. Hal ini berbeda dengan kelompok kontrol yang menunjukkan rerata kadar IL-6 plasma *posttest* mengalami peningkatan tetapi secara statistik tidak bermakna dibandingkan saat *pretest*. Perbandingan perubahan kadar IL-6 antara kedua kelompok menunjukkan bahwa pada pasien kelompok perlakuan terjadi penurunan ($-2,17$) sedangkan pada pasien kelompok kontrol terjadi peningkatan ($+1,67$). Perbedaan perubahan kadar IL-6 tersebut secara statistik signifikan ($p = 0,011$), sehingga disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada pasien PPOK eksaserbasi.

Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi yang diproduksi saat fase akut. Kadar IL-6 diketahui meningkat saat eksaserbasi akut PPOK dibandingkan saat stabil akibat pengaruh peningkatan inflamasi selama eksaserbasi. Peningkatan kadar IL-6 ini berhubungan dengan perburukan gejala klinis, penurunan fungsi parudan peningkatan risiko mortalitas.¹⁵ Penelitian mengenai pengaruh ekstrak kulit manggis terhadap kadar IL-6 plasma pada subjek PPOK eksaserbasi belum pernah peneliti temukan sebelumnya. Kondisi komorbid dapat menjadi faktor perancu terhadap kadar IL-6 plasma karena penyakit komorbid juga dapat menginduksi terjadinya inflamasi. Mekanisme yang mendasari hubungan antara PPOK dengan komorbid belum dapat dipahami sepenuhnya.¹⁶ Kadar IL-6 *posttest* dibanding *pretest* pada kelompok kontrol mengalami peningkatan menunjukkan proses inflamasi yang masih berjalan akibat beban oksidatif yang meningkat.¹⁶

Rerata kadar MDA plasma dari hasil penelitian ini pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol terjadi peningkatan saat pulang rawat inap dibandingkan saat awal masuk meskipun peningkatan ini tidak bermakna. Kondisi tersebut sesuai dengan penelitian Indrayati yang mendapatkan peningkatan kadar MDA plasma pada PPOK eksaserbasi akut saat pulang rawat dibanding saat awal dirawat.¹⁷ Hasil

penelitian ini sesudah terapi rerata kadar MDA pasien kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan rata-rata kadar MDA pasien kelompok kontrol. Perbandingan perubahan kadar MDA antara kedua kelompok menunjukkan bahwa peningkatan kadar MDA pada pasien kelompok perlakuan (+0,03) lebih sedikit dibandingkan pada pasien kelompok kontrol (+0,35). Perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ($p=0,986$) sehingga disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis tidak berpengaruh terhadap kadar MDA pada pasien PPOK eksaserbasi.¹⁷

Kenaikan kadar MDA saat pulang rawat menunjukkan peningkatan beban oksidatif yang masih berjalan selama eksaserbasi PPOK. Peningkatan inflamasi akan meningkatkan jumlah ROS diikuti dengan penurunan kapasitas antioksidan sehingga menimbulkan stres oksidatif. *Malondialdehyde* adalah senyawa aldehyd reaktif produk akhir peroksidasi lipid membran sel. Peningkatan beban stres oksidatif selama PPOK eksaserbasi terjadi akibat peningkatan produksi ROS (endogen dan eksogen) yang menyebabkan perubahan permeabilitas membran sel, hilangnya selektivitas pertukaran ion dan pelepasan isi organel. Reaksi peroksidasi lipid membran sel menghasilkan produk akhir berupa aldehyd reaktif, salah satunya adalah MDA.¹⁸

Penelitian pengaruh penambahan ekstrak kulit manggis terhadap kadar MDA plasma pada pasien PPOK eksaserbasi akut belum peneliti temukan sebelumnya. Pemberian ekstrak kulit manggis pada penelitian ini menunjukkan pengaruh mampu meredakan atau memperkecil kenaikan MDA, meskipun secara statistik tidak bermakna dibandingkan kelompok kontrol. Pemberian ekstrak kulit manggis pada penelitian ini menunjukkan pengaruh bermakna pada penurunan kadar IL-6 yang menggambarkan terkendalinya inflamasi sehingga berpengaruh pada terkendalinya peningkatan jumlah ROS yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar MDA saat pulang rawat lebih kecil dibanding kontrol, meskipun secara statistik tidak bermakna.

Efek antiinflamasi ekstrak kulit manggis lebih terlihat pada penelitian ini dibanding efek antioksidan. Peneliti menduga bahwa hal ini dipengaruhi oleh status merokok, penyakit komorbid dan lama pemberian.

Status merokok dengan IB berat pada kelompok perlakuan lebih banyak dibanding kelompok kontrol meskipun perbedaannya tidak bermakna. Kebiasaan merokok memiliki hubungan linear dengan konsentrasi MDA.¹⁹ Stres oksidatif berhubungan dengan berbagai jenis pola penyakit seperti hipertensi, diabetes mellitus, arterosklerosis, gagal jantung dan kanker. Kadar MDA diketahui meningkat pada berbagai penyakit yang secara patogenesis disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif.²⁰ Lama dan dosis pemberian ekstrak kulit manggis dari beberapa penelitian yang memberikan efek antioksidan bervariasi dan sebagian penelitian pada tikus menunjukkan penurunan MDA yang bermakna setelah pemberian 3-4 minggu. Penelitian ini menitikberatkan pada perbaikan klinis dan membatasi waktu perlakuan sampai dengan terjadinya perbaikan klinis selama dirawat, sehingga waktu yang dibutuhkan untuk menurunkan kadar MDA belum tercapai. Dosis relevan untuk menurunkan kadar MDA plasma belum ditemukan.

Korelasi antar keempat parameter eksperimen yaitu lama rawat, skor CAT, kadar IL-6 dan kadar MDA dapat dilihat pada Tabel 6. Korelasi ditemukan antara lama rawat dengan skor CAT ($r_s = 0,484$; $p = 0,004$), antara skor CAT dengan kadar IL-6 ($r_s = 0,352$; $p = 0,041$) dan antara kadar IL-6 dengan kadar MDA ($r_s = 0,378$; $p = 0,028$). Korelasi marginal juga didapatkan antara lama rawat dengan kadar IL-6 ($r_s = 0,303$; $p = 0,081$). Korelasi antar keempat parameter tersebut secara statistik bersifat lemah.

Kondisi PPOK eksaserbasi dapat disebabkan karena infeksi atau faktor lainnya seperti polusi udara, kelelahan atau timbulnya komplikasi.²¹ Infeksi dan polutan menyebabkan amplifikasi inflamasi pada saluran napas, paru dan sirkulasi sistemik yang ditandai peningkatan bermakna sel-sel inflamasi (netrofil, makrofag) dan mediator inflamasi (IL-6, IL-8 dan tumor necrosis factor- α). Kadar IL-6 berkorelasi negatif dengan fungsi paru, kondisi klinis pasien dan berkorelasi positif dengan mortalitas. Hasil penelitian ini sesuai dengan pernyataan tersebut yang mendapatkan korelasi antara IL-6 dengan skor CAT.³⁻⁵

Pajanan berbagai partikel dan bahan organik menyebabkan kerusakan sel epitel dan makrofag melalui pembentukan *reactive oxygen species* (ROS)

sehingga terjadi peningkatan stres oksidatif. Stres oksidatif yang dipicu ROS menyebabkan peroksidasi lipid dengan hasil akhir aldehyd reaktif (F-2-isoprostane, malondialdehyde, 4-hydroxy-2-nonenal dan acrolein). Peningkatan inflamasi dan stres oksidatif pada PPOK eksaserbasi mengakibatkan perburukan gejala klinis. Skor CAT digunakan untuk menilai derajat eksaserbasi serta lama perawatan. Skor CAT yang tinggi menggambarkan fungsi paru yang jelek dan perawatan yang lama. Hasil penelitian ini sejalan dengan pernyataan tersebut yang mendapatkan korelasi antara kadar IL-6 dan kadar MDA serta antara skor CAT dan lama rawat.^{7,8}

Analisis statistik pada penelitian ini mendapatkan hasil penambahan ekstrak kulit manggis secara bermakna menurunkan kadar IL-6 plasma yang merupakan sitokin proinflamasi. Penurunan bermakna kadar IL-6 menggambarkan terkendalinya inflamasi sehingga berpengaruh pada terkendalinya peningkatan jumlah ROS yang pada penelitian ini ditunjukkan mampu meredam atau memperkecil kenaikan MDA, meskipun secara statistik tidak bermakna. Penurunan jumlah sitokin proinflamasi menyebabkan penurunan edema dan sekresi mukus saluran napas sehingga mengurangi hambatan aliran udara dan selanjutnya menurunkan gejala PPOK eksaserbasi ditunjukkan dengan penurunan skor CAT dan pemendekan lama rawat inap meskipun secara statistik tidak bermakna.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan antara lain perlakuan dalam penelitian diberikan selama rawat inap yang relatif singkat sehingga waktu yang dibutuhkan untuk menurunkan kadar MDA belum tercapai. Dosis relevan untuk menurunkan kadar MDA plasma belum ditemukan. Penilaian skor CAT pasien PPOK eksaserbasi mengandung nilai subjektivitas meskipun berdasarkan kuisioner yang sudah diakui.

KESIMPULAN

Penambahan ekstrak kulit manggis 2x1100 mg/hari selama rawat inap menurunkan secara bermakna kadar IL-6 plasma, namun tidak bermakna dalam menurunkan skor CAT, memendekkan lama rawat inap dan meredam kenaikan MDA plasma.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease update 2015. [Internet]. 2015 [Cited 2016 January 15]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf.
2. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbation 1: epidemiology. *Thorax*. 2006;61:164-8.
3. Samy N, Matsoud A, Khayyal AE, Imam A. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *New York Science Journals*. 2010. [Internet]. [Cited 2015 September 25th]. Available from: <http://www.sciencepub.net/newyork>.
4. Ferrari R, Tanni SE, Caram LMO, Corrêa C, Corrêa CR, Godoy I. Three-year follow-up of interleukin-6 and c-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2013;14:1-7.
5. Kubera J, Hammerman K, Williams CMM, Hubeau C. Interleukin-6 neutralization alleviates acute exacerbation-like disease in a model of cigarette smoke-induced pulmonary inflammation. *J Inflamm*. 2013;10:33.
6. Cavalcante AG, Brain PF. The role of oxidative stress in COPD: current concepts and perspectives. *J Bras Pneumol*. 2009;35:1227-37.
7. Roca M, Verduri A, Corbetta L, Clini B, Fabbri LM, Beghe B. Mechanism of acute exacerbations of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:510-21.
8. Mackay A, Wedzicha J. Etiological factors in copd exacerbations. *Annals of Respiratory medicine*. [Internet]. 2011 [Cited 2016 January 25]. Available from: www.slim-respiratory.com.
9. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev*. 2013;12:543-59.
10. Pedraza J, Cardenas N, Orozco M, Perez JM. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food Chem Toxicol*. 2008;3227-39.
11. Gutierrez F, faila ML. Biological activities and bioavailability of mangosteen xanthones: a

- critical review of the current evidence. *Nutrients*. 2013;5:3163-83.
12. Ibrahim MY, Hashim NM, Mariod AA, Mohan S, Abdullah MA, Abdelwahab SI. α - Mangostin from *Garcinia mangostana* Linn: an update review of its pharmacological properties. *Arabian J Chem*. 2014;1-13.
 13. Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;41:631-8.
 14. Suradi. Sutanto YS, Reviono, Harsini, Mahendra D. Hubungan antara penyakit paru obstruktif kronik eksaserbasi akut dengan hasil kultur sputum bakteri pada rumah sakit dr. moewardi surakarta. *J Respir Indo*. 2012;132:218-22.
 15. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8:1281-90.
 16. Moraes MR, Costa AC, Correx KS, Kipnis APJ, Rabahi MF. Interleukin-6 and interleukin-8 blood level's poor association with the severity and clinical profile of ex-smokers with copd. *IntJ Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;4:735-43.
 17. Indrayati D. Peran curcumin terhadap kadar malondealdehyde plasma, kadar interleukin 6 plasma, skor COPD assesment test dan lama rawat inap penyakit paru obstruktif kronik eksaserbasi akut. Tesis Universitas Sebelas Maret. Surakarta; 2014.
 18. Rahman I. Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in copd. *Eur Respir J*. 2006;28:219-42.
 19. Leonardi M. Hubungan kebiasaan merokok dengan timbulnya radikal bebas. Tesis Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Medan; 2013.
 20. Singh Z, Karthigesu IP, Singh P, Kaur R. Use of malondialdehyde as a biomarker for assessing oxidative stress in different disease pathologies: a review. *Iranian J Publ Health*. 2014;43:7-16.
 21. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK): Pedoman praktis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Indah Offset Grafika; 2016.p.1-88.