

## Artikel Penelitian

# Pemberian Lyophilized Bacterial Lysate Pada Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronis Stabil Yang Memiliki Kolonisasi Potensial Pathogenic Microorganism

Povi Pada Indarta<sup>1</sup>, Irvan Medison<sup>2</sup>, Russilawati<sup>3</sup>, Deddy Herman<sup>4</sup>

## Abstrak

**Latar Belakang:** Eksaserbasi pada pasien PPOK berpengaruh terhadap keparahan penyakit. Kolonisasi bakteri pada pasien PPOK dianggap berkontribusi terhadap kejadian eksaserbasi. Usaha menurunkan kolonisasi bakteri dilakukan untuk mengurangi kejadian eksaserbasi salah satunya adalah dengan vaksinasi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat efek pemberian vaksinasi *Lyophilized bacterial lysate* pada pasien yang telah diketahui jenis *potentially pathogenic microorganism* (PPM). **Metode:** Desain penelitian uji klinis terbuka (*open clinical trial*) pada pemberian *Lyophilized bacterial lysate* dibandingkan dengan *Plasebo* terhadap pasien PPOK dengan koloni PPM di poliklinik Paru RSUD Dr.M.Djamil Padang periode Januari sampai Juni 2017. Sampel diambil dengan teknik konsekutif (*accidental sampling*). **Hasil:** Penelitian pada 33 pasien PPOK stabil dengan PPM yang diberikan *Lyophilized bacterial lysate* dan 22 pasien PPOK stabil dengan PPM yang diberikan *plasebo*. Setelah perlakuan selama 3 bulan pada kelompok *Lyophilized bacterial lysate* tidak ditemukan lagi koloni bakteri ganda (10 menjadi 10) ( $p=0,002$ ) sedangkan pada bakteri tunggal masih ditemukan koloni, sebelum 23 menjadi 26. Kelompok *plasebo* tidak didapatkan perubahan baik bakteri ganda (13 menjadi 13) ataupun tunggal (9 menjadi 9). Pada kelompok *Lyophilized bacterial lysate* terjadi perubahan pola koloni yaitu *klebsiella pneumonia* berkurang 6, *Pseudomonas Aureginosa* berkurang 2, *Stapilococcus Areus* berkurang 6, secara statistik mengalami penurunan ( $p=0,001$ ) sedangkan pada *plasebo* tidak terjadi perubahan pola koloni. **Simpulan:** *Lyophilized bacterial lysate* menurunkan proporsi koloni PPM oleh bakteri ganda dibandingkan dengan *plasebo*. *Lyophilized bacterial lysate* juga mengurangi koloni terutama *Pseudomonas Aureginosa* dan *stapyllococcus Aureus* dan *klebsiella pneumonia*.

**Kata kunci:** PPOK, kolonisasi, *Lyophilized bacterial lysate*.

## Abstract

**Background:** Exacerbations in COPD patients influence the severity of the disease. Bacterial colonization in COPD patients is considered to contribute to the incidence of exacerbations. Efforts to reduce bacterial colonization are carried out to reduce the incidence of exacerbations, one of which is vaccination. The purpose of this study was to find out the effect of the administration of *Lyophilized bacterial lysate* in patients with known type with *potentially pathogenic microorganism* in their sputum. **Method:** Open clinical trial in effect of *Lyophilized bacterial lysate* compare to *Plasebo* In COPD patient with PPM colony. The study performed in Dr. M. Djamil Hospital Padang from January to June 2017. Subject were taken by *accidental sampling*. **Results:** We Administored *Lyophilized bacterial lysate* on 33 stable COPD with PPM and *Plasebo* on 22 stable COPD patient with PPM. After treatment for 3 months in the the propotional multy bacterial colony on PPM decrease in *Lyophilized bacterial lysate* group (10 to 10)  $p=0.002$  Whereas colony was found in single bacteria before (23 to 26). The *plasebo* group did not change either multy bacterial colony. Colony of *Klebsiella Pneumonia* (-6), *Pseudomonas Aureginosa* (-2), *Stapilococcus Areus* (-6) statistically significant decrease ( $p=0,001$ ). **Conclusion:** *Lyophilized bacterial lysate* could decreased potential pathogenic microorganism by multy bacterial in patients with stable COPD *plasebo*. *Lyophilized bacterial lysate* also reduces potential colonies of pathogenic microorganism especially, *klebsiella pneumoniae*, *staphylococcus aureus* and *pseudomonas aeruginosa*.

**Keywords:** COPD ,colonization, *Lyophilized bacterial lysate*

**Affiliasi penulis :** 1.RSUD Abdoel Madjid Batoe Jambi, 2.RSUP Dr, M Djamil Padang , 3. Fakultas kedokteran Univ Andalas 4 Fakultas Kedokteran Univ Andalas / RSAM

**Korespondensi :** povipadaindarta@gmail.com Telp: 08122173

## PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) melaporkan pada tahun 2002 PPOK menempati urutan ke-5 sebagai penyebab utama kematian di

dunia dan diperkirakan akan menjadi penyebab kematian ke-3 didunia pada tahun 2030 selain kanker dan penyakit kardiovaskuler.<sup>1</sup> Di Indonesia menurut the Asia pasific COPD round table group

memperkirakan prevalensi penderita PPOK sekitar 5,6%.<sup>2</sup> Eksaserbasi pada pasien PPOK berpengaruh terhadap keparahan penyakit. Saluran nafas bagian bawah dalam keadaan sehat adalah steril, tapi pada pasien PPOK stabil bakteri dapat diisolasi dalam proporsi yang signifikan sebagai kolonisasi bakteri pada saluran nafas bawah.<sup>3</sup> Kolonisasi bakteri pada pasien PPOK dianggap berkontribusi terhadap kejadian eksaserbasi. Usaha untuk menurunkan kolonisasi bakteri dilakukan untuk mengurangi kejadian eksaserbasi salah satunya adalah dengan vaksinasi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat efek pemberian vaksinasi *Lyophilized bacterial lysat* pada pasien yang telah diketahui jenis PPM pada sputumnya.

## METODE

Desain Penelitian ini merupakan suatu uji klinis terbuka (*open clinical trial*). Dengan pemberian obat *Lyophilized bacterial lysat* (LBL) sebanyak 33 kasus dan Plasebo pada 22 plasebo yang ditemukan *Potentially Pathogenic microorganism* (PPM) pada sputum pasien PPOK stabil. Subjek setuju untuk mengikuti penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Prosedur pemberian obat penelitian pemberian *Lyophilized bacterial lysate* dengan dosis 7 mg dan plasebo selama 10 hari dalam satu bulan selama 3 bulan berturut-turut. Analisis statistik untuk data kategorik diuji dengan uji *chi-square* apabila syarat *Chi-Square* terpenuhi sedangkan apabila tidak terpenuhi maka digunakan uji *Exact Fisher* untuk tabel 2 x 2 dan *Kolmogorov Smirnov*. Adapun kriteria kemaknaan yang digunakan adalah nilai *p*, apabila  $p \leq 0,05$  signifikan atau bermakna secara statistika, dan  $p > 0,05$  tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik.

## HASIL

Pada kelompok LBL dan plasebo, masing-masing Untuk rata-rata umur sebesar  $65,67 \pm 8,536$  dan  $65,59 \pm 7,433$ , laki-laki 59 (95,2%) dan 61 (98,4%) Pasien yang merokok 22 (35,5%) dan 12 (19,4%), berhenti merokok 38 (61,3%) dan 50 (80,6%), Tidak merokok 2 (3,2%) dan 0 (0,0%) dengan lama merokok rata-rata selama  $42,98 \pm 8,163$  dan  $45,35 \pm 9,145$ , Indeks Brinkman Berat 55 (88,7%) dan 60 (96,8%), Dari hasil analisis perbandingan karakteristik kedua

kelompok diatas terdapat variabel yang memiliki nilai  $p < 0,05$ , maka dapat disimpulkan kedua kelompok berbeda atau ada perbedaan karakteristik pada saat awal pemeriksaan. Hal ini menunjukkan kedua kelompok tidak homogen.

Tabel 2 memperlihatkan perbandingan perubahan proporsi pasien kolonisasi PPM pada penderita PPOK stabil kelompok *Lyophilized bacterial lysat* dan placebo sebelum dan setelah perlakuan. Pada kelompok *lyophilized bacterial lysat* setelah pemberian LBL selama 3 bulan tidak ada lagi koloni bakteri ganda, dimana dari 10 penderita yang ditemukan bakteri ganda setelah diberikan LBL tidak ditemukan lagi kolonisasi ganda sebanyak 7 orang dan berubah menjadi bakteri tunggal sebanyak 3 orang 10 (30,3%) dan 0 (0%). Kelompok bakteri tunggal yang mendapatkan LBL meningkat sebanyak 3 orang dimana ini disebabkan perubahan dari bakteri ganda yang berubah menjadi bakteri tunggal setelah mendapatkan LBL 23 (69,7%) dan 26 (100%). Kelompok plasebo sebelum perlakuan, pola kolonisasi tidak didapatkan perubahan proporsi baik bakteri ganda ataupun tunggal sebanyak 13 (59,1%) dan 13 (51,9%) Bakteri tunggal sebanyak 9 (40,9%) dan 9 (40,9%).

Nilai *P* pada variabel pola kolonisasi sebelum dan sesudah perlakuan kelompok *Lyophilized bacterial lysat* lebih kecil dari 0.05 (nilai  $P < 0.05$ ) yang berarti signifikan atau bermakna secara statistik. Terdapat perbedaan proporsi yang signifikan secara statistik antara variabel pola kolonisasi sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok *Lyophilized bacterial lysat* sedangkan pada kelompok placebo dengan nilai lebih besar dari 0.05 (nilai  $P > 0.05$ ) yang berarti tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik.

Tabel 3 memperlihatkan perbandingan antara pola Kolonisasi bakteri sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok *Lyophilized bacterial lysat* dan Placebo. Kelompok *Lyophilized bacterial lysat* Pada Kelompok *Lyophilized bacterial lysat* sebelum dan sesudah perlakuan didapatkan terjadi perubahan pada Kolonisasi bakteri *Klebsiella Pneumoniae* terjadi penurunan koloni sebanyak 6, bakteri *Pseudomonas Aureginosa* terjadi penurunan koloni 2, bakteri *Staphilococcus Aureus* mengalami penurunan kolonisasi sebanyak 6 sedangkan bakteri

*Haemophilus Influenzae*, *Staphylococcus Epidermidis* dan *Streptococcus Pyogenes* tidak terjadi penurunan koloni sedangkan pada kelompok Plasebo bakteri *Haemophilus Influenzae*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas Aureginosa*, *Staphylococcus Epidermidis*, *Streptococcus Pyogenes* dan *Staphylococcus Aureus* tidak terjadi perubahan koloni. Secara keseluruhan perubahan koloni sebelum dan sesudah pada kelompok yang diberikan lyophilized bacterial lysat terjadi penurunan secara signifikan dengan nilai  $P < 0.05$  terutama pada koloni bakteri *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas Aureginosa*, *Staphylococcus Aureus* sedangkan kelompok placebo secara statistik tidak terdapat penurunan koloni sebelum dan sesudah perlakuan.

**Tabel 1.** Karakteristik Dasar Pasien PPOK

Karakteristik Subjek	Kelompok		P value
	Kasus N=62	Kontrol N=62	
<b>Jenis kelamin</b>			<b>0,619</b>
Laki-laki	59 (95,2%)	61 (98,4%)	
Perempuan	3 (4,8%)	1 (1,6%)	
<b>Umur (tahun)</b>			<b>0,955</b>
Mean±Std	65,67±8,536	65,59±7,433	
Median	66,00	66,00	
Range (min-max)	49,00-87,00	50,00-80,00	
<b>Status merokok</b>			<b>0,395</b>
Merokok	22(35,5%)	12(19,4%)	
Berhenti merokok	38(61,3%)	50(80,6%)	
Tidak merokok	2(3,2%)	0(0,0%)	
<b>Indeks Brinkman</b>			<b>0,163</b>
Berat	55(88,7%)	60(96,8%)	
Sedang	7(11,3%)	2(3,2%)	
<b>Spirometri VEP1</b>			<b>0,065</b>
Mean±Std	1053,90±809,638	1457,85±1215,576	
Median	898,50	1225,00	
Range (min-max)	230,00-6400,00	330,00-7200,00	
<b>KVP</b>			<b>0,070</b>
Mean±Std	1821,00±685,195	2226,38±968,819	
Median	1805,00	2110,00	
Range (min-max)	650,00-3650,00	330,00-7740,00	
<b>VEP1/KVP</b>			<b>0,745</b>
Mean±Std	53,23±10,516	52,65±10,758	
Median	51,45	51,46	
Range (min-max)	21,30-86,45	31,13-69,90	
<b>Skala Sesak Napas (mMRC)</b>			<b>0,988</b>
Skala 2	32(51,6%)	37(59,7%)	
Skala 3	26(41,9%)	25(40,3%)	
Skala 4	4(6,5%)	0(0,0%)	
<b>Proporsi Kolonisasi</b>			<b>0.034**</b>
Bakteri Ganda	10(30,3%)	13(59,1%)	
Bakteri tunggal	23(69,7%)	9 (40,9%)	
<b>Kolonisasi Bakteri sebeforeperlakuan</b>			<b>1.0</b>
<i>Haemophilus Influenzae</i>	8(19,5%)	5(15,6%)	
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	12(29,3%)	8(25,0%)	

<i>Pseudomonas Auregi</i>	8(19,5%)	11(34,4%)
<i>Staphylococcus Aure</i>	11(26,8%)	6(18,8%)
<i>Staphylococcus Epide</i>	1(2,4%)	2(6,3%)
<i>Streptococcus Pyoge</i>	1(2,4%)	0(0,0%)

**Tabel 2.** Perubahan Proporsi Pasien dengan Kolonisasi PPM pada Penderita PPOK Stabil Kelompok *Lyophilized Bacterial Lysat* dan Plasebo

Variabel	Lyophilized bacterial lysat		Placebo		Nilai P
	Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah	
<b>Pola Kolonisasi</b>					<b>0,002**</b>
Bakteri Ganda	10 (0,3%)	0 (0,0%)	13 (59,1%)	13 (59,1%)	<b>1,000</b>
Bakteri Tunggal	23 (69,7%)	26 (100,0%)	9 (40,9%)	9 (40,9%)	

**Tabel 3.** Pola perubahan Kolonisasi PPM pada Penderita PPOK Stabil yang memiliki PPM pada *Lyophilized bacterial lysat* Dan Plasebo

Variabel	Lyophilized bacterial lysat		Perubahan bahan	Nilai P	Placebo		Perubahan bahan	Nilai P
	Sebelum	Sesudah			Sebelum	Sesudah		
<b>Kolonisasi Bakteri</b>				<b>0,001**</b>				<b>1,000</b>
<i>Haemophilus Influenzae</i>	8	8	0		5	5	0	
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	12	6	-6		8	8	0	
<i>Pseudomonas Aureginosa</i>	8	6	-2		11	11	0	
<i>Staphylococcus Aureus</i>	11	5	-6		6	6	0	
<i>Staphylococcus Epidermidis</i>	1	1	0		2	2	0	
<i>Streptococcus Pyogenes</i>	1	1	0		0	0	0	

## PEMBAHASAN

Penelitian ini dengan subjek berjumlah 33 subjek pasien PPOK stabil kelompok perlakuan dan 22 subjek pasien PPOK stabil kelompok plasebo. Karakteristik subjek sesuai dengan tabel 1 yaitu pada kelompok perlakuan dan plasebo sebagian subjek adalah laki-laki. Hal yang sama juga didapatkan oleh Arslan dkk<sup>4</sup> di Istanbul Turki sebanyak 80% PPOK stabil berjenis kelamin laki-laki. Umur rerata pasien PPOK pada penelitian ini kelompok perlakuan dan plasebo adalah 60 tahun. Penelitian lain mendapatkan hasil yang hampir sama seperti Miravites dkk dan Sitompul<sup>5</sup> di RS Persahabatan Jakarta. Menurut

kepastakaan prevalensi PPOK lebih banyak terjadi pada usia dekade keenam atau lebih dan diagnosis PPOK lebih sering ditegakkan setelah umur 60 tahun.<sup>6,7</sup>

Pemberian *Lyophilized bacterial lysate* dapat menurunkan proporsi *potential pathogenic microorganism* pada penderita PPOK stabil. Hasil penelitian ini menggambarkan ada hubungan pemberian *Lyophilized bacterial lysate* terhadap proporsi *potential pathogenic microorganism* pada penderita PPOK stabil. Penelitian ini juga sama dengan penelitian yang dilakukan oleh F Braido dkk menunjukkan bahwa pemberian *Lyophilized bacterial lysate* dapat menjadi efek protektif dalam menurunkan bakteri pada seseorang yang mengalami infeksi paru.<sup>8</sup>

Penelitian yang sama juga dilakukan oleh Olaf Zagolski mendapatkan bahwa terjadi pengurangan kolonisasi bakteri *Streptococcus pneumoniae* setelah pemberian *Lyophilized bacterial lysate* ( $p < 0,01$ ).<sup>9</sup> Emmerich dkk melakukan pemeriksaan mikrobiologi *Bronko alveolar lavage* (BAL) pada 23 pasien, semua kasus dievaluasi *semiquantitative* setelah pemberian *Lyophilized bacterial lysate* hanya 2 pasien memiliki lebih dari 50 koloni *H. influenzae* dan *S. Aureus*.<sup>10</sup> *Bronchovaxom* (lisat bakteri) merupakan ekstrak imunoaktif terliofilisasi yang terstandarisasi yang bekerja pada sistem imun spesifik terdiri dari 8 spesies (21 strains) bakteri yang paling sering menimbulkan infeksi saluran napas seperti: *Streptococcus pneumoniae*(4), *Streptococcus pyogenes*(1), *Streptococcus viridans*(3), *Staphylococcus aureus*(6), *Klebsiella pneumoniae* (2), *Klebsiella ozone* (1), *Moraxella catarrhalis* (3), *Haemophilus influenzae* (1).<sup>10</sup> Mekanisme kerja dari lisat bakteri ini dengan memperkuat aktifitas basal respon imun melalui makrofag dan sel dendritik serta meningkatkan kadar antibody paru pada pasien dengan penyakit saluran napas menstimulasi sistem imun secara termodulasi sehingga saat terpajan kuman kembali dengan mudah dikenal oleh sistem imun spesifik, sehingga menghasilkan penurunan frekuensi dan tingkat keparahan infeksi saluran napas, dan eksaserbasi.<sup>10</sup>

Analisis pola kolonisasi menunjukkan bahwa bakteri terbanyak setelah perlakuan adalah *Haemophilus influenzae* ada kelompok kasus dan *Pseudomonas aureginosa* pada kelompok plasebo.

Penelitian serupa didapat pada penelitian Rossel dkk kolonisasi PPM baik pada PPOK stabil adalah *H influenzae* kemudian diikuti *Pseudomonas aureginosa*.<sup>12</sup> Patel dkk pada PPOK stabil terbanyak ditemukan *H influenzae*.<sup>13</sup> Penyebab lain kemungkinan adanya perbedaan pola kuman pada masing masing daerah. Walaupun ada perbedaan bahwa semua penelitian mendapatkan yang terbanyak adalah *Haemophilus influenzae* dan *Pseudomonas aureginosa*. Menurut kepustakaan bahwa kolonisasi PPM yang banyak ditemukan pada PPOK stabil Bakteri *H. influenzae* kemudian diikuti oleh *S. pneumoni*, *M. catarrhalis* dan *P. aureginosa*.<sup>14</sup>

## SIMPULAN

*Lyophilized bacterial lysat* menurunkan proporsi pasien dengan kolonisasi PPM bakteri ganda dibandingkan dengan plasebo dan juga menurunkan kolonisasi koloni bakteri terutama klebsiella pneumoniae, *pseudomonas aureginosa* dan *Staphylococcus aureus*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Chapman KR, Manninodm, Soriano JB, Vermiere PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and cost of COPD. EurRespir J. 2006; 27:188-207
2. Sethi S, Murphy TF. Infection in Pathogenesis and course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The New England Journal of Medicine. 2008; 359: 2355-65.
3. Tang H, Fang Z, Saborio G B, Xiu Q. Efficacy and safety of OM-85 on Patient with Chronic bronchitis and/or chronic obstructive pulmonary diseases. Lung. 2015; 10:9737-43.
4. Arslan RS, Ozdemir L, Yilmaz B, Unal O, Akkaya E. CRP association between C Reactive Protein and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Jour Clin Anal Med 2013; 4:120-3.
5. O'Donnel D, Banzett R, Kohlman V, Casaburi R, Davenport PW, Gandevia SC et al. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorax Soc 2007; 4:p.145-68.
6. Mahler DA. Mechanism and measurement of dyspnea in COPD. Proc Am Thorax Soc. 2006; 3:p.234-38.

7. Sitompul P.A. hubungan kolonisasi bakteri jalan nafas bawah dengan inflamasi, fungsi paru dan klinis pada penyakit paru obstruktif kronik stabil. Tesis.Jakarta: Bagian Pulmonologi dan kedokteran Respirasi FK UI; 2008.
8. Braido F, Tarantini F, Ghiglione V, Melioli G, Canonica GW .Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections International Journal of COPD. 2007; 2(3):335–45.
9. Zagólski O, Stręk P, Kasprowicz A, Białecka A. Effectiveness of Polyvalent Bacterial Lysate and Autovaccines Against Upper Respiratory Tract Bacterial Colonization by Potential Pathogens: A Randomized Study. Med Sci Monit. 2015; 21:2997-3002.
10. Emmerich B, Emslander HP, Pachman K, Hallek M, Milatovic D, Busch R. Local immunity in patient with chronic bronchitis and the effect of a bacterial extrac, Broncho-Vaxom,on T Lymphocytes, macrophages, Gamma-interferon and secretory Immunoglobulin A in Bronchoalveolar lavage fluid and other Variabels. Respiration. 1990; 57:90-9
11. Massage SD, Johnston SL. Infection. In: Barnes P, Drazen J, Rennard S, Thomson N, ed. Asthma and COPD. USA: Academic Press; 2009. p.456-78.
12. Rosel A, Monso E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et all. Microbiologic determinant of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med. 2006; 165:891-7.
13. Patel IS, Seemungal TAR, Wilk M, Owen SJL, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonization and the *frequency, character and severity of COPD exacerbation*. Thorax. 2002; 57:759-64.
14. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), Diagnosis dan Penatalaksanaan. PDPI; Jakarta: 2016.