

AKTIVITAS ENZIM METABOLIK DALAM SALIVA SEBAGAI PENANDA BIOLOGIS PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK (PPOK)

Siti Sakdiah, James Perdinan Simanjuntak, Fardiah Tilawati Sitanggang, Ahmad Syarthibi, Tamrin

Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Jambi, Jambi, Indonesia

Email: sitisakdiah@poltekkesjambi.ac.id, james.p.simanjuntak@poltekkesjambi.ac.id,
fardiahtilawati@poltekkesjambi.ac.id, syarthibiahmad@gmail.com,
tamrin@poltekkesjambi.ac.id

Abstrak

PPOK menjadi permasalahan kesehatan yang semakin mengkhawatirkan pada masyarakat di seluruh dunia. Usaha deteksi dini PPOK terus dikembangkan untuk mencegah perkembangan penyakit. Penggunaan parameter pemeriksaan laboratorium rutin dan sederhana dinilai berpotensi sebagai penanda perkembangan PPOK. Pengujian aktivitas enzim terhadap spesimen darah adalah parameter yang biasa diterapkan untuk diagnosis berbagai penyakit akut dan kronik. Pengujian tersebut belum dilakukan terhadap spesimen saliva dalam analisis rutin. Pengujian terhadap spesimen saliva masih sedikit dipelajari dan belum mendapat pengakuan sebagai parameter uji laboratorium. Sementara itu saliva diketahui memiliki kandungan enzim-enzim yang cukup tinggi dan telah dibuktikan keterkaitannya dengan perubahan kondisi pada penyakit-penyakit lainnya. Pengujian dilakukan untuk menganalisis profil enzim LDH, ALT, AST, GGT dan ALP sebagai penanda biologis untuk deteksi dini PPOK. Penelitian menggunakan desain case control dengan 20 responden PPOK dan 40 kontrol, terdiri dari 20 orang perokok aktif dan 20 orang bukan perokok. Saliva diperiksa aktivitas enzim menggunakan spektrofotometer di laboratorium kimia klinik jurusan TLM Poltekkes Kemenkes Jambi. Data dianalisis menggunakan Anova dan Benferonni. Hasil penelitian mendapatkan bahwa rata rata aktivitas ALT dan GGT signifikan lebih tinggi dibanding kontrol non PPOK perokok dan bukan perokok ($p < 0.05$). Rata rata aktivitas LDH signifikan lebih rendah dibanding kontrol non PPOK perokok dan bukan perokok ($p < 0.05$). Hasil analisis lebih lanjut membuktikan bahwa kelompok yang berbeda signifikan adalah aktivitas GGT dengan PPOK dan non PPOK bukan perokok. Rata-rata aktivitas AST dan ALP tidak berbeda signifikan antara ke 3 kelompok. Kesimpulan aktivitas LDH,

How to cite:	Siti sakdiah (2022) Aktivitas Enzim Metabolik Dalam Saliva Sebagai Penanda Biologis Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), (7) 12, http://dx.doi.org/10.36418/syntax-literate.v7i12.11483
E-ISSN:	2548-1398
Published by:	Ridwan Institute

ALT terutama GGT dalam saliva berpotensi sebagai penanda biologis untuk deteksi dini diagnosa PPOK.

Kata kunci: PPOK; Enzim; Penanda Biologis; Saliva.

Abstract

COPD is an increasingly worrisome health problem in people around the world. COPD early detection efforts continue to be developed to prevent the development of the disease. The use of routine and simple laboratory parameters is considered to be a potential marker of COPD development. Enzyme activity testing on blood specimens is a commonly used parameter for the diagnosis of various acute and chronic diseases. These tests have not been performed on saliva specimens in routine analysis. Testing of saliva specimens are still little studied and has not received yet recognition as a laboratory test parameter. Meanwhile, saliva is known to contain high levels of enzymes and is associated with changes in conditions in other diseases. Tests were carried out to analyze the enzyme profiles of LDH, ALT, AST, GGT, and ALP as biological markers for early detection of COPD. The study used a case-control design with 20 COPD respondents and 40 controls, consisting of 20 active smokers and 20 non-smokers. Saliva was examined for enzyme activity using a spectrophotometer in the clinical chemistry laboratory of the TLM department Health Polytechnic of Jambi. Data were analyzed using Anova and Benferonni. The results showed that the average ALT and GGT activity were significantly higher than the control of non-COPD smokers and nonsmokers ($p < 0.05$). The mean of LDH activity was significantly lower than the control of non-COPD smokers and nonsmokers ($p < 0.05$). The results of the further analysis proved that the groups that were significantly different were GGT activity with COPD and non-COPD non-smokers. The mean AST and ALP activities were not significantly different between the 3 groups. In conclusion, the activity of LDH, ALT, and especially GGT in saliva have the potential as biological markers for early detection of COPD diagnosis.

Keywords: COPD; Enzyme; Biological Markers; Saliva.

Pendahuluan

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit paru progresif yang merupakan suatu predisposisi keparahan penyakit dengan risiko kematian. World Health Organization (WHO) melaporkan 251 juta kasus pada tahun 2016 secara global dengan 3,17 juta kematian (>90% di negara berkembang) (WHO, 2017; GOLD Report, 2019). Prevalensi PPOK di Indonesia dalam Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan angka sebesar 3,7%. Riskesdas 2018 selanjutnya tidak melaporkan perkembangan prevalensinya, namun laporan proporsi perokok aktif (28,9%) dan pasif (75,5%) menunjukkan masih tingginya faktor risiko utama PPOK ini (RISKESDAS

2013 & 2018). Faktor lainnya seperti paparan debu, polusi udara, stres oksidatif, perkembangan paru dan infeksi juga dapat mengembangkan PPOK (Hogea et al., 2020)(Mathers and Loncar, 2006). Faktor komorbiditas yang banyak ditemukan pada pasien PPOK dapat meningkatkan risiko terjadinya fase aksaserbasi akut (Osiecki and Gillis, 2008). Hal ini sesuai dengan prediksi bahwa di tahun 2030 PPOK merupakan peringkat keempat penyebab utama kematian secara global (López-Campos, Tan and Soriano, 2016).

Usaha deteksi dini PPOK terus dikembangkan dengan harapan jumlah individu yang menderita dapat berkurang melalui pencegahan perkembangan penyakit yang teridentifikasi. Deteksi dini merupakan usaha yang dapat dilakukan untuk mengidentifikasi kelainan yang belum jelas secara klinis. Usaha ini biasanya dilakukan menggunakan prosedur pengujian penanda biologis (biomarker) untuk membedakan individu yang sehat terhadap individu yang tampak sehat namun menderita kelainan (Bafadhel et al., 2011).

Beberapa penelitian sebelumnya uji penanda penyakit telah dilakukan melalui pemeriksaan pada berbagai cairan tubuh seperti darah, serum, sputum, bahkan hingga saliva. Analisis tersebut mulai digunakan untuk mendokumentasikan interaksi dalam sistem biologis yang berhubungan dengan proses penilaian risiko pada individu atau kelompok populasi (Moon et al., 2018)(Osiecki and Gillis, 2008)(Tvarijonaviciute et al., 2020).

Sejauh ini telah banyak penelitian yang mengidentifikasi enzim dalam cairan tubuh, terutama dalam serum. Aktivitas enzim merupakan pusat jalur biologis dalam tubuh. Memantau aktivitas enzim sangat penting untuk menentukan fungsi jalur biologis dan mendeteksi penanda penyakit, sehingga dapat dikembangkan intervensi terapeutik yang lebih tepat dan efektif. Hingga saat ini masih sedikit usaha validasi terhadap penanda enzim untuk digunakan dalam praktik klinis rutin dalam upaya deteksi dini, prognosis dan prediksi terapi. Profil enzim dalam cairan tubuh berpotensi untuk tujuan penanda biologis (Luke, 2015)(Sun et al., 2016).

Penanda enzim saliva juga telah diamati terhadap berbagai penyakit, khususnya yang terkait saluran pernafasan, bahkan forensik (Luke, 2015)(Melguizo-Rodríguez et al., 2020)(Rajshakar, Tennant and Thejaswini, 2014). Beberapa parameter aktivitas enzim dalam serum yang rutin diperiksa secara klinis juga mulai diamati sebagai penanda untuk mengidentifikasi berberapa jenis penyakit melalui saliva, di antaranya Lactate Dehydrogenase (LDH) (Cepelak et al., 2006 ; Skopas et al., 2021), Aspartat Aminotransferase (AST) (Lasman et al., 2020), Alanin Aminotransferase (ALT), Gamma Glutamyl Transferase (GGT) (Biljak VR, et al.,2013) dan Alkaline Phosphatase (ALP) (Nillawar A. et al.,2012). Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan aktifitas enzim dalam saliva dapat membedakan berbagai kondisi pada penyakit yang diamati. Studi ini bertujuan menganalisis profil enzim berdasarkan nilai aktivitas LDH, ALT, AST, GGT dan ALP sebagai penanda biologis PPOK.

Metode Penelitian

Desain penelitian *case control*. Sampel 60 orang terdiri dari 20 responden PPOK dan 40 relawan dewasa yang berusia diatas 20 tahun, terdiri dari 20 orang perokok aktif dan 20 orang bukan perokok dengan kriteria eksklusi adalah responden wanita, pasien dengan penyakit sistemik dan pasien yang menjalani terapi PPOK. Studi ini disetujui oleh komite etik penelitian kesehatan Poltekkes Kemenkes Jambi. Persetujuan responden penelitian diperoleh dari setiap responden melalui formulir persetujuan. Riwayat medis dan pribadi lengkap dicatat untuk semua peserta dan didapat dari rumah sakit Abdul Manaf Kota Jambi. Pemeriksaan aktivitas enzim pada saliva dilakukan di Laboratorium Kimia Klinik Poltekkes Kemenkes Jambi.

Koleksi Air Liur

Sampel saliva campuran yang tidak distimulasi (5 ml) diambil dengan menggunakan metode pengeringan sebelum pengobatan, langsung dari mulut pasien dan dikumpulkan dalam wadah steril dan sampel saliva disentrifugasi pada 10.000 rpm selama 10 menit. Estimasi aktivitas enzim dalam saliva, Tingkat aktivitas LDH, AST, ALT, ALP dan GGT dalam sampel yang dikumpulkan ditentukan secara spektrometri menggunakan Biosystem kinetic kit. Untuk membandingkan aktivitas enzimatik antara responden kontrol bukan perokok, perokok dan responden PPOK, digunakan Analisis varians satu arah. Untuk menentukan signifikansi perbedaan antar kelompok, metode bonferroni untuk beberapa perbandingan digunakan.

Hasil dan Pembahasan

Penelitian dilaksanakan pada periode April hingga Juli 2022. Penelitian diawali dengan pendatan responden PPOK dan non PPOK. Seluruh responden tersebut dilakukan pengumpulan data dengan menjalankan wawancara secara langsung untuk mendapatkan informasi mengenai karakteristik masing-masing responden. Selain itu juga dilakukan pengumpulan spesimen saliva untuk mengetahui aktivitas enzim yang diteliti. Berdasarkan data yang berhasil dikumpulkan pada seluruh wawancara yang dilaksanakan dalam penelitian ini diperoleh gambaran karakteristik reponden. Data karakteristik yang diperoleh dari hasil wawancara telah dianalisis dan ditampilkan pada tabel di bawah ini.

Tabel 1
Karakteristik Responden PPOK dan Non PPOK

Karakteristik	Status Reponden		
	PPOK	Non PPOK Perokok	Non PPOK Bukan Perokok
Usia	18 – 65 (pemuda)	70%	100%
	66 – 79 (Setengah baya)	25%	-

Aktivitas Enzim Metabolik Dalam Saliva Sebagai Penanda Biologis Penyakit Paru
Obstruktif Kronik (PPOK)

		80 – 90 (orang tua)	5%	-	-
		Rata-rata (tahun)	24 – 80	22 – 60	20 – 57
Pendidikan		SD	10%	-	-
		SMP	15%	20%	10%
		SMA	60%	55%	65%
		PT	15%	25%	25%
Pekerjaan		PNS	20%	55%	45%
		Pensiunan PNS	5%	-	-
		Karyawan swasta	30%	15%	25%
		Pedagang	35%	10%	-
		Penjahit	-	5%	-
		Mahasiswa	10%	15%	30%
Lama menderita		Rata-rata (tahun)	8	-	-
		Range (tahun)	2 – 20	-	-
Status merokok		Perokok	10%	100%	-
		Mantan Perokok	35%	-	-
		Tidak Merokok	55%	-	100%
Lama Merokok (tahun)		Rata – rata	5	5	-
		Range	3 – 20	1 – 10	-
Jumlah Rokok(batang/hari)		Rata – rata	5	6	-
		Range	3 - 10	2 - 10	-

Hasil penelitian aktivitas enzim LDH, ALT, AST, GGT dan ALP pada saliva responden PPOK dan kontrol non PPOK perokok dan bukan perokok dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 2
Aktivitas Enzim Pada Saliva Berdasarkan Status Responden

Aktivitas Enzim		Status Responden			P value
		PPOK n = 20	PPOK Perokok N = 20	PPOK Perokok N = 20	
LDH	Mean	2,34	2,54	2,49	0,047**
(IU)	SD	0,265	0,280	0,201	
ALT	Mean	65,65	31,55	48,80	0,005**
(U/L)	SD	32,61	26,03	39,44	
AST*	Mean	1,73	1,76	1,78	0,826*
(U/L)	SD	0,29	0,24	0,28	
GGT	Mean	20,35	18,47	15,1	0,008**
IU	SD	5,17	4,69	5,63	
ALP*	Mean	1,43	1,40	1,36	0,712*

(U/L)	SD	0,27	0,23	0,25
-------	----	------	------	------

Catatan =

AST*,ALP* = Data Transformasi Lg10

* = Tidak signifikan

** = Signifikan

LDH,ALT,AST, GGT = Uji Anova

ALP = Uji Kruskal-Wallis

Hasil penelitian memperlihatkan bahwa aktivitas enzim ALT, GGT dan ALP dalam saliva responden PPOK lebih tinggi dibanding responden non PPOK, sedangkan pada aktivitas enzim LDH dan AST lebih rendah pada responden PPOK dibanding non PPOK. Analisis terhadap aktivitas enzim LDH, ALT, GGT menggunakan one-way ANOVA didapat nilai p-value < 0.05 yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan aktivitas enzim tersebut di antara ketiga kelompok yang diamati. Hal ini juga dapat diasumsikan bahwa aktivitas enzim LDH, ALT, GGT berpotensi sebagai penanda biologis untuk membantu deteksi dini diagnosa PPOK. Analisis lebih lanjut terhadap aktivitas enzim LDH, ALT, GGT pada ketiga kelompok yang diamati menggunakan uji Benferonni memperlihatkan bahwa kelompok yang berbeda signifikan adalah aktivitas GGT dengan PPOK dan non PPOK bukan perokok.

Beberapa enzim metabolik telah digunakan sebagai penanda biologis untuk menilai perkembangan penyakit kanker paru, PPOK dan periodontitis, sedangkan uji aktivitas enzim pada saliva belum banyak dipublikasikan. Untuk mengendalikan penyakit secara efektif, diagnosis dini dan pengobatan PPOK sangat penting untuk mencegah remodeling saluran napas pada tahap awal. pemeriksaan aktivitas enzim LDH, ALT, AST, GGT dan ALP adalah pemeriksaan umum dengan harga murah dan termasuk dalam sebagian besar tes kimia dasar.

Pada penelitian ini diketahui adanya peningkatan aktivitas enzim ALT, GGT dan ALP pada kelompok PPOK dibanding non PPOK dan terjadi penurunan aktivitas enzim LDH dan AST pada kelompok PPOK dibanding non PPOK. Hasil analisis memperlihatkan aktivitas enzim LDH, ALT, GGT berbeda signifikan antara ketiga kelompok yang diamati dan analisis lebih lanjut membuktikan bahwa kelompok yang berbeda signifikan adalah aktivitas GGT dengan PPOK dan non PPOK bukan perokok. Gambaran penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Luke, et al (2015) yang membandingkan aktivitas enzim ALT, AST, ALP pada saliva pasien periodontitis kronis dan gingivitis dan subjek sehat dan hasilnya menunjukkan bahwa rerata aktivitas enzim ALT, AST dan ALP lebih tinggi pada pasien periodontitis kronis dibandingkan pasien gingivitis dan kontrol sehat. Penelitian ini sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan Bel et al (2021) yang membandingkan aktivitas metabolik pada pasien kanker paru yang menderita PPOK dan non PPOK dengan aktivitas merokok. Hasil penelitian memperlihatkan terjadi peningkatan rerata aktivitas enzim ALT dan AST pada pasien kanker paru dengan PPOK dibanding non PPOK serta terjadi

penurunan aktivitas enzim LDH dan GGT pasien kanker paru dengan PPOK dibanding non PPOK.

Enzim AST, ALT dan GGT adalah penanda biologis yang digunakan dalam pemeriksaan fungsi liver. Tingkat aktivitas enzim tersebut dapat dikorelasikan dengan penghancuran jaringan aktif (inflamasi) dalam sitoplasma sel dan kematian sel. LDH merupakan enzim intraselular yang terletak di sitoplasma dan terdapat hampir diseluruh organ tubuh. Hasil penelitian tim kami berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Mathur (2020), yang mendapatkan hasil terjadi peningkatan yang signifikan kadar LDH serum pada pasien PPOK. Peningkatan ini disebabkan adanya peningkatan isoenzim LDH 3 yang dilepaskan oleh sel-sel paru dan saluran nafas. Peningkatan isoenzim ini disebabkan karena adanya inflamasi pada pasien batuk kronis yang disebabkan kerusakan lapisan epitel saluran nafas dan parenkim paru akibat respon imun dari sel mast bronko alveolar dan sel fagosit mononuklear. Perbedaan hasil penelitian dapat disebabkan pada penelitian tim kami, spesimen yang digunakan adalah saliva dan responden yang diteliti sedang tidak mengalami batuk.

Penelitian ALT dan AST pada pasien PPOK dilaporkan oleh Choi et al (2021) yang meneliti tentang aktivitas AST dan ALT pada PPOK. Hasil penelitiannya memperlihatkan aktivitas AST dan ALT terjadi penurunan pada kelompok PPOK dibanding ketiga kelompok lainnya dan tingkat ALT yang lebih rendah pada laki-laki merupakan faktor risiko yang signifikan untuk perkembangan PPOK, gambaran aktivitas ALT pada penelitian tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh tim kami. Perbedaan ini disebabkan pada penelitian Choi et al menggunakan desain kohort retrospektif dan aktivitas ALT didapat dari pemeriksaan serum. Penelitian tim kami tentang aktivitas AST dan ALT juga sama dengan penelitian Sun et al (2020), dimana dalam penelitian terjadi peningkatan aktivitas ALT pada pasien akut PPOK dibanding PPOK stabil dan kontrol sehat serta penurunan aktivitas AST pada pasien PPOK stabil dibanding kontrol sehat.

Hasil penelitian aktivitas enzim GGT memperlihatkan ada peningkatan GGT pada PPOK dibanding non PPOK yang merokok dan bukan merokok. Penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh penelitian Sun et al (2020) yang memperlihatkan bahwa aktivitas GGT meningkat pada pasien akut PPOK dibanding PPOK stabil dan kontrol sehat.

PPOK ditandai dengan adanya inflamasi kronis di saluran udara pembuluh darah dan parenkim paru. Stres oksidatif diketahui menjadi penyebab keadaan tersebut. Keadaan ini menimbulkan efek merusak pada paru-paru dan mengaktifkan mekanisme molekuler yang memperburuk peradangan paru. Enzim GGT selain terdapat di hati juga terdapat di beberapa organ termasuk paru-paru. GGT telah dianggap sebagai biomarker baru untuk stres oksidatif. Beberapa penelitian sebelumnya menuliskan hubungan antara GGT dan PPOK dimana GGT serum dapat membantu penilaian tingkat keparahan PPOK. Pada PPOK, Aktivitas GGT diaktifkan oleh beban stres oksidatif untuk mempertahankan glutathione (antioksidan) dimana kadar antioksidan berbanding terbalik dengan aktivitas GGT. Fungsi paru yang memburuk akibat pengurangan antioksidan yang konsisten dan stres oksidatif yang meningkat berperan penting dalam perkembangan PPOK (Sun et al.,2020).

Hasil penelitian aktivitas enzim ALP memperlihatkan ada peningkatan ALP pada PPOK dibanding non PPOK yang merokok dan bukan merokok. Gambaran penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Nillawar et al (2012), Luke (2015), Bel et al (2021). Pada ketiga penelitian tersebut memperlihatkan bahwa rerata aktivitas enzim ALP lebih tinggi pada pasien PPOK, periodontitis kronis, PPOK dengan kanker paru, dibandingkan kontrol sehat, pasien gingivitis dan kanker paru.

PPOK menyebabkan perubahan metabolisme asam amino otot yang mengakibatkan disfungsi otot rangka. Keadaan tersebut merupakan salah satu efek sistemik PPOK yang berhubungan dengan stres oksidatif sistemik dan inflamasi. Enzim ALP di Paru – paru terikat pada sel alveolar paru. Sel tersebut berperan dalam proses remodelling jaringan paru. ALP secara spesifik dapat mengindikasikan aktivitas remodelling dan fibrosis pada jaringan paru. Peningkatan aktivitas enzim ALP serum merupakan hasil dari proliferasi sel alveolar tipe 2 yang terlibat dalam proses remodeling saluran napas kecil pada PPOK sehingga ALP dapat dijadikan penanda berkembangnya proses fibrosis penyakit paru interstisial difus

Pada penelitian kami memperlihatkan bahwa aktivitas merokok dapat meningkatkan aktivitas enzim ALP, GGT dan LDH. Hal ini dapat dikaitkan dengan risiko peningkatan kejadian inflamasi akibat merokok. Asap rokok memodulasi inflamasi dan meningkatkan inflamasi kronis di saluran nafas melalui berbagai mekanisme seperti aktivasi sel epitel dan sel imun di saluran nafas dan menginduksi sekresi sitokin pro inflamasi (Lee et al ., 2012; Luke, 2015).

Penelitian kami memiliki beberapa keterbatasan, seperti ukuran sampel yang relatif kecil sehingga membatasi dalam pengambilan kesimpulan.

Kesimpulan

Penelitian ini memberikan bukti bahwa aktivitas enzim LDH, ALT, terutama GGT dalam saliva berbeda signifikan antara kelompok PPOK dan Non PPOK perokok dan bukan perokok. Hal ini dapat disebabkan adanya inflamasi kronis di saluran pernafasan akibat stress oksidatif yang menyebabkan pelepasan enzim antar sel ke dalam saliva. Dari hasil penelitian yang didapatkan disimpulkan bahwa aktivitas enzim LDH, ALT, terutama GGT dalam saliva berpotensi sebagai penanda biologis untuk deteksi dini diagnosa PPOK.

BIBLIOGRAFI

- Bafadhel, M. et al. (2011) 'Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Identification of biologic clusters and their biomarkers', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184(6), pp. 662–671. doi: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
- Bel, L. V et al. (2021) 'Features of the Metabolic Profile of Saliva in Lung Cancer and COPD : The Effect of Smoking Status'.
- Cepelak, I. et al. (2006) 'Enzyme Catalytic Activities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease', *Archives of Medical Research*, 37(5), pp. 624–629. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.01.004.
- Choi, Y. J. et al. (2021) 'Low alanine aminotransferase as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in males', *Scientific Reports*, pp. 1–10. doi: 10.1038/s41598-021-94385-0.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2019). 2020 GOLD Report.https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
- Hogea, S. P. et al. (2020) 'Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations', *Clinical Respiratory Journal*, 14(3), pp. 183–197. doi: 10.1111/crj.13129.
- Kemendes RI. Riskesdas 2013.
<https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Riskesdas%202013.pdf>
- Kemendes RI. Riskesdas 2018.
https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-riskesdas-2018_1274.pdf
- Lasman, N. et al. (2020) 'Baseline low ALT activity is associated with increased long-term mortality after COPD exacerbations', *BMC Pulmonary Medicine*, 20(1), pp. 1–6. doi: 10.1186/s12890-020-1169-z.
- López-Campos, J. L., Tan, W. and Soriano, J. B. (2016) 'Global burden of COPD', *Respirology*, 21(1), pp. 14–23. doi: 10.1111/resp.12660.
- Luke, R. (2015) 'Estimation of Specific Salivary Enzymatic Biomarkers in Individuals with Gingivitis and Chronic Periodontitis : A Clinical and Biochemical Study', 7(July), pp. 54–57.
- Mathers, C. D. and Loncar, D. (2006) 'Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030', *PLoS Medicine*, 3(11), pp. 2011–2030. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.

- Mathur, S. (2020) 'To Study Of Ldh Level In Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients', pp. 80–81.
- Melguizo-Rodríguez, L. et al. (2020) 'Salivary biomarkers and their application in the diagnosis and monitoring of the most common oral pathologies', *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), pp. 1–17. doi: 10.3390/ijms21145173.
- Moon, J. Y. et al. (2018) 'Blood and sputum protein biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)', *Expert Review of Proteomics*, 15(11), pp. 923–935. doi: 10.1080/14789450.2018.1539670.
- Nillawar, A. N., Bardapurkar, J. S. and Bardapurkar, S. J. (1803) 'Evaluation of Alkaline phosphatase (ALP) and Heat Stable- ALP (HS-ALP) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)', 4(10), pp. 1803–1808.
- Osiecki, H. and Gillis, M. (2008) 'Chronic obstructive pulmonary disease', *Journal of Complementary Medicine*, 7(2), pp. 14–20. doi: 10.1201/9781315382067-12.
- Rajshekar, M., Tennant, M. and Thejaswini, B. (2014) 'Salivary biomarkers and their applicability in forensic identification', *Sri Lanka Journal of Forensic Medicine, Science & Law*, 4(1), p. 10. doi: 10.4038/sljfmsl.v4i1.6462.
- Lee et al (2012) 'Cigarette Smoking and Inflammation: Cellular and Molecular Mechanisms', pp. 142–149. doi: 10.1177/0022034511421200.
- Skopas, V. et al. (2021) 'Lactate dehydrogenase isoenzymes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: An exploratory cross-sectional study', *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 283(September), p. 103562. doi: 10.1016/j.resp.2020.103562.
- Sun, D. et al. (2020) 'Serum Levels of Gamma-Glutamyltransferase During Stable and Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease', pp. 1–7. doi: 10.12659/MSM.927771.
- Sun, Z. et al. (2016) 'Identification of functional metabolic biomarkers from lung cancer patient serum using PEP technology', *Biomarker Research*, 4(1), pp. 1–13. doi: 10.1186/s40364-016-0065-4.
- Tvarijonaviciute, A. et al. (2020) *Saliva In Health And Disease : the present and future of a unique.*
- World Health Organisation (WHO) International Programme on Chemical Safety (IPCS) (1993) 'Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. Environmental Health Criteria 155', *Environmental Health Criteria*, (155), p. 82. Available at: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm#SectionNumber:1.1>.

Aktivitas Enzim Metabolik Dalam Saliva Sebagai Penanda Biologis Penyakit Paru
Obstruktif Kronik (PPOK)

World Health Organization. (2017). COPD Fact Sheet 2017
[https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))

Copyright holder:

Siti Sakdiah, James Perdinan Simanjuntak, Fardiah Tilawati Sitanggang, Ahmad Syarthibi, Tamrin (2022)

First publication right:

Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia

This article is licensed under:

