TESIS

HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT TERHADAP KEPARAHAN PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK

CORRELATION OF NEUTROPHYL - LYMPHOCYTE RATIO WITH SEVERITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

ROSDIANA

C185192003

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

Optimized using
trial version
www.balesio.com

HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT TERHADAP KEPARAHAN PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK

CORRELATION OF NEUTROPHYL - LYMPHOCYTE RATIO WITH SEVERITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Spesialis-1
Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

ROSDIANA
C185192003

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
‹ULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023

Optimized using
trial version
www.balesio.com

TESIS

HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT TERHADAP KEPARAHAN PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK

ROSDIANA
C185192003

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 08 Desember 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD-KP, Sp.P(K)	Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD-KP
NIP. 19590412 198511 1 001	NIP. 19711119 200501 1 002

Ketua Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi	Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
...jaharuddin, Sp.P(K), M.HPE	Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
...000 12 2 001	NIP. 19671103 199802 1 001

Optimized using
trial version
www.balesio.com

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit Terhadap Keparahan Penyakit Paru Obstruktif Kronik" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD-KP, Sp.P(K) sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD-KP sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 27 Desember 2023

ROSDIANA

NIM : C185192003

Optimized using
trial version
www.balesio.com

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT karena atas rahmat dan hidayahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Tesis ini disusun sebagai salah satu syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap I pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari bahwa banyak pihak telah memberikan bantuan dan bimbingan sehingga tesis ini dapat diselesaikan. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD-KP, Sp.P(K)** sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
2. **Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD-KP** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P(K), Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp.P(K), dan dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K)** sebagai Tim Penguji yang tidak pernah bosan dalam memberikan saran, masukan, dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

Perkenankan pula penulis menyampaikan penghargaan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A**, selaku Rektor Unhas sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di Universitas Hasanuddin, serta **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc**, selaku Rektor Unhas saat ini.
2. **Prof. dr. Budu M, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unhas sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **Prof.**

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unhas saat ini.

3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran Unhas sebelumnya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, dan **Dr. dr. A.Muh. Takdir Musba, Sp.An-KMN** sebagai Kepala Pusat PPDS Fakultas Kedokteran Unhas saat ini.
4. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD-KP, Sp.P(K)** sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya, atas segala bimbingan, dukungan, dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, dan **dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR** sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas saat ini.
5. **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD-KP, Sp.P(K)** sebagai Ketua Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya, atas segala arahan, bimbingan, dukungan, dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, dan **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR, MHPE** sebagai Ketua Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas saat ini.
6. **Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P(K)** sebagai Sekretaris Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas atas bimbingan, dukungan, dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas.
7. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada staf pengajar **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD-KP, Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD-KP, Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P(K), FAPSR, dr. Edward Pandu Wirianya, Sp.P(K), dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K), Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp.P(K), dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K), dr. Hasan Nyambe, M.Med.Ed, Sp.P, dr. Sitti Munawwarah, Sp.P** atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

8. **Staf Administrasi dan Rekan-rekan PPDS** Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
9. Teman-teman seangkatan Ranger Pulmo Januari 2020 **dr. Agus Alim, dr. Irma Rahayu, dr. Mungky Kusuma Wardani, dr. Nurul Fuadi Rahman, dan dr. Andi Nurul Ilmi**, atas dukungan dan motivasi selama menempuh pendidikan.
10. Suamiku tercinta **Ramlan** dan anakku tersayang **Rumaysha Rifdatul Ramlan** yang setia menunggu dan selalu memberikan semangat, dukungan moral maupun material selama menempuh pendidikan.
11. **Orang Tua dan Keluarga Besar** yang selalu memberikan dukungan moral selama menempuh pendidikan.
12. Kepada Saudara/Saudari, kerabat, dan sahabat yang namanya tidak sempat penulis tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti pendidikan dan menyelesaikan tesis ini, penulis ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya.

Tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan masukan, saran, dan perbaikan terhadap tesis ini. Penulis juga menyampaikan permohonan maaf yang tulus kepada semua pihak atas segala kekhilafan dan kesalahan yang diperbuat selama menempuh proses pendidikan. Semoga ilmu yang penulis dapat selama proses pendidikan dapat bermanfaat untuk sesama dan semoga Allah SWT mencurahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua. Aamiin YRA.

Penulis,

ROSDIANA

Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL i
HALAMAN JUDUL ii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA iv
KATA PENGANTAR v
DAFTAR ISI viii
DAFTAR GAMBAR x
DAFTAR TABEL xi
ABSTRAK xii
ABSTRACT xiii
BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang 1
1.2. Rumusan Masalah 2
1.3. Tujuan Penelitian 2
1.4. Hipotesis Penelitian 3
1.5. Manfaat Penelitian 3

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) 4
2.1.1 Definisi 4
2.1.2 Faktor Risiko 5
2.1.3 Patogenesis 7
2.1.4 Diagnosis dan Klasifikasi 9
2.2. Inflamasi Pada PPOK 13
2.3. Sel Inflamasi yang Terlibat Pada PPOK 15
2.4. Peran Rasio Neutrofil Limfosit pada PPOK 21
2.5. Kerangka Teori 28
2.6. Kerangka Konsep 29

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

Rancangan Penelitian 30
Tempat dan Waktu Penelitian 30
Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel 30

Optimized using
trial version
www.balesio.com

3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi 30
3.4.1 Kriteria Inklusi 30
3.4.2 Kriteria Eksklusi 31
3.5 Idenfitikasi Variabel 31
3.6 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif 31
3.7 Prosedur Penelitian 33
3.8 Alur Penelitian..... 33
3.9 Pengolahan dan Analisis Data 34
3.10 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik 34

BAB IV HASIL PENELITIAN

4.1 Karakteristik Subjek Penelitian 35
4.2 Profil Hasil Laboratorium 37
4.3 Hubungan NLR dengan Karakteristik Penelitian 37

BAB V PEMBAHASAN

5.1 Karakteristik Subjek Penelitian 44
5.2 Profil Hasil Laboratorium 46
5.3 Hubungan NLR dengan Karakteristik Penelitian 46
5.4 Keterbatasan Penelitian 53

BAB VI PENUTUP

6.1 Ringkasan 54
6.2 Kesimpulan 54
6.3 Saran 55

DAFTAR PUSTAKA 56

LAMPIRAN 65

Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR GAMBAR

Nomor Urut Halaman

1. Patogenesis PPOK 8
2. *Assessment tool* PPOK 12
3. Kaskade inflamasi pada PPOK 13
4. Peran neutrofil pada PPOK 16
5. Peran makrofag pada PPOK..... 18
6. Inflamasi eosinofilik pada PPOK 20
7. Kurva ROC menentukan *cut-off* NLR 43

Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR TABEL

Nomor Urut Halaman

1. Indikator klinis pertimbangan diagnosis PPOK 9
2. Derajat GOLD berdasarkan VEP_1 post bronkodilator 10
3. Kuesioner mMRC *dyspnea scale* 10
4. Kuesioner *COPD Assessment Test* (CAT) 11
5. Karakteristik subjek penelitian 36
6. Profil hasil laboratorium 37
7. Nilai NLR berdasarkan jenis kelamin 37
8. Nilai NLR berdasarkan kelompok usia 38
9. Nilai NLR berdasarkan status merokok 38
10. Uji *Post-Hoc* nilai NLR berdasarkan status merokok 39
11. Nilai NLR berdasarkan pekerjaan 40
12. Nilai NLR berdasarkan komorbid 40
13. Uji *Post-Hoc* nilai NLR berdasarkan komorbid 41
14. Nilai NLR berdasarkan keparahan PPOK 42
15. Uji *Post-Hoc* nilai NLR berdasarkan keparahan PPOK 42
16. Uji Korelasi antara nilai NLR dengan keparahan PPOK 43

Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRAK

ROSDIANA. **Hubungan rasio neutrofil limfosit terhadap keparahan penyakit paru obstruktif kronik** (dibimbing oleh Nur Ahmad Tabri dan Erwin Arief).

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) ditandai dengan kerusakan jaringan paru yang progresif, sebagai akibat dari respon inflamasi terhadap rangsangan eksternal, dan menyebabkan keterbatasan aliran udara yang *irreversible*. Derajat keparahan PPOK umumnya ditentukan oleh fungsi paru, namun keparahan inflamasi tidak dapat dicerminkan oleh pengukuran tersebut. Rasio neutrofil limfosit (NLR) telah banyak digunakan sebagai marker inflamasi pada berbagai penyakit. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi NLR sebagai biomarker inflamasi yang dapat mencerminkan keparahan PPOK. Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan kohort retrospektif, dengan cara mengumpulkan data rekam medik pasien PPOK stabil bulan Juni 2022 – Juni 2023 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Penelitian ini melibatkan 89 pasien PPOK stabil sesuai kriteria inklusi. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan signifikan nilai NLR berdasarkan status merokok (p = 0.00), penyakit komorbid (p = 0.00), serta keparahan PPOK (p = 0.00). Hasil uji korelasi menunjukkan bahwa tingkat kekuatan korelasi antara NLR dengan keparahan PPOK adalah kuat (angka koefisien korelasi 0.717), korelasi bernilai positif yang berarti semakin tinggi nilai NLR maka semakin berat keparahan PPOK, serta terdapat hubungan yang signifikan antara NLR dengan keparahan PPOK (p = < 0.05). Hasil analisis kurva *Receiving Operating Characteristics* (ROC) didapatkan *cut-off* nilai NLR 5.04 untuk memprediksi eksaserbasi dengan sensitivitas 81,6% dan spesifisitas 80%. Jadi, NLR berkorelasi positif dengan peningkatan inflamasi yang berimplikasi pada keparahan PPOK.

Kata kunci: rasio neutrofil limfosit, keparahan, penyakit paru obstruktif kronik

Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRACT

ROSDIANA. ***Correlation of neutrophyl - lymphocyte ratio with severity of chronic obstructive pulmonary disease*** *(supervised by Nur Ahmad Tabri and Erwin Arief).*

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by progressive lung tissue damage, as a result of an inflammatory response to external stimuli, and causes irreversible airflow limitation. The severity of COPD is generally determined by lung function, but the severity of inflammation cannot be reflected by these measurements. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) has been widely used as a marker of inflammation in various diseases. This study aims to evaluate NLR as an inflammatory biomarker that can reflect the severity of COPD. This research was carried out using a retrospective cohort approach, by collecting medical record data from stable COPD patients from June 2022 – June 2023 at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital. This study involved 89 stable COPD patients according to the inclusion criteria. The results of this study showed that there were significant differences in NLR values based on smoking status (p = 0.00), comorbid (p = 0.00), and severity of COPD (p = 0.00). The results of the correlation test show that the strength of the correlation between NLR and COPD severity is strong (correlation coefficient number 0.717), the correlation is positive, which means the higher the NLR value, the more severe the severity of COPD, and there is a significant relationship between NLR and COPD severity (p = < 0.05). The results of the Receiving Operating Characteristics (ROC) curve analysis showed that the cut-off value was NLR 5.04 to predict exacerbations with a sensitivity of 81.6% and a specificity of 80%. Thus, NLR is positively correlated with increased inflammation that is implicated in COPD severity.

Keywords: neutrophil lymphocyte ratio, severity, chronic obstructive pulmonary disease

Optimized using
trial version
www.balesio.com

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di negara berpenghasilan rendah hingga tinggi. Saat ini PPOK merupakan penyebab utama kematian ke-3 di seluruh dunia (naik dari urutan ke-6 pada tahun 1990), dengan angka mortalitas diproyeksikan lebih dari 200 juta orang. PPOK merupakan kontributor utama biaya perawatan kesehatan karena seringnya rawat inap, hilangnya produktivitas kerja, dan menimbulkan kecacatan.[1,2] PPOK sering diderita pasien usia pertengahan dan berhubungan dengan berbagai faktor risiko seperti merokok, polusi udara, dan lain-lain. Dalam sebuah telaah sistematis dan meta analisis di 28 negara pada tahun 1990 – 2004 serta ditambah penelitian Jepang disebutkan bahwa prevalensi PPOK lebih tinggi diderita pada perokok dan mantan perokok dibanding bukan perokok, usia >40 tahun, dan pria lebih tinggi dibandingkan wanita.[3-5]

Pada umumnya, PPOK ditandai dengan kerusakan jaringan paru yang progresif, sebagai akibat dari respon inflamasi terhadap rangsangan eksternal (paparan jangka panjang terhadap asap rokok, polutan udara), yang akhirnya menyebabkan keterbatasan aliran udara yang *irreversible*. Gejala klinis yang khas termasuk bronkitis kronik dan emfisema. Sesak napas dan batuk produktif kronik dapat berkembang menjadi hipoksemia kronik dan/atau gagal napas hiperkapnia. Selain itu, PPOK disertai dengan manifestasi ekstrapulmoner, seperti inflamasi sistemik, komorbid kardiovaskuler, kanker, kakeksia dan disfungsi otot, osteoporosis, anemia, depresi dan kecemasan, yang juga berkontribusi terhadap kecacatan dan mortalitas dini.[6,7]

erajat keparahan PPOK umumnya dinilai berdasarkan pengukuran fungsi utama volume ekspirasi paksa dalam detik pertama (VEP_1). Namun, n inflamasi tidak dapat dicerminkan melalui pengukuran tersebut. a penelitian sebelumnya melaporkan bahwa tingkat keparahan inflamasi

Optimized using
trial version
www.balesio.com

pada PPOK dapat diidentifikasi dengan berbagai macam biomarker inflamasi, seperti protein C-reaktif (CRP), interleukin 6 (IL-6), laju sedimentasi eritrosit (ESR), serta prokalsitonin. Namun, penggunaannya tidak bisa diaplikasikan secara rutin terkait masalah teknis dan biayanya mahal.[8,9] Penelitian terbaru menunjukkan bahwa rasio neutrofil limfosit (NLR) pada pemeriksaan darah dapat digunakan sebagai biomarker inflamasi pada berbagai penyakit karena pemeriksaannya cepat dan mudah, hemat biaya, serta dapat dilakukan secara rutin.[10] Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensial nilai NLR untuk digunakan sebagai biomarker inflamasi dan dapat mencerminkan keparahan PPOK.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat ditetapkan rumusan masalah penelitian yaitu bagaimana hubungan nilai rasio neutrofil limfosit terhadap keparahan penyakit PPOK.

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit terhadap keparahan penyakit PPOK.

1.3.2. Tujuan Khusus

a) Untuk mengetahui nilai rasio neutrofil limfosit pada pasien PPOK stabil
b) Untuk mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit terhadap karakteristik penelitian
c) Untuk menilai hubungan rasio neutrofil limfosit terhadap keparahan PPOK.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

1.4. HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah peningkatan nilai NLR berkorelasi positif dengan keparahan PPOK.

1.5. MANFAAT PENELITIAN

1.5.1. Bagi Pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai nilai rasio neutrofil limfosit pada pasien PPOK stabil, serta hubungannya dengan keparahan penyakit PPOK.

1.5.2. Bagi Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi rujukan atau referensi ilmiah bagi penelitian selanjutnya mengenai rasio neutrofil limfosit pada PPOK.

1.5.3. Pelayanan / Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan memberikan manfaat terutama bagi praktisi kesehatan dalam rangka menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien PPOK di masa yang akan datang.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK (PPOK)

2.1.1. Definisi

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit umum yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan keterbatasan aliran udara yang persisten, disebabkan oleh kelainan saluran napas dan/atau alveolar yang disebabkan oleh paparan signifikan terhadap partikel atau gas berbahaya dan dipengaruhi oleh faktor host termasuk perkembangan paru yang abnormal. Karakteristik hambatan aliran udara pada PPOK disebabkan oleh gabungan antara obstruksi saluran napas kecil dan kerusakan parenkim paru yang bervariasi pada setiap individu. Inflamasi kronik menyebabkan perubahan struktural, penyempitan saluran napas kecil dan destruksi parenkim paru yang menyebabkan gangguan hubungan alveoli dan saluran napas kecil dan penurunan elastisitas rekoil paru. Perubahan tersebut mengurangi kemampuan saluran napas untuk tetap terbuka selama ekspirasi.[3,4]

Sebelumnya telah ditekankan istilah “emfisema” dan “bronkitis kronik” tidak termasuk dalam definisi yang digunakan dalam Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Emfisema, atau kerusakan alveoli, merupakan diagnosis patologik yang menggambarkan hanya satu dari beberapa kelainan struktural pada pasien PPOK. Sedangkan bronkitis kronik, batuk disertai produksi dahak minimal tiga bulan selama 2 tahun berturut-turut, merupakan diagnosis klinis.[3,4] Salah satu ciri khas PPOK adalah eksaserbasi akut, yang biasanya dihubungkan dengan peningkatan inflamasi karena faktor infeksi dan atau faktor lingkungan.[8] Inflamasi pada PPOK meliputi interaksi kompleks yang melibatkan berbagai sel imun, termasuk neutrofil dan limfosit, yang menyebabkan cedera dan n jaringan paru persisten.[1]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.1.2. Faktor Risiko

Identifikasi faktor risiko merupakan langkah penting dalam pencegahan dan penatalaksanaan PPOK. Pada dasarnya semua faktor risiko PPOK merupakan hasil interaksi lingkungan dan gen. Dua orang dengan riwayat merokok yang sama, hanya satu orang yang bisa berkembang menjadi PPOK dikarenakan adanya perbedaan genetik. Beberapa hal yang berkaitan dengan risiko timbulnya PPOK adalah sebagai berikut.[4]

a) Asap rokok

Asap rokok mempunyai prevalensi yang tinggi sebagai penyebab gejala respirasi dan gangguan fungsi paru. Beberapa penelitian melaporkan terdapat rerata penurunan VEP_1. Risiko PPOK pada perokok tergantung dari seberapa banyak rokok yang dihisap, usia mulai merokok, dan lamanya merokok. Tidak semua perokok berkembang menjadi PPOK, karena genetik mempengaruhi setiap individu. Perokok pasif juga berisiko mengalami gangguan respirasi dan PPOK.[3,11]

b) Polusi udara

Berbagai macam partikel dan gas yang terdapat di udara dapat menjadi penyebab terjadinya polusi udara. Polusi udara terbagi menjadi polusi di dalam ruangan, luar ruangan, dan di tempat kerja. Polusi di dalam ruangan berasal dari asap dapur (kompor, kayu, arang), *biomass*, dan batubara dapat meningkatkan prevalens PPOK pada perempuan bukan perokok.[3,4] Polusi di luar ruangan seperti ozon (O_3), karbon monoksida (CO), *particulat matter* ($PM_{2.5}$, PM_{10}), dan sulfur dioksida (SO_2) dapat menyebabkan inflamasi dan stres oksidatif, mengakibatkan cedera dan disfungsi saluran napas.[11,12] Efek aerosol PM pada saluran pernapasan dapat meningkatkan risiko eksaserbasi. Penelitian terbaru melaporkan setiap peningkatan konsentrasi 10 $\mu g/m^3$ pada PM_{10}, terjadi peningkatan kejadian PPOK sebesar 3,34%.[13]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

c) Infeksi saluran napas bawah berulang

Penyebab PPOK eksaserbasi adalah infeksi pernapasan yang disebabkan oleh bakteri dan virus.[14] Bakteri patogen yang sering terlibat pada saat eksaserbasi adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, dan *Moraxella catarrhalis*.[15] Virus yang dilaporkan terkait dengan eksaserbasi yaitu Rhinovirus, Influenza A, *Respiratory syncytial virus* (RSV), dan Parainfluenza.[11] Infeksi saluran napas berat pada masa kanak-kanak akan menyebabkan penurunan fungsi paru dan meningkatkan gejala respirasi pada saat dewasa. Berat badan lahir rendah meningkatkan risiko terinfeksi virus yang juga merupakan faktor risiko PPOK.[4]

d) Sosial ekonomi

Sosial ekonomi sebagai faktor risiko terjadinya PPOK belum dapat dijelaskan secara pasti. Pajanan polusi di dalam dan luar ruangan, pemukiman yang padat, nutrisi yang buruk, dan faktor lain yang berhubungan dengan sosial ekonomi mungkin dapat menjelaskan hal ini. Kemajuan ekonomi menyebabkan berkembangnya berbagai industri dengan dampak peningkatan polusi udara. Malnutrisi dan penurunan berat badan dapat menurunkan kekuatan dan ketahanan otot respirasi. *Computed tomography* (CT) toraks pada perempuan malnutrisi akibat anoreksia nervosa menunjukkan gambaran emfisema.[4]

e) Tumbuh kembang paru

Proses yang terjadi selama kehamilan, kelahiran, pajanan selama masa kanak-kanak dan remaja mempengaruhi perkembangan paru. Faktor apapun yang mempengaruhi pertumbuhan paru meningkatkan risiko terkena PPOK.[3,4] Sebuah penelitian meta-analisis mengkonfirmasi adanya korelasi positif antara berat badan waktu lahir dengan FEV_1 di masa dewasa, dan beberapa penelitian telah menemukan efek infeksi paru pada anak usia dini.[16]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

enetik

aktor risiko genetik yang paling sering terjadi adalah kelainan herediter fisiensi alfa-1 antitripsin (AATD), yaitu penghambat utama sirkulasi

protease serin.[17] Meskipun defisiensi AATD hanya sebagian kecil pada populasi di dunia, hal ini menggambarkan adanya interaksi antara faktor genetik dan paparan lingkungan yang mempengaruhi seseorang mengalami PPOK.[4]

g) Jenis kelamin

Sampai saat ini hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian PPOK masih belum jelas. Penelitian terdahulu menyatakan bahwa angka morbiditas dan mortalitas akibat PPOK lebih sering terjadi pada laki-laki, namun saat ini angka kejadian PPOK hampir sama antara laki-laki dan perempuan terkait bertambahnya jumlah perokok perempuan.[3,4] Tinjauan sistematis dan meta-analisis prevalensi PPOK secara global melaporkan perbedaan prevalensi berdasarkan jenis kelamin di setiap wilayah. Perempuan dengan PPOK biasanya disertai komorbid seperti bronkiektasis dan *obstructive sleep apnea* (OSA).[3]

2.1.3. Patogenesis

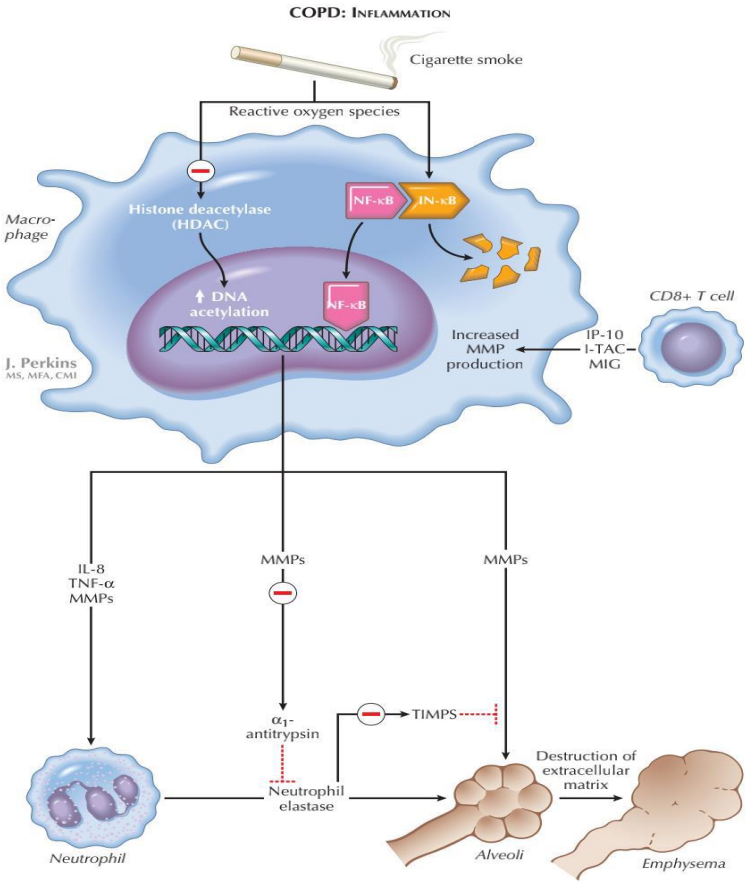
Patogenesis terjadinya PPOK belum sepenuhnya diketahui walaupun beberapa teori telah dikemukakan. Ada beberapa mekanisme utama terjadinya PPOK, yaitu adanya proses inflamasi kronik pada saluran napas, stres oksidatif, serta gangguan keseimbangan antara proteolitik dan anti proteolitik. Inflamasi kronik saluran napas karena masuknya sel inflamasi ke paru sebagai respon terhadap asap rokok. Sel yang dominan adalah makrofag, limfosit T CD8+, dan neutrofil. Mediator inflamasi leukotriene B4 (LTB4), *tumor necrosis factor*-α (TNF-α), dan interleukin-8 (IL-8) meningkat pada sputum pasien PPOK. Makrofag dan neutrofil melepaskan banyak protease berbeda yang memecah jaringan ikat, seperti elastin di parenkim paru.[5,18]

Protease dapat menginduksi penghancuran secara langsung jaringan paru serta memicu kaskade peristiwa intraseluler yang menyebabkan sel apoptosis. [illegible], protease merupakan promotor metaplasia dan sekresi sel mukus, [illegible]pusi terhadap bronkitis kronik. Neutrofil elastase dihambat oleh α1-[illegible] dan defisiensi enzim ini merupakan kontributor utama emfisema pada

Optimized using
trial version
www.balesio.com

individu dengan defek genetik yang parah. *Matrix metalloproteinases* (MMPs) dari makrofag dan neutrofil juga berperan dalam menginduksi emfisema. Dalam keadaan normal, enzim proteolitik dihambat oleh antiprotease seperti α1-antitripsin dan *serum leukocyte proteinase inhibitor* (SLIPI). Dengan menginduksi inflamasi, merokok meningkatkan pelepasan protease dan menonaktifkan antiprotease melalui inhibisi MMP terhadap α1-antitripsin.[5,18]

Stres oksidatif juga dapat berkontribusi pada karakteristik cedera PPOK dengan oksidasi protein, membran sel, dan asam nukleat, memicu respon stres selular yang pada akhirnya menyebabkan sel apoptosis. Inflamasi pada PPOK tidak hanya terlokalisasi di paru tetapi juga terjadi secara sistemik. Pasien dengan PPOK mengalami peningkatan kadar *C-reaktif protein* (CRP) dan *interleukin-6* (IL-6), bahkan selama gejala stabil. Jalur umum terakhir dari sitokin inflamasi, ketidakseimbangan protease-antiprotease, dan stres oksidatif adalah penghancuran sel epitel alveolar dan sel endotel kapiler dengan urutan kematian sel yang terprogram atau apoptosis.[3,4]



Gambar 1. Patogenesis PPOK (dikutip dari kepustakaan 19)

Optimized using trial version www.balesio.com

2.1.4. Diagnosis dan Klasifikasi

Diagnosis PPOK harus dipertimbangkan pada pasien yang memiliki gejala sesak napas, batuk kronik atau peningkatan produksi sputum, dan/atau adanya riwayat terpapar faktor risiko dari penyakit ini. Jika salah satu indikator klinis ditemukan pada pasien berusia >40 tahun, maka lakukan pemeriksaan spirometri untuk menegakkan diagnosis. Pemeriksaan spirometri yang menunjukkan nilai VEP_1/KVP post bronkodilator <0,7 dapat menegakkan diagnosis PPOK. Untuk memandu terapi, penilaian PPOK mempertimbangkan keparahan obstruksi aliran udara, berat gejala, riwayat eksaserbasi sebelumnya, dan faktor komorbid.[3,4]

Tabel 1. Indikator klinis untuk pertimbangan diagnosis PPOK

Gejala	Keterangan
Sesak napas	Progresif seiring berjalannya waktu Bertambah berat bila beraktivitas Persisten
Mengi berulang	
Batuk kronik	Hilang timbul dan mungkin tidak berdahak
Infeksi saluran napas bawah berulang	
Riwayat terpapar faktor risiko	Asap rokok Asap dapur dan bahan bakar pemanas Debu, uap, asap, gas, dan bahan kimia lainnya di tempat kerja. Faktor host (seperti faktor genetik, perkembangan paru abnormal, BBLR, prematuritas, infeksi pernapasan di masa kanak-kanak, dan lain-lain.

Dikutip dari (3,4)

- **Penilaian keparahan obstruksi aliran udara**

Nilai VEP_1 post bronkodilator digunakan untuk menilai keparahan obstruksi aliran udara pada PPOK. Pedoman GOLD 2023 mengklasifikasikan derajat PPOK kan nilai VEP_1 post bronkodilator seperti pada tabel di bawah ini.[3,4]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Tabel 2. Derajat GOLD dan Keparahan Obstruksi Aliran Udara pada PPOK (berdasarkan VEP_1 post bronkodilator)

Pada pasien PPOK (VEP1/KVP <0,7):		
GOLD 1	Ringan	$VEP_1 \geq 80\%$ prediksi
GOLD 2	Sedang	$50\% \leq VEP_1 < 80\%$ prediksi
GOLD 3	Berat	$30\% \leq VEP_1 < 50\%$ prediksi
GOLD 4	Sangat Berat	$VEP_1 < 30\%$ prediksi

Dikutip dari (3,4)

- **Penilaian berat gejala**

Pengukuran gejala sesak napas secara sederhana dapat dilakukan dengan menggunakan kuesioner *the modified Medical Research Council* (mMRC) *dyspnea scale*. Untuk menilai gejala PPOK yang lebih komprehensif dan dihubungkan dengan status kesehatan dan kualitas hidup digunakan *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ) dan *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Kuesioner lain yang lebih sederhana, yaitu *COPD Assessment Test* (CAT) dan *COPD Control Questionnaire* (CCQ). CAT memiliki 8 pertanyaan yang menggambarkan status kesehatan pasien dan mempunyai rentang skor 0-40.[3,4]

Tabel 3. Kuesioner *Modified Medical Research Council* (mMRC) *Dyspnea Scale*

Derajat mMRC	Keterangan
0	Saya hanya merasa sesak dengan latihan berat
1	Saya merasa sesak saat berjalan cepat di jalanan yang datar atau berjalan mendaki
2	Saya berjalan lebih lambat di jalanan datar dibandingkan dengan orang-orang yang usianya sama dengan saya karena sesak napas, atau saya harus berhenti untuk menarik napas ketika berjalan dengan kecepatan saya sendiri
3	Saya berhenti untuk menarik napas setelah berjalan sejauh 100 meter atau setelah beberapa menit di jalanan datar
4	Saya merasa terlalu sesak untuk meninggalkan rumah atau saya merasa sesak saat berpakaian atau membuka baju

Dikutip dari (3)

Optimized using trial version www.balesio.com

Tabel 4. Kuesioner *COPD Assessment Test* (CAT)

COPD ASSESSMENT TEST (CAT)		
Saya tidak pernah batuk	⓪①②③④	Saya selalu batuk
Tidak ada dahak (riak) sama sekali	⓪①②③④⑤	Dada saya penuh dengan dahak (riak)
Tidak ada rasa berat (tertekan) di dada	⓪①②③④⑤	Dada saya terasa berat (tertekan) sekali
Ketika saya jalan mendaki/ naik tangga, saya tidak sesak	⓪①②③④⑤	Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya sangat sesak
Aktifitas sehari-hari saya di rumah tidak terbatas	⓪①②③④⑤	Aktifitas sehari-hari saya di rumah sangat terbatas
Saya tidak khawatir keluar rumah meskipun saya menderita penyakit paru	⓪①②③④⑤	Saya sangat khawatir keluar rumah karena kondisi paru saya
Saya dapat tidur dengan nyenyak	⓪①②③④⑤	Saya tidak dapat tidur nyenyak karena kondisi paru saya
Saya sangat bertenaga	⓪①②③④⑤	Saya tidak punya tenaga sama sekali
		Skor Total

Dikutip dari (3)

- **Riwayat eksaserbasi**

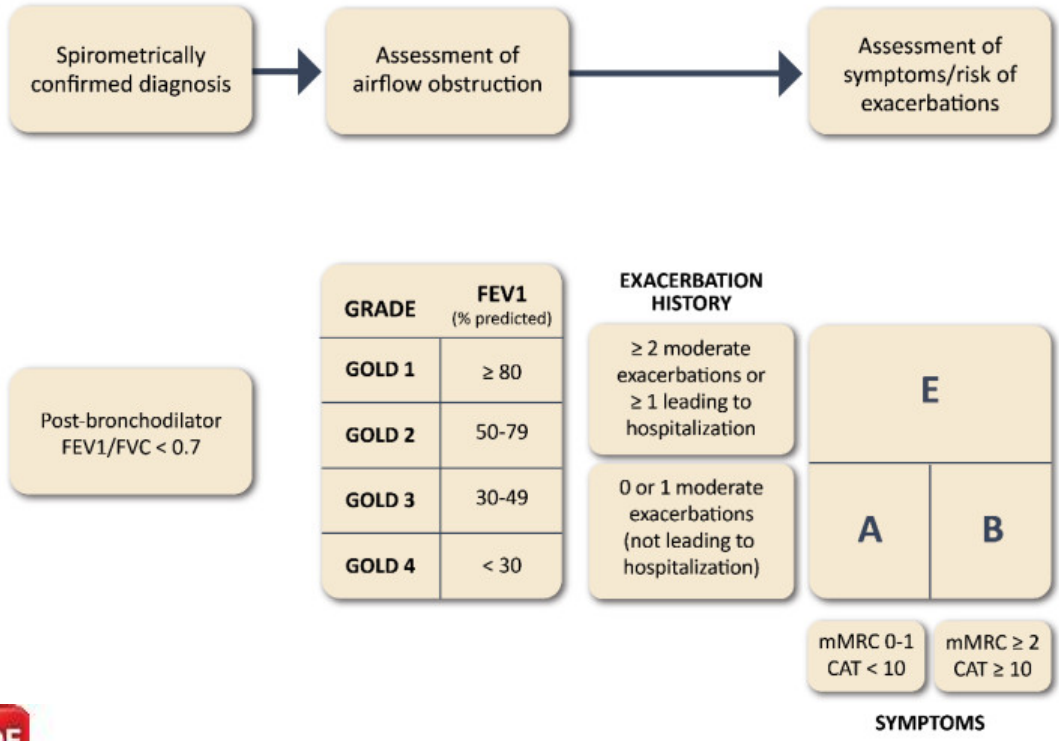
PPOK eksaserbasi merupakan episode perburukan gejala pernapasan akut yang sering dikaitkan dengan peningkatan inflamasi lokal dan sistemik. Eksaserbasi berdampak pada status kesehatan pasien, terjadi penurunan fungsi paru, memperburuk prognosis pasien, dan berhubungan dengan besarnya biaya perawatan pasien PPOK. Prediktor terhadap risiko eksaserbasi dilakukan dengan mengetahui riwayat penyakit sebelumnya. Di samping itu, adanya perburukan obstruksi aliran udara dikaitkan dengan peningkatan prevalensi eksaserbasi, rawat inap, dan risiko kematian.[3,4]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

- **Adanya penyakit komorbid**

Pasien PPOK sering disertai penyakit komorbid, hal ini dapat terjadi pada pasien dengan obstruksi ringan hingga berat. Penyakit komorbid dapat mempengaruhi mortalitas dan rawat inap terlepas dari beratnya obstruksi aliran udara, dan membutuhkan pengobatan khusus. Beberapa penyakit komorbid yang sering didapatkan pada pasien PPOK adalah penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik, osteoporosis, depresi, kecemasan, kanker paru. Hal ini kemungkinan dikaitkan dengan faktor risiko, faktor genetik atau faktor karsinogen yang belum jelas. Pada PPOK juga terdapat manifestasi sistemik yang signifikan, seperti penurunan berat badan, kelainan nutrisi, dan disfungsi otot rangka.[3,4]

Klasifikasi PPOK berdasarkan atas gejala, hasil spirometri, dan riwayat frekuensi eksaserbasi. Pengobatan pasien PPOK didasarkan pada klasifikasi tersebut. Pada GOLD 2023, grup “A” dan “B” tidak berubah, namun grup “C” dan “D” digabung menjadi satu grup yaitu “E” (gambar 9).[3,4]

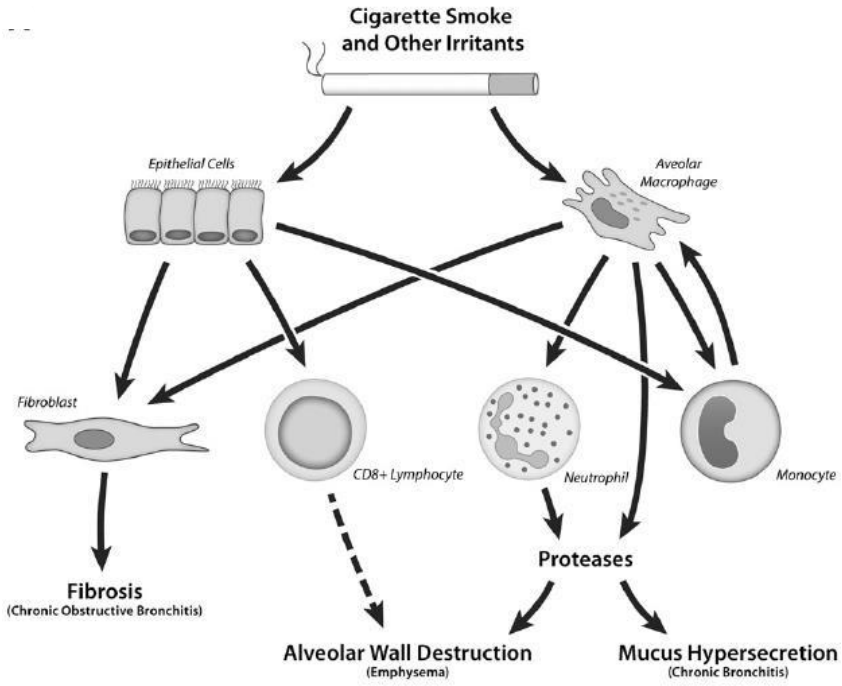


Gambar 2. *Assessment Tool* PPOK (dikutip dari kepustakaan 3)

Optimized using trial version www.balesio.com

2.2. INFLAMASI PADA PPOK

Inflamasi kronik pada saluran napas kecil dan parenkim paru pasien PPOK telah dibuktikan dengan biopsi jaringan, analisis dahak, dan sampel postmortem. Pada PPOK, paparan berulang partikel berbahaya, biasanya asap rokok, dapat memicu berbagai kaskade inflamasi di saluran napas kecil dan parenkim paru yang melibatkan beberapa jenis sel (neutrofil, makrofag, limfosit) dan mediator inflamasi (*growth factor*, sitokin, kemokin, proteinase). Peningkatan produksi proteinase paru dan apoptosis sel septum alveolar bersama-sama menyebabkan kerusakan struktur alveolar (emfisema). Proteinase juga meningkatkan hipersekresi lendir dengan cara meningkatkan jumlah sel goblet dan metaplasia kelenjar submukosa. Deposisi jaringan ikat di sekitar saluran napas kecil menyebabkan penyempitan dinding saluran napas kecil (bronkiolitis obstruktif).[20]



Gambar 3. Kaskade inflamasi pada PPOK (dikutip dari kepustakaan 20)

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Progresivitas PPOK dikaitkan dengan peningkatan kadar neutrofil di lumen saluran napas dan dinding saluran napas. Makrofag meningkat di saluran napas kecil dan parenkim, berkorelasi langsung dengan tingkat keparahan emfisema. Pada PPOK, aktivasi sel inflamasi mengubah kadar *growth factor*, sitokin, metaloproteinase, dan proteinase serin. Perubahan ini menyebabkan hipersekresi mukus, degradasi matriks ekstraseluler (terutama degradasi elastin paru), dan cedera sel epitel alveolar, sehingga menyebabkan emfisema. Penyempitan saluran napas kecil terjadi akibat aktivasi fibroblas dan proliferasi di saluran napas kecil, menyebabkan deposisi kolagen. Limfosit CD8+ dapat menyebabkan emfisema dengan cara melepaskan ligan yang mengaktifkan makrofag dan dengan melepaskan perforin dan granzim yang dapat merusak sel epitel paru.[21]

PPOK eksaserbasi merupakan amplifikasi lebih lanjut dari proses inflamasi pada paru. Eksaserbasi dipicu oleh satu atau lebih infeksi bakteri, virus, atau polusi udara. Dibandingkan dengan pasien yang jarang mengalami eksaserbasi, pasien yang sering mengalami eksaserbasi mengalami peningkatan inflamasi selama penyakit stabil, kemungkinan ada hubungan antara tingkat inflamasi dengan frekuensi eksaserbasi. Neutrofil, limfosit, dan eosinofil meningkat di saluran napas selama eksaserbasi. Mediator inflamasi seperti kemoatraktan neutrofil (IL-8 dan leukotriene-B4), degranulasi neutrofil (termasuk myeloperoksidase), marker inflamasi sistemik (IL-6 dan CRP), serta kemokin juga meningkat dibandingkan saat stabil dan terjadi ketidakseimbangan antara proteinase-antiproteinase.[20,22]

Respon inflamasi saluran napas selama eksaserbasi menyebabkan edema saluran napas, bronkospasme, dan peningkatan produksi dahak, yang akhirnya menyebabkan keterbatasan aliran udara dan hiperinflasi dinamis. Hiperinflasi ini merupakan penyebab utama gejala dispnea yang paling umum saat eksaserbasi, dan memiliki efek modulasi pertukaran gas, mekanik, dan efek kardiovaskular. Perubahan keterbatasan aliran udara juga mengakibatkan perubahan puncak laju aliran ekspirasi. Perubahan pada *exhaled* nitrat oksida juga terjadi dan meningkat pada eksaserbasi akibat infeksi virus, tetapi tidak cocok untuk pemantauan asi saat ini.[23]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.3. SEL INFLAMASI YANG TERLIBAT PADA PPOK

Inflamasi saluran napas pasien PPOK merupakan amplifikasi dari respon inflamasi normal akibat iritasi kronik seperti asap rokok atau partikel/gas berbahaya lainnya. Inflamasi paru diperberat oleh stres oksidatif dan kelebihan proteinase. Semua mekanisme ini mengarah pada karakteristik perubahan patologis PPOK.[4] Respon inflamasi pada pasien PPOK melibatkan sel imun bawaan (neutrofil, makrofag, eosinofil, sel mast, *natural killer cells*, dan sel dendritik) dan sel imun adaptif (limfosit T dan B), tetapi juga ada aktivasi terhadap sel-sel struktural seperti sel alveolar, sel endotel, dan fibroblast.[5]

a) Neutrofil

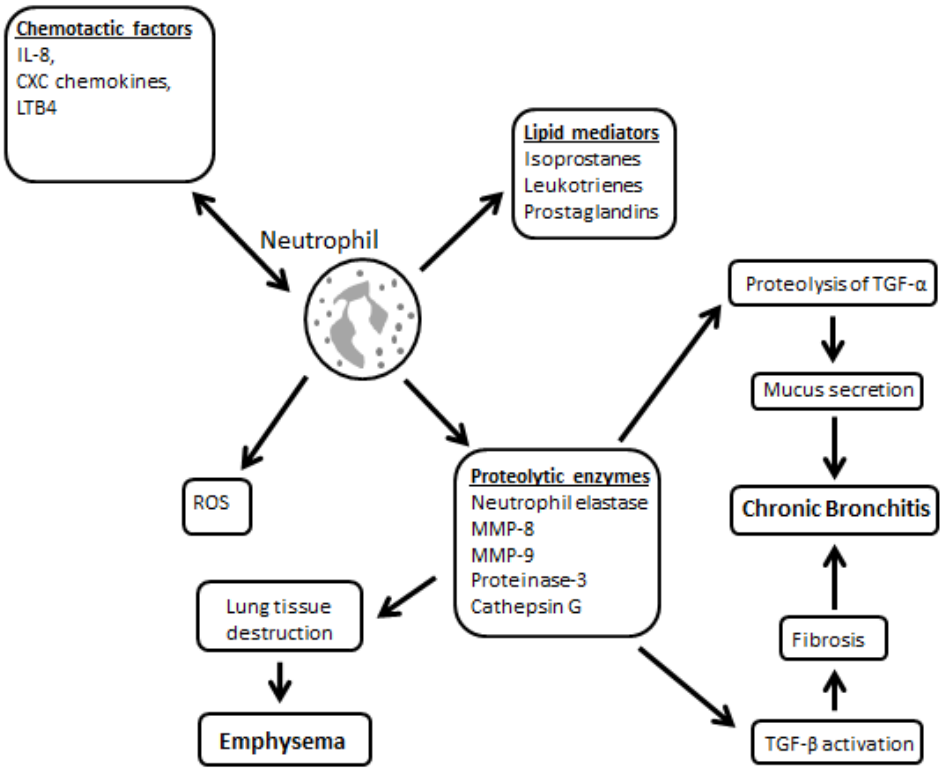
Neutrofil, dikenal sebagai leukosit polimorfonuklear (PMN), merupakan tipe sel yang paling banyak dalam darah manusia. Neutrofil mewakili sekitar 70% dari semua leukosit dan lebih dari 10^{11} sel diproduksi setiap hari di sumsum tulang. Dari sumsum tulang, neutrofil masuk ke sirkulasi darah hingga ke jaringan. Neutrofil merupakan tipe sel pertama yang direkrut ke *site* inflamasi, dan merupakan sel efektor penting dalam system imun bawaan. Neutrofil dapat berinteraksi secara langsung, atau melalui sitokin dan kemokin, atau dengan sel-sel imun lainnya untuk memodulasi respon imun bawaan dan adaptif.[24]

Biopsi bronkial telah menunjukkan peningkatan jumlah neutrofil di kelenjar bronkial, submukosa dan jaringan subepitel pada fase stabil PPOK dibandingkan dengan subyek sehat. Jumlah neutrofil tampaknya berhubungan positif dengan tingkat keparahan keterbatasan aliran udara, sebagai akibat dari kolonisasi bakteri pada obstruksi bronkus yang parah. Selama eksaserbasi, jumlah neutrofil lebih meningkat dibandingkan fase stabil, dan peningkatann jumlah neutrofil berkorelasi positif dengan kolonisasi masif bakteri di bronkial.[25]

Neutrofil merupakan sel pertahanan garis depan dari sistem imun tubuh ghasilkan *reactive oxygen species* (ROS), sitokin inflamasi, mediator lipid, ntibakteri, dan enzim perusak jaringan. Sel inflamasi tersebut terlibat oses metaplasia mukosa pada bronkitis kronik dan kerusakan jaringan ıda emfisema.[18,21] Selain itu, neutrofil menghasilkan protease/

Optimized using
trial version
www.balesio.com

metalloprotease yang meliputi *neutrophil elastase* (NE) dan MMP dengan aktivitas gelatinase dan kolagenase (MMP-8, MMP-9) dan potensi proteolitiknya telah diselidiki beberapa studi sebelumnya. Metalloprotease mampu memecah komponen struktural matriks ekstraseluler yang meliputi kolagen, proteoglikan, fibronektin, gelatin dan laminin. Selain kemampuan mendegradasi matriks ekstraseluler, NE juga merangsang produksi dan sekresi musin. Peningkatan produksi mucus dan *clearance mucosiliar* yang rusak menyebabkan obstruksi saluran napas pada pasien PPOK.[18]



Gambar 4. Peran neutrofil pada PPOK (dikutip dari kepustakaan 18)

Ada beberapa jalur rekrutmen neutrofil ke saluran napas. Peningkatan kadar neutrofil kemoatraktan seperti CXCL8 (IL-8), leukotriene B4 (LTB4), CXCL1 (*elated oncogene*-α, GRO-α) dan CXCL5 (*epithelial neutrophil activating* 8, ENA-78) telah ditemukan pada saluran napas pasien PPOK. Aktivasi reseptor afinitas tinggi yang mengikat beberapa kemokin (CXCL1,

Optimized using
trial version
www.balesio.com

CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6 dan CXCL8), menginduksi kemotaksis neutrofil. Studi oleh Milara dkk (2011) melaporkan bahwa subjek yang mengalami onset dini PPOK yang parah (usia >56 tahun), jumlah neutrofil terus meningkat di sirkulasi perifer meskipun bertahun-tahun berhenti merokok, dibandingkan dengan subjek kontrol tanpa PPOK.[18] Neutrofil berperan menghancurkan bakteri dan pada saat yang sama, degranulasi neutrofil, menyebabkan pelepasan myeloperoxidase, agen oksidan yang sangat kuat.[25]

b) Makrofag

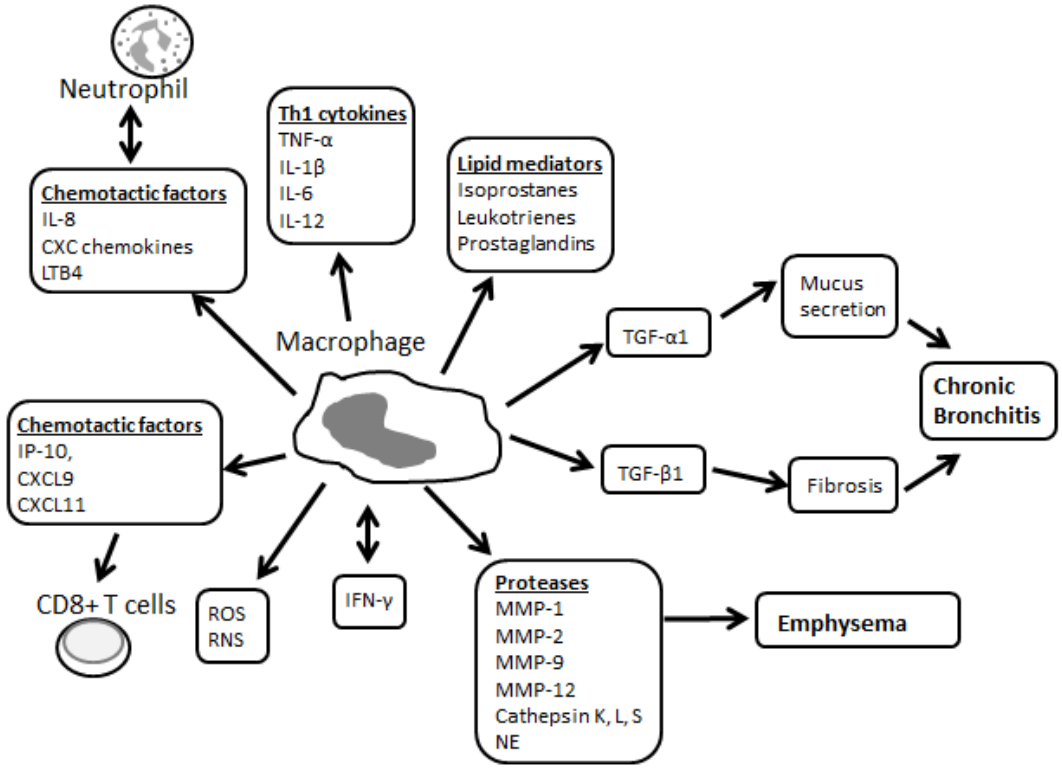
Makrofag meningkat di mukosa bronkial pada fase stabil PPOK, dibandingkan dengan subyek sehat. Meningkatnya jumlah makrofag diinduksi oleh merokok, sementara berhenti merokok menyebabkan penurunan jumlah makrofag pada subyek perokok tanpa gejala. Selama eksaserbasi, peningkatan jumlah makrofag relatif atau absolut tidak ditemukan pada sputum atau pada biopsy bronkial. Namun, karena kurangnya studi besar, tidak dapat diputuskan makrofag tidak terlibat pada saat eksaserbasi.[25]

Makrofag alveolar dapat mengeluarkan beberapa mediator inflamasi seperti *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS), mediator lipid, *growth factor*, sitokin, dan kemokin. Mediator tersebut memiliki fungsi pro-inflamasi dan anti-inflamasi dalam saluran pernapasan dan dapat diaktifkan oleh berbagai rangsangan seperti asap rokok, endotoksin, sitokin pro-inflamasi dan rangsangan imun. Makrofag alveolar diaktifkan oleh asap rokok untuk melepaskan mediator inflamasi, seperti TNF-α, IL-8, dan LTB4. Mediator ini berasal dari monosit yang bersirkulasi, yang bermigrasi ke paru sebagai respon terhadap kemoatraktan seperti CXCL 9, CXCL 10, dan CXCL 11.[5,18]

Makrofag alveolar memiliki kemampuan melepaskan berbagai kemokin yang akan menyebabkan penarikan beberapa tipe sel dari sirkulasi, termasuk monosit, neutrofil, dan limfosit T. Makrofag berperan penting pada proses ı sel limfosit T terutama sel T CD8+ ke dalam paru. Pelepasan IFN-γ juga rangsang pelepasan kemokin lebih banyak dan menghasilkan siklus kronik. Makrofag alveolar juga melepaskan sitokin TNF-α dan

Optimized using
trial version
www.balesio.com

berkontribusi terhadap peningkatan kadar TNF-α pada sputum pasien PPOK. Makrofag alveolar juga melepaskan TGF-β lebih banyak dibandingkan sel pada subyek sehat dan peningkatan ekspresi TGF-β berkontribusi terjadinya fibrosis pada saluran napas kecil.[5,26]



Gambar 5. Peran makrofag pada PPOK (dikutip dari kepustakaan 18)

Makrofag alveolar juga memproduksi TGF-α yang merupakan activator endogen dari *epidermal growth factor receptor* (EGFR) yang berperan dalam regulasi sekresi mucus sebagai respon terhadap berbagai rangsangan, termasuk asap rokok. Produksi ROS penting bagi makrofag untuk membunuh bakteri, selain itu untuk mengaktifkan MAP *kinase signal transduction pathways*, faktor transkripsi NF-KB dan AP1 yang akan mengaktifkan gen multiple inflamasi. Makrofag alveolar juga menghasilkan beberapa enzim elastolitik seperti MMP-1, MMP-2, MMP-9, Cathepsin K, L, S dan NE yang menyebabkan terjadinya kerusakan hingga terjadi emfisema.[5,26]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Makrofag yang teraktivasi juga berperan dalam penghancuran parenkim paru dengan menginduksi stres oksidatif yang merupakan sinyal langsung untuk apoptosis sel epitel dan endotel. Pada pasien PPOK kemampuan fagositosis makrofag alveolar dan monosit menurun terhadap bakteri. Hal ini merupakan faktor yang menyebabkan terjadinya kolonisasi bakteri pada saluran napas bawah seperti *Haemophilus influenzae* atau *Streptococcus pneumoniae*. Makrofag juga mengalami gangguan dalam membersihkan sel apoptosis, hal ini berkontribusi dalam kegagalan menyelesaikan proses inflamasi pada pasien PPOK.[5,18]

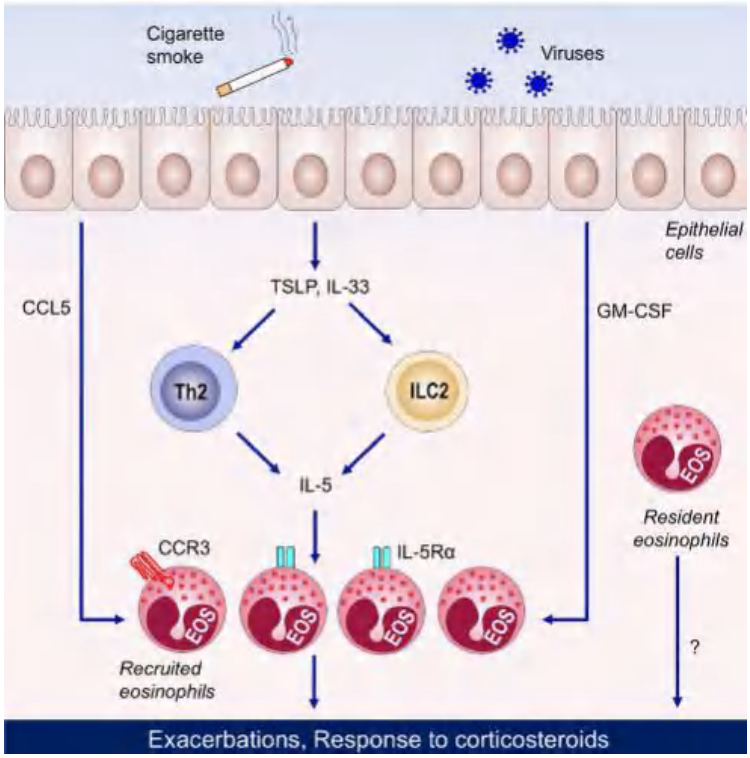
c) Eosinofil

Inflamasi eosinofilik spesifik untuk asma, namun ada jenis fenotipe PPOK tertentu yang ditandai dengan emfisema dan penebalan dinding bronkus pada pemeriksaan *computed tomography* (CT), dan respon yang baik terhadap kortikosteroid. Pada fase stabil, eosinofil berperan penting dalam progresivitas inflamasi.[27,28] Selama fase eksaserbasi, inflamasinya mirip dengan asma karena disertai infiltrasi banyak eosinofil (gambar 6). Peningkatan jumlah eosinofil pada eksaserbasi PPOK disebabkan, setidaknya sebagian, oleh infeksi virus.[25] Hewson CA dkk. (2005)[29] dan Ritter M dkk. (2005)[30] menunjukkan bahwa virus dikenali oleh *Toll-like receptors* pada sel epitel, yang menyebabkan pelepasan beberapa sitokin pro-inflamasi. Oleh karena itu, selama eksaserbasi didapatkan peningkatan kemokin, eotaxin, dan interleukin-5 (IL-5).[31] Selama eksaserbasi, didapatkan pula peningkatan eosinofil pada dahak dan serum, yang menyebabkan kerusakan jaringan dan *remodelling* pada studi in vitro. [22,25]

d) Sel dendritik

Sel dendritik memegang peranan penting dalam inisiasi respon imun dan adaptif, serta dipercaya bahwa sel dendritik menghubungkan a. Pada saluran napas dan parenkim paru didapatkan sel dendritik yang ekat permukaan.[5]

Optimized using
trial version
www.balesio.com



Gambar 6. Inflamasi eosinofilik pada PPOK (dikutip dari kepustakaan 32)

e) Limfosit

Limfosit berperan penting dalam timbulnya PPOK serta progresivitasnya. Baik pada saluran napas maupun parenkim paru, limfosit T CD8+ dominan pada pasien PPOK. Peningkatan sel T CD8+ sesuai dengan derajat obstruksi aliran udara dan emfisema. Sel T CD8+ yang teraktivasi akan melepaskan enzim proteolitik seperti perforin dan granzyme, yang dapat menyebabkan kematian sel dan kerusakan struktur sel melalui apoptosis maupun nekrosis.[5]

Sejumlah sel T CD4+ juga meningkat dalam saluran napas dan parenkim paru pada perokok dengan PPOK. Ada dua tipe dari efektor sel T CD4+ yang terakumulasi di paru pada fase stabil, yaitu Th1 dan Th17. Sel Th1 akan mensekresi lebih banyak IFNγ dan menyebabkan akumulasi sel inflamasi di paru. ra sel Th17 akan mengatur inflamasi jaringan melalui produksi IL-17A dan itokin Th17 akan menginduksi sel epitel untuk memproduksi peptide

Optimized using trial version www.balesio.com

antimikroba, kemokin, dan *granulocyte growth factor* G-CSF dan GM-CSF, dan menyebabkan penumpukan neutrofil di lokasi kerusakan jaringan.[5]

2.4. PERAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT PADA PPOK

PPOK saat ini merupakan salah satu dari 3 penyebab utama kematian secara global berdasarkan laporan World Health Organization (WHO), menyebabkan sekitar 3 juta kematian setiap tahun, dan juga memiliki beban sosial dan ekonomi yang tinggi di seluruh dunia.[33,34] Pada dekade mendatang, beban PPOK diperkirakan akan meningkat pesat di seluruh dunia karena populasi yang menua di negara kaya dan meningkatnya prevalensi merokok di negara berkembang.[35] PPOK terkait dengan gejala pernapasan yang persisten, progresivitas penyakit, dan eksaserbasi akut. Inflamasi kronik saluran napas dan parenkim paru merupakan paradigma klasik patogenesis PPOK.[10]

PPOK ditandai oleh peningkatan respon inflamasi paru dan sistemik yang akan bertahan setelah berhenti merokok dan dapat meningkat secara progresif dari waktu ke waktu. Beberapa studi menunjukkan bahwa inflamasi paru yang diinduksi oleh PPOK dimediasi oleh penurunan sistem imun bawaan dan adaptif. Perubahan sistem imun bawaan pada pasien PPOK berhubungan dengan cedera sel epitel alveolar, penurunan fagositosis yang dimediasi oleh makrofag, penurunan sel dendritik di saluran napas, dan peningkatan migrasi neutrofil ke saluran napas yang tidak disertai *clearance mucosiliar* terhadap bakteri yang benar. Migrasi neutrofil ini merangsang produksi sitokin dan selanjutnya menghancurkan jaringan paru, yang menyebabkan perubahan mikrobioma pada pasien PPOK yang terkait dengan respon inflamasi lanjut di saluran napas meskipun berhenti merokok.[10]

Perubahan pada sistem imun adaptif disebabkan oleh peningkatan limfosit T CD8+ di dalam saluran napas, yang terkait dengan produksi perforin sitotoksik, granzim B, dan makrofag elastase (MMP-12) dalam jumlah yang lebih besar, yang bkan kerusakan jaringan. Di sisi lain, limfosit T CD4+ berpartisipasi dalam si respon imun adaptif. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa POK menunjukkan peningkatan marker inflamasi serum. Diperkirakan

Optimized using
trial version
www.balesio.com

bahwa >70% pasien PPOK memiliki setidaknya satu peningkatan parameter inflamasi serum. Beberapa data menunjukkan bahwa peningkatan persisten marker inflamasi berhubungan dengan progresivitas penyakit, parameter klinis dan fungsional, dan perkembangan komorbiditas.[10]

Inflamasi berperan penting dalam progresivitas PPOK[36,37], dan beberapa biomarker, termasuk IL-6, CRP, dan prokalsitonin[38-42], telah dilaporkan terkait peningkatan mortalitas pada pasien PPOK. Namun, biaya yang tinggi dan masalah teknis mencegah penggunaan biomarker inflamasi ini dalam praktik rutin. Rasio neutrofil-limfosit (NLR) adalah indeks inflamasi yang hemat biaya, cepat dan mudah diperoleh dari tes laboratorium rutin.[43,44] Selama 10 tahun terakhir, banyak penelitian telah melaporkan bahwa NLR merupakan marker inflamasi sistemik untuk menilai prognosis berbagai macam penyakit, termasuk sindrom koroner akut, stroke, penyakit radang usus, sepsis, malignansi, dan COVID-19.[45-50] Penelitian terbaru menyimpulkan bahwa NLR berhubungan dengan eksaserbasi dan keparahan penyakit PPOK.[51-54]

NLR merupakan hasil pembagian antara jumlah neutrofil terhadap limfosit yang didapatkan dari pemeriksaan darah rutin. Neutrofil berpartisipasi dalam berbagai proses imun dan inflamasi melalui fagositosis, produksi, pelepasan sitokin dan sejenisnya. Limfosit berfungsi sebagai efektor dan koordinator inflamasi dalam berbagai mekanisme patofisiologis. Neutrofilia, menggambarkan respon inflamasi yang terkait dengan kerusakan jaringan yang lebih besar karena perubahan keseimbangan protease-antiprotease, serta respon terhadap agen bakteri. Sedangkan limfopenia mengekspresikan penurunan respon imun yang dihasilkan oleh derajat inflamasi yang lebih besar. NLR menggambarkan inflamasi yang tinggi dan kurangnya imunitas tubuh, yang dapat menyebabkan *outcome* klinis yang lebih buruk.[54,55]

Inflamasi kronik pada PPOK menyebabkan perekrutan populasi sel darah putih, yaitu limfosit dan neutrofil. Setelah diaktifkan, melepaskan *neutrophyl elastase*, cathepsin G, proteinase-3, MMP-8 dan MMP-9, myeloperoxidase (MPO), *ıan neutrophyl lipocalin*, yang berpartisipasi aktif dalam mekanisme ɔgis emfisema dan PPOK. Sebagai contoh, *neutrophyl elastase* mampu adasi elastin dan MPO memediasi efek bakterisidal dari neutrofil.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Selanjutnya, baik *neutrophyl elastase* dan MPO menyebabkan kerusakan jaringan pada PPOK.[56,57] Berikut di bawah ini akan dibahas beberapa hasil penelitian yang dipublikasikan tentang hubungan antara NLR, eksaserbasi penyakit, dan kematian pada pasien PPOK.[1]

- **NLR pada PPOK stabil dan eksaserbasi**

Penggunaan NLR sebagai marker pada pasien PPOK stabil atau selama eksaserbasi telah dievaluasi beberapa tahun terakhir. Gunay dkk (2014) menyelidiki catatan rumah sakit dari 269 pasien PPOK stabil dan eksaserbasi akut, serta 50 kontrol sehat sesuai jenis kelamin dan usia. Temuan utama penelitian ini adalah pasien PPOK selama periode stabil atau eksaserbasi akut memiliki nilai protein C-reaktif (CRP), NLR, dan *red cell distribution width* (RDW) yang lebih tinggi, dan *mean platelet volume* (MPV) yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol yang sehat. CRP telah terbukti berhubungan dengan keparahan penyakit, prognosis, dan komplikasi PPOK. Peningkatan kadar RDW dikaitkan dengan resiko kematian dan respon inflamasi pada PPOK, dan NLR sebagai marker inflamasi dilaporkan meningkat secara signifikan pada pasien PPOK eksaserbasi dibandingkan dengan fase stabil.[44]

Furutate dkk meneliti 141 pasien PPOK untuk mengevaluasi hubungan antara NLR dan parameter klinis pada fase stabil, dan untuk menyelidiki potensi perubahan selama eksaserbasi pada 49 pasien PPOK. Hasil penelitian menunjukkan NLR secara signifikan lebih tinggi pada pasien eksaserbasi dibandingkan saat stabil, serta berkorelasi positif dengan VEP_1, indeks BODE (BMI, obstruksi saluran napas, dispnea, kapasitas olahraga), BMI, *6-min walk test*, mMRC, dan indeks *fat-free mass*.[58] Lee dkk meneliti NLR secara prospektif pada 59 pasien PPOK eksaserbasi, 61 pasien stabil dan 28 kontrol sehat. Nilai NLR secara signifikan lebih tinggi pada pasien eksaserbasi dibandingkan pasien stabil dan kontrol sehat. Selanjutnya, analisis *receiver operating curve* (ROC) menunjukkan bahwa 2,8 adalah nilai *cut-off* NLR optimal dengan sensitivitas l (60%) dan spesifisitas (60,9%) untuk rawat inap.[59]

alam studi retrospektif terhadap 100 pasien PPOK eksaserbasi, Taylan egaskan NLR adalah indikator eksaserbasi yang paling sensitif dengan

Optimized using
trial version
www.balesio.com

membandingkan kurva ROC untuk NLR, CRP, leukosit, dan *erythrocyte sedimentation rate* (ERS). Dalam studi ini, 43 kasus diklasifikasikan sebagai GOLD III dan 57 kasus sebagai GOLD IV. Analisis dilakukan 3 bulan setelah eksaserbasi dan selama penyakit stabil. Kelompok kontrol dari 80 subyek sehat juga dipelajari. Nilai rata-rata NLR pada pasien eksaserbasi secara signifikan lebih tinggi daripada pasien stabil dan kontrol, sedangkan nilai NLR pasien PPOK stabil lebih tinggi dibanding kontrol. Nilai *cut-off* NLR sebesar 3,29, satu poin lebih tinggi dari yang diusulkan Lee dkk[59] menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi (80,8%) dan spesifisitas (77,7%) dalam memprediksi eksaserbasi.[60]

- **NLR dan infeksi pada PPOK eksaserbasi**

Tanriverdi dkk meneliti NLR untuk mendeteksi infeksi yang memicu eksaserbasi. Peneliti melibatkan 77 pasien eksaserbasi dan melakukan kultur dari aspirasi trakea atau sputum pada waktu masuk rumah sakit. Bakteri diisolasi pada 37,4% pasien dan nilai prokalsitonin, CRP dan NLR antara pasien dan kasus yang tersisa dibandingkan. Nilai NLR secara signifikan lebih tinggi pada pasien eksaserbasi karena bakteri. Nilai cut-off NLR untuk memprediksi infeksi bakteri adalah 11,5 (sensitivitas 61%, spesifisitas 58%), namun prokalsitonin secara signifikan lebih baik dalam memprediksi infeksi bakteri.[61]

Van de Geijn dkk mempelajari 17 pasien PPOK stabil, 22 pasien PPOK infeksi bakteri dan 23 pasien PPOK infeksi non-bakteri. Pasien PPOK memiliki nilai NLR yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pasien stabil. Selanjutnya, pasien PPOK dengan infeksi bakteri memiliki nilai NLR yang lebih tinggi dibandingkan dengan infeksi non-bakteri.[62] Secara global, penelitian Tanriverdi dkk.[61] dan Van de Geijn dkk.[62] menunjukkan bahwa eksaserbasi karena infeksi ditandai dengan nilai NLR yang lebih tinggi, mungkin karena reaksi inflamasi yang lebih intens yang melibatkan neutrofil dibanding limfosit.[1]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

LR sebagai marker prognostik PPOK

ubungan antara NLR dan inflamasi pada pasien PPOK diselidiki dalam
ı lain yang berfokus pada kemampuan NLR untuk memprediksi kematian

di rumah sakit dan pasca-pulang. Rahimirad dkk meninjau secara retrospektif 315 rekam medis pasien PPOK di dua rumah sakit Iran. Hasil penelitian menunjukkan nilai NLR lebih tinggi pada pasien yang meninggal di rumah sakit daripada pasien pulang hidup. Selain itu, tingkat mortalitas yang lebih tinggi pada pasien dengan nilai NLR ≥4 dibanding pasien dengan NLR <4. Analisis ROC menunjukkan bahwa nilai *cut-off* NLR 4 memprediksi kematian di rumah sakit dengan sensitivitas 87% dan spesifisitas 40%.[1,63]

Penelitian ini melaporkan adanya hubungan antara NLR dengan kematian pada pasien eksaserbasi. NLR lebih prediktif dibanding neutrofil saja atau limfosit saja karena NLR terintegrasi pada dua marker inflamasi tersebut. Nilai NLR memberikan informasi tentang dua jalur imunitas yang berbeda secara bersamaan, dan merupakan indikator status inflamasi pada tubuh secara keseluruhan. NLR memiliki nilai prognostik superior dengan sensitivitas dan spesifisitas tertinggi, serta nilai *odds ratio* (OR) tertinggi untuk memprediksi kematian pada PPOK eksaserbasi. Peneliti menyarankan menggunakan NLR, bahkan di layanan kesehatan yang paling sederhana, karena praktis digunakan untuk tindak lanjut pasien PPOK eksaserbasi.[63]

Xiong dkk. melakukan studi *case-control* prospektif pada 368 pasien PPOK sedang-sangat berat dan 296 kontrol, yang dinilai setiap 3 bulan selama 2 tahun. Nilai NLR secara signifikan lebih tinggi pada pasien PPOK dibandingkan dengan kontrol. Nilai NLR rata-rata dari 272 pasien yang bertahan selama masa *follow-up* lebih rendah daripada pasien yang meninggal. Analisis univariat dan multivariat menunjukkan NLR secara independen memprediksi kematian. Analisis ROC (AUC 0,91) menunjukkan bahwa nilai *cut-off* NLR 3,3 memprediksi kematian dengan sensitivitas 85,8% dan spesifisitas 89,7%.[64]

Beberapa penelitian menilai peran prognostik NLR dalam kaitannya dengan keadaan eosinofilik. Dalam studi retrospektif Salturk dkk, 647 subjek PPOK yang dirawat di ICU dibagi menjadi dua kelompok menurut jumlah eosinofil perifer mereka: 62 pada kelompok eosinofilik (eosinofil >2%) dan 585 pada kelompok non-eosinofilik (eosinofil <2%). Nilai NLR saat masuk ICU secara signifikan lebih rendah pada kelompok eosinofilik dibandingkan kelompok non-eosinofilik. Perbedaan NLR saat masuk dan keluar secara signifikan lebih tinggi

Optimized using
trial version
www.balesio.com

pada kelompok non-eosinofilik. Analisis regresi logistik, setelah disesuaikan dengan usia, jenis kelamin, BMI, eosinofilia perifer, penggunaan oksigen jangka panjang atau ventilasi mekanik noninvasif, skor APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) II pada saat masuk, adanya aritmia, syok septik, patogen yang resisten dan CRP >50 mg/mL, menunjukkan NLR >16 secara independen memprediksi kematian. Nilai ini secara konsisten lebih tinggi daripada batas akhir yang dilaporkan dalam penelitian lain dan mungkin mencerminkan tingkat keparahan pasien yang dievaluasi.[65]

- **NLR pada pasien PPOK yang disertai komorbid**

Tiga penelitian mengevaluasi peran NLR pada pasien PPOK dan komorbiditasnya. Vaguliene dkk. membandingkan nilai NLR antara 139 pasien kanker paru, 55 pasien kanker paru dan PPOK yang stabil, 40 pasien PPOK stabil dan 33 orang sehat. NLR secara signifikan lebih tinggi pada pasien kanker paru dengan PPOK atau tanpa PPOK bila dibandingkan dengan pasien non-kanker dengan PPOK atau individu yang sehat. Namun, perbedaan antara pasien PPOK dan subjek sehat tidak signifikan secara statistik dalam penelitian ini.[66]

Yasar dkk.[67] merekrut 140 pasien PPOK, 63 di antaranya memiliki sindrom metabolik, dan 50 kontrol sehat berdasarkan jenis kelamin dan usia. Di antara pasien PPOK, NLR secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan sindrom metabolik dibandingkan mereka yang tidak disertai sindrom metabolik. Arisoy dkk.[68] mempelajari hubungan NLR dengan konduksi atrial dalam studi *case-control*, termasuk 40 pasien PPOK stabil dan 40 kontrol. Para penulis membuktikan bahwa waktu konduksi atrial trikuspid secara signifikan lebih lama pada pasien PPOK dibandingkan dengan kontrol, dan ada korelasi positif yang signifikan antara waktu konduksi atrial trikuspid dengan NLR. Temuan ini, berlawanan dengan temuan Lee dkk.[69] yang menunjukkan bahwa komorbiditas spesifik dapat mempengaruhi NLR.

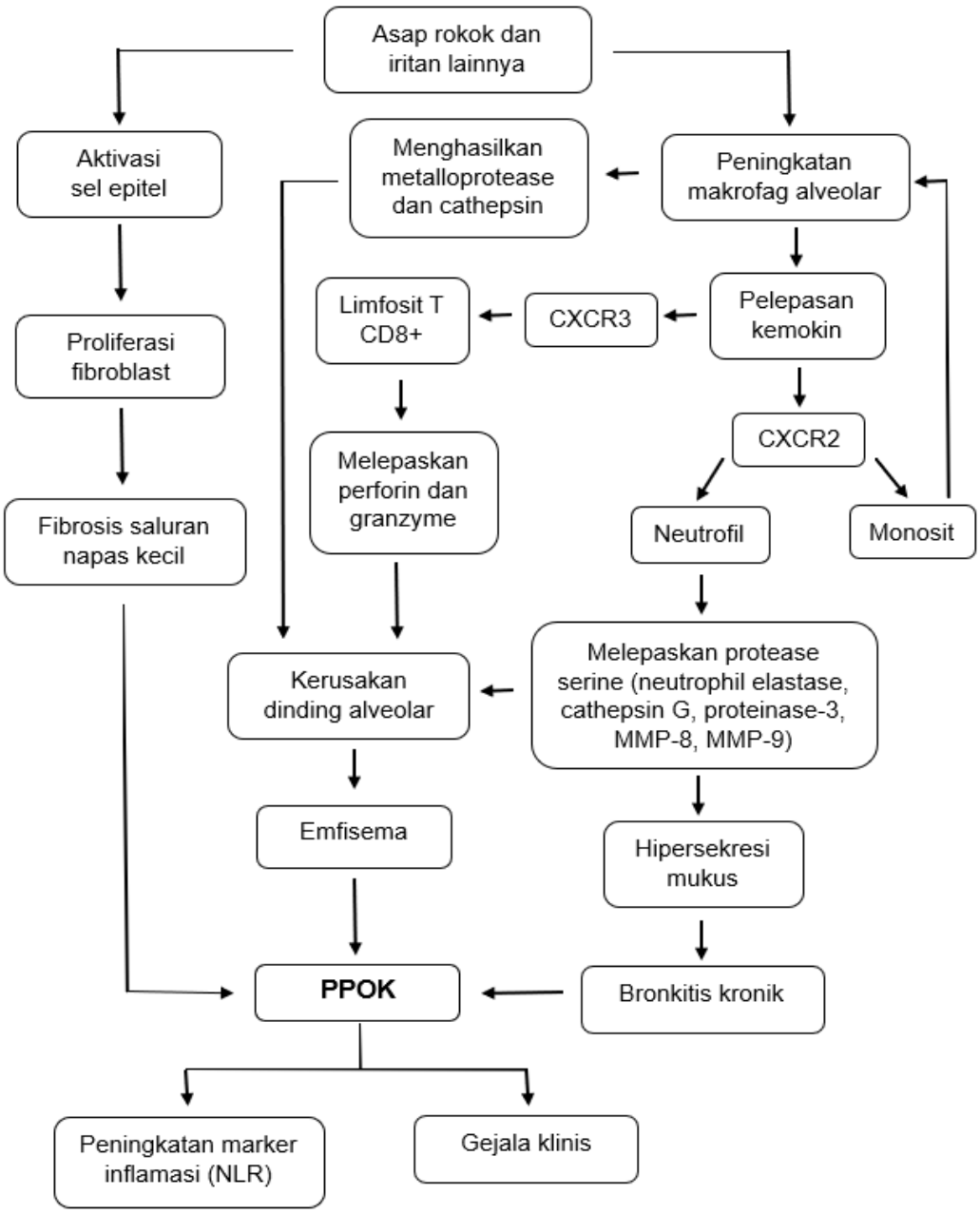
Optimized using
trial version
www.balesio.com

- **NLR dan terapi steroid pada PPOK**

Terapi kortikosteroid bukan pengobatan utama untuk PPOK, melainkan bronkodilatasi ganda. Kortikosteroid inhalasi hanya direkomendasikan bila sering terjadi eksaserbasi menurut GOLD. Namun, ada kemungkinan terapi kortikosteroid inhalasi berguna pada PPOK eosinofilik.[70] Evaluasi perubahan NLR sehubungan dengan penggunaan terapi kortikosteroid dilakukan oleh Sorensen dkk.[71] pada 386 pasien PPOK stabil yang di *follow up* selama 10 tahun. Pasien dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan penggunaan kortikosteroid sistemik (jenis obat spesifik tidak dilaporkan). Nilai rata-rata NLR lebih rendah pada kelompok yang tidak diberikan kortikosteroid dibandingkan kelompok yang mendapat kortikosteroid. Kortikosteroid sistemik menyebabkan limfopenia dan neutrofilositosis, dan akibatnya NLR akan meningkat pada pasien yang diberikan terapi kortikosteroid. Penelitian ini juga menyebutkan NLR secara signifikan terkait dengan mortalitas yang lebih tinggi pada pasien tanpa pengobatan kortikosteroid sistemik.[71]

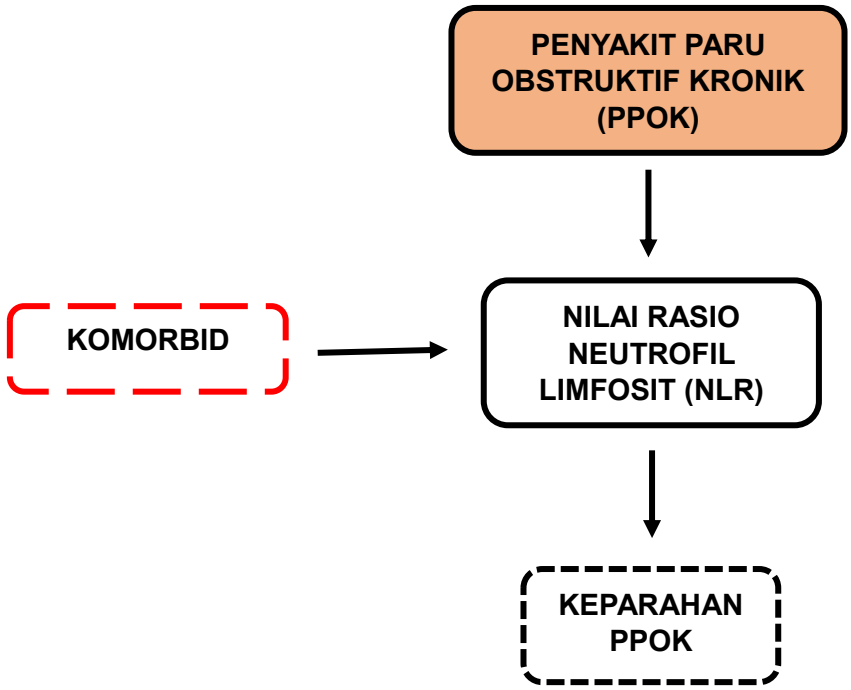
Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.5. KERANGKA TEORI



Optimized using trial version www.balesio.com

2.6. KERANGKA KONSEP



Keterangan :

- Variabel bebas
- Variabel terikat
- Variabel perancu

Optimized using
trial version
www.balesio.com