

TESIS

**ANALISIS KADAR PENANDA TROMBOSIS PADA BERBAGAI
LEVEL KEPARAHAN PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK
(PPOK)**

***ANALYSIS OF THROMBOTIC MARKER LEVELS AT VARIOUS
SEVERITY LEVELS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE (COPD)***



**JULINDA TRI JAYANTI
C185191005**

Pembimbing :

Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, SP.P(K)

Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD, K-P

**DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**ANALISIS KADAR PENANDA TROMBOSIS PADA BERBAGAI
LEVEL KEPARAHAN PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK
(PPOK)**

***ANALYSIS OF THROMBOTIC MARKER LEVELS AT VARIOUS
SEVERITY LEVELS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE (COPD)***

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
Dokter Spesialis Pulmonologi

Disusun dan diajukan oleh

**JULINDA TRI JAYANTI
C185191005**

Kepada :

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**ANALISIS KADAR PENANDA TROMBOSIS PADA BERBAGAI LEVEL KEPARAHAN
PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK (PPOK)**

Disusun dan diajukan oleh

JULINDA TRI JAYANTI
Nomor Pokok : C185191005

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 03 Agustus 2023 dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)
NIP. 19650723 199703 1 003

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Erwin Arief, Sp. P(K), Sp.PD, K-P
NIP. 19711119 200501 1 002

**Ketua Program Studi Pulmonologi dan
Kedokteran Respirasi**



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)
NIP. 19720617 2000 12 2001

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK(K)
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Saya bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Julinda Tri Jayanti
NIM : C185191005
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Jejang : Program Pendidikan Dokter Spesiali-1

Dengan ini menyatakan bahwa tesis dengan judul “Analisis Kadar Penanda Trombosis Pada Berbagai Level Keparahan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)” adalah benar karya saya dengan arahan komisi pembimbing utama (Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, SP.P(K) sebagai pembimbing utama serta Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD, K-P sebagai pembimbing pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun ke 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, 12 Mei 2023

Yang membuat pernyataan,



Julinda Tri Jayanti

NIM: C185191005

ABSTRAK

Nama : Julinda Tri Jayanti
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Judul : Analisis Kadar Penanda Trombosis pada Berbagai Level
Keparahan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Latar Belakang: Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan penyakit yang ditandai dengan dengan gejala pernapasan persisten dan keterbatasan aliran udara yang disebabkan oleh kelainan saluran napas dan atau alveolus. Penyakit ini utamanya terjadi pada pasien yang merokok dan berusia lebih dari 40 tahun. Peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan peningkatan penanda inflamasi pada penderita PPOK menjadi penyebab peningkatan proses koagulasi. Beberapa biomarker yang dapat diperiksa dan digunakan sebagai parameter terjadinya trombosis pada penderita PPOK dalam penelitian ini yaitu trombosit, PT/INR/APTT, D-dimer dan Fibrinogen.

Metode: penelitian ini merupakan penelitian deskriptif *cross sectional* pada pasien PPOK di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan jejangnya periode Maret – April 2023. Setiap subjek penelitian dilakukan pengambilan sampel darah vena kemudian dilakukan pemeriksaan kadar trombosit, PT/INR/APTT, D-dimer dan Fibrinogen di laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo.

Hasil: penelitian ini melibatkan 40 subjek penelitian. Sebagian besar subjek penelitian adalah laki-laki (82,5%), berusia ≥ 60 tahun (67,5%), berprofesi pada sektor swasta dan informal (65,0%), keluhan dominan batuk (52,5%), hasil IMT gizi normal (65,0%), status merokok perokok sedang (47,5%). Derajat obstruksi jalan napas subjek penelitian terbanyak GOLD 2 obstruksi sedang (47,5%) dan derajat keparahan tergolong dalam Grup B (60,0%). Hasil penelitian menunjukkan hubungan nilai fibrinogen dengan derajat obstruksi ($p=0.00$). Uji korelasi VEP1 dengan parameter koagulasi ditemukan bermakna dengan korelasi sangat kuat $p = - 0,824$. Tidak ditemukan hubungan severitas dengan penanda trombosis dalam penelitian ini.

Kesimpulan: terdapat hubungan antara fibrinogen dengan beratnya obstruksi PPOK. Tidak terdapat hubungan antara kadar plasma trombosit, PT/INR/APTT, D-dimer dan fibrinogen dengan severitas PPOK pada penelitian ini.

Kata Kunci: trombosis, PPOK, stabil

ABSTRACT

Nama : Julinda Tri Jayanti
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Judul : *Analysis of Thrombotic Marker Levels at Various Severity Levels of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*

Background: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a disease characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation caused by airway and/or alveolar abnormalities. This disease mainly occurs in patients who smoke and are over 40 years old. Increased risk of cardiovascular disease and increased inflammatory markers in COPD sufferers are the causes of increased coagulation processes. Several biomarkers that can be examined and used as parameters for the occurrence of thrombosis in COPD patients in this study are platelets, PT/INR/APTT, D-dimer and fibrinogen.*

Methods: *this study was a descriptive cross-sectional study on COPD patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital and its network from March to April 2023. Each study subject was taken for venous blood samples and then examined for platelet, PT/INR/APTT, D-dimer and Fibrinogen levels. in the Clinical Pathology Laboratory of Wahidin Sudirohusodo Hospital.*

Results: *this study involved 40 research subjects. Most of the research subjects were male (82.5%), aged ≥ 60 years (67.5%), worked in the private and informal sectors (65.0%), the dominant complaint was cough (52.5%), the results Normal nutritional BMI (65.0%), smoking status of moderate smokers (47.5%). The highest degree of airway obstruction in the GOLD 2 study was moderate obstruction (47.5%) and the degree of severity was classified in Group B (60.0%). The results showed a relationship between the fibrinogen value and the degree of obstruction ($p=0.00$). VEP1 correlation test with coagulation parameters was found to be significant with a very strong correlation $\rho = -0.824$. There was no relationship between severity and thrombosis markers in this study.*

Conclusion: *there is a relationship between fibrinogen and the severity of COPD obstruction. There was no relationship between plasma levels of platelets, PT/INR/APTT, D-dimer and fibrinogen with the severity of COPD in this study.*

Keywords: *thrombosis, COPD, stable*

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT karena rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan usulan penelitian ini. Penulisan usulan penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap I pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan usulan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada

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

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami sampaikan kepada **dr. Arif Santoso, Sp.P(K), PhD, FAPSR, Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR, dan dr. Sitti Nurisyah, Sp.P(K)** sebagai Tim Penguji yang tidak jemu-jemu memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

Perkenankan saya 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, dan **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 melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis di

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **Prof. 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), PhD** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran UNHAS sebelumnya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan **Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran UNHAS saat ini.
4. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri Sp.PD, (K-P), Sp.P(K)**, sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, 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, K-P, Sp.P (K)** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K), FISR** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS saat ini.
6. **Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P (K)** sebagai Sekretaris Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
7. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada staf pengajar **Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P(K), FAPSR, dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp.P(K), dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K), dr.Sitti Nurisyah, Sp.P(K), dr. Hasan Nyambe, M.Med.Ed, Sp.P** dan **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.

8. Teman-teman seangkatan Pneumothorax 2019, **dr. Fared Rofiansyah Noor, dr. Alfiah, dr. Dwi Anggita, dr. Siti Ayu Saputri, dr. Nur Zam Zam** yang selalu memberikan semangat selama Pendidikan termasuk selama proses penyelesaian tesis ini.
9. **Staf Administrasi dan Rekan-Rekan PPDS** Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
10. **Orang Tua, Anak dan Keluarga Besar** yang telah memberikan dukungan moral dan material serta teman-teman yang banyak membantu dalam penyelesaian tesis ini.
11. Kepada Saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti pendidikan dan atau melaksanakan penelitian hingga selesainya tesis ini, kami 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 pun menyampaikan permohonan maaf yang tulus kepada semua pihak atas segala kekhilafan dan kesalahan yang diperbuat. Semoga ilmu yang penulis dapat selama proses pendidikan dapat bermanfaat untuk sesama dan semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala mencurahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Amin YRA.

Makassar, Mei 2023

Penulis

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4. Hipotesis Penelitian.....	4
1.5. Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1. Manfaat Pendidikan.....	4
1.5.2. Manfaat Klinis.....	4
1.5.3. Manfaat Pelayanan / Pengabdian Masyarakat	4
BAB II	5
TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Penyakit Paru Obstruktif Kronik	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2. Faktor Risiko	6
2.1.3. Patofisiologi	8

2.1.4	Diagnosis PPOK.....	11
2.1.5	Klasifikasi	14
2.1.6	Penatalaksanaan.....	16
2.2.	Risiko Trombosis Pada PPOK	16
2.2.1.	Inflamasi Sistemik Kronik pada PPOK	20
2.2.2	Kondisi Hiperkoagulabilitas pada PPOK	23
2.2.3	Aktivasi trombosit	23
2.2.4	Stres Oksidatif	25
2.3.	Trias Virchow Dalam Pembentukan Trombosis	26
2.4.	Marker Trombosis Pada PPOK.....	28
2.5.	Kerangka Teori.....	33
2.6.	Kerangka Konsep.....	34
	34
	BAB III.....	35
	METODE PENELITIAN.....	35
3.1.	Rancangan Penelitian	35
3.2.	Tempat dan Waktu Penelitian	35
3.3.	Populasi dan Subjek Penelitian.....	35
3.3.1.	Populasi Penelitian.....	35
3.3.2.	Subjek Penelitian.....	35
3.4.	Perkiraan Besar Sampel	36
3.5.	Metode Pengumpulan Sampel.....	37
3.6.	Identifikasi Variabel	37
3.7.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	37
3.8.	Prosedur Penelitian	40
3.9.	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	41
3.10.	Analisis Data	41

3.11. Alur Penelitian	42
BAB IV	43
HASIL PENELITIAN.....	43
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	43
4.2 Karakteristik hasil pemeriksaan.....	45
4.3 Hubungan kadar plasma trombosit, PT/INR/APTT, D-dimer dan fibrinogen dengan beratnya obstruksi PPOK	45
4.4 Hubungan kadar plasma trombosit, PT/INR/APTT, D-dimer dan fibrinogen dengan severitas PPOK	49
BAB V	50
PEMBAHASAN	50
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	50
5.2 Hubungan kadar plasma trombosit, PT/INR/aPTT, D-dimer dan fibrinogen dengan beratnya obstruksi PPOK	52
5.3 Hubungan kadar plasma trombosit, PT/INR/APTT, D-dimer dan fibrinogen dengan severitas PPOK	56
BAB VI	58
6.2 Kesimpulan.....	58
6.3 Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA.....	60

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Keparahan Hambatan Aliran Udara pada PPOK	11
Tabel 2. Modified Medical Research Council	12
Tabel 3. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT).....	13
Tabel 4. Klasifikasi keparahan hambatan aliran udara pada PPOK.....	15
Tabel 5. Karakteristik Subjek Penelitian	43
Tabel 6. Karakteristik Hasil Penelitian	45
Tabel 7. Uji komparatif GOLD terhadap penanda trombosis.....	45
Tabel 8. Uji komparatif GOLD 1 banding GOLD 2,3,4 terhadap penanda trombosis	46
Tabel 9. Uji komparatif GOLD 1,2 banding GOLD 3,4 terhadap penanda trombosis	47
Tabel 10. Uji komparatif GOLD 1,2,3 banding GOLD 4 terhadap penanda trombosis	47
Tabel 11. Uji korelasi VEP1 terhadap penanda trombosis	48
Tabel 12. Uji komparatif berdasarkan severitas terhadap penanda trombosis ...	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi PPOK.....	10
Gambar 2. Langkah penggunaan alat penilaian derajat PPOK.....	15
Gambar 3. Paparan asap rokok dan partikel berbahaya menimbulkan respon inflamasi dengan peningkatan infiltrasi makrofag dan neutrofil ke dalam paru. ..	17
Gambar 4. Mekanisme terjadinya aterotrombosis pada PPOK	19
Gambar 5. Mekanisme pro-trombotik pada PPOK	19
Gambar 6. Jalur koagulasi intrinsik dan ekstrinsik, aktivasi trombosit, adhesi dan agregasi..	22
Gambar 7. Aktivasi trombosit dan PPOK.....	24
Gambar 8. Paparan asap rokok dan polusi udara mengaktivasi sel imun.....	25
Gambar 9 Trias Virchow dalam pembentukan trombosis	27
Gambar 10 Jalur intrinsik dan ekstrinsik koagulasi.....	29
Gambar 11 Pembentukan D-dimer	31

DAFTAR SINGKATAN

AATD	alpha-1 Antitrypsin Deficiency
APTT	Activated Partial Tromboplastin Time
CAT	Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assesment Test
CRQ	Chronic Respiratory Questionnare
CRP	C-Reactive Protein
DVT	Deep Vein Thrombosis
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FM	Fibrin Monomer
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IB	Indeks Brinkman
IL-8	Interleukin-8
IL-6	Inteleukin-6
IL1 β	Interleukin 1 β
INR	International Normalized Ratio
KV	Kapasitas Vital
KVP	Kapasitas Vital Paksa
LDL	Low Density Lipoprotein
MPV	Mean Platelet Volume
MMP-12	Matrix Metalloproteinase
MMV	Maximal Voluntary Ventilation
MMRC	Modified Medical Research Council
NF κ β	Nuclear Factor Kappa β
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor – 1
PPOK	Penyakit Paru Obstruktif Kronik
PT	Prothrombine Time
ROS	Reactive Oxigen Spesies
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnare
TAT	Thrombin – Antithrombin III Complex
TG	Trombin Generation
TGF- β	Tumor Growth Factor- β
TNF- α T	Tumor Necrosis Factor α
TPA	Tissue Plasminogen Activator
VEP ₁	Volume Ekspirasi Detik Pertama
vWF	Von Willibrand Factor

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan penyakit penyebab morbiditas dan mortalitas nomor tiga di dunia. Penyakit ini ditandai dengan dengan gejala pernapasan persisten dan keterbatasan aliran udara yang disebabkan oleh kelainan saluran napas dan atau alveolus. Penyakit ini berhubungan dengan perubahan struktural paru akibat inflamasi kronik oleh paparan kronik terhadap partikel dan gas berbahaya, terutama asap rokok. Inflamasi kronik menyebabkan penyempitan jalan napas dan penurunan daya elastisitas paru. Penyakit ini ditandai dengan gejala batuk, sesak napas dan produksi sputum.(1,2)

Penyakit ini utamanya terjadi pada pasien yang merokok dan berusia lebih dari 40 tahun. Prevalens meningkat seiring bertambahnya usia. Pada tahun 2015, prevalens dari PPOK adalah 174 juta dengan angka kematian sebesar 3,2 juta secara global. Di Indonesia berdasarkan data riset kesehatan dasar 2013 prevalens PPOK mencapai 3,7% atau sekitar 9,2 juta jiwa. Riset Kesehatan Kementerian Kesehatan memperlihatkan jumlah perokok di Indonesia masih sangat tinggi, kira-kira 33,8% atau 1 dari 3 orang di Indonesia merokok. Perokok pria mempunyai proporsi yang besar sekitar 63%.(3) PPOK dihasilkan dari interaksi kompleks antara gen dan lingkungan. Rokok tembakau adalah faktor risiko lingkungan utama dari PPOK. Penyebab lain dari PPOK adalah defisiensi *alpha-1 antitrypsin*.(2)

Peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan peningkatan penanda inflamasi pada penderita PPOK menjadi penyebab peningkatan proses koagulasi.(4) Trombosis merupakan kondisi dimana terbentuk gumpalan darah

(*blood clot*) di pembuluh darah, terutama di vena dalam. Trombosis terbentuk ketika aliran darah melambat, dinding vaskular mengalami jejas, atau darah mengental sebagaimana dijelaskan dalam trias Virchow. Studi oleh Daga dkk, menunjukkan bahwa penderita PPOK berisiko untuk mengalami trombosis. Penanda trombosis meningkat pada PPOK stabil dan selama eksaserbasi.(4,5)

Terdapat berbagai penyebab yang memicu kondisi protrombotik pada pasien PPOK. Terbentuknya trombus melibatkan empat faktor patologis sebagai sebab mayor, yaitu inflamasi sistemik kronik, kondisi hiperkoagulabilitas, aktivasi trombosit, dan stres oksidatif. Beberapa biomarker yang dapat diperiksa dan digunakan sebagai parameter terjadinya trombosis pada penderita PPOK, yaitu D-dimer, fibrinogen, trombin, PT, aPTT, vWF, INR, angka trombosit, mediator inflamasi, dan mikropartikel.(6)

Peradangan saluran napas yang terjadi pada penderita PPOK dapat berlanjut ke tingkat sistemik. Inflamasi sistemik derajat rendah yang berkepanjangan yang terjadi pada penderita PPOK dibuktikan dengan peningkatan konsentrasi penanda inflamasi di sirkulasi, seperti *C-Reactive Protein* (CRP), fibrinogen, Interleukin-6, Interleukin-8, dan *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α). Proses inflamasi dapat mempengaruhi koagulasi dalam berbagai mekanisme terutama pada kondisi eksaserbasi, penanda inflamasi sistemik akan semakin meningkat.(6)

Dengan mempertimbangkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan dan menganalisis hubungan penanda trombosis yaitu kadar trombosit, *Prothrombine Time* (PT), *International Normalized Ratio* (INR), *Activated Partial Tromboplastin Time* (APTT), D-dimer dan fibrinogen pada pasien PPOK stabil. Melalui penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan dan

data profil marker trombosis pada pasien PPOK, sehingga dapat menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah:

Bagaimana hubungan penanda trombosis yaitu kadar trombosit, *Prothrombine Time* (PT), *International Normalized Ratio* (INR), *Activated Partial Tromboplastin Time* (APTT), D-dimer dan fibrinogen pada berbagai level keparahan PPOK.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kadar trombosit, PT/INR/APTT, D-dimer dan fibrinogen pada berbagai level keparahan PPOK di rumah sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejaringnya.

1.3.2. Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Menilai kadar plasma trombosit, PT/INR/APTT, D-dimer dan fibrinogen pada berbagai level keparahan PPOK
2. Menilai hubungan kadar plasma trombosit, PT/INR/APTT, D-dimer dan fibrinogen dengan beratnya obstruksi PPOK
3. Menilai hubungan kadar plasma trombosit, PT/INR/APTT, D-dimer dan fibrinogen dengan severitas PPOK

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah peningkatan kadar trombosit, PT/INR/APTT, D-dimer dan fibrinogen plasma sejalan dengan beratnya obstruksi dan severitas PPOK.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai profil kadar plasma trombosit, PT/INR/APTT, D-dimer dan fibrinogen pada pasien PPOK stabil agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian berikutnya.

1.5.2. Manfaat Klinis

Dengan mengetahui profil trombosit, PT/INR/APTT, D-dimer dan fibrinogen pada pasien PPOK stabil maka dapat menjadi bahan referensi untuk indikator kondisi klinis pada pasien PPOK.

1.5.3. Manfaat Pelayanan / Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan memberikan manfaat bagi masyarakat terutama bagi pasien PPOK dan praktisi kesehatan dalam rangka menurunkan angka mortalitas dan morbiditas akibat kejadian thrombosis pada pasien PPOK sehingga dapat meningkatkan derajat kesehatan masyarakat di masa yang akan datang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Penyakit Paru Obstruktif Kronik

2.1.1 Definisi

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit yang ditandai dengan gejala pernapasan persisten dan keterbatasan aliran udara yang disebabkan oleh kelainan saluran napas dan atau alveolus. Karakteristik keterbatasan aliran udara pada PPOK disebabkan oleh gabungan antara Penyakit ini disebabkan karena paparan terhadap partikel atau gas berbahaya yang signifikan. Penyakit ini dipengaruhi oleh faktor inang termasuk perkembangan paru abnormal. Gejala dari penyakit ini meliputi batuk, sesak napas, dan peningkatan produksi sputum.(1)

Keterbatasan aliran udara kronik pada PPOK disebabkan karena perpaduan dari penyakit saluran napas kecil (*small airway disease*) dan destruksi parenkimal (emfisema) yang bervariasi pada tiap penderita. Perubahan ini tidak selalu terjadi secara bersamaan namun berkembang dengan onset yang berbeda-beda. Inflamasi kronik menyebabkan perubahan struktural, penyempitan jalan napas kecil, dan destruksi parenkim paru yang menyebabkan hilangnya ikatan alveolar terhadap saluran napas kecil dan penurunan daya kembang elastis paru (*elastic recoil*). Hal tersebut menyebabkan penurunan kemampuan jalan napas untuk tetap terbuka selama ekspirasi. Kerusakan pada jalan napas kecil serta disfungsi mukosiliar juga berkontribusi terhadap limitasi jalan napas pada penyakit ini.(2)

2.1.2. Faktor Risiko

Faktor risiko PPOK pada dasarnya merupakan hasil interaksi lingkungan dan gen. Dua individu dengan riwayat merokok yang sama, tidak keduanya berkembang menjadi PPOK. Identifikasi faktor risiko menjadi Langkah penting pada pencegahan dan penatalaksanaan PPOK. Beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya PPOK diantaranya adalah asap rokok, polusi udara, faktor genetik, usia dan jenis kelamin, infeksi saluran napas berulang, sosial ekonomi dan tumbuh kembang paru.(1)

a. Asap rokok

Penyakit paru obstruktif kronik terjadi akibat interaksi kompleks antara gen dan lingkungan. Rokok tembakau adalah faktor risiko lingkungan utama dari PPOK dibandingkan penyebab lainnya. Risiko meningkat bergantung pada jumlah batang rokok pertahun dan lamanya merokok dihitung dengan Indeks Brinkman (IB). Beberapa studi epidemiologis menunjukkan bahwa individu yang tidak merokok juga dapat mengalami keterbatasan aliran udara kronik. Dibandingkan dengan penderita PPOK yang tidak merokok, gejala yang lebih ringan. lebih sedikit dan lebih jarang mengalami inflamasi sistemik.(2,7)

b. Polusi Udara

Polusi udara yang menjadi faktor risiko PPOK terbagi menjadi polusi didalam ruangan, luar ruangan dan ditempat kerja. Polusi didalam ruangan seperti asap rokok, biomass, batu bara meningkatkan prevalens PPOK. Polusi di luar ruangan seperti polutan lain belum jelas mekanismenya. Paparan di tempat kerja meliputi debu organik dan non-organik, agen kimia dan asap polusi. Sumber paparan gas berbahaya seperti asap pembakaran kayu, kotoran binatang dan batu bara juga merupakan faktor risiko PPOK.(1,2)

c. Faktor Genetik

Faktor genetik yang berperan dalam perkembangan PPOK adalah defisiensi *alpha-1 antitrypsin* (AATD). Defisiensi *alpha-1 antitrypsin* sebagai inhibitor protease serine, diturunkan secara herediter. Meskipun kelainan ini hanya terjadi pada sebagian kecil populasi individu, defisiensi *alpha-1 antitrypsin* menunjukkan interaksi antara faktor genetik dan paparan lingkungan yang menjadi predisposisi individu untuk mengalami PPOK. Gen tunggal seperti *matrix metalloproteinase 12* (MMP-12) dan *glutathione S-transferase* berhubungan dengan penurunan fungsi paru atau risiko PPOK.(1,8)

d. Usia dan Jenis Kelamin

Usia merupakan salah satu faktor risiko dari PPOK. Proses penuaan dari jalan napas dan parenkim paru menyerupai perubahan struktural yang berkaitan dengan PPOK. Jenis kelamin juga berhubungan dengan risiko PPOK karena perbedaan jalur imun dan pola kerusakan jalan napas yang berbeda antara individu laki-laki dan perempuan. Studi menunjukkan bahwa wanita yang menderita PPOK berisiko untuk mengalami komorbid lain seperti bronkiektasis dan *obstructive sleep apnea*. Proses yang terjadi selama kehamilan, persalinan, dan paparan selama masa kecil dan remaja turut berperan dalam pertumbuhan paru. (1,7)

e. Infeksi Saluran Napas Berulang

Infeksi saluran napas berulang yang disebabkan oleh bakteri maupun virus turut berperan dalam pathogenesis dan progresivitas PPOK. Riwayat infeksi saluran napas berulang saat usia anak dapat menyebabkan penurunan fungsi paru dan meningkatkan risiko serta gejala respirasi saat dewasa. Infeksi saluran

napas yang berat pada anak mengakibatkan hiperreaktivitas bronkus yang juga merupakan faktor risiko PPOK.(1,2)

f. Sosial Ekonomi

Keadaan sosial ekonomi dengan risiko terjadinya PPOK belum dapat dijelaskan secara pasti. Faktor sosial dan ekonomi menjadi faktor yang tumpang tindih yang signifikan satu sama lain misalnya faktor risiko pekerjaan dengan paparan asap rokok yang merupakan faktor risiko utama penyakit ini. Penelitian Steenland dkk menemukan bahwa pekerjaan dikaitkan dengan prevalens bronkitis yang tinggi pada pria dan lebih rendah pada wanita kemungkinan karena pria memiliki faktor risiko pekerjaan dimana mereka lebih mungkin terpapar polutan pekerjaan.(9,10)

g. Tumbuh Kembang Paru

Proses yang terjadi selama kehamilan, persalinan, dan paparan selama masa kecil dan remaja turut berperan dalam pertumbuhan paru. Studi menunjukkan bahwa berat lahir dan riwayat infeksi paru selama masa kecil berhubungan dengan risiko perkembangan PPOK saat dewasa. Penelitian meta analisa menyatakan bahwa berat badan lahir rendah mempengaruhi volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP_1) pada masa anak.(11)

2.1.3. Patofisiologi

Inhalasi asap rokok tembakau atau partikel berbahaya lain menyebabkan inflamasi pada parenkim paru. Respons inflamasi paru kronis dapat menyebabkan destruksi jaringan parenkim (emfisema) dan disrupsi perbaikan normal dan mekanisme pertahanan dari jaringan paru (menyebabkan fibrosis saluran napas kecil). Perubahan patologis tersebut menyebabkan terperangkapnya gas dan

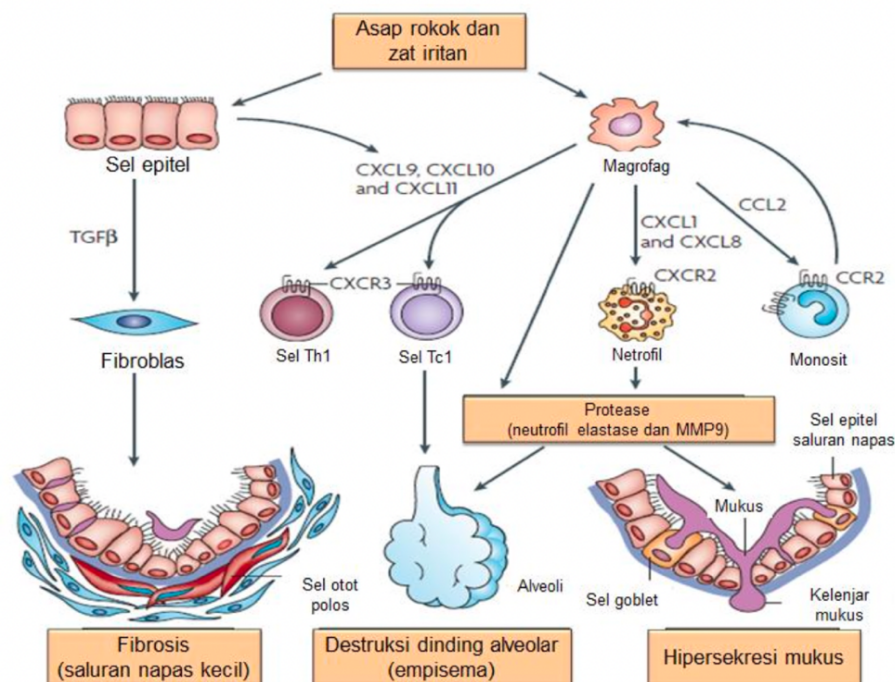
keterbatasan aliran udara yang bersifat progresif. Inflamasi yang terjadi pada traktus respiratorius penderita PPOK merupakan modifikasi dari respons inflamasi normal pada jalan napas sebagai respon terhadap iritan kronis. Stres oksidatif dan proteinase yang berlebih di paru merupakan modifikasi dari inflamasi paru. Mekanisme tersebut dapat menunjukkan karakteristik perubahan patologis pada PPOK. Inflamasi dan penyempitan jalan napas perifer menyebabkan penurunan VEP_1 .(1,2)

Keterbatasan aliran udara perifer secara progresif menyebabkan terperangkapnya gas selama ekspirasi sehingga menyebabkan hiperinflasi paru. Hiperinflasi statik menurunkan kapasitas inspirasi dari paru sehingga menyebabkan terjadinya dyspnea dan keterbatasan untuk melakukan aktivitas. Seiring dengan progresifitas penyakit, gangguan pertukaran gas oksigen dan karbon dioksida dapat terjadi. Penurunan ventilasi dapat terjadi karena berkurangnya *drive* ventilasi atau meningkatnya ventilasi ruang rugi (*dead space ventilation*). Hal ini akan meningkatkan retensi karbon dioksida karena peningkatan usaha untuk bernapas akibat limitasi dan hiperinflasi berat yang diperparah dengan gangguan otot ventilasi. Abnormalitas tersebut akan memperburuk gangguan ventilasi dan perfusi oksigen.(1,7)

Peningkatan mediator inflamasi pada PPOK yaitu faktor kemotaktik yang menarik sel inflamasi dari sirkulasi. Lipid mediator (leukotriene B4 yang menarik limfosit T dan neutrofil), kemokin (interleukin-8 menarik neutrofil dan monosit, menguatkan proses inflamasi dan mengakibatkan efek sistemik yaitu sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor- α* , IL-1 β dan IL-6) serta faktor pertumbuhan yang mendorong perubahan struktural melalui TGF- β yang menyebabkan fibrosis pada saluran napas perifer. Stress oksidatif berperan

penting pada PPOK. Asap rokok dan partikulat berbahaya yang dilepaskan dari sel inflamasi (makrofag dan neutrofil) mengaktifkan oksidan. Stress oksidatif ini mengakibatkan aktivasi gen inflamasi, inaktivasi antiprotease, stimulasi sekresi mukus dan peningkatan eksudasi plasma.(2,7)

Hipersekresi mukus yang menyebabkan batuk produktif kronis merupakan tanda dari bronkitis kronis dan tidak selalu berkaitan dengan keterbatasan aliran udara. Tidak semua pasien PPOK mengalami gejala hipersekresi mukus. Hipersekresi mukus terjadi akibat peningkatan jumlah sel goblet dan pembesaran kelenjar submukosa yang terjadi akibat iritasi jalan napas kronis oleh paparan asap rokok ataupun gas dan partikel berbahaya. Beberapa mediator dan protease memicu hipersekresi mukus melalui aktivasi dari *epidermal growth factor receptor* (EGFR).(3,12)



Gambar 1. Patofisiologi PPOK

Di kutip dari(13)

2.1.4 Diagnosis PPOK

Diagnosis PPOK dapat dipertimbangkan pada pasien yang memiliki gejala sesak napas, batuk kronik, atau peningkatan produksi sputum, dan/atau riwayat paparan faktor risiko dari penyakit. Pemeriksaan spirometri diperlukan untuk menegakkan diagnosis dengan hasil VEP_1/KVP (%) < 0.7 post-bronkodilator. Hasil tersebut mengkonfirmasi adanya limitasi jalan napas persisten pada pasien. Hal ini juga menandakan keadaan obstruksi sesuai dengan penelitian Pneumobile Indonesia. Nilai VEP_1 (% prediksi) adalah parameter yang umum digunakan untuk menilai beratnya PPOK dan memantau perjalanan penyakit. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023* membagi PPOK berdasarkan hambatan aliran udara yang dinilai berdasarkan spirometri.(1,2)

Tabel 1. Klasifikasi Keparahan Hambatan Aliran Udara pada PPOK

Derajat	Tingkat keparahan	Nilai VEP_1 (% prediksi)
GOLD		
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 (1)

Indikator kunci dalam penegakan diagnosis PPOK meliputi: (1) sesak napas yang bersifat persisten, progresif seiring waktu, dan memburuk dengan aktivitas fisik; (2) batuk kronik, dapat bersifat intermiten dan tidak produktif, yang disertai dengan mengi rekuren; (3) produksi sputum kronik; (4) infeksi saluran napas bawah rekuren; (5) riwayat faktor risiko berupa faktor inang (faktor genetik, abnormalitas kongenital, dsb), rokok tembakau, asap dari dapur atau pembakaran

bahan bakar, serta debu okupasional, vapor, asap, gas, dan bahan kimia lain; (6) riwayat keluarga yang menderita PPOK atau faktor masa kecil seperti berat lahir rendah, infeksi respirasi masa kecil.(2,8)

Gejala PPOK dapat dinilai dengan menggunakan instrumen kuesioner *Modified British Medical Research Council (MMRC)*. Instrumen ini dapat membantu untuk penilaian gejala, pengukuran status kesehatan, dan prediksi risiko mortalitas pasien. Penyakit paru obstruktif kronik saat ini memiliki gejala yang beragam, tidak hanya sesak napas saja, oleh karena itu direkomendasikan juga kuesioner yang lebih komprehensif dengan menggunakan *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assesment Test (CAT)* seperti yang terdapat pada tabel 2 dan 3.(1,14)

Tabel 2. Modified Medical Research Council

Tingkat mMRC	Gambaran
0	Saya hanya merasa sesak dengan latihan berat.
1	Saya hanya merasa sesak napas saat bergegas di permukaan yang datar atau berjalan mendaki.
2	Saya berjalan lebih lambat pada permukaan yang datar dibandingkan dengan orang lain dengan usia yang sama karena sesak napas atau harus berhenti untuk menarik napas saat berjalan dengan kecepatan saya sendiri.
3	Saya berhenti untuk menarik napas setelah berjalan sejauh 100 meter atau setelah beberapa menit pada permukaan yang datar.
4	Saya merasa terlalu sesak untuk meninggalkan rumah atau saya merasa sesak napas saat berpakaian

Dikutip dari (1)

Tabel 3. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT)

COPD ASSESSMENT TEST (CAT)		
Saya tidak pernah batuk	① ② ③ ④	Saya selalu batuk
Tidak ada dahak (riak) sama sekali	① ② ③ ④ ⑤	Dada saya penuh dengan dahak (riak)
Tidak ada rasa berat (tertekan) di dada	① ② ③ ④ ⑤	Dada saya terasa berat (tertekan) sekali
Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya tidak sesak	① ② ③ ④ ⑤	Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya sangat sesak
Aktifitas sehari-hari saya di rumah tidak terbatas	① ② ③ ④ ⑤	Aktifitas sehari-hari saya di rumah sangat terbatas
Saya tidak khawatir keluar rumah meskipun saya menderita penyakit paru	① ② ③ ④ ⑤	Saya sangat khawatir keluar rumah karena kondisi paru saya
Saya dapat tidur dengan nyenyak	① ② ③ ④ ⑤	Saya tidak dapat tidur nyenyak karena kondisi paru saya
Saya sangat bertenaga	① ② ③ ④ ⑤	Saya tidak punya tenaga sama sekali
Skor Total		

Dikutip dari (1)

Kuesioner tambahan untuk menilai status kesehatan spesifik pada PPOK diantaranya *Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ)*, *St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*, dan *COPD Control Questionnaire (CCQ)*. Kuesioner *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test* meliputi 8 ukuran unidimensional untuk menilai status kesehatan pada penderita PPOK. Skor dari kuesioner ini berkisar dari 0 hingga 40. Kombinasi dari penilaian menggunakan kuesioner mMRC dan CAT dapat digunakan untuk penentuan terapi pada pasien PPOK.(1,14)

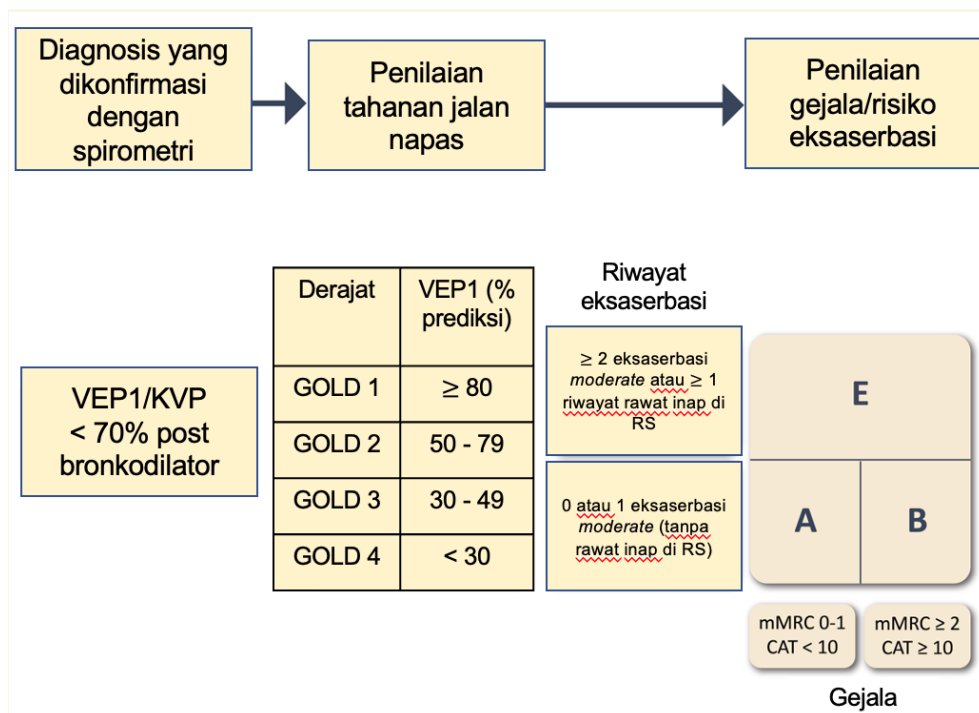
2.1.5 Klasifikasi

Penyakit paru obstruktif kronik dapat diklasifikasikan berdasarkan gejala, dan spirometri (berdasarkan nilai VEP_1) setelah pemberian bronkodilator rasio $VEP_1/KVP < 0.7$. Keparahan hambatan aliran udara pada PPOK dijelaskan pada Tabel 4. Pasien PPOK dikelompokkan berdasarkan penilaian gejala, klasifikasi spirometri dan faktor risiko (riwayat frekuensi eksaserbasi) dengan alat penilaian derajat PPOK atau *ABE Assessment Tool* seperti dijelaskan dalam Gambar 2. Penjelasan pengelompokkan pasien PPOK sebagai berikut:(1,15)

- a. Kelompok A: pasien dengan riwayat 0-1 eksaserbasi *moderate* per tahun, tanpa riwayat rawat inap karena eksaserbasi dan nilai mMRC 0-1 atau CAT < 10.
- b. Kelompok B: pasien dengan riwayat 0-1 eksaserbasi *moderate* per tahun, tanpa riwayat rawat inap karena eksaserbasi dan nilai mMRC ≥ 2 atau CAT ≥ 10 .
- c. Kelompok E: pasien dengan riwayat ≥ 2 eksaserbasi *moderate* atau ≥ 1 riwayat rawat inap karena eksaserbasi dan nilai mMRC 0-1 atau CAT < 10 atau nilai mMRC ≥ 2 atau CAT ≥ 10 .

Tabel 4. Klasifikasi keparahan hambatan aliran udara pada PPOK

Klasifikasi	Gejala	Spirometri
PPOK ringan (GOLD 1)	Dengan atau tanpa batuk kronik dan sputum produktif	VEP ₁ yang diprediksi $\geq 80\%$
PPOK sedang (GOLD 2)	Dengan keluhan napas pendek, terutama saat latihan fisik, kadang-kadang disertai batuk dan sputum produktif	VEP ₁ yang diprediksi 50 - < 80%
PPOK berat (GOLD 3)	Dengan keluhan napas pendek, terutama saat latihan fisik, kadang-kadang disertai dengan batuk dan sputum produktif	VEP ₁ yang diprediksi 30 - < 50%
PPOK sangat berat (GOLD 4)	Gagal jantung kanan / kor pulmonal, kualitas hidup yang sangat terganggu, eksaserbasi yang bisa menyebabkan kematian	VEP ₁ yang diprediksi < 30%



Gambar 2. Langkah penggunaan alat penilaian derajat PPOK

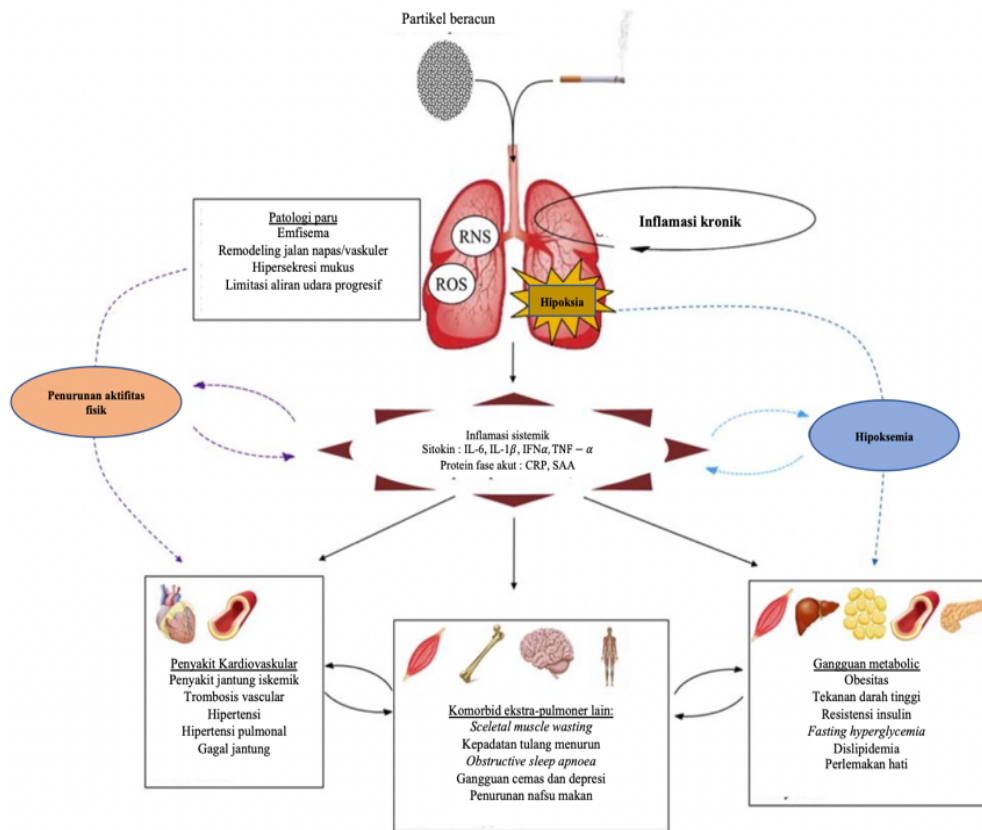
Dikutip dari (1)

2.1.6 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan untuk pasien PPOK meliputi tatalaksana farmakologis dan non-farmakologis. Tatalaksana farmakologis meliputi tatalaksana PPOK stabil dan tatalaksana PPOK eksaserbasi. Tatalaksana non-farmakologis meliputi pencegahan paparan gas berbahaya, vaksinasi influenza, serta rehabilitasi pulmonal. Tujuan dari terapi pada penderita PPOK stabil adalah perbaikan gejala, peningkatan toleransi aktivitas fisik, peningkatan status kesehatan, pencegahan progresi penyakit, pencegahan dan pengobatan eksaserbasi, serta menurunkan mortalitas. Pemberian edukasi pada pasien PPOK juga merupakan tatalaksana penting yang bertujuan mengenali perjalanan penyakit dan pengobatan, melaksanakan pengobatan yang maksimal, menacapai aktivitas optimal dan meningkatkan kualitas hidup.(1,15)

2.2. Risiko Trombosis Pada PPOK

Studi menunjukkan bahwa penderita PPOK berisiko untuk mengalami trombosis. Penanda trombosis meningkat pada penderita PPOK stabil dan maupun saat eksaserbasi. Peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan peningkatan penanda inflamasi pada penderita PPOK menjadi penyebab peningkatan proses koagulasi. Studi lain menunjukkan bahwa pada penderita PPOK stabil cenderung terjadi peningkatan faktor-faktor koagulasi (faktor II, V, VII, X, d-dimer, dan fibrinogen) dibandingkan dengan kontrol. Studi ini juga mengkonfirmasi adanya hubungan antara PPOK dan trombosis setelah mengeksklusi pasien dengan diabetes serta sebab umum inflamasi kronik dan trombosis lainnya. Studi ini juga menunjukkan bahwa rendahnya nilai VEP1 berhubungan dengan tingginya kadar faktor II, V, dan X.(4,16)



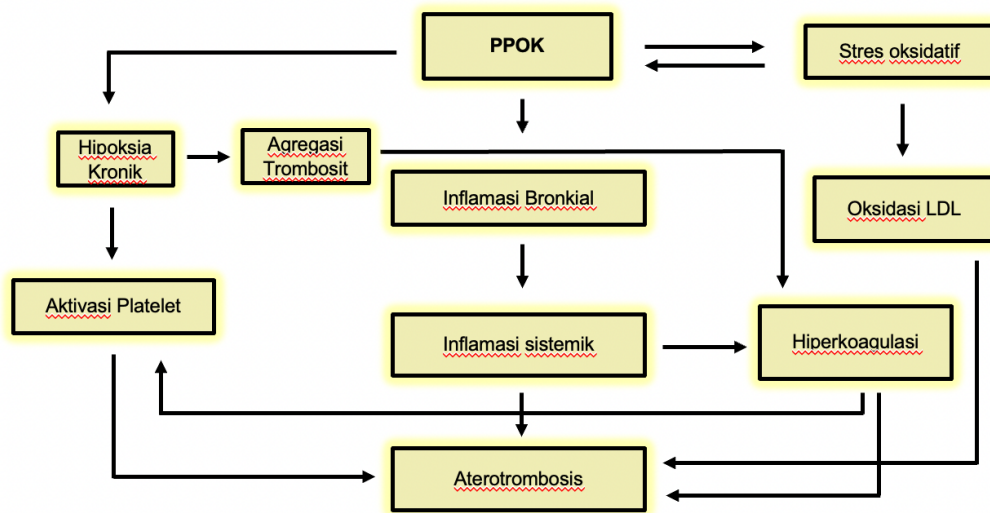
Gambar 3. Paparan asap rokok dan partikel berbahaya menimbulkan respon inflamasi dengan peningkatan infiltrasi makrofag dan neutrofil ke dalam paru.

Dikutip dari (17)

Terdapat berbagai penyebab yang memicu kondisi protrombotik pada pasien PPOK. Kondisi protrombotik pada penderita PPOK berhubungan dengan satu atau lebih komorbiditas, sebagaimana peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan kardiopulmonal. Hal ini juga mendukung tingginya prevalens tromboemboli vena, umumnya pada penderita PPOK eksaserbasi akut. Potensi penyebab kondisi protrombotik berkaitan dengan PPOK melibatkan patogenesis dan progresi penyakit ini. Progresi dari PPOK meliputi aktivasi dan disfungsi sel endotel yang melibatkan inflamasi dan jejas vaskular dengan peningkatan kecenderungan terjadinya koagulasi. Aktivasi trombosit juga ditemukan meningkat pada penderita PPOK stabil dibandingkan kelompok kontrol dan pasien PPOK eksaserbasi.(4,18)

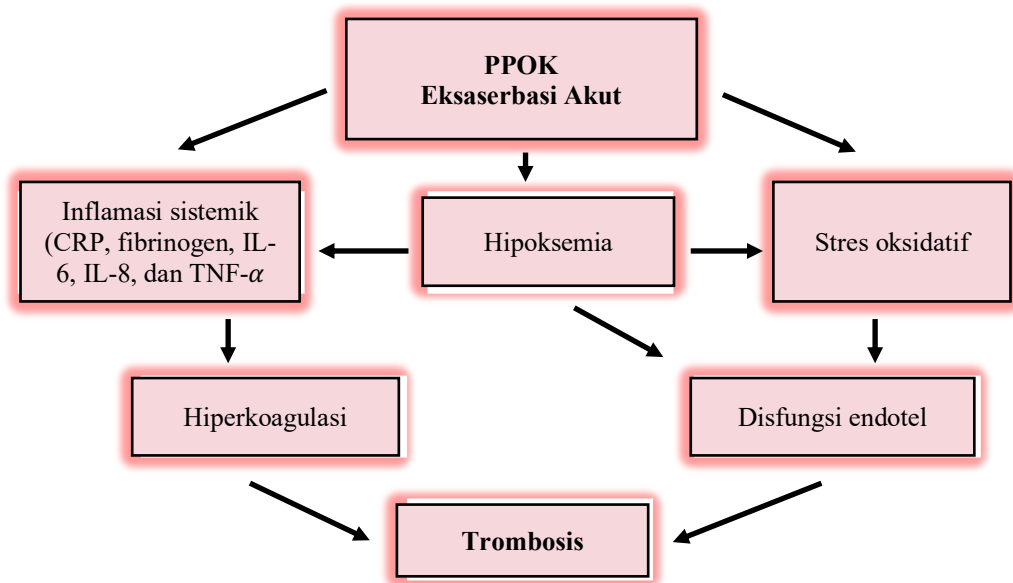
Pada umumnya penyakit infeksi dan inflamasi merupakan faktor risiko untuk terjadinya tromboemboli vena. Hal ini terjadi karena interaksi kompleks antara inflamasi dan koagulasi yang melibatkan sitokin proinflamasi, kemokin, molekul adesi, ekspresi faktor jaringan (*tissue factor*), trombosit, leukosit dan aktivasi endotel, serta perangkap mikropartikel dan neutrofil ekstraseluler. PPOK dicirikan dengan respon inflamasi lokal pada paru akibat inhalasi asap rokok dan polutan udara. Selain itu, merokok dapat menginduksi respons inflamasi sistemik yang dapat memicu terbentuknya arteriosklerosis yang berperan dalam koagulasi plasma, dan memicu terbentuknya thrombus vena.(4,18)

Terbentuknya trombus melibatkan empat faktor patologis sebagai sebab mayor, yaitu inflamasi sistemik kronik, kondisi hiperkoagulabilitas, aktivasi trombosit, dan stres oksidatif. Kondisi inflamasi persisten pada PPOK dapat memicu terjadinya koagulasi melalui promosi ekspresi gen faktor jaringan (*tissue factor*) pada sel endotel. Kondisi hipoksia pada penderita PPOK juga dapat mengurangi ekspresi trombomodulin endotel atau mengaktivasi faktor X. Selama eksaserbasi, kadar fibrinogen serum juga meningkat. Kemampuan agregasi trombosit, pada pengukuran in vivo terbukti meningkat pada pasien PPOK yang mengalami hipoksemia. Pasien PPOK berisiko tinggi untuk mengalami tromboemboli vena karena beberapa faktor yang berkaitan dengan penyakit, seperti imobilitas, usia lanjut, rokok, infeksi, gagal jantung, serta stasis vena.(6,18)



Gambar 4. Mekanisme terjadinya aterotrombosis pada PPOK

Dikutip dari (18)



Gambar 5. Mekanisme pro-trombotik pada PPOK

Dikutip dari (19)

2.2.1. Inflamasi Sistemik Kronik pada PPOK

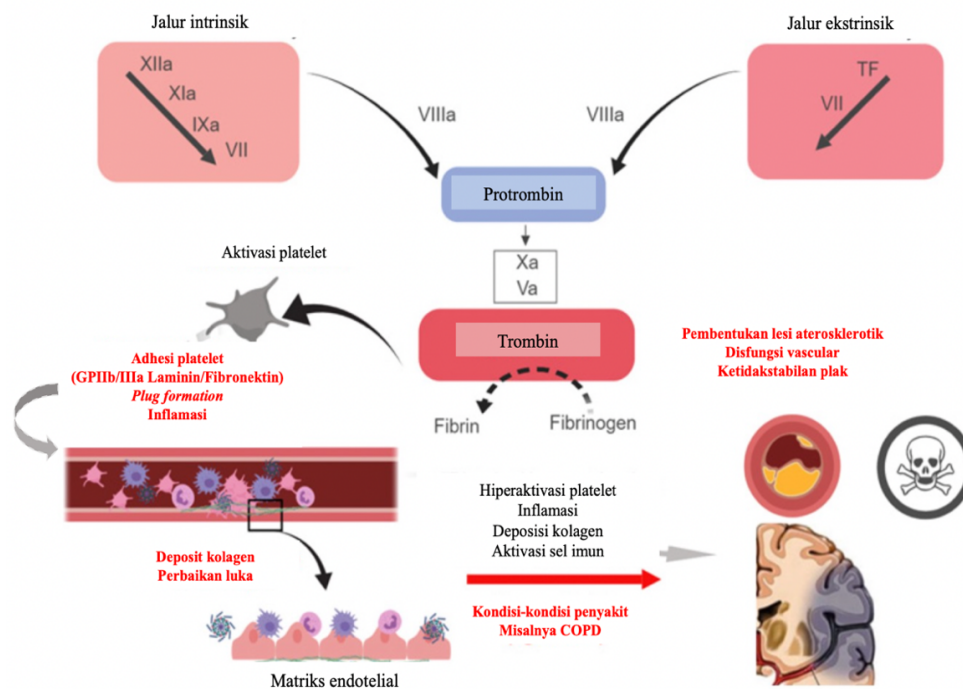
Peningkatan aktivitas pro-koagulan pada PPOK terutama dapat disebabkan oleh inflamasi. Inflamasi memicu koagulasi dengan mempromosikan ekspresi gen faktor jaringan dalam sel endotel. Inflamasi sistemik derajat rendah yang kronik pada penderita PPOK dibuktikan dengan peningkatan konsentrasi penanda inflamasi di sirkulasi, seperti *C-reactive protein* (CRP), fibrinogen, interleukin 6, interleukin 8, dan *tumor necrosis factor* α (TNF- α). Sitokin-sitokin ini selain menginduksi perubahan pro-inflamasi lokal berlebihan ke dalam sirkulasi sistemik juga merangsang hepatosit untuk mensintesis CRP dan fibrinogen. Pada kondisi eksaserbasi, penanda inflamasi sistemik akan semakin meningkat. Proses inflamasi dapat mempengaruhi koagulasi dalam berbagai mekanisme. CRP dapat memicu peningkatan aktivitas *plasminogen activator inhibitor 1*, penurunan aktivitas *tissue plasminogen activator* dan pelepasan prostasiklin dari sel endotel.(20,21)

Peradangan sistemik dalam konteks patogenesis aterotrombosis bersifat kompleks dan multifaktorial. Inflamasi sistemik diyakini memiliki peran penting didukung dengan temuan penanda inflamasi seperti CRP dan fibrinogen. CRP meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi dan faktor jaringan oleh monosit, meningkatkan penyerapan *low density lipoprotein* (LDL) oleh makrofag dengan pembentukan *foam cells* dan secara langsung menginduksi ekspresi molekul adhesi oleh sel endotel.(22)

Jalur pro-inflamasi pada PPOK terutama pada keadaan eksaserbasi menginduksi sel inflamasi dan sitokin untuk lebih mempertahankan respon inflamasi dan berkontribusi pada pembentukan plak ateromatosa. Respon ini berhubungan dengan cedera vaskular yang terkait dengan peradangan persisten mengaktifkan trombosit dalam sirkulasi yang mengatur *P-selectin*, Faktor Von

Willibrand (vWF) dan ekspresi CD40 menyebabkan adhesi trombosit teraktivasi ke dinding arteri dan serat kolagen. Setelah terikat pada lumen, trombosit teraktivasi mensekresi tromboksan A₂ dan adenosin difosfat yang menyebabkan perekrutan trombosit lain ke tempat yang mengalami perubahan konformasi yang memungkinkan pengikatan fibrinogen dan berbagai faktor koagulasi yang akhirnya membentuk trombin yang mengarah pada penyembuhan luka.(19,23)

Platelet teraktivasi merekrut sel inflamasi yang mensekresikan kemokin pro-inflamasi yang berperan dalam proses penyembuhan dalam kondisi patologis normal meskipun ketika jalur kompleks ini menjadi deregulasi, inflamasi berkepanjangan seperti pada PPOK dan hiperaktivasi platelet menyebabkan pembentukan agregat trombosit – monosit yang selanjutnya berkontribusi dalam aterotrombosis. Pasien PPOK mengalami peningkatan kadar H₂O₂ dan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang mencetuskan lingkungan pro-trombotik. Berbagai jenis sel yang bertanggung jawab untuk peningkatan respon inflamasi terutama pada pasien PPOK termasuk limfosit T dan makrofag yang diturunkan monosit yang dapat mensekresi kemokin, disintegrin, enzim, faktor pertumbuhan, ROS dan sitokin pro-inflamasi. Sekresi molekul-molekul ini selanjutnya mendorong proliferasi sel otot polos, aktivasi sel endotel dan perkembangan lesi.(21,23)



Gambar 6. Jalur koagulasi intrinsik dan ekstrinsik, aktivasi trombosit, adhesi dan agregasi. Aktivasi jalur koagulasi intrinsik dan ekstrinsik mendorong aktivasi protrombin yang pada gilirannya mengatur konversi fibrinogen menjadi fibrin dan mendorong aktivasi trombosit. Aktivasi trombosit ini menyebabkan pembentukan sumbat trombosit dan respon inflamasi lokal dalam kondisi patologis normal yang menyebabkan deposisi kolagen dan perbaikan luka. Dalam keadaan PPOK, terjadi disregulasi pada proses ini sehingga mendorong hiperaktivasi trombosit, respons inflamasi yang berlebihan, deposisi kolagen dan aktivasi sel imun yang semuanya merupakan faktor penyumbang pembentukan lesi aterosklerotik, disfungsi vaskular dan ketidakstabilan plak yang akhirnya dapat menyebabkan infark miokard, oklusi arteri serebral (stroke) dan kematian.

Dikutip dari (23)

Secara keseluruhan, proses seluler ini menyebabkan degradasi matriks di sekitar plak dan selanjutnya mendegradasi *fibrous cap* yang menyebabkan yang menyebabkan ketidakstabilan dan pecahnya plak yang dapat masuk kedalam sirkulasi. Penelitian oleh Maclay dkk menunjukkan bahwa pasien dengan PPOK stabil secara signifikan meningkatkan agregasi trombosit-monosit yang lebih meningkat pada saat eksaserbasi meskipun tingkat reseptor permukaan sel P-selektin dan CD40 tidak dirangsang. Pasien PPOK juga berada pada peningkatan risiko stroke dan penyakit kardiovaskular.(21,23)

2.2.2 Kondisi Hiperkoagulabilitas pada PPOK

Kondisi pro-trombotik pada PPOK melibatkan patogenesis dan perkembangan penyakit ini. Obstruksi jalan napas, emfisema dan eksaserbasi cukup heterogen akibat paparan asap rokok. Salah satu hipotesis mekanistik terkait perkembangan PPOK termasuk aktivasi dan disfungsi sel endotel yang melibatkan peradangan dan cedera vaskuler yang menjadi pencetus peningkatan koagulasi. Aktivasi trombosit ditemukan meningkat pada PPOK stabil dibandingkan kelompok kontrol yang merokok, dalam keadaan eksaserbasi dan pada kelompok dengan hipoksemia.(24,25)

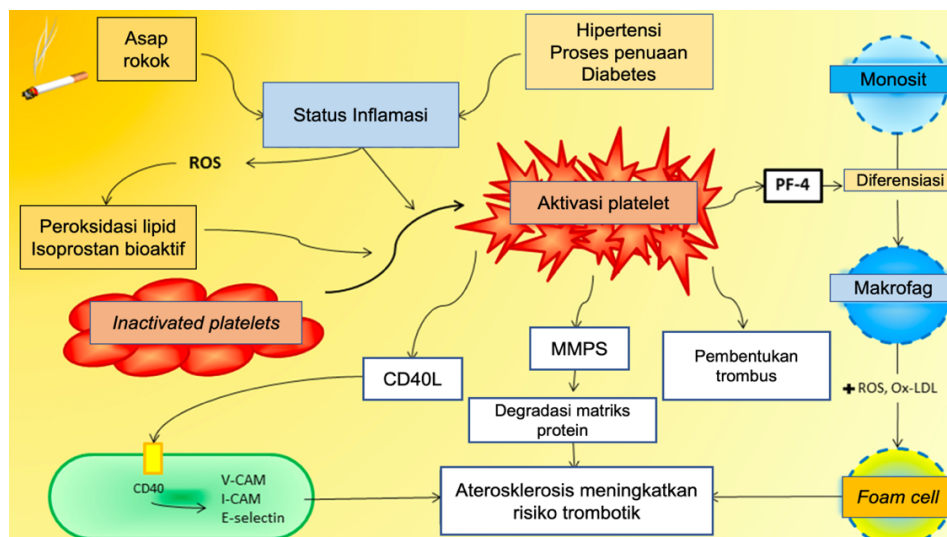
Komorbiditas berkontribusi signifikan terhadap penurunan klinis dan kematian pasien PPOK. Kondisi pro-trombotik pada PPOK dikaitkan dengan satu atau lebih komorbiditas seperti penyakit kardiovaskuler dan kardiopulmoner. Termasuk diantaranya tromboemboli vena khususnya dalam konteks eksaserbasi. Pasien PPOK yang sering mengalami eksaserbasi, mengeluhkan gejala seperti sesak napas, hipoksemia dan rasa berat di dada memperumit kecurigaan klinis awal penyakit arteri koroner atau tromboemboli paru. Penelitian menunjukkan konsentrasi faktor II, V dan X yang lebih tinggi dikaitkan dengan keparahan obstruksi. Keparahan PPOK juga mempengaruhi risiko terjadinya tromboemboli vena yang tinggi.(24–27)

2.2.3 Aktivasi trombosit

Inflamasi dan kerusakan endotel menyebabkan ketidakseimbangan antara faktor pro dan anti-koagulan menyebabkan status pro-trombotik.(28–31) Penelitian sebelumnya melaporkan efek trombotik dari merokok khususnya dalam kaitannya dengan peningkatan aktivasi trombosit dan memicu kaskade koagulasi. Merokok menyebabkan peningkatan penanda aktivasi trombosit seperti agregasi trombosit-

monosit.(32,33) Mekanisme yang mendasari peningkatan aktivasi trombosit pada pasien PPOK belum dipahami dengan baik. Peradangan kronik terbukti meningkatkan aktivasi trombosit.(32,33)

Hipotesis keterlibatan hipoksia juga merupakan pemicu utama. Menurut penelitian Ogawa dkk, hipoksia menyebabkan penurunan ekspresi trombomodulin endotel dan mengaktifkan faktor X.(34) Dalam model murine, hipoksia akut dikaitkan dengan trombositosis, sedangkan agregasi trombosit lebih sering ditemukan meningkat pada PPOK stabil yang mengalami hipoksemia. Fibrinogen sendiri misalnya, meningkat pada PPOK dan terlibat dalam pertumbuhan plak aterosklerotik sehingga menyebabkan adhesi trombosit dan sel darah putih ke dinding pembuluh darah.(35,36)

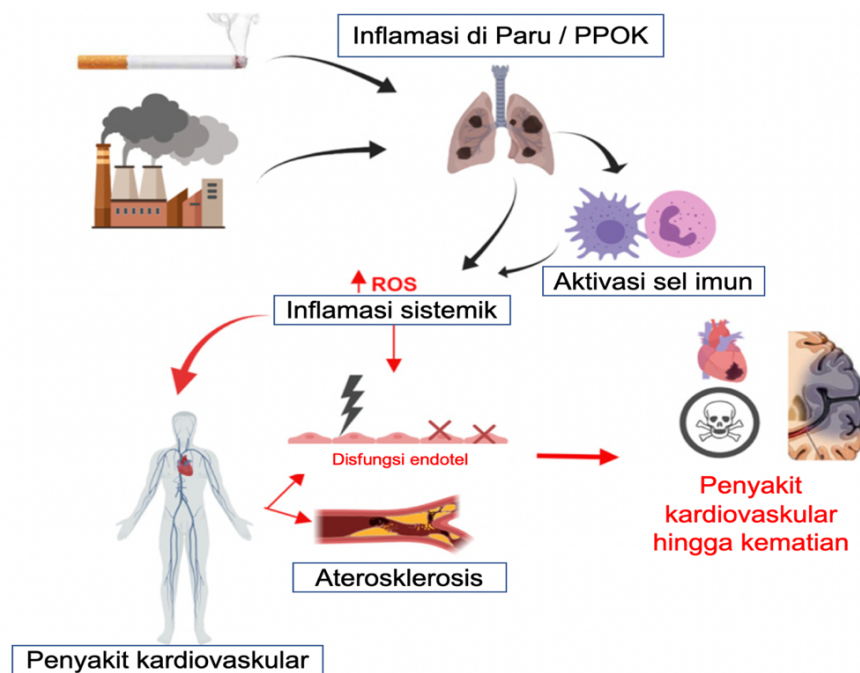


Gambar 7. Aktivasi trombosit dan PPOK

Dikutip dari (24)

2.2.4 Stres Oksidatif

Stres oksidatif didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara tingkat oksidan dan antioksidan yang mendukung lingkungan pro-oksidan dalam sel dan jaringan.(37) Oksidan adalah molekul yang mendorong oksidasi sedangkan antioksidan dapat menghambat oksidasi secara langsung atau mencegah pembentukan oksidan. Stres oksidatif meningkat akibat peningkatan produksi ROS dan kegagalan mekanisme antioksidan untuk menetralkan ROS. Lingkungan oksidatif ini menyebabkan kerusakan oksidatif kronik, modifikasi DNA, lipid atau protein. Studi terbaru menunjukkan bahwa stres oksidatif memainkan peran kunci dalam perkembangan dan progresi PPOK karena peningkatan paparan oksidan pada asap rokok dengan setiap hisapan asap rokok mengandung lebih dari 10^{14} radikal bebas yang mendukung produksi endogen ROS.(38)



Gambar 8. Paparan asap rokok dan polusi udara mengaktifasi sel imun seperti makrofag dan neutrofil yang mendorong produksi ROS dan inflamasi sistemik yang meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular hingga kematian.

Dikutip dari (23)

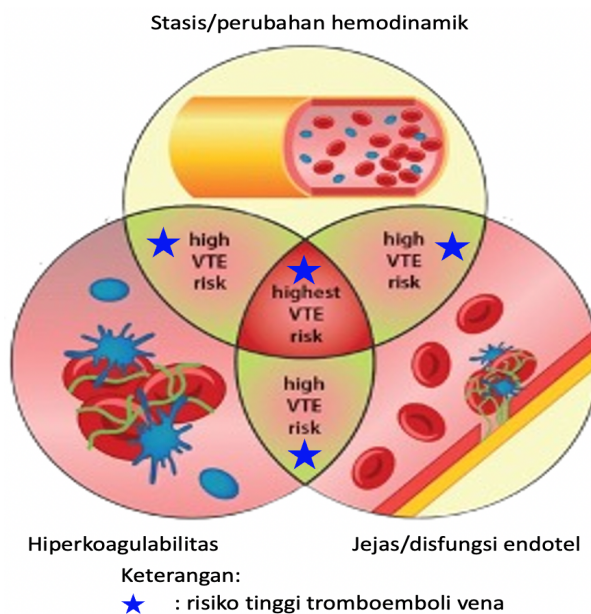
Perkembangan PPOK dikaitkan dengan stres oksidatif dan berkurangnya sifat antioksidan. Hidrogen peroksida H_2O_2 dalam kondensat napas yang dihembuskan adalah penanda stres oksidatif di paru dan telah ditemukan meningkat pada pasien PPOK dan perokok tanpa PPOK. Stres oksidatif memberikan efek kerusakan jaringan paru melalui modifikasi DNA, lipid atau protein serta memulai respon selular yang dapat mendorong respons inflamasi di paru yang menyebabkan degradasi jaringan paru (emfisema).(38)

Aktivasi jalur pensinyalan pro-inflamasi seperti jalur $NF\kappa B$ oleh ROS, mempertahankan respon inflamasi paru dengan menginduksi ekspresi gen mediator pro-inflamasi, mendorong kerusakan jaringan paru langsung dan memperburuk kondisi pasien PPOK.(20) Produksi faktor kemotaktik pro-inflamasi juga menyebabkan sel T, neutrofil dan makrofag direkrut ke paru selanjutnya berkontribusi pada peningkatan stres oksidatif, peradangan dan produksi ROS, menyebabkan emfisema, remodeling dinding saluran napas yang pada akhirnya mengganggu fungsi paru.(7,39)

2.3. Trias Virchow Dalam Pembentukan Trombosis

Trias Virchow yang meliputi kerusakan endotelial, hiperkoagulabilitas, dan stasis darah arterial dan vena memegang peran signifikan dalam patofisiologi trombosis. Kerusakan pada dinding vaskular menyebabkan produksi sitokin proinflamasi dan protrombotik, peningkatan faktor jaringan, proliferasi molekul adesi, dan aktivasi trombosit. Sitokin menginisiasi interaksi yang memicu inflamasi antara leukosit dan sel endotel. Aktivasi leukosit dan sel endotel menyebabkan terbentuknya molekul adhesi yang kemudian menginisiasi pembentukan bekuan

darah (*blood clot*). Antikoagulan endogen di dalam tubuh, seperti protein C, protein S, dan antithrombin-III, berperan mencegah terbentuknya trombus melalui mekanisme regulasi kompleks yang menjaga homeostasis. Ketika terjadi ketidakseimbangan dalam pembentukan lisis bekuan darah, maka dapat menyebabkan trombus.(5)



Gambar 9 Trias Virchow dalam pembentukan trombus

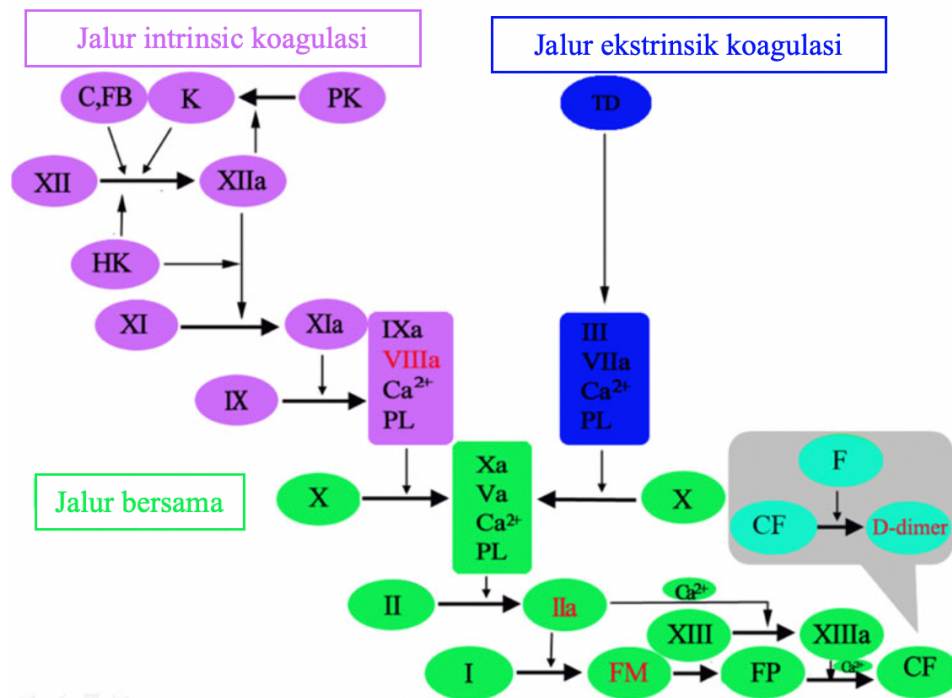
Dikutip dari (40)

PPOK dikaitkan dengan tingginya insiden *Deep Vein Thrombosis* (DVT), emboli paru dan kejadian thrombus arteri terutama selama eksaserbasi akut. Trombus vena dan arteri banyak dikaitkan dengan risiko kardiovaskular. Pada tingkat molekuler, keadaan protrombotik ini mungkin terkait dengan hubungan timbal balik antara inflamasi dan koagulasi yang melibatkan molekul pro-inflamasi seperti sitokin, kemokin, trombosit, faktor endotel jaringan.(24,41)

2.4. Marker Trombosis Pada PPOK

Trombosis merupakan kondisi di mana terbentuk gumpalan darah (*blood clot*) di pembuluh darah terutama di vena dalam. Trombosis terbentuk ketika aliran darah melambat, dinding vaskular mengalami jejas atau darah mengental sebagaimana dijelaskan dalam trias Virchow. Diagnosis dari kondisi trombosis dapat dilakukan dengan pemeriksaan pencitraan dan serologi. Molekul plasma sebagai penanda terjadinya trombosis vaskular meliputi D-dimer, P-selektin, faktor VIII, *thrombin generation* (TG), sitokin inflamasi, mikropartikel, *fibrin monomer* (FM), angka leukosit, dan pemeriksaan lain. Penanda serum yang paling sering digunakan adalah pemeriksaan D-dimer.(42,43)

Sebagaimana pada penderita PPOK terjadi kondisi hiperkoagulasi, beberapa biomarker sebagai penanda terjadinya trombosis dapat ditemukan. Pada penderita PPOK terjadi inflamasi di paru yang kemudian meluas menjadi inflamasi sistemik. Respons inflamasi sistemik akan meningkatkan kadar beberapa mediator inflamasi yang meliputi $\text{TNF-}\alpha$, $\text{LT}\beta$ -4, IL-8, dan kemokin lain. Kondisi hipoksia pada PPOK dapat memicu penurunan ekspresi trombomodulin pada endotel dan mengaktifkan faktor X. Selama eksaserbasi PPOK, kadar fibrinogen dapat mengalami peningkatan. Agregabilitas dari trombosit juga meningkat pada penderita PPOK hipoksemik.(6,44)



Gambar 10 Jalur intrinsik dan ekstrinsik koagulasi. C=Collagen, FB=Foreign body, K=Kallikrein, PK=Prekallikrein, HK=High-molecular-weight Kininogen, PL=Phospholipid, TD=Tissue damage, FM=Fibrin monomer, FP=Fibrin polymer, CF=Crosslinked fibrin, F=Fibrinolisisum

Dikutip dari (42)

Disfungsi endotel dapat dijumpai pada penderita PPOK yang ditandai dengan peningkatan kadar CRP, sICAM-1, IL-6, TNF- α , endotelin-1, komplemen, dan leptin. Penanda kondisi hiperkoagulasi seperti *thrombin-antithrombin III complex* (TAT), fibrinopeptide A, dan *plasminogen activator inhibitor type 1* dapat meningkat terutama pada kondisi eksaserbasi. *Prothrombin time* (PT), *activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT), dan *von Willebrand Factor* (vWF) merupakan parameter sensitif yang dapat menilai kondisi hiperkoagulabilitas pada penderita PPOK. Studi menunjukkan bahwa vWF merupakan penanda trombosis yang meningkat secara signifikan pada PPOK fase eksaserbasi dibandingkan dengan PPOK stabil.(6,21)

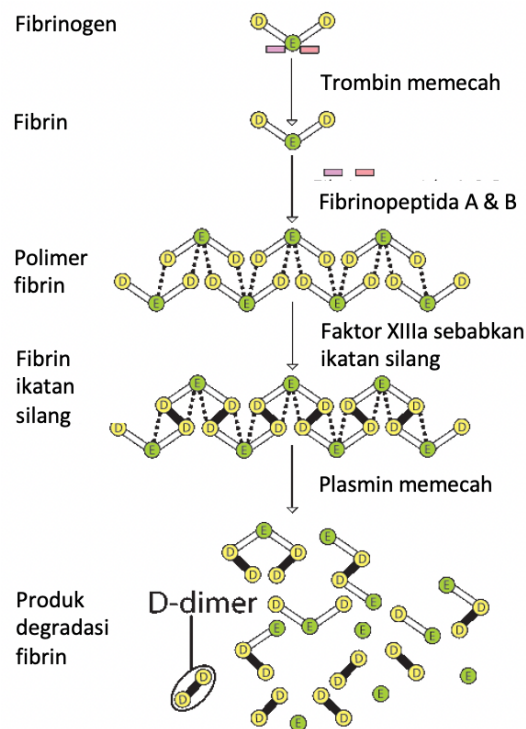
Kondisi inflamasi derajat rendah yang terjadi pada penderita PPOK menyebabkan kondisi protrombotik. Inflamasi dapat berperan meningkatkan aktivitas trombosit yang berhubungan dengan peningkatan CRP dan IL-6 oleh karena inflamasi. Karenanya, agregat trombosit-monosit, sebagai penanda aktivasi trombosit, dapat mengalami peningkatan di sirkulasi. Peningkatan aktivitas trombosit juga berhubungan dengan tromboksan yang terbentuk akibat tekanan oksigen arteri parsial yang rendah pada kondisi PPOK hipoksemik. Peningkatan angka trombosit pada pemeriksaan darah rutin merupakan penanda prognosis yang buruk pada penderita PPOK karena berkaitan dengan peningkatan mortalitas mengikuti eksaserbasi PPOK.(21,44)

Fibrinogen yang merupakan reaktan fase akut, berperan penting selama proses pembentukan bekuan darah (*blood clot*). Peningkatan kadar fibrinogen menunjukkan adanya kerusakan endotelial. Fibrinogen merupakan modulator kunci dari inflamasi terbentuknya fibrosis dan jejas jaringan. Fibrinogen menjadi salah satu biomarker untuk menilai derajat keparahan pada PPOK. Tingginya kadar fibrinogen berhubungan dengan tingginya insidensi eksaserbasi, hospitalisasi dan mortalitas pada penderita PPOK.(18,21)

D-dimer adalah produk degradasi spesifik dari fibrin ikatan silang (*cross-linked fibrin*) menjadi penanda molekular dari hiperkoagulasi dan penanda peningkatan aktivitas fibrinolitik.(45) Penanda ini merupakan biomarker yang paling penting yang menunjukkan proses fibrinolitik yang sedang terjadi. D-dimer menunjukkan ekspresi pembentukan fibrin dan degradasi selama aktivitas fibrinolitik untuk memecah bekuan darah. Trombin mengubah fibrinogen menjadi monomer fibrin, kemudian secara spontan berpolimerasi membentuk polimer fibrin. Dengan adanya kalsium, thrombin juga mengaktifkan faktor XIII, yang akan membentuk polimer fibrin ikatan silang. Aktivitas fibrinolisis plasmin pada fibrin

ikatan silang akan menghasilkan D-dimer. Studi pada pasien PPOK menunjukkan kadar D-dimer cenderung lebih tinggi dibandingkan subjek yang sehat dan pada keadaan eksaserbasi cenderung lebih tinggi dibandingkan pada PPOK stabil.(23,44,46)

Trombin memegang peranan penting dalam akselerasi kaskade dan pembentukan bekuan darah. Trombin dapat menjadi penanda prediktif untuk kejadian trombosis. Peningkatan kadar trombin diamati pada pasien yang berisiko mengalami tromboemboli vena, pasien dengan riwayat tromboemboli vena, dan berhubungan signifikan dengan peningkatan kadar faktor VIII. Pengukuran D-dimer yang dikombinasikan dengan pengukuran trombin dapat meningkatkan spesifisitas dan sensitivitas serta meningkatkan nilai prediktif positif dan negatif untuk mendiagnosis atau mengeksklusi trombosis vena.(22,43)



Gambar 11 Pembentukan D-dimer

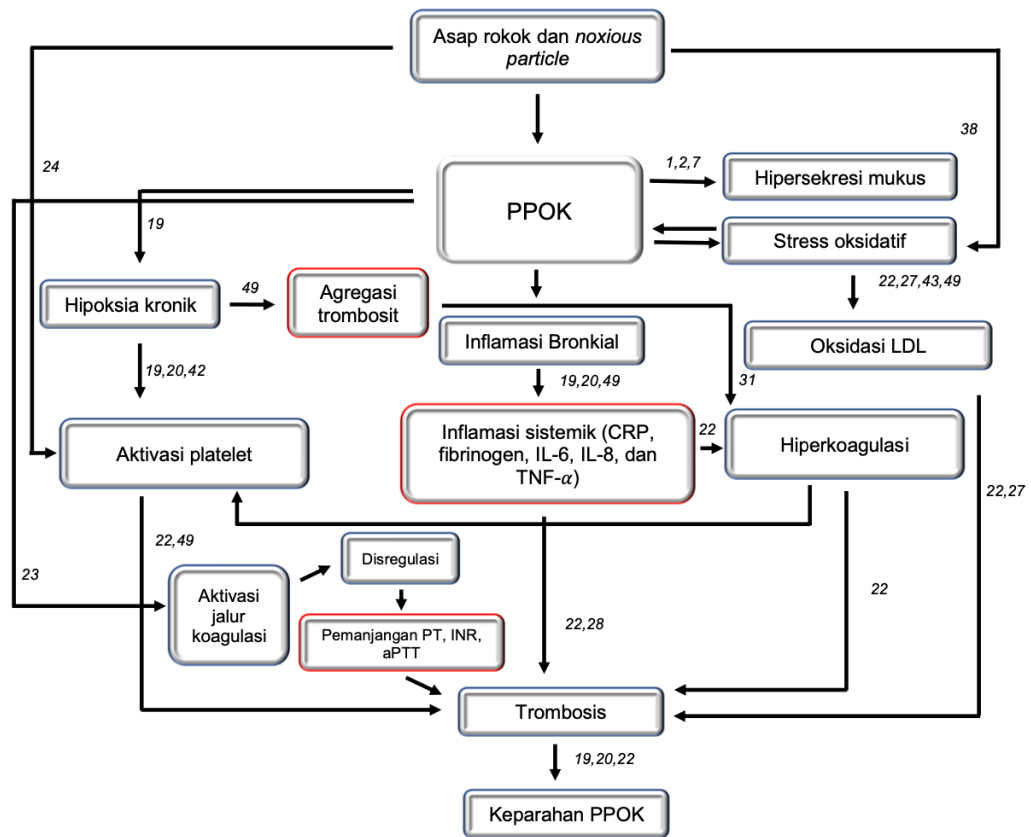
Dikutip dari (17)

Faktor VIII adalah kofaktor glikoprotein yang disintesis dan dilepaskan ke aliran darah oleh sel sinusoidal dan sel endotel vaskular. Di dalam sirkulasi, faktor ini akan berikatan dengan *von Willebrand Factor* (vWF) membentuk kompleks yang stabil. Dengan aktivasi oleh trombin, faktor VIII akan berdisosiasi dari kompleks dan berinteraksi di jalur koagulasi dengan mengubah faktor IX menjadi faktor IXa. Peningkatan kadar VIII berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya trombosis.(22,48)

Prothrombin time (PT) adalah salah satu parameter untuk mengevaluasi status koagulasi pasien. Secara lebih spesifik, PT digunakan untuk menilai jalur ekstrinsik dan jalur umum dari koagulasi, yang dapat mendeteksi defisiensi faktor II, V, VII, dan X, serta konsentrasi fibrinogen. *Activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT) menunjukkan waktu yang diperlukan darah untuk membentuk bekuan darah dalam sekon. Parameter ini digunakan untuk mengevaluasi aktivitas jalur intrinsik koagulasi. aPTT menilai fungsi dari semua faktor koagulasi kecuali faktor VII dan faktor XIII.(49) Kedua parameter tersebut bersama dengan vWF merupakan parameter yang sensitif dalam menilai kondisi hiperkoagulabilitas pada penderita PPOK.(6,50)

International normalized ratio (INR) adalah pemeriksaan yang digunakan untuk menilai risiko perdarahan dan status koagulasi dari pasien. Pasien yang menggunakan terapi oral antikoagulan perlu pemantauan INR untuk penyesuaian dosis obat. Nilai INR yang merupakan derivat *prothrombin time* didapat dari nilai PT di kalkulasi antara PT pasien dibandingkan dengan PT kontrol yang terstandar. Pada penderita PPOK eksaserbasi akut, nilai dari INR akan meningkat secara signifikan jika dibandingkan pada penderita PPOK stabil.(45,51)

2.5. Kerangka Teori



2.6. Kerangka Konsep

