

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah kondisi paru-paru yang ditandai oleh hambatan aliran udara yang persisten dan progresif, yang mengakibatkan kesulitan bernapas. Kondisi ini sering kali disebabkan oleh paparan jangka panjang terhadap gas atau partikel berbahaya, terutama dari asap rokok. Gejala utama PPOK meliputi sesak napas, batuk kronis, dan produksi dahak yang berlebihan. Bronkitis kronis dan emfisema merupakan dua kondisi utama dalam spektrum Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), dimana bronkitis kronis ditandai dengan peradangan saluran bronkus yang mengakibatkan produksi mukus berlebihan, sedangkan emfisema ditandai dengan kerusakan pada alveoli paru yang menyebabkan penurunan fungsi pertukaran gas.¹⁻²

Saat ini menempati posisi kelima sebagai penyebab kematian tertinggi di dunia dan diprediksi akan meningkat menjadi penyebab kematian ketiga tertinggi pada tahun 2030. Gagal napas bukan lagi menjadi penyebab utama kematian pada PPOK melainkan penyakit kardiovaskuler yang menjadi penyebab utama kematian. Tingginya angka morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler pada pasien PPOK dapat dijelaskan melalui beberapa faktor risiko, seperti prevalensi merokok yang tinggi, gaya hidup tidak sehat, dan pola makan yang buruk, yang secara kolektif memicu terjadinya inflamasi sistemik akibat stres oksidatif dan hipoksia kronik.¹⁻³

Menurut *Blanco dkk.* dalam *European Respiratory Journal* (2019), prevalensi PPOK di seluruh dunia diperkirakan rata-rata sebesar 13,1%. Distribusi prevalensi bervariasi berdasarkan wilayah geografis, dengan prevalensi terendah tercatat di Oseania (11,6%) dan tertinggi di Afrika (13,9%). Wilayah dengan prevalensi sangat tinggi (>20%) termasuk di antaranya Cape Town di Afrika Selatan (23%) dan beberapa wilayah di Iran.⁴



Laporan *Riskesdas 2013*, prevalensi PPOK di Sulawesi Selatan sebesar 6,7%. Angka ini sama dengan prevalensi PPOK di Sulawesi Barat, sementara di Sulawesi Tengah prevalensinya mencapai 8,0% dari total 1.027.763 sampel. Data ini menempatkan Sulawesi Selatan di antara provinsi dengan prevalensi PPOK yang relatif tinggi di Indonesia.^{4,5}

Gambaran darah lengkap (Complete Blood Count, CBC) pada pasien PPOK sering menunjukkan peningkatan sel darah putih (leukositosis), peningkatan kadar hemoglobin, dan perubahan morfologi sel darah merah, termasuk peningkatan RDW. *Red cell distribution width* merupakan parameter laboratorium rutin yang mengindikasikan variabilitas ukuran eritrosit yang bersirkulasi. Area utama penggunaan RDW terdapat pada diagnosis banding anemia mikrositik. *Red cell distribution width* telah digunakan sebagai alat prognosis pada kondisi klinis yang berbeda, seperti hipertensi pulmonal, gagal jantung kongestif, dan penyakit jantung koroner.^{4,5} *Red cell distribution width* juga dilaporkan sebagai prediktor yang kuat untuk mortalitas pada populasi umum dan usia lanjut.^{6,7} Peningkatan nilai RDW telah dilaporkan berkaitan dengan inflamasi kronik yang mendasari dan mendukung kemampuan perubahan bentuk membran sel darah merah dan perubahan pada eritropoiesis.⁸

Hubungan antara RDW dan stadium keparahan gangguan pernapasan, dan pasien PPOK, dimana peningkatan nilai RDW ditemukan berkaitan dengan keparahan PPOK dan berkaitan dengan mortalitas yang lebih tinggi pada pasien dengan peningkatan nilai RDW. Parameter fungsi paru ditemukan berkaitan secara negatif dengan RDW. Temuan ini sesuai dengan kadar RDW tinggi yang teramati pada stadium PPOK berat, khusus pada kelompok sangat berat.³ Sebuah studi populasi melaporkan bahwa terdapat asosiasi independen dan negatif antara RDW dengan fungsi paru setelah menghilangkan efek dari faktor perancu yang potensial. Peneliti ini tidak dapat menentukan interaksi antara RDW dan merokok, serta mempertanyakan efek langsung dari RDW pada fungsi paru.⁹ Namun, penelitian lain menunjukkan bahwa kadar RDW pada perokok ditemukan lebih tinggi dibandingkan kadar RDW pada non-perokok.¹⁰ Studi *Tertemiz* menemukan bahwa terdapat hubungan antara intensitas merokok dan



kadar RDW, yang kemungkinan terjadi akibat hipoksemia yang berkaitan dengan eritropoiesis. Korelasi saturasi oksigen dan kadar RDW mendukung hipotesis tersebut.¹¹

Studi *Tonelli M .dkk* telah menunjukkan bahwa RDW yang tinggi dapat menjadi indikator prognostik yang penting dalam berbagai kondisi medis, termasuk gagal jantung, sepsis, dan penyakit autoimun. Konteks PPOK, peradangan sistemik dan hipoksemia kronis yang sering menyertai penyakit ini diduga dapat mempengaruhi distribusi ukuran sel darah merah, sehingga meningkatkan nilai RDW. Pemeriksaan ini lebih menggambarkan inflamasi sistemik dibandingkan dengan spirometri yang hanya menilai obstruksi saluran napas.^{11,12}

Peningkatan kadar RDW ditemukan secara signifikan berkaitan dengan kapasitas latihan yang buruk pada pasien PPOK. Peningkatan kadar RDW pada pasien PPOK berat menunjukkan bahwa RDW dapat dipertimbangkan sebagai penanda prognostik inflamasi sistemik pada PPOK.¹²

Berdasarkan pertimbangan tersebut, penelitian ini akan dilakukan untuk mengeksplorasi lebih lanjut hubungan antara Red Cell Distribution Width (RDW) dan tingkat keparahan penyakit pada pasien dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi peran RDW sebagai penanda prognostik dalam menentukan tingkat keparahan PPOK serta hubungannya dengan faktor risiko lain, seperti usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, dan kebiasaan merokok. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi signifikan dalam pengembangan pendekatan klinis yang lebih efektif untuk penatalaksanaan dan prognosis PPOK.

1.1. RUMUSAN MASALAH

Bagaimana hubungan antara RDW dengan derajat keparahan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK)?



1.2. TUJUAN PENELITIAN

1.2.1. TUJUAN UMUM

Mengetahui hubungan RDW dengan derajat keparahan pada penyakit paru obstruktif kronik (PPOK).

1.2.2. TUJUAN KHUSUS

- a) Mengetahui hubungan usia, jenis kelamin, riwayat merokok, komorbid terhadap RDW
- b) Mengetahui hubungan antara RDW dengan stadium keparahan pasien PPOK.

1.3. HIPOTESIS PENELITIAN

1.3.1. Hipotesis null

Tidak terdapat hubungan antara peningkatan RDW dengan tingkat keparahan penyakit PPOK

1.3.2. Hipotesis alternatif

Terdapat hubungan peningkatan RDW dengan tingkat keparahan penyakit PPOK

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1.4.1. MANFAAT ILMU PENGETAHUAN

Penelitian tentang RDW pada pasien PPOK di Rumah Sakit dr. wahiddin sudirohusodo diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam khasanah ilmiah di dunia pendidikan mengenai peran RDW dalam memprediksi keparahan PPOK pada pasien di Rumah Sakit dr wahiddin sudirohusodo.

1.4.2. MANFAAT PELAYANAN/PENGABDIAN MASYARAKAT

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan membrane manfaat bagi masyarakat, terutama bagi praktisi kesehatan dalam rangka menghadapi pasien PPOK. sehingga dapat meningkatkan derajat atan masyarakat di masa yang akan datang.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

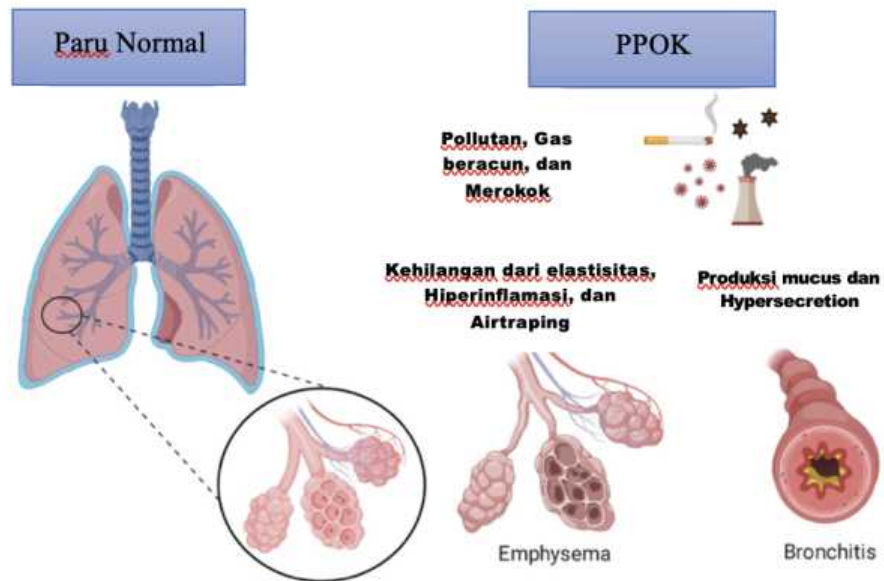
Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit pernapasan kronik dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Penyakit ini dicirikan dengan adanya keterbatasan aliran udara persisten progresif yang berkaitan dengan peningkatan respons inflamasi kronik di saluran napas dan paru terhadap partikel atau gas berbahaya. PPOK masih menjadi penyebab kematian kelima tertinggi dan diperkirakan menjadi penyebab kematian ketiga tertinggi di tahun 2030 di seluruh dunia. Saat ini, PPOK telah diterima sebagai komponen dari sindrom inflamasi sistemik dan penyebab mortalitas utamanya adalah akibat dari penyakit kardiovaskuler, serta bukan karena gagal napas. Penjelasan yang memungkinkan dari tingginya morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler yang teramati pada pasien PPOK adalah tingginya prevalensi merokok, gaya hidup pasif, serta pola makan tidak sehat, yang mengakibatkan timbulnya inflamasi sistemik akibat stres oksidatif dan hipoksia kronik.^{1,13-14}

2.1. DEFINISI PPOK

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyebab kematian keempat di dunia dan diproyeksikan akan menjadi penyebab kematian ketiga di tahun 2020. Lebih dari 3 juta orang meninggal karena PPOK di tahun 2012, yang mewakili 6% dari seluruh kematian secara global. PPOK merupakan penyakit yang umum, dapat dicegah, dan dapat ditangani, yang dicirikan dengan adanya gejala pernapasan persisten serta keterbatasan aliran udara akibat abnormalitas pada saluran napas dan/ atau alveolus. Abnormalitas ini biasanya disebabkan oleh paparan signifikan terhadap partikel atau gas berbahaya. Terbatasnya aliran udara kronik yang menjadi ciri PPOK disebabkan oleh campuran penyakit saluran napas kecil, yaitu bronkiolitis obstruktif, dan destruksi parenkim, seperti emfisema,



dimana kontribusi keduanya relatif beragam tiap orang. Etiologi PPOK dapat berupa kebiasaan merokok, menghirup polutan, serta faktor inang.¹⁵



Gambar 1. Fenotip PPOK. Perbedaan morfologis yang terdapat pada paru normal dan paru dengan PPOK.¹⁶

Dikutip dari (16)

2.2. EPIDEMIOLOGI

PPOK diperkirakan berdampak pada 251 juta orang di tahun 2016 dan di tahun 2015, sebanyak 3,17 juta pasien di seluruh dunia meninggal akibat PPOK, dimana PPOK menjadi penyakit mematikan nomor tiga. Prevalensi PPOK tertinggi terjadi di Amerika, dimana prevalensi ini meningkat dalam 20 tahun terakhir. Meskipun telah berkembang menjadi beban kesehatan global, PPOK sering diabaikan di negara berpendapatan rendah, dimana PPOK diklasifikasikan ke dalam penyakit tidak menular. Di Kanada, risiko menderita PPOK mirip dengan risiko menderita diabetes, dimana keduanya berperan di dalam meningkatkan risiko menderita gagal jantung kongestif secara signifikan.¹⁶



Berdasarkan *Centers for Disease Control and Prevention*, Amerika Serikat mengalami 153.445 kematian akibat PPOK di tahun 2019. Di tahun

2018, sebanyak 12,8 juta orang dewasa didiagnosis dengan PPOK. Prevalensi PPOK lebih tinggi ditemukan pada wanita dibandingkan pada pria, yang meningkat seiring dengan pertambahan usia. Etnis atau ras dan status sosioekonomi juga merupakan faktor risiko PPOK.¹⁶

Di tahun 2010, mayoritas kematian terkait PPOK terjadi di negara berpendapatan rendah dan menengah. Di negara berkembang, paparan terhadap biomasa dapat menjadi faktor risiko PPOK yang terkait dengan non-perokok. Prevalensi PPOK umumnya lebih tinggi dibandingkan perkiraan pembuat kebijakan kesehatan. Terdapat beberapa faktor yang mendasari perkiraan prevalensi PPOK yang lebih rendah antara lain kurangnya standard diagnostik, variasi pada tes fungsi paru, penggunaan terminologi PPOK yang tidak konsisten, serta terbatasnya pembiayaan pemerintah.¹⁶

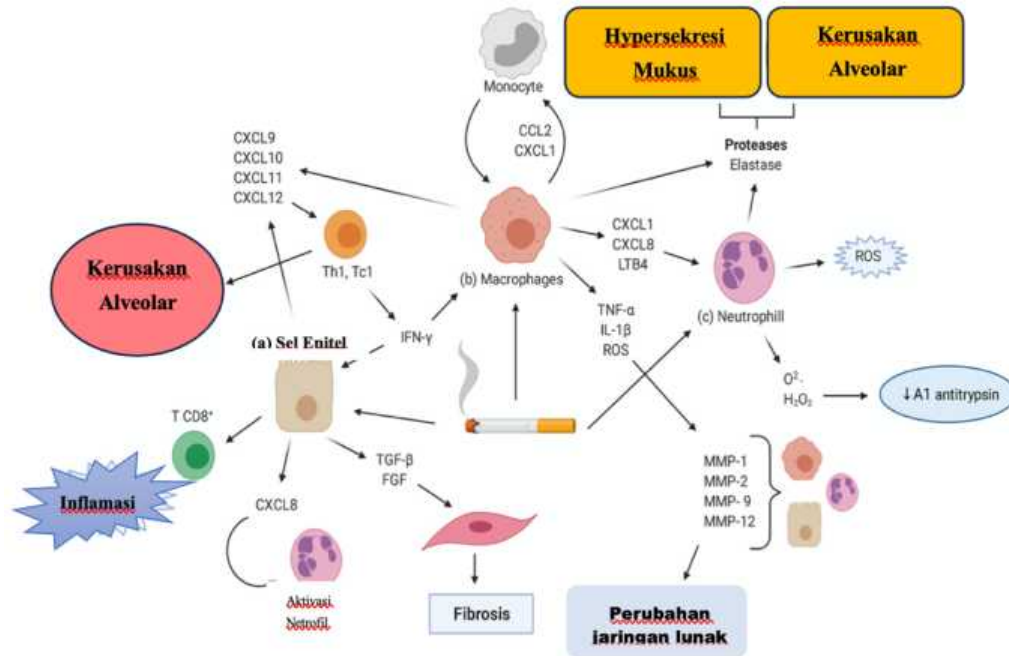
2.3. PATOFISIOLOGI PPOK

Di dalam septum alveolus normal, mayoritas serat elastis yang berlokasi di lapisan subepitel, yang berperan sebagai pelindung terhadap jaringan ikat, mampu memberikan kemampuan perubahan bentuk dan *recoil* pasif tanpa energi.¹⁷ Serat elastis secara mekanis berhubungan dengan serat kolagen melalui mikrofibril dan/ atau proteoglikan. Serat elastis ini berperan di dalam elastisitas paru di dalam rentang volume normal paru, sedangkan serat kolagen berperan sebagai suspensi volume ketika sudah mendekati kapasitas paru total.¹⁸

Pemecahan serat elastis, yang disebut dengan elastolisis, merupakan salah satu ciri khas emfisema, yang merupakan sebuah fenotip penting yang berkontribusi pada PPOK. PPOK dicirikan dengan dengan terbatasnya aliran udara progresif yang tidak dapat kembali sepenuhnya, berkaitan dengan respons inflamasi abnormal dari paru terhadap partikel atau gas berbahaya.¹⁹ Emfisema merupakan hasil dari rusaknya dinding alveolus, yang mengakibatkan penurunan pertukaran gas, pembesaran ruang udara permanen, hilangnya *recoil* elastis, hiperinflasi, serta terbatasnya aliran irasi.^{20–22} Sebagai konsekuensi dari rusaknya serat oleh illoproteinase, terdapat perubahan pada susunan serat kolagen dan



elastis. Hal ini akan berdampak pada stabilitas jaringan paru dan karakteristik mekanis, yang berkontribusi pada penurunan fungsi paru seiring waktu dan percepatan progresi penyakit.^{23,24}



Gambar 2. Patofisiologi PPOK.¹⁶

Dikutip dari (16)

Toksin yang terdapat pada rokok mengakibatkan rekrutmen sel inflamasi dan pelepasan mediator inflamasi. Makrofag melepaskan CXCL1, CXCL8, dan LTB4, yang menarik neutrofil, dan CCL2 dan CXCL1, yang menarik monosit. Neutrofil melepaskan *reactive oxygen species* (ROS), memperkuat inflamasi, dan mengurangi inaktivasi $\alpha 1$ antitrypsin. Protease, seperti NE, juga dilepaskan, yang mengakibatkan kerusakan jaringan. Sel epitelial dan makrofag melepaskan CXCL9, CXCL10, CXCL11, dan CXCL12, yang menarik limfosit Th1 dan Tc1. Selain itu, sel-sel tersebut juga melepaskan IFN- γ , yang menimbulkan kerusakan alveolus. Sel epitelial melepaskan CXCL8, yang merekrut, dan mengaktivasi neutrofil, dan TGF- β , yang merekrut fibroblas dan mendukung adanya fibrosis jaringan. Sel epitelial juga menarik sel T CD8 yang memperkuat inflamasi. Makrofag



melepaskan $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, dan ROS, yang menginduksi sekresi MMP oleh sel epitelial, makrofag, dan neutrofil, yang menyebabkan *remodeling* jaringan.¹⁶

2.4. DIAGNOSIS PPOK

Diagnosis PPOK harus dipertimbangkan pada pasien yang memiliki manifestasi klinis sesak napas, batuk kronik atau produksi sputum, dan/ atau terdapat riwayat paparan terhadap faktor risiko penyakit, tetapi spirometri paksa menunjukkan adanya FEV1/FVC pasca bronkodilator $<0,7$.¹⁵ Penelusuran riwayat medis pasien baru yang diketahui atau suspek mengalami PPOK antara lain termasuk paparan pasien terhadap faktor risiko, seperti merokok dan paparan lingkungan, riwayat medis sebelumnya (prematur, berat lahir rendah, ibu merokok selama kehamilan, paparan perokok pasif saat janin, asma, alergi, sinusitis, polip hidung, infeksi pernapasan saat masa kanak, HIV, dan tuberkulosis), riwayat keluarga menderita PPOK atau penyakit pernapasan kronik lainnya, pola perkembangan gejala, riwayat eksaserbasi atau rawat inap sebelumnya untuk gangguan pernapasan, komorbiditas, dampak penyakit terhadap kehidupan pasien, dukungan sosial dan keluarga yang tersedia bagi pasien, serta kemungkinan untuk menurunkan faktor risiko, seperti berhenti merokok.¹⁵

2.5. PEMERIKSAAN PPOK

Pemeriksaan spirometri paksa merupakan pengukuran yang dapat diulang, non-invasif, murah, dan objektif untuk menilai adanya obstruksi aliran napas. Meskipun sensitivitasnya baik, pengukuran aliran ekspirasi puncak tidak dapat digunakan sebagai satu-satunya alat diagnostik karena spesifisitasnya yang lemah. Kriteria spirometri untuk obstruksi aliran udara menurut GOLD adalah rasio FEV1/FVC pasca bronkodilator $<0,7$. Kriteria ini sederhana dan bebas terlepas dari nilai referensi, karena berkaitan dengan variabel yang diukur pada individu yang sama, dan telah digunakan di semua

oba klinis yang membentuk dasar bukti dari rekomendasi terapi. Perlu at bahwa penggunaan rasio FEV1/FVC tetap ($<0,7$) untuk



mendefinisikan obstruksi aliran udara dapat mengakibatkan diagnosis yang berlebihan pada pasien PPOK usia lanjut, diagnosis yang kurang pada dewasa muda, khususnya pada penyakit ringan, apabila dibandingkan dengan menggunakan *cut-off* berdasarkan nilai batas bawah normal FEV1/FVC. Apabila diagnosis PPOK telah terkonfirmasi dengan spirometri, maka untuk mengarahkan terapi PPOK, asesmen harus mampu menentukan beberapa aspek, antara lain keparahan keterbatasan aliran udara, perjalanan dan besarnya gejala saat ini, riwayat eksaserbasi sedang dan berat sebelumnya, serta adanya multimorbiditas.¹⁵

2.5.1. Penilaian keparahan obstruksi aliran udara

Nilai VEP₁ post bronkodilator digunakan untuk menilai keparahan obstruksi aliran udara pada PPOK. Pedoman GOLD 2023 mengklasifikasikan derajat PPOK berdasarkan nilai VEP₁ post bronkodilator seperti pada tabel di bawah ini.^{3,4}

Tabel 1. Derajat GOLD dan Keparahannya Obstruksi Aliran Udara pada PPOK (berdasarkan VEP₁ post bronkodilator)

Pada pasien PPOK (VEP ₁ /KVP <0,7):		
GOLD 1	Ringan	VEP ₁ ≥ 80% prediksi
GOLD 2	Sedang	50% ≤ VEP ₁ < 80% prediksi
GOLD 3	Berat	30% ≤ VEP ₁ < 50% prediksi
GOLD 4	Sangat Berat	VEP ₁ < 30% prediksi

Dikutip dari (15)



2.5.2. 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 0-4.⁵

Tabel 2. 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 (5)

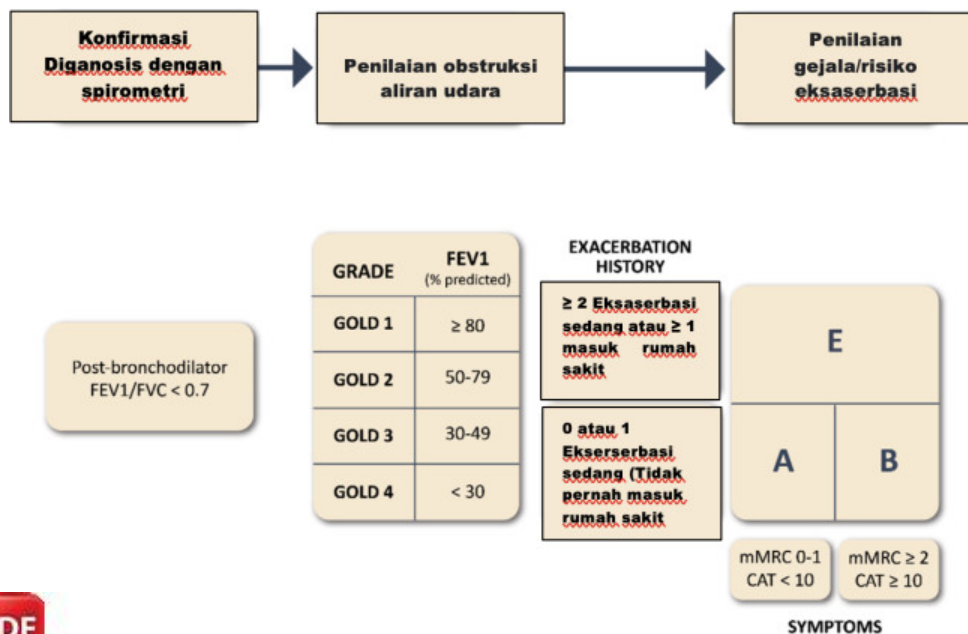


Tabel 3. Kuesioner *COPD Assessment Test* (CAT)

COPD ASSESSMENT TEST (CAT)		
Saya tidak pernah batuk	0 1 2 3 4	Saya selalu batuk
Tidak ada dahak (riak) sama sekali	0 1 2 3 4 5	Dada saya penuh dengan dahak (riak)
Tidak ada rasa berat (tertekan) di dada	0 1 2 3 4 5	Dada saya terasa berat (tertekan) sekali
Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya tidak sesak	0 1 2 3 4 5	Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya sangat sesak
Aktifitas sehari-hari saya di rumah tidak terbatas	0 1 2 3 4 5	Aktifitas sehari-hari saya di rumah sangat terbatas
Saya tidak khawatir keluar rumah meskipun saya menderita penyakit paru	0 1 2 3 4 5	Saya sangat khawatir keluar rumah karena kondisi paru saya
Saya dapat tidur dengan nyenyak	0 1 2 3 4 5	Saya tidak dapat tidur nyenyak karena kondisi paru saya
Saya sangat bertenaga	0 1 2 3 4 5	Saya tidak punya tenaga sama sekali
Skor Total		

Dikutip dari (5)

Tabel 4. Diagnosis PPOK



Dikutip dari (5)



2.6. COMPLETE BLOOD COUNT YANG TERLIBAT INFLAMASI PADA PPOK

Penyakit Paru Obstruktif Kronis sering disertai dengan inflamasi kronis yang dapat dilihat melalui perubahan dalam berbagai parameter pada tes Complete Blood Count (CBC). Salah satu indikator penting adalah peningkatan jumlah sel darah putih (WBC), yang mencakup berbagai jenis leukosit. Peningkatan WBC, khususnya neutrofil, sering terlihat pada pasien PPOK dan dapat mengindikasikan adanya inflamasi sistemik atau infeksi sekunder, yang sering terjadi selama eksaserbasi penyakit. Neutrofil yang tinggi secara khusus menandakan respon inflamasi yang kuat, karena sel-sel ini berperan dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri dan dalam proses inflamasi.^{25,26}

Selain itu, eosinofilia, atau peningkatan eosinofil, juga dapat terjadi pada pasien PPOK, khususnya pada sub tipe eosinofilik. Kondisi ini menunjukkan adanya komponen alergi atau inflamasi yang mungkin responsif terhadap terapi kortikosteroid, sehingga memberikan petunjuk penting untuk pengelolaan terapeutik. Lebar distribusi sel darah merah (RDW) merupakan parameter lain yang sering meningkat pada PPOK. Peningkatan RDW mencerminkan variasi yang lebih besar dalam ukuran sel darah merah, yang bisa diakibatkan oleh berbagai faktor termasuk inflamasi kronis. RDW yang tinggi sering kali berkorelasi dengan tingkat inflamasi sistemik yang lebih besar dan komorbiditas, seperti risiko kardiovaskular yang lebih tinggi, yang sering menyertai PPOK.^{26,27}

Hemoglobin (Hb) dan hematokrit (Hct) adalah parameter tambahan dalam CBC yang dapat terpengaruh. Pada pasien PPOK, inflamasi kronis dapat berkontribusi pada anemia, yang terlihat dari penurunan kadar Hb dan Hct. Anemia pada PPOK sering kali bersifat multifaktorial, mencakup faktor-faktor seperti defisiensi nutrisi, inflamasi kronis, dan efek terapi medis.

Secara keseluruhan, perubahan dalam parameter CBC ini memberikan gambaran penting tentang kondisi inflamasi dan kesehatan umum pasien



PPOK, membantu dalam pemantauan penyakit dan pengelolaan klinis yang lebih baik.²⁶

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.^{5,26}

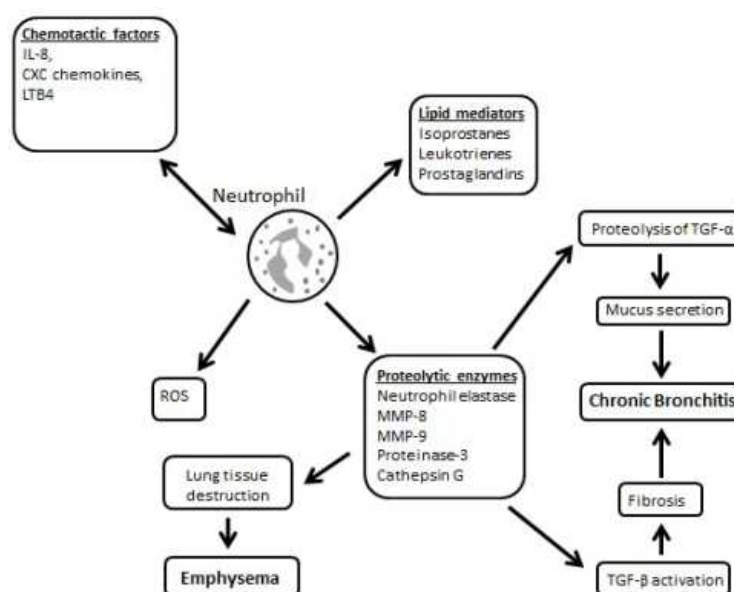
a) Neutrofil

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 sistem 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 peningkatannya jumlah neutrofil berkorelasi positif dengan kolonisasi masif bakteri di bronkial.²⁵



Neutrofil merupakan sel pertahanan garis depan dari sistem imun tubuh dan menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS), sitokin inflamasi, mediator lipid, peptide antibakteri, dan enzim perusak jaringan. Sel inflamasi tersebut terlibat dalam proses metaplasia mukosa pada bronkitis kronik dan kerusakan jaringan paru pada emfisema.^{18,21} Selain itu, neutrofil menghasilkan protease/ 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 3. 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 (LTB4), CXCL1 (*growth related oncogene-α*, GRO-α) dan CXCL5 (*hematopoietic neutrophil activating protein-78*, ENA-78) telah ditemukan pada



saluran napas pasien PPOK. Aktivasi CXCR2, reseptor afinitas tinggi yang mengikat beberapa kemokin (CXCL1, 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

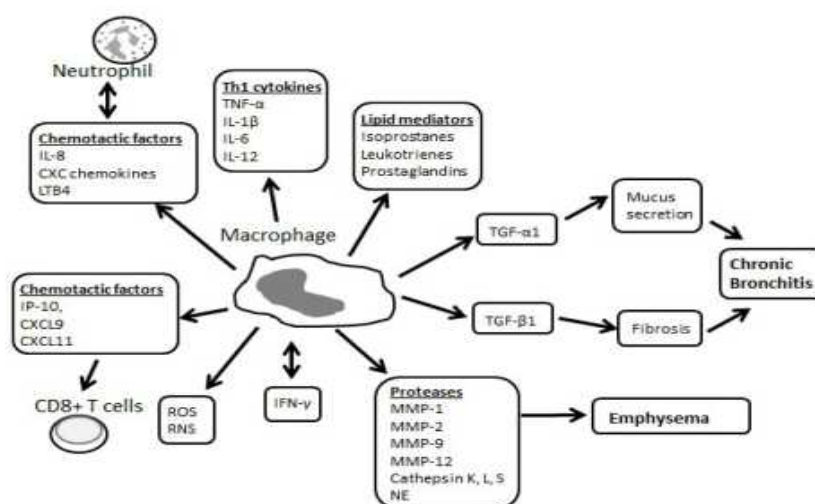
b) Makrofag

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 biopsi 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 penarikan sel limfosit T terutama sel T CD8+ ke dalam paru. Pelepasan IFN- γ juga akan merangsang pelepasan kemokin lebih banyak dan menghasilkan siklus inflamasi kronik. Makrofag alveolar juga melepaskan sitokin TNF- α dan 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 4. 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



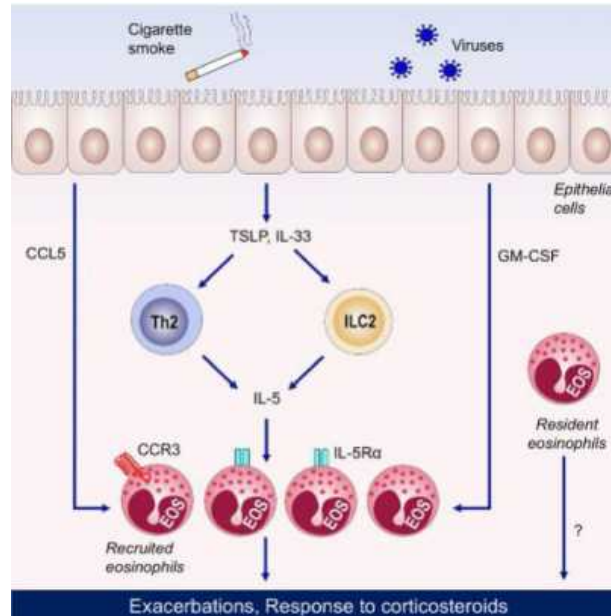
beberapa enzim elastolitik seperti MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-12, Cathepsin K, L, S dan NE yang menyebabkan terjadinya kerusakan alveoli sehingga terjadi emfisema.^{5,26}

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. 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}





Gambar 5. Inflamasi eosinofilik pada PPOK (dikutip dari kepustakaan 32)

d) Sel dendritik

Sel dendritik memegang peranan penting dalam inisiasi respon imun bawaan dan adaptif, serta dipercaya bahwa sel dendritik menghubungkan keduanya. Pada saluran napas dan parenkim paru didapatkan sel dendritik yang terletak dekat permukaan.⁵

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 CD4+ yang terakumulasi di paru pada fase stabil, yaitu Th1 dan Th17. Th1 akan mensekresi lebih banyak IFN γ dan menyebabkan akumulasi



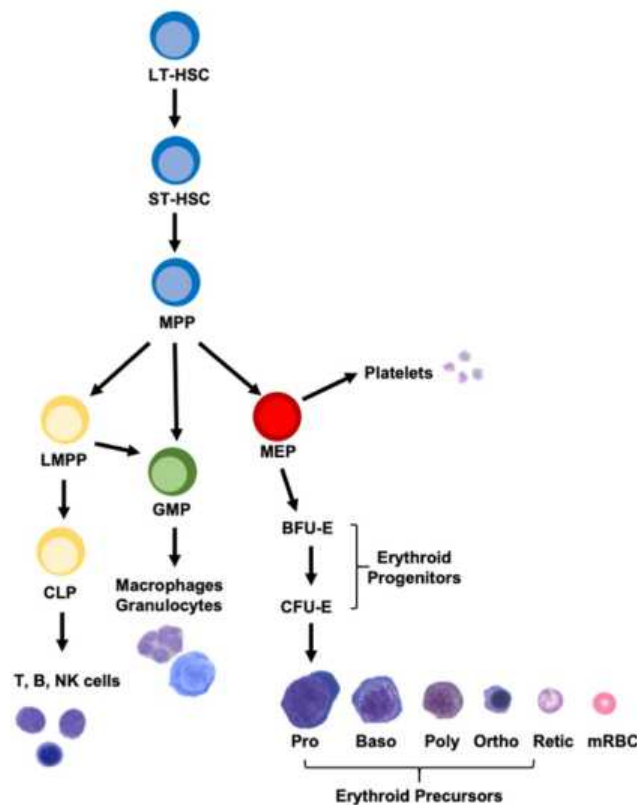
sel inflamasi di paru. Sementara sel Th17 akan mengatur inflamasi jaringan melalui produksi IL-17A dan IL-17F. Sitokin Th17 akan menginduksi sel epitel untuk memproduksi peptide antimikroba, kemokin, dan *granulocyte growth factor* G-CSF dan GM-CSF, dan menyebabkan penumpukan neutrofil di lokasi kerusakan jaringan.⁵

2.7. Fisiologi Pembentukan Eritrosit

Hematopoietic Stem Cells (HSCs) adalah sel punca multipoten yang terdapat di sumsum tulang dan merupakan komponen kunci dalam proses hematopoiesis, atau pembentukan sel darah. HSCs memiliki kemampuan untuk berkembang menjadi berbagai jenis sel darah, termasuk sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit. Proses diferensiasi HSCs dimulai dengan aktivasi faktor-faktor pertumbuhan dan sitokin yang memicu diferensiasi sel-sel ini ke dalam jalur sel darah tertentu. Studi tentang *Hematopoietic Stem Cells* (HSCs) dan proses diferensiasi mereka telah memberikan wawasan yang berharga tentang perkembangan normal dan abnormal sistem hematopoietik. Pemahaman yang lebih baik tentang regulasi HSCs dapat memiliki implikasi penting dalam pengembangan terapi untuk berbagai kondisi hematologis.²⁵⁻³¹

Selama diferensiasi, HSCs mengalami perubahan morfologis dan fungsional yang signifikan. Mereka berkembang menjadi *Multipotent Progenitor Cells* (MPPs), tahap intermediate yang masih memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel darah. Kemudian, MPP kemudian berdiferensiasi menjadi Megakaryocyte-Erythroid Progenitor (MEP) Megakaryocyte-Erythroid Progenitor. MEP adalah komitmen yang lebih khusus untuk menghasilkan sel-sel darah merah dan megakariosit (sel pembentuk trombosit).²⁵⁻²⁷





Gambar 6. Proses pembentukan darah.²⁸

Dikutip dari (28)

Megakaryocyte-Erythroid Progenitor berkembang menjadi *Burst-Forming Unit-Erythroid* (BFU-E), tahap awal dalam pembentukan eritrosit. BFU-E memiliki kemampuan untuk membentuk koloni sel darah merah (erythroid burst colonies) yang lebih spesifik. Koloni-koloni ini kemudian berkembang menjadi *Colony-Forming Unit-Erythroid* (CFU-E). *Colony-Forming Unit-Erythroid* berkembang menjadi prekursor langsung dari sel darah merah (eritroblas), yang kemudian mengalami diferensiasi dan maturasi menjadi eritrosit matang.²⁵⁻²⁶

Sel punca hematopoietik pluripoten di sumsum tulang memasuki jalur eritroid untuk membentuk prekursor eritroid. Prekursor eritroid pertama, proeritroblas, terbentuk dari sel punca hematopoietik pluripoten dan mulai mengekspresikan faktor-faktor transkripsi yang terkait dengan pembentukan eritrosit. Proeritroblas berproliferasi dan diferensiasi menjadi eritroblas



basofilik. Pada tahap ini, sel-sel mulai mengakumulasi hemoglobin di dalam sitoplasma mereka. Eritroblas basofilik berubah menjadi eritroblas polikromatik, di mana jumlah hemoglobin dalam sitoplasma meningkat. Pada tahap ini, nukleus sel mulai mengalami pengerutan.²⁵⁻²⁶

Eritroblas polikromatik berubah menjadi eritroblas ortokromatik, di mana nukleus sel hampir tidak terlihat dan sitoplasma penuh dengan hemoglobin. Eritroblas ortokromatik akhirnya kehilangan nukleusnya dan berubah menjadi retikulosit. Retikulosit adalah prekursor langsung dari eritrosit matang.²⁵⁻²⁸

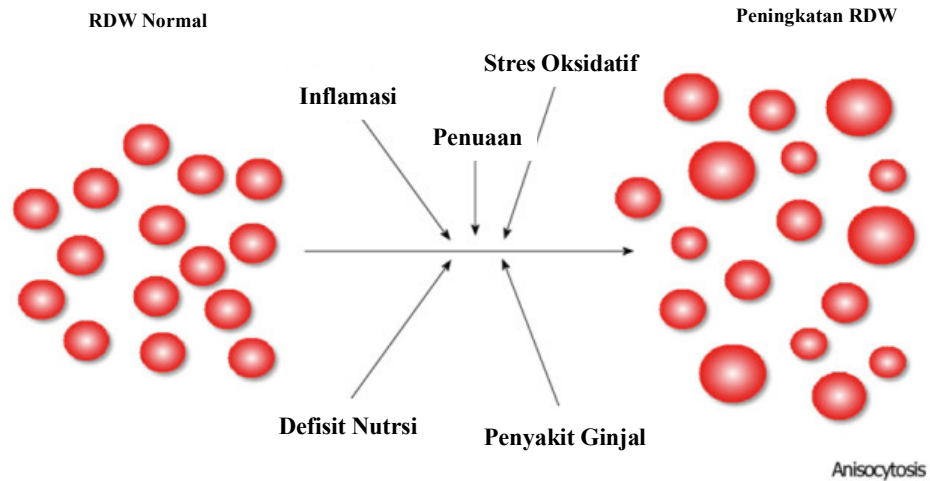
2.8. Red Cell Distribution Width (RDW)

Red Cell Distribution Width (RDW) adalah parameter hematologi yang memberikan informasi tentang variasi ukuran sel darah merah (RBC) dalam darah. RDW diukur sebagai persentase perbedaan antara ukuran RBC terbesar dan terkecil dalam sampel darah. Nilai RDW yang normal biasanya berkisar antara 11,5% hingga 14,5%, mencerminkan ukuran RBC yang seragam. Peningkatan RDW dapat menjadi indikator adanya ketidakseimbangan dalam produksi atau kehancuran RBC. *Red Cell Distribution Width* bukan hanya digunakan sebagai penanda anemia, tetapi juga memberikan wawasan tambahan tentang kesehatan umum seseorang. Peningkatan RDW telah dikaitkan dengan berbagai kondisi, termasuk



defisiensi zat besi, anemia defisiensi besi, defisiensi vitamin B12 atau asam folat, dan penyakit kronik seperti penyakit jantung.^{10,11}

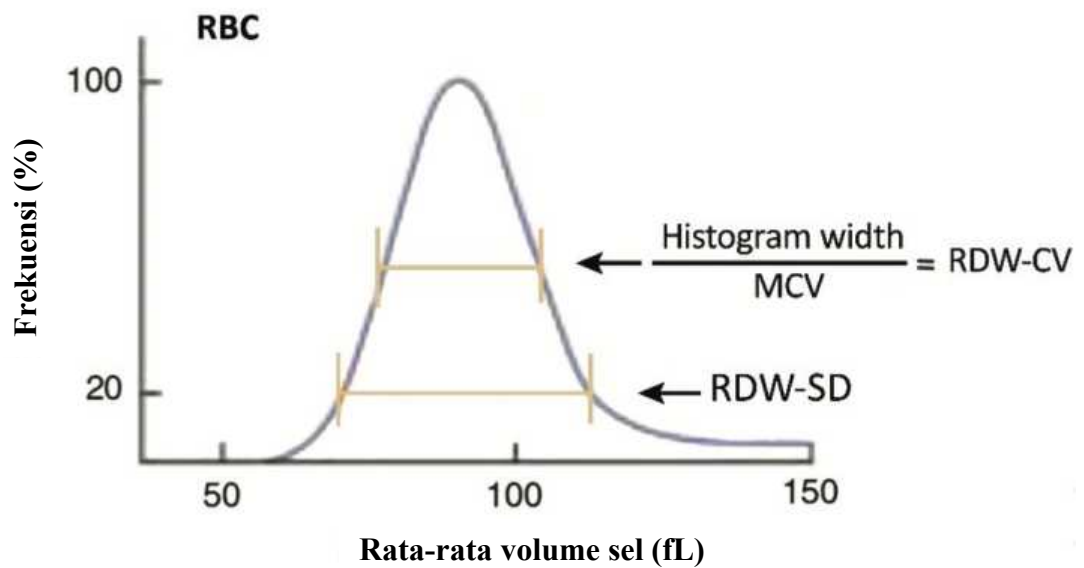
Gambar 7. Patofisiologi Red Cell Distribution Width²⁹



Dikutip dari (29)

Studi terkini menunjukkan bahwa RDW juga memiliki implikasi prognostik pada berbagai kondisi kesehatan. Peningkatan RDW telah dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, dan tingkat RDW yang tinggi dapat menjadi indikator prognosis pada penyakit kronik. Penggunaan RDW dalam pemantauan dan penanganan anemia telah menjadi fokus penelitian, dan perubahan RDW dapat mencerminkan efektivitas pengobatan. Selain itu, RDW juga dapat digunakan sebagai alat pemantauan sistemik, memberikan informasi tambahan untuk perencanaan perawatan dan pemantauan pasien. Terdapat dua bentuk umum RDW yang digunakan dalam analisis hematologi, yaitu RDW-CV (*Coefficient of Variation*) dan RDW-SD (*Standard Deviation*).^{10,11}





Gambar 8. Distribusi sel darah merah. Pengukuran otomatis memberikan pengukuran lebar kurva distribusi sel darah merah. RDW-CV dihitung dari lebar histogram pada 1 SD dari rata-rata dibagi dengan MCV.³⁰

Dikutip dari (30)

2.8.1.a. RDW-CV (*Coefficient of Variation*)

- *Red Cell Distribution Width Coefficient of Variation* adalah ukuran variasi ukuran RBC yang dihitung sebagai persentase. Ini menggambarkan seberapa bervariasi ukuran RBC dalam sampel darah.
- *Red Cell Distribution Width Coefficient of Variation* dihitung sebagai rasio standar deviasi (SD) dari ukuran RBC terhadap *mean corpuscular volume* (MCV), dikalikan dengan 100 untuk menghasilkan persentase.
- *Red Cell Distribution Width Coefficient of Variation* yang lebih tinggi menunjukkan variasi ukuran RBC yang lebih besar, sedangkan RDW-CV yang lebih rendah menunjukkan distribusi ukuran RBC yang lebih seragam.^{10,11}



Red Cell Distribution Width Coefficient of Variation adalah koefisien si dari *Mean Corpuscular Volume* (MCV), yang mengukur variasi ukuran

sel darah merah (RBC). RDW-CV digunakan untuk mengidentifikasi anisositosis, yaitu variasi signifikan dalam ukuran sel darah merah. Formula untuk RDW-CV adalah: ^{10,11}

$$RDW - CV = \left(\frac{\text{Standar Deviasi dari MCV}}{\text{Rata-rata MCV}} \right) \times 100\%$$

2.8.1.b. RDW-SD (Standard Deviation):

- *Red Cell Distribution Width Standard Deviation* mengukur variasi ukuran eritrosit dalam volume absolut (femtoliter), tanpa mempertimbangkan MCV.
- *Red Cell Distribution width Standard Deviation* diukur secara langsung dan tidak dipengaruhi oleh MCV.
- *Red Cell Distribution Width Standard Deviation* memberikan gambaran yang lebih langsung tentang heterogenitas ukuran eritrosit dalam sampel darah.
- Peningkatan RDW-SD menunjukkan peningkatan variasi ukuran eritrosit, sementara penurunan menunjukkan penurunan variasi. ^{10,11}

2.8.2. Interpretasi RDW:

1. Normal RDW: RDW normal biasanya berkisar antara 11,5% hingga 14,5%. Rentang ini mencerminkan ukuran RBC yang relatif seragam, menunjukkan kondisi hematologi yang stabil.
2. Peningkatan RDW: Peningkatan RDW dapat mengindikasikan beberapa kondisi, termasuk defisiensi zat besi, anemia defisiensi besi, defisiensi vitamin B12 atau asam folat, dan penyakit kronik.
3. *Red Cell Distribution Width* Menurun: Penurunan RDW dapat terjadi ketika ukuran RBC dalam sampel darah menjadi lebih seragam dapat mengindikasikan beberapa kondisi, Transfusi Darah, Gangguan Produksi RBC, dan penurunan Peradangan.

^{10,11,31}



2.8.3 Implikasi Klinis RDW:

1. **Pemantauan Anemia:**

Red Cell Distribution Width sering digunakan dalam evaluasi dan diagnosis berbagai jenis anemia. Anemia adalah kondisi di mana jumlah sel darah merah atau konsentrasi hemoglobin dalam darah lebih rendah dari normal. RDW dapat membantu membedakan jenis anemia berdasarkan pola ukuran sel darah merah.

2. **Indikator Prognosis:**

Peningkatan RDW telah dikaitkan dengan prognosis buruk pada berbagai kondisi, termasuk penyakit kardiovaskular dan penyakit kronik seperti PPOK.

3. **Deteksi Dini Kanker**

Red Cell Distribution Width yang tinggi telah ditemukan pada pasien dengan berbagai jenis kanker, termasuk kanker paru, kanker payudara, dan kanker kolorektal. RDW yang meningkat dapat mencerminkan peradangan sistemik atau efek samping dari terapi kanker.

- **Kanker Paru :** RDW yang tinggi telah dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk pada pasien dengan kanker paru. Peningkatan RDW dapat menunjukkan kondisi sistemik yang lebih parah dan respons tubuh yang buruk terhadap kanker.
- **Kanker Kolorektal:** Penelitian menunjukkan bahwa RDW yang tinggi dapat digunakan sebagai penanda prognostik untuk kelangsungan hidup yang lebih buruk pada pasien dengan kanker kolorektal.

4. **Peradangan dan Stres Oksidatif**

RDW yang meningkat sering dikaitkan dengan kondisi yang melibatkan peradangan kronik dan stres oksidatif. Peningkatan RDW dapat menjadi indikator awal dari kondisi-kondisi tersebut sebelum munculnya gejala yang lebih jelas.

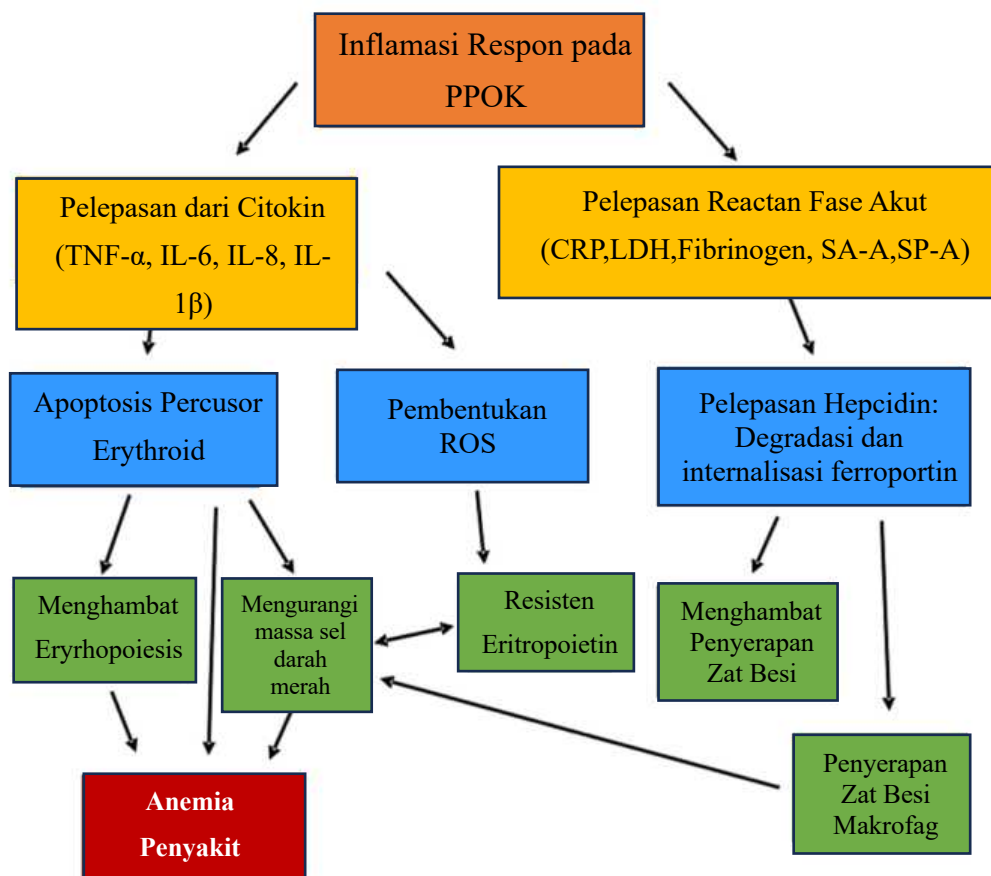


- **Arthritis Reumatoid:** Peningkatan RDW pada pasien dengan arthritis reumatoid dapat mencerminkan peradangan aktif dan merespon terhadap terapi anti-inflamasi.
- **Penyakit Autoimun:** Pada kondisi autoimun, peningkatan RDW dapat mencerminkan aktivitas penyakit yang lebih tinggi dan dapat digunakan untuk memantau respons terhadap terapi.^{10,31,32}

2.9. HUBUNGAN RDW DAN PPOK

Red blood cell distribution width (RDW) merupakan pengukuran kuantitatif dari variabilitas volume eritrosit yang bersirkulasi, yang mana pengukuran ini merupakan salah satu bagian dari pemeriksaan hitung darah lengkap. RDW ditemukan memiliki hubungan yang signifikan dengan risiko luaran klinis buruk pada pasien dengan penyakit jantung koroner, gagal jantung, stroke, emboli paru akut, pneumonia komunitas, penyakit penyumbatan arteri perifer, kanker, sepsis, dan gagal ginjal.^{33,34} Peningkatan RDW juga berkaitan dengan disfungsi ventrikel, hipertensi arteri pulmonal, dan mortalitas. Sebuah studi kohort retrospektif, nilai RDW yang lebih tinggi berkaitan secara independen dengan peningkatan risiko mortalitas akibat semua penyebab dalam 28 hari pada pasien sakit kritis dengan PPOK.^{33,35}





Gambar 9. Hubungan PPOK dan RDW³⁶

Dikutip dari (36)

Penyakit Paru Obstruktif Kronik menyebabkan inflamasi sistemik, yang diduga berperan sebagai faktor penting dalam hubungan antara PPOK dan peningkatan RDW. Hal ini menjadi pemicu di dalam teori berbagai studi penelitian pada RDW sebagai faktor prognosis negatif untuk PPOK.³⁶ Respons inflamasi PPOK melepaskan berbagai sitokin dan reaktan fase akut. Sitokin yang dilepaskan menimbulkan apoptosis prekursor eritroid dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), sedangkan reaktan fase akut menimbulkan pelepasan hepsidin, yang mendegradasi dan menginternalisasi ferroportin. Proses apoptosis prekursor eritroid mengakibatkan hambatan pada eritropoiesis dan penurunan massa eritrosit, yang mengakibatkan timbulnya anemia pada penyakit kronik. Pelepasan hepsidin menimbulkan



hambatan pada eritropoietin, absorpsi besi, dan sekuestrasi besi makrofag, yang berakibat pada penurunan massa sel darah merah.³⁶

Red blood cell distribution width berkaitan dengan mortalitas jangka pendek dan panjang pasien dengan penyakit berbagai penyakit organ dalam. Studi yang dilakukan oleh Seyhan *dkk.* pada 270 pasien PPOK stabil yang diikuti secara retrospektif dengan median periode 36 (20-52) bulan, menemukan bahwa kadar RDW yang lebih tinggi berkaitan dengan risiko mortalitas yang lebih tinggi (OR 1,12; 95% CI 1,01-1,24).³⁷ *Red blood cell distribution width* juga ditemukan berkorelasi dengan peningkatan risiko mortalitas rawat inap pada sebuah studi dengan 330 pasien yang mengalami PPOK eksaserbasi akut.³⁸

Studi kohort Epstein *dkk.* menemukan bahwa RDW yang tinggi saat admisi (>14,5%) berkaitan secara signifikan dengan admisi kembali dalam 60 hari atau mortalitas setelah pulang rawat inap (OR 1,83; 95% CI 1,22-2,74) pada 539 pasien dengan PPOK eksaserbasi akut.³⁹ Sebuah studi observasional prospektif pada 442 pasien dengan PPOK eksaserbasi akut menemukan bahwa peningkatan RDW ($\geq 13,75\%$) berkorelasi secara kuat dengan risiko kematian saat rawat inap (RR 4,30; 95% CI 1,98-9,58) dan risiko mortalitas dalam 1 tahun (HR 1,64; 95% CI 1,08-2,50).⁴⁰

Studi yang dilakukan oleh Lan *dkk.* pada 3.244 pasien PPOK sakit kritis menemukan bahwa peningkatan RDW berkaitan dengan peningkatan risiko mortalitas berbagai penyebab dalam 28 hari berdasarkan analisis regresi logistik multivariat.³³ Pasien PPOK yang memerlukan terapi oksigen jangka panjang, ventilasi mekanik non-invasif, atau pasien dengan riwayat rawat inap sebelumnya menunjukkan peningkatan nilai RDW, hal ini menunjukkan bahwa peningkatan nilai RDW dapat digunakan sebagai penanda prognostik negatif pada pasien dengan PPOK.³⁴

Penuaan dan etnis ditemukan berkaitan dengan nilai RDW. Berbagai studi epidemiologi melaporkan hasil yang inkonsisten mengenai hubungan antara RDW dan jenis kelamin.⁴⁴ Korelasi antara RDW dan mortalitas dalam 28 hari ditemukan konstan di dalam analisis subgrup sebuah studi, terlepas dari usia (<75 tahun dan ≥ 75 tahun), jenis kelamin, atau etnis.⁴⁰ Mekanisme mendasari peningkatan RDW masih belum jelas. Kadar RDW yang tinggi rukan berkaitan dengan kondisi inflamasi. Inflamasi dapat berdampak



pada metabolisme besi dan fungsi sumsum tulang, yang kemudian menghambat maturasi eritrosit yang diinduksi oleh eritropoietin.⁴³

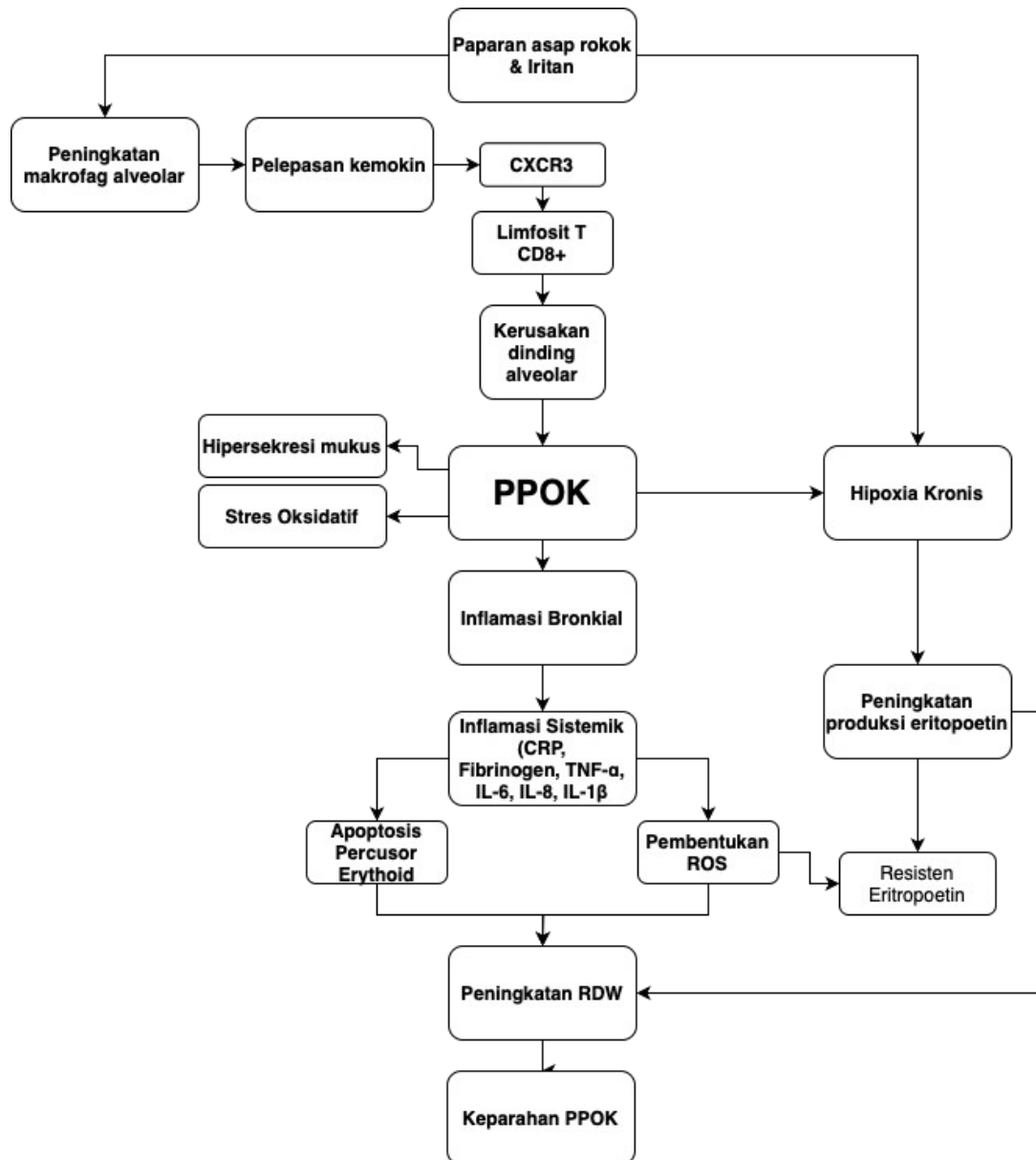
Kondisi ini mengakibatkan pelepasan sel darah merah yang belum matang ke dalam sirkulasi dan gangguan di dalam pembersihan sel darah merah, yang akan meningkatkan RDW. Umumnya, pasien sakit kritis memunculkan respons inflamasi sistemik. Mekanisme ini dapat membantu dalam memahami korelasi antara RDW dan luaran yang buruk pada pasien PPOK. Oleh karena itu, RDW kemungkinan memiliki keterkaitan dengan luaran yang buruk pada pasien dengan PPOK.³³ Sebuah studi menyimpulkan bahwa RDW berkaitan secara independen dengan tingkat keparahan penyakit, yang dapat mengindikasikan hipoksemia, inflamasi yang mendasari, dan stres oksidatif pada PPOK.⁴⁴

Studi yang dilakukan oleh Ozgul *dkk.*, pada 175 pasien dengan PPOK dan 210 orang sehat sebagai kontrol dianalisis. Kelompok ini memiliki demografi serupa. Hasil utama menunjukkan bahwa lebar distribusi sel darah merah (RDW) lebih tinggi pada pasien PPOK ($15 \pm 2,3\%$) dibandingkan dengan kontrol ($13,8 \pm 2,5\%$), dengan $p < 0,001$. C-Reactive Protein (CRP) juga lebih tinggi pada pasien PPOK (median 1,1 mg/dL) dibandingkan kontrol (median 0,5 mg/dL), $p < 0,001$. Tidak ada perbedaan signifikan pada kadar albumin. Tes fungsi paru, seperti FVC, FEV1, dan rasio FEV1/FVC, lebih rendah pada pasien PPOK.⁴⁴

RDW berkorelasi positif dengan CRP ($r=0,27$, $p < 0,001$), albumin ($r=0,23$, $p=0,04$), disfungsi ventrikel kanan (RVD) ($r=0,24$, $p=0,001$), hipertensi pulmonal (PAH) ($r=0,1$, $p=0,02$), dan penyakit kardiovaskular (CVD) ($r=0,24$, $p=0,02$). Regresi logistik multivariat menunjukkan bahwa CVD (Odds Ratio: 4,3; 95% CI: 1,3–11; $p=0,01$) dan RVD (Odds Ratio: 3,1; 95% CI: 1,7–8,3; $p=0,02$) terkait dengan peningkatan RDW pada pasien PPOK. Pada populasi sehat, RDW berkorelasi dengan jumlah tahun merokok ($r=0,57$, $p < 0,001$). Penelitian ini menyimpulkan bahwa RDW yang lebih tinggi pada pasien PPOK berkaitan dengan inflamasi dan risiko kardiovaskular, sehingga RDW bisa menjadi penanda potensial untuk penilaian risiko pada pasien PPOK.⁴⁴



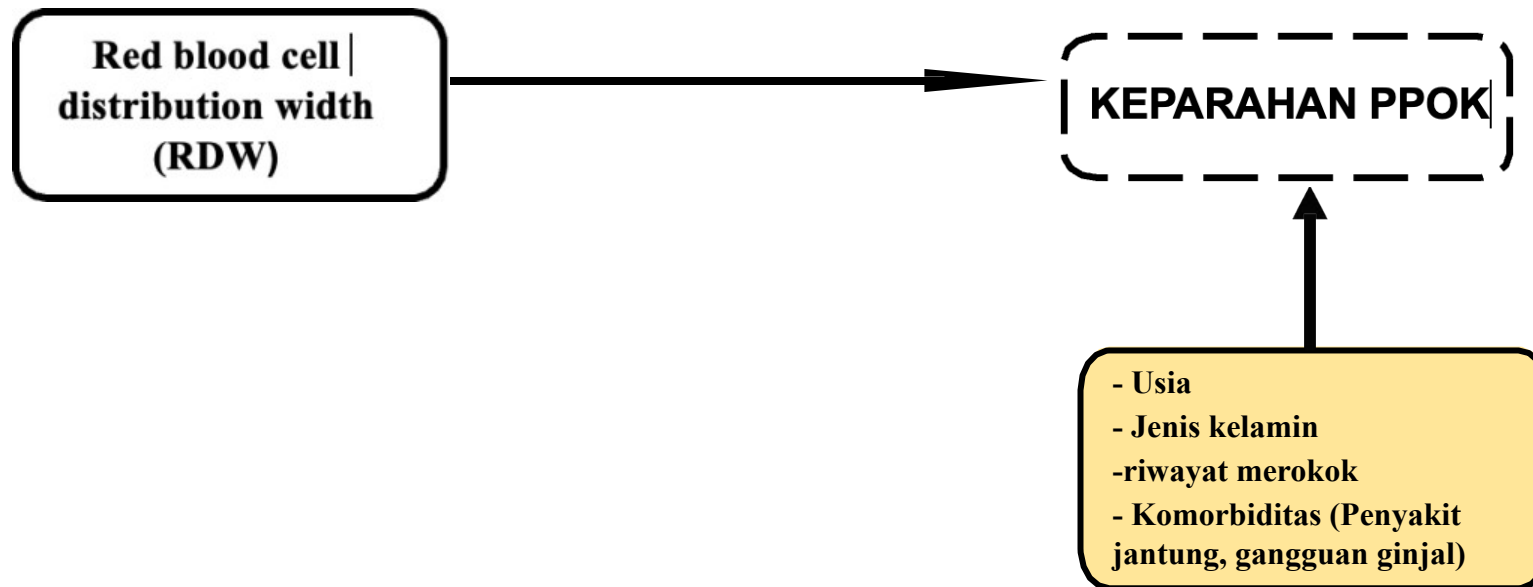
2.10 KERANGKA TEORI



Gambar 10. Kerangka teori



2.11 KERANGKA KONSEP



Keterangan :



Variabel bebas



Variabel terikat



Variabel perancu