

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) merupakan suatu kelainan yang terjadi akibat keterbatasan aliran udara yang disebabkan oleh kelainan saluran napas dan atau alveolus.¹ Penyakit ini dapat asimtomatik maupun muncul dengan gejala batuk, sesak nafas dan produksi dahak hingga gagal nafas.¹ Data dari *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa PPOK merupakan penyebab kematian tertinggi ke-empat dan salah satu penyebab morbiditas terbanyak di seluruh dunia.^{1,2} Pada tahun 2021, COPD diperkirakan menyebabkan kematian sekitar 3,5 juta dengan 90% pasien PPOK meninggal di bawah umur 70 tahun pada negara berpenghasilan rendah dan menengah ke bawah.³ Secara global, beban PPOK diperkirakan akan meningkat dalam beberapa dekade mendatang karena faktor resiko paparan yang terus menerus berlangsung dalam populasi masyarakat, dengan jumlah penderita mencapai 600 juta jiwa pada tahun 2050.^{1,4}

Menurut *The Asia Pacific Chronic obstructive Pulmonary Disease Round Table Group* memperkirakan jumlah pasien PPOK sedang hingga berat di negara-negara Asia Pasifik tahun 2006 mencapai 56,6 juta orang dengan prevalensi 6,3 %.⁵ Di Indonesia diperkirakan terdapat 4,8 juta orang dengan prevalensi 5,6%.⁵ Angka ini bisa meningkat dengan makin banyaknya jumlah penduduk karena 90 % penderita PPOK adalah perokok atau mantan perokok.⁵



Deteksi dini dan pencegahan eksaserbasi merupakan salah satu tujuan utama pengobatan PPOK sehingga dapat menurunkan angka kematian, inflamasi, penurunan faal baru dan peningkatan biaya. rawat inap.⁶⁻⁹ Setelah eksaserbasi teratasi, kondisi pasien tidak akan kembali seperti saat sebelum eksaserbasi. Semakin sering pasien mengalami eksaserbasi, maka fungsi paru semakin memburuk.⁵ Diperkirakan sekitar 46% pasien PPOK akan mengalami eksaserbasi minimal satu kali dalam setahun dan hampir 20% memerlukan perawatan di rumah sakit.¹⁰ Eksaserbasi akut PPOK seringkali berkaitan dengan infeksi saluran atas, inhalasi bahan iritan dan perubahan cuaca yang dapat mengakibatkan peningkatan inflamasi saluran nafas dan sistemik.^{9,11,12} Infeksi saluran nafas masih menjadi penyebab utama dari COPD terutama akibat infeksi bakteri sekitar 40-50% dan hampir 60% akibat infeksi virus.^{13,14}

Identifikasi biomarker yang mudah diakses dan akurat yang didasarkan atas mekanisme infeksi tersebut, menjadi hal yang sangat penting untuk mendeteksi eksaserbasi PPOK.¹²⁻¹⁴ Komponen *white blood cell* (WBC) seperti neutrofil, eosinofil dan monosit merupakan salah satu biomarker efektif dalam memprediksi eksaserbasi akut PPOK ini.¹⁵⁻¹⁷ Neutrofil merupakan penanda inflamasi yang paling sering digunakan pada PPOK karena sebagian besar sel inflamasi dalam darah dan dahak adalah neutrofil.¹⁸ Meskipun PPOK dianggap sebagai penyakit inflamasi yang diperantarai oleh neutrofil, eosinofil juga terdapat di saluran napas, jaringan dan darah pasien PPOK, baik selama penyakit

atau eksaserbasi.¹⁹ Penelitian terbaru menunjukkan bahwa eosinophil merupakan biomarker yang baik dalam memprediksi eksaserbasi PPOK



dan luaran klinis.²⁰ Penelitian terbaru menunjukkan bahwa eosinophil darah merupakan biomarker yang baik dalam memprediksi eksaserbasi PPOK dan luaran klinis.²⁰ Sedangkan penelitian mengenai monosit menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara merokok dan monositosis perifer dalam penyakit PPOK.²¹ Monositosis perifer dikaitkan dengan penurunan kapasitas difusi paru pada penyakit PPOK.²¹

Dari uraian tersebut, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai perbandingan kadar eosinofil, neutrofil dan monosit pada PPOK eksaserbasi akut dan stabil.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana perbandingan kadar neutrofil, eosinofil dan monosit pada pasien PPOK eksaserbasi akut dan stabil

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbandingan kadar neutrofil, monosit dan eosinofil pada pasien PPOK di rumah sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejarungnya.

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus penelitian ini adalah:

- 1.3.2.1 Menilai perbandingan kadar neutrofil pada PPOK



eksaserbasi akut dan stabil

1.3.2.2 Menilai perbandingan kadar monosit pada PPOK pada PPOK

eksaserbasi akut dan stabil

1.3.2.3 Menilai perbandingan kadar eosinofil pada PPOK pada

PPOK eksaserbasi akut dan stabil

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai perbandingan kadar neutrofil, monosit dan eosinofil pada PPOK akut dan stabil agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian berikutnya.

1.4.2 Manfaat Klinis

Dengan mengetahui perbandingan kadar neutrofil, eosinophil dan monosit maka dapat menjadi bahan referensi untuk indikator kondisi klinis dan tatalaksana pada pasien PPOK.

1.4.3 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 pada pasien PPOK sehingga dapat meningkatkan derajat kesehatan masyarakat di masa yang akan datang.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) adalah kelainan paru yang ditandai dengan gejala respirasi kronik akibat adanya kelainan saluran nafas (bronkitis, bronkiolitis) atau/dan alveolus (emfisema) sehingga terjadi keterbatasan aliran udara yang progresif dan persisten.¹ PPOK berhubungan dengan perubahan struktur paru akibat inflamasi kronik yang berlangsung lama terhadap partikel atau gas berbahaya, terutama asap rokok.^{1,22}

2.2 Patologi, Patogenesis dan Patofisiologi PPOK

2..2.1 Patologi PPOK

Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) adalah kondisi peradangan yang melibatkan saluran nafas, parenkim paru dan vaskular paru.^{5,22} Proses ini diduga melibatkan stress oksidatif dan ketidakseimbangan protease-antiprotease yang mengakibatkan inflamasi kronik sehingga menyebabkan perubahan structural pada paru.²²

Inhalasi asap rokok tembakau atau partikel berbahaya lain menyebabkan inflamasi pada parenkim paru.^{1,5,22} Perubahan inflamasi dan struktural saluran napas akan tetap berlangsung sesuai dengan beratnya penyakit walaupun sudah berhenti merokok.⁵

Perubahan patologis yang terjadi pada PPOK yaitu :⁵



- Saluran napas proksimal (trakea, bronkus diameter > 2 mm).
Perubahan struktural: sel goblet, pembesaran kelenjar submukosa (keduanya menyebabkan hipersekresi lendir) metaplasia sel epitel skuamosa.
- Saluran nafas perifer (bronkiolus diameter < 2 mm)
- Parenkim paru (bronkiolus pernafas dan alveoli). Perubahan structural : kerusakan dinding alveolus, apoptosis sel epitel dan endotel :
 - Emfisema sentrilobular: dilatasi dan kerusakan bronkiolus; paling sering terlihat pada perokok
 - Emfisema panacinar: perusakan alveolus dan bronkiolus; paling sering terlihat pada kekurangan α -1 antitrypsin
- Pembuluh darah paru. Perubahan structural yang terjadi adalah penebalan intima, disfungsi sel endotel, penebalan otot polos (hipertensi pulmonal)

2.2.2 Patogenesis PPOK

Inflamasi saluran napas pasien PPOK merupakan amplifikasi dari respons inflamasi normal akibat iritasi kronik seperti asap rokok.¹ PPOK ditandai dengan peningkatan jumlah makrofag di saluran napas perifer, parenkim paru dan vascular paru, bersama dengan neutrofil dan limfosit.¹ Respons inflamasi pada pasien PPOK selain melibatkan innate immunity



(neutrofil, makrofag, eosinofil, sel mast, natural killer cells dan sel dendritik) dan adaptive immunity (limfosit T dan B), juga mengaktivasi sel-sel struktural seperti sel epitel alveolar, sel endotel dan fibroblast.^{5,23,24} Neutrofil biasanya didapatkan meningkat dalam dahak perokok yang diperkirakan berhubungan dengan hipersekresi lendir dan pelepasan protease pada pasien PPOK.²⁵ Makrofag banyak ditemukan di lumen saluran nafas, parenkim paru dan cairan bronchoalveolar lavage (BAL).^{5,23} Peningkatan jumlah makrofag pada perokok dan PPOK disebabkan oleh penarikan monosit dari sirkulasi sebagai respons terhadap monocyte selective chemokine di paru.^{22,26} Makrofag meningkatkan mediator inflamasi dan protease pada pasien PPOK sebagai respons terhadap asap rokok dan menunjukkan fagositosis yang tidak sempurna.^{22,26} Limfosit T yang terdiri dari Sel CD4+ dan CD8+ meningkat pada dinding saluran napas dan parenkim paru. Peningkatan sel T CD8+ (Tc1) dan sel Th1 yang mensekresikan interferon- η dan mengekspresikan reseptor kemokin CXCR3, mungkin merupakan sel sitotoksik untuk sel-sel alveolar yang berkontribusi terhadap kerusakan alveolar.²² Limfosit B didapatkan mengikat dalam saluran nafas perifer dan folikel limfoid sebagai respon terhadap kolonisasi kuman dan infeksi saluran nafas.²²

Berbagai macam mediator inflamasi yang telah terbukti meningkat pada pasien PPOK menarik sel inflamasi dari sirkulasi (faktor kemotaktik), menguatkan proses inflamasi (sitokin pro inflamasi), dan mendorong perubahan struktural (faktor pertumbuhan).^{1,5} Aktivasi sel epitel oleh asap

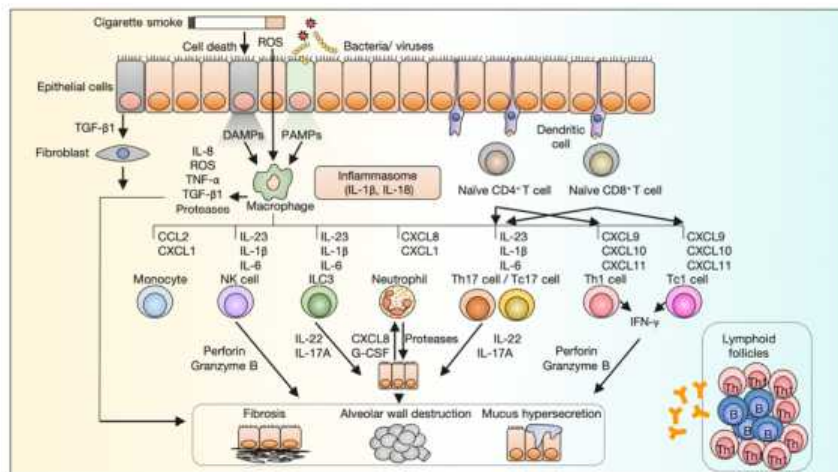


rokok maupun bahan polutan yang lain akan melepaskan mediator inflamasi seperti TNF α , IL1 β , IL-6, GM-CSF dan CXCL8 (IL-8).²⁴ Peningkatan mediator inflamasi pada PPOK yaitu faktor kemotaktik yang menarik sel inflamasi dari sirkulasi. Lipid mediator (leukotriene B₄ yang menarik limfosit T dan neutrofil), 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- α yang menyebabkan fibrosis pada saluran napas perifer.^{22,23,26} Tingkat keparahan hambatan udara pada pasien PPOK dikaitkan dengan sejauh mana jaringan paru diinfiltrasi oleh neutrofil, makrofag dan limfosit.^{23,26}

Stres oksidatif merupakan mekanisme lainnya yang terlibat dalam patogenesis PPOK dimana produksi yang berlebih dari spesies oksigen reaktif memperberat mekanisme pertahanan antioksidan.^{5,23} Oksidan diproduksi karena pengaruh asap rokok dan juga dilepaskan oleh leukosit inflamasi dan epitel alveolar serta sel endotel.^{5,23} Stres oksidatif dapat menyebabkan disfungsi sel atau apoptosis dan kerusakan matriks ekstra seluler paru.²³ Biomarker stres oksidatif (misalnya, peroksida hidrogen, 8-isoprostan) meningkat dalam dahak, kondensat hembusan napas dan sirkulasi sistemik pada pasien PPOK.^{1,5} Oksidan dan protease yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan kantung udara.²⁶ Penghancuran astin yang dimediasi oleh protease akan menyebabkan hilangnya rekoil



elastis dan menyebabkan kolapsnya jalan nafas saat menghembuskan nafas sehingga menyebabkan penurunan FEV1.^{5,22,26} Penurunan FEV1 yang terjadi disebabkan peradangan dan penyempitan saluran napas perifer, sementara transfer gas yang menurun disebabkan kerusakan parenkim yang terjadi misalnya pada emfisema.^{4,9} Tingkat peradangan, fibrosis, dan eksudat luminal dalam saluran udara kecil berkorelasi dengan penurunan FEV1 dan rasio FEV1/FVC.^{25,26}



Gambar 1. Patogenesis PPOK²⁸

2.2.3 Patofisiologi PPOK

Keterbatasan aliran udara pada PPOK harus ditegakkan dengan pemeriksaan faal paru pada kondisi stabil.¹ Keterbatasan aliran udara perifer secara progresif menyebabkan terperangkapnya gas selama ekspirasi sehingga menyebabkan hiperinflasi paru.¹ Hiperinflasi yang berkembang pada awal penyakit merupakan mekanisme utama timbulnya sesak pada aktivitas.²² Hiperinflasi mengurangi kapasitas inspirasi seperti peningkatan



kapasitas residual fungsional, khususnya selama latihan yang terlihat sebagai dyspnea dan keterbatasan kapasitas latihan.²² Seiring dengan progresifitas penyakit, gangguan pertukaran gas oksigen dan karbon dioksida dapat terjadi.^{1,5} Ketidakseimbangan pertukaran gas menyebabkan kelainan hipoksemia dan hiperkapnia yang terjadi karena beberapa mekanisme.⁵ Secara umum, pertukaran gas akan memburuk selama penyakit berlangsung.³ Tingkat keparahan emfisema berkorelasi dengan PO₂ arteri dan tanda lain dari ketidakseimbangan ventilasi-perfusi (VA/Q).⁵ Penurunan ventilasi dapat terjadi karena berkurangnya drive ventilasi atau meningkatnya ventilasi ruang rugi (dead space ventilation).^{1,23} Hal ini akan meningkatkan retensi karbon dioksida karena peningkatan usaha untuk bernapas akibat limitasi dan hiperinflasi berat yang diperparah dengan gangguan otot ventilasi.¹ Abnormalitas tersebut akan memperburuk gangguan ventilasi dan perfusi oksigen.¹

Hipersekresi mukus yang mengakibatkan batuk produktif kronik, adalah gambaran dari bronkitis kronik tidak selalu dikaitkan dengan keterbatasan aliran udara.^{1,5} Hal ini disebabkan karena metaplasia mukosa yang meningkatkan jumlah sel goblet dan membesarnya kelenjar submukosa sebagai respons terhadap iritasi kronik saluran napas oleh asap rokok atau agen berbahaya lainnya.⁵ Beberapa mediator dan protease merangsang hipersekresi mukus melalui aktivasi reseptor faktor EGFR.^{5,24}



2.3 Diagnosis

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 dengan riwayat merokok sebelumnya.^{1,5} Pemeriksaan spirometri diperlukan untuk menegakkan diagnosis dengan hasil VEP1/KVP (%) < 0.7 post-bronkodilator.¹ Hasil tersebut mengkonfirmasi adanya limitasi jalan napas persisten pada pasien.^{1,5}

Tabel 1. Indikator kunci dalam penegakan diagnosis PPOK⁵

Gejala	Keterangan
Sesak	Progresif seiring waktu Memburuk dengan aktivitas Persisten
Mengi berulang	
Batuk kronik	Hilang timbul dan mungkin tidak berdahak.
Infeksi saluran napas bawah berulang	
Riwayat factor resiko	Merokok Asap dari dapur atau penghangat ruangan Debu okupasional, vapor, asap, gas, dan bahan kimia lain Faktor host (genetik, gangguan perkembangan/kongenital, Berat badan lahir rendah, infeksi saluran napas saat kanak-kanak)

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 Assessment Test.¹

Tabel 2. Modified Medical Research Council¹

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

2.4 Klasifikasi

Penyakit paru obstruktif kronik dapat diklasifikasikan berdasarkan gejala, dan spirometri (berdasarkan nilai VEP1) setelah pemberian bronkodilator rasio $VEP1/KVP < 0.7$.^{1,5}

Nilai VEP1 (% prediksi) adalah parameter yang umum digunakan untuk menilai beratnya PPOK dan memantau perjalanan penyakit. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2024 yang membagi PPOK berdasarkan hambatan aliran udara yang dinilai berdasarkan spirometry.¹



Tabel 3. Klasifikasi Keparahan Hambatan Aliran Udara pada PPOK^{1,5}

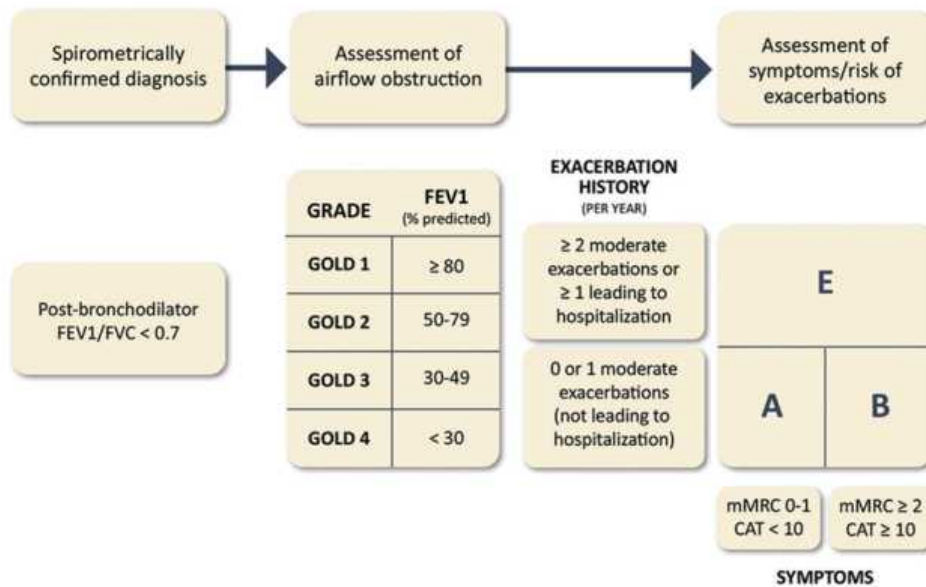
Derajat GOLD	Gejala	Nilai VEP1 (% prediksi)
PPOK ringan (GOLD 1)	Dengan atau tanpa batuk kronik dan sputum produktif	$VEP \geq 80\%$ prediksi
PPOK Sedang (GOLD 2)	Dengan keluhan napas pendek, terutama saat latihan fisik, kadang-kadang disertai batuk dan sputum produktif	$50\% \leq VEP1 < 80\%$ prediksi
PPOK Berat (GOLD 3)	Dengan keluhan napas pendek, terutama saat Latihan fisik, kadang disertai dengan batuk dan sputum produktif	$30\% \leq VEP1 < 50\%$ prediksi
PPOK sangat berat (GOLD 4)	Gagal jantung kanan/kor pulmonal, kualitas hidup yang sangat terganggu, eksaserbasi yang bisa menyebabkan kematian	$VEP1 < 30\%$ prediksi

Pasien PPOK dikelompokkan pula berdasarkan penilaian gejala, klasifikasi spirometri dan faktor risiko (riwayat frekuensi eksaserbasi) dengan alat penilaian derajat PPOK atau ABE Assesment seperti yang dijelaskan dalam gambar 2. Penjelasan pengelompokkan pasien PPOK sebagai berikut: ¹

1. 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.
2. Kelompok B: pasien dengan riwayat 0-1 eksaserbasi moderate per tahun, tanpa riwayat rawat inap karena eksaserbasi dan nilai mMRC ≥ 2 atau CAT ≥ 10 .



3. 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 .



Gambar 2. Langkah penggunaan alat penilaian derajat PPOK¹

2.5 PPOK Stabil dan Eksaserbasi

2.5.1 PPOK Stabil

Kriteria PPOK stabil meliputi :⁵

1. Tidak sedang dalam kondisi gagal napas akut pada gagal napas kronis
2. Dapat dalam kondisi gagal napas kronis stabil yaitu hasil analisis gas darah menunjukkan pH normal, PCO₂ > 60 mmHg dan PO₂ < 60 mmHg
3. Dahak tidak berwarna atau jernih
4. Aktivitas fisik terbatas tidak disertai sesak sesuai derajat PPOK (sesuai hasil spirometry)



5. Penggunaan bronkodilator sesuai rencana pengobatan
6. Tidak ada penggunaan bronkodilator tambahan

2.5.2 PPOK Eksaserbasi Akut

Eksaserbasi PPOK adalah episode perburukan gejala pernafasan akut yang sering dikaitkan dengan peningkatan inflamasi lokal dan sistemik.¹ Eksaserbasi ditandai dengan sesak yang bertambah, batuk dan produksi sputum yang memburuk <14 hari yang dapat diikuti takipnea dengan/atau takikardi dan dikaitkan dengan peningkatan inflamasi lokal dan sistemik akibat infeksi, polusi atau gangguan lain pada saluran nafas.¹ Selama eksaserbasi, gejala sesak meningkat karena peningkatan inflamasi saluran nafas, peningkatan produksi lendir dan air trapping.¹ Gejala lain yang muncul adalah peningkatan volume dan produksi sputum yang purulen disertai batuk dan mengi yang meningkat.^{1,5}

Derajat eksaserbasi pada umumnya, terbagi menjadi ringan, sedang dan berat.⁵ Eksaserbasi ditandai dengan adanya tiga gejala kardinal perburukan respirasi akut jika dibandingkan dengan gejala harian yang berupa peningkatan intensitas sesak, peningkatan volume sputum dan purulensi sputum pada pasien yang telah memenuhi diagnosis PPOK sebelumnya.⁵ Derajat ringan ditandai dengan adanya satu di antara tiga

gejala kardinal yang disertai dengan bertambahnya wheezing (mengi), peningkatan intensitas batuk, demam tanpa adanya kausa lain, infeksi



saluran pernapasan atas dalam 5 hari terakhir, meningkatnya laju pernapasan per menit ($> 20\%$ nilai dasar) atau frekuensi nadi per menit ($> 20\%$ dari nilai dasar). Sedangkan, derajat sedang apabila terdapat dua gejala kardinal.⁵ Pasien dikatakan eksaserbasi berat apabila mengalami tiga gejala kardinal yang ada.⁵ Kejadian eksaserbasi berat dapat disertai dengan gagal napas, hipoksemia dan hiperkapnia.⁵

Tabel 4. Diagnosis PPOK Berdasarkan Eksaserbasi¹

Derajat Eksaserbasi	Penilaian
Ringan	Dispneu VAS < 5 Frekuensi napas < 24 kali/menit Frekuensi nadi < 95 kali/menit SpO ₂ saat istirahat $\geq 92\%$ dan perubahan $\leq 3\%$ CRP < 10 mg/L
Sedang	Dispneu VAS ≥ 5 Frekuensi napas ≥ 24 kali/menit Frekuensi nadi ≥ 95 kali/menit SpO ₂ saat istirahat $< 92\%$ dan perubahan $> 3\%$ CRP < 10 mg/L Jika tersedia, analisa gas darah menunjukkan hipoksemia (PaO ₂ ≤ 60 mmHg) dan/atau hiperkapnia (PaCO ₂ > 45 mmHg) tapi belum asidosis
Berat	Dispneu, frekuensi napas, frekuensi nadi, SpO ₂ dan CRP sama dengan sedang Hasil analisa gas darah onset baru/perburukan hiperkapnia dan asidosis (PaCO ₂ > 45 mmHg dan pH < 7.35)

2.6 Penatalaksanaan

Pengelolaan pasien dengan PPOK melibatkan dua pendekatan utama: farmakologis dan non-farmakologis.^{1,22} Pendekatan farmakologis mencakup penanganan pada kondisi stabil dan saat terjadi eksaserbasi.⁵

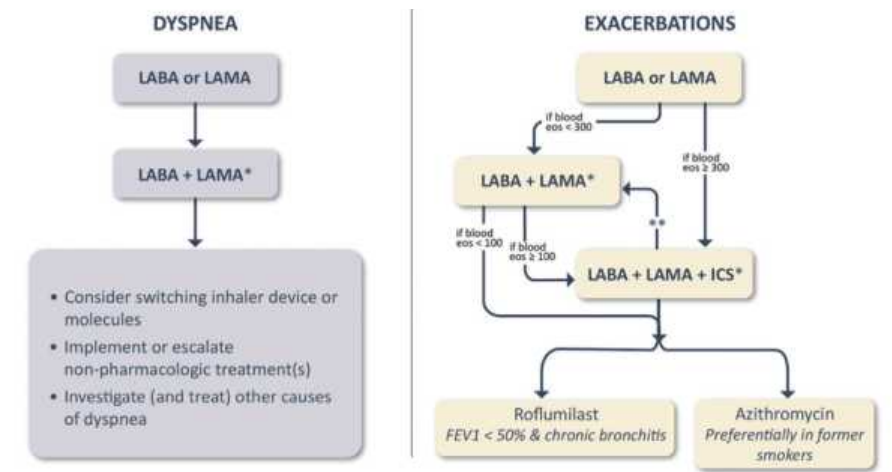


Pendekatan tatalaksana PPOK disesuaikan berdasarkan tingkat gejala dan resiko eksaserbasi berdasarkan kelompok GOLD.¹ Pengobatan dapat diturunkan/ditingkatkan berdasarkan adanya gejala utama.¹



Gambar 3. Algoritme Terapi PPOK¹

Sedangkan pada eksaserbasi akut, berdasarkan bukti dari uji klinis, penggunaan jumlah eosinofil darah tepi sebagai biomarker untuk memandu penggunaan terapi ICS untuk pencegahan eksaserbasi.¹



Gambar 4. Algoritme Terapi PPOK Eksaserbasi Akut¹



Sementara itu, pendekatan non-farmakologis fokus pada pencegahan paparan gas berbahaya, vaksinasi influenza, dan rehabilitasi paru.^{1,22} Tujuan dari terapi bagi pasien dengan PPOK stabil adalah untuk mengurangi gejala, meningkatkan toleransi terhadap aktivitas fisik, memperbaiki kondisi kesehatan, mencegah kemajuan penyakit, serta menghindari dan mengobati eksaserbasi, sekaligus menurunkan angka kematian. Edukasi bagi pasien juga menjadi elemen penting dalam pengelolaan, yang bertujuan untuk membantu pasien memahami perjalanan penyakit dan pengobatan, memaksimalkan terapi, mencapai aktivitas optimal, dan meningkatkan kualitas hidup.⁵

2.7 Peranan Biomarker pada PPOK

Biomarker yang andal, mudah diukur, dan relevan secara klinis akan sangat berharga dalam meningkatkan hasil pasien pada PPOK.^{27,28,29} Peningkatan biomarker selama eksaserbasi PPOK dan penurunan setelah pengobatan eksaserbasi dapat menjadi metode cepat untuk mendiagnosis eksaserbasi dapat menjadi indikator efisiensi pengobatan.²⁹

2.7.1 Neutrofil

Neutrofil telah dikenal luas sebagai salah satu penanda inflamasi pada PPOK.²⁷ Tingkat neutrofil yang tinggi dikaitkan dengan percepatan penurunan FEV1 bahkan di luar eksaserbasi.²⁷ Beberapa studi menunjukkan neutrofil darah dapat menjadi penanda prediktif untuk eksaserbasi di masa



mendatang.^{1,27} Peningkatan neutrofil pada PPOK sesuai dengan beratnya penyakit.^{5,24} Neutrofil bertanggung jawab atas kerusakan yang signifikan saat terkumulasi di lokasi peradangan dari saluran napas.³⁰ Peningkatan jumlah neutrofil perifer merupakan cerminan dari peradangan sistemik yang terkait dengan tingkat keparahan penyakit dan komorbiditas pada PPOK.^{18,30} Korelasi antara tingkat keparahan penyakit dan penanda aktivasi neutrofil (misalnya neutrofil elastase (NE), mieloperoksidase, dan perangkap ekstraseluler neutrofil) pada dahak dan bilasan bronkus telah banyak dijelaskan dalam beberapa penelitian.¹⁸ Pada cairan bronchoalveolar lavage (BAL) dan sputum pasien PPOK didapatkan peningkatan jumlah neutrofil aktif.²⁴ Paparan asap rokok dan gas berbahaya lainnya akan menyebabkan kerusakan saluran napas, sehingga terjadi peningkatan mediator pro-inflamasi dan Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs) seperti IL-33 dan Thymus Stroma lymphopoietin (TSLP).²⁵

Pada saat eksaserbasi, penanda biomarker inflamasi lebih banyak yang meningkat jika dibandingkan dengan saat kondisi stabil, salah satunya adalahnya neutrofil.²⁷ Penyakit paru obstruktif kronik tidak hanya memengaruhi saluran napas tetapi juga memiliki manifestasi sistemik.³⁰ Aktivasi neutrofil darah perifer oleh sitokin telah terbukti terjadi.³⁰

2.7.2 Eosinofil

Eosinofil merupakan satu sel imunoeffektor dan sel inflamasi utama.³¹ Eosinofil memiliki beragam fungsi, dengan peran dalam



homeostasis dan penyakit di berbagai jaringan, termasuk paru- paru.³¹ Dalam kondisi normal, eosinofil tetap diam di dalam darah; setelah terpapar mediator proinflamasi (IL3, IL5, dan faktor perangsang koloni granulosit-makrofag), yang akan menjadi aktif sebagian sebelum akhirnya bermigrasi ke tempat inflmasi.³¹

Eosinofil merupakan biomarker yang saat ini sebagai panduan terapi kortikosteroid selama terjadinya PPOK eksaserbasi.^{1,32} Pedoman GOLD tentang pemberian kortikosteroid dapat dikelompokkan menjadi tiga yaitu direkomendasikan, dipertimbangkan, dan kontraindikasi. Pemberian kortikosteroid yang direkomendasikan jika riwayat rawat inap ≥ 2 kali akibat eksaserbasi derajat sedang dalam setahun dan hasil hitung eosinofil darah ≥ 300 sel/uL.¹ Pemberian kortikosteroid yang dipertimbangkan jika riwayat eksaserbasi derajat sedang dalam setahun hasil hitung eosinofil 100-300 sel/ μ L.¹ Kontraindikasi pemberian kortikosteroid jika riwayat pneumonia berulang, hasil hitung eosinofil < 100 sel/uL, dan mempunyai riwayat infeksi mycobacterium.¹

Studi epidemiologi dan sejumlah analisis post-hoc dari uji klinis telah menunjukkan bahwa kadar eosinofil dalam darah tidak hanya terkait dengan respons terhadap ICS tetapi juga kortikosteroid sistemik, dan dengan risiko eksaserbasi, mortalitas, dan lamanya rawat inap.^{33,34,35}

Beberapa penelitian telah mencatat jumlah eosinofil saluran nafas yang lebih besar selama eksaserbasi dibandingkan dengan periode penyakit stabil, sementara yang lain telah melaporkan hubungan antara jumlah



eosinofil yang lebih besar dan peningkatan risiko eksaserbasi.^{31,34,35} Mekanismenya berkaitan dengan proses inflamasi dimana eosinofil bermigrasi ke paru-paru di bawah pengaruh sitokin (terutama IL5) dan faktor kemotaktik spesifik bersama dengan CRTH2 dan prostaglandin.³¹ Setelah berada di paru-paru, mediator proinflamasi yang berasal dari eosinofil, termasuk protein dasar, sitokin, dan faktor pertumbuhan, mendorong peradangan persisten yang menyebabkan eksaserbasi.³¹

Penelitian oleh bafadhel tentang eosinofil dan *outcome* pada pasien eksaserbasi menunjukkan, eosinofil berbanding terbalik dengan nilai CRP.³³ Pada penelitian ini, eksaserbasi dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok eksaserbasi eosinofilik dan eksaserbasi non eosinofilik.³³ Eksaserbasi eosinofilik didefenisikan sebagai eksaserbasi dengan nilai eosinofil $\geq 2\%$ sedangkan eksaserbasi non-eosinofilik didefenisikan jika eosinofil $< 2\%$.³³ Eksaserbasi eosinofilik menunjukkan CRP yang lebih rendah dibandingkan dengan eksaserbasi non-eosinofilik.³³ Patologi mengenai yang mendasari eksaserbasi berbeda dengan meningkatkan keparahan penyakit, eosinophilia berperan terutama pada eksaserbasi yang lebih parah.³⁴ Sedangkan dalam hal resiko eksaserbasi, penelitian lain menunjukkan bahwa pasien PPOK dengan jumlah eosinofil darah ≥ 300 sel/ μ dikaitkan dengan resiko eksaserbasi 30% di masa mendatang.³⁵

Pada eksaserbasi eosinofilik, konsentrasi eosinofil dalam darah secara umum dianggap sebagai prediktor yang cukup baik untuk konsentrasi eosinofil di saluran pernapasan.³¹ Jumlah eosinofil darah yang lebih tinggi



pada pasien PPOK dikaitkan dengan peningkatan jumlah eosinofil paru dan adanya tingkat penanda inflamasi tipe-2 yang lebih tinggi pada saluran napas, meskipun konkordansi antara biomarker T2 darah dan paru/saluran napas tidak selalu berkaitan.^{1,31}

2.7.3 Monosit

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa terdapat hubungan antara merokok dan monositosis perifer, termasuk dampak merokok aktif dan dampak saat dilakukan penghentian merokok.²¹ Oleh sebab itu jumlah monosit darah yang bersirkulasi telah dikaitkan dengan kanker paru, PPOK, *idiopathic pulmonary fibrosis* (IPF) dan *interstitial lung abnormalities* (ILAs).²¹ Monosit merupakan bagian dari *innate immunity* yang berasal dari sel myeloid dan memainkan peran penting dalam proses inflamasi dan proses fagositosis mononuclear.³⁶ Monosit berada dari proses diferensiasi dari *Monocyte/Dendritic cell progenitors (MDP)* di sumsum tulang.³⁶ Pada saat terjadi inflamasi, monosit yang bersirkulasi dari sumsum tulang menyerang jaringan yang meradang dan berdiferensiasi menjadi makrofag.³⁶ Makrofag yang berada di jaringan bertanggung jawab terhadap hemostatis jaringan, sedangkan makrofag yang berasal dari monosit memainkan peran penting dalam mekanisme pertahanan inang.³⁶ Peran makrofag alveolar sebagai sel efektor untuk respon imun yang diinduksi oleh konsumsi rokok saat ini telah banyak disoroti.²¹ Konsumsi rokok akan meningkatkan peradangan kronis, yang menyebabkan terjadinya proses



inflamasi di paru dan peningkatan mediator inflamasi di paru-paru termasuk *non-classical blood monocytes*, yang menginisiasi monosit menjadi makrofag dan maturase dari makrofag pada akhirnya.²¹ Selain konsumsi rokok, penuaan juga mempengaruhi monositosis, dimana *immunosenescence* yang diinduksi oleh proses penuaan dikaitkan dengan perkembangan dan perburukan saluran nafas kronis pada PPOK dan fibrosis paru.²¹

Penelitian oleh Sangani dkk yang meneliti tentang efek rokok dan monosit darah dihubungkan dengan cedera paru dan mortalitas menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara merokok, monosit dan cedera paru yang ditemukan secara radiologis maupun histologis, dimana terdapat hubungan linier antara durasi merokok, jumlah rokok dan monositosis perifer.²¹ Paparan rokok yang secara berlebihan menyebabkan obstruksi progresif, hiperinflasi dan penurunan kapasitas difusi.²¹ Dengan paparan rokok yang berkelanjutan monosit berkontribusi terhadap perkembangan cedera paru dengan temuan emfisema sebagai histologis utama.³⁶ Sehingga disimpulkan monositosis perifer dikaitkan dengan penurunan kapasitas difusi paru.³⁶ Monositosis perifer dikaitkan dengan prognosis buruk pada berbagai proses penyakit termasuk PPOK, IPF dan kanker paru. Oleh karena itu, jumlah monosit dapat berfungsi sebagai biomarker prognostic pada populasi merokok telah terjadi penurunan fungsi

paru.²¹

