

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ketiga di dunia. Penyakit ini ditandai dengan gejala pernapasan menetap serta keterbatasan aliran udara akibat kelainan pada saluran pernapasan dan/atau alveolus (GOLD.2023). Penyakit paru obstruktif kronik berkaitan dengan perubahan struktural paru akibat peradangan kronik oleh paparan jangka panjang terhadap zat berbahaya, seperti asap rokok. Peradangan ini menyebabkan penyempitan jalan napas dan penurunan elastisitas paru. Gejalanya meliputi batuk, sesak napas, dan produksi dahak (Agarwa; et al.,2014)

Menurut studi *Global Burden of Disease* (GBD), PPOK mengalami peningkatan dan menjadi penyakit penyebab kematian global kedelapan hingga kelima dari tahun 1990 hingga 2013. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2017 mencatat sekitar 251 juta kasus PPOK (Varmaghani, et.al.,2019). Pada tahun 2015, prevalens PPOK mencapai 174 juta kasus dengan angka kematian sebesar 3,2 juta jiwa secara global. Indonesia sendiri, berdasarkan riset kesehatan dasar 2013, prevalens PPOK mencapai 3,7% atau sekitar 9,2 juta jiwa. Riset Kementerian Kesehatan menunjukkan prevalens perokok di Indonesia masih tinggi, yaitu sekitar 33,8% atau 1 dari 3 orang di Indonesia merokok. Proporsi perokok pria mencapai sekitar 63% (Kemenkes.,2023)

Penyakit paru obstruktif kronik berkaitan dengan peradangan kronik terutama memengaruhi parenkim paru dan saluran napas perifer. Kondisi ini menyebabkan keterbatasan aliran udara yang bersifat ireversibel dan progresif. Peradangan ini ditandai dengan peningkatan jumlah makrofag alveolar, neutrofil, dan limfosit T yang direkrut dari sistem sirkulasi. Stres oksidatif berperan penting dalam proses ini. Peradangan paru dapat mempercepat pertumbuhan kanker paru dan menyebar ke sistemik melalui sirkulasi mengakibatkan respons inflamasi yang melibatkan protein serupa (Gea, et.al., 2018).

Berbagai sitokin berperan penting dalam penyakit inflamasi saluran napas termasuk PPOK. Sitokin ini berkontribusi melalui mekanisme rekrutmen dan aktivasi, serta mempertahankan kelangsungan hidup sel-sel inflamasi yang secara langsung memicu proses peradangan di saluran napas. Hal ini terbukti dari peningkatan konsentrasi *Tumor Necrosis Factor alfa* (TNF- α) berdasarkan pemeriksaan sputum dan biopsi paru pada pasien PPOK. TNF- α adalah salah satu

memediasi inflamasi, dengan peran sebagai aktivator NF- $\kappa\beta$ berbagai penyakit paru inflamasi, termasuk bronkitis kronik



kronik pada PPOK tidak hanya memengaruhi saluran napas napak sistemik dan memicu keterlibatan organ lain. Kondisi ulkan berbagai komorbiditas yang memperburuk kualitas hidup

pasien. Salah satu dampak umum adalah gangguan nutrisi di mana tubuh mengalami kesulitan memenuhi kebutuhan gizi akibat proses inflamasi yang berkelanjutan. Status nutrisi berperan terhadap derajat keparahan PPOK dan kini menjadi fokus berbagai penelitian dalam upaya meningkatkan kualitas hidup serta prognosis pasien (Dub,B.P,et.al.,2018). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa status nutrisi yang buruk dapat memperburuk gejala PPOK, meningkatkan risiko eksaserbasi, serta mempercepat penurunan fungsi paru. Hal ini berkontribusi pada tingginya angka morbiditas dan mortalitas pada pasien PPOK (Agusti, A, et.al.,2008).

Peradangan paru berperan dalam penurunan berat badan, baik melalui mediator inflamasi yang memengaruhi metabolisme dan mempercepat proses katabolik. Kondisi ini didukung oleh keberadaan berbagai mediator inflamasi pada sekresi saluran napas serta infiltrasi sel inflamasi. Hubungan antara status inflamasi dan pemeliharaan berat badan pada PPOK masih belum terbukti meskipun TNF- α telah terlibat sebagai faktor penurunan berat badan. Peningkatan TNF- α dan penurunan status nutrisi saling memperkuat efek negatif terhadap PPOK, dapat memperburuk inflamasi sistemik, meningkatkan kelemahan otot pernapasan dan otot rangka, menurunkan kapasitas latihan serta meningkatkan risiko infeksi dan eksaserbasi. Kombinasi kondisi ini dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk dan peningkatan mortalitas (Noor,N, et.al., 2022)

Berdasarkan hasil penelitian noor dkk (2021) tentang status gizi memiliki hubungan dengan tingkat keparahan PPOK pada pasien yang dirawat di rumah sakit rujukan tersier, prevalens malnutrisi tercatat sebesar 26% dari total populasi penelitian yang menggunakan indikator IMT dan nilai volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁), yang rendah menunjukkan penurunan fungsi paru pada pasien dengan malnutrisi. Terdapat korelasi signifikan secara statistik antara VEP₁ dan parameter nutrisi berdasarkan berat badan, skala *Mini Nutritional Assesment* (MNA), skor IMT, dan *Mid Arm Circumference* (MUAC). Hasil ini menunjukkan bahwa penurunan nutrisi dapat memperburuk fungsi paru (Noor,N, et.al., 2022).

Penelitian ilyas dkk (2019) menyimpulkan bahwa konsentrasi TNF- α serum berhubungan positif dengan tingkat obstruksi jalan napas dan derajat keparahan PPOK. Kadar vitamin D3 ditemukan berhubungan negatif dengan konsentrasi TNF- α serum dan tingkat obstruksi saluran napas serta derajat keparahan PPOK (ilyas, et.al., 2019). Peran penting TNF- α dalam patogenesis PPOK, sitokin ini berkontribusi pada inflamasi sistemik dan lokal, yang berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit serta gejala ekstrapulmoner PPOK, termasuk



si terjadi pada pasien PPOK berkaitan dengan prognosis yang amasi, termasuk TNF- α , turut menyebabkan malnutrisi melalui eluaran energi dan penurunan asupan makanan. Intervensi mpu memperbaiki status gizi serta meningkatkan hasil klinis i, et.al., 2013).

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka diajukan rumusan masalah pada penelitian ini yaitu bagaimana hubungan kadar TNF- α dan status gizi dengan keparahan penyakit paru obstruktif kronik

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan umum: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar TNF- α serum dan status gizi, dengan tingkat keparahan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Tujuan Khusus: 1 Mengetahui karakteristik klinis (usia, jenis kelamin, Riwayat merokok) pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik, 2 Mengevaluasi pengaruh faktor-faktor lain (seperti usia, jenis kelamin, riwayat merokok) terhadap hubungan antara TNF- α , status nutrisi, dan keparahan PPOK. 3 Menilai status nutrisi pasien PPOK menggunakan parameter antropometri (seperti Indeks Massa Tubuh). 4 Mengevaluasi tingkat keparahan PPOK menggunakan parameter klinis (seperti *Modified Medical Research Council* (mMRC)) dan derajat obstruksi (seperti FEV1). 5 Menganalisis Hubungan antara kadar TNF- α serum dengan status gizi pada pasien PPOK. 6. Menganalisis Hubungan antara kadar TNF- α serum dengan keparahan PPOK. 7

Menganalisis Hubungan antara status gizi dengan keparahan PPOK.

1.4. Hipotesis Penelitian

Semakin tinggi kadar TNF- α dan semakin rendah status gizi maka semakin tinggi tingkat keparahan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK).



BAB II

METODE PENELITIAN

2.1. Populasi Studi

Penelitian ini dilaksanakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Jejaringnya. Penelitian ini dilakukan selama jangka waktu penelitian mulai Juli – September 2024. 1 Pasien yang dimasukkan dalam penelitian memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: Pasien dengan diagnosis PPOK yang dikonfirmasi melalui spirometri ($FEV1/FVC < 0.70$ pasca-bronkodilator). 2 Usia ≥ 40 tahun. 3 Dalam kondisi stabil (tidak sedang mengalami eksaserbasi akut). 4 Bersedia berpartisipasi dalam penelitian dan menandatangani informed consent. Adapun kriteria eksklusi yang kami terapkan adalah: 1. Pasien yang memiliki kondisi medis lain yang dapat mempengaruhi kadar TNF- α , status nutrisi atau interpretasi tingkat derajat obstruksi, seperti penyakit jantung, gagal ginjal, dan tuberkulosis paru. 2 Pasien yang tidak bersedia ikut dalam penelitian.

2.2. Metode Penelitian

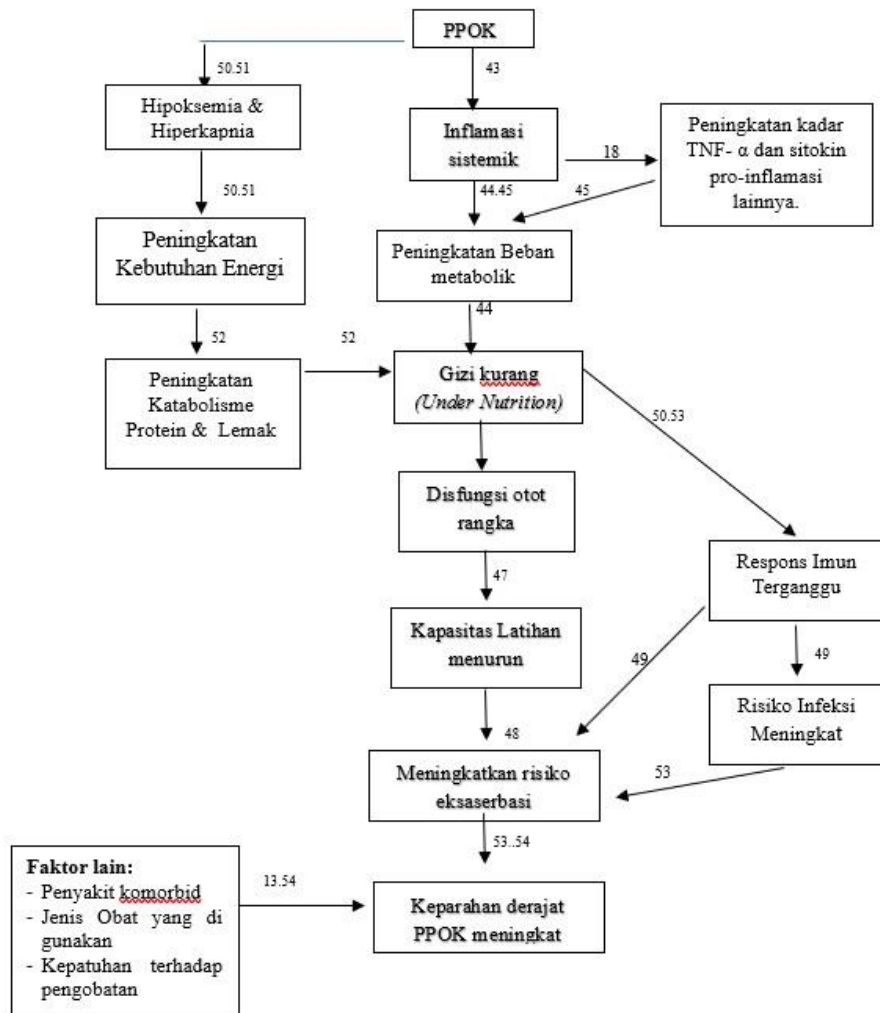
Penelitian ini merupakan rancangan penelitian analitik observasional rancangan potong lintang (*Cross sectional*) untuk menilai hubungan antara TNF- α dan status gizi dengan keparahan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Jejaringnya. Penelitian ini dilaksanakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Jejaringnya. Penelitian ini dilakukan selama jangka waktu penelitian mulai Juli – September 2024. Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik consecutive sampling hingga mencukupi jumlah sampel minimum yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

2.3. Pengumpulan Data

Pengumpulan data dilakukan setelah meminta izin ke Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Selanjutnya dilakukan pengumpulan data semua pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) yang berobat di poliklinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS. Jejaring diminta kesediaan untuk menjadi sampel penelitian. Setelah pasien setuju dilakukan anamnesis, pemeriksaan klinis, pengukuran berat badan dan tinggi badan, pengambilan sampel darah, serta dilakukan pemeriksaan spirometri. kemudian dilakukan pemeriksaan dan seleksi sampel berdasarkan kriteria penelitian kemudian data di input dan dianalisis yang pada akhirnya dilakukan penarikan kesimpulan penelitian.



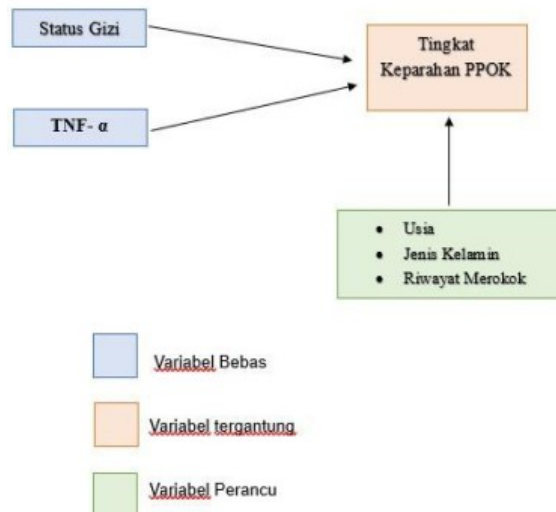
2.4 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

2.6. Analisa Statistik

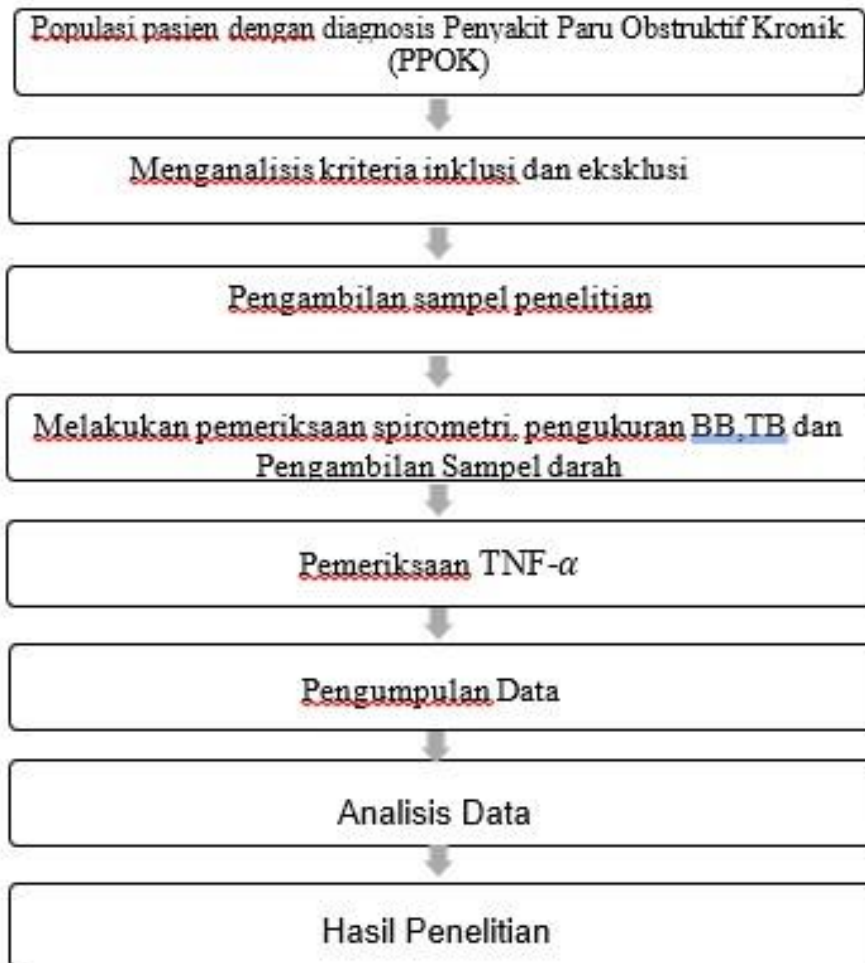
Metode Analisa data menggunakan program statistik. Data yang telah dikumpulkan dan diolah dengan menggunakan *software* SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versi 25 (Produksi IBM). Data dianalisis secara deskriptif dan analitik. Analisis data yang digunakan adalah: 1) Analisis Univariat : Analisis dilakukan dengan cara variabel yang ada dalam penelitian ini disusun secara deskriptif melalui tabel frekuensi untuk mengetahui karakteristik distribusi data. Tabel ini memuat karakteristik subyek penelitian dan distribusi frekuensi. 2) Analisis Bivariat : Analisis yang dilakukan terhadap dua variabel atau lebih yang berhubungan. 3) Analisis Multivariat : Analisis yang dilakukan terhadap lebih dua variabel yang berhubungan.

Analisis perbandingan menggunakan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik. Setelah itu, dilakukan analisis nilai ambang (*cut-off*) terhadap nilai biomarker TNF- α menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristic (ROC)* yang dengan *Youden Index* untuk menemukan nilai *cut-off* yang mempertimbangkan akurasi, sensitivitas, spesifisitas, dan *Area* (AUC) sebagai indikator kinerja klasifikasi.



Izin etik penelitian ini telah diselesaikan dan disetujui oleh Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sesuai dengan yang tertuang dalam surat No. 628/UN4.6.4.5.31/PP36/2024. Penelitian ini tunduk pada regulasi sesuai pada Deklarasi helsinki dan regulasi lokal.

2.8 Alur Penelitian



Gambar 3. Alur Penelitian dan Pengumpulan Data



Operasional

paru obstruktif kronik (PPOK) adalah suatu kondisi erogen yang ditandai dengan gejala pernapasan kronis apas, batuk, dahak dan/atau eksaserbasi) akibat kelainan apas (bronkitis, bronkiolitis) dan/atau alveoli (emfisema) menyebabkan penyakit yang persisten, seringkali progresif.

Kriteria Objektif : Diagnosis PPOK yang ditegakkan oleh dokter paru dan tercatat di rekam medis

- TNF- α adalah sitokin pro-inflamasi yang berperan penting dalam respons inflamasi sistemik pada PPOK. Kriteria Objektif: Pemeriksaan TNF- α serum sebagai TNF- α larut serum diperiksa dengan menggunakan kit pemeriksaan TNF- α metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).
- Status Gizi diukur dengan nilai Indeks Massa Tubuh (IMT). Kriteria Objektif : IMT dihitung dengan membagi berat badan seseorang (dalam kilogram) oleh kuadrat tinggi badan (dalam meter persegi). Rumus $IMT = \frac{\text{Berat Badan (kg)}}{(\text{Tinggi Badan (m)})^2}$. Nilai IMT kemudian akan dikelompokkan sesuai dengan kriteria kategori IMT yang digunakan, yaitu : a) Kurang dari 18,5: Berat badan kurang atau kurang gizi. B) 18,5 - 24,9: Berat badan normal. C) 25,0 - 29,9: d) kelebihan berat badan 30,0 atau lebih: Obesitas. Kriteria objektif status gizi di bagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok pertama yaitu gizi kurang dan kelompok 2 Normal, lebih dan obesitas.
- Keparahan PPOK adalah keparahan pada pasien PPOK yang diukur berdasarkan penilaian gejala/ risiko eksaserbasi, nilai mMRC dan nilai CAT yang di masukkan kedalam grup A, B, dan E. Setelah di masukkan kedalam grup kemudian di kategori mejadi Parah yaitu jika masuk dalam grup E, sedangkan tidak parah adalah grup A dan B.
- Derajat obstruksi dinilai berdasarkan Pedoman GOLD 2024 mengklasifikasi derajat PPOK berdasarkan nilai VEP_1 post bronkodilator. Kriteria objektif berdasarkan derajat ringan-sedang pada GOLD 1 dan GOLD 2, sedangkan derajat berat pada GOLD 3 dan 4.
- Riwayat merokok adalah riwayat merokok pasien berupa lama merokok dan jumlah konsumsi rokok yang diambil dari anamnesis. Kriteria Objektif : a) Tidak merokok : orang yang selama hidupnya tidak merokok. b) Perokok pasif : orang yang bukan perokok namun menghirup asap rokok dari orang lain atau orang yang berada dalam satu ruangan tertutup dengan orang yang sedang merokok. b) Perokok aktif menggunakan kategori Indeks Brinkman (IB) : jumlah batang rokok per hari yang dikalikan dengan lama merokok dalam tahun, terbagi atas 3 kelompok, yaitu IB perokok ringan ≤ 200 , IB perokok sedang bila 201-600, dan IB perokok berat bila > 600 .

