

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas global, dengan prevalens mencapai 11,7% dan diproyeksikan menjadi penyebab kematian ketiga tertinggi pada tahun 2030. Sekitar 90% kasus kematian akibat PPOK terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah, menandakan beban kesehatan yang berat dan distribusi tidak merata. Selain tingginya angka kejadian, PPOK turut memberikan beban ekonomi melalui frekuensi rawat inap, penurunan produktivitas, serta tingginya angka kecacatan.¹ Faktor risiko utama PPOK meliputi kebiasaan merokok, paparan polusi udara, dan paparan bahan iritan lain. Berdasarkan meta-analisis, prevalens PPOK lebih tinggi pada kelompok usia di atas 40 tahun, terutama pada laki-laki dan individu dengan riwayat merokok aktif atau mantan perokok.^{2,3,4}

Patofisiologi PPOK ditandai dengan inflamasi kronik di saluran napas dan parenkim paru akibat paparan iritan seperti asap rokok atau polutan lingkungan, yang menyebabkan kerusakan struktural progresif, *remodeling* jalan napas, dan obstruksi yang tidak reversibel.^{5,6} Manifestasi klinis yang umum meliputi batuk produktif kronik, sesak napas progresif, dan penurunan toleransi aktivitas. Di luar paru, PPOK juga dapat menyebabkan manifestasi sistemik seperti penurunan massa otot, penyakit kardiovaskular, osteoporosis, depresi, dan risiko mortalitas dini.^{7,8,9}

Eksaserbasi akut PPOK merupakan kejadian yang signifikan, ditandai dengan perburukan gejala respiratorik yang memerlukan intensifikasi terapi. Kondisi ini sering dipicu oleh infeksi virus, bakteri, atau polusi lingkungan, dan berkaitan erat dengan peningkatan risiko rawat inap, penurunan kualitas hidup, serta peningkatan mortalitas. Pentingnya pencegahan eksaserbasi mendorong upaya pengembangan strategi prediktif berbasis biomarker inflamasi yang mudah diakses, ekonomis, dan memiliki validitas klinis.^{2,7}

Penelitian sebelumnya telah mengevaluasi berbagai biomarker untuk menilai status inflamasi sistemik dan prognosis pada PPOK, termasuk *C-reactive protein* (CRP), prokalsitonin, IL-6, NLR (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*), dan PLR (*platelet-to-lymphocyte ratio*). Di antara biomarker tersebut, PLR menonjol sebagai indikator yang menjanjikan karena dapat diperoleh dari pemeriksaan darah rutin dan mencerminkan keseimbangan antara respons inflamasi dan imunosupresi sistemik.^{2,10} Trombosit merupakan fragmen sel anuklear yang berasal dari megakariosit di sumsum tulang, dengan masa hidup dalam sirkulasi sekitar 7–10 hari. Selain berperan dalam hemostasis dan trombosis, trombosit juga memiliki fungsi imunologis sebagai mediator inflamasi bawaan. Trombosit teraktivasi dapat melepaskan berbagai mediator proinflamasi seperti *platelet factor 4* (PF4), CD40L, serotonin, dan *P-selectin* yang memicu rekrutmen leukosit dan merangsang aktivasi endotel.^{6,7}

Aktivasi trombosit dalam konteks PPOK telah terbukti berperan dalam pembentukan mikrotrombus pulmoner dan disfungsi mikrovaskular, yang selanjutnya memperburuk proses inflamasi dan mempercepat progresivitas penyakit.^{4,7} Peningkatan jumlah trombosit dalam darah juga dikaitkan dengan respons inflamasi sistemik yang persisten dan status prokoagulan yang tinggi pada pasien PPOK. Limfosit adalah sel utama dalam sistem imun adaptif yang terdiri atas sel T, sel B, dan sel NK. Dalam kondisi sehat, limfosit berfungsi dalam kontrol imun terhadap infeksi dan proses regulasi inflamasi. Namun, pada PPOK, terutama saat eksaserbasi akut, terjadi penurunan jumlah limfosit perifer (limfopenia) yang mencerminkan keadaan imunosupresi fisiologis. Penurunan jumlah sel T CD4+ dan CD8+ dilaporkan berkorelasi dengan beratnya penyakit dan peningkatan kerentanan terhadap infeksi.⁶

Rasio *platelet-to-lymphocyte* (PLR) menggabungkan dua komponen penting dari sistem hematopoietik dan imun, yaitu trombosit dan limfosit. PLR yang tinggi mencerminkan hiperaktivasi trombosit dan penurunan kapasitas imun adaptif, dua kondisi yang berkontribusi terhadap inflamasi sistemik dan kerentanan terhadap perburukan klinis. Oleh karena itu, PLR dinilai sebagai biomarker inflamasi sistemik yang sensitif dalam menggambarkan derajat inflamasi kronik dan risiko komplikasi pada PPOK.^{2,3,10} Beberapa studi telah mengonfirmasi nilai

prognostik PLR pada PPOK. Kumar et al. melaporkan bahwa nilai PLR tinggi berkorelasi dengan peningkatan risiko mortalitas selama perawatan di rumah sakit.³ Zhai et al. dan Halpin et al. dalam meta-analisisnya menunjukkan bahwa PLR memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang cukup dalam memprediksi outcome buruk pada pasien PPOK eksaserbasi.^{4,10}

Penelitian ini menggunakan **periode 90 hari** sebagai titik evaluasi mortalitas karena mencerminkan fase klinis kritis pasca-eksaserbasi. Studi kohort oleh Garcia-Aymerich et al. menunjukkan bahwa sekitar **35% kematian akibat PPOK terjadi dalam 90 hari pertama** setelah eksaserbasi akut.⁵ Selain itu, GOLD merekomendasikan penggunaan periode 90 hari sebagai acuan standar dalam evaluasi luaran pasca eksaserbasi untuk menangkap dampak jangka menengah yang tidak tercermin pada observasi jangka pendek 20 atau 30 hari.^{1,8} Dalam jangka waktu ini, perubahan status inflamasi, efek terapi, dan dinamika sistem imun dapat diamati secara lebih representatif.

Pertimbangan terhadap peran penting trombosit dan limfosit dalam mekanisme inflamasi serta imunologis pada PPOK, disertai dengan kemudahan akses pemeriksaan PLR dalam praktik klinis, menjadikan PLR sebagai kandidat biomarker prediktif yang menjanjikan. Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi hubungan rasio platelet-limfosit dengan mortalitas 90 hari pada pasien PPOK eksaserbasi akut, sebagai bagian dari upaya mengembangkan strategi stratifikasi risiko yang lebih presisi dan berbasis bukti..

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat ditetapkan rumusan masalah penelitian yaitu bagaimana hubungan nilai *platelet-to-lymphocyte ratio* terhadap 90 hari mortalitas pada pasien PPOK eksaserbasi akut.

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui rasio platelet limfosit terhadap kematian 90 hari pasca penyakit

paru obstruktif kronik eksaserbasi akut

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik klinis pada pasien PPOK
2. Mengetahui karakteristik hematologi dasar pasien PPOK eksaserbasi akut
3. Mengetahui hubungan usia terhadap derajat obstruksi
4. Mengetahui hubungan komorbid terhadap derajat obstruksi
5. Mengetahui hubungan *platelet-to-lymphocyte ratio* terhadap derajat obstruksi
6. Mengetahui nilai *platelet-to-lymphocyte ratio* dengan mortalitas pasien PPOK eksaserbasi akut
7. Mengetahui hubungan *platelet-to-lymphocyte ratio* terhadap 90 hari mortalitas setelah eksaserbasi PPOK

1.4. HIPOTESIS PENELITIAN

Nilai plr yang tinggi berhubungan dengan kematian 90 hari setelah PPOK eksaserbasi akut

1.5. MANFAAT PENELITIAN

1.5.1. Bagi Pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai *nilai platelet-to-lymphocyte ratio* pada pasien PPOK eksaserbasi akut, serta hubungannya dengan mortalitas 90 hari setelah eksaserbasi PPOK.

1.5.2. Bagi Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi rujukan atau referensi ilmiah bagi penelitian selanjutnya mengenai *platelet-to-lymphocyte ratio* terhadap mortalitas 90 hari pada PPOK eksaserbasi akut.

1.5.3. Pelayanan / Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan

memberikan manfaat terutama bagi praktisi kesehatan dalam rangka menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien PPOK di masa yang akan datang.

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1. POPULASI STUDI

Penelitian ini dilaksanakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Jejarinya. Penelitian ini dilakukan selama jangka waktu penelitian mulai Juli 2024 – Februari 2025. 1 Pasien yang dimasukkan dalam penelitian memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: Pasien dengan diagnosis PPOK eksaserbasi akut berdasarkan kriteria GOLD. 2. Usia pasien ≥ 40 tahun. 3. Bersedia dilakukan pemeriksaan laboratorium darah rutin lengkap pada saat awal perawatan. 4. Pasien dengan berbagai komorbid (gagal jantung, pneumonia, kanker paru, hipertensi, bronkiektasis, diabetes mellitus). Adapun kriteria eksklusi yang kami terapkan adalah: 1 Pasien dengan penyakit autoimun atau inflamasi kronik lainnya, seperti artritis reumatoid atau penyakit inflamasi usus. 2. Pasien dengan gangguan hematologi yang dapat mempengaruhi hitung platelet atau limfosit, seperti trombositopenia atau limfoma. 3 Pasien yang menggunakan obat-obatan immunosupresan atau kortikosteroid oral jangka panjang

2.2. MERODE PENELITIAN

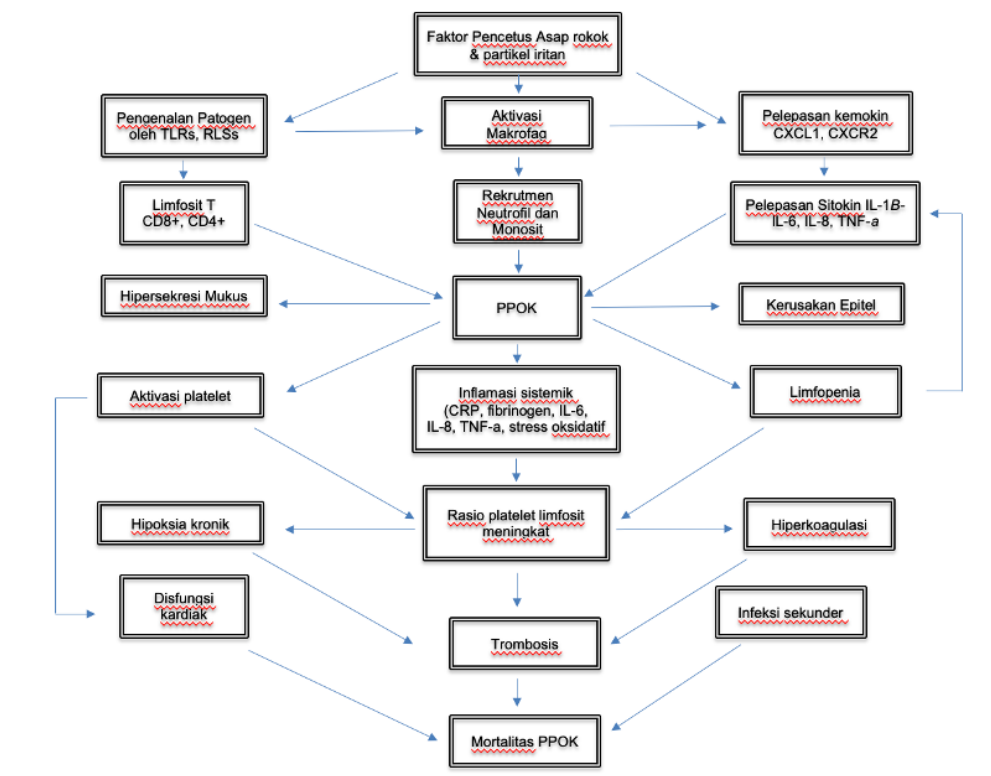
Penelitian ini merupakan rancangan penelitian analitik observasional rancangan potong lintang (*Cross sectional*) untuk menilai hubungan antara Analisis Rasio Platelet Limfosit Terhadap Kematian 90 Hari Pasca Penyakit Paru Obstruktif Kronik Eksaserbasi Akut di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Jejarinya. Penelitian ini dilaksanakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Jejarinya. Penelitian ini dilakukan selama jangka waktu penelitian mulai Juli 2024 – Februari 2025. 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

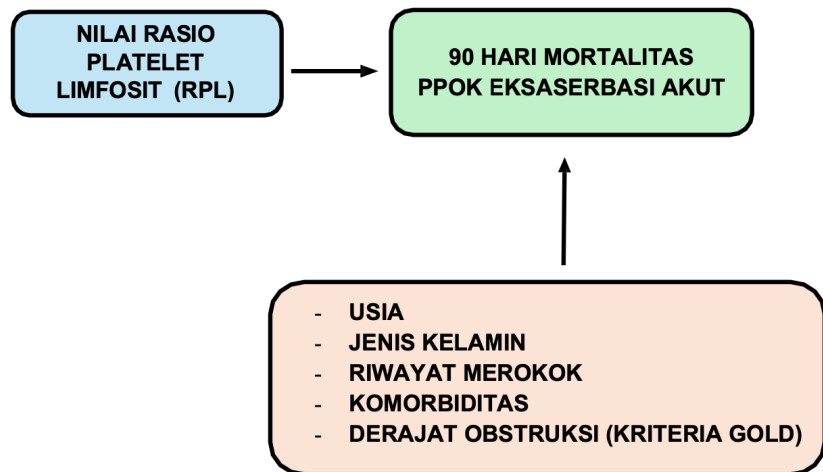
Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Selanjutnya dilakukan pengumpulan data semua pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) yang berobat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS. Jejaring diminta kesediaan untuk menjadi sampel penelitian. Setelah pasien setuju dilakukan anamnesis, pemeriksaan klinis, 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

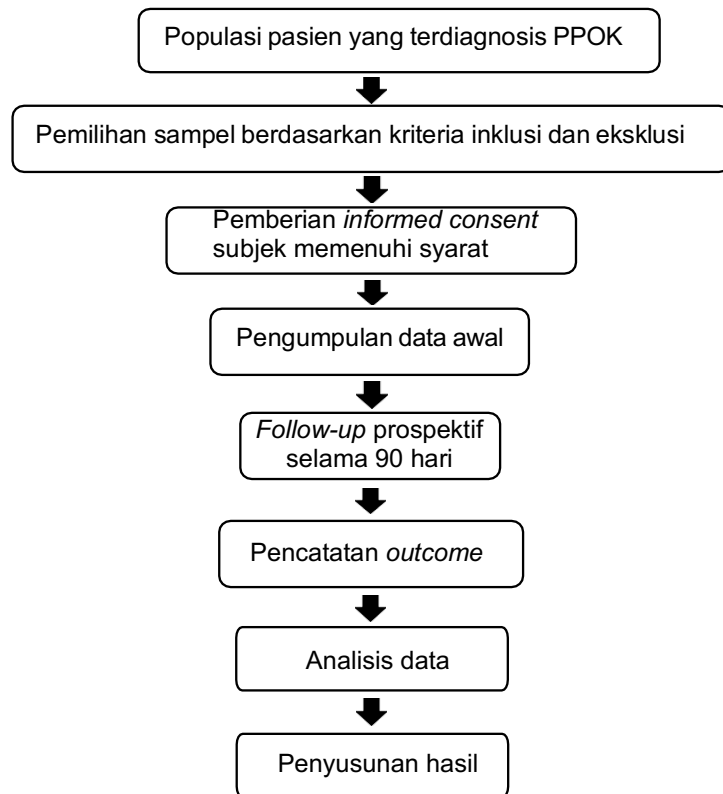


Keterangan :

-  Variabel bebas
-  Variabel terikat
-  Variabel perancu

Gambar 2. Kerangka Konsep

2.6. ALUR PENELITIAN



2.7. PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA

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 PLR menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristic (ROC)* yang dikombinasikan dengan *Youden Index* untuk menemukan nilai *cut-off* yang optimal. dengan mempertimbangkan akurasi, sensitivitas, spesifisitas, dan *Area Under the Curve (AUC)* sebagai indikator kinerja klasifikasi.

2.8. IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK

Penelitian ini memerlukan izin dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk dapat melakukan pengambilan sampel di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo. Setelah mendapat izin, maka penelitian ini dilaksanakan dengan memenuhi persyaratan etik yang telah ditetapkan. No Protokol UH34080580

2.9. DEFINISI OPERASIONAL

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit paru yang ditandai dengan gejala pernapasan persisten dan keterbatasan aliran udara, yang dikonfirmasi dengan

pemeriksaan spirometri. Kriteria objektif : Diagnosis PPOK ditegakkan berdasarkan spirometri.dengan hasil GOLD 1: $VEP1 \geq 80\%$, GOLD 2: $VEP1 50-79\%$, GOLD 3: $VEP1 30-49\%$, GOLD 4: $<30\%$

Rasio platelet limfosit adalah hasil pembagian antara jumlah platelet terhadap limfosit yang didapatkan dari pemeriksaan darah rutin. *Cut off* >210 dikatakan meningkat.

Kriteria objektif : Hasil pembagian platelet dan limfosit dilaporkan secara kuantitatif

Indeks Brinkman (IB) adalah kuantitas merokok yang dinilai dalam satuan batang per tahun, dengan rumus jumlah rokok/hari (batang) x lamanya merokok (tahun). Kriteria objektif : Perokok ringan : IB 1 – 200, Perokok sedang : IB 200 – 600, Perokok berat: IB > 600

Usia adalah umur pasien dalam tahun saat dilakukan pengambilan sampel sesuai dengan data pasien. Kriteria objektif: Dewasa: 40-59 tahun. Lansia ≥ 60 tahun

Jenis kelamin ditentukan laki-laki atau perempuan sesuai dengan data pasien.

Kriteria objektif : Laki-laki : jika dalam rekam medik tertulis laki-laki. Perempuan: jika dalam rekam medik tertulis perempuan

Komorbid adalah adanya penyakit penyerta yang diderita subjek penelitian selain PPOK pada data rekam medik pasien atau dari anamnesis.