PERSENTASE DAN JUMLAH ABSOLUT EOSINOFIL, LIMFOSIT DAN MONOSIT PADA PENDERITA PPOK POPULASI D DENGAN TERAPI KOMBINASI LONG ACTING B2 AGONIST DAN KORTIKOSTEROID INHALASI

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh :

Achmad Rizki Prasetyo Anggun Wicaksono

NIM. 145070107111019

PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2018

PERSENTASE DAN JUMLAH ABSOLUT EOSINOFIL, LIMFOSIT DAN MONOSIT PADA PENDERITA PPOK POPULASI D DENGAN TERAPI KOMBINASI LONG ACTING B2 AGONIST DAN KORTIKOSTEROID INHALASI

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh :

Achmad Rizki Prasetyo Anggun Wicaksono

NIM. 145070107111019

PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2018

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

PERSENTASE DAN JUMLAH ABSOLUT EOSINOFIL, LIMFOSIT DAN MONOSIT PADA PENDERITA PPOK POPULASI D DENGAN TERAPI KOMBINASI LONG ACTING B2 AGONIST DAN KORTIKOSTEROID INHALASI

Oleh:

Achmad Rizki Prasetyo Anggun Wicaksono

NIM. 145070107111019

Telah diuji pada

Hari : Rabu

Tanggal : 11 Juni 2018

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

dr. Ihda Dian Kusuma, M.Biomed

NIK. 2011068408082001

Pembimbing-I/Penguji-II,	Pembimbing-II/Penguji-III
dr. Triwahju Astuti, M.Kes, Sp.P(K)	dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK
NIP. 196310221996012001	NIP. 197308171999031001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran,

dr. Triwahju Astuti, M.Kes, Sp. P(K)

NIP. 196310221996012001

LEMBAR PERSETUJUAN

TUGAS AKHIR

PERSENTASE DAN JUMLAH ABSOLUT EOSINOFIL, LIMFOSIT DAN MONOSIT PADA PENDERITA PPOK POPULASI D DENGAN TERAPI KOMBINASI LONG ACTING B2 AGONIST DAN KORTIKOSTEROID INHALASI

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum

Oleh:
Achmad Rizki Prasetyo Anggun Wicaksono

NIM 145070107111019

Menyetujui untuk diuji:

Pembimbing-I,	Pembimbing-II
dr. Triwahju Astuti, M.Kes, Sp.P(K)	dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK
NIP. 196310221996012001	NIP. 197308171999031001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Achmad Rizki Prasetyo Anggun Wicaksono

NIM : 145070107111019

Program Studi : Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 24 Januari 2018

Yang membuat pernyataan,

Achmad Rizki Prasetyo Anggun Wicaksono

NIM. 145070107111019

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur untuk Allah SWT atas petunjuk-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir "Jumlah dan Persentase Eosinofil, Limfosit dan Monosit Pada Penderita PPOK Populasi D Dengan Terapi Kombinasi Long Acting B2 Agonist Dan Kortikosteroid Inhalasi". Tentu bantuan dari berbagai pihak juga telah mempermudah Tugas Akhir ini hingga dapat diselesaikan. Penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Triwahju Astuti, M.Kes, Sp.P(K) selaku Pembimbing I dan Ketua Program Studi Kedokteran yang sudah membimbing penulis dengan sabar dalam menyusun proposal hingga Tugas Akhir penulis terselesaikan.
2. dr. Agustin Iskandar, Sp.PK selaku Pembimbing II yang sudah mengoreksi proposal hingga hasil Tugas Akhir penulis.
3. dr. Ihda Dian Kusuma, M.Biomed selaku Penguji I, yang telah menyempatkan waktunya untuk menguji Tugas Akhir penulis.
4. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
5. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB yang telah membantu melancarkan urusan administrasi, sehingga penulis dapat melaksanakan Tugas Akhir dengan lancar.
6. PPDS di Laboratorium Patologi Klinik dan Paru yang telah membantu penulis menyelesaikan penelitian ini.
7. Kedua orang tua dan adik adik saya, yang telah memberikan kasih sayang, dukungan dan semangat untuk penulis dalam menyelesaikan Tugas Akhir.
8. Kak Monica Sari Devy, Karima, dan Dian Angelina selaku tim penelitian yang sudah menyelesaikan penelitian bersama-sama dengan sangat baik.

9. Dwi Evan, Audi Yudhasmara, Danisa Namira, Asrini Kaninta, Wandira Lalitya, Elvira Happy, Iffa Maulida dan teman-teman penulis lainnya yang sudah memberi dukungan dan semangat agar penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir

Malang, Januari 2018

Penulis

ABSTRAK

Wicaksono, Achmad Rizki Prasetyo Anggun. 2018. ***Persentase dan Jumlah Absolut Eosinofil, Limfosit Dan Monosit Pada Penyakit Paru Obstruksi Kronis Populasi D Yang Mendapatkan Terapi Inhalasi Kombinasi Long Acting B2 Agonist Dan Kortikosteroid.*** Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Triwahju Astuti, M.Kes, Sp.P(K) (2) dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit paru kronik yang ditandai oleh hambatan aliran udara di saluran napas yang bersifat progresif non-reversibel. Populasi D merupakan pasien PPOK yang memiliki FEV1 < 30%. Kombinasi *Long Acting B2 Agonist Dan Kortikosteroid* (LABACS) merupakan terapi lini pertama menurut GOLD. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan persentase dan jumlah absolut eosinofil, monosit dan limfosit pada pasien PPOK populasi D yang menggunakan LABACS dan non LABACS. Penelitian ini menggunakan metode *observational cross sectional* dengan melihat rekam medis pada bulan Juni sampai November 2016 sehingga didapatkan jumlah pasien 17 orang setiap kelompoknya. Hasil penelitian menunjukkan persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfosit dan monosit yang mendapatkan terapi LABACS lebih rendah dibandingkan yang tidak menggunakan LABACS. Sebaran eosinofil antara kelkmpok LABACS dan Non LABACS tidak ada perbedaan. Sebaran limfosit yang mendapatkan terapi LABACS ditemukan persentase yang lebih tinggi pada nilai dibawah normal. Sebaran monosit yang mendapatkan LABACS memiliki persentase sebaran yang lebih tinggi pada nilai normal dibandikan dengan kelompok yang tidak mendapatkan terapi LABACS. Hasil uji independent T-Test pada persentase dan jumlah absolut eosinofil limfosit dan monosit tidak didapatkan perbedaan yang signifikan diantara kedua kelompok (p = 0,892 dan 0,903; p = 0,775 dan 0,688; p = 0,527 dan 0,503 dengan p > 0.05). Kesimpulan penelitian ini tidak didapatkan perbedaan persentase dan Jumlah absolut eosinofil, limfosit dan monosit pada penderita PPOK yang mendapatkan terapi LABACS dan Non LABACS.

Kata kunci: Penyakit Paru Obstruksi Kronik, Eosinofil, Limfosit, Monosit, LABACS

ABSTRACT

Wicaksono, Achmad Rizki Prasetyo Anggun. 2017. ***Percentages and Absolute Amounts of Eosinophils, Lymphocytes And Monocytes In Chronic Obstruction Pulmonary Disease in Population D which Got Inhaled Combination Therapy Long Acting B2 Agonist And Corticosteroids***. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine Brawijaya University. Supervisors: (1) dr. Triwahju Astuti, Sp.P(K) (2) dr. Agustin Iskandar, Sp.PK

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a chronic pulmonary disease characterized by progressive non-reversible barriers to air flow. Population D is a COPD patient who has FEV1 <30%. The combination of Long Acting B2 Agonist And Corticosteroids (LABACS) is the first-line therapy by GOLD. This study was conducted to determine the difference in the percentage and absolute number of eosinophils, monocytes and lymphocytes in population D of COPD patients who use LABACS and non-LABACS. This study used observational cross sectional method by viewing medical record in June to November 2016 with 17 patients each group. The results showed that the absolute percentage and absolute number of eosinofil, lymphocytes and monocytes receiving LABACS therapy were lower than Non-LABACS therapy. There was a similar percentage of eosinophils between the groups receiving LABACS and Non LABACS therapy. While the percentage of lymphocyte distribution that received LABACS therapy found a higher percentage of the under normal value. In the percentage of monocyte distribution obtained LABACS had a higher percentage of distribution at normal values was compared with those who didn't receive LABACS therapy. The result of independent T-Test on the percentage and absolute number of eosinophils, lymphocytes and monocytes has significant differences between two groups ($p = 0.892$ and 0.903; $p = 0.775$ and 0.688; $p = 0.527$ and 0.503 with $p > 0.05$). The conclusion of this study that there is no percentages and absolute number difference of eosinophils, lymphocytes and monocytes difference in COPD patients who received LABACS and Non LABACS therapy.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Eosinophils, Lymphocytes, Monocytes, LABACS

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Sampul Dalam	ii
Halaman Pengesahan	iii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iv
Kata Pengantar	v
Abstrak	vii
Abstract	viii
Daftar Isi	ix
Daftar Tabel	xiii
Daftar Grafik	xiv
Daftar Lampiran	xv
Daftar Singkatan	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	**1**
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Akademik	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	**6**
2.1 PPOK (Penyakit Paru Obstruksi Kronis)	6

2.1.1 Definisi 6
2.1.2 Klasifikasi 6
2.1.3 Epidemiologi 7
2.1.4 Patofisiologi 7
2.1.5 Faktor Resiko 9
2.1.6 Penegak Diagnosis 11
2.1.7 Gambaran Klinis 11
2.1.8 Pemeriksaan Penunjang 14
2.1.9 Diagnosis Banding 17
2.1.10 Manajemen 17
2.1.11 Komplikasi 20
2.1.12 Pencegahan 20
2.2 *Ashtma – COPD Overlapping Syndrome* (ACOS) 21
2.3 LABACS (*Long Acting Beta Agonist+Corticosteroid)* 21
2.4 Eosinofil Pada Penyakit Paru Obstruksi Kronis 23
2.5 Limfosit Pada Penyakit Paru Obstruksi Kronis 25
2.6 Monosit Pada Penyakit Paru Obstruksi Kronis 27

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN 29
3.1 Kerangka Konsep 29
3.2 Hipotesis Penelitian 30

BAB 4 METODE PENELITIAN 31
4.1 Desain Penelitian 31
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian 31
4.2.1 Populasi 31

4.2.1.1 Populasi Target 31
4.2.1.2 Populasi Studi 31
4.2.2 Sampel 31
4.2.2.1 Kriteria Inklusi 32
4.2.2.2 Kriteria Ekslusi 32
4.2.3 Teknik Sampling 32
4.2.4 Jumlah Sampel 33
4.3 Tempat dan Waktu Penelitian 34
4.4 Variabel Penelitian 34
4.4.1 Variabel Bebas 34
4.4.2 Variabel tergantung 34
4.5 Definisi Operasional Penelitian 35
4.6 Metode Pengumpulan Data 35
4.6.1 Prosedur Penelitian 35
4.6.2 Alur Kerja Penelitian 38
4.7 Pengolahan Data 39
4.8 Etika Penelitian 39
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA 40
5.1 Hasil Penelitian 40
5.2 Analisis Data 44
5.2.1 Uji Normalitas Data 44
5.2.2 Uji Homogenitas Data 45
5.2.3 Uji *Independent Samples T-Test* 45
BAB 6 PEMBAHASAN 46

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN 55
7.1 Kesimpulan..... 55
7.2 Saran..... 55
DAFTAR PUSTAKA 56
LAMPIRAN..... 59

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 2.1 Parameter Tingkat Keparahan Pada PPOK 6

Tabel 5.1 Karakteristik kelompok LABACS dan Non LABACS 40

Tabel 5.2 Persentase dan Jumlah Absolut Eosinofil, Limfosit Dan Monosit 41

Tabel 5.3 Persentase Sebaran Kelompok LABACS dan Non LABACS . 43

Tabel 5.4 Kesimpulan Uji Normalitas Data Pasien 44

Tabel 5.5 Kesimpulan Uji Homogenitas Data..... 45

Tabel 5.6 Kesimpulan Uji *Independent T-Test* 46

DAFTAR GRAFIK

Halaman

Grafik 3.1 Kerangka Konsep Penelitian 29

Grafik 5.1 Persentase Eosinofi, Limfosit Dan Monosit 42

Grafik 5.2 Jumlah Absolut Eosinofil, Limfosit, Dan Monosit..... 43

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1 Keterangan Kelaikan Etik 59
Lampiran 2 Hasil SPSS Eosinofil 60
Lampiran 3 Hasil SPSS Limfosit 62
Lampiran 4 Hasil SPSS Monosit 65
Lampiran 5 Hasil SPSS Eosinofil - Abs 67
Lampiran 6 Hasil SPSS Limfosit - Abs 69
Lampiran 7 Hasil SPSS Monosit - Abs 71

DAFTAR SINGKATAN

AMP	*Adenosine Monophospatase*
APE	Arus Puncak Ekspirasi
ACOS	*Asthma-COPD Overlapping Syndrome*
BBLR	Berat Badan Lahir Rendah
CAT	*COPD Assesment Test*
CD4	T helper
CD8	Supressor
COPD	*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*
CO_2	Karbon dioksida
CT scan	*Computed Tomography Scan*
CXCR3	*CX-Chemokine Receptor 3*
DLCO	*Diffusion Lung Capacity for Carbon Monoxide*
EKG	Elektrokardiografi
FEV1	*Forced Expiratory Volume 1*
FVC	*Forced Vital Capacity*
GOLD	*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*
GSQ	*G-protein stimulatory type Q*
H_2O_2	Hidrogen Peroksida
HOCl	Anion Hipohalida
ICS	Inhaled Corticosteroid
*IFN*γ	Interferon-gamma
IL-6	Interleukin 6
KPT	Kapasitas Paru Total
KRF	Kapasitas Residu Fungsional
KV	Kapasitas Vital
KVP	Kapasitas Vital Paru
LABA	*Long Acting Beta2 Agonist*
LABACS	*Long Acting Beta2 Agonist and Corticosteroid*
LAMA	*Long Acting Muscarinic Agonist*
LTB 4	*Leukotriene B4 Receptor*
MCP	*Monocyte Chemotactic Peptide*
NADPH	*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phospate Hydrogen*
NCBI	National Center for Biotechnology
OH	*Hydroxide Ion*
PA	Posterior Anterior
PDE4	*Phospodiesterase Type 4 Inhibitor*
PDPI	Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
PPOK	Penyakit Paru Obstruktif Kronik

RAW	*Airway Resistance*
ROS	*Reactive Oxygen Species*
RSSA	Rumah Sakit Saiful Anwar
sGAW	*Specific Airway Conductance*
SOPT	Sindroma Onstruksi Pasca Tuberkulosis
SPSS	*Statistical Package for the Social Sciences*
TNF	*Tumor Necrosis Factor*
TNF- α	*Tumor Necrosis Factor – Alpha*
VEP	Volume Ekspirasi Paksa
VEP 1	Volume Ekspirasi Paksa Detik Pertama
VR	Volume Residu
WHO	*World Health Organization*

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

PERSENTASE DAN JUMLAH ABSOLUT EOSINOFIL, LIMFOSIT DAN MONOSIT PADA PENDERITA PPOK POPULASI D DENGAN TERAPI KOMBINASI LONG ACTING B2 AGONIST DAN KORTIKOSTEROID INHALASI

Oleh:

Achmad Rizki Prasetyo Anggun Wicaksono

NIM. 145070107111019

Telah diuji pada

Hari : Rabu

Tanggal : 11 Juni 2018

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

dr. Ihda Dian Kusuma, M.Biomed

NIK. 201106840808 2001

Pembimbing-I/Penguji-II,

dr. Triwahju Astuti, M.Kes, Sp.P(K)

NIP. 196310221996012001

Pembimbing-II/Penguji-III

dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK

NIP. 197308171999031001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran,

dr. Triwahju Astuti, M.Kes, Sp. P(K)

NIP. 196310221996012001

ABSTRAK

Wicaksono, Achmad Rizki Prasetyo Anggun. 2018. ***Persentase dan Jumlah Absolut Eosinofil, Limfosit Dan Monosit Pada Penyakit Paru Obstruksi Kronis Populasi D Yang Mendapatkan Terapi Inhalasi Kombinasi Long Acting B2 Agonist Dan Kortikosteroid.*** Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Triwahju Astuti, M.Kes, Sp.P(K) (2) dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit paru kronik yang ditandai oleh hambatan aliran udara di saluran napas yang bersifat progresif non-reversibel. Populasi D merupakan pasien PPOK yang memiliki FEV1 < 30%. Kombinasi *Long Acting B2 Agonist Dan Kortikosteroid* (LABACS) merupakan terapi lini pertama menurut GOLD. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan persentase dan jumlah absolut eosinofil, monosit dan limfosit pada pasien PPOK populasi D yang menggunakan LABACS dan non LABACS. Penelitian ini menggunakan metode *observational cross sectional* dengan melihat rekam medis pada bulan Juni sampai November 2016 sehingga didapatkan jumlah pasien 17 orang setiap kelompoknya. Hasil penelitian menunjukkan persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfosit dan monosit yang mendapatkan terapi LABACS lebih rendah dibandingkan yang tidak menggunakan LABACS. Sebaran eosinofil antara kelkmpok LABACS dan Non LABACS tidak ada perbedaan. Sebaran limfosit yang mendapatkan terapi LABACS ditemukan persentase yang lebih tinggi pada nilai dibawah normal. Sebaran monosit yang mendapatkan LABACS memiliki persentase sebaran yang lebih tinggi pada nilai normal dibandikan dengan kelompok yang tidak mendapatkan terapi LABACS. Hasil uji independent T-Test pada persentase dan jumlah absolut eosinofil limfosit dan monosit tidak didapatkan perbedaan yang signifikan diantara kedua kelompok ($p = 0,892$ dan 0,903; $p = 0,775$ dan 0,688; $p = 0,527$ dan 0,503 dengan $p > 0.05$). Kesimpulan penelitian ini tidak didapatkan perbedaan persentase dan Jumlah absolut eosinofil, limfosit dan monosit pada penderita PPOK yang mendapatkan terapi LABACS dan Non LABACS.

Kata kunci: Penyakit Paru Obstruksi Kronik, Eosinofil, Limfosit, Monosit, LABACS

Universitas Brawijaya

ABSTRACT

Wicaksono, Achmad Rizki Prasetyo Anggun. 2017. ***Percentages and Absolute Amounts of Eosinophils, Lymphocytes And Monocytes In Chronic Obstruction Pulmonary Disease in Population D which Got Inhaled Combination Therapy Long Acting B2 Agonist And Corticosteroids***. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine Brawijaya University. Supervisors: (1) dr. Triwahju Astuti, Sp.P(K) (2) dr. Agustin Iskandar, Sp.PK

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a chronic pulmonary disease characterized by progressive non-reversible barriers to air flow. Population D is a COPD patient who has FEV1 <30%. The combination of Long Acting B2 Agonist And Corticosteroids (LABACS) is the first-line therapy by GOLD. This study was conducted to determine the difference in the percentage and absolute number of eosinophils, monocytes and lymphocytes in population D of COPD patients who use LABACS and non-LABACS. This study used observational cross sectional method by viewing medical record in June to November 2016 with 17 patients each group. The results showed that the absolute percentage and absolute number of eosinofil, lymphocytes and monocytes receiving LABACS therapy were lower than Non-LABACS therapy. There was a similar percentage of eosinophils between the groups receiving LABACS and Non LABACS therapy. While the percentage of lymphocyte distribution that received LABACS therapy found a higher percentage of the under normal value. In the percentage of monocyte distribution obtained LABACS had a higher percentage of distribution at normal values was compared with those who didn't receive LABACS therapy. The result of independent T-Test on the percentage and absolute number of eosinophils, lymphocytes and monocytes has significant differences between two groups ($p = 0.892$ and 0.903; $p = 0.775$ and 0.688; $p = 0.527$ and 0.503 with $p > 0.05$). The conclusion of this study that there is no percentages and absolute number difference of eosinophils, lymphocytes and monocytes difference in COPD patients who received LABACS and Non LABACS therapy.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Eosinophils, Lymphocytes, Monocytes, LABACS

BAB 1
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit paru kronik yang ditandai oleh hambatan aliran udara di saluran napas yang bersifat progresif non-reversibel. PPOK terdiri dari bronkitis kronik, emfisema atau gabungan keduanya yang termasuk dalam fase berat. Bronkitis kronik adalah kelainan saluran napas yang ditandai oleh batuk kronik berdahak minimal 3 bulan dalam setahun, sekurang-kurangnya dua tahun berturut - turut, dan tidak disebabkan oleh penyakit lain. Sedangkan emfisema adalah kelainan anatomis paru yang ditandai oleh pelebaran rongga udara distal bronkiolus terminal, disertai kerusakan dinding alveoli (PDPI, 2003).

World Health Organization (WHO) melaporkan terdapat 600 juta orang menderita PPOK di dunia. Pada tahun 2002, PPOK adalah penyebab utama kematian kelima di dunia dan diperkirakan menjadi penyebab utama ketiga kematian di dunia tahun 2030 (WHO, 2015). Di Indonesia tidak ada data yang akurat tentang kekerapan PPOK. Pada Survai Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) 1986 asma, bronkitis kronik dan emfisema menduduki peringkat ke - 5 sebagai penyebab kesakitan terbanyak dari 10 penyebab kesakitan utama. SKRT Depkes RI 1992 menunjukkan angka kematian karena asma, bronkitis kronik dan emfisema penduduki peringkat ke - 6 dari 10 penyebab tersering kematian di Indonesia (PDPI,2003)

Menifestasi klinis yang terjadi pada PPOK berupa penurunan fungsi paru terjadi akibat perubahan struktur saluran nafas. Etiologi PPOK yaiut radikal bebas

dari polusi udara maupun paparan asap rokok dapatb menyebabkan inflamasi yang mengakibatkan Kerusakan struktur berupa destruksi alveolus yang menuju ke arah emfisema karena produksi radikal bebas yang berlebihan oleh leukosit, polusi dan asap rokok. Pada pasien PPOK, sel-sel tersebut mengalami peningkatan karena terjadi inflamasi pada saluran pernapasan dan parenkim paru akibat paparan rokok (Saha, 2006; Marcin, Judith, 2016).

PPOK diterapi berdasarkan tingkat keparahan yang dideritanya. PPOK dengan grade ringan atau populasi A akan diterapi dengan *Short Acting Bronchodilator* apabila diperlukan dan pengurangan faktor resiko. Pada derajat sedang atau populasi B akan diberikan rehabilitasi dan diberikan *Long Acting bronchodilator.* Untuk penderita PPOK dengan derajat berat dan sangat berat atau populasi C dan D akan diberikan tambahan inhalasi kortikosteroid apabila terjadi exaserbasi. Terapi oksigen jangka panjang dilakukan apabila terjadi kegagalan nafas kronik. (GOLD,2006).

PPOK populasi D merupakan ppok dengan derajat berat, kelompok pasien ini mengalami berat saat beristirahat dan kor pulmonal. Pengobatan kombinasi *Long Acting Beta2 Agonist / Inhalasi Kortikosteroid* (LABACS) dapat direkomendasikan untuk pengobatan PPOK dengan derajat berat / sangat berat dengan eksaserbasi yang sering (dua atau lebih per tahun). Menggabungkan *Inhalasi Kortikosteroid* (ICS) dan *Long Acting Beta2 Agonist* (LABA) memiliki interaksi yang sinergis, mekanisme yang belum sepenuhnya dipahami. terdapat bukti bahwa ICS meningkatkan ekspresi reseptor permukaan sel dan transkripsi gen *Beta2-Adrenoceptor*. Sebaliknya, LABA meningkatkan efek anti-inflamasi ICS dengan meningkatkan translokasi reseptor glukokortikoid dari sitoplasma ke

nukleus setelah aktivasi oleh kortikosteroid (GOLD, 2017; PDPI, 2003; Hidalgo, 2016).

Hasil meta – analisis mencakup 14 percobaan yang melibatkan 11.794 pasien dengn PPOK. Menyebutkan bahwa pasien yang mendapatkan terapi LABACS mengalami 24% risiko eksaserbasi akut lebih rendah, peningkatan kualitas hidup dan resiko pneumoni 50% lebih besar dibandingkan pasien yang mendapatkan monoterapi LABA (Gross, 2013). Pada penelitian Amin, 2012, disebutkan LABACS dapat meningkatkan fungsi paru. Telah dijelaskan sebelumnya bahwa penuruan fungsi paru pada PPOK disebabkan oleh kerusakan struktur saluran nafas. Karena inflamasi akibat paparan radikal bebas polusi udara dan atau asap rokok. Hal ini menimbulkan dugaan bahwa perbaikan fungsi paru pada penyakit yang mendapatkan terapi LABACS disebabkan oleh penuruan proses inflamasi.

Sejauh ini monitoring terapi penyakit dengan LABACS dapat diperiksa melalui parameter fungsi paru. Namun belom ada penelitian yang membuktikan bahwa perbaikan fungsi paru pada pasien PPOK dengan terapi LABACS disebabkan oleh penuruan inflamasi yang diperiksa melalui parameter persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfosit dan monosit tersebut. Sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mngetahui apakah ada perbedaan persentase dan jumlah absolut eosinofi, limfosit dan monosit.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfosit dan monosit pada pasien PPOK populasi D yang mendapatkan terapi LABACS dan tidak mendapat terapi LABACS?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui perbedaan persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfosit, dan monosit pada pasien PPOK populasi D yang mendapatkan terapi LABACS dan tidak mendapatkan terapi LABACS.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfosit, dan monosit pada penderita PPOK populasi D yang mendapatkan terapi LABACS.
2. Mengetahui persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfosit, dan monosit pada pederita PPOK populasi D yang tidak mendapatkan terapi LABACS.
3. Menganalisa perbedaan antara persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfosit, dan monosit pada penderita PPOK populasi D yang mendapat dan tidak mendapatkan terapi LABACS.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Sebagai dasar teori untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan dan dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya khususnya tentang peran dalam manajemen PPOK menggunakan LABACS terhadap Eosinofil, Limfosit dan Monosit

1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai pertimbangan penggunaan persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfosit dan monosit sebagai parameter monitoring terapi PPOK menggunakan LABACS.

BAB 2
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Paru Obstruksi Kronik

2.1.1 Definisi

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit paru kronik yang ditandai dengan adanya hambatan aliran udara di saluran napas yang bersifat progresif nonreversibel atau reversibel parsial, serta adanya respons inflamasi paru terhadap partikel atau gas yang berbahaya (GOLD, 2015). Karakteristik hambatan aliran udara pada PPOK disebabkan oleh gabungan antara obstruksi saluran napas (bronkitis kronis) dan kerusakan parenkim paru (emfisema) yang bervariasi pada setiap individu. PPOK sering mengenai individu pada usia pertengahan yang memiliki riwayat merokok jangka panjang (PDPI, 2003).

2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi PPOK di bedakan melalui tingkat keparahan pembatasan aliran udara, yang diukur menggunakan spirometri dan dinilai pada FEV1nya dapat dilihat pada tabel 2.1 (Gold, 2017) :

Tabel 2.1 Parameter Tingkat Keparahan Pada PPOK

Gold 1 / Populasi A	*Mild*	FEV1 ≥ 80%
Gold 2 / Populasi B	*Moderate*	50% ≤ FEV1 < 80 %
Gold 3 / Populasi C	*Severe*	30% ≤ FEV1 < 50%
Gold 4 / Populasi D	*Very Severe*	FEV1 < 30%

2.1.3 Epidemiologi

World Health Organization (WHO) melaporkan terdapat 600 juta orang menderita PPOK di dunia. Pada tahun 2002, PPOK adalah penyebab utama kematian kelima di dunia dan diperkirakan menjadi penyebab utama ketiga kematian di dunia tahun 2030 (WHO, 2015). Menurut data Regional PPOK *Working Group*, 2003, yang dilakukan di 12 negara di Asia Pasifik, rata-rata prevalensi PPOK sebesar 6,3%. Indonesia menunjukkan prevalensi sebanyak 5,6% atau 4,8 juta kasus untuk PPOK derajat sedang sampai berat.

2.1.4 Patofisiologi

Saluran napas dan paru berfungsi untuk proses respirasi yaitu pengambilan oksigen untuk keperluan metabolisme dan pengeluaran karbondioksida dan air sebagai hasil metabolisme. Proses ini terdiri dari tiga tahap, yaitu ventilasi, difusi dan pefusi. Ventilasi adalah proses masuk dan keluarnya udara dari dalam paru. Difusi adalah peristiwa pertukaran gas antara alveolus dan pembuluh darah, sedangkan perfusi adalah distribusi darah yang sudah teroksigenasi. Gangguan ventilasi terdiri dari gangguan restriksi yaitu gangguan pengembangan paru serta gangguan obstruksi berupa perlambatan aliran udara di saluran napas. Parameter yang sering dipakai untuk melihat gangguan restriksi adalah kapasitas vital (KV), sedangkan untuk gangguan obstruksi digunakan parameter volume ekspirasi paksa detik pertama (FEV1), dan rasio volume ekspirasi paksa detik pertama terhadap kapasitas vital paksa (FEV1/FVC) (Karen, 2008).

Hambatan aliran udara merupakan perubahan fisiologi utama pada PPOK yang diakibatkan oleh adanya perubahan yang khas pada saluran nafas bagian

proksimal, perifer, parenkim dan vaskularisasi paru yang dikarenakan adanya suatu inflamasi yang kronik dan perubahan struktural pada paru. Terjadinya peningkatan penebalan pada saluran napas kecil dengan peningkatan formasi folikel limfoid dan deposisi kolagen dalam dinding luar saluran nafas mengakibatkan restriksi pembukaan jalan nafas. Lumen saluran nafas kecil berkurang akibat penebalan mukosa yang mengandung eksudat inflamasi, yang meningkat sesuai berat sakit (Marcin, Judith, 2016).

Dalam keadaan normal, radikal bebas dan antioksidan berada dalam keadaan seimbang. Apabila terjadi gangguan keseimbangan maka akan terjadi kerusakan di paru. Radikal bebas mempunyai peranan besar menimbulkan kerusakan sel dan menjadi dasar dari berbagai macam penyakit paru.

Pengaruh gas polutan dapat menyebabkan stress oksidan meningkat, selanjutnya akan menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid selanjutnya akan menimbulkan kerusakan sel dan inflamasi. Proses inflamasi akan mengaktifkan sel makrofag alveolar, aktivasi sel tersebut akan menyebabkan dilepaskannya faktor kemotataktik neutrofil seperti interleukin 8 dan leukotriene B4, *tumor necrosis factor* (TNF), *monocyte chemotactic peptide* (MCP)-1 dan *reactive oxygen species* (ROS). Faktor-faktor tersebut akan merangsang neutrofil melepaskan protease yang akan merusak jaringan ikat parenkim paru sehingga timbul kerusakan dinding alveolar dan hipersekresi mukus. Rangsangan sel epitel akan menyebabkan dilepaskannya limfosit CD8, selanjutnya terjadi kerusakan seperti proses inflamasi. Enzim NADPH yang ada dipermukaan makrofag dan neutrofil akan mentransfer satu elektron ke molekul oksigen menjadi anion superoksida dengan bantuan enzim superoksid dismutase. Zat hidrogen peroksida (H_2O_2) yang toksik akan diubah menjadi OH dengan menerima elektron dari ion

feri menjadi ion fero, ion fero dengan halida akan diubah menjadi anion hipohalida (HOCl) (Deborah, 2017).

Pengaruh radikal bebas yang berasal dari polusi udara dapat menginduksi batuk kronis sehingga percabangan bronkus lebih mudah terinfeksi. Penurunan fungsi paru terjadi sekunder setelah perubahan struktur saluran napas. Kerusakan struktur berupa destruksi alveolus yang menuju ke arah emfisema karena produksi radikal bebas yang berlebihan oleh leukosit, polusi dan asap rokok (Marcin, Judith, 2016).

Komponen-komponen asap rokok juga merangsang terjadinya peradangan kronik pada paru. Mediator-mediator peradangan secara progresif merusak struktur-struktur penunjang di paru. Akibat hilangnya elastisitas saluran udara dan kolapsnya alveolus, maka ventilasi berkurang. Parenkim paru kolaps terutama pada ekspirasi karena ekspirasi normal terjadi akibat pengempisan (*recoil*) paru secara pasif setelah inspirasi. Dengan demikian, apabila tidak terjadi *recoil* pasif, maka udara akan terperangkap di dalam paru dan saluran udara kolaps, sehingga dapat terjadi sesak nafas (GOLD, 2015).

2.1.5 Faktor Resiko

Beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya PPOK yaitu (Biggers, 2017):

- Rokok

  Faktor risiko utama untuk PPOK adalah merokok. Menurut *American Lung Association* (ALA). Orang yang merokok 13 kali lebih mungkin meninggal akibat PPOK daripada mereka yang tidak pernah

merokok. Semakin lama Anda merokok dan semakin banyak bungkus rokok Anda, semakin besar risiko Anda dalam terkena PPOK.

- Polusi udara

Polusi udara yang berada didalam dan diluar ruangan dapat berpengaruh ketika terpapar secara terus menerus. Polusi udara dalam ruangan termasuk materi partikel dari asap bahan bakar padat yang digunakan untuk memasak. Contohnya termasuk kompor kayu berventilasi buruk, membakar biomassa atau batu bara, atau memasak dengan api.

Paparan terhadap pencemaran lingkungan merupakan faktor risiko lain. Kualitas udara dalam ruangan memainkan peran penting dalam perkembangan PPOK di negara-negara berkembang. Tapi polusi udara perkotaan seperti polusi lalu lintas dan pembakaran menimbulkan risiko kesehatan yang lebih besar di seluruh dunia.

- Debu dan bahan kimia

Paparan jangka panjang terhadap debu, bahan kimia, dan gas industri dapat mengiritasi dan merusak saluran nafas dan paru-paru. Ini meningkatkan risiko terkena PPOK. Orang yang terpapar debu dan uap kimia, seperti penambang batu bara, pengolah biji-bijian, dan pembuat cetakan logam, memiliki faktor resiko yang lebih besar dalam terkena PPOK.

- Genetik

Dalam kasus yang jarang terjadi, faktor genetik menyebabkan orang yang tidak pernah merokok atau memiliki paparan polusi jangka panjang untuk terkena PPOK. Kelainan genetik menghasilkan kurangnya produksi protein alpha 1 (α1) -antitrypsin (AAT) pada tubuh. Diperkirakan

100.000 orang Amerika mengalami kekurangan AAT. Tetapi hanya sedikit orang yang menyadarinya. Sementara kekurangan AAT adalah satu-satunya faktor risiko genetik yang dapat menyebabkan seseorang terkena PPOK, peneliti menduga bahwa ada beberapa gen lain yang terlibat dalam proses penyakit.

2.1.6 Penegakkan Diagnosis

Gejala dan tanda PPOK sangat bervariasi, mulai dari tanpa gejala, gejala ringan hingga berat. Pada pemeriksaan fisis tidak ditemukan kelainan jelas dan tanda inflasi paru. Diagnosis PPOK ditegakkan berdasarkan (PDPI, 2003):

A. Gambaran klinis
   - Anamnesis
     i. Keluhan
     ii. Riwayat penyakit
     iii. Faktor predisposisi
   - Pemeriksaan fisis

B. Pemeriksaan penunjang
   - Pemeriksaan rutin
   - Pemeriksaan khusus

2.1.7 Gambaran Klinis

Gambaran klinis pada PPOK sangat beragam dan dapat diidentifikasi melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan terdapat tanda khas lainnya seperti:

- Anamnesis

i. Riwayat merokok atau bekas perokok dengan atau tanpa gejala pernapasan
ii. Riwayat terpapar zat iritan yang bermakna di tempat kerja
iii. Riwayat penyakit emfisema pada keluarga
iv. Terdapat faktor predisposisi pada masa bayi/anak, mis berat badan lahir rendah (BBLR), infeksi saluran napas berulang, lingkungan asap rokok dan polusi udara
v. Batuk berulang dengan atau tanpa dahak
vi. Sesak dengan atau tanpa bunyi mengi

- Pemeriksaan fisik

PPOK dini umumnya tidak ada kelainan

- Inspeksi

i. *Pursed - lips breathing* (mulut setengah terkatup mencucu)
ii. *Barrel chest* (diameter antero - posterior dan transversal sebanding)
iii. Penggunaan otot bantu napas
iv. Hipertropi otot bantu napas
v. Pelebaran sela iga
vi. Bila telah terjadi gagal jantung kanan terlihat denyut vena jugularis leher dan edema tungkai
vii. Penampilan *pink puffer* atau *blue bloater*

- Palpasi

Pada emfisema fremitus melemah, sela iga melebar

- Perkusi

  Pada emfisema hipersonor dan batas jantung mengecil, letak diafragma rendah, hepar terdorong ke bawah

- Auskultasi

  i. suara napas vesikuler normal, atau melemah

  ii. terdapat ronki dan atau mengi pada waktu bernapas biasa atau pada ekspirasi paksa

  iii. ekspirasi memanjang

  iv. bunyi jantung terdengar jauh

- *Pink puffer*

  Gambaran yang khas pada emfisema, penderita kurus, kulit kemerahan dan pernapasan *pursed – lips breathing*

- *Blue bloater*

  Gambaran khas pada bronkitis kronik, penderita gemuk sianosis, terdapat edema tungkai dan ronki basah di basal paru, sianosis sentral dan perifer

- *Pursed - lips breathing*

  Adalah sikap seseorang yang bernapas dengan mulut mencucu dan ekspirasi yang memanjang. Sikap ini terjadi sebagai mekanisme tubuh untuk mengeluarkan retensi CO_2 yang terjadi sebagai mekanisme tubuh untuk mengeluarkan retensi CO_2 yang terjadi pada gagal napas kronik. (PDPI, 2003)

2.1.8 Pemeriksaan Penunjang

Untuk menunjang diagnosis pada PPOK, terdapat beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan yaitu:

- Pemeriksaan rutin

  i. Faal paru

  1. Spirometri (VEP1, VEP1 prediksi, KVP, VEP1/KVP)

     a. Obstruksi ditentukan oleh nilai VEP1 prediksi (%) dan atau VEP1/KVP (%). Obstruksi : % VEP1 (VEP1/VEP1 pred) < 80% VEP1% (VEP1/KVP) < 75 %

     b. VEP1 merupakan parameter yang paling umum dipakai untuk menilai beratnya PPOK dan memantau perjalanan penyakit.

     c. Apabila spirometri tidak tersedia atau tidak mungkin dilakukan, APE meter walaupun kurang tepat, dapat dipakai sebagai alternatif dengan memantau variabiliti harian pagi dan sore, tidak lebih dari 20%

  2. Uji bronkodilator

     a. Dilakukan dengan menggunakan spirometri, bila tidak ada gunakan APE meter.

     b. Setelah pemberian bronkodilator inhalasi sebanyak 8 hisapan, 15 - 20 menit kemudian dilihat perubahan nilai VEP1 atau APE, perubahan VEP1 atau APE < 20% nilai awal dan < 200 ml

     c. Uji bronkodilator dilakukan pada PPOK stabil

- Darah rutin

  Hemoglobin, hematokrit dan leukosit

- Radiologi

Foto toraks PA dan lateral pada PPOK terdiri dari 2 macam penyakit yaitu emfisema dan bronkitis sehingga terdapat 2 gamparan foto toraks yaitu :

Pada emfisema terlihat gambaran :

i. Hiperinflasi
ii. Hiperlusen
iii. Ruang retrosternal melebar
iv. Diafragma mendatar
v. Jantung menggantung (jantung pendulum / *tear drop* / *eye drop appearance*)

Pada bronkitis kronik :

i. Normal
vi. Corakan bronkovaskuler bertambah pada 21 % kasus

- Pemeriksaan khusus (tidak rutin)

i. Faal paru
   1. Volume Residu (VR), Kapasiti Residu Fungsional (KRF), Kapasiti Paru Total (KPT), VR/KRF, VR/KPT meningkat
   2. DLCO menurun pada emfisema
   3. RAW meningkat pada bronkitis kronik
   4. SGAW meningkat
   5. Variabiliti Harian APE kurang dari 20 %
ii. Uji latih kardiopulmoner
   1. Sepeda statis (ergocycle)
   2. Jentera (treadmill)

3. Jalan 6 menit, lebih rendah dari normal

iii. Uji provokasi bronkus

Untuk menilai derajat hipereaktiviti bronkus, pada sebagian kecil PPOK terdapat hipereaktiviti bronkus derajat ringan

iv. Uji coba kortikosteroid

Menilai perbaikan faal paru setelah pemberian kortikosteroid oral (prednison atau metilprednisolon) sebanyak 30 - 50 mg per hari selama 2minggu yaitu peningkatan VEP1 pascabronkodilator > 20 % dan minimal 250 ml. Pada PPOK umumnya tidak terdapat kenaikan faal paru setelah pemberian kortikosteroid

v. Analisis gas darah

Terutama untuk menilai :

1. Gagal napas kronik stabil
2. Gagal napas akut pada gagal napas kronik

vi. Radiologi

1. CT - Scan resolusi tinggi
2. Mendeteksi emfisema dini dan menilai jenis serta derajat emfisema atau bula yang tidak terdeteksi oleh foto toraks polos
3. Scan ventilasi perfusi

Mengetahui fungsi respirasi paru

vii. Elektrokardiografi

Mengetahui komplikasi pada jantung yang ditandai oleh Pulmonal dan hipertrofi ventrikel kanan.

viii. Ekokardiografi

Menilai fungsi jantung kanan

ix. Bakteriologi

Pemerikasaan bakteriologi sputum pewarnaan Gram dan kultur resistensi diperlukan untuk mengetahui pola kuman dan untuk memilih antibiotik yang tepat. Infeksi saluran napas berulng merupakan penyebab utama eksaserbasi akut pada penderita PPOK di Indonesia.

x. Kadar alfa-1 antitripsin

Kadar antitripsin alfa-1 rendah pada emfisema herediter (emfisema pada usia muda), defisiensi antitripsin alfa-1 jarang ditemukan di Indonesia (PDPI, 2003).

2.1.9 Diagnosis Banding

Pada PPOK terdapat beberapa diagnosis banding seperti berikut ini:

- SOPT (Sindroma Obstruksi Pasca Tuberculososis)
- Pneumotoraks
- Gagal jantung kronik
- Penyakit paru dengan obstruksi saluran napas lain (PDPI, 2003)

2.1.10 Manajemen

Manajemen PPOK yang efektif terdapat 4 komponen yaitu memantau penyakit, meminimalisir faktor resiko, manajemen eksaserbasi, dan manajemen PPOK agar stabil. Manajemen untuk PPOK ringan hingga sedang atau *stage* 1 dan 2 mengutamakan mereduksi faktor resiko untuk memperlambat dari perkembangan penyakit dan farmakologi untuk mengendalikan gejala. Untuk

PPOK yang berat atau *stage* 3 dan 4 memerlukan menajemen yang berbeda dengan menggunakan berbagai perawatan dan memerlukan komitmen dari pasien dan dokter untuk melakukan perawatan. Selain pendidikan tentang perawatan pasien juga perlu diberikan pendidikan tentang berhenti merokok, olahraga, dan nutrisi yang sehat.

Kebanyakan obat yang digunakan oleh pasien PPOK bersifat inhaler sehingga memerlukan teknik yang baik dalam penggunaannya.

1. Poin yang harus diperhatikan dalam pemilihan obat inhalasi
   - Pilihan alat inhaler harus disesuaikan dengan pasien dan tergantung biaya, obat yang digunakan, dan yang terpenting kemampuan pasien dan pengetahuan pasien.
   - Ini penting untuk menyediakan instruksi dan demostrasi penggunaan yang benar ketika alat ini diresepkan. Untuk meyakinkan bahwa teknik penggunaan sudah tepat dan cek ulang setiap kunjungan pasien untuk mengetehui cara penggunaan pasien
   - Teknik penggunaan inhaler harus dinilai sebelum menimbulkan adanya modifikasi dalam terapi inhalasi
2. Penggunaan bronkodilator
   - LABAs dan LAMAs lebih diutamakan daripada obat *short acting* kecuali pada pasian yang sering terkena sesak nafas
   - Pasien dimulai dengan obat *single dose long acting* bronkodilator atau *dual long acting* bronkodilator. Pada pasien yang memiliki sesak nafas yang resisten pada obat *single dose* maka harus diterapi dengan *dual dose*/dosis ganda
   - Bronkodilator inhaler lebih diutamakan dari pada bronkodilator oral

- *Theophylline* tidak direkomendasikan kecuali tidak ada obat bronkodilator jangka panjang yang tersedia

3. Cara dalam penggunaan obat anti inflamasi

- Terapi tunggal jangka panjang dengan inhaler kortikosteroid tidak dianjurkan
- Terapi jangka panjang dengan inhaler kortikosteroid dengan LABA dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan riwayat eksaserbasi meskipun pengobatannya telah menggunakan bronkodilator jangka panjang
- Terapi jangka panjang dengan oral kortikosteroid tidak disarankan
- Pada pasien dengan eksaserbasi meskipun LABA/ICS atau LAMA/LABA/ICS, peradangan bronkitis kronis dan obstruksi saluran udara yang sangat parah maka penambahan inhibitor PDE4 dapat dipertimbangkan
- Pada mantan perokok dengan eksaserbasi meskipun diterapi dengan penggunaan makrolida dapat dipertimbangkan
- Terapi statin tidak direkomendasikan pada penanganan eksaserbasi
- Anti oksidan mukolitik direkomendasikan pada pasien tertentu

4. Petunjuk penggunaan terapi farmakologi yang lain

- Pasien dengan defiensi antitripsemia alfa-1 yang parah dan emfisema yang stabil mungkin merupakan kandidat terapi alfa-1 antitripsin augmentasi
- Antitusif tidak direkomendasikan
- Obat yang digunakan pada hipertensi pulmo primer tidak dianjurkan pada hipertensi pulmo sekunder akibat PPOK

- Opioid oral dan parenteral dosis rendah dapat dipertimbangkan pada pengobatan sesak pada pasien PPOK parah (PDPI, 2003).

2.1.11 Komplikasi

Komplikasi yang terjadi pada PPOK adalah :

1. Gagal nafas
   - Sesak nafas dengan atau tanpa sianosis
   - Sputum bertambah atau purulent
   - Demam
   - Penurunan kesadaran
2. Infeksi berulang

   Pada pasien PPOK produksi sputum yang berlebihan menyebabkan terbentuknya koloni bakteri, hal ini menyebabkan pasien dengan mudah terkena infeksi berulang. Pada kondisi kronik terjadi penurunan imunitas pasien yang ditandai dengan menurunnya kadar limfosit darah.
3. Kor pulmonal

   Ditandai dengan timbulnya kelainan p pulmonal pada EKG, hematokrit kurang dari 50% dan dapat disertai gagal jantung kanan. (PDPI, 2003).

2.1.12 Pencegahan

Pencagahan yang dilakukan yaitu menghindari faktor resiko yang dapat menyebabkan serangan kembali seperti menghindari polusi udara, asap rokok, berhenti merokok, menggunakan obat yang sesuai dengan anjurannya, mencegah adanya eksaserbasi berulang (PDPI, 2003).

2.2 *Asthma-PPOK Overlapping Syndrome* (ACOS)

Asma merupakan gangguan inflamasi kronik saluran napas yang menyebabkan peningkatan hiperesponsif jalan napas sehingga menimbulkan gejala episodik berulang berupa mengi, sesak napas, dada terasa berat dan batuk-batuk. (PDPI, 2003). Pasien asma yang terpapar dengan polusi atau asap rokok yang lama akan menyebabkan dia terserang PPOK, sebaliknya, pasien PPOK juga dapat terserang asma jika obstruksi jalan napas semakin meluas. Sehingga, pasien-pasien seperti ini dikelompokkan ke dalam suatu penyakit yang bernama ACOS (*Asthma-PPOK Overlapping Syndrome*) (Pietrangelo, 2017).

Faktor resiko terkena ACOS yaitu :

- Memiliki riwayat keluarga alergi atau asma
- Perokok atau sering terpapar asap rokok
- Memiliki riwayat alergi terutama pada masa kecilnya
- Pernah mengalami infeksi pernafasan pada masa anak anak

Cara merawat penderita ACOS merupakan gabungan dari pengobatan asma dan PPOK sehingga mungkin dapat dihindari beberapa hal yang menyebabkan alergi menggunakan obat - obatan inhalasi secara teratur.

2.3 LABACS (*Long Acting Beta Agonist+Corticosteroid)*

LABA termasuk dalam golongan obat *B2-Agonist*. Prinsip kerjanya yaitu merelaksasi otot polos saluran pernapasan melalui stimulasi pada reseptor adrenergik, yang dapat meningkatkan siklik AMP sehingga terjadi antagonis fungsional penyebab bronkokonstriksi. Durasi kerja *B2-Agonist* kerja lama yaitu sekitar 12 jam atau lebih (Lydia, 2016). Saat ini yang tersedia adalah formoterol dan salmeterol. Walaupun salmeterol dan formoterol merupakan LABA dengan

durasi kerja >12 jam , ke-2 obat tersebut memiliki sifat farmakologi yang berbeda. Keduanya bersifat lipofilik yang menyebabkan durasi kerja lama dan sangat selektif pada reseptor B2. Perbedaan sifat kedua obat tersebut adalah sebagai berikut:

1. Formoterol memiliki onset kerja lebih cepat dibandingkan salmeterol. Onset yang cepat tersebut telah mendapat pengakuan yang kemudian direkomendasikan untuk dapat dipakai sebagai rescue atas gejala sesak napas. 70% terjadi bronkodilatasi maksimum dalam waktu 5 menit setelah inhalasi, dibandingkan dengan salmeterol yang memerlukan waktu 1 jam (Cave, 2011).
2. Dilihat dari potensinya, salmeterol merupakan agonis parsial sedangkan formoterol merupakan agonis penuh (Cave, 2011). Untuk mendapatkan efek bronkodilatasi yang sama, bronkodilator parsial memerlukan ikatan dengan reseptor yang lebih banyak.

Efek samping agonis B2 diakibatkan oleh stimulasi reseptor B2 yang berlebihan sehingga dapat menimbulkan takikardi, kelainan irama jantung, khususnya pada pasien yang peka. Efek samping tremor bisa menjadi masalah apabila terjadi pada orang tua terutama bila dipakai dosis yang lebih tinggi. Hipokalemi dapat terjadi terutama bila dikombinasi dengan pemakaian diuretika jenis *thiazide* (Lydia, 2016)

Kombinasi ICS dan LABA lebih efektif dibandingkan dengan komponen sendiri-sendiri sebagai monoterapi (Cave, 2011). Kombinasi ICS/LABA pada PPOK berat dapat memperbaiki fungsi paru, status kesehatan dan menurunkan frekuensi eksaserbasi. Terdapat bukti yang kuat bahwa ICS memperbaiki sinyal pada reseptor B2 adrenergik melalui mekanisme di bawah ini :

1. Peningkatan jumlah B2 adrenoreseptor

2. Mengurangi penurunan fungsional pada reseptor B2

3. Meningkatkan ekspresi GSQ dan ikatan dengan adenil siklase tanpa berakibat pada kadar G1.

Efek serupa juga ditunjukkan oleh LABA pada ICS. Respon ekspresi gen inflamasi oleh ICS paling sedikit melalui 2 mekanisme yaitu:

1. Rekrutmen deasetilasi histon ke daerah promoter target gen pro-inflamatori untuk menekan transkripsi

2. Induksi gen anti-inflamatori yang menghambat proses pro-inflamatori (Bradley, 2009)

2.4 Eosinofil Pada Penyakit Paru Obstruksi Kronis

Eosinofil adalah salah satu sel darah putih yang bekerja melindungi tubuh dengan dua cara utama yaitu:

- Membasmi parasit, virus, dan bakteri, serta menciptakan respons inflamasi yang membantu mengontrol respons imun, terutama terhadap alergi.
- Berperan penting dalam peradangan yang berhubungan dengan penyakit asma dan alergi. Alergi sendiri adalah respons sistem kekebalan tubuh yang melibatkan peradangan kronis. Meski demikian, peradangan dapat terjadi berlebihan sehingga menyebabkan kerusakan jaringan.

Pada pasien PPOK, eosinofilia akan muncul pada saat fase eksaserbasi dibuktikan dengan penelitian yang menemukan eosinofil pada 20-40% sputum pasien PPOK eksaserbasi (Saha, 2006).

Sebuah studi membandingkan karakteristik sputum pada PPOK dan asma. Dan membagi hasilnya menjadi tiga kelompok: satu kelompok dengan peradangan predominan Th2 eosinofilik yang jelas; satu kelompok dengan profil

neutrofil-predominan; dan satu kelompok, terdiri dari sepertiga pasien yang dievaluasi, di mana tidak ada perbedaan yang jelas antara kedua diagnosis tersebut. Studi lain mengevaluasi adanya sputum eosinofilia pada pasien PPOK, yang kemudian diobati dengan kortikosteroid sistemik selama dua minggu. Eosinofilia adalah penanda respons klinis terhadap kortikosteroid. Telah ditunjukkan bahwa evaluasi sistematis sputum eosinofilia dapat membantu mencegah eksaserbasi. (Frederico, 2016)

Terdapat korelasi yang kuat antara eosinofilia sputum dan eosinofilia perifer pada PPOK. Eosinofilia perifer adalah biomarker respons terhadap kortikosteroid inhalasi (IC). Analisa yang dilakukan menunjukkan bahwa manfaat IC dalam mencegah eksaserbasi hanya ditemukan pada subkelompok pasien dengan jumlah eosinofil lebih dari 2%. Respon terhadap IC dalam hal tingkat penurunan fungsi paru juga nampaknya ditandai dengan eosinofilia. Bila diobati dengan IC, pasien dengan jumlah eosinofil lebih besar dari 2% menunjukkan penurunan tingkat penurunan FEV1 tahunan (dari 74,5 mL menjadi 40,6 mL). Dengan tidak adanya penanda ini, tidak ada perubahan laju penurunan fungsi paru. (Frederico, 2016).

Eosinofil dipengaruhi oleh sel imun yang sesuai dengan kondisi pada tubuh. Eosinofil dapat berpindah ke paru paru, dimana mereka belom diketahui secara jelas. Eosinofil ditemukan pada saluran nafas, jaringan dan sirkulasi dari padien PPOK, pada saat stabil dan eksaserbasi. Pada penelitian epidemologi dan hasil uji post-hoc dari percobaan klinik dari pengobatan kortikosteroid untuk PPOK menunjukkan adanya hubungan jumlah eosinofil darah dengan resiko dari PPOK eksaserbasi, kematian dan respon dari kortikosteroid inhalasi dan sistemik. (Bafadhel, 2017).

Asma telah dijelaskan untuk melibatkan lebih banyak peradangan eosinofilik dibandingkan dengan peradangan neutrofilik yang dianggap lebih dominan pada orang dengan PPOK. Pada individu dengan riwayat asma dengan tingkat obstruksi aliran udara yang sama dan reaktivitas hiperaktif jalan napas sebagai kelompok orang dengan PPOK, mereka yang menderita asma memiliki lebih sedikit emphysema pada CT, menurunkan volume residu. Pasien dengan riwayat asma juga menunjukkan lebih banyak peradangan eosinofilik pada darah, dahak, histologi saluran napas, dan tingkat oksida nitrit yang kadaluarsa (NO) yang lebih tinggi.

2.5 Limfosit Pada Penyakit Paru Obstruksi Kronis

Limfosit adalah salah satu jenis sel darah putih yang berukuran kecil, biasanya memiliki diameter 7-8 mikrometer. Inti limfosit terbuat dari kelompok besar benang tipis yang dikenal sebagai kromatin yang berwarna keunguan. Ada dua jenis sel limfosit yaitu sel T dan sel B (Peter, 2004).

Sel T adalah jenis limfosit yang beredar melalui kelenjar timus dan telah berubah menjadi sel-sel yang dikenal sebagai *thymocytes* (sel-sel yang telah berkembang di kelenjar timus). Kelenjar timus adalah organ yang terletak di bagian atas dada dan sangat penting dalam memproduksi zat yang melindungi tubuh terhadap penyakit. Ketika *thymocytes* terpapar antigen, maka dengan cepat akan membelah dan menghasilkan sejumlah besar sel T baru yang sensitif terhadap jenis antigen. Lebih dari 80% dari limfosit dalam sirkulasi darah adalah limfosit T. Ada dua jenis utama sel T, yaitu sel T killer “sel pembunuh” (juga dikenal sebagai Sel T sitotoksik) karena menghasilkan zat kimia yang dikenal sebagai limfokin yang penting dalam membantu sel B menghancurkan zat-zat asing. Jenis sel T

lainnya yaitu sel T helper. Sel T helper membantu sel T sitotoksik dalam melakukan kegiatannya dan membantu melindungi tubuh terhadap penyakit dengan cara lain (Ahmad, 2011).

Sel B merupakan jenis limfosit yang beredar dalam darah orang dewasa. Sekitar 10% dari darah putih yang beredar adalah limfosit B. Sel B ini berfungsi memproduksi protein yang dikenal sebagai antibodi yang kemudian berperan untuk membasmi mikroorganisme yang telah dikenali sebelumnya. Proses limfosit B melindungi tubuh seperti tersebut dikenal sebagai kekebalan humoral, karena sel-sel B melepaskan antibodi ke dalam cairan (Ahmad, 2011).

Pada pasien PPOK, terjadi peningkatan sel $CD4^+$ (T helper) dan $CD8^+$ (*suppressor/cytotoxic*), yang didominasi oleh $CD8^+$. Sel-sel ini meningkat pada dinding saluran napas dan parenkim paru. Peningkatan sel ini akan mensekresi interferon gamma dan mengekspresikan reseptor kemokin CXCR3, yang menjadi sel sitotoksik yang menyebabkan kerusakan alveolar. Limfosit B akan meningkat dalam saluran napas perifer dan folikel limfoid sebagai respon terhadap kolonisasi kuman dan infeksi saluran napas (GOLD, 2010)

Limfosit T pertama yang meningkat pada pasien PPOK dilaporkan oleh Finkelstein dan rekannya, yang menunjukkan korelasi antara jumlah limfosit T / mm3 paru dan tingkat emphysema. Kemudian ditunjukkan bahwa sel T CD4 + (T helper) dan CD8 + (supresor / sitotoksik) meningkat di saluran napas dan parenkim paru pasien dengan PPOK, dengan dominasi sel CD8 +. Pada perokok yang menderita PPOK tampaknya ada aktivasi kekebalan adaptif, dengan infiltrasi sel CD8 + dan CD4 + di dinding alveolar dan saluran udara kecil, dan juga terdapat adanya folikel limfoid yang mengandung inti B limfosit dikelilingi oleh sel T. Aktivasi ini mungkin mengikuti dari tanggapan kekebalan bawaan awal dan kemudian yang

berkelanjutan yang ditandai dengan peningkatan jumlah makrofag dan neutrofil; Ini mungkin melibatkan migrasi sel dendritik dari epitel ke kelenjar getah bening lokal dan penyajian zat antigenik ke sel T, yang menghasilkan perluasan klonal CD4 + dan, pada skala yang lebih besar lagi, sel CD8 +. (Peter, 2004)

2.6 Monosit Pada Penyakit Paru Obstruksi Kronis

Monosit adalah jenis sel darah putih yang tidak memiliki granula (butiran halus dalam sel) dan merupakan bagian dari sistem kekebalan tubuh. Permukaan sel monosit yang tidak mulus dikarenakan memiliki protein spesifik di atasnya yang memungkinkan untuk mengikat benda – benda asing seperti bakteri atau sel virus. Monosit akan menghancurkan benda – benda asing tersebut dalam tubuh, menghancurkan sel – sel yang kelainan seperti sel kanker, dan juga membuang jaringan tubuh yang sudah rusak atau mati. Selain itu, monosit berfungsi dalam proses peradangan sehingga dalam prosesnya monosit akan menimbulkan gejala seperti demam, rasa nyeri pada organ tertentu, dan juga warna kemerahan yang timbul pada organ yang mengalami peradangan (Kane, 2014).

Perekrutan monosit ke paru-paru merupakan hal penting dalam PPOK. Monosit melepaskan berbagai makromolekul dan produk dengan berat molekul rendah sehingga menimbulkan peradangan dan perbaikan. Sitokin-sitokin yang berbeda, kemokin dan molekul adhesi spesifik monosit diketahui terlibat dalam aktivasi monosit, yang terikat pada endotel yang terstimulasi dan akan mengalami migrasi ke dalam jaringan (Corrigan, 2001). Telah dilaporkan bahwa pada pasien PPOK, migrasi monosit ke protein yang terkait dengan pertumbuhan meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kadar monosit orang sehat. Ditemukan

juga adanya peningkatan yang signifikan kadar *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) pada sputum pasien PPOK (Traves, 2002).

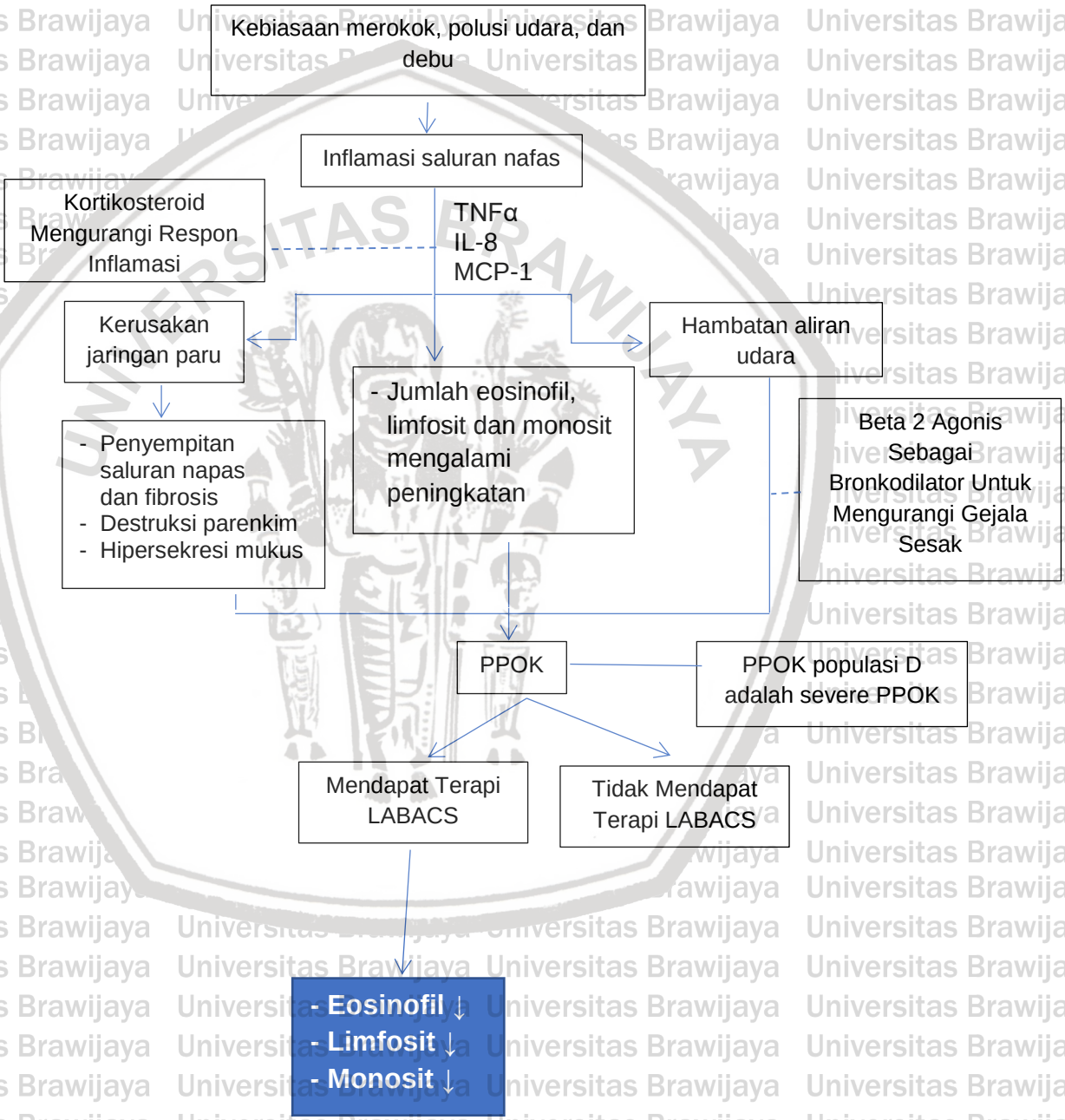
Monosit darah bermigrasi melalui dinding pembuluh darah ke berbagai organ dan kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag. Makrofag adalah sel pertahanan utama di paru-paru normal dan meningkat selama kondisi yang terkait dengan peradangan kronis. Sebagai contoh, pada bronchoalveolar-lavage pasien dengan PPOK, jumlah makrofag ditemukan meningkat 5 sampai 10 kali. Makrofag berperan dalam proses inflamasi dengan melepaskan faktor kemotaktik dan perekrutan neutrofil. (Aldonite, 2003)

Sejumlah penelitian telah mendokumentasikan bahwa makrofag pada pasien dengan PPOK tidak hanya meningkat jumlahnya, tetapi juga berbeda dalam fungsi bila dibandingkan dengan manusia sehat atau perokok dengan fungsi paru normal. Peningkatan ekspresi mediator proinflamasi dan molekul efektor adalah karakteristik PPOK, yang disertai dengan penurunan fagositosis patogen pernapasan dan sel apoptosis. Mekanisme ini dapat menyebabkan radang dan cedera jaringan, seperti yang diamati pada PPOK. Konsep konvensional polarisasi makrofag menjadi fenotipe pro dan anti-inflamasi dapat menyederhanakan heterogenitas makrofag pada PPOK. (Pieters,2013)

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka konsep



Grafik 3.1 Kerangka Konsep penelitian

Keterangan : Variabel yang diteliti

Keterangan : Asap rokok, polusi udara dan debu berperan sebagai bahan radikal bebas yang dapat menyebabkan inflamasi saluran nafas. Pada reaksi inflamasi terjadi peningkatan mediator inflamasi seperti TNF alpha, IL-8 dan MCP-1 yang berpengaruh pada peningkatan sel sel eosinofil, limfosit dan monosit. Paparan radikal dalam waktu lama akan menyebabkan hambatan aliran udara dan kerusakan jaringan paru sehingga timbul menifestasi klinis penyempitan saluran nafas dan fibrosis, destruksi parenkim dan hipersekresi mukus. Gejala gejala tersebut disebut PPOK, dan dibagi menjadi beberapa kelompok . Kelompok PPOK dengan derajat sangat berat disebut dengan PPOK populasi D. sejauh ini terapi PPOK adalah dengan LABA atau LABA dengan kombinasi kortikosteroid inhalasi. Dalam hal ini ingin diketahui apakah terdapat penurunan persentase dan jumlah eosinofil, limfosit dan monosit (Deborah, 2017; Marcin, Judith, 2016; GOLD, 2015).

3.2 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfost dan monosit pada pasien PPOK populasi D yang mendapatkan terapi LABACS dan tidak mendapatkan terapi LABACS

BAB 4
METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik yang bertujuan perbedaan persentase dan jumlah absolut eosinofil, monosit dan limfosit pada pasien PPOK di Rumah Sakit Saiful Anwar (RSSA) Malang.

4.2 Populasi dan Sample Penelitian

4.2.1 Populasi

4.2.1.1 Populasi Target

Populasi target adalah seluruh pasien PPOK di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.

4.2.1.2 Populasi Studi

Populasi studi adalah seluruh pasien PPOK Populasi D di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang pada bulan Juni sampai November 2016 .

4.2.2 Sampel

Populasi studi yang telah memenuhi kriteria inklusi dan ekslusi.

4.2.2.1 Kriteria Inklusi

- Pasien PPOK populasi D rawat jalan di Poliklinik Paru RSSA, pasien baru dan yang sudah mendapatkan terapi LABACS selama > 6 bulan
- Pasien berjenis kelamin laki-laki.
- Usia 40-80 tahun saat penjaringan (kunjungan pertama).
- Mempunyai faktor risiko terjadinya PPOK dengan riwayat merokok atau perokok. Riwayat merokok didefinisikan sebagai seseorang yang berhenti merokok minimal 12 bulan pada saat kunjungan pertama.
- Tidak mengalami eksaserbasi minimal 2 minggu saat pemeriksaan kunjungan pertama, dan tidak mengalami demam atau terdapat tanda-tanda infeksi akut.
- Bersedia ikut dalam penelitian ini setelah menerima penjelasan, dan menandatangani *informed consent.*

4.2.2.2 Kriteria Ekslusi

- Pasien PPOK populasi D yang mempunyai penyakit paru lain, seperti TB paru aktif, kanker paru, dan asma bronkiale, berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis, foto toraks, dan spirometri.

4.2.3 Teknik Sampling

Pada penelitian ini menggunakan data sekunder pasien yang diambil dari rekam medis pasien. Teknik sampling pada penelitian ini bertujuan untuk melakukan uji hipotesis terhadap dua populasi yang

dilakukan secara *cross sectional*. Teknik sampling yang digunakan adalah *consecutive sampling*, yaitu teknik sampling dimana setiap pasien yang memenuhi kriteria inklusi dipilih sampai jumlahnya tercapai.

Pada penelitian ini, seluruh pasien PPOK yang datang ke Rumah Sakit Saiful Anwar Malang akan dipilih sebagai sampel penelitian yang telah sesuai kriteria inklusi dan eksklusi hingga jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.

4.2.4 Jumlah Sampel

Berdasarkan desain penelitian, maka didapatkan rumus perhitungan sampel:

$$n = \frac{\{Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2\overline{P}(1-\overline{P})} + Z_{1-\beta}\sqrt{P_1(1-P_1)+P_2(1-P_2)}\}^2}{(P_1-P_2)^2} \qquad \overline{P} = 1/2(P_1+P_2)$$

n = besar sampel minimum

$Z_{1-\alpha/2}$ = nilai distribusi normal baku pada α tertentu

$Z_{1-\beta}$ = nilai distribusi normal baku pada β tertentu

P_1 = Jumlah orang yang sakit pada kelompok terpapar.

P_2 = Jumlah orang yang sakit pada kelompok tidak terpapar.

P_1-P_2 = perkiraan selisih proporsi yang diteliti dengan proporsi di populasi

Dari rumus yang telah diketahui, didapatkan perhitungan jumlah sampel yaitu dengan menggunakan nilai Zα= 1,96, dan Zβ= 0.842, P2= 0,2, P1= 0,8, nilai *Odds ratio* 6, *exposed controls* sebesar 20%, dengan menggunakan *one sided alpha risk* 5%, dan *power* 80%.

$$n = \frac{\left\{1{,}96\sqrt{2\times0{,}5\left(1-0{,}5\right)} + 0{,}842\sqrt{0{,}8\left(0{,}2\right)+0{,}2\left(0{,}8\right)}\right\}^2}{\left(0{,}6\right)^2}$$

Berdasarkan perhitungan diatas, maka jumlah sampel pada penelitian ini adalah 17 pada masing-masing kelompok. Penelitian ini mengunakan sampel sebanyak 34 pasien PPOK. Sampel yang dijadikan kelompok perlakuan yaitu 17 pasien PPOK dengan terapi LABACS, demikian juga untuk kelompok kontrol 17 pasien PPOK tanpa terapi LABACS.

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Pengambilan data dilaksanakan di Lab Sentral RSSA Malang pada bulan Desember tahun 2017

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini yaitu terapi LABACS pada pasien PPOK.

4.4.2. Variabel Tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah persentase dan jumlah absolut eosinofil, monosit dan limfosit pada pasien PPOK populasi D.

4.5 Definisi Operasional

1. Persentase dan jumlah absolut Eosinofil
   a. Pada penelitian ini menggunakan metode impedance dengan alat fluorescene flowcymetri.
   b. Persentase didapatkan melalui pengambilan data pada rekam medis pasien
   c. Jumlah absolut eosinofil didapatkan dari persentase eosinofil (%) x jumlah *white blood cell* (*I*mm^3),
2. Persentase dan jumlah absolut Limfosit
   a. Pada penelitian ini menggunakan metode impedance dengan alat fluorescene flowcymetri.
   b. Persentase didapatkan melalui pengambilan data pada rekam medis pasien
   c. Jumlah absolut limfosit didapatkan dari persentase limfosit (%) x jumlah *white blood cell* (*I*mm^3), menggunakan metode hitung jenis dengan alat mikroskop
3. Persentase dan jumlah absolut Monosit
   a. Pada penelitian ini menggunakan metode impedance dengan alat fluorescene flowcymetri.
   b. Persentase didapatkan melalui pengambilan data pada rekam medis pasien
   c. Jumlah absolut monosit didapatkan dari persentase monosit (%) x jumlah *white blood cell* (*I*mm^3), menggunakan metode hitung jenis dengan alat mikroskop.

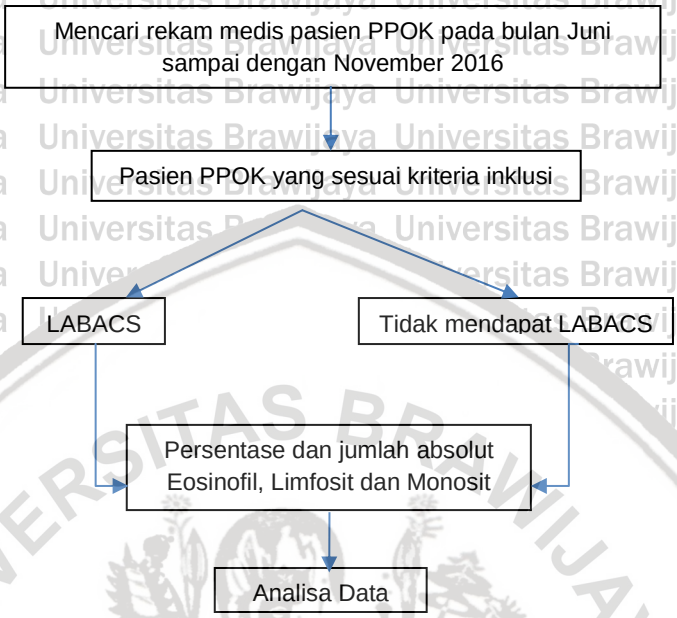
4. Terapi LABACS
   a. Terapi inhalasi *Long Acting Beta Agonist* dengan kombinasi kortikosteroid yang ditujukan pada pasien PPOK dengan populasi D. Pada penelitian ini akan dilakukan pada populasi D PPOK yang sudah mendapat terapi LABACS minimal 6 bulan.
5. Pasien PPOK
   a. Diagnosis PPOK dapat ditegakkan apabila menunjukkan tanda dan gejala klinis serta pemeriksaan penunjang pada rekam medis yang ditemukan di poliklinik paru Rumah Sakit Saiful Anwar. Pasien PPOK pada penelitian ini adalah populasi D.
   b. Populasi D adalah pasien PPOK dengan resiko hambatan aliran nafas dan kejadian eksaserbasi yang tinggi.. Dan pada populasi D gejala klinis yang timbul tampak, dibuktikan

4.6 Metode Pengumpulan Data Penelitian

4.6.1 Prosedur Penelitian

1. Peneliti mencari rekam medis pasien PPOK pada bulan juni sampai dengan November 2016
2. Peneliti menggunakan data sekunder pasien yang sudah dipilih sesuai dengan kriteria inklusi
3. Peneliti membagi menjadi 2 kelompok yaitu LBACS dan Non LABACS
4. Peneliti mencari data persentase dan jumlah absolut eosinofil, monosit dan limfosit yang belum dan telah mendapat terapi LABACS di Rekam Medis
5. Data yang diperoleh kemudian analisi melalui SPSS

4.6.2 Alur Kerja Pengambilan Data Penelitian



4.7 Pengolahan Data

Data penelitian yang sudah terkumpul dilakukan cleaning, coding dan tabulasi, setelah itu dimasukkan ke dalam program komputer. Pengolahan dan analisis data dilakukan secara manual dan komputerisasi dengan menggunakan SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 24.0 *for Windows* dengan tingkat signifikansi atau nilai probabilitas 0,05 (p = 0,05) dan taraf kepercayaan 95% (α = 0,05).

Peneliti menggunakan uji parametrik pada penelitian ini, uji parametrik yang dilakukan adalah *unpaired* T-test. Uji *Unpaired* T-Test dilakukan untuk mengetahui perbedaaan jumlah dan persentase eosinofil, monosit dan limfosit antara pasien PPOK yang mendapat terapi LABACS dengan pasien yang tidak mendapat terapi LABACS.

4.8 Etika Penelitian

Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan etik penelitian yang diberikan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr Saiful Anwar Malang No.400/20/K.3/302/2015.

BAB 5
HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Karakteristik Pasien

Tabel 5.1 Demografik dan Karakteristik kelompok LABACS dan Non LABACS

	LABACS (n=17)	Non LABACS (n=17)
Umur (tahun)	66,5	65,6
BMI (kg/m^2)	20,85	20,77
FVC (%)	71,87	69,82
FEV1 (%)	47,01	45,4
FEV1/FVC (%)	51,62	51,12
Jumlah rokok/hari	16,3	19,6
Lama merokok (thn)	33,4	35,6
Pack per year	27,6	37,5

Keterangan : BMI = Berat Massa Indeks, FVC = *Forced Vital Capacity,* FEV1 = *Forced Expiratory Volume in 1s,*

Penelitian ini melibatkan 34 orang terbagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok LABACS dan Non LABACS masing-masing kelompok terdiri dari 17 orang, semua pasien berjenis kelamin laki-laki, usia 40-80 tahun, tidak mengalami eksaserbasi selama minimal 2 minggu, dan memiliki riwayat merokok. Pada tabel 5.1 didapatkan rerata umur pasien non-LABACS adalah 66,5 tahun sedangkan pasien LABACS 65,6 tahun. Rerata BMI pasien non-LABACS adalah 20,85 kg/m^2 sedangkan pada pasien LABACS 20,77 kg/m^2. Rata-rata FVC *predicted* pasien non-LABACS adalah 71,87% sedangkan pasien LABACS 69,82% dimana dapat dijelaskan terdapar kecenderungan penurunan fungsi paru pada pasien yang tidak

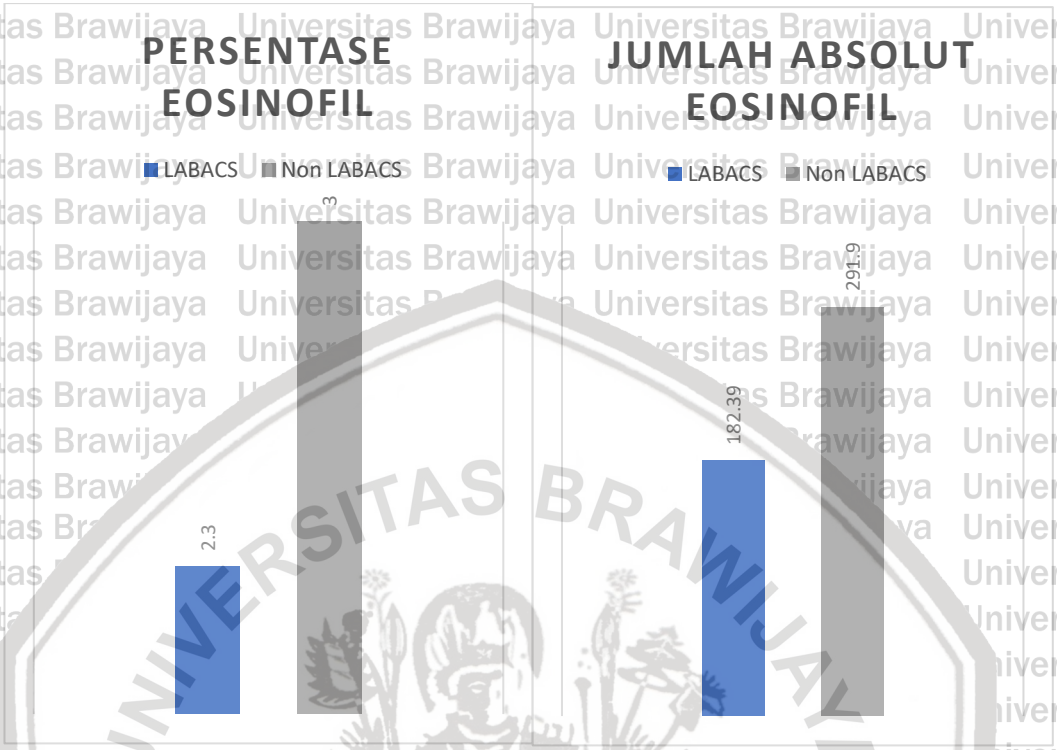
mendapatkan LABACS jika dibandingkan dengan yang mendapatkan LABACS. Rata-rata FEV1 *predicted* pasien non-LABACS adalah 47,01% sedangkan pasien LABACS 45,4%. Rata-rata FEV1/FVC pasien non-LABACS adalah 51,62% sedangkan pasien LABACS 51,12%. Rata-rata konsumsi rokok/hari pasien non-LABACS adalah 16,3 batang/hari sedangkan pasien LABACS 19,6 batang/hari. Rata-rata pasien non-LABACS sudah merokok selama 33,4 tahun sedangkan pasien LABACS 35,6 tahun. Rata-rata konsumsi rokok per tahun pasien non-LABACS adalah 27,6 bungkus sedangkan pasien LABACS 37,5 bungkus per tahunnya.

5.1.2 Eosinofil

Tabel 5.2 Persentase, Jumlah Absolut dan Sebaran Eosinofil

		LABACS (n=17)	Non LABACS (n=17)
Eosinofil (%) Median		2,3 (0,2 - 12,7)	3 (0 - 14,8)
Eosinofil (/mm^3) Median		182,39 (37 - 1421.97)	291,9 (0 - 1278,72)
Sebaran Eosinofil (%)	Eosinophilia	23,5 (4)	23,5 (4)
	Range normal	53 (9)	53 (9)
	Eosinopenia	23,5 (4)	23,5 (4)

Grafik 5.1 Persentase Dan Jumlah Absolut Eosinofil



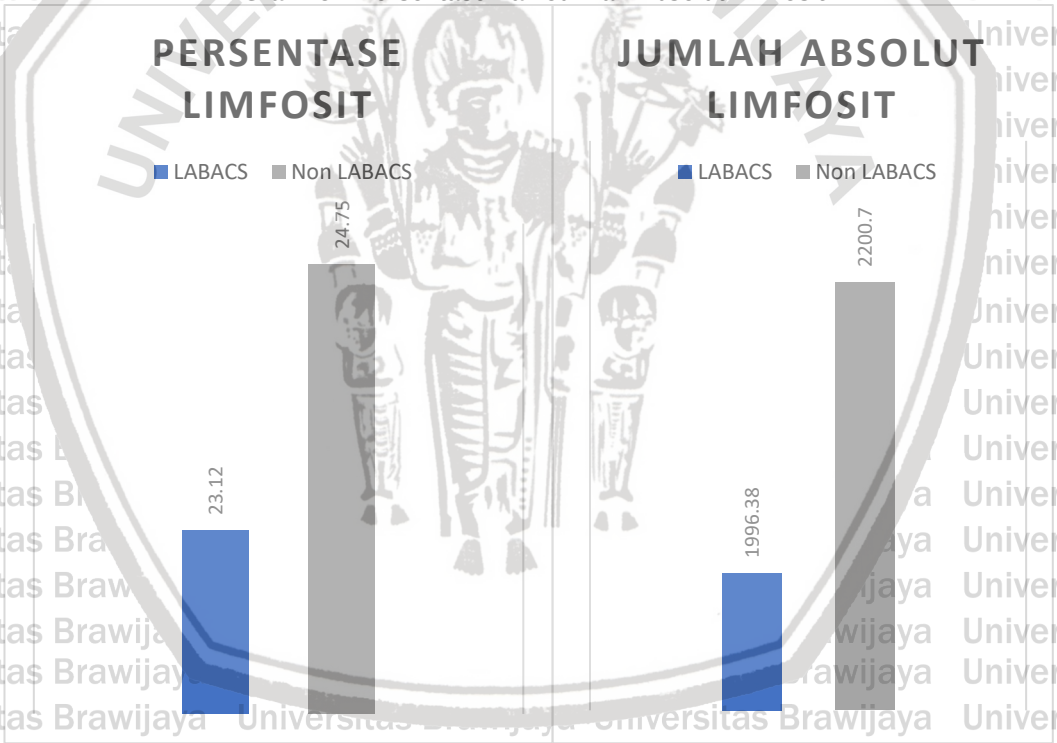
Dari tabel 5.2 dapat dilihat bahwa nilai median persentase Eosinofil lebih tinggi pada pasien non-LABACS {3 (0 - 14,8)} dibandingkan pasien LABACS {2,3 (0,2 - 12,7)}, dan nilai median pada jumlah absolut Eosinofil didapatkan Non LABACS {291,9 (0 - 1278,72)} lebih tinggi dari pada LABACS {182,39 (37 - 1421.97)}. Pada sebaran Eosinofil memiliki sebaran yang sama antara LABACS dan non LABACS.

5.1.3 Limfosit

Tabel 5.3 Persentase, Jumlah Absolut dan Sebaran Limfosit

		LABACS (n=17)	Non LABACS (n=17)
Limfosit (%) Mean ± SD		23,12 ± 12,23	24,75 ± 11.25
Limfosit (/mm^3) Mean ± SD		1996,38 ± 815,18	2200,7 ± 1035,84
Sebaran Limfosit (%)	Limfositosis	5,88 (1)	11,76 (2)
	Range normal	58,82 (10)	70,58 (12)
	Limfositopenia	35,3 (6)	17,66 (3)

Grafik 5.2 Persentase Dan Jumlah Absolut Limfosit



Dari tabel 5.3 dapat dilihat bahwa Limfosit memiliki rerata yang lebih tinggi pada pasien non-LABACS (24,75 ± 11.25) dibandingkan pasien LABACS (23,12 ± 12,23) dan untuk rerata jumlah absolut Non LABACS (2200,7 ± 1035,84) memiliki nilai yang lebih tinggi dari pada LABACS (1996,38 ± 815,18). Pada

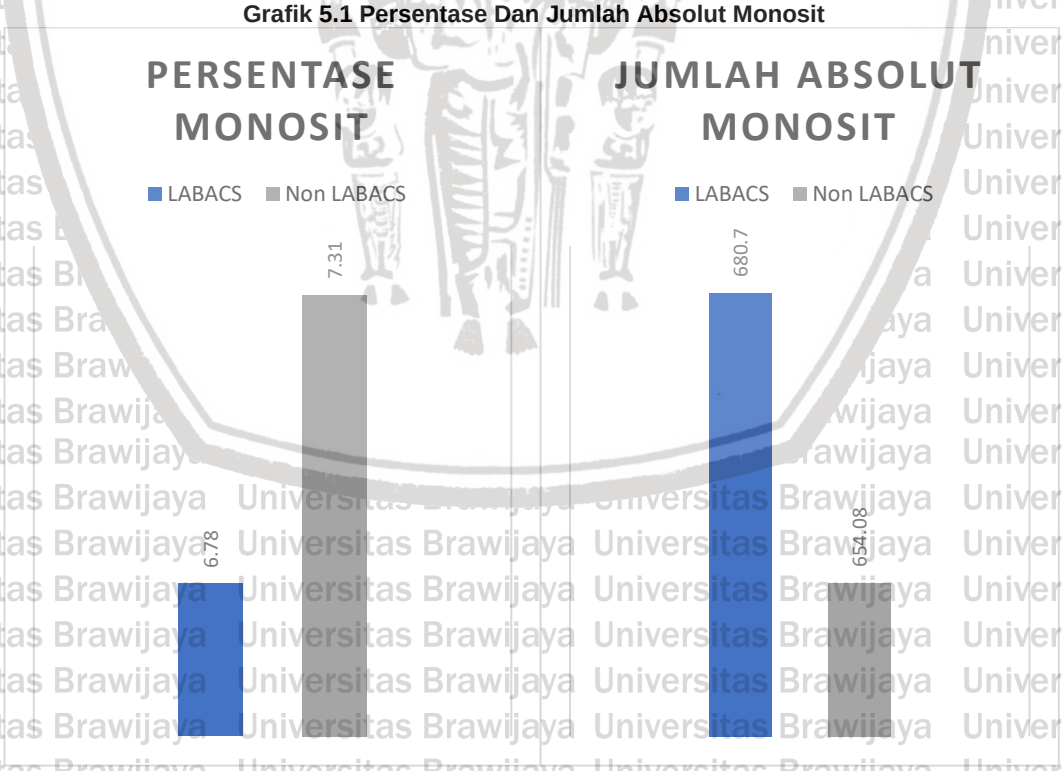
sebaran Limfosit memiliki sebaran non LABACS terdapat nilai normal yang lebih banyak sedangkan pada non LABACS dengan nilai dibawah normal lebih banyak pada LABACS.

5.1.4 Monosit

Tabel 5.4 Persentase, Jumlah Absolut dan Sebaran Monosit

		LABACS (n=17)	Non LABACS (n=17)
Monosit (%) Mean ± SD		6,78 ± 2,49	7,31 ± 2,21
Monosit (/mm³) Mean ± SD		680,07 ± 254,06	654,08 ± 271,11
Sebaran Monosit (%)	Monositosis	11,76 (2)	11,76 (2)
	Range normal	88,24 (15)	82,36 (14)
	Monositopenia	0 (0)	5,88 (1)

Grafik 5.1 Persentase Dan Jumlah Absolut Monosit



Dari tabel 5.4 dapat dilihat bahwa Monosit memiliki rerata persentase yang lebih tinggi pada pasien non-LABACS (7,31 ± 2,21) daripada LABACS (6,78 ± 2,49), sedangkan jumlah absolutnya lebih tinggi pada pasien LABACS (680,07 ± 254,06) dari pada Non LABACS (654,08 ± 271,11). Leukosit memiliki nilai yang lebih tinggi pada pasien non-LABACS (9619,41 ± 2841,64) dibandingkan pada LABACS (9399,41 ± 2699,64). Pada sebaran Monosit didapatkan sebaran LABACS dengan nilai normal yang lebih banyak dari pada non LABACS.

5.2 Analisa Data

Pengolahan dan analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 19.0 for *Windows* dengan tingkat signifikansi atau nilai probabilitas 0,05 (p = 0,05) dan taraf kepercayaan 95% (α=0,05). Langkah langkah uji hipotesis adalah sebagai berikut: Uji normalitas data, Uji homogenitas varian, Uji Independent T-Test.

5.2.1 Uji Normalitas Data

Uji normalitas pada penelitian ini menggunakan tes *Shapiro-wilk, k*arena jumlah sampel pada penelitian ini kurang dari 50. Hasil uji normalitas data terdistribusi normal jika nilai p lebih > 0.05, dan data tidak terdistribusi normal jika nilai p < 0.05. Berikut merupakan hasil uji normalitas data dari tiap variabel :

Tabel 5.4 Uji Normalitas Data Pasien

Variabel	p	Kesimpulan
Eosinofil Absolut (/mm³)	0,200	Data terdistribusi normal
Limfosit Absolut (/mm³)	0,485	Data terdistribusi normal
Monosit Absolut (/mm³)	0,811	Data terdistribusi normal
Eosinofil (%)	0,075	Data terdistribusi normal
Limfosit (%)	0,134	Data terdistribusi normal
Monosit (%)	0,976	Data terdistribusi normal

5.2.2 Uji Homogenitas Data

Uji homogenitas data dilakukan untuk menguji kesamaan varian data. Dapat dikatakan bahwa varian data homogen jika nilai $p > 0.05$ dan data tidak homogen jika nilai $p < 0.05$. Berikut merupakan hasil uji homogenitas dari tiap variabel:

Tabel 5.5 Uji Homogenitas Data

Variabel	p	Kesimpulan
Eosinofil Absolut (/mm³)	0,499	Data homogen
Limfosit Absolut (/mm³)	0,387	Data homogen
Monosit Absolut (/mm³)	0,709	Data homogen
Eosinofil (%)	0,123	Data homogen
Limfosit (%)	0,406	Data homogen
Monosit (%)	0,677	Data homogen

5.2.3 Uji *Independent Samples T-Test*

T-test dilakukan untuk mengetahui apakah ada perbedaan persentase dan jumlah absolut eosinofil, monosit, limfosit, yang signifikan pada pasien PPOK dengan terapi LABACS dan pasien PPOK tanpa terapi LABACS. Syarat lakukan uji Independent T-Test jika data terdistribusi normal, dan varian data homogen. Kriteria pengambilan keputusan uji T-Test adalah jika nilai $p < 0,05$ maka disimpulkan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara pasien dengan terapi non-LABACS dengan pasien yang mendapatkan terapi LABACS. Sebaliknya, jika nilai $p > 0,05$ maka tidak ada perbedaan antara pasien dengan terapi non-LABACS dengan pasien yang mendapatkan terapi LABACS. Berikut merupakan hasil uji T-Test dari tiap variabel:

Tabel 5.6 Hasil *Uji Independent T-Test*

Variabel	LABACS (17)	Non LABACS (17)	*p*
Eosinofil (%)	4,28	3.97	0,892
Limfosit (%)	23,12	24.75	0,775
Monosit (%)	7,31	6,77	0,527
Eosinofil Absolut (/mm³)	350,24	357,14	0,903
Limfosit Absolut (/mm³)	1996,38	2200,70	0,688
Monosit Absolut (/mm³)	680,07	654,08	0,503

Menurut tabel 5.6, Pasien PPOK yang mendapat terapi LABACS memiliki kecenderungan mengalami peningkatan median presentase Eosinofil dan rerata presentase Monosit dibanding pasien yang tidak mendapatkan LABACS. Pada perhitungan presentase Limfosit, pasien LABACS memiliki rerata presentase

limfosit yang lebih rendah dibandingkan pada pasien yang tidak mendapatkan terapi LABACS. Hasil dari median Eosinofil Absolut dan rerata Limfosit Absolut terdapat penurunan pada pasien yang mendapat terapi LABACS dibanding kelompok non LABACS. Namun rata-rata Monosit Absolut pasien yang mendapat terapi LABACS terdapat kecenderungan peningkatan pada kelompok yang mendapat terapi LABACS dimana menandakan bahwa labacs kurang berpengaruh dalam pengobatan PPOK. Dari hasil diatas dapat diartikan bahwa perubahan jumlah Eosinofil dan Limofit menjadi lebih rendah pada pada pasien yang mendapat LABACS namun masih belum menunjukan hasil yang signifikan dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapat terapi LABACS.

BAB 6
PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek pemberian terapi LABACS pada penderita PPOK populasi D terhadap persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfosit dan monosit. Penelitian ini dilakukan dengan melakukan skrining pasien PPOK yang datang ke Rumah Sakit Saiful Anwar dan sesuai dengan kriteria inklusi yaitu laki-laki, usia antara 40-80 tahun, tidak memiliki riwayat eksaserbasi dalam 2 minggu, dan memiliki riwayat perokok atau merokok. Setelah itu dilihat riwayat pengobatan pasien dan rekam medis pasien. Data yang diambil untuk penelitian ini adalah persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfosit dan monosit. Sampel dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang mendapat terapi LABACS dan yang tidak mendapatkan terapi LABACS, masing-masing kelompok berjumlah 17 pasien.

Dari hasil tabel 5.1 didapatkan rata-rata umur pasien PPOK pada kelompok LABACS dan non LABACS 66,5 tahun dan 65,6 tahun, hal ini sesuai dengan prevalensi PPOK pada GOLD 2017 yang menyatakan paling banyak ditemukan pada umur >40 tahun. Hasil uji spirometri menunjukkan FVC pada kelompok LABACS 71,87% dan pada non LABACS 69,82%, hasil FEV1 pada LABACS 47,01% dan non LABACS 45,4%. Sedangkan hasil FEV1/FVC pada kelompok LABACS 51,62% dan non LABACS 51,12%, dari hasil ini dapat dilihat bahwa fungsi paru pada kedua kelompok ini mengalami penurunan dan nilai FEV1/FVC <70% sehingga bisa didiagnosa PPOK. Riwayat merokok pada pasien yang mengikuti penelitian ini dapat dlihat dari jumlah rokok per hari pada kelompok LABACS rata-ratanya 16,3 batang/hari dan pada non LABACS rata-ratanya 19,6

batang/hari. *Pack per year* pada pasien kelompok LABACS 27,6 pak/tahun sedangkan kelompok non LABACS 35,6 pak/tahun, hal ini sesuai dengan faktor resiko PPOK pada GOLD 2017 yaitu riwayat merokok dengan *pack per year* >20 pak/tahun.

Respon inflamasi yang semakin meningkat akan menyebabkan kerusakan sel paru yang semakin banyak (GOLD, 2010). Inflamasi yang terjadi pada PPOK melibatkan sel dan mediator inflamasi yang berinteraksi dengan sel struktural dalam saluran udara dan parenkim paru. Asap rokok atau zat iritan inhalan lain akan mengaktivasi alveolar makrofag yang dapat melepaskan mediator inflamasi salah satunya adalah factor pertumbuhan seperti TNF, IL-1, GM-CSF, G-CSF, dan M-CSF yang merangkan sel progenitor granulostik dan monositik di sumsum tulan guntuk memproduksi sel leukosit dan masuk kedalam aliran darah sebelum mencapai daerah peradangan sehingga dapat mempengaruhi jumlah sel monosit, leukosit dan eosinofil (Guyton, 2007). Pada penelitian ini, belum ditemukan adanya perbedaan reaksi inflamasi yang bermakna bila dilihat dari persentase dan jumlah absolut Eosinofil, Limfosit dan Monosit. Hal ini bisa dilihat dari Eosinofil, Limfosit dan Monosit yang tidak berbeda jauh sehingga menandakan reaksi inflamasi yang tidak berbeda jauh setelah pemberian terapi LABACS maupun non LABACS.

6.1 Eosinofil pada Pasien PPOK

Hasil Analisa data yang menggunakan uji *independent t-test*, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan dan terdapat pada batas normal pada semua variabel. Dan pasien dengan terapi LABACS memiliki nilai yang lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak mendapatkan terapi LABACS. Pada persentase Eosinofil memiliki angka 2,3 (LABACS) dan 3 (non LABACS) (p= 0,903), dan jumlah absolut Eosinofil memiliki nilai 182,39 (LABACS) dan 291,9

(Non LABACS) (p=0, 892). Nilai normal dari Eosinofil 1 – 6 % dan jumlah absolut nya 100 – 500 mg/dl (Curry,2015) Nilai Eosinofil yang diuji memiliki nilai yang masih berada dalam batas normal.

Pada hasil uji Eosinofil dapat dilihat bahwa kelompok LABACS memiliki hasil yang lebih rendah dibandingkan Non LABACS dan masih dalam batas normal. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mohamed (2016) terjadi penurunan eosinophil setelah dilakukan pemberian LABACS. Penurunan eosinophil membuktikan adanya respon imun dalam perbaikan komdisi PPOK. Dan juga pada sebaran Eosinofil ditemukan bahwa kelompok LABACS dan non LABACS terdapat sebaran yang sama.

Untuk mengevaluasi efek ICS pada peradangan COPD, kelompok Kanada menilai 60 pasien PPOK dalam penelitian selama 6 bulan menggunakan LABACS, LABA saja pada biopsi bronkoskopi. Meskipun subjek yang diobati dengan LABACS memiliki pengurangan yang signifikan pada sel CD8 dan makrofag dibandingkan dengan LABA, tidak ada efek pada sel-sel inflamasi ini dengan monoterapi LABA. Selain itu, tidak ada perbedaan dalam jumlah neutrofil dan eosinofil pada kedua kelompok perlakuan. Ini akan menyiratkan dan menegaskan kembali bahwa ICS kurang berpengaruh pada peradangan paru. (Babu, 2014). Pernyataan ini sesuai dengan hasil penelitian ini bahwa jumlah eosinofil pada kelompok yang mendapatkan terapi LABACS memiliki hasil yang tidak signifikan pada kedua kelompok.

Hal ini dalam pengobatan PPOK, bronkodilator seperti LABA memainkan peran kunci untuk meningkatkan fungsi pernapasan, menurunkan gejala, dan mengurangi risiko eksaserbasi. Namun, kortikosteroid inhalasi (ICS), obat kunci

untuk asma bronkial,dan terbatas digunakan dalam pengobatan PPOK. Japanese Respiratory Society merekomendasikan untuk menggunakan ICS untuk pasien PPOK berat, karena penelitian klinis sebelumnya menunjukkan bahwa ICS mengurangi eksaserbasi pada pasien PPOK berat.

Banyak bukti yang menunjukkan bahwa ICS dapat mengurangi frekuensi eksaserbasi, dan ini sangat relevan pada pasien dengan PPOK sedang hingga berat. Selain itu, ada bukti yang menunjukkan bahwa ICS dapat mengurangi tingkat penurunan fungsi paru-paru, meskipun tinjauan klinis dari data yang tersedia akan menunjukkan bahwa kombinasi ICS / LABA mungkin memiliki efek yang lebih besar dibandingkan dengan monoterapi ICS. Demikian juga, efek dari ICS pada peningkatan HRQoL lebih terlihat ketika ICS digunakan dalam kombinasi dengan LABA atau LAMA (Babu, 2014).

6.2 Monosit pada Pasien PPOK

Hasil Analisa data yang menggunakan uji *independent t-test*, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan dan terdapat pada batas normal. Dan pasien dengan terapi LABACS memiliki nilai yang lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak mendapatkan terapi LABACS. Pada persentase persentase Monosit non LABACS dan LABACS yaitu 7,31 dan 6,78 (p=0, 503) sedangkan jumlah absolutnya adalah 654,08 dan 680,07 (p=0,775). Nilai normal dari monosit 2 – 10 % dan jumlah absolut nya 200 – 1000 mg/dl (Curry,2015). Nilai Monosit yang diuji memiliki nilai yang berada dalam batas normal.

Pada pasien PPOK ditemukan migrasi monosit ke protein terkait dengan pertumbuhan yang meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kadar monosit pada orang sehat. Ditemukan juga adanya peningkatan yang signifikan

kadar *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) pada sputum pasien PPOK (Traves, 2002). Perekrutan monosit ke paru-paru merupakan hal penting dalam PPOK. Monosit melepaskan berbagai makromolekul dan produk dengan berat molekul rendah sehingga menimbulkan peradangan dan perbaikan. Sitokin-sitokin yang berbeda, kemokin dan molekul adhesi spesifik monosit diketahui terlibat dalam aktivasi monosit, yang terikat pada endotel yang terstimulasi dan akan mengalami migrasi ke dalam jaringan (Corrigan, 2001). Pada pasien PPOK terdapat kenaikan jumlah monosit dan diduga setelah diberikan LABACS pada pasien PPOK akan terjadi penurunan jumlah monosit sehingga monosit akan berada dalam batas normal.

Walaupun hasil uji Monosit pada pasien LABACS dibandingkan Non LABACS menunjukan hasil yang lebih rendah, namun perbedaan tersebut tidak terlalu signifikan. Dikarenakan terjadinya mekanisme resistensi ICS di COPD adalah pengurangan aktivitas histone deacetylase-2 yang disebabkan oleh merokok dan stres oksidatif. Sejumlah penelitian telah menilai efek dari ICS pada peradangan paru dan sistemik, tetapi gagal menunjukkan efek anti-inflamasi. Baik ICS maupun prednisolon oral menghasilkan perubahan signifikan pada sel atau penanda inflamasi, menunjukkan kurangnya efikasi dalam jangka pendek dan adanya resistensi kortikosteroid (Babu, 2014).

6.3 Limfosit pada Pasien PPOK

Hasil Analisa data yang menggunakan uji *independent t-test*, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan dan terdapat pada batas normal. Dan pasien dengan terapi LABACS memiliki nilai yang lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak mendapatkan terapi LABACS. Pada persentase Limfosit non LABACS dan LABACS yaitu 724,75 dan 23,12 (p=0, 688) sedangkan pada jumlah

absolut nya memiliki nilai Non LABACS dan LABACS yaitu 2200,7 dan 1996,38 (p=0, 527). Nilai normal dari Limfosit 20 – 40 % dan jumlah absolut nya 1000 – 3000 mg/dl (Curry,2015). Dan persentase dan jumlah absolut masih dalam batas normal. Pada hasil uji Limfosit didapatkan nilai yang lebih tinggi pada Non LABACS akan tetapi masih dalam batas normal. sebaran limfosit didapatkan kelompok LABACS terdapat sebaran yang lebih banyak pada nilai yang lebih rendah dari normal atau limfositopenia dengan diikuti nilai penurunan dari 2 sebaran lain yaitu yang berada pada nilai normal dan yang lebih dari normal.

Untuk mengevaluasi efek ICS pada peradangan COPD, kelompok Kanada menilai 60 pasien PPOK dalam penelitian selama 6 bulan menggunakan LABACS, LABA saja pada biopsi bronkoskopi. Meskipun subjek yang diobati dengan LABACS memiliki pengurangan yang signifikan pada sel CD8 dan makrofag dibandingkan dengan LABA, tidak ada efek pada sel-sel inflamasi ini dengan monoterapi LABA. Selain itu, tidak ada perbedaan dalam jumlah neutrofil dan eosinofil pada kedua kelompok perlakuan. Ini akan menyiratkan dan menegaskan kembali bahwa ICS kurang berpengaruh pada peradangan paru. (Babu, 2014). Hal ini tidak sesuai dengan penelitian ini karena limfosit yang mendapatkan terapi LABACS tidak lebih baik apabila dibandingkan dengan monoterapi LABA.

Mekanisme resistensi ICS di COPD adalah pengurangan aktivitas histone deacetylase-2 yang disebabkan oleh merokok dan stres oksidatif. Sejumlah penelitian telah menilai efek dari ICS pada peradangan paru dan sistemik, tetapi gagal menunjukkan efek anti-inflamasi. Baik ICS maupun prednisolon oral menghasilkan perubahan signifikan pada sel atau penanda inflamasi,

menunjukkan kurangnya efikasi dalam jangka pendek dan adanya resistensi kortikosteroid (Babu, 2014).

6.4 Keterbatasan penelitian

Keterbatasan yang terdapat dalam penelitian ini adalah sampel hanya diambil dari darah, sebaiknya digunakan sampel dari sputum karena lebih akurat pada saluran napas. Tidak diketahui efek samping dari LABACS pada penderita. Oleh karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut untuk meneliti keefektifan dari terapi LABACS pada pasien PPOK.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Tidak didapatkan perbedaan persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfosit dan monosit antara pasien PPOK populasi D yang diterapi LABACS dengan pasien PPOK yang tidak mendapatkan terapi LABACS.
2. Persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfosit dan monosit pada penderita PPOK populasi D yang mendapatkan terapi LABACS masih dalam batas normal
3. Persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfosit dan monosit pada penderita PPOK populasi D yang tidak mendapatkan terapi LABACS masih dalam batas normal

7.2 Saran

- LABACS efektif untuk memperbaiki fungsi paru dan tidak berpengaruh pada persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfosit dan monosit sehingga untuk pengobatannya tidak perlu mengacu pada persentase dan jumlah absolut eosinofil, limfosit dan monosit

DAFTAR PUSTAKA

Ahmad. 2011. Limfosit-Pengertian, Fungsi, Implikasi Klinis. Diunduh dari: https://mediskus.com/dasar/limfosit

Am J Respir Cell Mol Biol. 2017. Genetic Association and Risk Scores in a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Meta-analysis of 16,707 Subjects. Diunduh dari: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28170284

Amin, Muhammad 2012 LABACS provide A Simple Convenient And Effective COPD Therapy. Diunduh dari : https://www.scribd.com/document/359303929/ipi18337

Babu, KS and Kastelik, JA and Morjaria, JB, 2014. Inhaled Corticosteroid in chronic obstructive pulmonary disease: pro–con perspective. Diunduh dari : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pmc/articles/ PMC4137821/

Bafadel, M and Pavord, ID and Russel, REK . 2014. Eosinophils in COPD: just another biomarker?. Diunduh dari : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28601554

Bigger, Alana. 2017. Am I at Risk for COPD?. Diunduh dari : https://www.healthline.com/health/copd/risk-factors

Cave AC, Hurst MM. 2011. The Use of Long Acting B2-Agonist alone or in combination with inhaled corticosteroid, in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) a Risk Benefit Analysis. Pharmacologies and Therapeutics 130:114-143.

Corrigan CJ, Kay AB: *The roles of inflammatory cells in the pathogenesis of asthma and of chronic obstructive pulmonary disease.* Am Rev Respir Dis 1991, *143:*1165–1168.

Deborah, Leader. 2017. COPD Pathophysiology and How The Lungs Work. Diunduh dari: https://www.verywell.com/copd-pathophysiology-914745

Drummond, M Bradley and Dasenrook, EC and Pitz, MW and Murphy, DJ and Fan, E. 2009. Inhaled Corticosteroid in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease : A Systemic Review and Meta Analysis. JAMA 300: 2407-2416.

Fernandes, Frederico Leon Arrabal. 2016. Eosinophils in COPD : why should I care?. Diunduh dari : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5063436/

Gavin, CD and Singh, R and Barker, BL and Gupta V and Geroge, L and Webb, JA and et al. 2017. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load. Diunduh dari : https://respiratoryresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-017-0570-5

GOLD, 2015. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Diunduh dari: http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf

GOLD, 2017. Pocket Guide - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Diunduh dari: https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/

J Bras Pneumol. 2016. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. Diunduh dari: http://erj.ersjournals.com/content/45/2/525

Karen, Marzlin. 2008. Ventilation, Perfusin, and Diffusion. Diunduh dari: http://wiki.ggc.usg.edu/images/a/a5/Ventilation-Perfusion-Diffussion-and-More.pdf

Kane, Vincent. 2014. Monosit. Diunduh dari : http://www.kerjanya.net/faq/4809-monosit.html

Lancet. 1996. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Diunduh dari: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8888163

Lydia, Winnicka. 2016. Improved COPD Control With Combination LABA/CS Using Small Volume Nebulized Delivery. Diunduh dari: https://www.researchgate.net/publication/309223366_Improved_COPD_Control_With_Combination_LABACS_Using_Small_Volume_Nebulized_Delivery

Mac Ready. 2011. Add-on Therapy Improves Outcome in Severe Asthma. Diunduh dari : https://www.medscape.com/viewarticle/742167

Marcin, Judith. 2016. What is the pathophysiology of COPD? Journal of healthline. Diunduh dari: healthline.com/health/copd/pathophysiology

NCBI. 2017. Risk Factors of COPD. National Heart, Lung, and Blood Institute. Diunduh dari: https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/copd/atrisk

Nicholas, Gross. LABA vs LABA-ICS for COPD. 2013. Diunduh dari: https://www.medscape.com/viewarticle/868381

PDPI. 2003. Asma, Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. Diunduh dari: http://www.klikpdpi.com/konsensus/asma/asma.html

PDPI. 2003. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. Diunduh dari: http://klikpdpi.com/konsensus/konsensus-ppok/ppok.pdf

Pieter S Hiemstra. 2013. Altered Macrophage Function in Chronic Obstructive Pumonary Disease. Diunduh dari: https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201305-123AW

Pietrangelo, Ann. 2017. Everything You Need to Know About Asthma-COPD Overlap Syndrome. Diunduh dari: www.healthline.com/health/asthma/asthma-copd-overlap-syndrome

Regional COPD Working Group. 2003. COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. US National Library of Medicine National Institutes of Health.

Saha, Shironjit. 2006. Eosinophilic Airway Inflammation in COPD. International Journal of COPD. Diunduh dari: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2706606/

Salynn Boyles. 2017. Diunduh dari: https://www.medpagetoday.com/mastery-of-medicine/pulmonology-mastery-in-copd/67854

Shibata Y. 2016. Role of ICS/LABA on COPD treatment. Japan. Diunduh dari: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27254954

Traves SL, Culpitt SV, Russell RE, Barnes PJ, Donnelly LE: Increased levels of the chemokines GROalpha and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. Thorax 2002, 57:590–595.

WHO. 2015. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Diunduh dari: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/

Yeon Mok Oh. 2017. Tuberc Respir Dis (Seoul). Diunduh dari : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5256351/