

Peningkatan Persentase Makrofag dan Neutrofil pada Sputum Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Berhubungan dengan Tingginya Skor *COPD Assessment Test* (CAT)

Oka Wijaya*, Teguh Rahayu Sartono*, Susanthi Djajalaksana*, Asri Maharani**

* Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

** Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

Abstrak

Latar belakang: Penyakit paru obstruktif kronik adalah penyakit paru yang progresif dan destruktif yang mengenai hampir 4,8 juta penduduk di Indonesia. Abnormalitas yang terjadi pada PPOK disebabkan karena respons inflamasi dalam jangka waktu yang lama, ketidakseimbangan enzim proteinase dan antiproteinase serta meningkatnya stres oksidatif pada jalan napas. Inflamasi yang terjadi pada jalan napas dapat mempercepat laju penurunan fungsi paru dan mengganggu kualitas hidup penderita PPOK. Studi yang dilakukan bertujuan untuk menghitung persentase jumlah makrofag dan neutrofil pada sputum sebagai sel inflamasi jalan napas serta hubungan antara persentase makrofag dan neutrofil sputum, fungsi paru dan skor CAT penderita PPOK.

Metode: Pada studi cross sectional ini sampel sputum diambil dari 40 pasien PPOK yang terbagi dalam 5 kelompok studi; PPOK stabil stadium I, II, III, IV dan PPOK eksaserbasi akut. Hitung jenis sel makrofag dan neutrofil dilakukan dengan membuat sediaan hapus. Spirometri dilakukan pada semua subyek penelitian dan kuesioner CAT dijawab sesuai kondisi pasien.

Hasil: Peningkatan persentase makrofag dan neutrofil pada sputum penderita PPOK berhubungan dengan stadium penyakit ($p=0,000$ dan $p=0,048$), rendahnya VEP_1 ($p=0,000$ and $p=0,029$) dan tingginya skor CAT ($p=0,000$ and $p=0,260$).

Kesimpulan: Status kesehatan seorang penderita PPOK dipengaruhi oleh persentase hitung jenis makrofag dan neutrofil pada sputum serta fungsi parunya. (*J Respir Indo. 2012; 32:240-9*)

Kata kunci: Makrofag dan neutrofil sputum, VEP_1 , skor CAT, PPOK.

Correlation of Sputum Macrophage and Neutrophil with *COPD Assessment Test* (CAT)

Abstract

Introduction: The abnormality of COPD is caused by longstanding inflammatory response, imbalance of proteinases and antiproteinases and increased oxidative stress in the airway. Increased airway inflammation will accelerate the decline in lung function and impair quality of life. This study aims to determine the level of sputum macrophage and neutrophil and their correlation with lung function and quality of life.

Methods: In this cross sectional study, sputum samples were obtained from 40 COPD patients that we divided into 5 groups, stable COPD patient stage I, II, III, IV and COPD acute exacerbation patient. Different cell count for macrophage and neutrophil were measured. All subjects had to perform spirometry and complete CAT questionnaire.

Result: Increased percentage of sputum macrophage and neutrophil count in subjects were associated with stage of the disease ($p=0.000$ for macrophage and $p=0.048$ for neutrophil), low FEV_1 ($p=0.000$ and $p=0.029$) and high CAT score ($p=0.000$ and $p=0.260$)

Conclusion: Quality of life of COPD patient is correlated with sputum macrophage, neutrophil and lung function. (*J Respir Indo. 2012; 32:240-9*)

Keywords: Sputum macrophage, sputum neutrophil, FEV_1 , CAT score, COPD.

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) menduduki peringkat keempat tertinggi di dunia sebagai penyebab mortalitas dan morbiditas. Sekitar 9-10% dewasa di atas 40 tahun terdiagnosis PPOK. Jika tidak ditatalaksana dengan baik maka WHO memprediksi bahwa di tahun 2020 nanti PPOK naik menjadi peringkat ketiga penyebab kematian akibat rokok

setelah penyakit kardiovaskuler dan kanker.¹ Rokok adalah salah satu faktor risiko yang menyebabkan PPOK. Meskipun masih banyak faktor risiko yang lain seperti debu, bahan kimia, polusi udara, genetik serta riwayat infeksi saluran napas sebelumnya, namun rokok dianggap yang terpenting, oleh karena itu salah satu manajemen penatalaksanaan PPOK adalah

program berhenti merokok. Meski demikian masih banyak kasus PPOK yang masih *underdiagnose* dan *under-treatment*.¹

Penyakit paru obstruktif kronik adalah suatu penyakit inflamasi yang bukan hanya mengenai jalan napas tetapi juga berefek sistemik, oleh karena itu pengaruh PPOK terhadap kualitas hidup pasien sangat besar. Secara definisi, PPOK adalah suatu penyakit yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan adanya hambatan aliran udara pada jalan napas yang tidak sepenuhnya reversibel bahkan cenderung progresif, disebabkan karena respons inflamasi abnormal jalan napas terhadap partikel atau gas beracun. Penyakit paru obstruktif kronik juga mempunyai efek ekstrapulmonal yang makin menambah beratnya penyakit. Karakteristik hambatan jalan napas yang terjadi pada PPOK biasanya mengenai jalan napas yang kecil dan disertai destruksi parenkim paru. Derajat kelainan ini berbeda pada setiap individu.²

Kerusakan jaringan di jalan napas yang terjadi pada PPOK tidak lepas dari proses inflamasi yang terjadi. Infiltrasi neutrofil, makrofag, limfosit dan eosinofil ke jalan napas meningkat pada penderita PPOK.¹ Bukti bahwa PPOK memiliki efek sistemik adalah dengan meningkatnya mediator proinflamasi seperti *C-Reactive Protein* (CRP) dan fibrinogen pada serum penderita.³ Pengukuran kadar neutrofil, makrofag, limfosit dan eosinofil pada sputum penderita PPOK mampu merefleksikan derajat inflamasi, derajat obstruksi jalan napas, respons pengobatan yang diberikan serta kualitas hidup penderita PPOK.⁴

Penyakit paru obstruktif kronik adalah penyakit yang progresif, destruktif dan debilitatif. Fungsi paru akan menurun dengan cepat apabila PPOK tidak dikontrol dengan baik dan terlebih pasien tersebut kerap kali mengalami eksaserbasi. Proses inflamasi yang terjadi secara terus menerus akan menyebabkan kerusakan jalan napas yang lebih berat. Derajat inflamasi jalan napas berkorelasi dengan beratnya obstruksi yang ada, oleh karena itu pengukuran jumlah sel inflamasi di jalan napas diharapkan mampu menggambarkan derajat obstruksi jalan napas. Pengukuran sel inflamasi jalan napas dapat dilakukan dengan pemeriksaan hitung jenis sel pada sputum.³

Pengambilan spesimen sputum dapat dilakukan baik secara spontan atau induksi nebulisasi dengan menggunakan larutan hipertonik.⁵

Spirometri adalah alat yang dapat dipakai untuk menilai fungsi paru. Spirometri membantu kita menegakkan diagnosis, menilai progresivitas serta melihat efektivitas pengobatan yang sudah diberikan. Hambatan jalan napas yang ada dapat dilihat dari hasil pengukuran volume ekspirasi paksa detik 1 (VEP₁) dan kapasitas vital paksa (KVP). Seseorang dikatakan menderita PPOK kalau perbandingan antara VEP₁/KVP < 70% dan VEP₁ ≤ 80%. Derajat PPOK dibagi menjadi 4 stadium menurut GOLD berdasarkan VEP detik pertama. Semakin berat derajat PPOK menurut GOLD semakin rendah nilai VEP detik pertamanya.²

Penurunan fungsi paru akan menyebabkan penurunan status kesehatan dan kualitas hidup penderita PPOK.⁶ Pasien PPOK akan mengalami kesulitan untuk melaksanakan kegiatan hariannya, tidak mampu untuk melakukan apa yang dikehendaki, bahkan dapat menjadi seorang yang *invalid*, yang hanya berbaring saja tak berdaya di tempat tidur. Status kesehatan penderita PPOK dapat diukur dengan berbagai kuesioner seperti *St. George Respiratory Questionnaire* (SGRQ), *Medical Research Councils* (MRC) ataupun *COPD Assessment Test* (CAT). Kuesioner biasanya digunakan untuk mengetahui lebih jauh lagi gejala yang masih dirasakan oleh pasien yang kadang tidak terungkap saat wawancara. Pemeriksaan kuesioner juga mampu membina hubungan yang lebih baik antara praktisi kesehatan dan pasien.⁷

Saat ini, skor CAT dan skor mMRC telah ditetapkan sebagai kuesioner untuk menilai berat ringannya gejala PPOK yang dirasakan penderita. Skor CAT dan mMRC bersama klasifikasi PPOK berdasarkan hasil spirometri serta riwayat frekuensi eksaserbasi pertahun, dipakai untuk mengklasifikasikan penderita PPOK.⁸

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah ada hubungannya antara jumlah makrofag dan neutrofil pada sputum penderita PPOK stabil dengan stadium penyakit dan fungsi parunya, dalam hal ini VEP₁, apakah ada perbedaan jumlah makrofag dan neutrofil pada sputum penderita PPOK stabil dan

eksaserbasi akut serta apakah ada hubungan antara jumlah makrofag dan neutrofil pada sputum penderita PPOK stabil dengan skor CAT yang merefleksikan status kesehatan penderita.

METODE

Desain penelitian dilakukan secara *observational cross sectional*. Penelitian dilakukan secara in vivo pada penderita PPOK stabil derajat I (ringan), II (sedang), III (berat), IV (sangat berat) dan penderita PPOK dalam keadaan eksaserbasi akut.

Subjek yang memenuhi kriteria inklusi diambil dari pasien PPOK stabil yang kontrol di poli paru rawat jalan RS. Saiful Anwar dan bangsal perawatan RS. Saiful Anwar untuk penderita PPOK yang mengalami eksaserbasi akut. Kriteria Anthonisen, dipakai untuk membedakan penderita yang stabil dan eksaserbasi akut. Setiap subjek yang telah menyetujui ikut dalam penelitian, dicatat data dasar klinisnya seperti usia, jenis kelamin, BMI, riwayat pendidikan, riwayat merokok, foto toraks dan hasil spirometri. Kuesioner CAT yang diambil dari CAT, *healthcare professional user guide*, diisi oleh subjek sesuai dengan keadaan klinisnya untuk mendapatkan nilai/skor CAT yang merefleksikan status kesehatan penderita PPOK.

Sputum diperoleh dengan teknik pengumpulan secara spontan ataupun induksi dengan menggunakan larutan NaCl 3% bagi mereka yang tidak bisa mengeluarkannya secara spontan. Induksi sputum menggunakan pedoman yang dikeluarkan oleh ERS 2002, inhalasi NaCl 3% yang dilakukan didahului oleh terapi prebronkodilator untuk mencegah terjadinya bronkospasme. Inhalasi NaCl 3% dilakukan dengan menggunakan *Omron Jet Nebulizer*, diulang setiap 5 menit atau sampai volume spesimen sputum terpenuhi 3-5 ml. Sputum yang berhasil didapat lalu dikirim ke laboratorium mikrobiologi dalam waktu 2 jam untuk diolah dan dibuat sediaan hapusnya. Sputum yang terkumpul dipisahkan dari kontaminasi saliva dengan menggunakan *disposable forceps*, lalu dicampurkan dengan larutan *dithiothreitol* 0,1% dengan perbandingan 1:1, lalu di-vortex selama 15 menit dan disentrifugasi dengan 2000 rpm selama 10 menit, supernatan

dibuang, sisa *cell pellet* dicampurkan lagi dengan media RPMI dengan perbandingan 4:1, lalu disentrifugasi dengan 1500 rpm selama 10 menit, supernatan dibuang dan sisa *cell pellet* yang ada dicampur dengan larutan PBS 200µl. Diambil sekitar 10 µl lalu dibuat sediaan di atas *object glass* yang bersih dan diwarnai dengan Giemsa. *Slide* diperiksa hitung jenis selnya menggunakan mikroskop binokuler dan *cell counter* oleh seorang analis laboratorium sehingga didapati persentase neutrofil dan makrofag.

Statistik deskriptif untuk mendapatkan sebaran variabel umur, jenis kelamin, riwayat merokok, durasi merokok, hasil spirometri (VEP₁ dan rasio VEP₁/KVP), klasifikasi derajat PPOK, jumlah makrofag dan neutrofil, baik saat stabil ataupun saat eksaserbasi serta skor CAT. Analisis data statistik dengan menggunakan jalur regresi (analisa jalur) dan SPSS 16.0 untuk melihat hubungan antara jumlah makrofag dan neutrofil dengan stadium PPOK dan skor CAT serta melihat perbedaan jumlah makrofag dan neutrofil pada sputum penderita PPOK stabil dan eksaserbasi akut.

HASIL

Karakteristik dan data variabel subjek penelitian

Dari 40 subjek penelitian yang diikutsertakan pada penelitian ini, 38 orang berjenis kelamin laki-laki. Dua subjek berjenis kelamin perempuan ada di kelompok PPOK stabil stadium I dan PPOK eksaserbasi akut. Rerata usia subjek penelitian ini adalah 63,5 tahun, dengan rentang usia termuda 42 tahun dan rentang usia tertua 84 tahun. Pendidikan terakhir subjek penelitian cukup bervariasi, dari Sekolah Dasar (SD) hingga Sarjana (tabel 1).

Rerata indeks massa tubuh (IMT) pada kelompok PPOK stabil stadium I, II, III dan IV berturut-turut adalah 25,625 ± 4,279 kg/m², 24,912 ± 1,920 kg/m², 21,575 ± 3,369 kg/m², 19,1625 ± 3,653 kg/m², sementara pada kelompok PPOK eksaserbasi akut sebesar 19,912 ± 3,201 kg/m². Sebagian besar subjek penelitian adalah perokok aktif dengan rata-rata jumlah *pack-years* sebesar 10,214 ± 10,431 untuk kelompok PPOK stabil stadium I, 8 ± 5,25 untuk PPOK stabil stadium II, 10,250 ± 8,80 untuk PPOK stabil stadium III,

21,750 ± 17,910 untuk PPOK stabil stadium IV, dan 37,500 ± 25,202 untuk kelompok PPOK eksaserbasi akut. Terlihat bahwa semakin tinggi stadium PPOK, semakin rendah IMT-nya dan semakin banyak riwayat merokoknya yang dihitung dalam *pack-years*.

Nilai VEP₁ didapati dengan melakukan spirometri postbronkodilator dengan menggunakan inhalasi b2 agonis kerja singkat sebanyak 400 µg. Uji faal paru dilakukan 10-15 menit setelah penggunaan bronkodilator tadi. Nilai KVP dicatat dan rasio VEP₁/KVP juga diperhitungkan untuk analisis data di tiap kelompok studi. Kuesioner CAT hanya diberikan bagi kelompok PPOK yang stabil.

Rasio VEP₁/KVP dipakai sebagai acuan atau dasar diagnostik PPOK, yaitu apabila nilainya < 0,70 atau 70%, sedangkan nilai VEP₁ dipakai sebagai acuan klasifikasi pasien PPOK yang stabil. Rerata rasio VEP₁/KVP pada kelompok PPOK stabil stadium I, II, III dan IV berturut-turut adalah 67,125 ± 6,577%, 67,625 ± 3,350%, 61,075 ± 5,080%, 50,887 ± 7,194%, sementara

pada kelompok PPOK eksaserbasi akut sebesar 61,125 ± 7,434%. Sementara itu, rerata nilai VEP₁ pada kelompok PPOK stabil stadium I, II, III dan IV serta kelompok PPOK eksaserbasi akut sebesar 2,266 ± 0,379 L, 1,455 ± 0,277 L, 1,051 ± 0,184 L, 0,567 ± 0,201 L dan 0,536 ± 0,296 L.

Dari kelima kelompok subjek penelitian, rata-rata hasil hitung jenis sel makrofag pada sputum kelompok PPOK stabil stadium I, II, III, IV dan PPOK eksaserbasi akut adalah 16,250 ± 4,621%, 24,750 ± 3,955%, 44,0 ± 1,690%, 44,0 ± 4,898% dan 52,875 ± 2,695%, sedangkan hasil hitung jenis netrofilnya adalah 35,875 ± 8,219%, 36,125 ± 4,611%, 36,5 ± 4,035%, 36,625 ± 6,323% dan 37,625 ± 4,172%.

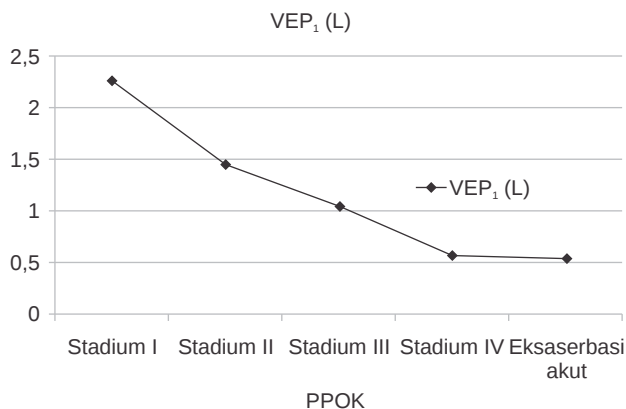
Skor CAT diukur dengan meminta subjek penelitian mengisi sendiri kuesioner yang diberikan. Bagi subjek yang tidak mampu mengisinya sendiri, keluarga subjek ataupun peneliti membantu mengisinya sesuai jawaban dari subjek. Rerata skor CAT pada pasien PPOK stabil stadium I, II, III dan IV adalah berturut-turut 2,125 ± 0,834, 7,375 ± 3,204, 15,5 ± 3,89

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

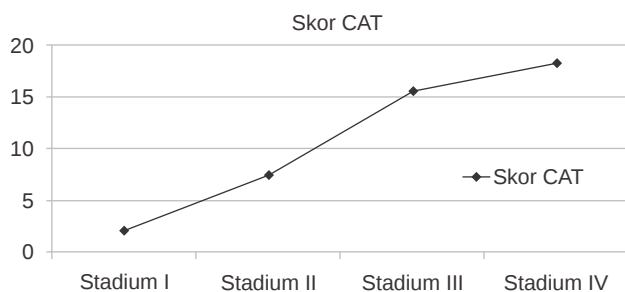
Karakteristik	PPOK stadium I	PPOK stadium II	PPOK stadium III	PPOK stadium IV	PPOK eksaserbasi akut
Umur	54,250 ± 6,819	61,000 ± 7,445	66,500 ± 6,000	66,625 ± 7,927	69,125 ± 13,032
IMT	25,625 ± 4,279	24,912 ± 1,920	21,575 ± 3,369	19,162 ± 3,653	19,912 ± 3,201
Pendidikan					
SD	1	-	-	3	5
SMP	1	1	1	1	-
SMA	2	2	5	2	2
D3	1	1	-	1	-
S1	3	4	2	1	1
Pekerjaan					
Pensiun	2	5	7	3	3
PNS	5	-	-	-	1
Swasta	-	3	1	2	1
Petani	-	-	-	2	2
Supir	-	-	-	1	-
Buruh	-	-	-	-	1
Tak kerja	1	-	-	-	-
<i>Pack-years</i>	10,214 ± 10,431	8,000 ± 5,250	10,250 ± 8,800	21,750 ± 17,910	37,500 ± 25,202

Tabel 2. Data variabel subjek penelitian

Karakteristik	PPOK stadium I	PPOK stadium II	PPOK stadium III	PPOK stadium IV	PPOK eksaserbasi akut
VEP ₁ (L)	2,266 ± 0,379	1,455 ± 0,277	1,051 ± 0,184	0,567 ± 0,201	0,536 ± 0,296
VEP ₁ /KVP (%)	67,125 ± 6,577	67,625 ± 3,350	61,075 ± 5,080	50,887 ± 7,914	61,125 ± 7,434
Makrofag (%)	16,250 ± 4,621	24,750 ± 3,955	44,0 ± 1,690	44,0 ± 4,898	52,875 ± 2,695
Neutrofil (%)	35,875 ± 8,219	36,125 ± 4,611	36,5 ± 4,035	36,625 ± 6,323	37,625 ± 4,172
Skor CAT	2,125 ± 0,834	7,375 ± 3,204	15,5 ± 3,89	18,25 ± 4,682	-



Gambar 1. Rerata VEP₁ pada stadium PPOK dan eksaserbasi akut

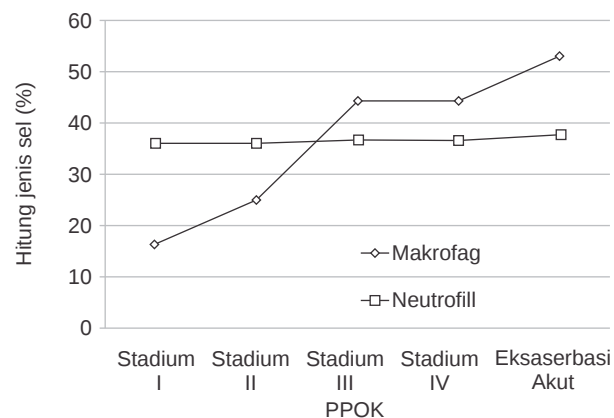


Gambar 2. Skor CAT pada stadium PPOK stabil

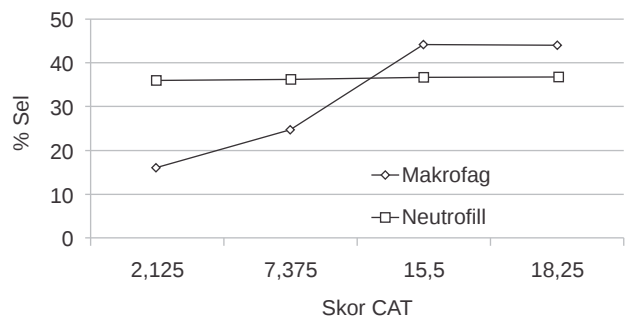
dan $18,25 \pm 4,682$. Gambar 4 menunjukkan bahwa semakin tinggi persentase jumlah makrofag dan neutrofil pada sputum penderita PPOK, maka semakin tinggi pula skor CAT-nya.

Penelitian ini menggunakan variabel numerik dengan 1 faktor yang ingin diketahui yaitu perbedaan dari VEP₁ pada setiap kelompok stadium PPOK yang berbeda. Nilai VEP₁ yang diperiksa pada setiap kelompok PPOK kemudian diolah dan dianalisis untuk mengetahui adanya perbedaan pengaruh dan berat stadium PPOK terhadap VEP₁. Tabel 4 di bawah adalah hasil uji ANOVA dari VEP₁ pada setiap stadium PPOK. Berdasarkan hasil dari analisis ragam pada tabel di atas, menunjukkan signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,005$), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan VEP₁ terhadap setiap stadium PPOK.

Dari hasil uji ANOVA terhadap hitung jenis neutrofil, ternyata didapati signifikansinya sebesar 0,978. Ini berarti memang ada perbedaan jumlah neutrofil pada setiap stadium PPOK tetapi tidak



Gambar 3. Persentase makrofag dan neutrofil dengan stadium PPOK persentase makrofag dan neutrofil dengan stadium PPOK



Gambar 4. Persentase makrofag dan neutrofil serta skor CAT

signifikan. Sementara hasil uji Kruskal Wallis dari makrofag, ternyata terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,000$) antara jumlah makrofag dari tiap stadium PPOK.

Analisis jalur dipakai untuk mengetahui apakah ada hubungan atau pengaruh yang signifikan dari

Tabel 4. Uji statistik variabel pada stadium PPOK

Parameter		Sum of Squares	df	Mean Square	F	sig
VEP ₁ *	Between Groups	15,723	4	3,931	51,942	0,00
	Within Groups	1,649	35	0,076		
	Total	18,371	39			
Neutrofil*	Between Groups	14,400	4	3,600	0,111	0,978
	Within Groups	1137,50	35	32,500		
	Total	1151,90	39			
Makrofog**	Chi Square	34,527	4			0,000

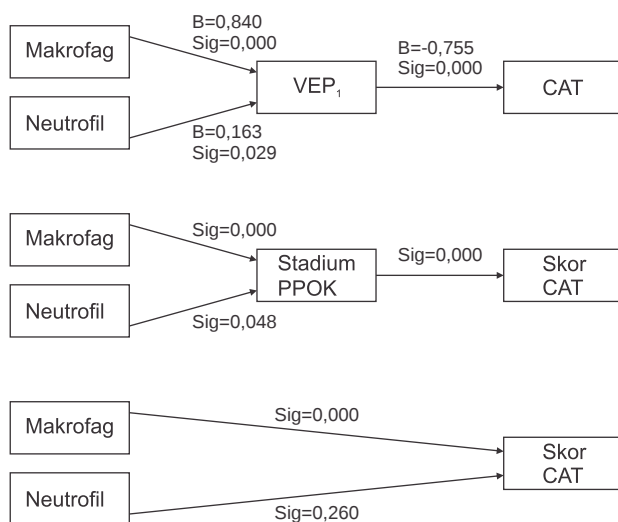
* Uji Anova

** Uji Kruskal Wallis

berbagai variabel yang ada. Sesuai dengan hasil analisis jalur yang telah dilakukan, maka didapatkan bahwa ada pengaruh langsung yang signifikan ($p=0,000$) dari hitung jenis makrofag terhadap VEP_1 sebesar $-0,840$ dengan nilai koefisien negatif yang berarti bahwa semakin besar hitung jenis makrofag maka akan menyebabkan VEP_1 semakin rendah, demikian pula sebaliknya. Hitung jenis neutrofil juga berpengaruh langsung terhadap VEP_1 secara signifikan sebesar $-0,163$ ($p=0,029$) dengan nilai koefisien yang negatif, yang berarti bahwa semakin besar hitung jenis sel neutrofil akan menyebabkan VEP_1 semakin rendah, begitu juga sebaliknya. Nilai VEP_1 juga memiliki pengaruh langsung yang signifikan ($p=0,000$) terhadap skor CAT sebesar $-0,319$.

Hitung jenis makrofag dan neutrofil dapat berpengaruh pada stadium PPOK. Semakin besar hasil hitung jenis makrofag dan neutrofil, semakin tinggi stadium PPOK ($p=0,000$ untuk makrofag dan $p=0,048$ untuk neutrofil). Stadium PPOK juga berpengaruh secara signifikan terhadap skor CAT dengan $p=0,000$ yang artinya bahwa semakin tinggi stadium PPOK atau semakin berat derajat PPOK, semakin tinggi skor CAT-nya. Terhadap skor CAT, ternyata hitung jenis makrofag dan neutrofil juga memiliki pengaruhnya dengan signifikansi untuk makrofag sebesar $p=0,000$ dan untuk neutrofil sebesar $p=0,260$.

Dari hasil uji Kruskal Wallis yang telah dilakukan



Gambar 5. Analisis jalur

Tabel 5. Signifikansi hitung jenis makrofag dan neutrofil pada PPOK stabil dan eksaserbasi akut

	Sig.makrofag	Sig. neutrofil
Uji ANOVA / Kruskal - Wallis	0,000	0,98

untuk melihat perbedaan hitung jenis makrofag pada stadium PPOK stabil dan eksaserbasi akut, didapatkan bahwa hitung jenis makrofag pada sputum penderita PPOK stabil ternyata berbeda secara bermakna dengan penderita PPOK eksaserbasi akut dengan signifikansi sebesar $p=0,000$ dimana pada penderita PPOK eksaserbasi jumlahnya lebih tinggi. Sementara dari hasil uji ANOVA yang dilakukan untuk menilai perbedaan jumlah neutrofil, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang tidak signifikan antara PPOK stabil dan eksaserbasi akut dengan nilai signifikansi sebesar $p=0,978$.

PEMBAHASAN

Subjek yang ada pada penelitian ini kebanyakan berjenis kelamin laki-laki, yaitu sebesar 95%, sisanya adalah perempuan. Meskipun rokok bukanlah satu-satunya faktor risiko yang menyebabkan terjadinya PPOK, tetapi rokok dianggap sebagai faktor risiko terpenting yang menyebabkan PPOK. Kecenderungan merokok pada laki-laki masih jauh lebih tinggi dibanding pada perempuan. Berdasarkan survei sosial ekonomi nasional (SUSENAS) tahun 2001, didapatkan 54,5% penduduk laki-laki dan 1,2% penduduk perempuan di Indonesia adalah perokok aktif. Walaupun tidak semua perokok akan berkembang menjadi PPOK, tetapi sebanyak 20-25% perokok akan berisiko menderita PPOK. Sekitar 92% dari perokok menyatakan kebiasaannya untuk merokok di dalam rumah ketika berkumpul bersama anggota keluarga lainnya. Hal ini dapat menerangkan bahwa meskipun mereka yang tidak pernah merokok secara aktif dapat menderita PPOK akibat *environmental tobacco smoke (ETS)*.⁹

Semakin banyak jumlah rokok yang dihisap (*pack-years*), semakin tinggi pula stadium PPOK-nya dan semakin rendah nilai VEP_1 -nya.⁹ Ini terjadi karena hubungan antara rokok dan PPOK adalah hubungan yang sifatnya *dose response*, yaitu lebih lama dan lebih

banyak kebiasaan merokok tersebut maka risiko penyakit yang ditimbulkan juga semakin besar. Pada penelitian ini rata-rata *pack-years* kelompok PPOK stadium I adalah sebesar $10,214 \pm 10,431$, sementara kelompok PPOK stadium IV sebesar $37,5 \pm 25,202$. Nilai *pack-years* diperoleh dari perhitungan jumlah batang rokok yang dihisap per hari dibagi 20, hasilnya dikalikan dengan lama pasien merokok dalam tahun. Indeks Brinkmann juga sering dipakai untuk mengklasifikasikan seorang perokok tergolong yang ringan, sedang atau berat, namun pada studi ini, kami tidak menggunakannya.⁹

Faktor sosial ekonomi juga merupakan salah satu faktor risiko yang berperan untuk terjadinya PPOK di samping merokok. Masyarakat golongan sosial ekonomi rendah dengan tingkat pendidikan yang kurang cenderung untuk merokok akibat ketidaktahuan mereka akan bahaya kesehatan akibat merokok. Pada penelitian ini, subjek dengan pendidikan tertinggi sekolah dasar banyak dijumpai pada kelompok PPOK stadium IV dan yang mengalami eksaserbasi akut.⁹

Indeks massa tubuh (IMT) sebagai salah satu parameter yang digunakan WHO untuk menilai apakah seseorang termasuk dalam kelompok *underweight* (IMT < 18,5), normal (IMT 18,5-24,9), *overweight* (IMT 25-29,9) dan obesitas (IMT > 30) juga diukur pada subjek penelitian ini. Rata-rata IMT pada semua kelompok penelitian masih dalam batas normal, meskipun ada kecenderungan bahwa semakin tinggi derajat PPOK, IMT-nya semakin rendah. Studi yang dilakukan oleh Infianto, 2011, terhadap perokok sehat dengan perokok emfisema ternyata terjadi penurunan IMT pada kelompok perokok dengan emfisema. Seperti yang kita ketahui bahwa PPOK adalah penyakit sistemik yang dapat menimbulkan terjadinya efek kaheksia. Konsumsi energi yang berlebihan terutama untuk mensuplai otot-otot bantu pernapasan menjadi salah satu alasan kenapa pasien PPOK banyak yang mengalami kaheksia, di samping karena asupan makanannya yang juga kurang. Peningkatan mediator-mediator inflamasi sistemik seperti TNF α , dan ROS serta menurunnya fungsi otot perifer pada pasien PPOK menjadi penyebab peningkatan apoptosis sel otot rangka dan terjadinya atrofi otot.⁹⁻¹²

Pada penelitian ini, nilai rata-rata rasio VEP₁/KVP maupun nilai VEP₁ mengalami penurunan seiring dengan stadium PPOK-nya. Hal ini menerangkan bahwa obstruksi yang terjadi pada jalan napas akan semakin berat dengan nilai VEP₁ yang rendah, karena persentase volume udara yang dikeluarkan pada detik pertama KVP tidak mencapai di atas 80% nilai prediksinya. Apabila dibandingkan antara VEP₁ pada penderita PPOK stabil dengan eksaserbasi akut, memang terdapat perbedaan rerata VEP₁ pada PPOK stabil stadium I, II, III, IV dan eksaserbasi akut, namun perbedaan VEP₁ antara PPOK stadium IV dengan eksaserbasi akut ternyata tidak cukup signifikan, sementara stadium lainnya memberikan hasil yang cukup signifikan. Kerusakan jalan napas maupun parenkim paru yang terjadi akibat proses inflamasi, ketidakseimbangan enzim protease dan antiprotease serta meningkatnya stres oksidatif merupakan dasar patologi kelainan obstruksi yang terjadi pada penderita PPOK.^{9,13}

Studi yang telah ada sebelumnya menyatakan bahwa peningkatan jumlah makrofag pada dinding alveolar memiliki hubungan yang positif dengan terjadinya emfisema paru pada pasien PPOK. Asap rokok mampu menyebabkan peningkatan jumlah makrofag di submukosa jalan napas dan menghentikan kebiasaan merokok ternyata dapat menurunkan jumlah makrofag sputum pada seorang yang sehat. Begitu pula dengan neutrofil sputum, ternyata terjadi peningkatan jumlah neutrofil pada sputum pasien PPOK dibanding yang bukan PPOK. Produk dari neutrofil seperti IL-8 dan neutrofil elastase ternyata mempunyai korelasi dengan penurunan fungsi paru pada pasien PPOK. Pada keadaan eksaserbasi akut, jumlah neutrofil meningkat jauh dibandingkan dengan keadaan stabil.^{4,13-16} Secara signifikan, jumlah sputum neutrofil lebih tinggi pada pasien dengan obstruksi jalan napas dan yang mengalami ekspektorasi kronik dibandingkan dengan yang tidak mengalami ekspektorasi kronik. Pada pengamatan selama kurun waktu 15 tahun, ternyata terjadi peningkatan jumlah sel-sel inflamasi pada sputum seorang perokok yang mempunyai korelasi dengan progresivitas penurunan fungsi paru.¹⁷ Studi

yang kami lakukan memiliki hasil yang tidak jauh berbeda dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Baik jumlah makrofag ataupun neutrofil pada sputum penderita PPOK ternyata memiliki hubungan yang signifikan dengan stadium penyakit dan nilai VEP_1 . Semakin tinggi hitung jenis makrofag dan neutrofil pada sputum, semakin tinggi stadium penyakit dan semakin rendah nilai VEP_1 -nya.

Beberapa studi telah dilakukan untuk melihat efek terapi yang diberikan terhadap komposisi seluler sputum. Kortikosteroid inhalasi dapat menurunkan persentase neutrofil dan limfosit. Teofilin memiliki efek antiinflamasi yang mampu menurunkan persentase neutrofil sputum. Berhenti merokok ternyata mempengaruhi hasil perhitungan seluler pada sputum, terutama terhadap jumlah makrofag dan limfosit.¹⁸ Peningkatan jumlah neutrofil sputum yang tidak berbeda jauh di tiap kelompok PPOK stabil stadium I, II, III dan IV, seperti yang terjadi pada jumlah makrofag sputum, dapat disebabkan karena pengaruh terapi yang diberikan selama ini. Kebanyakan subjek pada penelitian ini adalah penderita PPOK yang selalu mendapatkan terapi pemeliharaan dengan obat-obatan yang disebutkan sebelumnya.

Studi yang dilakukan oleh Crapo dan kawan-kawan di tahun 2003, menyimpulkan bahwa baik jumlah makrofag dan neutrofil sputum ternyata mengalami peningkatan yang signifikan pada penderita PPOK yang mengalami eksaserbasi. Bathoorn dan kawan-kawan pada tahun 2008, juga melakukan penelitian sejenis yang hasilnya tidak jauh berbeda dengan studi yang telah dilakukan sebelumnya. Pada studi yang kami lakukan, menghasilkan kesimpulan bahwa jumlah hitung jenis sel baik makrofag dan neutrofil pada keadaan eksaserbasi akut lebih tinggi dibanding keadaan stabil dengan signifikansi yang cukup kuat untuk makrofag, tetapi lemah untuk neutrofil. Hal ini dapat terjadi kemungkinan disebabkan saat pengambilan sampel sputum penderita PPOK eksaserbasi akut yang dilakukan di bangsal perawatan dilakukan setelah subjek mendapatkan terapi terhadap eksaserbasinya, terutama obat antiinflamasi seperti kortikosteroid, sehingga mampu menurunkan signifikansinya.^{19,20}

Peningkatan inflamasi jalan napas adalah dasar

terjadinya eksaserbasi akut PPOK. Peningkatan inflamasi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, infeksi dan polusi. Influx sel-sel inflamasi ke dalam jalan napas saat eksaserbasi jauh lebih tinggi dibandingkan pada keadaan stabil. Eksaserbasi pada PPOK adalah hal yang penting diperhatikan karena semakin tingginya frekuensi eksaserbasi ternyata mampu menyebabkan progresivitas penurunan fungsi paru dan kualitas hidup penderitanya. Mencegah terjadinya dan mengobati eksaserbasi akut merupakan salah satu komponen pada penatalaksanaan PPOK.⁹

Studi yang kami lakukan, ternyata memiliki hasil yang mirip dengan penelitian Singh, dkk.³ Jumlah hitung jenis makrofag yang kami lakukan memang memiliki hubungan yang signifikan dengan penurunan kualitas hidup yang diukur melalui skor CAT, tetapi hitung jenis neutrofilnya tidak memiliki hubungan yang signifikan. Diduga peranan neutrofil terutama pada pasien PPOK yang mengalami eksaserbasi dibanding pada kelompok pasien yang stabil, dan skor CAT yang dihitung memang terbatas pada pasien PPOK yang stabil.

Kualitas hidup dan status kesehatan yang tinggi adalah tujuan yang akan dicapai dalam manajemen penatalaksanaan PPOK. Menurut studi yang dilakukan oleh Jones⁷ di tahun 2009, perhitungan skor CAT untuk mampu menilai dan memonitoring status kesehatan penderita PPOK ternyata memiliki korelasi yang sama dengan SGRQ yang sudah dikenal lebih dahulu. Faktor yang mempengaruhi kualitas hidup seorang penderita PPOK memang bersifat multipel, tidak hanya disebabkan semata-mata oleh tingginya jumlah sel inflamasi di jalan napas. Adanya faktor komorbid juga harus diperhitungkan dalam menentukan status kesehatan penderita, terlebih PPOK saat ini dikenal memiliki efek sistemik di samping efek pulmonalnya, tetapi beratnya derajat inflamasi yang terjadi di jalan napas merupakan faktor utama yang berkontribusi terhadap status kesehatan penderita. Berbagai upaya terapi dilakukan untuk dapat meningkatkan kualitas hidup penderita PPOK. Dengan mengurangi inflamasi yang terjadi pada jalan napas penderita PPOK, diharapkan mampu mengurangi progresivitas penurunan VEP_1 , sehingga kualitas hidup penderita tidak cepat jatuh pada keadaan *invalid*.^{7,8}

Keterbatasan penelitian

Pada penelitian ini, tidak dibedakan apakah subjek sedang menggunakan terapi antiinflamasi yang mampu menyebabkan perubahan komposisi seluler atau tidak. Lamanya berhenti merokok juga tidak disebutkan pada karakteristik subjek. Perhitungan jumlah sel pada sputum hanyalah berupa persentasenya saja, bukan jumlah absolutnya.

KESIMPULAN

1. Semakin besar jumlah makrofag dan neutrofil sputum penderita PPOK, semakin berat stadium PPOK.
2. Jumlah makrofag lebih banyak pada PPOK eksaserbasi akut, sedangkan jumlah hitung jenis neutrofil pada sputum tidak memiliki perbedaan yang signifikan antara kelompok PPOK stabil dan eksaserbasi akut.
3. Jumlah hitung jenis makrofag dan neutrofil pada sputum penderita PPOK memiliki pengaruh terhadap fungsi paru penderita PPOK yang diukur dari nilai VEP_1 . Semakin besar jumlah makrofag dan neutrofil sputum, semakin rendah nilai VEP_1 .
4. Volume ekspirasi paksa detik 1 memiliki pengaruh terhadap status kesehatan penderita PPOK stabil yang diukur dengan skor CAT, semakin rendah nilai VEP_1 , semakin tinggi skor CAT dan semakin buruk status kesehatannya.
5. Terdapat perbedaan antara beratnya stadium PPOK stabil dengan buruknya status kesehatan yang diukur dengan skor CAT.
6. Jumlah hitung jenis makrofag pada sputum penderita PPOK berpengaruh terhadap status kesehatan penderita, tetapi jumlah hitung jenis neutrofil tidak berpengaruh secara signifikan

DAFTAR PUSTAKA

1. Gavin CD, Terence ARS, Irem SP, Angshu B. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005;128:4-10.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis,

management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Barcelona: GOLD Inc; 2009. p.15-20.

3. Singh D, Edward L, Tal-Singer R, Rennard S. Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: Findings from ECLIPSE study. *Respir Res*. 2010;11:77.
4. Quint JK, Wedzicha JA. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1065-71.
5. Bhowmick A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Devalia JL, Wedzicha JA. Comparison of spontaneous and induced sputum for investigation of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1998; 53:953-6.
6. Braman SS. Chronic obstructive pulmonary disease. American college of chest physicians. 25th eds; 2009. p.153-63.
7. Jones P, Jenkins C, Bauerle O. COPD assessment test: Healthcare professional user guide. 2009b, September 1st.
8. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Barcelona: GOLD Inc; 2011. p. 5-25.
9. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Diagnosis dan penatalaksanaan penyakit paru obstruktif kronik. Jakarta; PDPI: 2011.
10. Stratelis G, Franson SR, Schmekel B, Jacobson. High prevalence of emphysema and its association with BMI: A study of smokers with normal spirometry. *Scand J Prim Health*. 2008; 26:241-7.
11. Boots AW, Haenen GRMM, Bast A. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 22(suppl46):14s-27s.
12. Infianto A. Perbedaan kadar dan aktivitas MMP-9 aputum dan kadar AAT plasma pada perokok non emfisema dengan perokok emfisema. Tugas akhir Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Malang; 2011.
13. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med*.

2001;163:1304-9.

14. Kunz LI, Laperre TS, Snoeck JB, Budulac SE, Timens W, Wijngaarden S. Smoking status and antiinflammatory macrophages in bronchoalveolar lavage and induced sputum in COPD. *Respir Res.* 2011;12:34.
15. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2: 258-66.
16. Tetley TD. Macrophages and the pathogenesis of COPD. *Chest.* 2002;121:156s-9s.
17. Stanesco D, Sanna A, Veriter C. Airways obstruction, chronic expectoration and rapid decline of FEV₁ in smokers are associated with increase levels of sputum neutrophils. *Thorax.* 1996;51:267-71.
18. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestation and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33:1165-85.
19. Crapo RO, Jensen RL, Hargreave FE. Airway inflammation in COPD: Physiologic outcome measures and induced sputum. *Eur Respir J.* 2003; 21: 41, 19s-28s.
20. Bathoorn E, Kerstjens H, Postma D, Timens W, MacNee W. Airway inflammation and treatment during acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(2):217-29.