

ARTIKEL PENELITIAN

HUBUNGAN KADAR EOSINOFIL DAN NEUTROFIL PADA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK (PPOK) STABIL DI RUMAH SAKIT UMUM GRANDMED LUBUK PAKAM

Grace Br Simanungkalit¹, Edwin Anto Pakpahan², Juliyanti Tarigan³, Maestro
B.U Simanjuntak⁴, Endy Juli Anto⁵

¹ Mahasiswa Program Sarjana Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia, Medan

² Departemen Ilmu Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia, Medan

³ Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia, Medan

⁴ Departemen Ilmu Penyakit Paru, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia, Medan

⁵ Departemen Ilmu Farmakologi dan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia, Medan

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan masalah kesehatan global yang semakin meningkat, ditandai dengan obstruksi jalan nafas yang buruk, bronkiolitis obstruktif kronik dan emfisema. Penyakit ini disebabkan oleh paparan asap rokok dalam jangka waktu lama serta udara yang tidak bersih.

Tujuan Penelitian: Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan kadar eosinofil dan neutrofil pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) stabil.

Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan penelitian desain *cross sectional*.

Hasil Penelitian : Pada analisis terdapat hubungan kadar eosinofil pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) stabil dengan nilai *p* values 0,002; dan terdapat hubungan kadar neutrofil pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) stabil dengan nilai *p* values 0,030 di RSUD Grandmed Lubuk Pakam.

Kesimpulan: Berdasarkan hasil penelitian terdapat hubungan kadar eosinofil dan neutrofil pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) stabil di RSUD Grandmed Lubuk Pakam.

Kata Kunci: Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), eosinofil, neutrofil

ABSTRACT

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an increasing global health problem, characterized by severe airway obstruction, chronic obstructive bronchiolitis and emphysema. This disease is caused by long-term exposure to cigarette smoke and unclean air.

Research Objective: To determine whether there is a relationship between eosinophil and neutrophil levels in stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

Research Method: This research is a cross sectional design research.

Research Results: In the analysis, there was a relationship between eosinophil levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) which was stable with a *p* value of 0.002, and there was a relationship between neutrophil levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) which was stable with a *p* value of 0.030 at RSUD Grandmed Lubuk Pakam.

Conclusion: Based on the research results, there is a stable relationship between eosinophil and neutrophil levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) at RSUD Grandmed Lubuk Pakam.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), eosinophils, neutrophils

ARTIKEL PENELITIAN

PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) di definisikan oleh Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) sebagai kondisi paru heterogen yang ditandai dengan gejala pernapasan kronis (dispnea, batuk, dahak dan/atau eksaserbasi) akibat kelainan saluran napas (bronkitis, bronkiolitis) dan/atau alveoli (emfisema) yang menyebabkan penyakit terus-menerus, seringkali progresif, obstruksi aliran udara. In the stable PPOK, there is an increase in the level of CD8+ limfosit and macrophage in the bronchial mucosa, as well as an increase in neutrophil with more severe illness.^(1,2)

Menurut data World Health Organization (WHO), PPOK menyebabkan 3,23 juta kematian pada tahun 2019, menjadikannya penyebab kematian ketiga terbanyak di dunia. Salah satu penyebab utama kesehatan yang buruk di seluruh dunia adalah PPOK; hampir 90% kematian orang di bawah 70 tahun terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah Low Middle Income Country (LMIC). Lebih dari 70% kasus PPOK terjadi di negara-negara berpenghasilan tinggi; di LMIC, merokok menyumbang 30–40% kasus, dan faktor risiko utama adalah polusi udara rumah tangga.⁽³⁾

Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) menunjukkan bahwa PPOK adalah salah satu dari empat penyakit tidak menular utama yang menyumbang 60% kematian di Indonesia pada tahun 2018. Menurut RISKESDAS, prevalensi PPOK di Indonesia adalah 3,7%, dan diproyeksikan akan menempati urutan ketiga penyebab kematian di Indonesia pada tahun 2030. Sebuah survei pendahuluan di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik (RSUP HAM) Medan menemukan 110 kasus penderita PPOK dari Januari hingga Desember 2012.^(4,5)

Eosinofil merupakan jenis granulosit lain dengan sitoplasma berisi granula besar yang umumnya berwarna merah terang dengan pewarna merah eosin, dan dapat juga diwarnai dengan pewarna asam

lainnya oleh karena itu dikenal juga sebagai asidofil.⁽⁶⁾

Pada individu sehat, eosinofil terdapat dalam jumlah kecil di dalam tubuh darah tepi dan jaringan berhubungan erat dengan infeksi parasit dan juga berhubungan dengan alergi dan penyakit autoimun. Eosinofil dapat ditemukan di jaringan paru-paru, menempel pada endotel, dan dalam dahak. Ketika direkrut atau diaktifkan, eosinofil memberikan efek proinflamasi yang kuat, termasuk aktivasi mediator yang berkontribusi terhadap kerusakan saluran napas, seperti protein dasar utama, yang dapat mengganggu penghalang epitel penetrasi antigen inhalasi protein kationik eosinofilik, yang menyebabkan apoptosis sel epitel saluran napas eosinofil peroksidase, yang menyebabkan cedera jaringan oksidatif dan sitokin, yang berkontribusi terhadap respon inflamasi yang sedang berlangsung. Pada PPOK, peningkatan regulasi kemokin RANTES (CCL5) di epitel dapat berkontribusi terhadap peningkatan kadar eosinofil seperti halnya peradangan yang disebabkan oleh merokok.^(7,8,9)

Neutrofil adalah sel pertahanan garis depan sistem kekebalan tubuh dan sumber oksigen reaktif metabolit, sitokin inflamasi, mediator lipid, peptida antibakteri, dan enzim merusak jaringan. Mereka sangat terlibat di dalamnya kedua generasi metaplasia mukosa di bronkitis kronis dan kerusakan paru-paru jaringan pada emfisema.⁽¹⁰⁾

Pengujian fungsi paru (PFT) dilakukan sebelum dan setelah pemberian bronkodilator hirup, dan sangat penting untuk diagnosis, penentuan stadium, dan pemantauan PPOK. Bronkodilator hirup dapat berupa antikolinergik kerja pendek, beta2-agonis kerja pendek (SABA), atau keduanya. Pasien yang menunjukkan tanda-tanda dispnea dan FEV1 yang menurun secara signifikan harus dievaluasi untuk oksigenasi dengan menggunakan oksimetri nadi atau analisis gas darah arteri. Rasio volume ekspirasi paksa dalam satu detik terhadap kapasitas vital paksa (FEV1/FVC)

ARTIKEL PENELITIAN

kurang dari 0,7 menunjukkan diagnosis PPOK.⁽¹¹⁾

Inisiatif Global untuk Penyakit Paru Obstruktif Kronik adalah program yang digagas oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dan Institut Jantung, Paru, dan Darah Nasional (NHLBI). Program ini diakui di seluruh dunia karena menyediakan laporan terkini dan terperinci tentang rekomendasi untuk diagnosis dan penanganan PPOK. Rekomendasi GOLD sering digunakan untuk menilai tingkat keparahan penyakit dan pilihan terapi. Laporan GOLD menguraikan metode yang disederhanakan untuk mengevaluasi dan memilih pengobatan awal bagi pasien dengan PPOK. Alat penilaian ABCD yang disempurnakan memandu penyedia layanan kesehatan untuk menentukan tingkat keparahan penyakit dan klasifikasi kelompok GOLD. Setelah diagnosis PPOK dikonfirmasi melalui spirometri ($FEV_1/FVC < 0,7$), FEV_1 digunakan untuk menentukan tingkat keparahan (klasifikasi GOLD 1-4). Kelompok GOLD (A-D) kemudian ditentukan berdasarkan tingkat keparahan gejala dan riwayat eksaserbasi.⁽¹²⁾

METODE PENELITIAN

Penelitian dengan desain cross-sectional adalah jenis penelitian. Penelitian ini dilakukan dari Agustus hingga November 2023 di Rumah Sakit Umum Grandmed Lubuk Pakam, dan melihat hubungan antara kadar eosinofil dan neutrofil pada pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Stabil di sana. Populasi penelitian ini terdiri dari 52 pasien PPOK stabil di RSUD Grandmed Lubuk Pakam. Karena populasi sampel diketahui, rumus Slovin digunakan untuk menghitung jumlah sampel. Pada penelitian ini, kriteria inklusi terdiri dari pasien PPOK yang menjalani pemeriksaan eosinofil dan neutrofil, dan kriteria eksklusi terdiri dari pasien PPOK yang tidak memiliki hasil pemeriksaan.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Jumlah Eosinofil

Jumlah Eosinofil	Frekuensi	%
Menurun	22	42,3
Meningkat	30	57,7
Total	52	100

Menurut Tabel 1 di atas, sebagian besar pasien PPOK di Rumah Sakit Umum Grandmed memiliki jumlah eosinofil yang meningkat. Akibatnya, 22 pasien (42,3%) memiliki jumlah eosinofil yang menurun, dan 30 pasien (57,7%) memiliki jumlah eosinofil yang meningkat.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Jumlah Neutrofil

Jumlah Neutrofil	Frekuensi	%
Menurun	20	38,5
Meningkat	32	61,5
Total	52	100

Mayoritas pasien PPOK di Rumah Sakit Grandmed adalah mereka yang memiliki neutrofil yang meningkat. Ini ditunjukkan oleh Tabel 2 di atas, yang menunjukkan bahwa 20 orang (38,5%) dari pasien PPOK memiliki neutrofil yang menurun, dan 32 orang (61,5%) memiliki neutrofil yang meningkat.

Tabel 3. Hubungan Kadar Eosinofil pada PPOK

Jumlah Eosinofil	PPOK Stabil				Total		P Value
	Rawat Jalan		Rawat inap				
	F	%	f	%	F	%	
Menurun	12	23,1	10	19,2	22	42,3	0.002
Meningkat	4	7,7	26	50,0	30	57,7	
Total	16	30,8	36	69,2	52	100.0	

Berdasarkan table 3. dapat dilihat dari 16 orang (30,8%) pasien PPOK rawat jalan, 12 orang (23,1%) memiliki jumlah eosinofil menurun dan 4 orang (7,7%) memiliki

ARTIKEL PENELITIAN

jumlah eosinofil meningkat. Sedangkan pada 36 orang (57,7%) pasien PPOK rawat inap, 10 orang (19,2%) memiliki jumlah eosinofil menurun dan 26 orang (50,0%) memiliki jumlah eosinofil meningkat. Hasil uji statistik *chi square* diperoleh nilai $p = 0,002$, berarti terdapat hubungan antara pasien PPOK dengan jumlah eosinofil di RSUD Grandmed.

Tabel 4. Hubungan Kadar Neutrofil pada PPOK

Jumlah Neutrofil	PPOK Stabil				Total	
	Rawat Jalan		Rawat inap			
	F	%	f	%	F	%
Menurun	10	19,3	10	19,2	20	38,5
Meningkat	6	11,5	26	50,0	32	61,5
Total	16	30,8	36	69,2	52	100.0

Berdasarkan tabel 4. dapat dilihat dari 16 orang (30,8%) pasien PPOK rawat jalan, 10 orang (19,3%) memiliki jumlah neutrofil yang menurun dan 6 orang (11,5%) memiliki jumlah neutrofil meningkat. Sedangkan pada 36 orang (69,2%) pasien PPOK rawat inap, 10 orang (19,3%) memiliki jumlah neutrofil menurun dan 26 orang (50,0%) memiliki jumlah neutrofil meningkat. Hasil uji statistik *chi square* diperoleh bahwa nilai $p = 0,030$, berarti terdapat hubungan antara pasien PPOK dengan jumlah neutrofil di RSUD Grandmed.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian pada table 3 menunjukkan bahwa sebagian besar responden mengalami kadar eosinofil meningkat memiliki PPOK stabil yaitu pasien rawat inap sebanyak 36 responden (69,2%). Hasil uji statistik *chi-square* diperoleh *p-value* sebesar 0,002, artinya ada hubungan kadar eosinofil pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) di Rumah Sakit Umum Grandmed Lubuk Pakam. Hasil penelitian ini sejalan dengan Donald P. Tashkin, Michael E Wechler mengatakan bahwa pasien dengan konstansi eosinofil

darah yang tinggi dibandingkan dengan mereka yang memiliki eosinofil darah yang rendah lebih banyak menunjukkan biomarker yang mengindikasikan peradangan dan remodeling saluran nafas. Hasil uji statistik yang dilakukan diperoleh nilai $p = 0,000$ yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah eosinofil dengan pasien PPOK.⁽¹³⁾

Hal yang sama juga di temukan Guy Brussel, Ian D. Pavord dkk, hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Amerika yang menunjukkan bahwa nilai eosinofil meningkat pada pasien PPOK eksaserbasi. Pada penelitian kedua variabel tersebut dilakukan penelitian bivariat dengan menggunakan uji χ^2 diperoleh nilai *P value* sebesar 0,000 yang berarti nilai eosinofil pada pasien PPOK stabil terjadi peningkatan. Peningkatan nilai eosinofil pada pasien PPOK dapat diperburuk karena eosinofil merupakan mediator inflamasi yang bergerak pada dinding saluran napas dipengaruhi oleh sitokin bersama dengan prostaglandin.⁽⁷⁾

Hasil penelitian Marjan et.al menunjukkan bahwa eksaserbasi PPOK merupakan kontributor utama terhadap memburuknya fungsi paru-paru, gangguan kualitas hidup, penggunaan layanan kesehatan darurat, dan kematian terkait PPOK. Eksaserbasi PPOK bersifat heterogen dalam hal inflamasi dan etiologi saluran napas. Sekitar 60% pasien PPOK memiliki jumlah eosinofil darah $\geq 2\%$, yang tampaknya berhubungan dengan peningkatan risiko eksaserbasi. Peningkatan jumlah eosinofil darah pada pasien dengan PPOK stabil dikaitkan dengan tingkat eksaserbasi yang lebih tinggi disebabkan peningkatan angka eksaserbasi dengan peningkatan jumlah eosinofil hanya terjadi pada mantan perokok; dialami mantan perokok pria maupun pada pasien yang menggunakan ICS, namun tidak ada efek interaksi antara jenis kelamin atau ICS dan jumlah eosinofil terhadap tingkat eksaserbasi; pasien dengan jumlah eosinofil tinggi yang sedang merokok menunjukkan tingkat eksaserbasi

ARTIKEL PENELITIAN

terendah; dan tidak ada hubungan antara jumlah eosinofil yang rendah dan eksaserbasi PPOK.⁽¹⁴⁾

Penelitian Cui, dkk, menunjukkan bahwa pasien PPOK dengan perburukan akut menunjukkan tingkat eosinofil yang tinggi saat masuk rumah sakit dan dikaitkan dengan risiko lebih tinggi terjadinya eksaserbasi sedang hingga berat dalam 12 bulan masa tindak lanjut.⁽¹⁵⁾

Sebanyak 36 responden (69,2%) dari penelitian mengalami kadar neutrofil meningkat dan memiliki PPOK stabil, seperti yang ditunjukkan oleh hasil penelitian pada tabel 4. Ada korelasi antara kadar neutrofil dan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) di Rumah Sakit Umum Grandmed Lubuk Pakam, menurut hasil uji statistik chi-square, dengan p-value 0,030. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Aida M. Yousef dan Wael Alkhiary. Penelitian Cockayne menemukan bahwa biomarker sistemik peradangan neutrofil berhubungan dengan tingkat keparahan PPOK, seperti yang ditunjukkan dalam GOLD, dan penelitian ini menemukan bahwa neutrofil meningkat seiring dengan obstruksi aliran udara yang lebih parah. Hasil uji statistik menunjukkan nilai $p = 0,000$, yang menunjukkan bahwa.⁽¹⁶⁾

Hal yang sama juga ditemukan pada Studi oleh Qurnia Siti Hurul Aini, Adrianison, dan kawan-kawan menemukan bahwa stres oksidatif dan protease yang berlebihan pada pasien PPOK menyebabkan bronkokonstriksi dan hipersekresi mucus, yang memperburuk ventilasi paru-paru. Hasil menunjukkan bahwa neutrofil meningkat pada pasien PPOK yang rawat inap di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.⁽¹⁷⁾ Studi Fusun Sahin juga menemukan bahwa pasien dengan kondisi yang stabil memiliki kadar neutrofil yang lebih rendah daripada pasien dengan kondisi eksaserbasi. Terdapat korelasi yang signifikan antara jumlah neutrofil dan pasien PPOK, menurut hasil uji statistik, dengan nilai $p < 0,01$.⁽¹⁸⁾

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis hubungan jumlah eosinofil dengan pasien PPOK stabil menunjukkan bahwa hasil uji statistik *chi square* diperoleh bahwa nilai $p = 0,002$, yang berarti terdapat hubungan antara pasien PPOK dengan jumlah eosinofil meningkat di RSUD Grandmed Lubuk Pakam. Berdasarkan analisis hubungan jumlah neutrofil dengan pasien PPOK stabil menunjukkan bahwa pada hasil uji statistik *chi square* diperoleh bahwa nilai $p = 0,030$, yang berarti terdapat hubungan antara pasien PPOK dengan jumlah neutrofil meningkat di RSUD Grandmed Lubuk Pakam.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agusti A, Beasley R, Celli R B, Criner G, Halpin D, Varela L V M. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. 2023. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645–53.
3. WHO. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Published 2019. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructivepulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructivepulmonary-disease-(copd))
4. Kementerian Kesehatan RI. (2018). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI.
5. Sidabutar, Panamotan, Rasmaliah, and Hiswani. 2012. "Karakteristik Penderita Penyakit Paru Obstruksi Kronik (Ppok) Yang Dirawat Inap Di Rsup H. Adam Malik Medan Tahun 2012.
6. Okpalugo T.I.T, A.A Ogwu. DLC Thin Films For Implantable Medical Devices. *ScienceDirect Journal*. [Internet]. 2016. Available

ARTIKEL PENELITIAN

- from: <https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-453-6.00011-0>
7. Brusselle G, Ian D. Pavord, Sarah Landis. Blood Eosinophil Levels As A Biomarker in COPD. Elsevier Vol 138 [Internet]. 2018. Available from: www.elsevier.com/locate/rmed
 8. Hiemstra PS, van Wetering S, Stolk J. Neutrophil serine proteinases and defensins in chronic obstructive pulmonary disease: effects on pulmonary epithelium. *Eur Respir J*. 1998.
 9. Dubravec DB, Spriggs DR, Mannick JA, et al. Circulating human peripheral blood granulocytes synthesize and secrete tumor necrosis factor alpha. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990.
 10. Tetley TD. New perspectives on basic mechanisms in lung disease. Proteinase imbalance: its role in lung disease. *Thorax*. 1993.
 11. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Penyakit paru obstruktif kronik. *PubMed*. [Internet]. 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172377/>
 12. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Criner GJ, Frith P, Halpin DMG, Han M, López Varela MV, Martinez F, Montes de Oca M, Papi A, Pavord ID, Roche N, Sin DD, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Vogelmeier C. Strategi Global untuk Diagnosis, Penatalaksanaan, dan Pencegahan Penyakit Paru Obstruktif Kronik: laporan komite sains GOLD 2019. *Eur Respir J*. 2019. *PubMed*.
 13. Tashkin Donald P, Michael E Wechsler. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. [Internet]. 2018. Available from: [10.2147/COPD.S152291](https://doi.org/10.2147/COPD.S152291)
 14. Kerkhof, Marjan, dkk. Blood Eosinophil Count and Exacerbation Risk in Patients With COPD. *European Respiratory Journal*. [Internet]. 2017. Available from: <http://ow.ly/6tm530cEAeO>
 15. Cui, X.J, dkk. Evaluation of the prognostic value of the platelet, neutrophil, monocyte, basophil, and eosinophil to lymphocyte ratios in Patients with Severe Community-acquired Pneumonia (SCAP). *Research Square*. [Internet]. 2023. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3113759/v1>
 16. Yousef, Aida M, Wael Alkhiary. Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Prediction of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc*. [Internet]. 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcdt.2016.09.006>
 17. Aini, Qurnia Siti Hurul, Adrianison, Fridayanti. Gambaran Jumlah Neutrofil Darah Tepi Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Vol 13, No 2. *Jurnal Ilmu Kedokteran*. [Internet]. 2019. Available from: <https://doi.org/10.26891/JIK.v13i2.2019.63-69>
 18. Sahin, Fusun, Ayse Filiz Kosar, dkk. Serum Biomarkers in Patients With Stable and Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Comparative Study. *J Med Biochem*. [Internet]. 2019. Available from: [10.2478/jomb-2018-0050](https://doi.org/10.2478/jomb-2018-0050)

ARTIKEL PENELITIAN