

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Penyakit Paru Obstruksi Kronik

##### 2.1.1 Definisi

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit paru yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan adanya keterbatasan aliran udara yang persisten dan umumnya bersifat progresif, berhubungan dengan respons inflamasi kronik yang berlebihan pada saluran napas dan parenkim paru akibat gas atau partikel berbahaya (PDPI, 2016). Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit paru kronik yang ditandai dengan hambatan aliran udara di saluran nafas yang tidak sepenuhnya reversibel dan bersifat progresif (Fitirana P,2015). Bronkitis kronik merupakan diagnosis klinis dan emfisema adalah diagnosis patologis maka bronchitis kronik dan emfisema tidak termasuk dalam definisi PPOK. Selain itu, bronchitis kronik dan emfisema tidak selalu menggambarkan adanya hambatan aliran udara pada saluran napas. (PDPI, 2016)

##### 2.1.2 Faktor Resiko

Pada dasarnya faktor risiko pada PPOK adalah hasil dari interaksi lingkungan dan gen. Hal - hal yang berkaitan dengan faktor risiko yang dapat menimbulkan PPOK disimpulkan di tabel 2.1.

**Tabel 2.1** Risiko PPOK (GOLD, 2018)

No	Faktor Risiko
1	Asap
2	Polusi udara <ul style="list-style-type: none"><li>a. Dalam ruangan</li><li>b. Luar ruangan</li></ul>
3	Pajanan zat di tempat kerja
4	Genetik
5	Usia dan jenis kelamin
6	Tumbuh kembang paru
7	Social ekonomi
8	Infeksi paru berulang
9	Asma / hipersensitivitas bronkus
10	Bronchitis kronik

### 1) Asap rokok

Asap rokok mempunyai prevalensi yang cukup tinggi sebagai penyebab gejala pada sistem respirasi. Perokok adalah seseorang yang dalam hidupnya pernah menghisap rokok sebanyak 100 batang atau lebih dan saat ini masih merokok, sedangkan bekas perokok adalah seseorang yang telah meninggalkan kebiasaan merokok selama 1 tahun. Perokok yang menggunakan pipa atau cerutu mempunyai morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan bukan perokok, namun masih lebih tinggi jika dibandingkan dengan perokok sigaret (GOLD, 2018).

Risiko PPOK pada perokok tergantung dari dosis rokok yang dihisap, usia mulai merokok, jumlah batang rokok pertahun dan lamanya merokok (Indeks Brinkman). Belum tentu orang yang merokok berkembang menjadi PPOK secara klinis, karena faktor risiko genetik pada setiap individu berbeda. Pada perokok pasif dapat juga memberikan kontribusi terjadinya gejala respirasi dan PPOK, karena terdapat peningkatan jumlah inhalasi partikel dan gas (GOLD, 2018).

Dalam catatan riwayat perokok perlu diperhatikan (PDPI,2016):

- a) Riwayat merokok
  - a. Perokok pasif
  - b. Perokok aktif
  - c. Bekas perokok
- b) Derajat berat merokok dengan Indeks Brinkman (IB), yaitu perkalian jumlah rata – rata batang rokok yang dihisap sehari dikalikan lama merokok dalam tahun.
  - a. Ringan: 0-200 batang
  - b. Sedang: 201 – 600 batang
  - c. Berat : >600 batang
- c) *10 Pack Years* adalah perhitungan derajat berat merokok dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

- a. Jumlah Pack Years = jumlah pak (bungkus) rokok yang x jumlah tahun merokok dihisap perhari
- b. 1 pak (bungkus) rokok = 20 batang rokok, maka 10 *Pack Years* 10 x 20 batang rokok = 200 batang rokok.

Identifikasi merokok sebagai faktor risiko yang paling sering ditemui pada pasien PPOK dengan mengadakan program berhenti merokok adalah kunci dari pencegahan PPOK dan menjadi intervensi utama bagi pasien PPOK. (PDPI, 2016)

## 2) Polusi Udara

Berbagai macam partikel dan gas yang terdapat di udara sekitar dapat menjadi penyebab terjadinya polusi udara dan dapat memberikan efek yang berbeda terhadap timbul dan beratnya PPOK. Polusi udara terbagi menjadi (PDPI,2016):

- a) Polusi di dalam ruangan
  - a. Asap rokok
  - b. Asap dapur (kompor, kayu, arang, dll)
- b) Polusi di luar ruangan
  - a. Gas buang kendaraan bermotor
  - b. Debu jalanan
- c) Polusi pada tempat kerja (bahan kimia, zat iritasi, gas beracun)

## 3) Infeksi

Infeksi virus maupun bakteri berperan juga dalam patogenesis serta progresivitas pada PPOK. Kolonisasi bakteri yang menyebabkan inflamasi jalan napas, dapat berperan secara bermakna menimbulkan eksaserbasi. Infeksi saluran napas bawah yang berulang saat anak, akan mengakibatkan penurunan fungsi paru dan meningkatnya gejala pada sistem respirasi saat dewasa. (PDPI, 2016)

## 4) Sosial Ekonomi

Sosial ekonomi sebagai faktor risiko penyebab terjadinya PPOK sampai saat ini belum dapat dijelaskan secara pasti. Paparan polusi di dalam maupun di luar ruangan, permukiman padat, malnutrisi dan faktor lain yang masih berhubungan dengan status sosial ekonomi.

Malnutrisi dan penurunan berat badan dapat menurunkan kekuatan dan ketahanan pada otot respirasi. Kelaparan dan status anabolik/katabolik dapat berkembang menjadi emfisema. (PDPI, 2016)

5) Tumbuh kembang paru

Pertumbuhan paru berhubungan pada saat proses selama kehamilan, kelahiran dan pajanan polusi sewaktu kecil. Kecepatan penurunan fungsi paru pada seseorang adalah risiko terjadinya PPOK. (PDPI, 2016)

6) Genetika

PPOK merupakan penyakit poligenik dan contoh klasik dari interaksi gen-lingkungan. Faktor genetik yang sering terjadi adalah mutasi gen Serpina-1 yang dapat mengakibatkan penurunan kadar  $\alpha$ -1 antitripsin yang sebagai inhibitor dari protease serin. Kekurangan kadar  $\alpha$ -1 antitripsin yang di Indonesia pun sudah terbukti melalui hasil penelitian sebagai berikut:

- a) Kekurangan  $\alpha$ -1 antitripsin merupakan faktor risiko PPOK / Emfisema (OR = 4,34).
- b) Frekuensi defisiensi  $\alpha$ -1 antitripsin cukup tinggi yaitu 76 dari 413 responden (18,3%). Pria: wanita = 4,8:1.
- c) Interaksi paparan debu dengan defisiensi  $\alpha$ -1 antitripsin meningkatkan risiko emfisema menjadi 11,91.
- d) Interaksi paparan debu dengan kebiasaan merokok meningkatkan risiko emfisema menjadi 13,88. (Amin, 2000)

7) Jenis Kelamin

Penelitian yang dilakukan oleh Torres, dkk pada tahun 2011 menghubungkan gender dengan PPOK menyimpulkan:

- a) Laki – laki & perempuan perokok dengan PPOK: terdapat perbedaan kadar beberapa biomarker plasma yang berimplikasi pada emfisema (IL-6, IL 16, VEGF).
- b) Laki – laki & perempuan dengan PPOK: terdapat perbedaan kadar biomarker plasma sesuai dengan perbedaan manifestasi klinis yaitu pada perempuan lebih berat.

### 2.1.3 Patologi, Patogenesis dan Patofisiologi

#### 2.1.3.1 Patologi

Abnormalitas pada respon inflamasi yang menyebabkan kerusakan jaringan parenkim paru menyebabkan terjadinya emfisema, dan akan mengganggu mekanisme pertahanan tubuh serta dapat mengakibatkan fibrosis pada saluran napas kecil. Perubahan patologis tersebut dapat menyebabkan udara terperangkap dan terjadi keterbatasan aliran udara yang progresif. Walaupun sudah berhenti merokok, respon inflamasi yang berlebihan dan perubahan struktural pada saluran napas akan tetap terus berlangsung sesuai dengan beratnya penyakit (PDPI, 2016; Jusuf, Winarai, Hariadi 2010).

**Tabel 2.2** Perubahan patologis pada PPOK (GOLD, 2018)

Saluran napas proksimal (trakea, bronkus diameter > 2mm)
Perubahan struktural: sel goblet meningkat, pembesaran kelenjar submucosa metaplasia sel epitel skuamosa
Saluran napas perifer (bronkiolus diameter <2mm)
Parenkim paru (bronchioles pernapasan dan alveoli)
Perubahan struktural: kerusakan dinding alveolus, apoptosis sel epitel dan endotel
Emfisema sentrilobular: dilatasi dan kerusakan bronkiolus; paling sering terlihat pada perokok
Emfisema panacinar: perusakan alveolus dan bronkiolus; paling sering terlihat pada kekurangan $\alpha$ -1 antitrypsin.

#### 2.1.3.2 Patogenesis

Inflamasi saluran napas pada pasien PPOK merupakan amplifikasi dari respons inflamasi akibat iritasi kronik seperti asap rokok atau gen yang berbahaya. Inflamasi paru ini diperberat oleh adanya stress oksidatif, peningkatan proteinase, dan antiprotease yang tidak seimbang (Celli, MacNee, 2004). Sel inflamasi pada PPOK ditandai dengan terlibatnya sel CD8+ (sitotoksik) limfosit Tc1 yang hanya terjadi pada orang perokok. Bersama sel neutrofil dan makrofag akan melepaskan mediator inflamasi (menarik sel inflamasi, menguatkan proses inflamasi dan mendorong perubahan struktural) serta enzim yang dapat berinteraksi dengan sel saluran napas, parenkim paru dan vaskular paru.

**Tabel 2.3** Sel inflamasi pada PPOK (GOLD, 2018)

<p><b>Neutrofil</b> Meningkat dalam dahak perokok. Peningkatan neutrofil pada PPOK sesuai dengan adanya beratnya penyakit. Neutrofil ditemukan sedikit pada jaringan. keduanya mungkin berhubungan dengan hipersekresi lender dan pelepasan protease.</p> <p><b>Makrofag</b> Banyak ditemukan di lumen saluran napas, parenkim paru dan cairan bronchoalveolar lavage (BAL). berasal dari monosit yang mengalami diferensiasi di jaringan paru. Makrofag meningkatkan mediator inflamasi dan protease pada pasien PPOK sebagai respons terhadap asap rokok dan menunjukkan fagositosis yang tidak sempurna.</p> <p><b>Limfosit T</b> Sel CD4+ dan CD8+ meningkat pada dinding saluran napas dan parenkim paru. Peningkatan sel T CD8+ (Tc1) dan sel Th1 yang mensekresikan interferon-<math>\gamma</math> dan mengekspresikan reseptor kemokin CXCR3, mungkin merupakan sel sitotoksik untuk sel-sel alveolar yang berkontribusi terhadap kerusakan alveolar.</p> <p><b>Limfosit B</b> Meningkatkan dalam saluran napas perifer dan folikel limfoid sebagai respons terhadap kolonisasi kuman dan infeksi saluran napas</p> <p><b>Eosinofil</b> Meningkat di dalam sputum dan dinding saluran napas selama eksaserbasi.</p> <p><b>Sel Epitel</b> Mungkin diaktifkan oleh asap rokok sehingga menghasilkan mediator</p>
--

**Tabel 2.4** Mediator inflamasi dalam PPOK (GOLD, 2018)

<p><b>Faktor Kemotaktik:</b> -Lipid mediator: misalnya leukotriene B4 (LTB4) menarik neutrofil dan limfosit T -Kemokin: misalnya, interleukin-8 (IL-8) menarik neutrofil dan monosit.</p> <p><b>Sitokin proinflamasi:</b> misalnya tumor necrosis factor-<math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>), IL-1<math>\beta</math> dan IL-6 memperkuat proses inflamasi dan berkontribusi terhadap efek sistemik PPOK</p> <p><b>Faktor pertumbuhan:</b> misalnya, TGF-<math>\beta</math> dapat menyebabkan fibrosis pada saluran napas perifer</p>
--

Stress oksidatif merupakan mekanisme yang penting dalam patogenesis PPOK karena memiliki konsekuensi yang merugikan pada paru, termasuk aktivasi gen inflamasi, inaktivasi antiproteases, stimulasi sekresi lender, dan peningkatan stimulasi eksudasi plasma. Faktor gen juga dipastikan mempengaruhi berperan dalam ketidakimbangan protease dan proses inflamasi. Stress oksidatif juga meningkat saat eksaserbasi (Stanford, Pare, 1997; Tzortzaki, Siafakas, 2006).

### 2.1.3.3 Patofisiologi

Mekanisme dasar pada patofisiologi PPOK belum diketahui secara pasti, namun penurunan nilai VEP yang terjadi disebabkan oleh peradangan dan adanya penyempitan saluran napas perifer, sementara penurunan pertukaran gas dapat disebabkan oleh adanya kerusakan pada parenkim seperti yang terjadi pada emfisema.

#### 1) Keterbatasan aliran udara dan *Air Trapping*

Tingkat peradangan, fibrosis, dan eksudat luminal dalam saluran udara kecil juga berkorelasi pada penurunan VEP<sub>1</sub> dan rasio VEP<sub>1</sub>/KVP. Obstruksi jalan napas perifer mengakibatkan terperangkapnya udara dan menyebabkan hiperinflasi. Hiperinflasi ini dapat mengurangi kapasitas seperti peningkatan kapasitas residual fungsional. Hiperinflasi yang berkembang pada awal penyakit merupakan mekanisme utama akan timbulnya sesak pada saat melakukan aktivitas. Obstruksi jalan napas perifer juga menghasilkan ketidakseimbangan nilai VA/Q. (PDPI, 2016).

#### 2) Mekanisme pertukaran gas

Penurunan pertukaran gas yang menurun disebabkan oleh kerusakan parenkim yang terjadi pada emfisema. Ketidakseimbangan saat pertukaran gas akan mengakibatkan kelainan seperti hipoksemia dan hiperkapnia. Tingkat keparahan pada emfisema berkorelasi dengan nilai PO<sub>2</sub> arteri dan tanda lain dari ketidakseimbangan ventilasi-perfusi (VA/Q). Kelainan di ventilasi alveolar dan berkurangnya pembuluh darah pada paru dapat memperburuk kelainan/ketidakseimbangan nilai VA/Q. (PDPI, 2016).

#### 3) Hipersekresi Mukus

Hipersekresi mukus yang menyebabkan batuk kronik disebabkan oleh metaplasia mukosa yang akan meningkatkan jumlah sel goblet dan membesarnya kelenjar submukosa sebagai respons terhadap iritasi kronik saluran napas oleh asap rokok atau agen berbahaya lainnya. (PDPI, 2016).

#### 4) Hipertensi Pulmoner

Hipertensi pulmoner dapat terjadi karena proses vasokonstriksi pada arteri kecil di paru yang mengakibatkan berubahnya struktural yang

meliputi hiperplasia intima dan hipertrofi otot polos. Menurunnya jumlah pembuluh kapiler paru pada emfisema dapat menyebabkan meningkatnya tekanan didalam sirkulasi paru sehingga mengakibatkan terjadi hipertensi pulmoner yang progresif dan dapat menyebar ke jantung (PDPI, 2016).

#### 5) Dampak sistemik

Peningkatan konsentrasi pada mediator inflamasi, termasuk TNF- $\alpha$ , IL-6, radikal bebas oksigen dan turunannya, dapat menimbulkan efek sistemik. Efek tersebut dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, berkorelasi juga dengan peningkatan protein C-reaktif (CRP). Inflamasi sistemik juga dapat menyebabkan atrofi otot polos, kakeksia, depresi, dan juga anemia kronik dapat terjadi (PDPI, 2016).

#### 2.1.4 Diagnosis

Gejala dan tanda PPOK bervariasi, diagnosis dipertimbangkan bila timbul tanda dan gejala yang secara rinci dapat dilihat di tabel 2.5.

**Tabel 2.5** Indikator kunci untuk mendiagnosis PPOK (GOLD, 2018)

<b>Gejala</b>	<b>Keterangan</b>
<b>Sesak</b>	Progresif Bertambah dengan aktivitas Menetap sepanjang hari Dijelaskan oleh Bahasa pasien sebagai “perlu usaha untuk bernapas” Berat, sukar bernapas, terengah – engah
<b>Batuk kronik</b>	Hilang timbul dan mungkin tidak berdahak
<b>Batuk kronik berdahak</b>	Setiap batuk kronik dapat mengindikasikan PPOK
<b>Riwayat terpajan faktor risiko</b>	Asap rokok Debu dan bahan kimia di tempat kerja Asap dapur
<b>Riwayat keluarga menderita PPOK</b>	

Adapun klasifikasi PPOK yang diklasifikasi berdasarkan GOLD 2018 kriteria adalah:

- 1) Stage I: Ringan Pemeriksaan spirometri post-bronchodilator menunjukkan hasil rasio FEV1/FVC < 70% dan nilai FEV1  $\geq$  80% dari nilai prediksi.
- 2) Stage II: Sedang Rasio FEV1/FVC < 70% dengan perkiraan nilai FEV1 diantara 50-80% dari nilai prediksi.



- 3) Stage III: Berat Rasio FEV1/FVC < 70%, dan nilai menunjukkan FEV1 diantara 30-50% dari nilai prediksi.
- 4) Stage IV: Sangat Berat Rasio FEV1/FVC < 70%, nilai FEV1 diperkirakan kurang dari 30% ataupun kurang dari 50% dengan kegagalan respirasi kronik.

Pengukuran sesak napas dapat secara sederhana dengan dilakukannya pengisian kuisisioner *modified British Medical Research Council (mMRC)*, *Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)* dan *St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*. Kuisisioner lain yang lebih sederhana adalah CAT (COPD assessment Test), memiliki 8 butir pertanyaan yang menggambarkan status kesehatan pasien, mempunyai rentang skor 0-40. Skor sampai nilai 10 menunjukan pasien PPOK dalam keadaan stabil dan terapi yang dipakai saat penilaian tersebut dapat dilanjutkan.

#### Penilaian Komorbiditas

Untuk menegakkan diagnosis PPOK secara rinci diuraikan sebagai berikut:

- 1) Anamnesis
  - a) Riwayat rokok (aktif atau bekas perokok) dengan atau tanpa gejala sistem pernapasan.
  - b) Riwayat terpapar zat iritan yang bermakna di tempat kerja.
  - c) Terdapat faktor predisposisi pada bayi/anak.
  - d) Batuk berulang dengan atau tanpa dahak.
  - e) Sesak dengan atau tanpa bunyi mengi.
  - f) Riwayat keluarga yang menderita PPOK.
  - g) Riwayat perawatan sebelumnya karena penyakit paru.
  - h) Penyakit komorbid seperti penyakit jantung, osteoporosis, muskuloskeletal dan keganasan.
  - i) Keterbatasan aktivitas, kondisi depresi dan ansietas serta gangguan aktivitas seksual.
  - j) Pada mereka yang merokok dapat digunakan kuisisioner yang diterbitkan PDPI untuk menapis PPOK. (PDPI, 2016).

## 2) Pemeriksaan Fisik

PPOK dini umumnya tidak ditemukannya kelainan. Pemeriksaa fisik mencakup inspeksi, palpasi, perkusi dan auskultasi

### a) Inspeksi

- a. *Pursed-lips breathing* (mulut setengah terkatup/mencucu) ini terjadi dikarenakan mekanisme tubuh untuk mengeluarkan retensi CO<sub>2</sub> yang terjadi pada gagal napas kronik.
- b. Barrel chest, diameter antero-posterior dan transversal sama besar
- c. Penggunaan otot bantu napas
- d. Hipertropi otot bantu napas
- e. Pelebaran sela iga
- f. Bila terjadi gagal jantung kanan terlihat denyut V. jugularis di leher dan edema tungkai (PDPI, 2016).

### b) Palpasi, pada emfisema sela iga melebar dan fremitus melemah. (PDPI, 2016).

### c) Perkusi, pada emfisema hipersonor dan batas jantung mengecil, letak diafragma rendah, serta hati terdorong ke bawah. (PDPI, 2016).

### d) Auskultasi

- a. Suara napas vesikuler normal atau melemah.
- b. Terdapat ronki dan atau mengi pada waktu bernapas biasa atau pada ekspirasi paksa.
- c. Ekspirasi memanjang.
- d. Bunyi jantung terdengar jauh. (PDPI, 2016).

## 3) Pemeriksaan Rutin

Faal paru menjadi pemeriksaan yang rutin dilakukan dalam mendiagnosis PPOK, ada 2 cara pemeriksaan faal paru:

### a) Spirometri (VEP<sub>1</sub>, VEP<sub>1</sub> Prediksi, KVP, VEP<sub>1</sub>/KVP)

Obstruksi ditentukan leh nilai VEP<sub>1</sub>/ KVP (%), menurut GOLD obstruksi jika VEP<sub>1</sub>/KVP <70%. VEP<sub>1</sub> % (VEP<sub>1</sub>, VEP<sub>1</sub> Prediksi) merupakan parameter yang paling umum dipakai untuk menilai beratnya PPOK dan memantau perjalanan penyakit. Apabila

tidak ada spirometri, dapat digunakan APE (Arus Puncak Ekspirasi) (PDPI, 2016).

b) Uji Bronkodilator

Dilakukan pada PPOK stabil dengan menggunakan spirometri dan jika tidak ada digunakan APE. Setelah pemberian terapi bronkodilator inhalasi sekitar 4-8 hisapan (dosis 400-800ug salbutamol), 15-20 menit kemudian dievaluasi kembali perubahan nilai  $VEP_1$  atau APE. Pada PPOK akan mendapatkan peningkatan sebesar kurang dari 12% atau  $<20\%$  jika menggunakan APE (PDPI, 2016).

4) Laboratorium

a) Analisa Gas Darah (AGD)

Pemeriksaan ini biasanya dilakukan untuk membantu mendeteksi kondisi hipoksemia atau hioerkapnia terutama pada pasien dengan tingkat keparahan penyakit yang berat atau selama terjadinya eksaserbasi akut (Han dan Lazarus, 2016).

b) Pemeriksaan sputum

Pemeriksaan sputum dilakukan untuk mengetahui jenis kuman dan memilih antibiotik yang tepat. Penyebab utama terjadinya eksaserbasi akut adalah akibat infeksi saluran napas berulang, yang disebabkan paling banyak yaitu bakteri gram negatif (Aries, Andiri, Saad, 2014)

c) Pemeriksaan Darah

Pemeriksaan darah diperlukan untuk mengetahui apa faktor pencetus, peningkatan leukosit akibat infeksi pada eksaserbasi akut, polisitemia pada hipoksemia kronik dan deteksi terjadinya komplikasi. (Barnett, 2006)

5) Radiologi

Foto toraks PA dan lateral berguna untuk menyingkirkan diagnosis banding penyakit paru lainnya. Seperti pada emfisema akan terlihat gambaran hiperinflasi, hiperlusen, melebarnya Ruang retrosternal dan sela iga, Diafragma yang mendatar, Jantung

menggantung. Sedangkan pada bronchitis kronik biasanya didapatkan hasil normal (Shapiro, 2008).

**Tabel. 2.6** Penilaian kombinasi PPOK (GOLD, 2018)

<p><b>Populasi C:</b> Risiko tinggi, gejala sedikit. Klasifikasi spirometri GOLD III dan IV, eksaserbasi pertahunnya &gt;2 kali, skor mMRC 0-1 dan skor CAT &lt;10</p>	<p><b>Populasi D:</b> Risiko tinggi, gejala banyak. Klasifikasi spirometri GOLD III dan IV, eksaserbasi pertahunnya &gt;2kali, skor mMRC <math>\geq 2</math> dan skor CAT <math>\geq 10</math></p>
<p><b>Populasi A:</b> Risiko rendah, gejala sedikit. Klasifikasi spirometri GOLD I dan II, eksaserbasi pertahunnya 0-1 kali, skor mMRC 0-1 dan skor CAT &lt;10</p>	<p><b>Populasi B:</b> Risiko rendah, gejala banyak. Klasifikasi spirometri GOLD I dan II, eksaserbasi pertahunnya 0-1 kali, skor mMRC <math>\geq 2</math> dan skor CAT <math>\geq 10</math></p>

### 2.1.5 PPOK Eksaserbasi Akut

Eksaserbasi akut pada PPOK berarti timbulnya perburukan dibandingkan dengan kondisi sebelumnya dan biasanya disebabkan oleh infeksi, kelelahan, timbulnya komplikasi ataupun faktor lain. Selama eksaserbasi, gejala sesak meningkat karena adanya peningkatan hiperinflasi, *air trapping*, adanya penurunan aliran udara. Hipoksemia berat dapat terjadi disebabkan penurunan nilai VA/Q. Selain itu tujuan utama penanganan eksaserbasi akut yaitu mencegah terjadinya gagal napas (GOLD, 2018).

- 1) Gejala -gejala saat eksaserbasi akut:
  - a) Sesak bertambah
  - b) Produksi sputum meningkat
  - c) Perubahan warna sputum (menjadi purulen)
- 2) Eksaserbasi akut diklasifikasikan menjadi 3 menurut Anthonisen 1987:
  - a) Tipe I (Eksaserbasi berat), memiliki 3 gejala diatas
  - b) Tipe II (Eksaserbasi sedang), memiliki 2 gejala diatas
  - c) Tipe III (Eksaserbasi ringan), memiliki 1 gejala di atas ditambah infeksi saluran napas atas lebih dari 5 hari, demam tanpa sebab, peningkatan batuk, peningkatan mengi, peningkatan frekuensi pernapasan / frekuensi nadi >20% dari nilai dasar (GOLD, 2018).

Penilaian berat-ringan eksaserbasi didasarkan: riwayat penyakit sebelum eksaserbasi, gejala – gejala, pemeriksaan fisik, tes faal paru, analisa gas darah, dan tes laboratorium lain. Riwayat penyakit harus ditanyakan mencakup lama waktu perburukan gejala atau gejala – gejala yang baru dijumpai, frekuensi, berat-ringan sesak napas dan batuk, warna dan volume dahak, limitasi aktivitas, riwayat eksaserbasi sebelumnya mencakup rawat inap dan regimen obat. Pasien dengan PPOK stadium berat, tanda yang sangat penting dari eksaserbasi berat adalah perubahan kesadaran dan segera dilakukan evaluasi di rumah sakit. Penilaian faal paru pada eksaserbasi akut sulit untuk dilakukan, namun secara umum  $PEF < 100$  L/menit atau  $FEV1 < 1L$  menunjukkan eksaserbasi berat. Pemeriksaan gas darah penting untuk mengetahui berat-ringan eksaserbasi dengan menggunakan pemeriksaan gas darah di rumah sakit.  $PaO_2 < 50$  mmHg,  $PaCO_2 > 70$  mmHg dengan  $pH < 7,30$  mengarah pada eksaserbasi yang dapat mengancam jiwa makadiperlukan evaluasi dan monitoring yang baik di ruang perawatan intensif. Foto toraks (PA atau Lateral) berguna untuk diagnosis alternatif gejala yang menyerupai eksaserbasi dari PPOK. EKG dapat membantu diagnosis RVH, aritmia, dan episode iskemia. Emboli paru dan PPOK eksaserbasi akut sangat sulit dibedakan terutama pada PPOK berat karena RVH dan arteri pulmonalis besar menyebabkan gangguan hasil EKG dan foto toraks. Pemeriksaan lain seperti pemeriksaan darah tepi, didapatkan data yang mendeteksi adanya polisitemia dengan nilai hematokrit yang tinggi sekitar  $> 55\%$  namun jumlah leukosit tidak sangat informatif. Penyebab eksaserbasi sekitar 40-50% disebabkan oleh adanya infeksi bakteri. Namun juga terdapat adanya penyebab lain seperti polusi udara, pneumoni, gagal jantung, emboli paru, obat-obatan, penyakit metabolic, status nutrisi jelek dan stadium akhir penyakit ((Jusuf, Winarai, Hariadi 2010; Amin, *et. al* 2017).

#### **2.1.6 Penatalaksanaan**

Tujuan penatalaksanaan pada pasien PPOK stabil:

- 1) Mengurangi gejala.
- 2) Menghilangkan gejala.
- 3) Memperbaiki toleransi latihan.
- 4) Memperbaiki kualitas hidup.

- 5) Mengurangi risiko.
- 6) Mencegah progresifitas penyakit.
- 7) Mencegah dan mengobati eksaserbasi.
- 8) Mengurangi kematian. (PDPI, 2016).

#### 2.1.6.1 Penatalaksanaan Umum

Penatalaksanaan umum pada pasien PPOK secara umum meliputi:

##### 1) Edukasi

Inti dari edukasi pada PPOK adalah menyesuaikan kemampuan atau keterbatasan aktivitas dan mencegah memburuknya fungsi paru.

Tujuan edukasi antara lain:

- a) Mengetahui pejalaran penyakit dan pengobatan.
- b) Melaksanakan pengobatan yang maksimal.
- c) Mencapai aktivitas normal.
- d) Meningkatkan kualitas hidup. (PDPI, 2016).

##### 2) Berhenti rokok

Dengan mengurangi / berhenti merokok, dapat mengurangi faktor risiko berkembangnya PPOK dan juga memperlambat progresivitas penyakit. Strategi untuk membantu pasien berhenti merokok 5A menurut GOLD:

##### a) Ask (Tanyakan)

Mengidentifikasi semua perokok pada setiap kunjungan.

##### b) Advise (Nasihati)

Dorongan kuat pada semua perokok untuk berhenti merokok.

##### c) Assess (Nilai)

Keinginan untuk usaha berhenti merokok.

##### d) Assist

Bantu pasien dengan rencana berhenti merokok, menyediakan kounseling praktis, merekomendasikan penggunaan farmako terapi.

##### e) Arrange (Atur)

Buat jadwal kontak lebih lanjut (GOLD, 2018).

### 3) Obat – obatan

Obat – obatan di bawah ini bergantung pada termasuk kelompok populasi mana pasien PPOK tersebut. Maka dari itu diperlukan diagnosis yang tepat.

- a) *Bronkodilator.*
- b) Golongan *Antikolinergik.*
- c) Golongan antagonis  $\beta$ -2.
- d) Kombinasi Golongan Antikolinergik dan Golongan antagonis  $\beta$ -2.
- e) Golongan Xantin.
- f) Antiinflamasi.
- g) Antibiotic.
- h) Antioksidan.
- i) Mukolitik.
- j) Antitusif.
- k) Phosphodiesterase-4 inhibitor (PDPI, 2016).

### 4) Terapi oksigen

Pemberian terapi oksigen sangat penting karena pada pasien PPOK dapat terjadi hipoksemia yang progresif yang dapat menimbulkan kerusakan sel dan jaringan pada saluran napas. Manfaat terapi oksigen yaitu mengurangi sesak, meningkatkan kolutias hidup, mengurangi hipertensi pulmoner. (Jusuf, Winarai, Hariadi 2010)

### 5) Rehabilitasi PPOK

Tujuan program rehabilitasi tidak lain adalah untuk menurunkan gejala, meningkatkan toleransi latihan dan juga memperbaiki kualitas hidup pasien PPOK. Program rehabilitasi PPOK terdiri dari 3 komponen yaitu: latihan fisis, psikososial, dan latihan pernapasan. (Jusuf, Winarai, Hariadi 2010)

### 6) Ventilasi mekanis

Terapi ini digunakan pada pasien PPOK eksaserbasi dengan gagal napas akut maupun kronik. Ventilasi mekanis dapat diberikan dengan cara inkubasi dan tanpa inkubasi (Jusuf, Winarai, Hariadi 2010).

## 7) Nutrisi

Karena adanya peningkatan kebutuhan energi otot respirasi dapat menyebabkan malnutrisi pada pasien PPOK. Malnutrisi ini dapat menambah mortalitas PPOK dengan terjadinya penurunan fungsi paru dan perubahan analisis gas darah. Malnutrisi dapat dievaluasi dengan:

- a) Penurunan berat badan.
- b) Kadar albumin darah.
- c) Antropometri.
- d) Pengukuran kekuatan otot (Jusuf, Winarai, Hariadi 2010).

### 2.1.6.2 Penatalaksanaan Pada Eksaserbasi Akut

- 1) Penatalaksanaan eksaserbasi akut dibagi menjadi:
  - a) Eksaserbasi Ringan: meningkatkan penggunaan bronkodilator.
  - b) Eksaserbasi Sedang: menambahkan antibiotik atau kortikosteroid sistemik maupun kombinasi keduanya.
  - c) Eksaserbasi Berat: perawatan di rumah sakit.
- 2) Beberapa hal yang harus diperhatikan pada penanganan eksaserbasi akut:
  - a) Diagnosis beratnya eksaserbasi.
  - b) Terapi oksigen adekuat

Merupakan terapi utama pada pasien PPOK dengan eksaserbasi akut. Dengan memberikan suplementasi oksigen dengan target 88-92% dengan tujuan memperbaiki kondisi hipoksemia. Dan dilakukan juga tes analisis gas darah 30-60 menit setelah pemberian oksigen.

#### c) Bronkodilator

Bronkodilator yang paling efektif adalah dengan menggunakan SABA (Short Acting Beta-2 Agonis) dengan atau tanpa antikolinergik kerja singkat.

#### d) Kortikosteroid

Pemberian kortikosteroid sistemik dapat mempercepat pemulihan pada kondisi eksaserbasi, memperbaiki nilai faal paru, kondisi hipoksemia, mengurangi risiko kambuh, kegagalan terapi dan lama waktu perawatan. Kortikosteroid jenis Dexametason, betametason,



dan prednison memiliki lama kerja 36 – 72 jam. Sedangkan jenis prednison memiliki lama kerja lebih cepat yaitu 12 – 36 jam. Kortikosteroid memiliki waktu paru eliminasi yaitu 1,5 jam. Kortikosteroid akan menghambat peningkatan basofil, eosinofil dan sel inflamasi lain. (Ganiswara, 2008)

e) Antioksidan

Dapat mengurangi kondisi eksaserbasi dan memperbaiki kualitas hidup juga serta memperbaiki kondisi klinis sekaligus mengurangi kebutuhan bronkodilator.

f) Mukolitik

Dapat diberikan saat terjadinya eksaserbasi akut.

g) Imunodilator

Dapat mengurangi gejala eksaserbasi yang disebabkan infeksi saluran napas atas maupun bawah.

h) Nutrisi

Pemantauan nutrisi dan keseimbangan nutrisi cairan.

i) Pemberian Antibiotik

Antibiotik diberikan dan disesuaikan dengan pola kuman setempat yang sering menyebabkan infeksi saluran napas. Terapi empiris awal diberikan antibiotik yang memiliki spektrum luas seperti golongan ampicilin. Antibiotik diberikan pada:

- a. Pasien PPOK eksaserbasi dengan semua gejala kardinal.
- b. Pasien PPOK eksaserbasi dengan 2 dari gejala kardinal. Apabila salah satunya adalah bertambahnya purulensi sputum.
- c. Pasien PPOK eksaserbasi berat yang membutuhkan ventilasi mekanis (PDPI, 2016).

j) Ventilasi Mekanis

Penggunaan ventilasi mekanis ini diberikan pada pasien PPOK eksaserbasi berat diberikan ventilasi non invasif. Penggunaan ventilasi mekanis ini bertujuan untuk mengurangi mortalitas dan morbiditas serta memperbaiki gejala, jika terapi ini gagal baru kemudian dipertimbangkan penggunaan ventilasi mekanis dengan intubasi.

Ventilasi mekanis dapat memperbaiki asidosis metabolik, menurunkan frekuensi napas, dan beratnya sesak sebesar 80-85% (PDPI, 2016).

k) Evaluasi ketat progresivitas penyakit

Hal yang perlu diperhatikan dalam penatalaksanaan PPOK stabil yaitu pemantauan efektivitas terapi, usaha berhenti merokok, serta perubahan efektivitas terapi (PDPI, 2016; Jusuf, Winarai, Hariadi 2010).

### 2.1.7 Prognosis

Prognosis PPOK bergantung pada penatalaksanaan dan komorbidnya. Komorbid biasanya muncul bersamaan atau tidak dengan PPOK. Indeks prognostic yang multi dimensi adalah BODE INDEX (*Body Mass Index, Obstructive Ventilatory Defect Severity, Dyspnea Severity and Exercise Capacity*). Studi klinis telah menunjukkan bahwa terapi medikamentosa rutin dapat menurunkan frekuensi terjadinya eksaserbasi. Rehabilitasi paru segera dilakukan setelah pasien pulang dari rumah sakit serta mempertahankan aktivitas fisik guna meningkatkan *exercise capacity* dan status kesehatan pasien (Jusuf, Winarai, Hariadi 2010; Amin, et. al 2017).

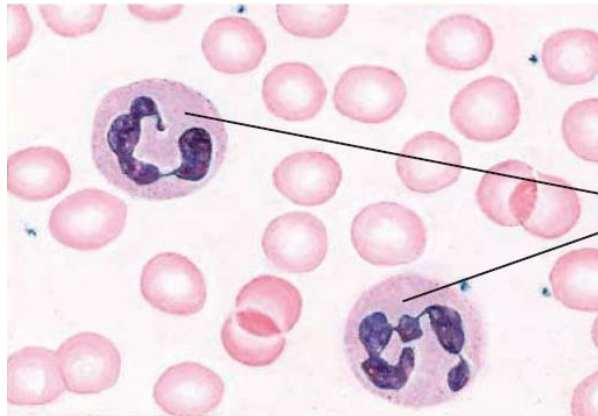
### 2.1.8 Komplikasi

PPOK adalah penyakit yang progresif dan irreversible. Gejala dan perubahan pada saluran napas harus dipantau untuk modifikasi dalam terapi dan menentukan komplikasi pada pasien. Komplikasi yang dapat terjadi antara lain gagal napas, infeksi berulang, kor pulmonale dan PPOK dengan pneumotoraks (PDPI, 2016).

## 2.2 Sel Fagosit Polimorf

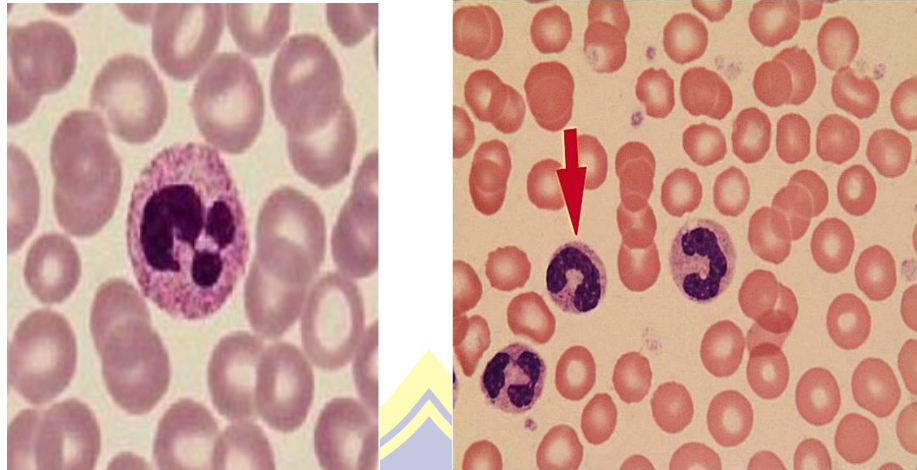
Fagosit polimorf atau bisa disebut granulosit merupakan sel yang mengisi 60-70% dari sel darah putih. Menurut pewarnaan histologik dibagi menjadi neutrofil, eosinofil dan basofil (Bratawidjaya, 2009).

### 2.2.1 Neutrofil



Gambar 2.1 Neutrofil  
(Sumber: Eroschenko, 2008)

Neutrofil adalah salah satu jenis leukosit yang bergranular yang berfungsi sebagai sel imun pertama yang dikirim oleh tubuh untuk melawan zat asing / bakteri yang masuk ke dalam tubuh. Neutrofil yang berespon terhadap rangsangan kemotaksis akan bermigrasi ke tempat terjadinya inflamasi dengan mengelinding sepanjang endotel, melekat ke reseptor endotel spesifik, lalu menembus dinding kapiler dan bermigrasi melewati jaringan setelah itu akan melakukan proses fagositosis. Neutrofil adalah jenis leukosit yang paling banyak di dalam tubuh sekitar 50-70% jika dibandingkan dengan jenis yang lain (Bratawidjaya, 2009). Sel ini memiliki sifat fagosit dan dapat mengenal pathogen secara langsung. Keadaan patologis yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kadar neutrofil atau neutrofilia diantaranya adanya infeksi akut, peradangan atau inflamasi, kerusakan suatu jaringan, gangguan metabolik, dan leukemia mielositik. Ketika terjadi neutrofilia yang sebagai respon jika adanya inflamasi terkadang disertai dengan perubahan morfologi seperti granulasi toksik, badan Döhle dan vakuolisasi. Vakuolisasi berkorelasi kuat dengan infeksi bakteri, namun juga tidak spesifik untuk infeksi. Sedangkan penurunan jumlah kadar neutrofil yang disebut dengan neutropenia, neutropenia ditemukan pada penyakit yang disebabkan oleh virus, hipersplenisme, penyakit leukemia, granulositosis, anemia, dan pengaruh obat-obatan. Dalam menentukan adakah peningkatan atau penurunan jumlah neutrofil, harus dibuat perbandingan dengan nilai rujukan yang sesuai. (Jane, 2017)

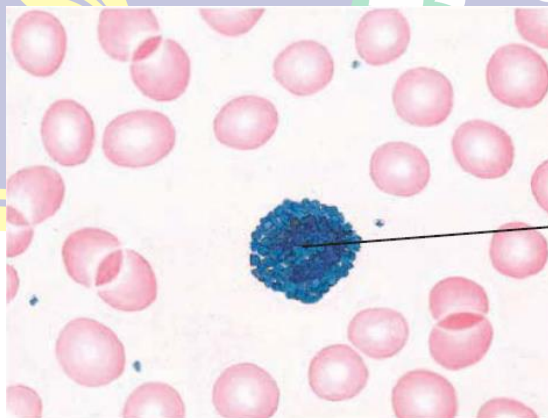


Gambar 2.2 Neutrofil Batang (Kiri) dan Neutrofil Segmen (Kanan)

(Sumber: Adianto, 2013)

Neutrofil terdiri atas 2 jenis yaitu neutrofil batang (stab) dan neutrofil segmen. Neutrofil batang merupakan neutrofil segmen yang masih muda yang akan berkembang menjadi neutrofil segmen dan neutrofil batang biasa disebut dengan neutrofil tapal kuda karena bentuk inti yang menyerupai tapal kuda. Sel neutrofil mempunyai sitoplasma luas berwarna merah muda / pink pucat dan granula halus berwarna ungu. Sedangkan untuk sel neutrofil segmen, biasanya disebut polimukuler karena memiliki inti sel 2-5 segmen yang dihubungkan oleh benang – benang kromatin serta bentuk intinya yang beragam dan granula sitoplasma yang tampak tipis (Kiswari, 2014).

### 2.2.2 Basofil

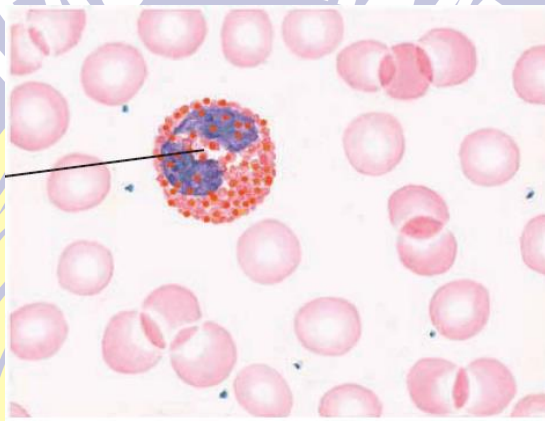


Gambar 2.3 Basofil

(Sumber: Eroschenko, 2008)

Basofil jarang terlihat dalam darah tepi normal. Jumlah basofil pada sel darah putih sekitar <0,5% (Bratawidjaya, 2009). Basofil mengandung banyak granula sitoplasma mengandung histamin dan heparin serta menutup inti. Basofil mempunyai tempat perlekatan IgG dan degranulasi berkaitan dengan pelepasan histamin. Degranulasi dipicu dengan berikatannya antigen dengan permukaan IgE. Fungsi dari sel ini sebagai fagosit dan pelepasan mediator inflamasi. Basofil melepas bahan – bahan biologik, yang dapat mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskular, respon inflamasi dan mengerutkan otot polos bronkus. Peningkatan jumlah basofil biasanya menggambarkan adanya suatu keganasan hematologi (Jane, 2017).

### 2.2.3 Eosinofil



Gambar 2.4 Eosinofil

(Sumber: Eroschenko, 2008)

Jumlah Eosinofil sekitar 1-3% dari seluruh jumlah sel darah putih. Eosinofil memiliki ukuran 12-17 $\mu$ m dengan berlobus ganda nucleus. Eosinofil mengandung sitoplasma bergranula yang tampak berwarna orange merah pada sediaan hapusan darah tepi (Bratawidjaya, 2009). Eosinofil banyak terlibat dalam berbagai patogenesis penyakit. Sel ini pada awalnya dikenal sebagai sel efektor dari sistem imunitas. Namun, kemampuan dari sel eosinofil dalam fagositosis patogen menimbulkan dugaan bahwa eosinofil juga memiliki peran sebagai sel penyaji antigen. Hal ini dianalogikan dengan sel makrofag dan sel dendritik yang bisa memfagositosis serta menyajikan antigen sebagai hasil degradasi patogen yang difagositosis. Bertambahnya jumlah eosinofil biasanya terjadi akibat adanya reaksi alergi atau infeksi parasit. Ditemukan adanya peningkatan jumlah eosinofil pada

seseorang dengan rhinitis alergi, asma atau eksema. Penyebab peningkatan eosinofil meningkat akan segera tampak dari gejala klinis dan pemeriksaan fisik. Sedangkan penurunan jumlah eosinofil terjadi karena adanya reaksi stress dan efek dari kortikosteroid (Jane, 2017).

