

**PENGARUH PEMBERIAN ROFLUMILAST TERHADAP
JUMLAH NEUTROFIL ABSOLUT DARAH, *MATRIX*
METALLOPROTEINASE-9 SERUM, NILAI %VEP1, DAN
SKOR CAT PENDERITA PPOK STABIL**

TESIS

**Disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar
Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi**



Oleh:

Ratna Adhika

NIM. S601508005

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FK UNS/ RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

commit to user
2020

Penelitian ini dilakukan di Bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta.

Ketua Program Studi: Ana Rima Setijadi, dr., Sp.P(K), FISR

Pembimbing : Prof. Dr. Suradi, dr., Sp.P(K), MARS, FISR

Dr. Yusup Subagio Sutanto, dr., Sp.P(K), FISR

**PENELITIAN INI MILIK BAGIAN PULMONOLOGI DAN ILMU
KEDOKTERAN RESPIRASI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

commit to user



**PENGARUH PEMBERIAN ROFLUMILAST TERHADAP
JUMLAH NEUTROFIL ABSOLUT DARAH, *MATRIX*
METALLOPROTEINASE-9 SERUM, NILAI %VEP1, DAN SKOR CAT
PENDERITA PPOK STABIL**

Disusun Oleh

Ratna Adhika


S601508005

Dewan Pembimbing:

Jabatan	Nama	Tanda tangan	Tanggal
Pembimbing I	Prof. Dr. Suradi, dr., Sp.P(K), MARS FISR NIP. 19470521 197609 1 001		
Pembimbing II	Dr. Yusup Subagio Sutanto, dr. Sp.P(K), FISR NIP. 19570315 198312 1 007		

Telah dinyatakan memenuhi syarat untuk diseminarkan pada hari Kamis,
30 April 2020 di KSM Paru FK UNS/RSUD Dr. Moewardi di Surakarta

Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi


Ana Rima Setijadi, dr., Sp.P(K), FISR

NIP. 19620502 198901 2 001

commit to user

LEMBAR PENGESAHAN TESIS**PENGARUH PEMBERIAN ROFLUMILAST TERHADAP
JUMLAH NEUTROFIL ABSOLUT DARAH, *MATRIX*
METALLOPROTEINASE-9 SERUM, NILAI %VEP1, DAN SKOR CAT
PENDERITA PPOK STABIL**

Tesis ini dipresentasikan pada tanggal di hadapan Dewan Penguji dan telah disetujui oleh:

1. Dr. Yusup Subagio Sutanto, dr., Sp.P (K), FISR
Ka. KSM Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta

2. Ana Rima Setijadi, dr., Sp. P (K), FISR
Kepala Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran
Respirasi FK UNS

3. Prof. Dr. Suradi, dr., Sp.P (K), MARS, FISR
Pembimbing I

4. Dr. Yusup Subagio Sutanto, dr., Sp.P (K), FISR
Pembimbing II

PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Saya menyatakan dengan sebenar - benarnya bahwa :

Proposal tesis yang berjudul ini *PENGARUH PEMBERIAN ROFLUMILAST TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL ABSOLUT DARAH, MATRIX METALLOPROTEINASE-9 SERUM, NILAI %VEPI, DAN SKOR CAT PENDERITA PPOK STABIL* adalah karya penelitian saya sendiri dan tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi, baik tesis beserta gelar dokter spesialis saya dibatalkan serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Publikasi sebagian atau keseluruhan ini tesis pada jurnal atau forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai *author* dan Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS sebagai institusinya. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, 30 April 2020

Mahasiswa,

Ratna Adhika

S601508005

commit to user

KATA PENGANTAR

Penulis panjatkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala anugerah-Nya sehingga tesis ini dapat terselesaikan sebagai bagian persyaratan akhir pendidikan spesialis di bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Penulis menyadari bahwa keberhasilan dalam menyelesaikan pendidikan dan tesis ini berkat dan rahmat Tuhan Yang Maha Esa dan kerjasama berbagai pihak. Bimbingan, pengarahan dan bantuan dari para guru, keluarga, teman sejawat residen paru, karyawan medis dan nonmedis, serta para pasien selama penulis menjalani pendidikan sangat berperan dalam keberhasilan menyelesaikan pendidikan dan tesis ini.

Penghargaan setinggi-tingginya dan ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. **Prof. Dr. Jamal Wiwoho, SH., M.Hum.,** selaku rektor Universitas Sebelas Maret.
2. **Prof. Dr. Reviono, dr., Sp.P(K), FISR**
Selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah yang senantiasa membimbing, memberikan petunjuk, saran, kemudahan, dukungan dan kritik yang membangun kepada penulis selama menjalani pendidikan spesialisasi pulmonologi dan kedokteran respirasi.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Beliau sebagai Penguji I, yang telah memberikan bimbingan, arahan, masukan, dan kemudahan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

3. **Dr. Suharto Wijanarko, dr., Sp.U**
Selaku Plt. Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta kami ucapkan terima kasih telah mengizinkan penulis untuk menimba ilmu di rumah sakit ini.

commit to user

4. Prof. Dr. Suradi, dr., Sp.P(K), MARS, FISR

Penulis mengucapkan terima kasih dan rasa hormat yang setinggi-tingginya kepada Beliau sebagai guru besar pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan, dorongan, saran, motivasi, semangat belajar serta ilmu yang berharga selama menjalani pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Beliau sebagai pembimbing I yang telah dengan sabar membimbing, membuka cakrawala wawasan, menjadi inspirasi, serta memberi dorongan semangat terhadap penulis untuk menyelesaikan tesis ini. Penulis akan selalu ingat pesan dan ilmu yang telah diberikan selama ini.

5. Dr. Yusup Subagio Sutanto, dr., Sp.P(K), FISR

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Beliau selaku Kepala KSM Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang telah memberikan ilmu pengetahuan, bimbingan, saran, kemudahan, dukungan, serta kritik yang membangun. Beliau merupakan orang tua selama penulis menjalani pendidikan, tidak hanya memberikan ilmu pengetahuan, tetapi juga mengajarkan kepada penulis pentingnya ilmu bersosial yang mana sangat berguna sebagai bekal untuk kembali mengabdikan dimasyarakat. Terima kasih yang sebesar besarnya kepada beliau, ilmu dan pesan beliau akan penulis ingat selalu.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Beliau sebagai Pembimbing II, yang telah memberikan bimbingan, arahan, masukan, dan kemudahan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

6. Jatu Aphridasari, dr., Sp.P (K), FISR

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Beliau selaku staf pengajar bagian Pulmonologi dan beliau sebagai guru, orang tua, serta saudara selama penulis menjalankan pendidikan dan menyelesaikan tesis ini. Terimakasih penulis ucapkan atas ilmu, bimbingan, dukungan, kritik yang membangun, serta bantuan yang telah diberikan sehingga tesis ini dapat diselesaikan. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Beliau sebagai Penguji II, yang telah

commit to user

memberikan bimbingan, arahan, masukan, dan kemudahan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

7. Ana Rima Setijadi, dr., Sp.P (K), FISR

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Beliau selaku Kepala Program Studi Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang senantiasa membimbing, memberikan ilmu pengetahuan, dan memberikan motivasi, kepada penulis.

8. Dr. Harsini, dr., Sp.P (K), FISR

Penulis mengucapkan terima kasih kepada beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan dan saran yang membangun selama penulis menjalani masa pendidikan.

9. Dr. Eddy Surjanto, dr., Sp.P(K)

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan dan saran yang membangun selama penulis menjalani masa pendidikan.

10. Hadi Subroto, dr., Sp.P(K),MARS

Penulis mengucapkan terima kasih atas nasehat dan saran Beliau terhadap kemajuan ilmu Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan selama menjalani pendidikan.

11. Ahmad Farih Raharjo, dr., Sp.P(K), M.Kes, FISR

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan, dorongan, dan saran yang baik selama menjalani pendidikan.

12. Artrien Adhiputri, dr., Sp.P., M.Biomed

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan, dorongan, saran, dan kritik yang membangun selama menjalani pendidikan.

13. Hendrastutik, dr., Sp.P., M.Kes

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan, dorongan, dan kritik yang membangun selama pendidikan.

14. RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen

Penulis mengucapkan terimakasih kepada direktur RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen Sunaryo, dr., Sp.THT yang telah memberikan ijin, fasilitas, dan dukungan kepada penulis untuk melakukan penelitian di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen. Penulis mengucapkan terimakasih kepada dr. Windu Prasetya, dr., Sp.P(K), FISR dan Imron Riyatno, dr., Sp.P, M.Kes yang telah memberikan bimbingan, dukungan, serta saran yang membangun hingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik. Kepada ibu Megas dan Mba Wati, penulis mengucapkan banyak terimakasih atas bimbingan dan bantuannya dalam menyelesaikan tesis ini.

15. Kepada ayahanda tercinta Puryanto, dr., Sp.M dan ibunda tercinta Emmawati

Penghargaan penghormatan, dan rasa terima kasih penulis sampaikan yang senantiasa mendukung dalam doa dan berkorban tak terhingga untuk ananda. Mengembalikan bekal dunia akhirat kepada ananda. Semoga Allah selalu memberikan perlindungan, kesehatan, serta kebahagiaan kepada mereka berdua. Terima kasih telah menjadi penyemangat untuk dapat menyelesaikan tugas dengan baik. Doa dan restunya mengantarkan penulis untuk tetap tabah dan semangat menjalani pendidikan.

16. Terima Kasih kepada kakak yang telah banyak membantu Reza Satrio, dr., Sp.M, serta kakak ipar Noor Kholifah, dr. atas segala doa, dukungan, semangat, dan bantuan selama pendidikan sehingga dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik. Kepada keponakan tercinta Abas dan Musa terimakasih telah mendoakan dan menghibur disela sela kesibukan menyelesaikan tugas ini.**17. Kepada rekan residen seangkatan yang telah bersama-sama bahu-membahu, dan saling memberikan semangat juga kasih sayang dalam menjalani pendidikan ini. Terima kasih Wildan, dr., Astrid, dr., Santang, dr. dan Desi, dr. semoga Allah SWT selalu menyertai kita dan memberikan kemudahan untuk meraih cita-cita dan cepat berkumpul dengan keluarga.**

commit to user

18. Rasa hormat dan terima kasih penulis sampaikan kepada rekan senior Karim, dr., Vita, dr., Levana, dr., April, dr., Juli, dr., Atik, dr., Nita, dr., Rully, dr., Dhani, dr., dan Roman, dr., yang telah ikut membantu proses penelitian ini dan saling memberikan semangat dalam menjalani pendidikan ini. Terima kasih penulis ucapkan kepada rekan residen junior Levi, dr., Ikhu, dr., Yudi, dr., Hendra, dr., dan Rozi, dr., yang telah banyak mendoakan sehingga tesis ini dapat diselesaikan tepat waktu. Kepada teman teman residen semua yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terimakasih untuk semuanya semoga kita semua sukses dan lancar dalam pendidikan ini. Terima kasih yang sebesar besarnya juga penulis ucapkan kepada seluruh rekan residen junior yang telah banyak membantu sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.
19. Kepada karyawan SMF paru (mas Waluyo, mbak Yamti, mbak Anita, mas Arif, mbak Nanda, mbak Retno, mas Dinding, dan mba Dea) serta kepada mas Harnoko terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya selama ini. Kepada semua rekan perawat poliklinik paru (bu Enok, Mbak Arnia, pak Ranto, mas Sigit, dan mbak Ifah) dan bangsal rawat paru di RSUD Dr. Moewardi, Balkesmas Klaten, Balkesmas Pati, Balkesmas Magelang, dan Balkesmas Semarang, serta kepada semua pihak yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu dalam proses belajar penulis selama ini. Kepada semua pihak yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu yang telah membantu proses penelitian ini, penulis ucapkan terima kasih.

Ucapan terimakasih juga penulis sampaikan kepada:

1. Kepala Bagian Ilmu Bedah RSUD Dr. Moewardi/FK UNS
2. Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Moewardi/FK UNS
3. Kepala Bagian Radiologi RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
4. Kepala Bagian Kardiologi RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
5. Kepala Bagian Kesehatan Anak RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
6. Kepala Bagian Anestesi RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
7. Kepala Instalasi Gawat Darurat RSUD Dr. Moewardi Surakarta
8. Direktur RS Ario Wirawan Salatiga

9. Direktur RSUD Sragen
10. Kepala Balkesmas Klaten
11. Kepala Balkesmas Pati
12. Kepala Balkelmas Magelang
13. Kepala Balkesmas Semarang

Beserta seluruh staf atas bimbingan dan ilmu pengetahuan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini masih banyak terdapat kekurangan, untuk itu penulis mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan penulisan tesis ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat untuk sesama manusia, pengembangan ilmu, serta menjadi ilham untuk penelitian yang lain di bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi yang sangat luas. Semoga dengan rahmat dan anugerah yang diberikan oleh Tuhan Yang Maha Esa atas ilmu dan pengalaman yang penulis miliki dapat bermanfaat bagi sesama.

Surakarta, 30 April 2020

Penulis

PENGARUH PEMBERIAN ROFLUMILAST TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL ABSOLUT DARAH, *MATRIX METALLOPROTEINASE-9* SERUM, NILAI %VEP1, DAN SKOR CAT PENDERITA PPOK STABIL

Ratna Adhika

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit paru obstruktif kronik merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia. Asap rokok dan partikel berbahaya menyebabkan stres oksidatif yang mengaktifasi *nuclear factor- κ B* meningkatkan pengeluaran gen-gen inflamasi antara lain neutrofil dan *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9). Roflumilast mempunyai efek antiinflamasi yang dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada PPOK stabil.

Metode: Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh roflumilast terhadap jumlah neutrofil absolut darah, MMP-9 serum, % VEP1, dan skor CAT penderita PPOK stabil. Uji klinis eksperimental dengan *pretest and posttest design* terhadap 40 penderita PPOK stabil di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen pada tanggal 6 Januari sampai dengan 6 Maret 2020. Sampel diambil secara *consecutive sampling* dibagi dalam dua kelompok yaitu perlakuan (n=20) mendapat terapi standar dan kapsul roflumilast 1x500mg/hari selama 28 hari dan kontrol hanya mendapat terapi standar (n=20). Penurunan derajat inflamasi diukur dengan pemeriksaan neutrofil darah dan MMP-9 serum, perbaikan derajat obstruksi diukur dengan % VEP1, dan perbaikan klinis diukur dengan skor CAT yang dilakukan saat datang ke poliklinik paru dan 28 hari berikutnya.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan bermakna (p=0,449) penurunan jumlah neutrofil absolut darah kelompok perlakuan ($-241,05 \pm 2127,50 \mu\text{L}$) dibanding kontrol ($386,25 \pm 1632,82 \mu\text{L}$), penurunan kadar MMP-9 serum (p=0,195) kelompok perlakuan ($-53,30 \pm 181,82 \text{ ng/ml}$) dibanding kontrol ($37,30 \pm 247,18 \text{ ng/ml}$), nilai % VEP1 (p=0,189) kelompok perlakuan ($4,45 \pm 11,13$), dibanding kontrol ($0,4500 \pm 7,037$), dan terdapat perbedaan bermakna (p=0,000) skor CAT kelompok perlakuan ($-1,950 \pm 1,23$) dibanding kontrol ($0,400 \pm 1,046$).

Simpulan: Penambahan roflumilast 1x500 mg/hari selama 28 hari menurunkan signifikan skor CAT, menurunkan tidak signifikan jumlah neutrofil absolut darah, MMP-9 serum, dan % VEP1.

Kata kunci: roflumilast, PPOK stabil, jumlah neutrofil absolut darah, MMP-9 serum, % VEP1, skor CAT.

commit to user

THE EFFECTS OF ROFLUMILAST TO ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT, MMP-9, % FEV1, AND COPD ASSESSMENT TEST SCORES STABLE COPD PATIENTS

Ratna Adhika

ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease is the leading cause morbidity and mortality worldwide. Cigarette smoke and noxious agent causing oxidative stress activated nuclear factor- κ B then increase inflammatory genes releases. Roflumilast have antiinflammatory effect which can be use as addition therapy for stable COPD.

Methods: This study aimed to analyze the effect of roflumilast to absolute neutrophil count (ANC), serum MMP-9, % FEV1, and CAT score stable COPD patients. Clinical trials of experimental with pretest and posttest design was conducted on 40 patients in Dr. Moewardi Surakarta and dr. Soehadi Prijonegoro Sragen hospital from 06 January to 06 March 2020. Samples were taken by consecutive sampling divided into treatment group (n = 20) received standard therapy and roflumilast 1x500mg/day during 28 days and control group received only standard therapy (n = 20). Decreased inflammation measured by ANC and serum MMP-9, improvement of obstruction measured by % FEV1, and clinic improvement measured by CAT score.

Results: There were no significant differences (p=0.449) decrease ANC treatment group ($-241.05 \pm 2127.50 \mu\text{L}$) compared control ($386.25 \pm 1632.82 \mu\text{L}$), decrease serum MMP-9 (p=0.195) treatment group ($-53.30 \pm 181.82 \text{ ng/ml}$) compared control ($-37.30 \pm 247.18 \text{ ng/ml}$), % FEV1 (p=0.189) treatment group (4.45 ± 11.13), compared control (0.4500 ± 7.037), and significant difference (p=0.000) CAT score treatment group (-1.950 ± 1.23) compared control (0.400 ± 1.046).

Conclusions: The addition of roflumilast 1x500 mg/day during 28 days was significantly lowered CAT score, decreasing ANC, serum MMP-9, and increasing % FEV 1 but not significant.

Key words: stabel COPD, roflumilast, absolute neutrophil count, % FEV1, CAT score.

commit to user

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	xii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xix
DAFTAR TABEL.....	xxi
DAFTAR SINGKATAN.....	xxii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. LATAR BELAKANG MASALAH.....	1
B. RUMUSAN MASALAH.....	3
C. TUJUAN PENELITIAN.....	4
1. Tujuan umum.....	4
2. Tujuan khusus.....	4
D. MANFAAT PENELITIAN.....	4
1. Manfaat keilmuan.....	4
2. Manfaat praktis.....	4
BAB II LANDASAN TEORI.....	5
A. TINJAUAN PUSTAKA	4
1. PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS (PPOK).....	4
a. Faktor Resiko PPOK	4
b. Patogenesis PPOK.....	7
1) Inflamasi saluran napas pada PPOK.....	8
2) Ketidakseimbangan protease-antiprotease.....	19
3) Matrix metalloproteinase-9.....	23
4) Ketidakseimbangan oksidan-antioksidan/ stres oksidatif..	25
5) Apoptosis	27

commit to user

c. PATOLOGI	29
1) Bronkitis kronik	31
2) Penyakit saluran napas kecil	31
3) Emfisema	33
4) Pembuluh darah paru	34
d. PATOFISIOLOGI	34
1) Hipersekreasi mukus dan disfungsi silia	35
2) Keterbatasan aliran udara dan hiperinflasi	35
3) Kelainan pertukaran gas	37
4) Hipertensi pulmonal	39
5) Inflamasi sistemik pada PPOK	39
e. DIAGNOSIS	41
1) Penilaian gejala PPOK	42
2) Penilaian spirometri	43
3) Penilaian risiko eksaserbasi	44
4) Penilaian komorbiditas	44
5) Penilaian kombinasi pada PPOK	45
f. PENATALAKSANAAN	46
1) Penatalaksanaan nonfarmakologis	46
2) Penatalaksanaan farmakologis	48
2. ROFLUMILAST	51
a. FARMAKODINAMIK	52
b. FARMAKOKINETIK	55
c. DOSIS PEMBERIAN	56
d. EFEK SAMPING	56
e. PERAN ROFLUMILAST PADA PPOK	57
1) Peran roflumilast pada proses inflamasi PPOK	58
2) Peran roflumilast terhadap sel struktural saluran napas ...	62
3) Peran roflumilast terhadap fungsi ventilasi paru	65
4) Peran roflumilast terhadap remodeling saluran napas	65
5) Peran roflumilast terhadap fibrosis paru	66

6) Peran roflumilast terhadap peningkatan fungsi mukosiliar.....	66
7) Peran roflumilast terhadap penatalaksanaan PPOK.....	68
B. KERANGKA TEORI	70
C. KERANGKA KONSEP	72
D. HIPOTESIS.....	75
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	76
A. RANCANGAN PENELITIAN.....	76
B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	76
C. POPULASI PENELITIAN	76
D. PEMILIHAN SAMPEL	76
E. BESAR SAMPEL	77
F. KRITERIA INKLUSI, EKSKLUSI, DAN DISKONTINYU	77
1. Kriteria Inklusi.....	77
2. Kriteria Eksklusi.....	77
3. Kriteria diskontinyu	78
G. VARIABEL PENELITIAN	78
1. Variabel tergantung.....	78
2. Variabel bebas.....	78
H. DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL PENELITIAN	78
1. Roflumilast.....	78
2. <i>Matrix metalloproteinase-9</i> serum.....	78
3. Neutrofil absolut darah.....	79
4. %VEP ₁	79
5. Skor CAT	80
6. PPOK stabil.....	80
I. INSTRUMEN PENELITIAN	82
J. PROSEDUR PENGUMPULAN DATA	82
K. TEKNIK PENGUMPULAN DATA	83
1. Pemeriksaan jumlah neutrofil absolut darah	83
2. Pemeriksaan kadar MMP-9 serum.....	84

3. Penilaian %VEP ₁	85
4. Penilaian Skor CAT	87
L. ETIKA PENELITIAN	87
M. ANALISIS DATA	87
1. Data berdistribusi normal.....	88
2. Data tidak berdistribusi normal.....	88
N. ALUR PENELITIAN	89
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	90
A. HASIL PENELITIAN	90
1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	91
2. Hasil pemeriksaan jumlah neutrofil absolut darah kelompok kontrol dan perlakuan	94
3. Hasil pemeriksaan kadar MMP – 9 serum kelompok kontrol dan perlakuan	97
4. Hasil pemeriksaan %VEP ₁ kelompok kontrol dan perlakuan	99
5. Hasil pemeriksaan skor CAT kelompok kontrol dan perlakuan..	101
B. PEMBAHASAN	104
1. Karakteristik Dasar Subyek Penelitian.....	104
2. Pengaruh pemberian roflumilast 500 mg terhadap jumlah neutrofil absolut darah.....	107
3. Pengaruh pemberian roflumilast 500 mg terhadap MMP-9 Serum	108
4. Pengaruh pemberian roflumilast 500 mg terhadap %VEP ₁	110
5. Pengaruh pemberian roflumilast 500 mg terhadap skor CAT	111
C. ANALISIS KOMPERHENSIF	112
D. KETERBATASAN	113
BAB V SIMPULAN, IMPLIKTIF, DAN SARAN	114
A. SIMPULAN	114
B. IMPLIKATIF	114
C. SARAN	115
DAFTAR PUSTAKA	116

LAMPIRAN	125
Lampiran 1. Lembar Penjelasan Kepada Penderita	125
Lampiran 2. Lembar Persetujuan Mengikuti Penelitian	129
Lampiran 3. Lembar Data Penderita	130
Lampiran 4. Teknik Pemeriksaan	132
Lampiran 5. Kelaikan Etik	134
Lampiran 6. Ethical Clearence.....	138
Lampiran 7. Foto Kegiatan	139



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis PPOK.....	8
Gambar 2. Sel dan mediator terlibat dalam patogenesis PPOK.....	9
Gambar 3. Peran neutrofil pada PPOK	12
Gambar 4. Peran makrofag pada patogenesis PPOK	15
Gambar 5. Sitokin dan kemokin yang terlibat dalam patogenesis PPOK.....	20
Gambar 6. Mekanisme asap rokok menyebabkan ketidakseimbangan protease-antiprotease dan emfisema.....	22
Gambar 7. Mekanisme emfisema dan fibrosis oleh aktivitas MMP	23
Gambar 8. Struktur <i>Matrix metalloproteinase-9</i>	24
Gambar 9. Stres oksidatif pada PPOK.....	27
Gambar 10. Interaksi antara apoptosis dan mekanisme patogenesis PPOK..	28
Gambar 11. Mekanisme emfisema pada PPOK.....	34
Gambar 12. Mekanisme hiperinflasi.....	38
Gambar 13. Mekanisme inflamasi sistemik pada PPOK	40
Gambar 14. Kuesioner CAT.....	43
Gambar 15. Penilaian kombinasi pada PPOK.....	46
Gambar 16. Penatalaksanaan inisiasi PPOK stabil	49
Gambar 17. Siklus manajemen	50
Gambar 18. Strategi eskalasi dan de-eskalasi	51
Gambar 19. Struktur kimiawi roflumilast	52
Gambar 20. Mekanisme aksi roflumilast	54
Gambar 21. Mekanisme molekuler roflumilast dalam tatalaksana PPOK.....	64
Gambar 22. Roflumilast dalam tatalaksana PPOK.	69
Gambar 23. Kerangka teori	71
Gambar 24. Kerangka konsep.....	74
Gambar 25. Alur penelitian pengaruh pemberian roflumilast sebagai antiinflamasi	89
Gambar 26. Perbandingan jumlah neutrofil absolut darah antara kelompok perlakuan dan kontrol.....	97

Gambar 27. Perbandingan kadar MMP-9 serum antara kelompok
perlakuan dan kontrol..... 99

Gambar 28. Perbandingan nilai %VEP1 antara kelompok perlakuan
dan kontrol..... 101

Gambar 29. Perbandingan skor CAT antara kelompok perlakuan dan
kontrol. 103



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Faktor risiko PPOK.....	6
Tabel 2. Sel inflamasi pada patogenesis PPOK	9
Tabel 3. Lokasi sel inflamasi mengalami peningkatan pada PPOK	11
Tabel 4. <i>Proteinase</i> yang dapat mempengaruhi parenkim paru.....	20
Tabel 5. Perubahan patologi pada PPOK.....	30
Tabel 6. Indikator kunci untuk diagnosis PPOK	41
Tabel 7. Kuesioner mMRC untuk menilai derajat berat sesak nafas	42
Tabel 8. Klasifikasi derajat berat keterbatasan aliran udara pada PPOK berdasarkan VEP ₁ pasca bronkodilator	44
Tabel 9. Penilaian skor CAT	81
Tabel 10. Karakteristik dasar subjek penelitian	92
Tabel 11. Karakteristik dasar subjek penelitian	94
Tabel 12. Deskripsi dan perbandingan jumlah neutrofil absolut darah antara sebelum dan sesudah terapi serta antara kelompok perlakuan dan kontrol	95
Tabel 13. Hasil pemeriksaan kadar MMP-9 serum kelompok kontrol dan perlakuan	98
Tabel 14. Deskripsi dan perbandingan skor % VEP1 antara sebelum dan sesudah terapi serta antara kelompok perlakuan dan kontrol	100
Tabel 15. Deskripsi dan perbandingan skor CAT antara sebelum dan sesudah terapi serta antara kelompok perlakuan dan kontrol	102

DAFTAR SINGKATAN

AP-1	: Aktivator protein - 1
ASM	: <i>Airway smooth muscle</i>
BAL	: <i>Bronchoalveolar lavage</i>
cAMP	: <i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
CAT	: <i>COPD assessment test</i>
CCL2	: <i>CC-chemokine ligand 2</i>
CCR2	: <i>CC-chemokine receptor 2</i>
CD4+	: <i>Cluster of differentiation 4+</i>
CD8+	: <i>Cluster of differentiation 8+</i>
CFTR	: <i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
Cm	: <i>Centimeter</i>
CO	: <i>Carbon monoxide</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CRQ	: <i>Chronic Respiratory Disease Questionnaire</i>
CTGF	: <i>Connective tissue growth factor</i>
CXC	: <i>Chemokines</i>
CXCL	: <i>Chemokin ligan</i>
CXCL1	: <i>CXC-chemokine ligand-1</i>
CXCL8	: <i>CXC-chemokine ligand-8</i>
CXCL9	: <i>CXC-chemokine ligand-9</i>
CXCL10	: <i>CXC-chemokine ligand-10</i>
CXCL11	: <i>CXC-chemokine ligand-11</i>
CXCR	: <i>Chemokin receptor</i>
CXCR2	: <i>CXC-chemokine receptor 2</i>
CXCR3	: <i>CXC-chemokine receptor 3</i>
CTGF	: <i>Connective tissue growth factor</i>
DNA	: <i>Dioxy nucleic acid</i>
ECM	: <i>Extra cellular matrix</i>
EGF	: <i>Epidermal growth factor</i>

EGFR	: <i>Epidermal growth factor receptors</i>
ELISA	: <i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>
ENA-78	: <i>Epthelial neutrophil-activating protein 78</i>
EPK	: <i>Ekaryotic protein kinase</i>
JNK	: <i>Jun-NH2-terminal kinase</i>
kDa	: <i>Kilo dalton</i>
FasL	: <i>Fas ligand</i>
FRC	: <i>Fungsional residual capacity</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte-macrophage colony stimulating factors</i>
GOLD	: <i>Global initiative for chronic obstructive lung disease</i>
GRO- α	: <i>Growth regulate oncogene-alpha</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
HDAC2	: <i>Histone deacetylase-2</i>
ICS	: <i>Inhaled corticosteroid</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-γ</i>
IgA	: <i>Immunoglobulins A</i>
IHD	: <i>Ischemic heart disase</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin IL-1β</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-4	: <i>Interleukin-4</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IP-10	: <i>Inducible protein 10</i>
I κ B	: <i>Inhibitor NF-$\kappa\beta$</i>
ITAC	: <i>Inducible T cell alpha chemoattractant</i>
LABA	: <i>Long acting beta agonist</i>
LAMA	: <i>Long acting muscarinic antagonist</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
LTB4	: <i>Leucotriene B4</i>
LTC4	: <i>Leucotriene C4</i>
MIP-1 α	: <i>Macrophage inflammatory proteins-1 alpha</i>

MCP	: <i>Monocyte chemotactic peptide</i>
MDI	: Metered dose inhaler
Mig	: <i>Monokine induced by γ interferon</i>
MKP-1	: <i>Mitogen activated protein protease 1</i>
Mm	: Milimeter
MMPs	: Matrix metalloproteases
MMP	: <i>Matrix metalloproteinase</i>
mMRC	: <i>Modified British Medical Research Council</i>
mmHg	: Milimeter air raksa
MnSOD	: <i>Manganese-dependent superoxide dismutase</i>
MUC5AC	: Sintesis musin 5AC
NE	: <i>Neutrophil elastase</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor kappa beta</i>
NO ₂	: <i>Nitrogen dioxide</i>
O ₂	: Oksigen
PAF	: <i>Platelet activating factor</i>
PDE4	: <i>Phosphodiesterase 4</i>
PDGF	: <i>Platelet derived growth factor</i>
PKA	: Protein kinase A
PMN	: Polimorfonuklear
PPOK	: Penyakit paru obstruktif kronik
RoRrt	: <i>Related orphan receptor gamma</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SGRQ	: <i>St George's Respiratory Questionnaire</i>
SIRT1	: <i>Sirtuin 1</i>
SO ₂	: <i>Sulphur dioxide</i>
Tc1	: <i>T cytotoxic 1</i>
TGF- α	: <i>Tumor growth factor-α</i>
TGF- β	: <i>Tumor growth factor-β</i>
Th1	: <i>T helper 1</i>
TIMP	: Tissue inhibitor of metalloprotease

TNF	: <i>Tumor necrotizing factor</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrotizing factor-α</i>
TNFR	: <i>Tumor necrosis factor receptor</i>
VCAM	: <i>Vascular cell adhesion molecule</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
V/Q mismatch	: <i>Ventilation-perfusion (V/Q) mismatch</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
α 1-AT	: <i>α1-antitrypsin</i>
γ -GCS	: <i>Gene for GSH synthesis</i>
%VEP ₁	: <i>Forced vital capacity in one second</i>



