

Gambaran Jumlah Neutrofil Darah Tepi Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) di Ruang Rawat Inap RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau Tahun 2017

Qurnia Siti Hurul Aini^{1*}, Adrianison², Fridayenti³

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease that is characterized by progressive and persistent airflow limitation in respiratory tract and associated with an inflammatory response caused by exposure to noxious particles or gases. Several study showed that neutrophils are more activated and plays an important role in pathogenesis of COPD patients. The aim of this study is to know the description of peripheral blood neutrophil of COPD patients. This study was using descriptive retrospective design with total sampling technique. The sources of data were medical records of COPD patients in January – Desember 2017 with number of sample is 137 patients. The results of this study is COPD patients with high neutrophils were found in 94 (68,61%) patients. This study shows that COPD patients at lung wards Arifin Achmad Regional General Hospital Riau Province in 2017 obtained neutrophilia.

Keywords : COPD, leukocyte, neutrophil

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit paru dengan gejala adanya hambatan aliran udara di saluran pernapasan, bersifat progresif serta persisten dan berhubungan dengan respon inflamasi yang biasanya disebabkan oleh paparan partikel atau gas berbahaya yang pada umumnya dapat dicegah dan diobati.¹ PPOK biasa dihubungkan dengan peningkatan sel makrofag, limfosit T, dan neutrofil di paru. Sel-sel inflamasi ini mengeluarkan sitokin-sitokin yang akan merubah struktur paru.^{2,3}

Neutrofil berperan menghasilkan faktor yang mengaktifkan fibroblas sehingga menyebabkan perbaikan jaringan yang abnormal dan fibrosis pada bronkiolus. Selain itu, neutrofil juga menghasilkan protease sehingga terjadi ketidakseimbangan produksi antara protease dan anti-protease yang

akan berujung pada destruksi dinding alveolus sehingga menyebabkan hambatan aliran udara di saluran napas yang bermanifestasi klinis sebagai sesak napas pada penderita. Kelebihan protease akibat neutrofil juga meningkatkan sekresi mukus pada paru sehingga akan bermanifestasi klinis sebagai batuk dan produksi sputum.^{2,3}

Peningkatan neutrofil di aliran darah disebabkan oleh pelepasan mediator inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF), *interleukin-1* (IL-1), *granulocyte monocyte colony stimulating factor* (GM-CSF), *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), dan *monocyte colony stimulating factor* (M-CSF) oleh makrofag alveolar yang merangsang sel progenitor granulositik dan monositik di sumsum tulang untuk memproduksi sel leukosit dan masuk ke aliran darah sebelum mencapai daerah peradangan.⁴

Peningkatan jumlah neutrofil dan sel inflamasi lainnya pada pasien PPOK akan memperburuk ventilasi paru karena stres oksidatif dan kelebihan protease yang akan menyebabkan hipersekresi mukus dan bronkokonstriksi. Hal ini akan menyebabkan pasien mengalami eksaserbasi akut dengan gejala

* Penulis untuk korespondensi : Email : qurnia.sitihurulaini@student.unri.ac.id

¹ Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

² KJFD/ KSM Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau/ RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, Indonesia

³ KJFD/ KSM Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Riau/ RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, Indonesia

sesak napas bertambah, produksi sputum meningkat, dan perubahan warna sputum.^{1,2}

Penelitian sebelumnya yaitu Martantya dkk⁵ menemukan peningkatan jumlah neutrofil darah tepi pada pasien PPOK yang dirawat di RSUP M. Djamil Padang. Juwariyah dkk⁶ menemukan peningkatan neutrofil pada pasien PPOK yang dirawat jalan dan rawat inap di RSUD Kebumen tahun 2016. Penelitian Enderina dkk⁷ menemukan pasien PPOK cenderung mengalami malnutrisi dikarenakan bertambahnya kebutuhan energi akibat kerja muskulus respirasi yang meningkat sehingga sering mengalami penurunan berat badan. Penelitian ini menemukan status gizi *underweight* berdasarkan IMT sebanyak 23 (54,76%) orang pada pasien PPOK yang di rawat inap RSUD Arifin Achmad Pekanbaru pada tahun 2016. Pasien yang mengalami malnutrisi akibat kekurangan asupan kalori dan protein menjadi penyebab tersering terjadinya defisiensi imun karena dapat menekan hematopoiesis. Penekanan hematopoiesis ini dapat menyebabkan penurunan jumlah leukosit yang akan mempengaruhi hitung jenis leukosit.^{8,9}

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik ingin melakukan penelitian mengenai jumlah kadar neutrofil darah tepi pasien PPOK di ruang rawat inap RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2017.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif retrospektif menggunakan data rekam medis pasien PPOK yang dirawat inap di bangsal paru RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau bulan Januari – Desember tahun 2017. Penelitian ini dilakukan pada bulan September 2018 – Februari 2019 di Instalasi Rekam Medis RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien PPOK yang dirawat inap di bangsal paru RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau bulan Januari – Desember 2017. Sampel berjumlah 137 orang yang diambil dengan teknik *total sampling*. Data rekam medis yang diambil berupa jumlah pasien PPOK, umur, jenis kelamin, riwayat merokok, indeks massa tubuh (IMT) dan hasil laboratorium yaitu jumlah leukosit dan jumlah neutrofil.

Pengumpulan data berupa variabel penelitian yang diperoleh dari data sekunder, yaitu rekam medis pasien PPOK yang dirawat inap di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru tahun 2017. Apabila terdapat data rekam medis pasien PPOK yang dirawat inap lebih dari satu kali pada tahun 2017, data yang diambil adalah data terakhir pasien dirawat inap di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. Jika terdapat data hasil laboratorium pasien PPOK yang dirawat inap lebih dari satu kali pada tahun 2017, data yang diambil adalah data awal pasien.

Pengolahan data dilakukan secara manual dengan mencatat data rekam medis berdasarkan variabel yang dibutuhkan pada penelitian ini, kemudian data tersebut disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan narasi untuk digunakan dalam penarikan kesimpulan. Penelitian telah dinyatakan lulus kaji etik kedokteran (*ethical-clearance*) dari Unit Etika Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau dengan nomor 015/UN.19.5.1.1.8/UEPKK/2019.

HASIL

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, distribusi umur pasien PPOK di ruang rawat inap tersebut periode Januari – Desember 2017 terbanyak pada umur 65 – 69 tahun sebanyak 28 (20,4%) orang, diikuti dengan pasien berumur e"75 tahun sebanyak 27 (19,7%) orang. Distribusi pasien PPOK berdasarkan jenis kelamin didapatkan laki-laki 115 (83,9%) orang dan perempuan 22 (16,1%) orang. Pasien PPOK yang memiliki riwayat merokok yaitu 69 (50,3%) orang. Berdasarkan IMT (Indeks Massa Tubuh) didapatkan 52 (38%) orang memiliki kategori normal, diikuti dengan 32 (23,3%) orang memiliki kategori IMT *underweight*.

Tabel 1. Distribusi Pasien PPOK berdasarkan Umur, Jenis Kelamin, Riwayat Merokok dan IMT

Karakteristik	N = 137	Persentase (%)
Umur (tahun)		
< 40	1	0,7
40 – 44	2	1,5
45 – 49	2	1,5
50 – 54	7	5,1
55 – 59	20	14,5
60 – 64	25	18,3
65 – 69	28	20,4
70 – 74	25	18,3
= 75	27	19,7
Jenis kelamin		
Laki-laki	115	83,9
Perempuan	22	16,1
Riwayat Merokok		
Iya	69	50,3
Tidak	22	16,1
Tidak ada data	46	33,6
IMT (kg/m²)		
Underweight (< 18,5 kg/m ²)	32	23,3
Normoweight (18,5 – 22,9 kg/m ²)	52	38
Overweight (=23 kg/m ²)	30	21,9
Tidak ada data	23	16,8
Total	137	100

Gambaran distribusi jumlah leukosit pasien PPOK yang dirawat inap di RSUD Arifin Achmad

Provinsi Riau tahun 2017 dapat dilihat pada tabel 2 dibawah ini.

Tabel 2. Gambaran Jumlah Leukosit Pasien PPOK

Variabel	N = 137	Persentase (%)	Rerata Leukosit (/mm ³)
Normal (3.200-10.000/mm ³)	44	32,1	7.674
Meningkat (>10.000/mm ³)	90	65,7	16.288
Menurun (<3.200/mm ³)	0	0	0
Tidak ada data	3	2,2	0
Total	137	100	

Tabel 2 menunjukkan bahwa pasien PPOK yang dirawat inap di bangsal paru memiliki peningkatan pada jumlah leukosit yaitu sebanyak 90 (65,7%) orang dengan jumlah rata-rata leukosit 16.288/mm³. Sebanyak 3 (2,2%) orang tidak dapat dinilai karena data tidak ada di rekam medis.

Distribusi pasien PPOK yang dirawat inap di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2017 yang mengalami peningkatan jumlah neutrofil darah tepi dapat dilihat pada tabel 3 dibawah ini.

Tabel 3. Gambaran Jumlah Neutrofil Darah Tepi Pasien PPOK

Variabel	N = 137	Persentase (%)	Rerata Neutrofil Segmen (%)
Normal (neutrofil segmen 36-73% dan neutrofil batang 0-12%)	34	24,8	60,83
Meningkat (neutrofil segmen >73% dan neutrofil batang >12%)	94	68,6	83,62
Menurun (neutrofil segmen <36%)	0	0	0
Tidak ada data	9	6,6	0
Total	137	100	

Berdasarkan tabel 3 diatas dapat disimpulkan bahwa pasien PPOK rata-rata memiliki peningkatan pada jumlah neutrofil darah tepi yaitu 94 (68,6%) orang dengan rata-rata jumlah neutrofil darah tepi sebesar 83,62%. Terdapat 9 (6,6%) orang tidak dapat dinilai karena data tidak terdapat pada rekam medis.

PEMBAHASAN

Distribusi Pasien PPOK di Rawat Inap RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2017

Berdasarkan distribusi umur didapatkan bahwa rentang umur terbanyak mengalami PPOK adalah pasien 65 – 69 tahun sebanyak 28 (20,4%) orang, diikuti dengan pasien berumur e"75 tahun sebanyak 27 (19,7%) orang. Penelitian ini sama dengan penelitian Martantya dkk⁵ yang menemukan bahwa umur 60 – 69 tahun paling banyak mengalami PPOK sebesar 25 (36,23%) orang. Penelitian lain oleh Lisa dkk¹⁰ dan Rahmatika dkk¹¹ masing-masing menemukan bahwa umur paling banyak mengalami PPOK adalah 61 – 70 tahun sebanyak 29 (36,3%) orang dan >60 tahun berjumlah 80 (57,6%) orang.

Hasil penelitian ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa kejadian PPOK akan meningkat seiring bertambahnya umur.¹ Pada pasien usia lanjut sistem kardiorespirasi mengalami penurunan daya tahan serta penurunan fungsi.¹² Terjadi peningkatan ukuran ruang alveolus dan penebalan bronkus yang mengurangi elastisitas paru serta perubahan struktur dinding dada pada usia tua menyebabkan *compliance* dinding dada menurun.^{12,13} Pengukuran fungsi paru menunjukkan obstruksi aliran udara dan penyempitan saluran udara yang biasa ditemukan pada PPOK juga ditemukan pada populasi usia tua yang tidak merokok.¹³

Selain itu, respon sistem imun menjadi berkurang seiring dengan bertambahnya umur sehingga meningkatkan risiko infeksi.¹² Sebagai contoh respon antioksidan dalam menghambat akumulasi spesies oksigen reaktif menurun pada paru.¹² Faktor lainnya, terjadi peningkatan level marker sirkulasi dan inflamasi sputum seperti *c-reactive protein* (CRP) dan interleukin-6 (IL-6) yang menjadi mediator pro-inflamasi pada paru.^{12,13}

Berdasarkan distribusi jenis kelamin yang mengalami PPOK, didapatkan pasien laki-laki 115 (83,9%) orang dan perempuan 22 (16,1%) orang. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Permatasari dkk¹⁴ di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada tahun 2016 yang menemukan bahwa kejadian PPOK tertinggi adalah pada laki-laki yaitu 55 (91,7%) orang dari 60 pasien. Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian Fajrin dkk¹⁵ dimana proporsi laki-laki lebih tinggi yaitu 38 (88,4%) orang serta penelitian yang dilakukan oleh Enderina dkk⁷ yaitu lebih banyak pasien laki-laki berjumlah 35 (83,3%) orang dan perempuan 7 (16,7%) orang.

Hasil penelitian ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa persentase penderita PPOK lebih banyak pada laki-laki daripada perempuan. Hal ini kemungkinan karena pengaruh pengaruh pergaulan dan pandangan merokok di masyarakat.¹⁴ Laki-laki lebih banyak yang merokok kemungkinan karena pengaruh norma masyarakat yang memandang perokok wanita adalah perilaku negatif.¹⁴ Pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI tentang perilaku merokok masyarakat Indonesia menyatakan bahwa pada tahun 2013, prevalensi perokok di Indonesia 10 kali lebih tinggi pada laki-laki yaitu sebanyak 66% dibandingkan perempuan yang hanya 6,7%.¹⁶

Kebanyakan pasien PPOK memiliki riwayat merokok yaitu 69 (50,3%) orang. Penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Lisa dkk¹⁰ dan Permatasari dkk¹⁴ yang menemukan masing-masing pasien PPOK dengan riwayat merokok sebanyak 50 (62,5%) orang dan 48 (80%) orang.

Kebiasaan merokok merupakan faktor utama pada penderita PPOK yang diikuti dengan paparan dari polusi udara pada beberapa kasus.¹ Semakin tinggi derajat merokok seseorang, maka akan semakin banyak orang tersebut terpapar berbagai zat yang dianggap toksik oleh tubuh pada saluran pernafasan yang akan berujung kepada penurunan fungsi faal paru yang lebih cepat dibanding bukan perokok.¹⁷ Hubungan antara merokok dengan PPOK adalah hubungan *dose response*, semakin banyak batang rokok yang di hisap setiap hari dan semakin lama kebiasaan merokok, maka risiko untuk terkena PPOK akan lebih besar pula.¹⁸

Merokok dapat menyebabkan reaksi inflamasi pada paru yang akan berakhir dengan ketidakseimbangan protease dan antiprotease oleh stres oksidatif yang dihasilkan sehingga mengakibatkan peningkatan sekresi mukus dan fibrosis bronkiolus.² Namun, pasien PPOK yang tidak memiliki riwayat merokok juga mempunyai risiko menderita PPOK akibat paparan asap rokok (perokok pasif) dan polusi udara.¹⁰ Paparan yang terus-menerus dan berlangsung lama terhadap asap rokok dapat menyebabkan gangguan dan perubahan mukosa jalan napas.¹⁸

Distribusi status gizi pasien PPOK berdasarkan IMT sebagian besar adalah normal, yaitu sebanyak 52 (38%) orang, diikuti dengan kategori IMT *underweight* sebanyak 32 (23,3%) orang. Hasil ini serupa pada penelitian Permatasari dkk¹⁴ dan Fajrin dkk¹⁵ yang masing-masing menemukan IMT normal pada pasien PPOK di RSUD Arifin Achmad tahun 2016 dan 2015 sebanyak 28 (47%) orang dan 18 (41,9%) orang. Terdapat perbedaan pada penelitian penelitian Enderina dkk⁷ yang menemukan pasien PPOK berkategori *underweight* sebanyak 23 (54,76%).

Status gizi pasien PPOK yang normal kemungkinan karena tidak terjadinya penurunan nafsu makan sehingga tidak terjadi penurunan berat badan.¹⁴ Penelitian Permatasari dkk¹⁴ dan Fajrin dkk¹⁵ masing-masing menemukan nafsu makan baik

pada pasien PPOK sebanyak 35 (58,3%) orang dan 22 (51,2%) orang.

Gambaran Jumlah Leukosit Pasien PPOK di Rawat Inap RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2017

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa jumlah leukosit pasien PPOK yang dirawat inap di RSUD Arifin Achmad bulan Januari – Desember 2017 cenderung meningkat yaitu sebanyak 90 (65,7%) orang dengan rata-rata leukosit 16.288/mm³. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Taylan dkk¹⁹ juga menemukan peningkatan yang signifikan pada jumlah leukosit pasien PPOK eksaserbasi dengan rata-rata 10.110±3.110/mm³. Hasil yang sama juga ditemukan pada penelitian Milara dkk²⁰ menunjukkan adanya peningkatan jumlah leukosit pada pasien PPOK dengan rata-rata 16,6±1,3 x 10⁹/liter.

Leukosit merupakan unit sistem pertahanan tubuh yang diangkut dalam darah menuju ke berbagai bagian tubuh yang membutuhkan khususnya ke daerah yang terinfeksi dan mengalami peradangan serius, menyediakan pertahanan yang cepat dan kuat terhadap agen-agen infeksius.⁴ Kondisi inflamasi pada PPOK dapat diketahui dari pertanda inflamasi yaitu jumlah leukosit dan jumlah neutrofil dari darah tepi.²¹

Leukosit dalam darah tepi akan meningkat pada kondisi inflamasi dan neutrofil merupakan sel inflamator utama yang bekerja jika terdapat kondisi inflamasi sehingga jumlah leukosit dan neutrofil dapat digunakan sebagai petanda inflamasi awal karena merupakan pemeriksaan yang mudah dan rutin dilakukan.²¹ Meningkatnya keadaan inflamasi pada penderita PPOK akan menyebabkan penurunan kualitas hidup bagi penderita PPOK.²¹

Gambaran Jumlah Neutrofil Darah Tepi Pasien PPOK di Rawat Inap RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2017

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa pasien PPOK yang dirawat inap di RSUD Arifin Achmad tahun 2017 mengalami neutrofilia yaitu sebanyak 94 (68,6%) orang dengan rata-rata neutrofil 83,62%. Penelitian Martantya⁵ juga menemukan peningkatan pada hitung jenis neutrofil segmen pasien PPOK tanpa penyakit penyerta,

penyakit penyerta infeksi dan penyakit penyerta non-infeksi yang dirawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2014 dengan rata-rata secara berurutan $79,56 \pm 9,26\%$, $81,07 \pm 8,44\%$ dan $79,0 \pm 10,44\%$. Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian Juwariyah dkk⁶ dan Milara dkk²⁰ yang menemukan peningkatan neutrofil darah tepi pasien PPOK dengan rata-rata $75,058 \pm 12,67\%$ dan $12,2 \pm 0,5 \times 10^9/\text{liter}$.

Beberapa studi menunjukkan bahwa neutrofil sangat aktif pada pasien PPOK.²² Selain itu, beberapa studi juga menunjukkan adanya peningkatan jumlah leukosit dan neutrofilia di sirkulasi sistemik pasien PPOK.²³ Neutrofil akan dilepas ke sirkulasi sistemik dan bermigrasi ke tempat inflamasi.²⁴ Faktor yang berperan migrasi neutrofil ke paru adalah sel epitel di lumen paru yang menghasilkan faktor kemotaksis berupa IL-8, leukotrien B₄ (LTB₄) dan TNF- α .²⁴ Neutrofil akan melepaskan protease seperti *neutrophil elastase* (NE), proteinase-3 dan cathepsin G yang berkontribusi dalam destruksi dinding alveoli.²⁵ Protease ini juga akan menstimulasi sel goblet untuk memproduksi mukus serta meningkatkan permeabilitas mukosa bronkus sehingga menyebabkan edema dan eksudasi protein pada saluran pernapasan.²⁴ Neutrofil juga menghasilkan *matrix metalloproteinase* (MMPs) yang berperan penting terhadap derajat keparahan pasien PPOK.²⁵ Beberapa MMPs seperti MMP-9 menurunkan komponen membran basal seperti elastin dan fibronektin, MMP-12 yang secara langsung berhubungan dengan peningkatan luas emfisema pada pasien PPOK serta MMP-13 yang terlibat dalam kerusakan jaringan dan remodeling.²⁵

Pada pasien PPOK stabil terjadi inflamasi sistemik dengan grade rendah termasuk aktivasi sel inflamasi di sirkulasi dan jumlahnya akan jauh lebih meningkat pada saat eksaserbasi.¹⁹ Penelitian Milara²⁰ menemukan peningkatan neutrofil darah tepi pada pasien PPOK stabil.

Peningkatan jumlah neutrofil di darah tepi merupakan karakteristik dari eksaserbasi pasien PPOK yang dapat memperlihatkan tingkat keparahan eksaserbasi.^{7,24} Peningkatan hitung jenis neutrofil segmen pada PPOK dengan penyakit penyerta infeksi dapat diakibatkan oleh respon terhadap inflamasi kronik pada patogenesis PPOK

dan juga karena penyakit penyerta infeksi yang diderita pasien.⁵

SIMPULAN

Distribusi umur pasien PPOK di ruang rawat inap tersebut periode Januari – Desember 2017 terbanyak pada umur 65 – 69 tahun sebanyak 28 (20,4%) orang, diikuti dengan pasien berumur ≥ 75 tahun sebanyak 27 (19,7%) orang, sedangkan distribusi pasien PPOK berdasarkan jenis kelamin didapatkan laki-laki 115 (83,9%) orang dan perempuan 22 (16,1%) orang. Sebanyak 69 (50,3%) orang memiliki riwayat merokok dan pasien PPOK berdasarkan IMT terbanyak adalah normal sebanyak 52 (38%) orang. Distribusi peningkatan jumlah total leukosit pada pasien PPOK yang dirawat inap berjumlah 90 (65,7%) orang dengan jumlah rata-rata leukosit sebesar $16.288/\text{mm}^3$. Terdapat peningkatan pada jumlah neutrofil darah tepi pasien PPOK yang dirawat inap yaitu sebanyak 94 (68,6%) orang dengan rata-rata jumlah neutrofil darah tepi sebesar 83,62%.

Berdasarkan hasil penelitian yang didapat, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat peningkatan pada jumlah neutrofil darah tepi pasien PPOK yang dirawat inap di bangsal paru RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2017.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017.
2. Macnee W. Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. BMJ [internet]. 2006;332(7551):1202-04. [Diakses tanggal 3 Oktober 2018] <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.332.7551.1202>
3. Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;4:13-421.
4. Guyton AC, Hall JE. Buku ajar fisiologi kedokteran. Edisi ke-11. Jakarta: EGC; 2007.

5. Martantya RS, Nasrul E, Basyar M. Gambaran hitung jenis leukosit pada pasien penyakit paru obstruktif kronik yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2014;3(2):217-220.
6. Juwariyah, Arjana AZ, Rahayu ET, Rosita L, Irfan RM. Aktifitas leukosit proinflamasi pada kasus penyakit paru obstruktif kronis eksaserbasi akut. *Mutiara Med*. 2017;17(2):67-71.
7. Enderina G. Gambaran status gizi pada pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) di rawat inap RSUD Arifin Achmad Pekanbaru [skripsi]. Pekanbaru: Universitas Riau; 2016.
8. Nishida T, Sakakibara H. Low lymphocyte count in underweight Japanese women. *Environ Health Prev Med*. 2008;13(6):345-8.
9. Slotwinska SM, Slotwinski R. Immune disorders in anorexia. *Cent Eur J of Immunol*. 2017;42(3):294-300.
10. Lisa TG. Profil penderita penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) yang dirawat inap di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2013 [skripsi]. Pekanbaru: Universitas Riau; 2015.
11. Rahmatika A. Karakteristik penderita penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) yang dirawat inap di RSUD Aceh Tamiang tahun 2007-2008 [skripsi]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2009.
12. Brandsma CA, Vries Md, Costa R, Woldhuis MK, Timens W. Lung ageing and COPD: is there a role for ageing in abnormal tissue repair?. *Eur Respir Rev*. 2017;26:1-15. [Diakses tanggal 10 Januari 2019] <https://doi.org/10.1183/16000617.0073-2017>
13. Jarad N. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and old age? (review article). *SAGE Journals*. 2011;8(2):143-51.
14. Permatasari N. Gambaran status gizi pada pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) yang menjalani rawat jalan di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru [skripsi]. Pekanbaru: Universitas Riau; 2016.
15. Fajrin O. Gambaran status gizi dan fungsi paru pada pasien penyakit paru obstruktif kronik stabil di poli paru RSUD Arifin Achmad [skripsi]. Pekanbaru: Universitas Riau; 2015.
16. Kementerian Kesehatan RI. Perilaku merokok masyarakat Indonesia. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2014.
17. Naser FE, Medison I, Erly. Gambaran derajat merokok pada penderita PPOK di bagian paru RSUP Dr. M. Djamil. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2016;5(2):306-311.
18. Salawati L. Hubungan merokok dengan derajat penyakit paru obstruktif kronik. *Jurnal Kesehatan Syiah Kuala*. 2016;16(3):165-169.
19. Taylan M, Demir M, Kaya H, Sen HS, Abakay O, Carkanat AI, dkk. Alterations of neutrophil-lymphocyte ratio during the period of stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Respir J*. 2017;11(3):311-317.
20. Milara J, Juan G, Peiro T, Serrano A, Cortijo J. Neutrophil activation in severe, early-onset COPD patients versus healthy non-smokers subjects in vitro: effects of antioxidant therapy. *Respiration*. 2012;83(2):147-58
21. Hendrianingtyas M, Setiawati E, Retnoningrum D. Perbedaan efektivitas hatha yoga dan tai chi terhadap kebugaran kardiorespirasi dan kondisi inflamasi pada penderita PPOK. *Media Medika Muda*. 2017;2(3):143-8.
22. Hoonhorst SJM, Timens W, Koenderman L, Loi A, Lammers JW, Boezen H, dkk. Increased activation of blood neutrophils after cigarette smoking in young individuals susceptible to COPD. *Respiratory Research*. 2014;1-10.
23. Lee H, Um SJ, Kim YS, Kim DK, Jang AS, Choi HS, dkk. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with lung function and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PloS ONE*. 2016;1-12.
24. Quint JK, Wedzicha JA. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1065-71.
25. Pandey KC, De S, Mishra PK. Role of proteases in chronic obstructive pulmonary disease (review article). *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8(512):1-9.