

**EFEK ANTIINFLAMASI DOKSISIKLIN TERHADAP VOLUME EKSPIRASI  
PAKSA DETIK PERTAMA, MATRIKS METALLOPROTEINASE-9  
SERUM, DAN HIGH SENSITIF C-REAKTIF PROTEIN SERUM  
PADA PENATALAKSANAAN PENYAKIT PARU  
OBSTRUKTIF KRONIK STABIL**

**TESIS**  
Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
Mencapai Derajat Magister Kesehatan Program Studi Kedokteran Keluarga  
Minat Utama: Ilmu Biomedik



Oleh  
Muh. Ronike Yunus  
S 500.109031

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET  
SURAKARTA**

**2013**  
*commit to user*

**LEMBAR PENGESAHAN**


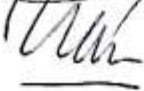

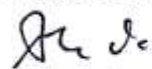
**EFEK ANTIINFLAMASI DOKSISIKLIN TERHADAP VOLUME EKSPIRASI  
PAKSA DETIK PERTAMA, MATRIKS METALLOPROTEINASE-9  
SERUM, DAN HIGH SENSITIF C-REAKTIF PROTEIN SERUM  
PADA PENATALAKSANAAN PENYAKIT PARU  
OBSTRUKTIF KRONIK STABIL**

Disusun oleh:

**Muh. Ronike Yunus P**

**S 500.109031**

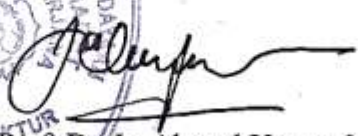
**Tim Penguji:**

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua	Dr. Hari Wujoso, dr., Sp.F., MM NIP. 196210221995031001		10-5-2013
Sekretaris	Prof. Dr. Harsono salimo, dr., Sp.A(K) NIP. 194412261973101001		10-5-2013
Anggota Penguji	1. Prof. Dr. Suradi, dr., Sp.P(K), MARS NIP. 194705211976091001		10-5-2013
	2. Prof. Dr. Muchsin Doewes, dr.,SU, AIFO, MARS NIP. 194805311976031001		10-5-2013


Telah dipertahankan di depan penguji  
Dinyatakan telah memenuhi syarat pada tanggal 6 - 1- 2013



Direktur Program Pascasarjana UNS

  
Prof. Dr. Ir. Ahmad Yunus, M. S  
NIP. 196107171986011001

Ketua Program Studi Magister  
Kedokteran Keluarga

  
Dr. Hari Wujoso, dr., Sp.F., M.M  
NIP. 196210221995031001

## PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI TESIS

Saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul **"Efek Antiinflamasi Doksisisiklin Terhadap Volume Ekspirasi Paksa Detik Pertama, Matriks Metalloproteinase-9 serum, dan High Sensitif C-Reaktif Protein Serum Pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil"** adalah karya penelitian saya dan bebas plagiat, tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik, tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali secara tertulis digunakan sebagai acuan dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.
2. Apabila di kemudian hari terbukti terdapat plagiat dalam karya ilmiah ini, saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan (Permendiknas No 17, tahun 2010).
3. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi Tesis pada jurnal atau forum ilmiah lain harus seijin tim pembimbing sebagai *author* dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila dalam waktu sekurang-kurangnya enam bulan sejak pengesahan Tesis saya tidak melakukan publikasi, Prodi Kedokteran Keluarga UNS berhak mempublikasikan pada jurnal ilmiah Prodi Kedokteran Keluarga UNS.
4. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, 23 April 2013



Muh. Ronike Yunus P

## PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI TESIS

Saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul **"Efek Antiinflamasi Doksisisiklin Terhadap Volume Ekspirasi Paksa Detik Pertama, Matriks Metalloproteinase-9 serum, dan High Sensitif C-Reaktif Protein Serum Pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil"** adalah karya penelitian saya dan bebas plagiat, tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik, tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali secara tertulis digunakan sebagai acuan dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.
2. Apabila di kemudian hari terbukti terdapat plagiat dalam karya ilmiah ini, saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan (Permendiknas No 17, tahun 2010).
3. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi Tesis pada jurnal atau forum ilmiah lain harus seijin tim pembimbing sebagai *author* dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila dalam waktu sekurang-kurangnya enam bulan sejak pengesahan Tesis saya tidak melakukan publikasi, Prodi Kedokteran Keluarga UNS berhak mempublikasikan pada jurnal ilmiah Prodi Kedokteran Keluarga UNS.
4. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, 23 April 2013

Muh. Ronike Yunus P

*commit to user*

## KATA PENGANTAR

Penulis memanjatkan puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala anugerah-Nya sehingga tesis ini dapat terselesaikan sebagai bagian persyaratan akhir pendidikan spesialis di bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Penulis menyadari bahwa keberhasilan dalam menyelesaikan pendidikan dan tesis ini berkat anugerah Tuhan Yang Maha Esa dan kerjasama berbagai pihak. Bimbingan, pengarahan dan bantuan dari para guru, keluarga, teman sejawat residen paru, karyawan medis dan non medis, 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. Ravik Karsidi, Drs. MS, selaku rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Prof. Dr. Ir. Ahmad Yunus, MS, selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.
3. Prof. Dr. Suradi, dr., Sp.P(K), MARS

Ketua Program Studi Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta dan sebagai pembimbing I penelitian ini yang telah memberikan petunjuk, bimbingan, saran, dan kritik yang membangun. Terima kasih atas ilmu dan

*commit to user*



pengetahuan yang telah beliau berikan kepada penulis dalam menjalani pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini.

4. Dr. Hari Wujoso, dr. SpF,MM, selaku Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret Surakarta.

5. Basoeki Soetardjo, drg.,MMR, selaku direktur Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta.

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

Kepala Bagian Pulmonologi RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang telah memberikan petunjuk, bimbingan, saran, dan kritik yang membangun. Terima kasih atas fasilitas dan kemudahan yang telah beliau berikan kepada penulis dalam menjalani pendidikan. Kesabaran dan perhatian beliau dalam mendidik memberikan kesan yang dalam buat penulis.

7. Afiono Agung Prasetyo, dr., PhD, selaku Ketua Minat Ilmu Biomedik Program Pascasarjana UNS.

8. Dr. Hadi Subroto, Sp.P(K),MARS

Penulis mengucapkan terima kasih atas nasehat dan saran beliau terhadap kemajuan ilmu Pulmonologi. Nilai moral pendidikan kedokteran khususnya di bidang Pulmonologi yang beliau selalu tanamkan memberikan makna yang dalam buat penulis.

9. Yusup Subagio Sutanto, dr., Sp.P(K)

Wakil Direktur Pelayanan RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan petunjuk, bimbingan, saran, dan kritik yang membangun. Terima kasih atas ilmu manajemen pelayanan

*commit to user*

yang telah beliau ajarkan kepada penulis serta kemudahan dan fasilitas yang telah diberikan kepada penulis.

10. Dr. Reviono, dr., Sp.P(K)

Pembantu Dekan II Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta dan pembimbing II penelitian ini yang senantiasa membimbing penelitian ini walaupun dalam keadaan sibuk. Terima kasih penulis ucapkan atas segala bimbingan, ilmu, dan petunjuk yang telah diberikan selama menjalani pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini.

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

Sekretaris Program Studi Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan motivasi dan kemudahan dalam menyelesaikan tesis ini. Terimakasih atas segala keramahan dan kesabarannya dalam membimbing dan memotivasi penulis selama menjalani pendidikan di bagian Pulmonologi.

12. Harsini, dr., Sp.P

Penulis mengucapkan terima kasih kepada beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan, dorongan, dan saran yang baik selama menjalani pendidikan. Terima kasih penulis ucapkan atas kritik membangun yang telah disampaikan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

13. Jatu Aphridasari, dr., Sp.P

*commit to user*

Penulis mengucapkan terima kasih kepada beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan, dorongan, dan saran yang baik selama menjalani pendidikan. Terima kasih penulis ucapkan atas kritik membangun yang telah disampaikan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

14. Kepada ibunda tercinta: Yayah Kustiah, terima kasih atas dukungan setiap langkah dalam menyelesaikan tugas-tugas dalam proses penyusunan tesis ini. Tesis ini penulis dedikasikan kepada yahanda tercinta almarhum M. Yunus Sa'ad yang begitu luar biasa dalam memperjuangkan pendidikan anak-anaknya.
15. Kepada istri tercinta dr Yuliawati Handayani yang selalu setia dan mendukung setiap langkah penulis dalam menjalani pendidikan sehingga penulis mampu menyelesaikan tugas dengan baik.
16. Kepada putra tercinta: Ivan Ahmad Arliano yang merupakan energi dan semangat papa untuk menyelesaikan tesis ini dengan baik.
17. Kepada seluruh keluarga tercinta yang mampu mendukung penulis sepenuh hati untuk menyelesaikan pendidikan ini.
18. Kepada rekan-rekan residen baik senior maupun junior (dr umar, dr sisca, dr hendras, dr yusniar) yang telah ikut membantu proses penelitian ini.
19. Kepada perawat poli paru, dan petugas laboratorium RSDM Surakarta, petugas laboratorium Prodi-Surakarta ( mba Lina ) yang telah ikut membantu proses penelitian ini.

*commit to user*



20. Kepada karyawan SMF paru (mas Waluyo, mbak Yamti, mbak Anita, mbak Ira, dan mas Arif), juga kepada mas Harnoko atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.

21. Kepada semua pihak yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu yang telah membantu proses penelitian ini.

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 dengan rahmat dan anugerah yang diberikan oleh Tuhan Yang Maha Esa atas ilmu dan pengalaman yang penulis miliki dapat bermanfaat bagi sesama.

Surakarta, April 2013

Penulis

Ronike Yunus, 2013.. Tesis. **Efek Antiinflamasi Doksisisiklin Terhadap Volume Ekspirasi Paksa Detik Pertama, Matriks Metalloproteinase-9 serum, dan High Sensitif C-Reaktif Protein Serum Pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil.** Supervisor I: Prof. Dr. Suradi, dr., Sp.P(K),MARS, II: Prof. Dr. Muchsin D., dr., MARS, PFarK, AIFO. Program Studi Magister Kedokteran Keluarga, Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

## RINGKASAN

Inflamasi saluran napas pasien PPOK merupakan akibat respons inflamasi yang disebabkan iritasi kronik terutama asap rokok. Kelainan struktur jaringan berkaitan erat dengan respons inflamasi yang terjadi. Gangguan keseimbangan molekul proteolisis dan anti-proteolisis menghasilkan peningkatan aktivitas proteolisis, destruksi parenkim paru yang mengarah pada emfisema. Peningkatan aktivitas proteolisis mungkin merupakan konsekuensi inflamasi yaitu dengan pelepasan enzim proteolisis oleh sel inflamasi seperti makrofag dan netrofil, atau disebabkan faktor genetik seperti defisiensi  $\alpha$ -1 antitripsin. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis efek antiinflamasi lokal dan sistemik doksisisiklin dengan VEP1, konsentrasi MMP-9 serum, dan konsentrasi Hs-CRP serum pada penderita PPOK stabil

Penelitian ini merupakan uji klinis *quasi experimental, pre dan post design*.. Jumlah sampel penelitian adalah 32 penderita PPOK stabil di Poliklinik rawat jalan RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Desember-Februari 2012 yang diambil secara *consecutive sampling*. Variabel bebas adalah doksisisiklin oral 100 mg, variabel tergantung adalah PPOK stabil. Data VEP1 diperoleh dari hasil pemeriksaan spirometri. MMP-9 serum diperoleh dari hasil pemeriksaan serum dengan menggunakan metode pengukuran tehnik kuantitatif *sandwich enzyme immunoassay* dan Hs-CRP serum diperoleh dari hasil pemeriksaan serum dengan menggunakan metode pengukuran *immunoassay aglutinasi latex* dengan antibodi monoklonal. Analisis yang digunakan adalah uji beda dengan uji parameter *t test*. Hubungan antara dua variabel numerik apabila data berdistribusi normal dilakukan uji korelasi Pearson dan dilakukan uji korelasi Spearman pada distribusi data tidak normal. Hasil penghitungan dinyatakan dalam koefisien korelasi Pearson (r).

Hasil penelitian didapatkan rerata umur  $66,94 \pm 8,75$  tahun, keseluruhan laki-laki. Rerata indeks massa tubuh  $31,16 \text{ kg/m}^2$ . Terdapat perbedaan nilai VEP1, konsentrasi serum MMP-9 sebelum dan sesudah pemberian doksisisiklin. Tidak terdapat perbedaan konsentrasi Hs-CRP serum sebelum dan sesudah pemberian doksisisiklin. Tidak terdapat korelasi antara nilai VEP1, MMP-9 serum, dan Hs-CRP serum setelah pemberian doksisisiklin.

Kata kunci: VEP1, MMP-9, Hs-CRP, PPOK.

*commit to user*

Ronike Yunus. S500109031, 2013 **Efek Antiinflamasi Doksisisiklin Terhadap Volume Ekspirasi Paksa Detik Pertama, Matriks Metalloproteinase-9 serum, dan High Sensitif C-Reaktif Protein serum Pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil.** Thesis. Supervisor I: Prof. Dr. Suradi, dr., Sp.P(K),MARS, II: Prof. Dr. Muchsin D., dr., MARS, PFarK, AIFO.. Master Program in Family Medicine, Post-Graduate Program, Sebelas Maret University Surakarta.

### Abstract

Respiratory inflammation in COPD is a result of inflammatory response that caused by chronic irritation especially from cigarette smoking. Abnormalities of tissues are closely related to the inflammatory response that induced by the exposure of noxious particles or gases in which cigarette smoke is the first and the most dominant risk factor among others. Imbalance between proteolytic and antiproteolytic molecules in COPD has initiated an increased in proteolytic activity leading to parenchymal lung destruction and thus the development of emphysema. This increase in proteolytic activity may be a consequence of inflammation due to the release of proteolytic enzyme by inflammatory cells such as macropaghes and neutrophils, or genetic factors such as Alpha 1-antitrypsin deficiency. The purpose of this study was to investigate local and systemic inflammatory effects of doxycyclin administration on FEV<sub>1</sub> values, MMP-9 serum concentration, and Hs-CRP serum concentration in stable COPDs.

This study was a clinical quasi experiment, pre and post design. Total sample was 32 patients with stable COPD taken consecutively at outpatient department of RSUD Dr. Moewardi Surakarta during December to February 2012. Independent variable of this study was doxycyclin oral 100 mg, whilst the dependent variable was stable COPD. Data FEV<sub>1</sub> were obtained by spirometry tests. MMP-9 serum was obtained from serum tests by using a sandwich enzyme immuno quantitative assay. Hs-CRP serum was obtained from serum tests by using an immuno aglutinasi latex assay with monoclonal antibody. Data analysis used was a differential test with t-test parameter. The association between two numerical variables was measured by Pearsons coefficient of correlation, when the variables are bivariate normal, and by Spearman coefficient of correlation for non-normal data. The results were then defined as Pearsons coefficient of correlation (r).

Results obtained were the average age of  $66.94 \pm 8.75$  years old, all male. The average of body mass index was  $31.16 \text{ kg/m}^2$ . The result showed that there was differences in FEV<sub>1</sub> values and MMP-9 serum concentration before and after doxycyclin administration. On the other hand, there was no difference in Hs-CRP serum concentration before and after doxycyclin administration. To conclude, there was no correlation between FEV<sub>1</sub> values, MMP-9 serum concentration, and Hs-CRP serum concentration after the administration of doxycyclin.

Keywords : FEV<sub>1</sub>, MMP-9, Hs-CRP, COPD.

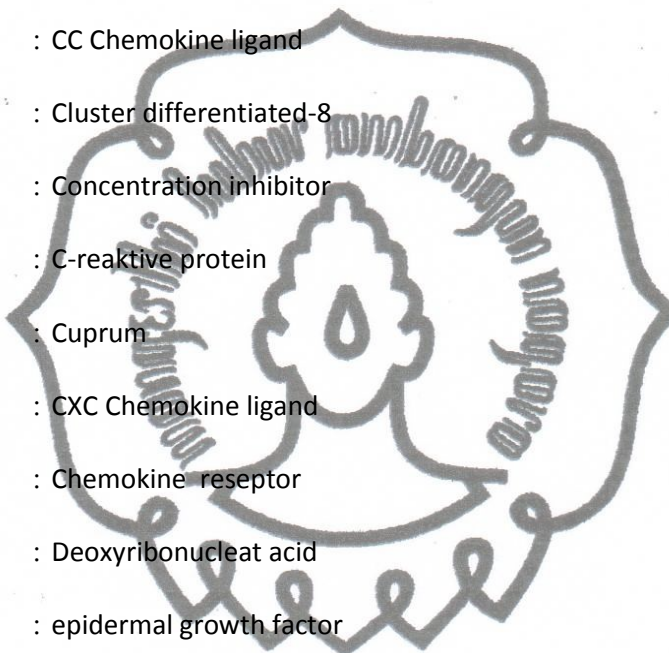
*commit to user*

## DAFTAR ISI

<b>SAMPUL DEPAN</b> .....	i
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	ii
<b>PERNYATAAN ORISINILITAS DAN PUBLIKASI TESIS</b> .....	iii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iv
<b>RINGKASAN</b> .....	ix
<b>ABSTRACT</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR SINGKATAN KATA</b> .....	xiii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xviii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
A. Latar belakang masalah.....	1
B. Rumusan masalah.....	6
C. Tujuan penelitian.....	6
D. Manfaat penelitian.....	7
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Penyakit Paru Obstruktif Kronik	
1. Definisi.....	9
2. Patogenesis.....	9
3. Patologi.....	26
4. Patofisiologi.....	29
5. Diagnosis.....	31
6. Klasifikasi.....	32
7. Managemen pengobatan.....	34
8. Inflamasi paru dan sistemik.....	36
B. Doksisisiklin.....	41
C. Matriks Metalloproteinase.....	47
D. C-Reaktif Protein.....	51

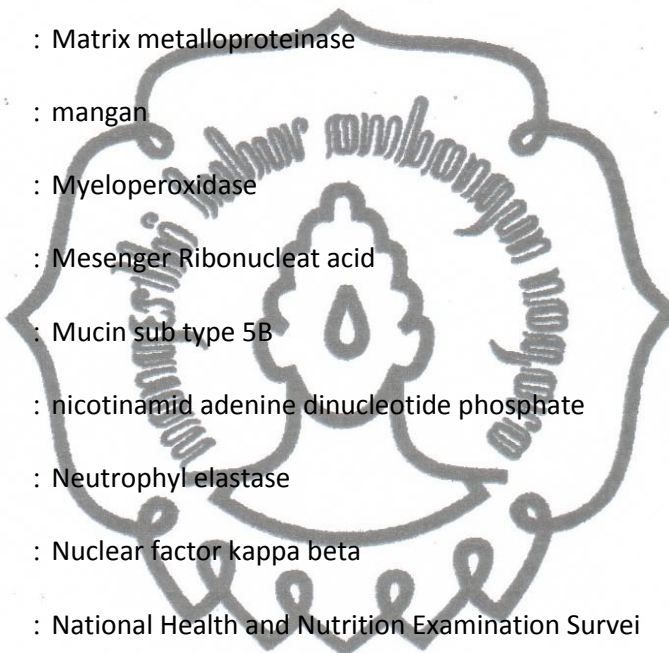
E. Kerangka pikir.....	55
F. Hipotesis.....	56
<b>BAB III. METODOLOGI PENELITIAN</b>	
A. Rancangan penelitian.....	57
B. Tempat dan waktu penelitian.....	
C. Populasi penelitian.....	57
D. Pemilihan sampel.....	57
E. Besar sampel.....	57
F. Kriteria inklusi, eksklusi, dan diskontinu.....	59
G. Identifikasi variabel.....	60
H. Definisi operasional.....	61
I. Instrumen penelitian.....	62
J. Prosedur pengumpulan data.....	63
K. Teknik pemeriksaan.....	64
L. Etika penelitian.....	67
M. Analisis data.....	67
N. Alur penelitian.....	69
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN</b>	
A. HASIL.....	70
B. PEMBAHASAN.....	87
<b>BAB V. SIMPULAN DAN SARAN</b>	
A. SIMPULAN.....	98
B. SARAN.....	98
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>100</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>110</b>



**DAFTAR SINGKATAN KATA**

Ab	: antibody
BAL	: Broncho alveolar lavage
Ca	: Calcium
CCL	: CC Chemokine ligand
CD8	: Cluster differentiated-8
CI	: Concentration inhibitor
CRP	: C-reaktive protein
CU	: Cuprum
CXCL	: CXC Chemokine ligand
CXCR	: Chemokine reseptor
DNA	: Deoxyribonucleat acid
EGF	: epidermal growth factor
Fe	: ferro
GM-CSF	: Granulocyt-macrophage colony stimulating factor
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstruktive Lung Disease
HOCl	: Hypochlorus acid
HSP	: Heat shock protein
ICAM	: Intra cellular adhesion molecule
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
LOS	: Lipo-oligosaccarharide

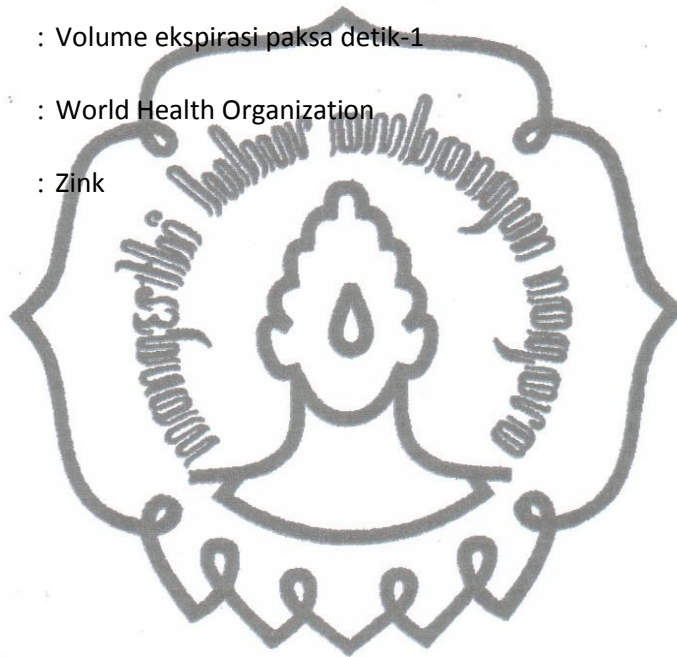
*commit to user*



LTB4	: Leukotrien B4
MAP	: Mitogen activated protein
MCP	: Monocyt chemoattractant protein
Mg	: Magnesium
MHC	: major histocompatibility complex
MMP	: Matrix metalloproteinase
Mn	: mangan
MPO	: Myeloperoxidase
mRNA	: Mesenger Ribonucleat acid
MUC5B	: Mucin sub type 5B
NADPH	: nicotinamid adenine dinucleotide phosphate
NE	: Neutrophyl elastase
NF- $\alpha$ B	: Nuclear factor kappa beta
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survei
PDPI	: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
PKC	: Protein kinase C
PMA	: Pharbol 12-myristate 13-acetate
PPOK	: Penyakit paru obstruktif kronik
RANTES	: Regulated on activation normal T-cell expressed and secreted
ROS	: Rective oxygen species
TCR	: T-cell receptor
TetR	: Tetracycline receptor
TGF- $\beta$	: Tranforming growth factor beta

*commit to user*

- Th : T-helper
- TIMP : Tissue inhibitor metalloproteinase
- TNF : Tumor necrosis factor
- TSLP : Thymic stromal ilmphopietin
- VEGF : Vascular endothelial growth factor
- VEP-1 : Volume ekspirasi paksa detik-1
- WHO : World Health Organization
- Zn : Zink



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Patogenesis PPOK.....	11
Gambar 2	Mekanisme selular pada PPOK.....	12
Gambar 3.	Efek netrofil pada PPOK.....	13
Gambar 4.	Kolonisasi bakteri saluran napas pada PPOK.....	15
Gambar 5.	Peran makrofag pada PPOK.....	17
Gambar 6.	Efek sel epitel pada PPOK.....	18
Gambar 7.	Interaksi selular dan inflamasi selular pada PPOK.....	20
Gambar 8.	Sel dan mediator pada respons inflamasi PPOK.....	21
Gambar 9.	Sumber stress oksidatif.....	24
Gambar 10.	Saluran napas sentral pasien dengan bronkitis kronik.....	27
Gambar 11.	Saluran napas perifer pasien dengan bronkiolitis.....	28
Gambar 12.	Kelainan patologi pada PPOK.....	29
Gambar 13.	Hubungan antara onset proses patologi pada PPOK dan stadium PPOK menurut GOLD.....	32
Gambar 14.	Target terapi masa depan PPOK.....	35
Gambar 15.	Respons inisial terhadap asap rokok.....	37
Gambar 16.	Mekanisme proliferasi sel T.....	38
Gambar 17.	Respons imun adaptif.....	39
Gambar 18.	Struktur kimia doksisisiklin.....	42
Gambar 19.	Chelation zink dan calsium.....	45
Gambar 20.	Struktur MMPs.....	49
Gambar 21.	Struktur CRP..... <i>commit to user</i>	51



*commit to user*



### DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Protease dan antiprotease pada PPOK.....	25
Tabel 2.	Klasifikasi PPOK.....	33



*commit to user*

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1 :	Lembar penjelasan kepada penderita .....	110
Lampiran 2 :	Lembar persetujuan mengikuti penelitian.....	114
Lampiran 3 :	Lembar data penderita.....	115
Lampiran 4 :	Tehnik pemeriksaan.....	117
Lampiran 5 :	Kelaikan etik.....	119
Lampiran 6:	Rekapitulasi penelitian .....	123
Lampiran 7:	Hasil perhitungan SPSS.....	126
Lampiran 8:	Ethical clearance.....	138

