

JURNAL

RESPIROLOGI

INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Gangguan Respirasi dan Faal paru pada Pemulung di Bantargebang, Bekasi

Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* Terhadap Kadar suPAR dan Neutrofil serta Kapasitas Difusi Paru pada Pasien PPOK Stabil yang mengalami *Mucscle Wasting*

Perbandingan Pengaruh Asap Rokok Elektrik dan Asap Rokok Konvensional Terhadap Histopatologi Pulmo Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Proporsi Pasien Kanker Paru dengan Riwayat Keterlambatan Diagnosis Akibat Didiagnosis sebagai Tuberkulosis Paru

Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin 8 dan Skor CAT Penderita PPOK Stabil

Hubungan Kadar Adiponektin Serum dan Nilai Volume Ekspirasi Paksa detik Pertama (VEP_1) pada Pasien Asma

Hubungan Kejadian Ansietas Dan Depresi Dengan Kualitas Hidup pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis

Hiperkoagulasi pada Kanker Paru

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

Irandi Putra Pratomo

Sekretariat

Yolanda Handayani

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

Email : editor@jurnalrespirologi.org

Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respiriologi Indonesia

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 39, NOMOR 2, April 2019

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Gangguan Respirasi dan Faal paru pada Pemulung di Bantargebang, Bekasi
Dita Kurnia Sanie, Agus Dwi Susanto, Fahrial Harahap 70
- Perbandingan Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Kadar suPAR dan Neutrofil serta Kapasitas Difusi Paru (D_{LCO}) pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Stabil yang mengalami *Muscle Wasting* 79
Sasongko Adhi Nugroho, Teguh Rahayu Sartono, Susanthy Djajalaksana, Harun Al Rasyid
- Perbandingan Pengaruh Asap Rokok Elektrik dan Konvensional terhadap Histopatologi Paru Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) 88
Yoan Asri Triantara, Inggit Almira, Sarwan Adi Kusumo, Muhammad Fajar, Dicky Darmawan, Dwi Winarni
- Proporsi Pasien Kanker Paru dengan Riwayat Keterlambatan Diagnosis Akibat Didiagnosis sebagai Tuberkulosis Paru 92
Cut Yulia Indah Sari, Faisal Yunus, Elisna Sjahrudin
- Pengaruh Pemberian *Quercetin* Terhadap Kadar Interleukin 8 (IL8) Dan Nilai COPD Assessment Test (CAT) Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Stabil 103
Maratus Sholihah, Suradi, Jatu Aphridasari
- Korelasi Hubungan Kadar Adiponektin Serum dan Nilai Volume Ekspirasi Paksa detik Pertama (VEP_1) pada Pasien Asma 113
Mulyadi Subarjo, Muhammad Amin
- Hubungan Kejadian Ansietas dan Depresi dengan Kualitas Hidup pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis 121
Dessy Mizarti, Deddy Herman, Yessy S Sabri, Amel Yanis
- ### Tinjauan Pustaka
- Hiperkoagulasi pada Kanker Paru 130
Annisa Dian Harlivasari, Elisna Syahrudin

Pengaruh Pemberian *Quercetin* Terhadap Kadar Interleukin 8 (IL-8) Dan Nilai COPD Assessment Test (CAT) Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Stabil

Maratus Sholihah, Suradi, Jatu Aphridasari

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret,
RSUD dr. Moewardi, Surakarta

Abstrak

Latar Belakang: Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit tidak menular dan menjadi masalah kesehatan dunia. Asap rokok dan partikel berbahaya menyebabkan stres oksidatif serta mengaktifkan pengeluaran mediator inflamasi antara lain interleukin-8 (IL-8). Senyawa *quercetin* adalah senyawa flavonoid dan mempunyai efek antiinflamasi yang dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada PPOK stabil. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh pemberian *quercetin* terhadap kadar IL-8 serum, %Volume Ekspirasi Paksa detik pertama (VEP₁) dan nilai CAT pada pasien PPOK stabil.

Metode: Uji klinis eksperimen dengan metode pretest and pascatest terhadap 30 pasien PPOK stabil di poliklinik paru Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi Surakarta bulan Desember 2017 sampai dengan Januari 2018. Sampel diambil secara purposive sampling dibagi dalam dua kelompok yaitu kelompok perlakuan mendapat terapi standar dan *quercetin* 500 miligram (mg)/hari selama 28 hari dan kontrol hanya mendapat terapi standar. Penurunan derajat inflamasi diukur dengan pemeriksaan IL-8 serum, perbaikan derajat obstruksi diukur dengan %VEP₁, dan perbaikan klinis diukur dengan nilai CAT.

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna ($P=0,001$) penurunan jumlah kadar IL-8 serum darah kelompok perlakuan dibanding kontrol, tidak terdapat perbedaan yang signifikan nilai %VEP₁ ($P=0,021$) antara kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol, dan terdapat perbedaan bermakna ($p=0,001$) nilai CAT kelompok perlakuan dibanding kontrol.

Kesimpulan: Penambahan kapsul *quercetin* 500 mg/hari selama 28 hari secara bermakna signifikan kadar IL-8 serum dan menurunkan nilai CAT. (*J Respir Indo* 2019; 39(2): 103-12)

Kata kunci: *Quercetin*, PPOK stabil, IL-8 serum, %VEP₁, nilai CAT.

The Effects of Quercetin on Interleukin (IL-8) Serum, %Forced Expiratory Volume in One Second (FEV₁), and COPD Assessment Test (CAT) Scores in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients

Abstract

Backgrounds: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Cigarette smoke and noxious agent result in oxidative stress and activate release of inflammatory mediators such as Interleukin-8 (IL-8). Quercetin is a flavonoid compound containing anti-inflammatory effects which can be used as an adjuvant therapy in stable COPD. This study aimed to analyze the effect of quercetin on serum IL-8 levels, % VEP₁, and CAT score of stable COPD patients.

Methods: Experimental clinical trial with pre-test and pasca-test design was performed in 30 patients with stable COPD in Dr. Moewardi Surakarta between December 2017 and January 2018. The samples taken by using purposive sampling were divided into two groups treatment groups received standard therapy and quercetin 500mg/day for 28 days and control groups only received standard therapy. The decrease in inflammation was measured by serum IL-8 examination, improvement of obstruction measured by %FEV₁, and clinical improvement measured by CAT score.

Results: IL-8 serum level was significantly lower in treatment group than of in control group ($p=0,001$). The percentage of FEV₁ was insignificant different between the two group ($p=0,236$). However CAT score was significantly lower in treatment group compared to that of in control group ($p=0,001$)

Conclusions: Quercetin can decrease IL-8 serum level and decrease CAT score when given in combination with standard therapy for COPD patients. (*J Respir Indo* 2019; 39(2): 103-12)

Key words: stable COPD, quercetin, IL-8 serum, %FEV₁, CAT score

Korespondensi: Maratus Sholihah

Email: dr.maratus@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit tidak menular dan menjadi masalah kesehatan dunia. Definisi PPOK adalah penyakit yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara bersifat progresif berhubungan dengan inflamasi kronik saluran napas dan parenkim parua kibat paparan gas atau partikel berbahaya. Hambatan aliran udara pada PPOK terjadi karena perubahan struktur saluran napas yang disebabkan destruksi parenkim dan fibrosis paru.^{1,2} Penyakit paru obstruktif kronik merupakan penyebab kematian nomor empat di dunia dan diperkirakan akan menjadi penyebab insidens kesakitan dan penyebab kematian nomor tiga pada tahun 2030. Pasien meninggal akibat PPOK mencapai tiga juta orang setara dengan 6% dari keseluruhan kematian dunia pada tahun 2012.^{2,3}

Patogenesis PPOK terdiri dari proses ketidakseimbangan inflamasi-anti inflamasi, protease-antiprotease, oksidan-antioksidan dan apoptosis. Keempat mekanisme dasar tersebut tidak berjalan sendiri tetapi saling berinteraksi menyebabkan kerusakan saluran napas dan paru yang ireversibel termasuk diantaranya adalah kerusakan jaringan elastic alveoli, *airway remodeling* dan fibrosis. Penyakit paru obstruktif kronik merupakan penyakit inflamasi kompleks yang melibatkan beberapa sel inflamasi. Proses inflamasi yang kompleks dan melibatkan berbagai macam sel-sel inflamasi pada PPOK bisa menjadi dasar ditemukannya target baru pada penatalaksanaan PPOK.^{4,5}

Peningkatan respons inflamasi pasien PPOK menyebabkan peningkatan jumlah sel inflamasi (misalnya: neutrofil, makrofag, limfosit T, sel epitel) dan mediator inflamasi antara lain sitokin IL-8, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan *leucotrien B4* (LTB4), kemokin, dan protease. Sitokin interleukin (IL) 8 merupakan *kemoatraktan* paling kuat yang akan menarik neutrofil ke dalam paru dan jumlahnya akan meningkat pada sputum pasien PPOK. Regulasi sekresi IL-8 diatur oleh faktor transkripsi *Nuclear Factor-kappa beta* (NF- κ B) dan dihambat oleh penghambat NF- κ B *activating* kinase IKK2.

Kadar IL-8 yang meningkat dalam sputum dan serum berhubungan dengan gejala klinis, peningkatan rawat inap di rumah sakit, penurunan fungsi paru dan kualitas hidup, serta peningkatan kematian pasien PPOK.^{6,7}

Pedoman *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) telah menyusun panduan terapi standar PPOK dan telah banyak dilakukan penelitian untuk mencari terapi pendukung yang dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Terapi PPOK terdiri dari terapi farmakologis dan non farmakologis. Terapi non farmakologis PPOK misalnya terapi berhenti merokok, aktivitas fisik, rehabilitasi, dan vaksinasi. Terapi farmakologis misalnya terapi dengan menggunakan obat. Tujuan tatalaksana PPOK standar adalah mengobati gejala PPOK, memperbaiki tingkat aktivitas dan kualitas hidup, mencegah progresivitas penyakit, mengobati eksaserbasi dan mengurangi mortalitas. Tatalaksana utama PPOK yaitu penggunaan bronkodilator disertai bahan ajuvan berupa anti-inflamasi, antioksidan, dan antiprotease untuk mencegah progresivitas penyakit. Terapi standar yang diterapkan saat ini masih memiliki kelemahan yaitu tidak menghentikan progresivitas penyakit sehingga kasus PPOK semakin meningkat setiap tahun yang menjadi alasan untuk ditemukannya target terapi baru. Banyak penelitian dilakukan untuk mengetahui efektivitas pemberian terapi tambahan pada terapi standar PPOK dengan tujuan untuk lebih memperlambat dan menghentikan kerusakan, atau untuk menggantikan kerusakan yang telah terjadi.^{2,8,9}

Senyawa *quercetin* dikategorikan sebagai flavonol yaitu salah satu dari enam subkelas senyawa flavonoid yang ditemukan pada berbagai macam jenis tanaman. Flavonoid merupakan polifenol alami pada sumber makanan termasuk buah dan sayur.¹⁰ Senyawa *quercetin* memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, dan antimikroba. Efek antiinflamasi dengan menghambat lipid dan protein *tyrosine* serta *serine kinase* melalui penghambatan ikatan Adenosin Tri Posfat (ATP) di

tempat pengikatan nukleotida. Senyawa *quercetin* menghambat aktifitas NF- κ B disitoserum yang dapat bertranslokasi ke nukleus dan mengekspresikan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-8 dan enzim *cyclooxygenase* (COX). Senyawa *quercetin* dapat menurunkan produksi *matrix metalloproteinase* (MMP)-9 dan MMP-12 yang distimulasi oleh TNF- α . Senyawa *quercetin* merupakan antioksidan kuat berdasarkan struktur polifenolnya. Senyawa *quercetin* bersama radikal bebas dapat membentuk *phenoxy radicals* yang tidak aktif. Senyawa *quercetin* dapat diberikan sebagai anti inflamasi dan antioksidan pada PPOK.^{11,12}

METODE

Penelitian ini dilakukan di poliklinik RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada Desember 2017-Januari 2018. Metode yang dilakukan adalah uji klinis quasi eksperiment dengan metode *pre-test and pasca-test*. Sampel diambil secara *purposive sampling* hingga jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. Sampel terdiri dari 30 pasien PPOK stabil terdiri dari kelompok perlakuan (n=15) yang mendapatkan terapi standar dan *quercetin* kapsul 1x500 mg serta kontrol (n=15) hanya mendapat terapi standar selama 28 hari.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien PPOK stabil grup C dan D yang berusia >40 tahun, bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah pasien PPOK stabil dengan keganasan paru/ekstra paru, pneumonia, pasien gangguan fungsi hati dan ginjal yang berat. Kriteria diskontinu terdiri dari pasien mengundurkan diri, meninggal dunia atau mengalami efek samping berat pemberian *quercetin* selama penelitian berlangsung.

Pasien PPOK stabil yang terdiagnosis dan memenuhi kriteria inklusi dijelaskan maksud dan tujuan penelitian. Pasien yang setuju diminta menandatangani lembar persetujuan. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi standar PPOK stabil dan *quercetin* 1x 500 mg selama 28 hari dan kontrol

mendapatkan terapi standar selama 28 hari. Kelompok kontrol dan perlakuan dilakukan pemeriksaan IL-8, mengisi kuesioner CAT dan spirometri pada awal dan akhir penelitian.

Data seluruh variabel di analisis menggunakan *Statistical Product and Service Solutions 21 for windows* (SPSS 21). Analisis data distribusi normal dilakukan dengan uji *bedpaired t-test* dan *independent sample t-test* sedangkan rdistribusi tidak normal dilakukan dengan uji *Wilcoxon signed rank test* untuk kelompok berpasangan atau *Mann-Whitney test* untuk kelompok tidak berpasangan.

HASIL

Subjek penelitian berjumlah 34 orang terdiri dua kelompok sampel yaitu kelompok kontrol sebanyak 17 orang dan kelompok perlakuan sebanyak 17 orang. Diantara 34 subjek penelitian masing-masing dari kelompok kontrol terdapat 2 subjek yang tidak melanjutkan penelitian karena eksaserbasi dan *drop out* dan kelompok perlakuan terdapat 2 subjek yang tidak dapat melanjutkan penelitian dikarenakan *drop out* sehingga jumlah sampel yang mengikuti penelitian pada kelompok perlakuan dan kontrol adalah 30 subjek. Selama 28 hari pemberian terapi tambahan *quercetin* 500 mg pada pasien PPOK stabil tidak didapatkan laporan efek samping ringan seperti sakit kepala dan kesemutan pada lengan dan tungkai maupun efek samping berat berupa gangguan ginjal.

Karakteristik subjek penelitian terdiri atas umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, derajat merokok dan komorbid. Hasil uji homogenitas variable karakteristik kelompok kontrol dan perlakuan berdistribusi normal ditunjukkan dengan hasil uji Shapiro Wilk $P > 0,05$. Variabel numerik dideskripsikan dengan mean \pm Standar Deviasi (SD), diuji dengan uji t untuk sampel independen karena data variabel berdistribusi normal (umur). Variabel kategorik skala nominal dideskripsikan dengan frekuensi proporsi (%) diuji dengan Fisher's *Exact Test* tabel 2 x 2 (jenis kelamin, pendidikan,

pekerjaan, faktor komorbid dan status gizi). Variabel kategorik skala ordinal dideskripsikan dengan frekuensi proporsi (%) diuji dengan uji Uji *Chi Square* (Derajat Merokok/Indeks Brinkmann (IB)). Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Kadar IL-8 pre kedua kelompok tidak berbeda bermakna secara statistik ditunjukkan dengan rerata kadar IL-8 serum pre pada kelompok perlakuan dan kontrol dengan nilai $P=0,829$. Rerata %VEP₁ pre subjek pada kelompok perlakuan 36.71 ± 18.71 sedangkan kontrol 44.91 ± 17.31 tidak berbeda makna secara statistik dibuktikan dengan nilai $P=0,223$. Nilai CAT pre tidak berbeda secara statistik ditunjukkan rerata nilai CAT pre pada kelompok perlakuan $18,27 \pm 4,76$, sedangkan pada kelompok kontrol $15,40 \pm 3,85$ dengan nilai $P=0,080$, sehingga dapat disimpulkan kedua kelompok memiliki profil yang homogen sebelum diberikan perlakuan penelitian terhadap kelompok perlakuan dan terapi standar pada

kontrol. Karakteristik awal variabel penelitian dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik awal kadar IL-8, nilai % VEP₁ dan nilai CAT

| Karakteristik Variabel | Kelompok | | P |
|--|----------------|------------------|-------|
| | Kontrol (n=15) | Perlakuan (n=15) | |
| IL-8 pre-mean±SD ^a | 114,10±57,89 | 119,22±70,11 | 0,829 |
| %VEP ₁ pre-mean±SD ^a | 44,91±17,31 | 36,71±18,71 | 0,223 |
| CAT pre-mean±SD ^a | 15,40±3,85 | 18,27±4,76 | 0,080 |

Ket: IL-8=interleukin 8; CAT=COPD Assessment Test
VEP₁= volume ekspirasi paksa detik pertama

Hasil pemeriksaan IL-8 serum antara pre dan pasca terapi pada masing kelompok serta perbandingan kadar IL-8 antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 3. Kadar IL-8 dideskripsikan dengan mean ± SD, nilai negatif pada Δ (pre-pasca) berarti peningkatan, dan nilai positif berarti penurunan. Uji beda 2 *mean* kelompok tidak berpasangan lulus syarat normalitas dengan *independent sample t-test* dan uji beda 2 *mean* kelompok berpasangan lulus syarat normalitas dengan *pair sample t-test*.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

| Karakteristik Variabel | Kelompok | | P |
|-----------------------------------|------------------|--------------------|-------|
| | Kontrol (n = 15) | Perlakuan (n = 15) | |
| Umur mean ± SD ^a | 69,47 ± 8,63 | 63,73 ± 8,05 | 0,070 |
| Jenis Kelamin ^b | | | 0,500 |
| Laki-laki | 13 (86,7%) | 14 (93,3%) | |
| Perempuan | 2 (13,3%) | 1 (6,7%) | |
| Pendidikan ^b | | | 0,225 |
| SD | 9 (60%) | 6 (40%) | |
| SMP | 2 (13,3%) | 2 (13,3%) | |
| SMA | 4 (26,7%) | 7 (46,7%) | |
| Pekerjaan ^b | | | 0,064 |
| Pensiunan | 6 (40%) | 2 (13,3%) | |
| Swasta | 3 (20%) | 7 (46,7%) | |
| Pedagang | 1 (6,7%) | 2 (13,3%) | |
| Petani | 2 (13,3%) | 2 (13,3%) | |
| IRT | 2 (13,3%) | 1 (6,7%) | |
| Sopir | 1 (6,7%) | 1 (6,7%) | |
| Derajat Merokok (IB) ^c | | | 0,825 |
| Tidak Merokok | 2 (13,3%) | 2 (13,3%) | |
| Ringan | 2 (13,3%) | 1 (6,7%) | |
| Sedang | 8 (53,3%) | 7 (46,7%) | |
| Berat | 3 (20,0%) | 5 (33,3%) | |
| Faktor Komorbid ^b | | | 0,355 |
| CHF | 4 (26,7%) | 1 (6,7%) | |
| HHD | 3 (20,0%) | 2 (13,3%) | |
| Penyakit Syaraf | 0 (0,00%) | 2 (13,3%) | |
| Tidak Ada | 8 (53,3%) | 10 (66,7%) | |
| Status Gizi ^b | | | 0,213 |
| Kurang | 3 (20,0%) | 6 (40,0%) | |
| Normal | 8 (53,3%) | 9 (60,0%) | |
| Lebih | 4(26,7%) | 0 (0,00%) | |

Ket: SD=sekolah dasar; SMP=sekolah menengah pertama; SMA=sekolah menengah atas; IRT=ibu rumah tangga; IB=Indeks Brinkman; CHF=Chronic Heart Failure; HHD=Hipertention Heart Disease

Tabel 3. Kadar IL-8 pre, pasca dan perubahan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

| Kelompok | Kadar IL-8 | | | |
|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Pre | Pasca | P | Δ (Pre-Pasca) |
| Perlakuan | 119,22±70,11 | 50,89±48,33 | 0,003 ^b | +68,33 ± 72,14 |
| Kontrol | 114,10±57,89 | 125,45±74,72 | 0,357 ^b | -11,35 ± 46,14 |
| P | 0,829 ^a | 0,003 ^a | | 0,001 ^a |

Ket: IL-8=interleukin 8

Tabel 4. Persen VEP₁ pre, pasca dan perubahan pada kelompok

| Kelompok | %VEP ₁ | | | |
|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Pre | Post | P | Δ (Pre-Post) |
| Perlakuan | 36,71±18,71 | 34,72±21,28 | 0,695 ^c | 3,95±14,73 |
| Kontrol | 44,91±17,31 | 37,25±15,53 | 0,026 ^c | 7,65±11,89 |
| P | 0,223 ^a | 0,330 ^b | | 0,021 ^b |

Ket: VEP₁= volume ekspirasi paksa detik pertama

Tabel 5. Nilai CAT pre, pasca dan perubahan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

| Kelompok | Skor CAT | | | |
|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Pre | Pasca | P | Δ (Pre-Post) |
| Perlakuan | 18,27±4,76 | 12,47±2,47 | 0,001 ^b | 5,80±2,91 |
| Kontrol | 15,40±3,85 | 15,33±3,98 | 0,774 ^b | 0,07±0,88 |
| P | 0,080 ^a | 0,025 ^a | | 0,001 ^a |

Ket: CAT=COPD Assessment Test

Pada kelompok perlakuan kadar IL-8 serum pre perlakuan didapatkan nilai kadar IL-8 serum sebesar 119,22 ± 70,11, namun setelah perlakuan pasca didapatkan hasil kadar IL-8 serum sebesar 50,89 ± 48,33. Hasil ini menunjukkan telah terjadi penurunan yang bermakna/signifikan pada kadar IL-8 serum pada pasien PPOK stabil yang mendapat *quercetin* (P=0,003).

Pada kelompok kontrol didapatkan kadar IL-8 serum pre sebesar 114,10 ± 57,89 dan pasca sebesar 125,45 ± 74,72. Hasil ini menunjukkan terjadi peningkatan kadar IL-8 serum pasien PPOK stabil pada kelompok kontrol dengan p=0,357. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian *quercetin* terhadap penurunan IL-8 serum pasien PPOK stabil dan bermakna secara statistik (P=0,001).

Pemberian *quercetin* mampu menurunkan kadar IL-8 serum dibandingkan dengan kontrol, rerata besar perubahan kadar IL-8 serum kelompok perlakuan (68,33 ± 72,14) dan kelompok kontrol (-11,35±46,14). Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa rerata besar perubahan kadar IL-8 serum kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan dengan kontrol dan secara statistik menunjukkan perbedaan bermakna.

Pada penelitian ini terjadi penurunan nilai %VEP₁ kelompok perlakuan yaitu dari nilai pre

36,71 ± 18,71 dan nilai pasca 34,72± 21,28 namun tidak signifikan secara statistik (P=0,695). Pada kelompok kontrol didapatkan penurunan nilai %VEP₁ yaitu nilai pre 44,91 ± 17,31 dan pasca 37,25 ± 15,53 serta penurunan nilai ini secara statistik tidak bermakna (P=0,026). Hasil penelitian tidak terdapat pengaruh yang bermakna pemberian *quercetin* 500 mg terhadap peningkatan %VEP₁ pasien PPOK stabil (P=0,021) namun secara deskriptif pemberian *quercetin* 500mg memperkecil penurunan %VEP₁ dibandingkan dengan terapi standar (kontrol). Hasil pemeriksaan % VEP₁ antara *pre* dan *pasca* terapi pada setiap kelompok serta perbandingan %VEP₁ antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 4.

Persen VEP₁ dideskripsikan dengan mean±SD nilai negatif pada Δ pre-pasca berarti peningkatan dan positif berarti penurunan. Uji beda dua mean kelompok tidak berpasangan lulus syarat normalitas menggunakan *Mann Whitney Test*. Uji beda dua mean kelompok berpasangan lulus syarat normalitas dengan *pair sample t test*

Nilai CAT pada kelompok perlakuan *pre* sebesar 18,27 ± 4,76 dan *pasca* hasil nilai CAT sebesar 12,47 ± 2,47, yang berarti telah terjadi penurunan nilai CAT bermakna (P=0,001). Pada kelompok kontrol didapatkan nilai nilai CAT *pre* sebesar 15,40 ± 3,85 dan *pasca* sebesar 15,33±

3,98. Hasil nilai CAT pada kelompok perlakuan dan kontrol sama-sama mengalami penurunan nilai nilai CAT tetapi penurunan paling banyak terjadi pada kelompok perlakuan dibanding kontrol dengan selisih penurunan pada kelompok perlakuan $5,80 \pm 2,91$ sedangkan pada kontrol sebesar $0,07 \pm 0,88$. Nilai CAT lebih jelas dapat dilihat pada Tabel 5.

Nilai CAT dideskripsikan dengan rata-rata \pm SD nilai negatif pada Δ (pre-pasca) berarti peningkatan dan nilai positif berarti penurunan. Uji beda dua rata-rata kelompok tidak berpasangan lulus syarat normalitas menggunakan *independent sample t test*. Uji beda dua rata-rata kelompok berpasangan lulus syarat normalitas menggunakan *pair sample t test*.

PEMBAHASAN

PPOK merupakan penyakit yang ditandai oleh gejala respirasi serta hambatan aliran udara persisten saluran napas akibat abnormalitas alveoli dan atau saluran napas akibat pajanan partikel atau gas berbahaya terus-menerus. Hambatan aliran udara bervariasi pada setiap individu akibat inflamasi kronik yang menyebabkan hilangnya hubungan alveoli dan saluran napas kecil disertai penurunan elastisitas recoil paru.² Peningkatan respons inflamasi akibat pajanan gas toksik dari asap rokok atau polutan merupakan patogenesis PPOK. Sel inflamasi utama PPOK adalah neutrofil, makrofag dan limfosit. Sitokin proinflamasi TNF- α , IL-1 β , IL-8, dan IL-6 meningkat jumlahnya pada PPOK melalui aktivasi faktor transkripsi NF- κ B. Sitokin IL-8 merupakan kemoatraktan paling kuat yang akan menarik neutrofil ke dalam paru.^{13,14}

Inflamasi pada saluran napas besar dan kecil menyebabkan terjadinya hipersekresi mukus, penyempitan saluran napas dan destruksi alveoli. Inflamasi akan menyebabkan hambatan aliran udara pada pasien PPOK. Hambatan aliran udara dilihat melalui spirometri yaitu berdasarkan nilai nilai VEP₁%. Kuisisioner CAT pada pasien PPOK adalah sistem penilaian dengan kuisisioner untuk mengukur gejala PPOK terhadap status kesehatan pasien.^{1,2}

Penyakit paru obstruktif kronik melibatkan proses inflamasi kronis pada saluran napas dan parenkim paru yang menyebabkan progresivitas penyakit. Progresivitas pada PPOK akan terus berjalan walaupun asap rokok dan polutan telah dihentikan. Resistansi terhadap kortikosteroid akibat menurunnya aktifitas *histone deacetylase 2* (HDAC2) juga berperan terhadap terjadinya progresivitas PPOK sehingga dibutuhkan agen antiinflamasi lain untuk menghambat progresivitas tersebut.⁹ Senyawa *quercetin* mempunyai efek sebagai antiinflamasi yang diharapkan mampu menurunkan progresivitas pada PPOK. Senyawa *quercetin* bekerja dengan menghambat transkripsi NF- κ B sehingga terjadi penurunan produksi mediator inflamasi antara lain kadar IL-8.¹⁵

Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar sampel berjenis kelamin laki-laki yaitu 14 orang (93,3%) kelompok perlakuan dan 13 orang (86,7%) pada kontrol. Organisasi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) tahun 2016 menyatakan prevalens pasien PPOK banyak terjadi pada laki-laki yang disebabkan karena kebiasaan merokok lebih banyak ditemukan pada laki-laki yang bekerja di luar rumah sehingga terjadi peningkatan risiko pajanan polusi udara di luar. Pada penelitian ini diketahui bahwa rerata umur (tahun) subjek pada kelompok perlakuan ($63,73 \pm 8,05$), sedangkan kontrol ($69,47 \pm 8,63$). Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Apriningsih didapatkan rerata umur (tahun) subjek penelitian pada kelompok perlakuan ($63,47 \pm 9,64$) sedangkan kontrol ($66,13 \pm 10,12$).¹⁶ Penelitian Apriningsih tersebut sesuai dengan buku pedoman PPOK dari PDPI tahun 2016 dan GOLD 2017 yang menyatakan bahwa prevalens PPOK meningkat sesuai dengan pertambahan usia dan prevalens tertinggi pasien PPOK didapatkan pada umur >60 tahun.

Status merokok subjek penelitian paling banyak dengan *indeks brinkman* (IB) sedang pada kelompok perlakuan sebanyak 7 orang (46,7%) dan kontrol sebanyak 8 orang (53,3%). Asap rokok dan pajanan polusi di dalam dan luar ruangan, pemukiman yang padat serta nutrisi yang buruk merupakan faktor

risiko PPOK. Asap rokok merupakan penyebab gejala respirasi dan gangguan fungsi paru dengan prevalensi yang tinggi. Semakin banyak jumlah rokok yang dihisap dan semakin lama kebiasaan merokok atau IB semakin tinggi maka akan semakin tinggi risiko untuk terkena PPOK. Perokok pasif dengan pajanan berulang, polutan lingkungan dan pajanan partikel pada tempat kerja juga berpengaruh terhadap terjadi PPOK.^{1,2} Hasil penelitian didapatkan pasien PPOK sebagian besar memiliki IB sedang. Menurut Barnes pada tahun 2004 menyatakan bahwa asap rokok merupakan faktor risiko kuat terjadinya PPOK.⁶

Status gizi subjek penelitian sebagian besar pada kelompok perlakuan memiliki nilai normal 60% dan kontrol dengan nilai normal 53,3%. Tingkat pendidikan subjek penelitian ini pada kelompok kontrol adalah SD sebesar 60,0% dan 13,3% SLTP. Kelompok perlakuan terdiri dari 40,0% jenjang pendidikan SD dan 13,3% SLTP. Status pendidikan dan pekerjaan mempunyai pengaruh terhadap perkembangan PPOK. Tingkat pendidikan rendah menyebabkan pengetahuan rendah terhadap bahaya asap rokok/pajanan partikel terhadap kesehatan. Pendidikan rendah juga menyebabkan kontrol dan pengetahuan yang kurang mengenai penyakit dan pengobatannya. Riwayat pekerjaan subjek penelitian terbanyak adalah karyawan swasta yaitu ada 7 orang (46,7%) pada kelompok perlakuan, dan kontrol paling banyak pensiunan yaitu 6 orang (40%). Riwayat pekerjaan dapat menentukan status sosio ekonomi seseorang. Pedoman GOLD 2017 menyatakan bahwa sosio ekonomi rendah merupakan faktor risiko PPOK.

Komorbidity paling banyak pada kelompok perlakuan adalah *Hipertention Heart Disease* (HHD) sebanyak 2 orang (13,3%) dan kontrol adalah *Chronic Heart Failure* (CHF) 4 orang (26,7%). Inflamasi PPOK terjadi ditingkat lokal paru maupun sistemik. Inflamasi sistemik berasal dari inflamasi paru berlebihan atau *spill over* menuju pembuluh darah melalui lapisan tipis vaskular pulmonal sehingga mencetuskan inflamasi pada organ lain. Inflamasi paru akan meningkatkan risiko berkembangnya kanker paru, pneumonia,

penyakit jantung kongestif dan iskemik. Penyakit komorbid pada PPOK menyebabkan peningkatan biaya rawat inap dan kematian.⁸

Kadar IL-8 pre kedua kelompok tidak berbeda bermakna secara statistik ditunjukkan dengan dengan nilai $p=0,829$. Rerata %VEP1 pre subjek pada kelompok perlakuan dan kontrol tidak berbeda makna secara statistik dibuktikan dengan nilai $p=0,223$. Nilai CAT pre antara kelompok perlakuan dan kontrol tidak berbeda secara statistik $p=0,080$, sehingga disimpulkan kedua kelompok memiliki profil yang homogen sebelum diberikan perlakuan penelitian terhadap kelompok perlakuan dan terapi standar pada kelompok kontrol.

Hasil penelitian ini didapatkan pengaruh bermakna pemberian *quercetin* 500 mg terhadap penurunan kadar IL-8 serum ($P=0,001$). Penelitian ini tidak bisa dibandingkan dengan penelitian sebelumnya karena belum pernah ada penelitian mengenai pengaruh *quercetin* terhadap kadar IL-8 pada pasien PPOK. Ganesan dkk. pada tahun 2010 melakukan penelitian mengenai pengaruh *quercetin* pada tikus dengan karakteristik PPOK dan didapatkan hasil bahwa *quercetin* mempunyai peran sebagai antiinflamasi dengan menurunkan produksi MMP-9 dan MMP-12.¹¹ Nair dkk. pada tahun 2005 membuktikan efek antiinflamasi *quercetin* dengan menurunkan produksi dan ekspresi TNF- α melalui penghambatan faktor transkripsi NF- $\kappa\beta$.¹⁷ Penelitian oleh Sato dkk. tahun 1997 pada pasien dengan artritis reumatoid menyimpulkan bahwa *quercetin* dapat menekan stimulasi IL-8 dengan menghambat aktivasi NF- $\kappa\beta$.¹⁸

Asap rokok dan polutan udara menyebabkan proses inflamasi pada saluran napas ditandai dengan peningkatan sel dan mediator inflamasi antara lain IL-8 yang dihasilkan oleh makrofag alveolar dan epitel saluran napas. Sitokin IL-8 merupakan kemoatraktan neutrofil yang kuat kelompok kemokin *family chemokine* (CXC). Sitokin IL-8 menyebabkan induksi dari neutrofil untuk menghasilkan protease.¹⁹ Sekresi IL-8 diatur oleh beberapa faktor transkripsi diantaranya NF- $\kappa\beta$ yang dalam keadaan tidak teraktivasi akan berikatan

dengan *inhibitor kappa B* dalam sitosol dan apabila teraktivasi akan mengaktifkan IKK sehingga mendegradasi ikatan *inhibitor of NF- κ B* (I κ B). Sitokin NF- κ B yang aktif bertransmisi ke dalam nucleus dan mengekspresikan mediator proinflamasi antara lain IL-6, IL-8, LTB-4, dan TNF- α .⁶ Pemberian *quercetin* pada pasien PPOK mampu menghambat transkripsi NF- κ B sehingga terjadi penurunan produksi mediator inflamasi antara lain penurunan kadar IL-8 serum.¹⁵ Hasil penelitian ini dapat memberikan bukti pengaruh pemberian *quercetin* terhadap penurunan kadar IL-8 serum penderita PPOK.

Hasil penelitian ini tidak terdapat pengaruh yang bermakna pemberian *quercetin* 500 mg terhadap peningkatan %VEP₁ pasien PPOK stabil, akan tetapi secara deskriptif pemberian *quercetin* 500mg memperkecil penurunan %VEP₁ dibandingkan dengan terapi standar (kontrol). Nilai %VEP pada pemeriksaan fungsi paru untuk mengukur derajat obstruksi aliran udara. Nilai VEP₁ merupakan persentase perbandingan volume udara yang dikeluarkan secara paksa pada detik pertama setelah inspirasi maksimal terhadap nilai prediksi. Nilai prediksi disesuaikan dengan usia, jenis kelamin, ras, dan tinggi badan. Perubahan inflamasi dan struktur saluran napas akan tetap berlangsung sesuai dengan beratnya penyakit walaupun sudah berhenti merokok.^{1,2} nilai VEP₁ dibandingkan prediksi mampu menggambarkan derajat berat penyakit pasien PPOK. Penelitian James dan Paul menjelaskan bahwa %VEP₁ dapat menggambarkan prediksi morbiditas, mortalitas dan frekuensi eksaserbasi serta dapat digunakan untuk evaluasi pengobatan pasien PPOK.²⁰

Pemberian *quercetin* 500 mg sebagai antiinflamasi menyebabkan penurunan sitokin proinflamasi saluran napas pasien PPOK stabil. Penurunan inflamasi akan mengurangi obstruksi saluran napas ditandai dengan peningkatan nilai %VEP₁. Tingkat inflamasi, fibrosis dan eksudasi di lumen saluran napas kecil berhubungan dengan nilai %VEP₁. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *quercetin* 500 mg tidak dapat

meningkatkan nilai %VEP₁ karena pemberian *quercetin* belum mampu menurunkan tingkat obstruksi karena banyak faktor yang berpengaruh terhadap obstruksi saluran napas diantaranya fibrosis dan perubahan struktur saluran napas yang bersifat irreversibel. Hambatan saluran napas pada PPOK dapat terjadi pada beberapa mekanisme yang tidak dapat sepenuhnya dihambat oleh aktifitas *quercetin*, selain itu dimungkinkan pemberian terapi tambahan *quercetin* memerlukan waktu lebih lama untuk dapat mempunyai pengaruh terhadap peningkatan %VEP₁.⁴

Hasil penelitian ini menunjukkan telah terjadi penurunan nilai CAT secara bermakna (P=0,001). Kuisisioner CAT merupakan kuisisioner yang menilai kondisi klinis pasien PPOK meliputi batuk, produksi dahak, rasa berat di dada, sesak napas, keterbatasan aktivitas, rasa khawatir keluar rumah, ketiadaan tenaga dan gangguan tidur. Kuisisioner CAT digunakan untuk menilai status kesehatan dalam praktek sehari-hari. Nilai nilai CAT meningkat menggambarkan beratnya gejala klinis PPOK. Perubahan nilai CAT pada kelompok perlakuan mengalami penurunan lebih besar dibandingkan dengan kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian *quercetin* terhadap penurunan nilai CAT pasien PPOK stabil dan bermakna secara statistik.

Hasil penelitian ini sesuai dengan hipotesis dengan penurunan inflamasi yang ditandai dengan penurunan kadar IL-8. Peran *quercetin* pada PPOK adalah sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Senyawa *quercetin* bekerja sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat aktifitas NF- κ B disitosol yang dapat bertranslokasi ke nukleus dan mengekspresikan sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-8, LTB-4, dan TNF- α .¹⁵ Pemberian *quercetin* pada pasien PPOK mampu menghambat transkripsi NF- κ B sehingga terjadi penurunan produksi mediator inflamasi antara lain penurunan kadar IL-8 serum. Penurunan mediator inflamasi akan menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas dan hipersekresi mukus sehingga mengurangi hambatan aliran udara dan terjadi perbaikan klinis yang ditandai dengan penurunan nilai CAT.

Penurunan nilai CAT pada penelitian ini dapat dipengaruhi juga oleh pendidikan subjek penelitian dan faktor komorbid. Pendidikan terbanyak untuk kelompok perlakuan adalah SMA sedangkan kontrol terbanyak adalah SD, sehingga pada kelompok perlakuan subjek penelitian lebih bisa memahami pertanyaan nilai CAT. Faktor komorbid CHF juga dapat mempengaruhi hasil nilai CAT. Penderita CHF pada kelompok kontrol sebanyak 26,7% dan perlakuan (6,7%). Penelitian ini tidak dapat dibandingkan dengan penelitian sebelumnya karena belum pernah ada penelitian tentang penilaian CAT pada pasien PPOK dengan pemberian terapi tambahan *quercetin*.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu terdapat bias subjek penelitian. Subjek penelitian tidak dapat mengendalikan asupan makanan yang mengandung *quercetin* sehingga dapat mempengaruhi hasil penelitian. Subjek penelitian kurang bisa memahami maksud kuisisioner CAT. Kuisisioner memiliki banyak item pertanyaan sehingga sering membingungkan subjek penelitian dalam mengisi kuisisioner.

KESIMPULAN

Terapi tambahan *quercetin* berpengaruh menurunkan kadar IL-8 serum dan menurunkan nilai CAT pada pasien PPOK stabil secara bermakna. Terapi tambahan *quercetin* tidak berpengaruh meningkatkan nilai %VEP₁ pada pasien PPOK stabil.

Adapun saran yang dapat diberikan yaitu pemberian nutrisi atau program diet bagi pasien PPOK berupa makanan mengandung *quercetin* atau suplemen yang tidak menimbulkan efek samping diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien PPOK stabil.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Pedoman praktis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2016. p. 1-111.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Capetown: Global Initiative for

- Chronic Obstructive Lung Disease Inc; 2017. p. 1-123.
3. MacNee W. COPD: pathology, pathogenesis, and pathophysiology. In: Currie G, editor. ABC of COPD. 1st ed. New York: Blackwell Publishing Company; 2006. p. 1202-30.
4. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanism in COPD: Inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J.* 2008;31:1334-56.
5. Larsson K. Aspect on pathophysiological mechanism in COPD. *Journal of Intern Med.* 2007;262:311-40.
6. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev.* 2004;56:515-48.
7. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanism and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC.* 2013;11:1-10.
8. Barnes P. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *PLOS Med.* 2010;7:1-4.
9. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12:543-59.
10. Tabak C, Arts IC, Smit HA, Heederik D, Kromhout D. Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones. The Morgen Study. *AM J Crit Care.* 2001;164:61-4.
11. Ganesan S, Faris AN, Comstock AT, Chatteraj SS, Chatteraj A, Burgess JR, et al. *Quercetin* prevents progression of disease in elastase/LPS-exposed mice by negatively regulating MMP expression. *Respir Res.* 2010;11:1-15.
12. Alrawaiq NS, Abdullah A. A Review of flavonoid *quercetin*: metabolism, bioactivity and antioxidant properties. *Int J PharmaTech Res.* 2014;6:933-41.
13. Barnes PJ, Rennard S. Pathophysiology of COPD. In: Barnes PJ, Drazen J, Rennard S, Thomson N, editors. *Asthma and COPD: Basics Mechanism and Clinical Management.* 1st Ed. San Diego: Elsevier Inc.; 2009. p. 425-44.
14. Rajendrasozhan S, Yang SR, Edirisinghe I, Yao H, Adenuga D, Rahman I. Deacetylases and

- NF- κ B in redox regulation of cigarette smoke induced lung inflammation: implications in pathogenesis of COPD. *Antioxid Redox Sign.* 2008;10:799-811.
15. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudry MT, Wang S, et al. *Quercetin*, Inflammation and Immunity. *Nutrients.* 2016;8:1-14.
 16. Apriningsih H. Pengaruh Epigallocatechin-3-Gallate Teh Hijau Terhadap Jumlah Netrofil Absolut Darah, Matrix Metalloproteinase-9 Serum, %VEP1, dan Nilai CAT Pasien PPOK stabil. [Tesis]. Universitas Sebelas Maret. Surakarta. 2016.
 17. Nair MP, Mahajan S, Reynolds JL, Aalinkeel R, Nair H, Schwartz SA, et al. The flavonoid *quercetin* inhibits proinflammatory cytokine (Tumor Necrosis Factor Alpha) gene expression in normal peripheral blood mononuclear cells via modulation of the NF- κ B System. *Clin and Vaccine Immunol.* 2006;13:319-28.
 18. Sato M, Miyazaki T, Kambe F, Maeda K, Seo H. *Quercetin*, a bioflavonoid, inhibits the induction of interleukin 8 and monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor-alpha in cultured human synovial cells. *JRheumatol.* 1997;24:1680-4.
 19. Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;41:631-38.
 20. Donohue JF, Jones PW, Bartels C, Marvel J, D'Andrea P, Banerji D, et al. Correlations between FEV1 and patient-reported outcomes: A pooled analysis of 23 clinical trials in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;12:1-28.