

**TESIS**

**HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-1 $\beta$  DENGAN  
EKSASERBASI PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK  
(PPOK)**

**CORELATION BETWEEN INTERLEUKIN-1 $\beta$  WITH  
EXACERBATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY  
DISEASE (COPD)**

**NURFAJAR BUDI MULYA**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
(Sp-1)  
DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-1 $\beta$  DENGAN  
EKSASERBASI PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK  
(PPOK)**

**TESIS**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar Dokter Spesialis**

**Program Studi**

**Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi**

**Disusun dan diajukan oleh**

**NURFAJAR BUDI MULYA**

**Kepada**

**PROGRAM PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN- IL $\beta$  DENGAN  
EKSASERBASI PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK (PPOK)**

Disusun dan diajukan oleh

**NURFAJAR BUDI MULYA**

**C185171001**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas

Kedokteran

Universitas Hasanuddin

Pada 11 November 2021

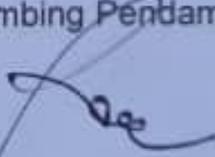
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping I

  
Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)  
NIP. 19650723 199703 1 003

  
Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD, K-P  
NIP. 19711119 200501 1 002

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

  
Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)  
NIP. 19720617 2000 12 2 001

  
Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K), M. Med. Ed  
NIP. 19661231 1995 03 1 009

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Nurfajar Budi Mulya  
NIM : C185171001  
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan  
Kedokteran Respirasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan proposal penelitian ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, November 2021

Yang menyatakan



**Nurfajar Budi Mulya**

## PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT karena rahmat dan hidayahNya penulis dapat menyelesaikan usulan penelitian ini. Penulisan usulan penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap I pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Yang terhormat Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
**Prof. dr. Budu, PhD., Sp.M., MMed.Ed.**
2. Yang terhormat **Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)** sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian ini dan memotivasi untuk menyelesaikan usulan penelitian ini.
3. Yang terhormat **Dr.dr. Erwin Arief, Sp.P(K) Sp.PD,K-P** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian ini dan memotivasi untuk menyelesaikan usulan penelitian ini.
4. Penghargaan dan ucapan terimakasih yang tidak terhingga kami sampaikan kepada **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K), dr. Siti**

**Nurisyah, Sp.P (K) dan dr. Harry Akza Putrawan Sp.P (K)** sebagai tim penguji yang senantiasa memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

5. Yang terhormat **dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K)** sebagai kepala Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
6. Yang terhormat **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)** sebagai mantan kepala Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
7. Yang terhormat para pengajar dosen Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang membimbing dan mengarahkan saya selama Pendidikan.
8. Orang tua, istri, anak dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan moral maupun material serta teman-teman yang telah banyak membantu dalam penyelesaian usulan penelitian ini.

Makassar, November 2021

Nurfajar Budi Mulya

## ABSTRAK

Nurfajar Budi Mulya. Hubungan Kadar Interleukin-1 $\beta$  dengan eksaserbasi Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) (dibimbing oleh Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K) dan Dr.dr. Erwin Arief, Sp.P(K) Sp.PD,K-P).

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) didefinisikan sebagai suatu penyakit umum yang dapat dicegah dan dapat diobati. Penyakit ini ditandai oleh adanya gejala respirasi yang menetap serta adanya hambatan aliran udara yang disebabkan oleh kerusakan jalan napas atau alveoli akibat adanya paparan partikel atau gas berbahaya secara signifikan yang dipengaruhi oleh faktor pejamu. Menurut laporan dari Lembaga kesehatan dunia WHO diperkirakan 65 juta orang menderita PPOK sedang sampai berat. Lebih dari 3 juta orang meninggal akibat PPOK pada tahun 2005. PPOK juga diperkirakan sebagai penyebab kecacatan nomor tujuh di dunia.

PPOK merupakan penyakit inflamasi kronis. Dibuktikan dengan adanya peningkatan berbagai sitokin pada pasien PPOK seperti IL-6, TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Salah satu faktor risiko terjadinya eksaserbasi pada PPOK adalah infeksi. IL-1 $\beta$  merupakan salah satu sitokin yang berperan penting dalam pertahanan innate dan adaptif terhadap PPOK. Sehingga dalam berbagai teori dikatakan berperan besar terhadap PPOK dan eksaserbasinya.

Penelitian ini bertujuan melihat hubungan kadar IL-1 $\beta$  dengan eksaserbasi pada PPOK. Menilai hubungan kadar IL-1 $\beta$  dengan frekuensi eksaserbasi, derajat obstruksi dan severitas PPOK. Penelitian ini dilaksanakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaringnya dengan metode potong lintang. Data lalu di analisis dengan SPSS menggunakan Uji Mann Whitney dan Uji Kruskal Wallis.

Dari penelitian ini kami dapatkan bahwa rerata kadar IL-1 $\beta$  tidak meningkat jika dibandingkan dengan populasi normal pada penelitian lain. Namun Ketika kita membandingkan Kadar IL-1 $\beta$  berdasarkan derajat obstruksi, didapatkan hubungan yang bermakna secara statistic dengan nilai  $p < 0,05$ .

**Kata kunci :** *Interleukin-1 $\beta$ , PPOK eksaserbasi, derajat obstruksi.*

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
 <b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar belakang .....	1
1.2 Rumusan masalah .....	5
1.3 Tujuan penelitian .....	5
1.4 Manfaat penelitian .....	6
 <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Penyakit paru obstruksi kronik .....	7
2.1.1 Definisi .....	7
2.1.2 Faktor risiko .....	7
2.1.3 Patologi, pathogenesis dan patofisiologi PPOK .....	10
2.1.4 Diagnosis PPOK .....	14
2.1.5 Penatalaksanaan PPOK .....	20
2.2 PPOK sebagai penyakit inflamasi.....	22
2.2.1 TNF- $\alpha$ .....	23
2.2.2 IL-6 .....	25
2.2.3 IL-10 .....	26
2.3 Kelompok Interleukin-1 .....	26
2.3.1 Interleukin-1 $\beta$ .....	28
2.3.2 Struktur Interleukin-1 $\beta$ .....	29
2.3.3 Produksi Interleukin-1 $\beta$ .....	31

2.3.4	Distribusi Interleukin-1 $\beta$ di tubuh .....	32
2.3.5	Reseptor Interleukin-1 $\beta$ dan pensinyalan subseluler .....	32
2.4	PPOK eksaserbasi .....	30
2.4.1	Faktor risiko dan pencetus eksaserbasi PPOK .....	35
2.4.2	Penilaian derajat eksaserbasi PPOK .....	39
2.5	Hubungan Interleukin-1 $\beta$ dengan eksaserbasi PPOK .....	42
2.5.1	Peranan Interleukin-1 pada PPOK .....	42
2.5.2	Interleukin-1 $\alpha$ dan Interleukin-1 $\beta$ sebagai regular imunitas paru .....	43
2.5.3	Peranan Interleukin-1 $\beta$ dalam pathogenesis PPOK .....	44
2.5.4	Hubungan IL-1 $\beta$ dengan eksaserbasi PPOK .....	47

### **BAB III KERANGKA TEORI**

3.1	Kerangka teori .....	49
3.2	Kerangka konsep .....	50
3.2	Hipotesa .....	50

### **BAB IV METODE PENELITIAN**

4.1	Rancangan penelitian .....	51
4.2	Tempat dan waktu penelitian .....	51
4.3	Populasi dan subjek penelitian .....	51
4.4	Perkiraan besar sampel .....	53
4.5	Metode pengumpulan sampel .....	53
4.6	Prosedur kerja .....	53
4.7	Izin penelitian dan kelayakan etik .....	56

4.8	Definisi operasional dan kriteria objektif .....	57
4.9	Analisis Data .....	61
4.10	Alur penelitian .....	62

## **BAB V HASIL PENELITIAN**

5.1	Karakteristik subjek penellitian .....	63
5.2	Hubungan kadar IL-1 $\beta$ dengan frekuensi eksaserbasi .....	65
5.3	Hubungan kadar IL-1 $\beta$ dengan beratnya hambatan jalan napas ...	67
5.4	Hubungan kadar IL-1 $\beta$ dengan beratnya PPOK .....	68

## **BAB VI PEMBAHASAN**

6.1	Karakteristik subjek penelitian .....	71
6.2	Profil Kadar IL-1 $\beta$ pada PPOK eksaserbasi .....	74

## **BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN**

7.1	Ringkasan .....	77
7.2	Kesimpulan .....	77
7.3	Saran .....	78

## **DAFTAR PUSTAKA**

## DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel 1.	Klasifikasi keparahan hambatan aliran udara pada PPOK..	16
Tabel 2.	Pertanyaan <i>chronic obstructive pulmonary disease</i> <i>assessment test</i> (CAT) .....	17
Tabel 3.	mMRC ( <i>modified medical research council</i> ) .....	18
Tabel 4.	Efek biologis IL-1 pada manusia .....	29
Tabel 5.	Klasifikasi beratnya eksaserbasi PPOK .....	40
Tabel 6.	Klasifikasi berat ringannya eksaserbasi pada pasien rawat inap berdasarkan tampilan klinis .....	41
Tabel 7.	Karakteristik subjek penelitian .....	63
Tabel 8.	Hubungan kadar serum IL-1 $\beta$ dengan frekuensi eksaserbasi .....	65
Tabel 9.	Kadar rerata IL-1 $\beta$ menurut beratnya hambatan jalan napas.....	67
Tabel 10.	Kadar rerata IL-1 $\beta$ menurut beratnya PPOK .....	68
Tabel 11.	Uji POST HOC keterhubungan kadar IL-1 $\beta$ dengan derajat obstruksi jalan napas .....	70

**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
Gambar 1. Inflamasi dan imunitas PPOK .....	13
Gambar 2. Langkah penggunaan alat penilaian derajat PPOK .....	20
Gambar 3. Struktur 3 dimensi Interleukin-1 $\beta$ .....	30
Gambar 4. Proses signalling Interleukin-1 $\alpha$ dan Interleukin-1 $\beta$ .....	33
Gambar 5. Kadar IL-1 $\beta$ menurut frekuensi eksaserbasi .....	66.
Gambar 6. Kadar IL-1 $\beta$ menurut beratnya hambatan jalan napas.....	68
Gambar 7. Kadar IL-1 $\beta$ menurut beratnya PPOK .....	69

## **BAB I PENDAHULUAN**

### **1. Latar Belakang**

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) didefinisikan sebagai suatu penyakit umum yang dapat dicegah dan dapat diobati. Penyakit ini ditandai oleh adanya gejala respirasi yang menetap serta adanya hambatan aliran udara yang disebabkan oleh kerusakan jalan napas atau alveoli akibat adanya paparan partikel atau gas berbahaya secara signifikan yang dipengaruhi oleh faktor pejamu.(1) Menurut laporan dari Lembaga kesehatan dunia WHO diperkirakan 65 juta orang menderita PPOK sedang sampai berat. Lebih dari 3 juta orang meninggal akibat PPOK pada tahun 2005.(2) PPOK juga diperkirakan sebagai penyebab kecacatan nomor tujuh di dunia.(3)

*Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG)* melakukan review terhadap berbagai penelitian yang mencoba memberi gambaran tentang prevalensi PPOK di dunia pada tahun 2014. Mereka menyimpulkan bahwa telah terjadi peningkatan prevalensi PPOK secara global dan regional di berbagai belahan dunia.(4) Jumlah kasus PPOK sedang hingga berat di 12 negara Asia adalah 56,6 juta dengan tingkat prevalensi keseluruhan 6,3%. Tingkat prevalensi PPOK untuk masing-masing negara berkisar antara 3,5% (Hong Kong dan Singapura) sampai 6,7%

(Vietnam).(5) Di Indonesia, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013, dilaporkan bahwa prevalens kejadian PPOK tertinggi terdapat di Nusa Tenggara Timur (10,0%), diikuti Sulawesi Tengah (8,0%), lalu Sulawesi Barat dan Sulawesi Selatan masing-masing (6,7%). Dari hasil riset tersebut juga didapatkan prevalens PPOK lebih tinggi pada laki-laki dengan usia paling sering terjadi adalah >75 thn (9,4%) dan pada tingkat sosioekonomi rendah.(6)

Penyakit paru obstruktif kronik ditandai dengan bronkitis kronik, hambatan jalan napas yang bersifat kronik dan adanya emfisema yang menyebabkan penurunan fungsi paru yang bersifat progresif dan menetap. Inflamasi merupakan faktor penting yang menyebabkan terjadinya PPOK. Inflamasi kronik yang terjadi pada PPOK utamanya melibatkan infiltrasi neutrophil, makrofag, limfosit dan sel-sel inflamasi lainnya kedalam jalan napas kecil. Peradangan yang berlangsung secara terus menerus dalam waktu lama menyebabkan kerusakan struktur jalan napas yang bersifat permanen. Sehingga menjadi faktor utama dalam kejadian PPOK.(7) Berbagai macam kondisi yang menyebabkan bertambahnya inflamasi akan memicu terjadinya eksaserbasi pada PPOK.

Penyakit paru obstruktif kronik disebabkan oleh beberapa faktor, termasuk dampak lingkungan, infeksi, peradangan, dan predisposisi genetik. Merokok merupakan faktor risiko lingkungan terbesar di Amerika Serikat. Di negara lain, paparan debu kerja, polusi udara di luar ruangan, buruknya kualitas udara di dalam ruangan, serta hasil dari pembakaran

bahan bakar biomassa merupakan faktor risiko utama PPOK.(8) Penyakit paru obstruktif kronik eksaserbasi memiliki morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Selain itu faktor risiko lain pada PPOK adalah infeksi kuman dan virus, perubahan kondisi lingkungan seperti asap, refluks gastroesophageal, kurangnya kepatuhan terhadap pengobatan, tingkat keparahan penyakit saat awal terdiagnosis, dan riwayat eksaserbasi sebelumnya juga menjadi pencetus timbulnya eksaserbasi.(9,10)

Diantara orang dewasa yang memiliki kekebalan tubuh yang kompeten, peningkatan jumlah kuman atau virus akan menghasilkan peradangan saluran napas dan mempercepat penyumbatan jalan napas.(11) Respons inflamasi yang meningkat selama periode eksaserbasi akan memicu bertambahnya pelepasan mediator inflamasi yang akan memperburuk proses patologi terkait penurunan fungsi paru.(10) Salah satu agen yang memicu timbulnya peradangan pada jalan napas adalah paparan asap rokok. Senyawa berbahaya yang terdapat pada rokok menyebabkan terjadinya peradangan jalan napas yang nantinya akan memicu pelepasan kemokin dan mempromosikan infiltrasi neutrophil dan sel-sel radang lainnya kedalam jalan napas.(11) Neutrofil memegang peranan utama terjadinya PPOK. Hal ini dibuktikan dengan meningkatnya *neutrophil count* pada dahak pasien PPOK.

Peranan neutrophil terhadap kejadian PPOK telah lama diteliti. Beberapa sumber mengatakan bahwa akumulasi neutrofil dapat melepaskan berbagai macam mediator pro inflamasi dan enzim seperti

*neutrophil elastase* (NE) dan *matrix metalloproteinase* yang bekerja bersama menyebabkan terjadinya bronchitis kronik dan emfisema. Peradangan ini dimediasi oleh sitokin pro inflamasi seperti Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). IL-1 $\beta$  merupakan salah satu sitokin *innate* yang seringkali dihubungkan dengan kejadian PPOK.(12)

Lappalainen dkk melakukan penelitian pada tikus percobaan dengan melakukan rekayasa genetik sehingga terjadi ekspresi IL-1 $\beta$  pada epitel paru tikus. Ekspresi IL-1 $\beta$  pada paru tikus dewasa ditandai dengan adanya infiltrasi neutrophil dan makrofag. IL-1 $\beta$  menyebabkan pembesaran jalan napas distal yang sesuai dengan emfisema. IL-1 $\beta$  Juga menyebabkan fibrosis pada dinding jalan napas serta meningkatkan produksi mucin.(13) Adanya kaitan antara IL-1 $\beta$  dengan kejadian PPOK menimbulkan pertanyaan. Apakah proses yang terjadi pada hewan coba juga terjadi pada pasien PPOK.

Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) merupakan salah satu sitokin pro inflamasi yang penting. Ia berperan sebagai respon awal tubuh terhadap benda asing. Sehingga seharusnya kadar interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ini meningkat tinggi pada pasien PPOK yang sedang eksaserbasi. Zou dkk pada 2017 melakukan pengukuran kadar interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) pada 60 pasien PPOK eksaserbasi dan membandingkannya dengan subjek sehat. Ia berkesimpulan bahwa interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) meningkat secara signifikan pada pasien dengan PPOK eksaserbasi dan berkorelasi positif dengan peningkatan kadar IL-17.(12) Hal inilah yang menyebabkan peneliti untuk

tertarik melakukan penelitian tentang hubungan kadar Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) pada dengan eksaserbasi PPOK.

## **2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah:

Bagaimana hubungan kadar interleukin-1 $\beta$  dengan eksaserbasi penyakit paru obstruktif kronik (PPOK)

## **3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan kadar interleukin-1 $\beta$  dengan eksaserbasi penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) di rumah sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejarungnya.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Adapun tujuan khusus pada penelitian ini adalah:

1. Mengukur kadar serum interleukin-1 $\beta$  pada pasien dengan PPOK eksaserbasi

2. Menilai hubungan kadar serum interleukin-1 $\beta$  dengan frekuensi eksaserbasi PPOK
3. Menilai hubungan kadar serum interleukin-1 $\beta$  dengan beratnya obstruksi PPOK
4. Menilai hubungan kadar serum interleukin-1 $\beta$  dengan severitas PPOK

#### **4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Akademis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai profil IL-1 $\beta$  pada pasien PPOK eksaserbasi agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian berikutnya.

##### **1.4.2 Manfaat Klinis**

Dengan mengetahui profil IL-1 $\beta$  pada PPOK eksaserbasi maka dapat menjadi bahan referensi untuk indikator kondisi klinis pada pasien PPOK eksaserbasi.

## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1. Penyakit Paru Obstruktif Kronik**

#### **2.1.1 Definisi**

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit paru yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan hambatan aliran udara yang persisten dan umumnya bersifat progresif, berhubungan dengan respon inflamasi kronik yang berlebihan pada saluran napas dan parenkim paru akibat gas atau partikel berbahaya. Karakteristik hambatan aliran udara pada PPOK disebabkan oleh gabungan antara obstruksi saluran napas kecil (obstruktif bronkiolitis) dan kerusakan parenkim (emfisema) yang bervariasi pada setiap individu akibat inflamasi kronik yang menyebabkan hilangnya hubungan alveoli dan saluran napas kecil serta penurunan elastisitas recoil paru.(14)

#### **2.1.2 Faktor Risiko**

Identifikasi faktor risiko merupakan langkah penting dalam pencegahan dan pentalaksanaan PPOK. Faktor risiko PPOK pada dasarnya merupakan hasil interaksi lingkungan dan gen dikarenakan, pada dua orang dengan riwayat merokok yang sama, hanya satu yang berkembang menjadi PPOK. Beberapa faktor resiko timbulnya PPOK

adalah asap rokok, polusi udara, infeksi saluran napas berulang, sosial ekonomi, tumbuh kembang paru, genetik dan jenis kelamin.(14)

**a. Asap rokok**

Kebiasaan merokok, saat ini merupakan penyebab kausal terpenting dibandingkan faktor penyebab lainnya. Risiko PPOK pada perokok tergantung dari dosis rokok yang dhisap, usia mulai merokok, jumlah batang rokok pertahun dan lamanya merokok (Indeks Brinkman). Tidak semua perokok berkembang menjadi PPOK secara klinis dikarenakan faktor resiko genetik mempengaruhi setiap individu. Perokok pasif atau dikenal dengan *environmental tobacco smoke* (ETS) dapat juga memberi kontribusi terjadinya gejala respirasi dan PPOK. Program berhenti merokok merupakan kunci dari pencegahan PPOK dan merupakan intervensi utama bagi pasien PPOK.(14)

**b. Polusi Udara**

Polusi udara yang menyebabkan terjadinya PPOK dibagi menjadi polusi didalam ruangan, luar ruangan dan ditempat kerja. Polusi di dalam ruangan seperti asap rokok, biomass, pemanas ruangan dan asap dapur yang berasal dari kompor, kayu arang, batu bara, meningkatkan prevalens PPOK pada perempuan bukan perokok di Asia dan Afrika. Prevalens polusi di luar ruangan seperti polutan sebagai penyebab PPOK belum jelas mekanismenya. Bahan kimia, zat iritasi dan gas beracun juga merupakan penyebab PPOK.(14)

**c. Infeksi Saluran Napas Bawah Berulang**

Infeksi saluran napas baik disebabkan bakteri maupun virus berperan dalam pathogenesis dan progresivitas PPOK. Kolonisasi bakteri menyebabkan inflamasi jalan napas yang berperan dalam menimbulkan eksaserbasi. Riwayat infeksi saluran napas berat saat anak dapat menyebabkan penurunan fungsi paru dan meningkatkan gejala respirasi saat dewasa. Penyebab keadaan ini kemungkinan disebabkan infeksi berat pada anak menimbulkan hiperreaktivitas bronkus yang merupakan faktor resiko PPOK.(14)

**d. Sosial Ekonomi**

Status sosial ekonomi sebagai faktor risiko terjadinya PPOK belum dapat dijelaskan secara pasti.<sup>13</sup> Status sosial ekonomi begitu juga tingkat pendidikan berperan penting sebagai faktor terjadinya PPOK selain asap rokok. Penelitian yang dilakukan pada 410 laki-laki bukan perokok terdapat perbedaan VEP<sub>1</sub> 400 ml pada kelas sosial ekonomi tinggi dibandingkan kelas sosial ekonomi dibawahnya.(15)

**e. Jenis kelamin dan tumbuh kembang paru**

Torres dkk tahun 2011 melaporkan terdapat hubungan gender dengan PPOK. Laki-laki dan perempuan perokok dengan PPOK terdapat perbedaan kadar biomarker plasma yang berimplikasi pada emfisema (IL-6, IL-16 dan VEGF), sedangkan pada laki-laki dan perempuan dengan PPOK terdapat perbedaan kadar biomarker plasma sesuai dengan

perbedaan manifestasi klinis yang pada perempuan lebih berat.(14,16) Pertumbuhan paru berhubungan dengan proses selama kehamilan, kelahiran dan janan waktu kecil. Penelitian meta analisa menyatakan bahwa berat lahir mempengaruhi nilai VEP<sub>1</sub> pada masa anak.(16)

#### **f. Genetik**

Faktor genetik berperan penting untuk terjadinya PPOK. Defisiensi alpha-1 antitripsin menyebabkan ketidakseimbangan proteinase/antiproteinase. Alpha-1 antitripsin adalah protease inhibitor yang dikode oleh gen SERPINA1 pada kromosom 14. Glikoprotein ini disintesis di hati dan disekresikan ke darah kemudian berdifusi ke dalam interstisial paru dan cairan pelapis alveolar yang kemudian menonaktifkan neutrofil elastase, sehingga melindungi jaringan paru dari kerusakan yang dimediasi protease. Sifat resesif ini jarang ditemukan dan paling banyak ditemukan di Eropa utara dan Amerika Utara.(17)

### **2.1.3 Patologi, patogenesis dan patofisiologi PPOK**

Perubahan patologis karakteristik pada PPOK ditemukan di saluran napas, parenkim paru dan vaskular paru.(14) PPOK ditandai dengan obstruksi aliran udara dan respons inflamasi abnormal. Terjadi respon imun bawaan dan adaptif terhadap paparan jangka panjang terhadap partikel dan gas berbahaya, terutama asap rokok.(18) Beberapa mekanisme utama terjadinya PPOK, yaitu adanya proses inflamasi kronik pada saluran napas,

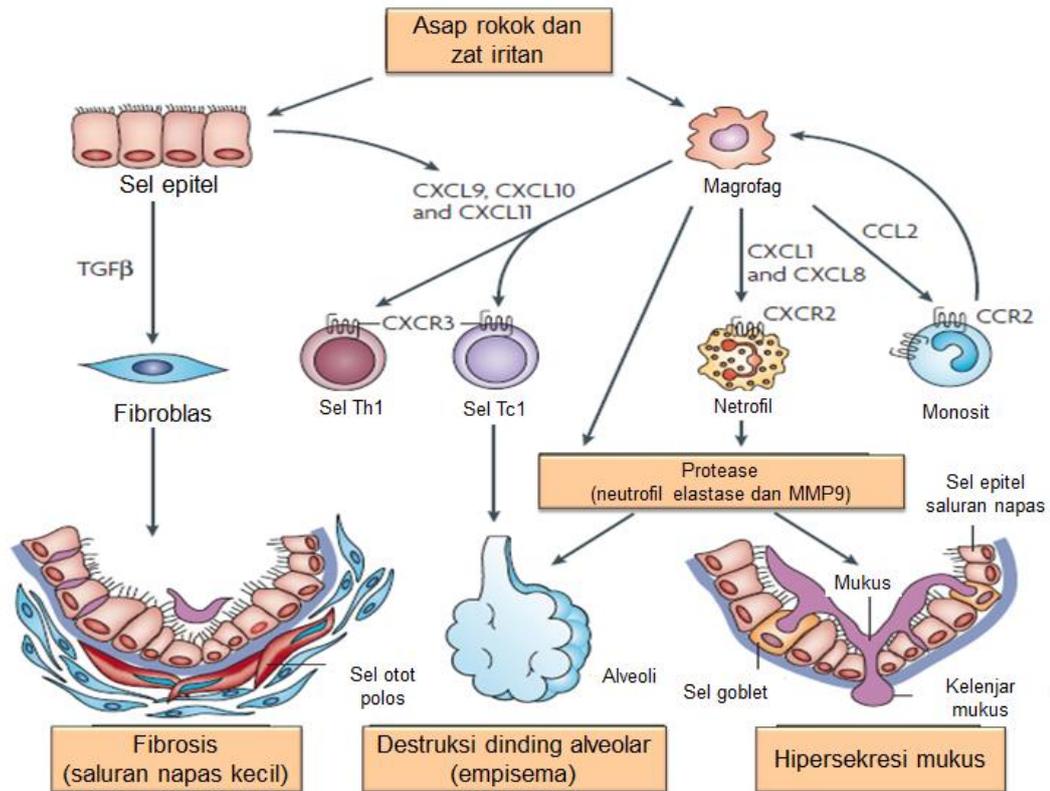
stress oksidatif, gangguan keseimbangan antara proteolitik dan anti proteolitik. Inflamasi kronik dari saluran napas karena masuknya sel inflamasi ke paru sebagai respons terhadap asap rokok. Beberapa sel inflamasi seperti makrofag, netrofil, sel T CD8+ telah diketahui berperan dalam proses inflamasi pada saluran napas pasien PPOK.

Stres oksidatif yang dapat menyebabkan gangguan fungsi sel atau bahkan kematian sel serta dapat menginduksi kerusakan matriks.<sup>18,19,20</sup> Stres oksidatif mempengaruhi keseimbangan antara proteolitik dan anti proteolitik melalui aktivasi protease dan menonaktifkan antiproteinase. Gangguan keseimbangan antara proteolitik dan anti proteolitik mengakibatkan kerusakan parenkim paru sehingga terjadi emfisema. Peningkatan aktivitas proteolitik ini merupakan konsekuensi dari respons inflamasi, yaitu pelepasan enzim proteolitik oleh sel inflamasi seperti makrofag dan netrofil atau juga karena faktor genetik yaitu defisiensi  $\alpha$ 1-antitripsin.<sup>(19,20)</sup>

Mediator inflamasi yang telah terbukti meningkat pada pasien PPOK yaitu faktor kemotaktik yang menarik sel inflamasi dari sirkulasi berupa lipid mediator (leukotriene B4 yang menarik netrofil dan limfosit T), kemokin (interleukin -8 yang menarik eutrofil dan monosit, menguatkan proses inflamasi dan berkontribusi terhadap efek sistemik (sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor- $\alpha$* , IL-1 $\beta$  dan IL-6) dan faktor pertumbuhan yang mendorong perubahan structural (TGF- $\beta$  yang menyebabkan fibrosis pada saluran napas perifer). Stress oksidatif mempunyai peran penting

pada PPOK. Oksidan yang dilepaskan asap rokok dan partikulat lainnya yang dilepaskan dari sel inflamasi (makrofag dan netrofil) diaktifkan. Stress oksidatif ini menyebabkan aktivasi gen inflamasi, inaktivasi antiprotease, stimulasi sekresi lender dan peningkatan eksudasi plasma.(14)

Penurunan  $VEP_1$  merupakan gejala has PPOK, yang disebabkan oleh peradangan dan penyempitan saluran napas perifer. Penyempitan saluran napas ini menyebabkan udara terperangkap sehingga menyebabkan hiperinflasi. Hiperinflasi mengurangi kapasitas inspirasi seperti peningkatan kapasitas residual fungsional terutama saat latihan. Obstruksi jalan napas perifer menyebabkan ketidakseimbangan ventilasi-perfusi (VA/Q). Gangguan fungsi otot ventilasi akan mengurangi ventilasi. Kedua hal tersebut menyebabkan retensi karbon dioksida. Kelainan ventilasi alveolar juga menyebabkan berkurangnya pembuluh darah paru yang dapat memperburuk kelainan VA/Q.(14)



Gambar.1. Inflamasi dan imunitas seluler PPOK

Dikutip dari (21)

Hipersekresi mukus menghasilkan batuk produktif kronik. Ini adalah karakteristik bronkitis kronik tetapi belum tentu terkait dengan obstruksi aliran udara. Tidak semua pasien dengan PPOK memiliki hipersekresi mukosa simptomatik, karena hipersekresi mukus disebabkan metaplasia skuamosa, peningkatan jumlah sel goblet, dan peningkatan ukuran kelenjar submukosa bronkial dalam sebagai respon iritasi kronik terhadap partikel dan gas berbahaya. (18)

Obstruksi jalan napas yang bersifat progresif pada PPOK menyebabkan hiperinflasi baik saat istirahat dan aktifitas seperti saat berolahraga. Hiperinflasi mengurangi kapasitas inspirasi sehingga mengurangi kapasitas inspirasi dan kapasitas residual fungsional selama latihan. Fitur-fitur ini menyebabkan sesak napas dan berkurangnya kapasitas latihan yang merupakan gejala yang khas PPOK. Obstruksi aliran udara diukur dengan spirometri.(1)

Hipertensi pulmoner disebabkan berbagai faktor yang berkontribusi diantaranya hipoksia yang menyebabkan vasokonstriksi arteriol paru sehingga terjadi perubahan struktur berupa hiperplasia intima dan hipertrofi otot polos. Perubahan struktural arteriol menyebabkan selain menyebabkan hipertensi pulmoner, juga mengakibatkan hipertrofi dan disfungsi ventrikel kanan.(1,15)

#### **2.1.4. Diagnosis PPOK**

Diagnosis PPOK menurut *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020* dapat dipertimbangkan bila terdapat gejala sesak napas, batuk kronik atau produksi sputum, riwayat infeksi saluran napas bawah berulang dan/atau riwayat terpajan faktor resiko penyakit. Tujuan utama penilaian PPOK adalah menentukan hambatan aliran udara, dampak penyakit terhadap status kesehatan pasien, resiko eksaserbasi,

rawat inap atau kematian yang berguna untuk penentuan terapi. Spirometri digunakan untuk menilai hambatan aliran udara/obstruksi persisten.(1)

Spirometri adalah suatu metode diagnostik untuk skrining dan pemeriksaan faal paru dasar. Spirometri dapat mengukur volume pernapasan kecuali volume residu dan semua kapasitas pernapasan kecuali kapasitas residu. Hasil pemeriksaan spirometri dapat berupa angka dan grafik yang disebut dengan spirogram.(21) Hambatan aliran udara ditentukan oleh nilai  $VEP_1/KVP$  (%).(14) Menurut GOLD 2020 adanya obstruksi apabila didapatkan nilai  $VEP_1/KVP < 70\%$ .(1)

Penelitian Pneumobile Indonesia menyatakan obstruksi bila didapatkan nilai  $VEP_1/KVP < 70\%$ .<sup>13</sup> Nilai  $VEP_1\%$  ( $VEP_1/VEP_1$  Prediksi) adalah parameter yang umum digunakan untuk menilai beratnya PPOK dan memantau perjalanan penyakit. Apabila spirometri tidak tersedia atau tidak mungkin dilakukan, Arus pucak ekspirasi (APE) dapat dipakai sebagai alternatif menunjang diagnosis dengan memantau variabilitas pagi dan sore yang tidak lebih dari 20%. GOLD 2020 membagi PPOK berdasarkan hambatan aliran berat hambatan aliran udara yang dinilai berdasarkan hasil spirometri (Tabel.1).(14)

**Tabel. 1** Klasifikasi Keparahan Hambatan Aliran Udara pada PPOK

Derajat	Tingkat Keparahan	Nilai VEP1/KVP
GOLD		
GOLD 1	Ringan	VEP1 $\geq$ 80% prediksi
GOLD 2	Sedang	50% $\leq$ VEP1 < 80% prediksi
GOLD 3	Berat	30% $\leq$ VEP1 < 50% prediksi
GOLD 4	Sangat berat	VEP1 < 30% prediksi

Dikutip dari (1)

Skor *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assesment Test* (CAT) merupakan alat ukur yang terdiri atas 8 pertanyaan dengan nilai berkisar anatar 0-40 yang berhubungan dengan status kesehatan pasien. CAT dibuat untuk dapat digunakan secara luas disertai dengan terjemahan berbagai macam bahasa yang tervalidasi. Skor CAT dapat mengukur dampak simptomatik PPOK tetapi tidak dapat digunakan untuk membagi pasien berdasarkan keparahan penyakit untuk kepentingan pengobatan.(1)

Penilaian keparahan gejala pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik melalui penilaian toleransi pasien terhadap berbagai aktivitas (munculnya sesak pada berbagai aktivitas) menggunakan kuesioner *modified British Medical Research Council* (mMRC) dinilai cukup adekuat unuk mengukur gejala dan memprediksi resiko mortalitas. Penyakit Paru Obstruktif Kronik saat ini memiliki gejala yang beragam tidak hanya sesak saja oleh karena itu direkomendasikan kuesioner yang lebih komprehensif

dengan menggunakan *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test* (CAT) yang terdapat pada Tabel 2.2 dan 2.3.(1)

**Tabel.2** Pertanyaan *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test* (CAT):

*Test* (CAT):

**COPD ASSESSMENT TEST (CAT)**

Saya tidak pernah batuk	① ① ② ③ ④	Saya selalu batuk
Tidak ada dahak (riak) sama sekali	① ① ② ③ ④ ⑤	Dada saya penuh dengan dahak (riak)
Tidak ada rasa berat (tertekan) di dada	① ① ② ③ ④ ⑤	Dada saya terasa berat (tertekan) sekali
Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya tidak sesak	① ① ② ③ ④ ⑤	Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya sangat sesak
Aktifitas sehari-hari saya di rumah tidak terbatas	① ① ② ③ ④ ⑤	Aktifitas sehari-hari saya di rumah sangat terbatas
Saya tidak khawatir keluar rumah meskipun saya menderita penyakit paru	① ① ② ③ ④ ⑤	Saya sangat khawatir keluar rumah karena kondisi paru saya
Saya dapat tidur dengan nyenyak	① ① ② ③ ④ ⑤	Saya tidak dapat tidur nyenyak karena kondisi paru saya
Saya sangat bertenaga	① ① ② ③ ④ ⑤	Saya tidak punya tenaga sama sekali
		<b>Skor Total</b>

Dikutip dari (14)

**Tabel. 3** mMRC (*modified Medical Research Council*)

<b>Tingkat mMRC</b>	<b>Gambaran</b>
<b>0</b>	Saya hanya merasa sesak dengan latihan berat.
<b>1</b>	Saya hanya merasa sesak napas saat bergegas di permukaan yang datar atau berjalan mendaki.
<b>2</b>	Saya berjalan lebih lambat pada permukaan yang datar dibandingkan dengan orang lain dengan usia yang sama karena sesak napas atau harus berhenti untuk menarik napas saat berjalan dengan kecepatan saya sendiri.
<b>3</b>	Saya berhenti untuk menarik napas setelah berjalan sejauh 100 meter atau setelah beberapa menit pada permukaan yang datar.
<b>4</b>	Saya merasa terlalu sesak untuk meninggalkan rumah atau saya merasa sesak napas saat berpakaian

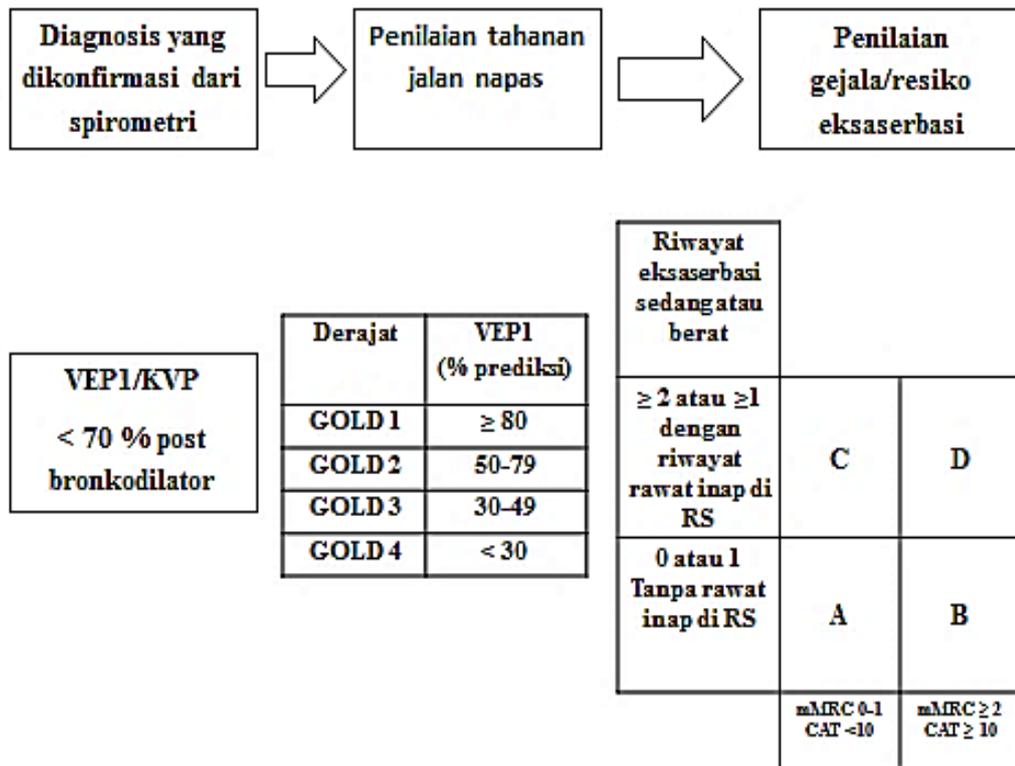
Dikutip dari (14)

Prediksi risiko eksaserbasi berulang (dua atau lebih eksaserbasi pertahun) dilakukan dengan mengetahui riwayat penyakit sebelumnya. Keterbatasan aliran udara yang terjadi berhubungan dengan meningkatnya

eksaserbasi PPOK yang berhubungan dengan prognosis yang buruk. PPOK eksaserbasi adalah memburuknya gejala pernapasan akut yang membutuhkan terapi tambahan. Eksaserbasi klasifikasikan sebagai eksaserbasi ringan, sedang dan berat. Eksaserbasi berat berhubungan dengan gagal napas akut.(20) Pasien PPOK dikelompokkan berdasarkan penilaian gejala, klasifikasi spirometri dan faktor resiko (riwayat frekuensi eksaserbasi) dengan alat penilaian derajat PPOK atau *ABCD Assessment Tool* yang telah disempurnakan pada Gambar.1. Penjelasan pengelompokan pasien PPOK sebagai berikut:(14)

- a. Kelompok A: pasien dengan resiko rendah, gejala kurang, riwayat eksaserbasi 0-1 per tahun, tanpa rawat inap karena eksaserbasi dan nilai CAT < 10 atau mMRC 0-1.
- b. Kelompok B: pasien dengan resiko rendah, gejala bertambah, riwayat eksaserbasi 0-1 per tahun, tanpa rawat inap karena eksaserbasi dan nilai CAT  $\geq$  10 atau mMRC  $\geq$  2.
- c. Kelompok C: pasien dengan resiko tinggi, gejala kurang dan riwayat eksaserbasi  $\geq$  2 kali per tahun, atau riwayat ekserbasi  $\geq$  1 kali per tahun dengan rawat inap karena eksaserbasi dan nilai CAT < 10 atau mMRC 0-1.
- d. Kelompok D: pasien dengan resiko tinggi , gejala bertambah, riwayat eksaserbasi 2 kali per tahun, atau riwayat ekserbasi  $\geq$  1 kali per tahun

dengan rawat inap karena eksaserbasi dan nilai CAT  $\geq 10$  atau mMRC  $\geq 2$ .



Gambar.2 Langkah penggunaan alat penilaian derajat PPOK

Dikutip dari (1)

### 2.1.5. Penatalaksanaan PPOK

Tatalaksana PPOK secara umum adalah secara umum meliputi edukasi, berhenti merokok, obat-obatan, rehabilitasi medik, terapi oksigen, ventilasi mekanis dan nutrisi. Tujuan terapi PPOK stabil adalah mengurangi

gejala, meningkatkan toleransi latihan, memperbaiki status kesehatan, mencegah progresifitas penyakit, mencegah dan mengobati eksaserbasi dan mengurangi mortalitas. Edukasi merupakan hal penting dalam pengelolaan jangka panjang PPOK. Inti dari edukasi adalah menyesuaikan keterbatasan aktivitas dan mencegah kecepatan perburukan fungsi paru. Tujuan edukasi PPOK adalah mengenal perjalanan penyakit dan pengobatan, melaksanakan pengobatan yang maksimal, mencapai aktivitas optimal dan meningkatkan kualitas hidup.(1,14)

Berhenti merokok adalah satu-satunya intervensi yang paling efektif dalam mengurangi risiko berkembangnya PPOK dan memperlambat progresivitas penyakit.<sup>13</sup> Obat-obatan digunakan berdasarkan derajat PPOK berupa bronkodilator yang diberikan tunggal atau dikombinasi, anti inflamasi, antibiotik bila eksaserbasi, mukolitik dan antioksidan dan obat lain dengan antiinflamasi potensial.(1)

Rehabilitasi paru pada pasien PPOK dapat memperbaiki keluhan sesak napas, status kesehatan, dan toleransi latihan. Rehabilitasi paru juga mengurangi frekuensi rawat inap pasien yang memiliki riwayat rawat inap kurang dari 4 minggu.(1,21–23) PPOK terjadi hipoksemia progresif berkepanjangan yang menyebabkan kerusakan sel dan jaringan. Terapi oksigen bermanfaat untuk mempertahankan oksigenasi seluler dan mencegah kerusakan sel baik di otot maupun organ lainnya. Terapi oksigen diberikan pada PPOK stabil derajat berat dengan gagal napas kronik yang

diberikan pada saat tidur atau aktivitas selama 15 jam setiap hari dengan nasal kanul 1-2 L/menit.(1)

Ventilasi mekanis diberikan pada PPOK yang mengalami gagal napas akut pada saat eksaserbasi.(1) Pasien PPOK sering mengalami malnutrisi karena bertambahnya energi akibat kerja muskulus respirasi karena hipoksemia dan hiperkapnia sehingga terjadi hipermetabolisme. Pemberian nutrisi pada pasien PPOK dalam porsi kecil dengan waktu pemberian lebih sering.(1,14,23)

## **2.2. PPOK SEBAGAI PENYAKIT INFLAMASI**

PPOK merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya Batasan aliran udara di jalan napas yang biasanya semakin memberat seiring berjalannya waktu. Hal ini berhubungan dengan semakin meningkatnya respon inflamasi di jalan napas dan parenkim paru. Selain perubahan pada struktur dan fungsi paru, sering juga ditemukan kelainan lain seperti: perubahan komposisi tubuh, disfungsi otot rangka, kelainan jantung, depresi, osteoporosis, penurunan toleransi olahraga dan adanya inflamasi sistemik. Inflamasi sistemik pada pasien PPOK telah menjadi bahasan yang populer karena dianggap menjadi penyebab munculnya kelainan lain pada PPOK. (24)

Beberapa penelitian lain telah mengidentifikasi adanya inflamasi kronik pada pasien PPOK. Hal ini ditandai dengan peningkatan beberapa marker inflamasi pada pasien PPOK seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6. Selain peningkatan sitokin pro inflamasi, juga ditemukan peningkatan sitokin anti inflamasi seperti IL-10. Silva dkk melakukan penelitian terkait IL-10 dan PPOK. Ia menyimpulkan bahwa pasien dengan derajat PPOK yang berat menunjukkan status inflamasi yang bermasalah. Hal ini ditandai dengan meningkatnya IL-6, rasio IL-6/IL-10 dan menurunnya kadar IL-10.(24)

Idris dkk melakukan pemeriksaan kadar IL-8 pada 64 pasien PPOK. Ia menemukan bahwa pasien PPOK yang memiliki riwayat eksaserbasi  $\geq 3$  kali dalam 1 tahun secara bermakna memiliki kadar IL-8 serum yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan yang mengalami eksaserbasi  $<3$  kali.(25) Hal ini mendukung teori sebelumnya bahwa pada PPOK terjadi inflamasi yang kronik dan meningkat saat terjadi eksaserbasi. Inflamasi ini disebabkan oleh banyak faktor, dibuktikan dengan peningkatan berbagai macam sitokin pro inflamasi pada PPOK.

### **2.2.1 TNF- $\alpha$**

*Tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) adalah sitokin *pleotropic* yang berperan penting mengontrol beragam respon imun, termasuk pertahanan host. TNF- $\alpha$  berikatan dengan satu dari dua reseptor yakni TNF Reseptor (TNFR)-1 dan TNFR-2. Kedua reseptor ini ditemukan di hampir semua jenis sel. Efek dari TNF- $\alpha$  adalah mengaktifasi sejumlah reaksi, seperti apoptosis, lisis sel tumor, nekrosis hemoragik pada sel tumor, syok,

kerusakan jaringan, demam, proliferasi sel T, nekrosis dermis, dan resistensi terhadap insulin.(26) berbagai macam efek ini banyak dikaitkan dengan kerusakan yang terjadi pada pasien PPOK.

Fujita dkk melakukan percobaan pada tikus transgenic untuk mencari hubungan antara TNF- $\alpha$  dengan penyakit respirasi. Tikus yang mengekspresikan TNF- $\alpha$  secara berlebih utamanya di paru, mengalami perubahan struktur dan fungsi paru yang mirip dengan emfisema pada PPOK. Telah ada beberapa penelitian yang menghubungkan TNF- $\alpha$  dengan PPOK. Hilangnya berat badan diasosiasikan dengan tingginya serum TNF- $\alpha$ . Begitu juga dengan tingginya serum TNF- $\alpha$  pada sputum pasien PPOK. beberapa percobaan pada hewan juga menunjukkan peranan TNF- $\alpha$  dalam pathogenesis PPOK. TNF- $\alpha$  menginduksi ekspresi MMP, salah satu faktor yang berperan penting dalam pathogenesis PPOK. Akktivasi ini diperantarai oleh NF- $\kappa\beta$  melalui TNFR2.(27)

Ilyas dkk melakukan penelitian pada 50 pasien PPOK pada tahun 2019. Ia menemukan bahwa kadar TNF- $\alpha$  berkorelasi dengan derajat obstruksi dan derajat eksaserbasi PPOK. Semakin tinggi derajat obstruksi pasien PPOK semakin tinggi pula kadar TNF- $\alpha$  pada pasien. hasil yang sama juga diperoleh jika kadar serum TNF- $\alpha$  dibandingkan dengan derajat eksaserbasi PPOK. (28) Temuan ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh mathanraj dkk.(29)

### 2.2.2 IL-6

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pleiotropic yang menginduksi sintesis protein fase akut seperti: CRP, Serum Amiloid A, fibrinogen, hepcidin di hati. Selain itu ia juga berperan menekan produksi albumin. IL-6 juga berperan pada sistem pertahanan tubuh. Ia menstimulasi produksi antibodi dan mmatursasi sel T efektor. IL-6 juga berfungsi sebagai mediator yang meninformasikan adanya kejadian tertentu (infeksi, peradangan) kepada sel lain di seluruh tubuh. Ketika terjadi infeksi atau paparan zat asing misalnya, monosit dan makrofag merespon dengan mengeluarkan IL-6, TNF- $\alpha$ , dan IL-1 $\beta$ . IL-6 juga berperan memberikan peringatan kepada tubuh jika terjadi kerusakan jaringan. (30)

Interleukin-6 (IL-6) merupakan salah satu sitokin pro inflamasi yang penting dan dianggap memegang peranan dalam kejadian PPOK. IL-6 secara umum di eksresikan oleh sel T dan makrofag. Ia merupakan salah satu interleukin yang dapat berperan sebagai sitokin pro inflamasi dan anti inflamasi. Peningkatan kadar IL-6 dalam serum dianggap dapat meningkatkan mortalitas pada pasien PPOK. (31) Wei dkk melakukan meta Analisa untuk mencari hubungan antara IL-6 dengan PPOK. Ia berkesimpulan bahwa kadar serum IL-6 lebih tinggi pada pasien PPOK jika dibandingkan dengan individu sehat. Kadar IL-6 yang tinggi pada pasien PPOK di anggap dapat menjelaskan tingginya komplikasi sistemik (kaheksia, anoreksia, atherosclerosis) pada pasien PPOK.(32)

### 2.2.3 IL-10

Interleukin-10 (IL-10) di ekspresikan oleh beragam sel dalam imunitas adaptif. Termasuk sel T<sub>H1</sub>, sel T<sub>H2</sub>, subset T<sub>H17</sub>, sel T<sub>Reg</sub>, dan sel B. Selain itu, IL-10 juga di ekspresikan oleh sel pertahanan innate seperti: sel dendritik, makrofag, sel mast, sel natural killer, eosinofil dan neutrofil. Produksi IL-10 oleh berbagai macam sel mengkonfirmasi posisi penting IL-10 sebagai regulator pada beragam respon imun. IL-10 menghambat respon sel T<sub>H1</sub>, mensupresi sel T<sub>H2</sub> dan menghambat respon alergi.(33)

Garantziotis dkk melakukan penelitian pada tikus transgenik. Ia menyimpulkan bahwa IL-10 mengurangi inflamasi di paru dan menghambat terjadinya *remodeling* jalan napas. Kadar IL-10 mungkin saja berperan penting dalam menjaga keseimbangan hemostasis di paru dan mencegah terjadinya perubahan struktur paru. Selain itu IL-10 juga berperan dalam menekan proses inflamasi pada paru akibat paparan LPS akibat kolonisasi kuman di jalan napas. Pengontrolan laji inflamasi yang baik dapat mengurangi kecacatan pada pasien PPOK.(34)

### 2.3. KELOMPOK INTERLEUKIN-1

Interleukin-1 (IL-1) merupakan kelompok protein yang terdiri dari 11 keluarga. 3 protein yang paling sering disebut adalah IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-1

*receptor antagonist* (IL-1ra atau IL1-y). IL-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  dibentuk sebagai precursor yang kemudian berubah menjadi 31-kd dan 17-kd dalam bentuk aktifnya. Bentuk aktif dari IL-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  bukan hanya berperan sebagai agen potensial yang meningkatkan respon imun, namun juga menginduksi respon akut dan peradangan. Mereka berperan dalam imunitas, peradangan, dan sistem pertahanan tubuh. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-1ra memiliki afinitas yang sama terhadap 2 reseptor IL-1. Reseptor tipe I ditemukan pada sel T, fibroblast, sel endotel, hepatosit, dan beberapa jenis sel lain. Reseptor tipe II ditemukan pada sel B, neutrophil dan sum-sum tulang. Reseptor tipe I memiliki atribut sitoplasma yang besar dan jika terjadi perlekatan ligan, akan memberikan efek biologi yang sesuai dengan IL-1. Hal ini berbanding terbalik dengan reseptor tipe II.(35)

Reseptor tipe II berikatan pada sel yang memiliki domain intraseluler. Pengikatan dan sekuesterasi IL-1 pada reseptor tipe II berperan sebagai anti inflamasi dan disebut juga sebagai *decoy receptors*. Reseptor tipe II ini dianggap sebagai prekursor untuk *soluble IL-1 binding factor*. Berperan sebagai antagonis IL-1 jika dilepaskan ke jaringan. IL-1ra berfungsi sebagai antagonis sitokin anti inflamasi. IL-1 umumnya diproduksi oleh sel-sel *mononuclear fagositik*, namun ia juga dapat diproduksi oleh sel endotel, keratinosit, sel synovial, astrosit, osteoblast, neutrophil, sel glia, dan beberapa jenis sel lainnya. Produksi IL-1 di stimulasi oleh beberapa agen antara lain: endotoxin, sitokin, mikroorganisme, dan beberapa antigen lainnya.(35)

Fungsi paling penting dari IL-1 adalah sebagai faktor aktivasi limfosit. Aktivasi sel T<sub>helper</sub> membutuhkan interaksi *antigen-MHC complex* dengan reseptor sel T. selain itu, juga dibutuhkan signal tambahan dari IL-1 untuk mencapai aktivasi dan proliferasi yang optimal. IL-1 meningkatkan produksi sitokin yang dikeluarkan oleh limfosit seperti IL-2 dan reseptornya. IL-2 nantinya akan meningkatkan proliferasi sel B dan pada akhirnya meningkatkan produksi immunoglobulin. IL-1 bersinergi dengan berbagai colony-stimulating factor untuk menstimulasi proliferasi sel progenitor hemapoetik di sum-sum tulang.(35)

### 2.3.1 IL-1 BETA (IL-1 $\beta$ )

Interleukin 1-  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ) adalah sitokin pro inflamasi yang poten dan krusial untuk perlindungan terhadap infeksi dan kerusakan jaringan. Ia merupakan salah satu satu sitokin yang paling banyak dipelajari dari semua keluarga IL-1. IL-1  $\beta$  diproduksi dan disekresikan oleh berbagai jenis jaringan utamanya sel-sel imunitas *innate* seperti monosit dan makrofag. IL-1  $\beta$  diproduksi sebagai *31 kDa precursor* atau disebut juga sebagai pro- IL-1  $\beta$  sebagai respon *terhadap pathogen associated molecular patterns* (PAMPs). PAMPs bekerja melalui *pattern recognition receptors* (PRR's) yang terdapat pada makrofag sebagai jalur regulasi yang mengontrol ekspresi gen. Induksi pro- IL-1  $\beta$  merupakan Langkah awal aktivasi IL-1  $\beta$ . Sel tersebut membutuhkan aktivasi PAMP atau DAMP (*Danger associated*

*molecular pattern*) yang dikeluarkan oleh sel yang mati untuk menginduksi proses sekresi IL-1  $\beta$  yang aktif.(36)

**Tabel 4.** Efek biologis IL-1 pada manusia

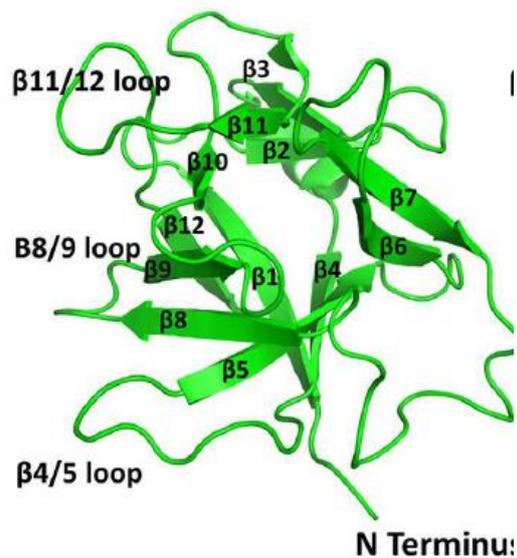
Efek sistemik	Demam, syok, hipotensi, stimulasi axis HPA, neutrophilia, hypoferrremia, hiperlipidemia, hypoalbumineuria
Efek lokal	Angiogenesis, fibrosis, neutrophil influx, induksi kemokin
Efek imunologis	Meningkatkan stimulasi sel B dan sel T, meningkatkan sintesis limfokin, meningkatkan produksi antibody
Efek inflamasi	Memediasi syok, artritis, colitis, indulitis dan thyroiditis pada penyakit inflamasi. Meningkatkan adhesi molekul pada endotel. Meningkatkan pelepasana produk arachidonate, prostanoid dan eicosanoid.

Dikutip dari kepustakaan (35)

### 2.3.2 STRUKTUR INTERLEUKIN-1 $\beta$

Semua anggota keluarga IL-1 merupakan modulator inflamasi yang poten. Meskipun aktivitasnya teregulasi pada beberapa level, seperti transkripsi gen, ekspresi sebagai proform yang inaktif, sekresi dan pelekatan pada level reseptor. Hampir semua sitokin IL-1 terekspresi sebagai proforms dengan domain N-terminal yang bervariasi dari 100 asam amino (IL-33) hingga yang hanya terdiri atas satu asam amino (IL-36Ra). IL-1 $\beta$  memiliki struktur yang mirip dengan IL-1 $\alpha$  sehingga mereka dapat

berikatan pada reseptor yang sama yaitu Interleukin-1 reseptor tipe 1 (IL-1R). bentuk aktif IL-1 $\beta$  dan IL-1 $\alpha$  memiliki sequence yang identik 25 %.(37)



**Gambar 3.** Struktur 3 dimensi IL-1 $\beta$

Dikutip dari kepustakaan (37)

IL-1  $\beta$  diproduksi sebagai 31 kDa precursor atau disebut juga sebagai pro- IL-1  $\beta$  sebagai respon terhadap pathogen associated molecular patterns (PAMPs). Bentuk ini nantinya akan diubah menjadi bentuk aktif IL-1 $\beta$  oleh inflammasome lalu di eksresikan ke jaringan. Molekul IL-1 $\beta$  terdiri atas 12 antiparalel  $\beta$ -strands. Molekul ini memiliki internal pseudo threefold symmetry dengan molekulnya merepresentasikan barel kerucut dengan dasar permukaan yang rendah yang terbuka pada satu sisi dan tertutup pada sisi yang lain. Amino dan carboxy termini terletak pada

ujung terbuka dari barel dan berdekatan satu sama lain. Rantai 24 hydrophobic terletak pada bagian dalam permukaan barel dan residu polar terekspose pada kedua ujung barel.(37)

### 2.3.3 Produksi Interleukin-1 $\beta$

Pelepasan pro- IL-1 $\beta$  diperantarai oleh *pro-inflammatory protease caspase-1*. Aktivasi caspase-1 terjadi melalui perekrutan kompleks multiprotein yang disebut *inflammasome*. *Inflammasome* merupakan struktur protein yang terdiri dari molekul adaptor, *cytosolic pattern recognition receptor* dan *pro-caspase-1*. Pro-IL-1  $\beta$  kemudian di proses oleh caspase-1 sehingga disekresikanlah IL-1  $\beta$  yang matang dari sel. Meskipun demikian, proses pelepasan IL-1  $\beta$  dari jaringan hingga saat ini belum jelas. Beberapa penelitian terakhir menyebutkan adanya beragam faktor yang berperan terhadap pelepasan tersebut.(36)

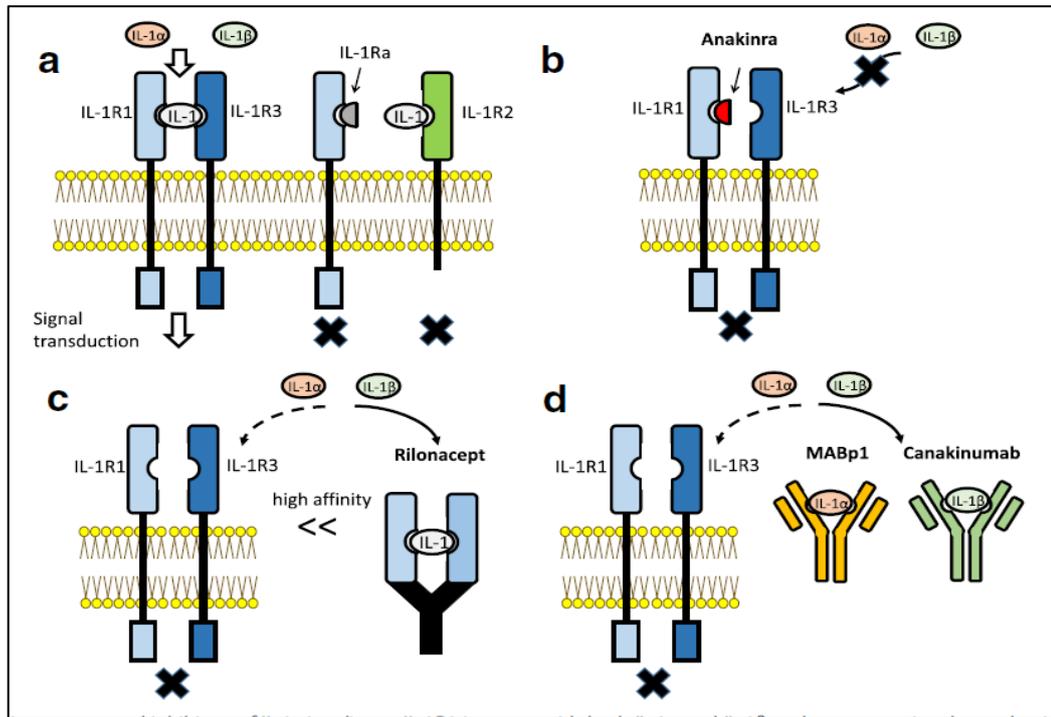
IL-1 $\beta$  diproduksi sebagai precursor protein 269-AA dan di proses oleh caspase-1 yang disebut juga sebagai *IL-1 $\beta$ -converting-enzyme* (ICE) untuk kemudian diaktivasi oleh inflammasome menjadi C-terminal 153 AA sebagai IL-1 $\beta$  yang matur. Prekursor IL-1 $\beta$  juga di proses oleh protease serine yang lain. Pada tikus coba yang tidak memiliki caspase-1, IL-1 $\beta$  di proses oleh elastase sebagai respon terhadap stimulasi lipopolisakarida. *Protease neutrophil* seperti elastase, chymases, granzyn A, cathepsin G, proteinase-3 memproses prekursor IL-1 $\beta$  menjadi bentuk aktif.(38)

### 2.3.4 Distribusi IL-1 $\beta$ Dalam Tubuh

IL-1 $\beta$  di ekspresikan oleh berbagai macam sel dan jaringan, terutama oleh makrofag pada organ limfoid seperti timus, limpa, kelenjar getah bening, *peyers patch* dan *bone marrow*. Pada organ non limfoid, IL-1 $\beta$  di ekspresikan oleh makrofag di paru, sistem saluran cerna dan hati. Ia juga di ekspresikan di sel epitel endometrium uterus, pada glomerulus, pada bagian luar korteks ginjal dan berbagai sel spesifik seperti neutrophil, keratinosit, sel epitel dan endotel, limfosit, sel otot polos dan fibroblast. (38)

### 2.3.5 Reseptor Interleukin-1 $\beta$ dan pensinyalan subseluler

Interleukin 1 (IL-1) dalam hal ini IL-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  memiliki dua reseptor yaitu Interleukin 1 reseptor tipe 1 (IL-1R1) dan Interleukin 1 reseptor tipe 2 (IL-1R2). IL-1R2 sering juga disebut sebagai reseptor *decoy*. Untuk dapat berikatan dengan reseptor IL-1R1, IL-1 $\beta$  membutuhkan ikatan heterodimer dengan reseptor IL-1 tipe 3 (IL-1R3) juga dikenal sebagai IL-1RAcP dan adaptor *interleukin-1 receptor-associated kinase* (IRAK) beserta *myeloid differentiation primary response protein 88* (MyD88). IL-1R1 menginisiasi respon inflamasi Ketika berikatan dengan ligand IL-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Respon ini di ekspresikan oleh sel T, Limfosit, fibroblast, sel epitel dan endotel. (38)



**Gambar 4.** Proses signalling IL-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$

Dikutip dari kepustakaan (38)

Interleukin-1 reseptor tipe 3 (IL-1R3) adalah co reseptor IL-1R1. Bertanggung jawab terhadap signalling setelah berikatan dengan ligand. IL-1R3 di ekspresikan oleh semua sel yang mengekspresikan IL-1R1. Bentuk aktif dari IL-1 tidak dapat berfungsi hingga ia dikenali oleh reseptor permukaan sel. Kompleks ini memiliki aktivitas GTPase dan mengaktifasi protein dan protein kinase. Sebaliknya IL-1R2 menurunkan respon biologis terhadap IL-1. Kedekatan antara dua domain sitoplasma IL-1R1 dan IL1R3 menginisiasi transduksi melalui hidrolisis GTP. Dilanjutkan dengan *c-jun N-terminal kinase* (JNK) dan p38 MAP kinase. IRAK dan *Tumour necrosis*

*factor* (TNF) *receptor-associated factor* (TRAF) 6 mengaktivasi NF- $\kappa$ B, p38, JNKs, *extracellular signal-regulated kinase* (ERKs) dan *mitogen-activated kinase* (MAPKs). Jalur sinyal ini berperan penting dalam peradangan akut dan kronik pada berbagai penyakit. (38)

## 2.4 PPOK EKSASERBASI

Hingga saat ini belum ada kesepakatan yang berlaku secara umum untuk menentukan PPOK eksaserbasi. Kejadian eksaserbasi biasanya didefinisikan sebagai kejadian akut dengan gejala yang memburuk jika dibandingkan dengan gejala harian disertai dengan penambahan obat-obatan untuk mengendalikan gejala. (10) Beberapa literatur merekomendasikan penggunaan antibiotik untuk PPOK eksaserbasi berdasarkan kriteria Anthonisen (AC), yang terdiri dari tiga item yang dilaporkan pasien: peningkatan *dyspneu*, peningkatan jumlah sputum, dan peningkatan purulensi sputum. (39)

PPOK eksaserbasi ditandai dengan munculnya beberapa gejala seperti: peningkatan sesak napas, batuk, produksi sputum dan peningkatan purulensi sputum. Anthonism menilai derajat PPOK menjadi 3 derajat berdasarkan gejala yang muncul. Semakin banyak gejala yang muncul semakin berat pula derajat eksaserbasinya. Oleh karenanya ia merekomendasikan pemberian antibiotik selama 5-7 hari pada pasien dengan PPOK eksaserbasi (39)

### **2.4.1 FAKTOR RISIKO DAN PENCETUS EKSASERBASI PPOK**

Ada beberapa hal yang berpengaruh terhadap risiko kejadian eksaserbasi PPOK antara lain: perilaku merokok dan paparan polusi udara, beratnya hambatan jalan napas, *bronchiectasis*, infeksi bakteri dan virus, tingginya derajat hitung eosinophil, Riwayat eksaserbasi sebelumnya dan komorbid yang dimiliki. (40) upaya pengendalian faktor risiko dan pemicu terjadinya eksaserbasi PPOK diharapkan dapat menurunkan angka kejadian eksaserbasi pada penderita PPOK.

#### **A. Perilaku merokok dan paparan polusi udara**

Asap rokok merupakan risiko utama kejadian PPOK. Oleh karenanya perokok haruslah diberikan layanan konseling berhenti merokok. Paparan asap rokok yang berlangsung lama pada epitel jalan napas menyebabkan pelepasan sitokin radang sayung menyebabkan terjadinya inflamasi yang pada akhirnya akan menyebabkan kelainan pada struktur dan fungsi paru.(40)

Efek polusi udara terhadap eksaserbasi PPOK masih diperdebatkan hingga saat ini. Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan risiko eksaserbasi PPOK secara signifikan akibat paparan polusi udara. Namun beberapa penelitian juga memberikan hasil yang berbeda. Meskipun literatur lama tidak menunjukkan peningkatan risiko eksaserbasi secara signifikan, namun penelitian

terbaru menunjukkan paparan singkat polusi udara secara signifikan meningkatkan risiko eksaserbasi PPOK. (40)

### **B. Beratnya hambatan jalan napas**

Sebuah penelitian prospektif yang dilakukan oleh Garcia pada 2011 menunjukkan tingginya mortalitas pada pasien PPOK dengan hambatan jalan napas yang berat. Selain itu, tampak pula bahwa pasien dalam grup ini memiliki tingkat kunjungan ke rumah sakit yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya. (41) Hal ini senada dengan penelitian ECLIPSE. Pasien yang memiliki tingkat eksaserbasi yang tinggi juga memiliki risiko mortalitas yang lebih tinggi. (23)

### **C. Bronkiektasis**

Bronkiektasis diyakini meningkatkan risiko eksaserbasi pada pasien PPOK. Hal ini dibuktikan oleh enam studi observasi yang mengkonfirmasi korelasi adanya bronkiektasis yang dibuktikan dengan hasil CT-Scan thoraks pada pasien PPOK dengan frekuensi eksaserbasi PPOK. Pasien dengan bronkiektasis memiliki kolonisasi kuman yang lebih tinggi dan lebih mungkin untuk terinfeksi

pseudomonas aeruginosa. Kedua hal ini menyebabkan risiko yang lebih berat terhadap kejadian eksaserbasi. (42)

#### **D. Infeksi bakteri dan virus**

Infeksi bakteri dan virus pada pasien PPOK telah banyak dilaporkan. Namun, ditemukannya bakteri pada dahak pasien PPOK tidak serta merta menjadikan seseorang rentan untuk terjadi eksaserbasi. Literatur lama tidak menemukan hubungan ditemukannya bakteri pada dahak pasien PPOK dengan peningkatan risiko eksaserbasi. Sejumlah literatur terbaru menunjukkan hubungan peningkatan risiko eksaserbasi pada pasien dengan infeksi bakteri. salah satu data yang mendukung adalah berkurangnya eksaserbasi pada pasien PPOK yang mendapatkan terapi makrolid dalam waktu lama. Hal ini menunjukkan bahwa bakteri berperan terhadap eksaserbasi PPOK.(43)

Infeksi virus juga meningkatkan risiko eksaserbasi PPOK. Sebuah penelitian case control menunjukkan tingginya isolat virus yang didapat dari pasien PPOK yang dirawat di rumah sakit dibandingkan dengan pasien kontrol. Virus yang paling sering ditemukan adalah : picornaviruses (36%), Influenza A (25%), RSV (22%) dan parainfluenza (10%). Oleh karena itu vaksinasi pada pasien PPOK sangat disarankan untuk mengurangi risiko eksaserbasi, khususnya usia lanjut. (40)

### **E. Tingginya *eosinophil count* dalam darah**

Telah banyak biomarker yang telah di uji dengan tujuan menemukan biomarker yang tepat untuk memprediksi eksaserbasi PPOK. Salah satu yang banyak di teliti adalah *eosinophil count*. tingginya *eosinophil count* dalam darah menunjukkan risiko eksaerbasi yang tinggi. *WISDOM study* menunjukkan bahwa pasien dengan *eosinophil count*  $>300 \text{ sel}/\mu\text{L}^{-1}$  memiliki derajat eksaerbasi yang tinggi setelah tidak diberikan kortikosteroid inhalasi. (44)

### **F. Riwayat eksaserbasi sebelumnya**

Riwayat eksaserbasi sebelumnya memberikan imbas pada perjalanan penyakit PPOK. Risiko eksaserbasi meningkat 3 kali setelah eksaserbasi berat yang kedua dan resiko eksaserbasi meningkat 24 kali setelah eksaserbasi ke-10. Faktor prognostic yang paling penting adalah Riwayat dirawat di rumah sakit akibat eksaserbasi. Secara umum, admisi ulang 30 hari setelah eksaserbasi PPOK berkorelasi dengan tingkat mortalitas.(40)

### **G. Komorbid**

Sebagian besar pasien dengan PPOK memiliki komorbid. Lima komorbid yang paling sering adalah: hiperglikemi, atherosclerosis, hipertensi, dislipidemia dan osteoporosis. Komorbid psikiatri seperti

kecemasan dan depresi cenderung memberikan efek negatif terhadap frekuensi eksaserbasi. Beberapa komorbid dapat memberikan gejala yang mirip dengan PPOK eksaserbasi seperti Gagal jantung dan penyakit coroner.(40)

#### **2.4.2 PENILAIAN DERAJAT EKSASERBASI PPOK**

Eksaserbasi PPOK didefinisikan sebagai perburukan yang terjadi secara akut gejala respirasi yang membutuhkan terapi tambahan. Eksaserbasi PPOK penting dalam tatalaksana PPOK karena berimplikasi negatif terhadap status kesehatan, rerata perawatan di rumah sakit, dan perburukan penyakit. Eksaserbasi PPOK merupakan proses kompleks yang meliputi inflamasi jalan napas, peningkatan produksi mucus, dan adanya tanda *air trapping*. Eksaserbasi di klasifikasi menjadi 3 yakni: eksaserbasi ringan, moderat, dan berat. (1)

**Tabel 5.** Klasifikasi beratnya eksaserbasi PPOK

<b>Derajat eksaserbasi PPOK</b>	<b>Keterangan</b>
<b>Ringan</b>	Diterapi hanya menggunakan SABA
<b>Moderat</b>	Diterapi dengan SABA ditambah antibiotik dan/atau kortikosteroid
<b>Berat</b>	Pasien membutuhkan perawatan di rumah sakit. Kadang disertai dengan gagal napas.

Dikutip dari kepustakaan (1)

Presentasi klinis pada PPOK eksaserbasi sangat beragam. Oleh karenanya Global Initiative for COPD merekomendasikan pada pasien eksaserbasi yang dirawat di rumah sakit, berat ringannya eksaserbasi dinilai dari penampilan klinis pasien. dan menggunakan klasifikasi yang dibagi menjadi tiga. Klasifikasi ini dibagi berdasarkan ada tidaknya gagal napas.

**Tabel 6.** Klasifikasi berat ringannya eksaserbasi pada pasien rawat inap berdasarkan tampilan klinis.

Tidak ada gagal napas	Laju napas 20-30 kali permenit, tidak ada penggunaan otot bantu napas, tidak ada perubahan status mental, hipoksemia membaik dengan pemberian oksigen menggunakan masker venturi dengan $FiO_2$ 28-35%. Tidak ada peningkatan $PaCO_2$
Gagal napas akut - tidak ada ancaman kematian	Laju napas lebih dari 30 kali permenit, ada penggunaan otot bantu napas, tidak ada perubahan status mental, hipoksia membaik dengan pemberian oksigen dengan venturi $FiO_2$ 24-35%, hypercarbia ( $PaCO_2$ : 50-60mmHg)
Gagal napas akut – ancaman kematian	Laju napas lebih dari 30 kali permenit, ada penggunaan otot bantu napas, perubahan status mental akut, hipoksemia tidak membaik dengan oksigen venturi atau membutuhkan $FiO_2 >40\%$ . $PaCO_2 >60$ mmHg atau $pH \leq 7,25$

Dikutip dari kepustakaan (1)

## 2.5 HUBUNGAN INTERLEUKIN-1 $\beta$ DENGAN EKSASERBASI PPOK

### 2.5.1 PERANAN INTERLEUKIN-1 PADA PPOK

Morbiditas dan mortalitas akibat Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) menyebabkan beban ekonomi dan sosial yang berat di seluruh dunia. Dibutuhkan terapi yang lebih efektif untuk mengatasi masalah ini. Meskipun hingga saat ini ada banyak temuan klinis yang memberikan gambaran hubungan PPOK dengan berbagai mediator imun, namun masih sedikit yang dapat dijadikan sebagai terapi. Salah satu mediator yang penting dalam pathogenesis PPOK adalah Interleukin 1 (IL-1).<sup>(45)</sup> PPOK merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya peradangan kronik yang terjadi akibat paparan rokok dan zat lain secara terus-menerus dalam waktu yang lama sehingga menyebabkan perubahan struktur jalan napas secara permanen.<sup>(46)</sup>

Kerusakan jaringan akibat paparan asap rokok menyebabkan pelepasan Interleukin-1 beserta sitokin yang lain seperti: tumor nekrosis faktor (TNF)-  $\alpha$ , IL-6 dan IL-8/CXCL8 yang menyebabkan terjadinya peningkatan neutrophil, aktivasi makrofag, T<sub>H</sub>1 dan respon sel T<sub>C</sub>1.<sup>29</sup> sebagai tambahan signal IL-1 terlibat secara langsung dalam berbagai aspek terjadinya *airway remodelling* pada PPOK. Hal ini terkait dengan aktivasi sel otot polos, respon berlebih dari jalan napas dan produksi matriks ekstra seluler (ECM).<sup>(45)</sup> Interleukin-1 juga memiliki peran pada asthma. Adanya kesamaan mediator yang terlibat pada Asthma dan PPOK

menyebabkan kedua penyakit ini bisa muncul bersamaan pada individu yang sama dan dahulu disebut sebagai sindrom tumpang tindih asthma dan PPOK.

### **2.5.2 IL-1 $\alpha$ DAN IL-1 $\beta$ SEBAGAI REGULATOR IMUNITAS DI PARU**

Interleukin-1 $\alpha$  dan  $\beta$  merupakan sitokin yang berperan penting dalam imunitas terhadap berbagai agen berbahaya yang masuk ke paru seperti: nanopartikel (silica dan *titanium dioxide*), ozone, *particulate matter*, dan pathogen seperti virus dan bakteri. pada paru, IL-1 dilepaskan secara awal untuk mengaktifasi respon inflamasi seperti yang terlihat pada tikus model yang diberikan paparan silica secara tiba-tiba. Pada percobaan ini, IL-1 $\alpha$  dilepaskan 1 jam setelah paparan dan mencapai puncaknya pada 6-12 jam. Hal ini kemudian menstimulasi pelepasan mediator inflamasi lain termasuk IL-1 $\beta$  24 jam kemudian.(45)

Epitel jalan napas merupakan struktur yang menjadi pertahanan awal imunitas innate paru. Epitel ini secara konsisten menyimpan IL-1 $\alpha$  melepaskannya Ketika terjadi kerusakan struktur epitel. IL-1 $\alpha$  ini nantinya akan dilepaskan ke jaringan dan berperan sebagai *Danger Associate Molecule Pattern* (DAMP) yang akan mengaktifasi NF- $\kappa$  $\beta$  yang akan melepaskan IL-1 $\beta$  ke jaringan yang akan mengakibatkan pelepasan mediator inflamasi yang lain. IL-1 $\beta$  dalam kadar yang tinggi akan

menginduksi akselerasi proliferasi fibroblast.(45) yang pada akhirnya berperan dalam pathogenesis terjadinya PPOK.

### 2.5.3 PERANAN IL-1 $\beta$ DALAM PATOGENESIS PPOK

Peningkatan ekspresi IL-1 dan pelepasan IL-1 memainkan peranan dalam berbagai fenotip PPOK, termasuk penyakit jalan napas kecil dan kerusakan emphysema akibat kerusakan jaringan. mRNA dan level protein IL-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  meningkat dalam serum, biopsi paru, dahak dan cairan BAL pasien PPOK jika dibandingkan dengan populasi normal tanpa melihat status merokoknya.(47,48) Peningkatan level IL-1 $\beta$  seringkali dikaitkan dengan peningkatan aktivasi inflamosome-NLPR3. Level dari IL1 dianggap dapat membedakan fenotip PPOK.(49)

Peningkatan kadar IL-1 $\beta$  ditemukan pada serum pasien PPOK yang mengalami serangan dibandingkan pasien yang stabil. Peningkatan pelepasan IL-1 $\beta$  berkorelasi positif dengan jumlah *pack-year*, persentase dari hitung neutrophil dan CRP pada serum sedangkan jika dibandingkan dengan FEV<sub>1</sub> cenderung berbanding terbalik. Sebagai tambahan. Level mRNA inflammasome-NLPR3 ditemukan meningkat pada darah perifer dan dan biopsy bronchial pada pasien dengan serangan akut PPOK jika dibandingkan dengan perokok.(45)

Kadar plasma IL-1 $\beta$  berkorelasi negative dengan FEV<sub>1</sub> pada pasien PPOK. Peningkatan kadar IL-1 $\beta$  ditengarai berasal dari epitelium saluran

napas dan makrofag, yang secara aktif mengekspresikan IL-1 $\beta$  pada paru pasien PPOK. IL-1 $\beta$  juga bekerja pada sel epitel dan makrofag. Mereka mengekspresikan IL-1R1 untuk menstimulasi pelepasan CXCL8 dan GM-CSF. Mereka kemudian merekrut dan mempertahankan neutrophil. Neutrophil ini sendiri merupakan salah satu tipe sel yang terlibat dalam peradangan jalan napas pasien PPOK. Selain itu terjadi juga penurunan kemampuan penghambat aktivitas IL-1, seperti penurunan IL-1RA dan IL-1R2 pada sputum dan plasma pasien PPOK dibandingkan dengan perokok. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pelepasan IL-1, utamanya IL-1 $\beta$  tidak hanya berkaitan dengan status merokok, tetapi juga berkaitan dengan penurunan fungsi paru. Hal ini menunjukkan peran penting IL-1 $\beta$  dalam patomekanisme terjadinya PPOK.(45)

Untuk memahami peranan IL-1 pada PPOK telah dilakukan berbagai percobaan dengan model *in vitro* dan *ex vivo*. Peningkatan ekspresi dan pelepasan IL-1 secara *in vitro* dari makrofag dan epitel jalan napas akibat paparan dari asap rokok, partikel berbahaya dan beberapa agen infeksi lainnya seperti H1N1 dan LPS telah banyak dibuktikan oleh beberapa penelitian.<sup>(33,34,35)</sup> Ada banyak penelitian *in vivo* yang menunjukkan peningkatan pelepasan IL-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  pada tikus setelah dilakukan pemaparan dengan menggunakan asap rokok.(45)

Paparan asap rokok meningkatkan kadar IL-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  pada ruang bronkoalveolar dan parenkim paru melalui mekanisme dependen TLR4/MyD88. Penghambatan IL1-R1 dan netralisir IL-1 $\alpha/\beta$  pada tikus,

menyebabkan efek perlindungan peradangan akibat paparan asap rokok akibat menurunnya aktivitas mediator radang. Berbagai agen gas berbahaya seperti PM10 dan paparan asap rokok pada epitel jalan napas tikus menyebabkan aktivasi IL-1R1 dan NLRP3-inflammasome menyebabkan pelepasan IL-1 $\beta$  yang nantinya juga memicu pelepasan GM-CSF dan CCL20 yang akan menyebabkan terjadinya neutrophilia dan aktivasi sel dendritic pada PPOK.(47) Adanya perbedaan pelepasan IL-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  pada beberapa model percobaan membutuhkan penelitian lanjut dan bisa saja diakibatkan akibat perbedaan waktu pelepasan sitokin.

Pengsignalan IL-1 pada penelitian in vivo terlibat dalam proses remodeling jalan napas dan terjadinya emphysema pada PPOK. Penghambatan IL-1R1 dan IL-1 $\beta$  pada tikus tidak hanya mencegah terjadinya emphysema setelah 6 bulan paparan asap rokok, tapi juga mencegah remodelling jalan napas kecil.(50) temuan yang sama dikemukakan oleh Lappalainen dkk, ia memperlihatkan over ekspresi IL-1 $\beta$  pada epitel paru tikus yang menyebabkan peningkatan peradangan secara bermakna di ikuti oleh emphysema dan remodeling jalan napas kecil. Kejadian ini di perantarai oleh peningkatan produksi matrix metalloproteinase (MMP) 9 dan 12, neutrophil chemoattractant KC, dan Macrophage inflammatory protein (MIP) 2.

Meski telah banyak penelitian pada hewan coba yang menunjukkan peranan IL-1 terhadap kejadian PPOK, namun hingga saat ini beberapa obat yang bekerja memblok IL-1 belum memberikan hasil yang memuaskan

sebagai terapi PPOK. Anakinra merupakan salah satu obat yang menghambat kerja IL-1 dengan cara berikatan dengan IL-1R1. Selain itu ada juga canakinumab (*human monoclonal IgG antibody* yang memblokir IL-1 $\beta$ ), Rilonacept (protein terlarut yang berkompetisi untuk berikatan dengan reseptor IL-1) dan Gevokizumab (monoclonal anti IL-1 $\beta$ ).<sup>(45)</sup>

#### **2.5.4 HUBUNGAN IL-1 $\beta$ DENGAN EKSASERBASI PPOK**

Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) merupakan sitokin pada pertahanan innate yang terlibat dalam inisiasi terjadinya peradangan. Sekresi IL-1 $\beta$  meningkat pada PPOK stabil dan PPOK eksaserbasi.<sup>(47,51)</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Fu dkk, didapatkan ekspresi gen IL-1 $\beta$  pada sputum pasien dengan eksaserbasi PPOK. Ia juga menyimpulkan bahwa frekuensi kejadian eksaserbasi pasien PPOK berasosiasi dengan peningkatan kadar IL-1 $\beta$  dan inflamasi sistemik. Meskipun riwayat eksaserbasi berpengaruh terhadap risiko eksaserbasi berikutnya, ia juga berkorelasi dengan jalur inflamasi yang dicetuskan oleh IL-1 $\beta$ . Diperlukan strategi untuk menurunkan aktivitas IL-1 $\beta$  pada pasien PPOK untuk mengontrol inflamasi sehingga eksaserbasi dapat dihindari.<sup>(52)</sup>

Salah satu faktor yang menjadi faktor risiko kejadian eksaserbasi pada PPOK adalah adanya infeksi oleh bakteri. Hal ini menyebabkan banyak literatur yang mendukung penggunaan antibiotik pada pasien dengan eksaserbasi PPOK. Salah satu biomarker yang paling baik dalam

menilai hal ini adalah pemeriksaan sputum IL-1 $\beta$ . Uji ini dinilai lebih sensitive jika dibandingkan dengan procalsitonin dan CRP. Meskipun demikian uji ini tidak praktis sehingga masih membutuhkan penyesuaian lanjut.(51)