

TESIS

**PROFIL VITAMIN D DAN INTERLEUKIN-8 PADA PPOK
EKSASERBASI**

***PROFILE OF VITAMIN D AND INTERLEUKIN-8 IN COPD
EXACERBATION***

Disusun dan diajukan oleh

RISWAN IDRIS

C101215104



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**PROFIL VITAMIN D DAN INTERLEUKIN-8 PADA PPOK
EKSASERBASI**

***PROFILE OF VITAMIN D AND INTERLEUKIN-8 IN COPD
EXACERBATION***

KARYA AKHIR

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

RISWAN IDRIS

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

KARYA AKHIR

PROFIL VITAMIN D DAN INTERLEUKIN-8 PADA PPOK EKSASERBASI

PROFILE OF VITAMIN D AND INTERLEUKIN-8 IN COPD EXACERBATION

Disusun dan diajukan oleh :

RISWAN IDRIS

Nomor Pokok : C101215104

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

Pada tanggal 08 Desember 2020

Dan dinyatakan memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,




Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp. PD, Sp. P. K
Pembimbing Utama



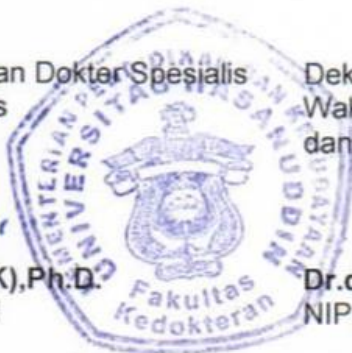
Dr. dr. Erwin Arief, Sp. P, Sp. PD, KP
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas


dr. Uleng Bahrin, Sp. PK(K), Ph. D.
NIP. 196805181998022001

Dekan
Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset
dan Inovasi Fakultas Kedokteran Unhas


Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes
NIP. 196711031998021001



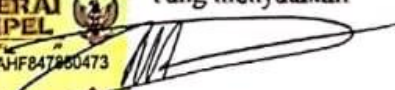
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS


Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Riswan Idris
No. Stambuk : C101215104
Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam
Pendidikan : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (sp.1)

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis dengan judul ini Profil Vitamin D dan interleukin-8 pada PPOK Eksaserbasi adalah karya saya sendiri, dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 3 Desember 2020

Yang menyatakan

Riswan Idris



KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadiran Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof.Dr.Dwia A.Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof.dr.Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Ulung Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr.dr.A.Makbul Aman, Sp.PD, KEMD** dan **Prof.Dr.dr.Syakib Bakri, Sp.PD, KGH** Ketua dan Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

5. **Dr.dr.Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH** selaku Ketua Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas HASanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses Pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Stdi Departemen Ilmu Penyakit Dalam dan Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses Pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedoktern Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. **Dr.dr.Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengkoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
9. Para penguji: **Dr.dr.Muh Ilyas Sp.PD, K-P, Sp.P(K), Dr.dr.Erwin Arief, Sp.P, Sp.PD, K-P, Prof.Dr.dr.Syakib Bakri, Sp.PD,KGH, Dr.dr.Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH, Dr.dr.Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, Dr.dr.A. Fachruddin Benyamin, Sp.PD, K-EMD, Dr.dr.Arifin Seweng, MPH.**
10. Para Direktur dan Staf RSUP.Wahidin Sudirohusodo, RS.UNHAS, RS. Akademis, RS.Ibnu Sina, RSI.Faisal, RS.Stella Maris, RSUD Wakatobi, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.

11. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Bu Fira, Bu Tri, Bu Maya, Bu Yuyu, dan Pak Aca**, pegawai TK-PPDS **Pak Asdagu**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
12. Kepada teman-teman Angkatan Juli 2015: **dr. Pratiwi Nasir Hamzah SpPD, dr. A.Anissa Ramadani SpPD, dr.Emminarti, dr.Said Umargono, dr.Rajibsman SpPD, dr.Rasdiana, dr.Eko, dr.A.Rizal, dr. Idrus, dr. Resliany, dr.Tenri Ampa, dr.Cely, dr.Amaliah, dr.Frans** atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh Pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.
13. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada istri saya tercinta **dr. Delinar**, Orang Tua saya yang sangat saya sayangi dan cintai Ibunda **Nurmini**, Ayahanda **Muh.Idris Ali** Ibu mertua , ayah mertua, anak-anak saya tersayang Muhammad Ghaissan Althaf Riswan, Muhammad Ghairan Alkiran Riswan, kakak dan adik-adik saya, om dan tante saya yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan material dan immaterial, serta Do'a yang tidak henti-hentinya agar dapat menjadi manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan, dan Do'anya selama saya mengikuti Pendidikan ini.

Akhir kata, semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 3 Desember 2020

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Riswan Idris

ABSTRAK

Riswan Idris : Profil Vitamin D dan Interleukin-8 pada PPOK Eksaserbasi (dibimbing oleh Muh.Ilyas)

Latar Belakang : Penyakit paru obstruksi kronik (PPOK) adalah penyakit inflamasi kronik pada saluran napas dan ditandai dengan pelepasan mediator-mediator inflamasi seperti interleukin-8 (IL-8) terutama pada fase eksaserbasi akut. Studi observasi telah menemukan prevalensi defisiensi vitamin D yang tinggi pada pasien PPOK dan dikaitkan dengan risiko, keparahan, dan eksaserbasi pada PPOK serta peranannya dalam regulasi sitokin inflamasi saluran napas termasuk IL-8. Berdasarkan hal tersebut penelitian ini bertujuan mengetahui bagaimana profil vitamin D dan interleukin-8 (IL-8) pada PPOK eksaserbasi.

Metode : Studi ini merupakan studi analitik dengan pendekatan *cross-sectional* yang dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai Maret-Juni 2020. Kadar serum vitamin D (25-hydroxyvitamin D) dan IL-8 diukur dengan menggunakan metode ELISA pada 65 pasien PPOK eksaserbasi berdasarkan pemeriksaan klinis, foto toraks & spirometri. Kriteria eksaserbasi berdasarkan Anthonisen dan dibagi dalam dua kelompok menurut frekuensi eksaserbasi satu tahun terakhir (frekuensi eksaserbasi sering ≥ 3 kali/tahun, frekuensi jarang <3 kali/tahun) dan terkait dengan jenis kelamin, usia, status gizi, status merokok berdasarkan indeks Brinkman dan derajat obstruksi menurut *Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019*.

Hasil : Studi ini terdiri dari 65 subjek PPOK eksaserbasi (62 laki-laki, 95,4 %), usia ≥ 60 tahun 73,8%, dengan frekuensi eksaserbasi sering ≥ 3 kali/tahun 69,3 %, status defisiensi vitamin D 76,9%, dan ditemukan secara bermakna paling rendah (15,1 ng/ml) pada frekuensi eksaserbasi sering ≥ 3 kali/tahun ($P < 0,01$). Rerata kadar IL-8 $187,48 \pm 68,30$ ng/L dan ditemukan lebih tinggi secara bermakna (206,7 ng/L) pada frekuensi eksaserbasi sering ≥ 3 kali/tahun ($P < 0,01$). Pada semua subkelompok menurut jenis kelamin, usia, status gizi, status merokok dan derajat obstruksi didapatkan kecenderungan vitamin D paling rendah dan IL-8 lebih tinggi pada frekuensi eksaserbasi yang sering ≥ 3 kali/tahun.

Kesimpulan : Kadar vitamin D didapatkan paling rendah dan IL-8 lebih tinggi pada pasien PPOK dengan frekuensi eksaserbasi yang sering ≥ 3 kali/tahun, dibandingkan dengan frekuensi eksaserbasi yang jarang <3 kali/tahun.

Kata Kunci : PPOK eksaserbasi, vitamin D, Interleukin-8

ABSTRACT

Riswan Idris : Profile of Vitamin D and Interleukin-8 in COPD Exacerbation(dibimbing oleh Muh.Ilyas)

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic inflammatory disease of the airways and is characterized by the release of inflammatory mediators, such as interleukin-8 (IL-8), especially in the acute exacerbation phase. Observational studies have found a high prevalence of vitamin D deficiency in COPD patients, related to risk, severity, COPD exacerbations, and the role of Vitamin D in the regulation of inflammatory airway cytokines including IL-8. Therefore, this study aimed to determine the profile of vitamin D and interleukin-8 (IL-8) in COPD exacerbation.

Method: This research is an analytical study with a cross-sectional approach conducted at the Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar from March-June 2020. Serum levels of vitamin D (25-hydroxyvitamin D) and IL-8 were measured using the ELISA method in 65 exacerbated COPD patients based on clinical examination, chest radiograph, & spirometry. The exacerbation criteria were based on Anthonisen and divided into two groups according to the exacerbation frequency in the past year (frequent exacerbations was often ≥ 3 times/year, infrequent exacerbation < 3 times/year) and related to gender, age, nutritional status, smoking status based on the Brinkman index, and obstruction degree according to the Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019

Results: This study consisted of 65 exacerbated COPD subjects (62 men, 95.4%), with age of ≥ 60 years 73.8%, frequent exacerbations of ≥ 3 times/year, 69.3%, vitamin D deficiency status of 76.9 %, and it was found to be significantly lower (15.1 ng/ml) at the frequent exacerbations of ≥ 3 times/year ($P < 0.01$). The means of IL-8 levels were 187.48 ± 68.30 ng/L and found to be significantly higher (206.7 ng/L) in the frequent exacerbations ≥ 3 times/year ($P < 0.01$). In all subgroups according to gender, age, nutritional status, smoking status, and obstruction degree, there was a tendency for the lowest vitamin D and higher IL-8 in the frequent exacerbations of ≥ 3 times/year.

Conclusion: Vitamin D levels were found to be the lowest and IL-8 was higher in COPD patients with frequent exacerbations of ≥ 3 times/year, compared to those with the infrequent exacerbations of < 3 times/year.

Keywords: COPD exacerbation, vitamin D, Interleukin-8

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Penelitian	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.3.1. Tujuan Umum	2
1.3.2. Tujuan khusus	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Akademis	3
1.4.2 Manfaat Klinis	3
TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK)	4
2.1.1 Definisi PPOK	4
2.1.2 Epidemiologi	5
2.1.3 Patologi PPOK	6
2.1.4 Patogenesis PPOK	6
2.1.5 Diagnosis PPOK	8
2.2 Penyakit Paru Obstruksi Kronik Eksaserbasi	13
2.2.1 Gejala Klinis PPOK Eksaserbasi	13
2.3 Vitamin D	15
2.3.1 Metabolisme Vitamin D	15
2.3.2 Peranan <i>Non Calcium</i> Vitamin D	18
2.3.3 Vitamin D dan Inflamasi	19
2.3.4 Vitamin D dan PPOK	20
2.4 Interleukin 8 (IL-8)	23

2.4.1 Interleukin -8 (IL-8) dan PPOK	24
KERANGKA TEORI PENELITIAN	26
3.2 Hipotesa Penelitian.....	27
METODOLOGI PENELITIAN	28
4.1 Rancangan Penelitian.....	28
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	28
4.3 Populasi dan Subjek Penelitian.....	28
4.3.1 Populasi Penelitian.....	28
4.3.2 Subjek Penelitian.....	28
4.4 Perkiraan Besar Sampel	29
4.5 Metode Pengumpulan Sampel.....	29
4.6 Prosedur Kerja	29
4.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	34
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	34
4.9 Analisis Data	38
4.10. Alur Penelitian	38
HASIL PENELITIAN	39
5.1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	39
5.2 Profil Kadar vitamin D pada PPOK Eksaserbasi	41
5.3 Profil Kadar IL-8 pada PPOK Eksaserbasi.....	44
PEMBAHASAN	48
6.1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	48
6.2. Profil Kadar Vitamin D pada PPOK Eksaserbasi.....	52
6.3. Profil Kadar Interleukin-8 pada PPOK Eksaserbasi	54
PENUTUP	55
7.1 RINGKASAN	55
7.2 KESIMPULAN.....	55
7.3 SARAN.....	55
DAFTAR PUSTAKA	xvi

DAFTAR TABEL

Tabel. 1 Derajat Keparahan PPOK Berdasarkan Hasil Spirometri.....	9
Tabel. 2 Kuisisioner (CAT)⁹.....	12
Tabel. 3 Kuisisioner mMRC ⁹.....	12
Tabel. 4 Karakteristik Subyek (n=65).....	39
Tabel. 5Kadar Vitamin D menurut Frekuensi Eksaserbasi.....	41
Tabel. 6 Profil Kadar Vitamin D Terhadap Karakteristik Subjek.....	42
Tabel. 7Kadar IL-8 menurut Frekuensi Eksaserbasi.....	44
Tabel. 8 Profil Kadar IL-8 Pada PPOK Terhadap Karakterisitik Subjek ...	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Combined COPD Assessment ⁹	10
Gambar 2. Metabolisme vitamin D ³⁴	17
Gambar 3. Fungsi Non Calcium Vitamin D ³⁴	19
Gambar 4. Gambaran umum regulasi yang dimediasi VDR pada transkripsi, produksi, dan sekresi sitokin dalam sel imun ²¹	20
Gambar 5. Hubungan antara Vitamin D dan eksaserbasi PPOK.⁷	22
Gambar 6. Salah satu Efek Vitamin D pada Kesehatan Paru ³⁴	23
Gambar 7. Interaksi sel dan sitokin pada inflamasi PPOK.....	25
Gambar 8 Kadar Vitamin D menurut Frekuensi Eksaserbasi.....	41
Gambar 9 . Kadar IL-8 menurut Frekuensi Eksaserbasi	44

DAFTAR SINGKATAN

PPOK	<i>penyakit paru obstruksi kronik</i>
RRC	<i>republik rakyat cina</i>
IL-8	<i>interleukin-8</i>
IL-6	<i>interleukin-6</i>
TNF- α ,	<i>tumor necrosis factor- alfa</i>
GOLD	<i>the global inniative for chronic obstructive pulmonary disease</i>
NICE	<i>nippon COPD epidemiology</i>
(MCP)-1	<i>monocyte chemotactic peptide</i>
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
CD8	<i>cluster of differentiation 8</i>
NADPH	<i>nicotamide adenine dinucleotide phosphate</i>
H ₂ O ₂	<i>hydrogen peroksida</i>
OH	<i>radical hidroxil</i>
HOCL	<i>hypochlorous acid</i>
FEV ₁	<i>forced expiratory volume in one second</i>
FVC	<i>forced vital capacity</i>
CT-scan	<i>computed tomography scan</i>
CAT	<i>copd assessment test</i>
mMRC	<i>modified medical research council</i>
D ₃	<i>cholecalciferol</i>
D ₂	<i>ergocalciferol</i>
DBP	<i>D binding protein</i>

25-(OH)D	<i>25-hydroxycholecalciferol</i>
1,25(OH)2D	<i>1,25-dihydroxyvitamin D</i>
VDR	<i>vitamin D receptor</i>
FGF23	<i>fibroblast growth factor 23</i>
IL-1 β	<i>interleukin-1β</i>
IL-2	<i>interleukin-2</i>
IL-12	<i>interleukin-12</i>
NF- κ B	<i>nuclear factor kappa beta</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
MVV	<i>maximal voluntary ventilation</i>
SPSS	<i>statistical package for social science</i>
PCS	<i>pulmonary cachexia syndrome</i>
IMT	<i>index massa tubuh</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Penyakit paru obstruksi kronik (PPOK) adalah penyakit inflamasi kronik pada saluran napas dan ditandai dengan pelepasan mediator-mediator inflamasi. Studi saat ini menemukan bahwa peningkatan secara bersamaan serum interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), TNF- α , eosinofil darah pada pasien PPOK terutama pada fase eksaserbasi akut, akan tetapi IL-8 dianggap memiliki sensitivitas yang lebih baik dibandingkan dengan sitokin lain (IL-6 dan TNF- α) yang biasanya digunakan sebagai petanda PPOK eksaserbasi.³

Pasien PPOK rentan terhadap terjadinya eksaserbasi yang menyebabkan penurunan kualitas hidup dan status kesehatan penderitanya dimana mekanisme penyebab yang memicu terjadinya frekuensi eksaserbasi pada PPOK sebagian besar belum diketahui.^{4,6} Dalam beberapa tahun terakhir penelitian mengenai peranan vitamin D terhadap berbagai penyakit cukup mendapat perhatian terutama keterkaitannya dengan risiko, keparahan, dan eksaserbasi pada PPOK.¹ Studi observasi telah menemukan prevalensi defisiensi vitamin D yang tinggi pada pasien PPOK, vitamin D berpengaruh pada patogenesis dan keparahan PPOK melalui beberapa jalur. Vitamin D berperan pada sistem kekebalan, mempengaruhi frekuensi infeksi saluran pernapasan yang memicu eksaserbasi akut pada PPOK, berperan dalam regulasi sitokin inflamasi pada saluran napas termasuk IL-8. Pada uji klinis yang dilakukan *Ferri R et.al* menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D3 pada pasien PPOK dengan hipovitaminosis D dapat mencegah eksaserbasi.^{2,7}

Walaupun banyak penelitian observational mendukung adanya hubungan yang kuat antara vitamin D dengan kejadian PPOK eksaserbasi namun hubungan sebab akibat yang pasti antara keduanya belum dapat dibuktikan.¹⁷ Ilyas et.al dalam penelitiannya mendapatkan kadar vitamin D tidak berhubungan dengan TNF- α terhadap keparahan PPOK.³⁰

Berdasarkan studi kepustakaan, di Indonesia belum ada penelitian yang mengevaluasi profil vitamin D dan IL-8 pada PPOK eksaserbasi, oleh karena itu penelitian ini kami buat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

Bagaimana profil vitamin D dan IL-8 pada PPOK eksaserbasi.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui profil vitamin D dan IL-8 pada pasien PPOK eksaserbasi di rumah sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejangnya.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Untuk menilai kadar vitamin D pada pasien PPOK eksaserbasi
2. Untuk menilai kadar IL-8 pada pasien PPOK eksaserbasi

I.4 Manfaat Penelitian

I.4.1 Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan memberikan informasi mengenai profil vitamin D dan IL-8 pada pasien PPOK eksaserbasi agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian berikutnya.

I.4.2 Manfaat Klinis

Dengan mengetahui profil vitamin D dan IL-8 pada PPOK eksaserbasi maka dapat menjadi bahan referensi untuk indikator kondisi klinis pada pasien PPOK eksaserbasi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK)

2.1.1 Definisi PPOK

The Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) mendefinisikan PPOK sebagai penyakit respirasi kronis yang dapat dicegah dan dapat diobati, ditandai adanya hambatan aliran udara yang persisten dan biasanya bersifat progresif serta berhubungan dengan peningkatan respon inflamasi kronis saluran napas yang disebabkan oleh gas atau partikel iritan tertentu. Eksaserbasi dan komorbid berperan pada keseluruhan beratnya penyakit pada seorang pasien. Hambatan aliran nafas kronik pada PPOK adalah merupakan gabungan dari penyakit saluran nafas kecil dan destruksi parenkim dengan kontribusi yang berbeda antara pasien ke pasien.⁹

Diseluruh dunia secara umum faktor risiko yang paling sering menyebabkan PPOK yang dijumpai adalah kebiasaan merokok dengan tembakau , seperti pipa cerutu, ganja dan faktor dari luar seperti polusi udara dan kerja, udara dalam ruangan, sisa akhir dari hasil pembakaran boimassa, namun seseorang yang bukan perokok pun juga dapat menderita PPOK.^{2,13}

Penyakit paru obstruksi kronik (PPOK) adalah penyakit dengan morbiditas dan mortalitas diseluruh dunia dan mengakibatkan beban ekonomi dan sosial yang substansial bagi masyarakat. Selain itu beban global juga terus meningkat akibat PPOK dan diperkirakan akan terus meningkat dalam beberapa dekade mendatang.¹²

Gejala yang paling sering di jumpai pada pasien PPOK adalah adanya produksi dahak ,sesak nafas dan batuk yang produktif dan hal ini dapat terjadi secara tiba-tiba yang dikenal dengan manifestasi eksaserbasi akut yang sebagian besar dipicu oleh infeksi pernafasan oleh virus maupun bakteri dan kondisi ini dapat meningkatkan risiko kematian pada pasien PPOK.⁴

2.1.2 Epidemiologi

Data prevalensi PPOK yang ada saat ini bervariasi berdasarkan metode survei, kriteria diagnostik serta pendekatan analisis yang dilakukan pada setiap studi. Survei prevalensi PPOK yang dilakukan diberbagai negara dilaporkan sekitar 10 % sedangkan menurut WHO yang dilakukan pada tahun 2001, PPOK menduduki penyebab kematian tertinggi kelima di negara-negara dengan penduduk berpenghasilan tinggi dan penyebab kematian ke enam dinegara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Studi *Nippon COPD Epidemiology* (NICE) melaporkan prevalensi PPOK di negara jepang sebesar 8,6%, berdasarkan hasil penelitian diperkirakan 5,3 juta orang jepang berusia 40 tahun keatas, dan sekitar 2,1 juta orang jepang yang berusia 70 tahun keatas menderita PPOK dan berada di peringkat sepuluh sebagai penyebab kematian tertinggi di jepang. Sementara itu data di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar 2013 RISKEDAS, prevalensi PPOK adalah sebesar 3,7%.^{9,14}

Berdasarkan data administrasi ontario, kejadian PPOK pada tahun 2007 berdasarkan usia dan jenis kelamin di Ontario adalah 8,5 kasus per 1000 orang dewasa. Angka kejadian lebih tinggi pada usia tua dengan jenis kelamin pria daripada wanita. Namun baru-baru ini pola yang berbeda muncul di Amerika

Serikat dimana prevalensi PPOK hampir sama pada pria dan wanita hal ini mungkin disebabkan seiring dengan meningkatnya perokok di kalangan perempuan yang terjadi di Amerika Serikat sejak perang dunia II.^{12,15}

2.1.3 Patologi PPOK

Pada pasien PPOK menunjukkan perubahan spesifik dalam struktur saluran pernafasan sentral, perifer, alveoli, dan pembuluh darah paru-paru hal ini disebabkan oleh inflamasi sekunder yang diakibatkan oleh inhalasi zat berbahaya seperti asap tembakau dimana peradangan ini terjadi dalam kurun waktu yang lama selama merokok bahkan sampai setelah berhenti merokok. Obstruksi aliran udara terjadi sebagai akibat efek kompleks dari lesi jalan nafas perifer dan lesi emfisematosa. Peradangan yang terjadi pada saluran nafas pasien PPOK dapat mempengaruhi seluruh tubuh dan menyebabkan komorbiditas sistemik.¹⁴

2.1.4 Patogenesis PPOK

Berbagai mekanisme patogenesis yang berkontribusi terhadap perlangsungan PPOK mulai dari proses inflamasi, sitokin, *intracellular signaling*, kerusakan paru seperti emfisema, faktor oksidan, apoptosis, hipersekresi lendir, fibrosis, efek sistemik dan beberapa faktor lainnya.¹⁸

Hipotesa inflamasi berasal dari inhalasi asap rokok menyebabkan penarikan sel imun ke dalam saluran napas dan paru. Produk yang diakibatkan oleh asap rokok dan sel imun menimbulkan respons inflamasi berkepanjangan yang berdampak pada kerusakan epitel saluran napas dan jaringan paru, menurunnya mekanisme pertahanan paru, serta mengganggu perbaikan jaringan paru.^{13,25}

Dalam keadaan normal radikal bebas dan anti oksidan berada dalam keadaan seimbang. Apabila terjadi gangguan keseimbangan maka akan terjadi kerusakan di paru. Radikal bebas mempunyai peranan besar menimbulkan kerusakan sel dan menjadi dasar dari berbagai macam penyakit paru.²⁵

Pengaruh gas polutan dapat menyebabkan stress oksidan, selanjutnya akan menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid selanjutnya akan menimbulkan kerusakan sel dan inflamasi. Proses inflamasi akan mengaktifkan sel makrofag alveolar, aktivasi sel tersebut akan menyebabkan dilepaskannya faktor kemotaktik neutrofil seperti IL-8 dan leukotriene B4, *tumor necrosis factor* (TNF), *monocyte chemotactic peptide* (MCP)-1, dan *reactive oxygen species* (ROS). Faktor tersebut merangsang neutrofil melepaskan protease yang akan merusak jaringan ikat parenkim paru sehingga timbul kerusakan dinding alveolar dan hipersekresi mukus. Rangsangan sel epitel akan menyebabkan dilepaskannya limfosit CD8, selanjutnya terjadi kerusakan seperti proses inflamasi. Pada keadaan normal terdapat keseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Enzim NADPH yang ada dipermukaan makrofag dan neutrofil akan mentransfer satu elektron ke molekul oksigen menjadi anion superoksida dengan bantuan enzim superoksid dismutase. Zat hydrogen peroksida (H_2O_2) yang toksik akan diubah menjadi OH^- dengan menerima elektron dari ion feri menjadi ion fero, ion fero dengan halide akan diubah menjadi anion hipohalida ($HOCl$).^{25,26}

Pengaruh radikal bebas yang berasal dari polusi udara dapat menginduksi batuk kronis sehingga percabangan bronkus lebih mudah

terinfeksi. Penurunan fungsi paru terjadi sekunder setelah perubahan struktur saluran napas. Kerusakan struktur berupa destruksi alveoli yang menuju ke arah emfisema karena produksi radikal bebas yang berlebihan oleh leukosit dan polusi serta asap rokok.²⁵

2.1.5 Diagnosis PPOK

Diagnosis PPOK dapat diperkirakan bila dijumpai ada gejala seperti batuk, dahak dan sesak napas pada saat beraktivitas. Gejala yang paling sering menjadi keluhan utama adalah sesak napas karena terganggunya aktivitas fisik akibat gejala ini. Hal ini biasa dikeluhkan ketika FEV₁, 60 % prediksi, batuk bisa muncul secara hilang timbul tapi biasanya batuk kronis adalah gejala awal perkembangan PPOK. Gejala ini biasanya merupakan gejala klinis yang pertama kali yang disadari oleh pasien. Batuk kronis pada PPOK bisa juga muncul tanpa adanya dahak.⁹

Dalam membuat suatu diagnosis PPOK kita harus menyingkirkan penyakit-penyakit lain yang dapat pula menyebabkan obstruksi aliran udara dengan melakukan pemeriksaan radiografi, tes fungsi paru dan bila perlu elektrokardiografi.¹⁴

2. 1. 5. 1. Tes Fungsi Paru

Obstruksi aliran udara dapat dinilai dengan menggunakan spirometri. Jika rasio FEV₁/ FVC kurang dari 0,70 setelah diberikan inhalasi bronkodilator, maka terdapat suatu obstruksi. Setelah diagnosis ditegakkan, pemantauan spirometri dapat membantu menentukan apakah perburukan sesak napas akibat PPOK, seperti yang ditunjukkan dengan penurunan FEV₁, atau penyebab lainnya, misalnya gagal jantung.¹³

Tabel. 1 Derajat Keparahan PPOK Berdasarkan Hasil Spirometri
Post Bronkodilator.¹³

Pasien dengan $VEP_1/KVP < 70\%$		
GOLD 1	Ringan	$VEP_1 \geq 80\%$ prediksi
GOLD 2	Sedang	$50\% \leq VEP_1 < 80\%$ prediksi
GOLD 3	Berat	$30\% \leq VEP_1 < 50\%$ prediksi
GOLD 4	Sangat Berat	$VEP_1 < 30\%$ prediksi

2. 1. 5. 2. Oksimetri dan Analisa Gas Darah

Kejadian hipoksemia dan hiperkapnia semakin meningkat bila PPOK memburuk. Diketahui bahwa terapi suplemen oksigen meningkatkan angka mortalitas sehingga pasien PPOK berat harus diidentifikasi derajat hipoksemia secara berkala. Hipoksemia dapat dideteksi dan diukur menggunakan oksimetri atau analisa gas darah arteri. Oksimetri umumnya lebih disukai karena lebih sederhana, lebih murah, dan pasien merasa nyaman.¹³

2. 1. 5. 3. Radiologi

Gambaran PPOK berat pada radiografi dada meliputi paru yang mengalami hiperinflasi, diafragma pipih, dan ruang retrosternal yang melebar. Dinding *bullae* emphysematous yang besar dapat terlihat sebagai garis kurvalinear tipis serta gambaran emfisema berat bisa tampak sebagai daerah hiperlusen. Gambaran

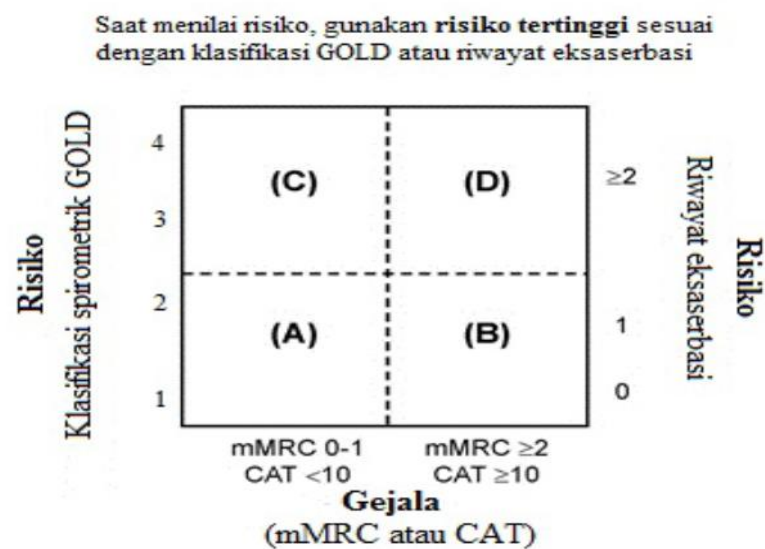
radiografi dada biasanya normal pada PPOK ringan sampai sedang bahkan pada beberapa PPOK berat. Oleh karena itu, radiografi dada bukanlah tes diagnostik PPOK yang memadai, dan sebagian besar digunakan untuk menyingkirkan penyakit paru lainnya. CT-scan dada, dapat digunakan untuk menilai luas distribusi emfisema.¹³

2. 1. 5. 4. Pengukuran kadar serum α 1-antitrypsin

Pengukuran kadar serum α 1-antitrypsin dapat dipertimbangkan, terutama jika pasien memiliki riwayat PPOK dalam keluarga atau jika onset penyumbatan aliran udara terjadi pada usia dini. Jika kadar α 1-antitrypsin kurang dari 20 sampai 30% dari normal, pemeriksaan lebih lanjut dengan studi fenotip dan genotip khusus diperlukan untuk memastikan diagnosis.¹³

2. 1. 5. 5. Combined COPD Assessment

Combined COPD Assessment melakukan penilaian efek PPOK terhadap masing-masing penderitanya berdasarkan *assessment* terhadap gejala yang dialami, klasifikasi spirometri berdasarkan GOLD dan kejadian eksaserbasi.^{9,13}



Gambar 1 Combined COPD Assessment⁹

Klasifikasi pasien berdasarkan *Combined COPD Assessment*:

1. Kelompok A – Rendah Risiko, Sedikit Gejala Pasien dengan klasifikasi GOLD 1 atau 2, mengalami eksaserbasi paling banyak 1 kali dalam setahun dan tidak pernah mengalami perawatan rumah sakit akibat eksaserbasi, serta hasil penilaian *CAT score* <10 atau mMRC grade 0-1.^{9,13}
2. Kelompok B – Rendah Risiko, Banyak Gejala Pasien dengan klasifikasi GOLD 1 atau 2, mengalami eksaserbasi paling banyak 1 kali dalam setahun dan tidak pernah mengalami perawatan rumah sakit akibat eksaserbasi, serta hasil penilaian *CAT score* ≥ 10 atau mMRC grade ≥ 2 .^{9,13}
3. Kelompok C – Tinggi Risiko, Sedikit Gejala Pasien dengan klasifikasi GOLD 3 atau 4, dan/ atau mengalami eksaserbasi sebanyak ≥ 2 kali per tahun atau ≥ 1 kali mengalami perawatan rumah sakit akibat eksaserbasi, serta hasil penilaian *CAT score* <10 atau mMRC grade 0-1.^{9,13}
4. Kelompok D – Tinggi Risiko, Banyak Gejala Pasien dengan klasifikasi GOLD 3 atau 4, dan/ atau mengalami eksaserbasi sebanyak ≥ 2 kali per tahun atau ≥ 1 kali mengalami perawatan rumah.^{9,13}

sakit akibat eksaserbasi, serta hasil penilaian *CAT score* ≥ 10 atau mMRC grade ≥ 2 .

Tabel. 2 Kuisisioner (CAT)⁹

COPD ASSESSMENT TEST (CAT)		
Saya tidak pernah batuk	①①②③④	Saya selalu batuk
Tidak ada dahak (riak) sama sekali	①①②③④⑤	Dada saya penuh dengan dahak (riak)
Tidak ada rasa berat (tertekan) di dada	①①②③④⑤	Dada saya terasa berat (tertekan) sekali
Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya tidak sesak	①①②③④⑤	Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya sangat sesak
Aktifitas sehari-hari saya di rumah tidak terbatas	①①②③④⑤	Aktifitas sehari-hari saya di rumah sangat terbatas
Saya tidak khawatir keluar rumah meskipun saya menderita penyakit paru	①①②③④⑤	Saya sangat khawatir keluar rumah karena kondisi paru saya
Saya dapat tidur dengan nyenyak	①①②③④⑤	Saya tidak dapat tidur nyenyak karena kondisi paru saya
Saya sangat bertenaga	①①②③④⑤	Saya tidak punya tenaga sama sekali
Skor Total		

Tabel. 3 Kuisisioner mMRC⁹

Berilah tanda cek pada kotak yang sesuai dengan kondisi anda (hanya 1 kotak)

mMRC Level 0. Saya merasa sesak ketika melakukan olahraga berat.	<input type="checkbox"/>
mMRC Level 1. Nafas saya menjadi pendek-pendek ketika berjalan tergesa-gesa menggunakan tongkat atau berjalan mendaki bukit yang landai.	<input type="checkbox"/>
mMRC Level 2. Saya berjalan lebih lambat dari orang seusia karena nafas saya menjadi sesak, atau saya harus berhenti sejenak untuk mengambil nafas ketika berjalan menaik.	<input type="checkbox"/>
mMRC Level 3. Saya berhenti untuk mengambil nafas setelah berjalan kurang lebih 100 meter atau setelah beberapa menit dengan menggunakan menaik	<input type="checkbox"/>
mMRC Level 4. Saya terlalu sesak untuk pergi keluar rumah atau saya merasa sesak ketika memakai atau melepaskan baju.	<input type="checkbox"/>

2.2 Penyakit Paru Obstruksi Kronik Eksaserbasi

Definisi pasti mengenai eksaserbasi masih kontroversial.³⁷ secara umum eksaserbasi didefinisikan sebagai gejala pernafasan akut yang semakin memburuk dibandingkan dengan hari-hari biasanya dan adanya penambahan obat-obatan atau perawatan di rumah sakit untuk mengendalikan gejala.⁵⁰ Literatur lainnya mendefinisikan PPOK eksaserbasi berdasarkan kriteria Anthonisen (AC), meliputi tiga komponen yang dilaporkan oleh pasien yaitu peningkatan *dyspneu*, peningkatan jumlah sputum, dan peningkatan purulensi sputum.⁵¹

2.2.1 Gejala Klinis PPOK Eksaserbasi

Gejala klinis PPOK eksaserbasi yaitu terdapat satu atau lebih dari gejala klinis dibawah ini :⁵⁰

- a. Gejala infeksi saluran napas bagian atas selama 7 hari
- b. *wheezing*
- c. Demam tanpa penyebab lain
- d. Takikardi
- e. Laju pernapasan lebih dari 20% dibanding saat kondisi stabil.

Berdasarkan gejala tersebut, pasien lalu dikategorikan menjadi tiga kelompok yaitu:^{50,51}

1. pasien mengalami *dyspnea* yang memburuk.
2. peningkatan purulensi sputum.
3. adanya kenaikan volume sputum.

Kondisi eksaserbasi berat terdiri dari tiga kriteria tersebut, eksaserbasi sedang terdiri dari dua gejala, dan eksaserbasi ringan hanya memiliki satu gejala. Faktor risiko yang terkait dengan PPOK eksaserbasi mencakup tiga atau lebih

serangan eksaserbasi pada tahun sebelumnya, penurunan VEP₁, merokok, dan ketidakpatuhan terapi.⁵¹

Risiko terjadinya eksaserbasi berat bergantung pada riwayat medis masing-masing pasien, yaitu:¹³

1. VEP₁ awal
2. jumlah eksaserbasi sebelumnya
3. kebutuhan ventilasi mekanik
4. komorbiditas.
5. Beratnya obstruksi
6. Kolonisasi

Menilai risiko gagal napas merupakan hal yang penting dalam menangani pasien PPOK eksaserbasi. Takipneu, takikardia, ketidakmampuan menyelesaikan satu kalimat, dan kelelahan merupakan indikasi rawat inap. Pada pasien akut yang simtomatik, analisis gas darah arteri dapat mendiagnosis hiperkapnia dan hipoksemia.¹³

Penggunaan otot bantu napas yang ditandai dengan gerak abdomen yang dalam selama inspirasi menunjukkan adanya kelelahan diafragma dan impeding gagal napas. Pernapasan paradoksal, hypercapnia progresif, atau status mental yang menurun biasanya mengindikasikan perlunya penggunaan ventilator di unit perawatan intensif dengan ventilasi tekanan positif non-invasif atau invasif.¹³

Tes diagnostik tambahan meliputi radiografi untuk mengidentifikasi infiltrat paru dan elektrokardiografi untuk menilai iskemia jantung dan aritmia. Panel metabolik dasar sangat membantu untuk menilai tingkat keparahan

eksaserbasi. Peningkatan anion gap merupakan pertanda metabolisme anaerob dari otot-otot pernapasan, sepsis atau keduanya.¹³

2.3 Vitamin D

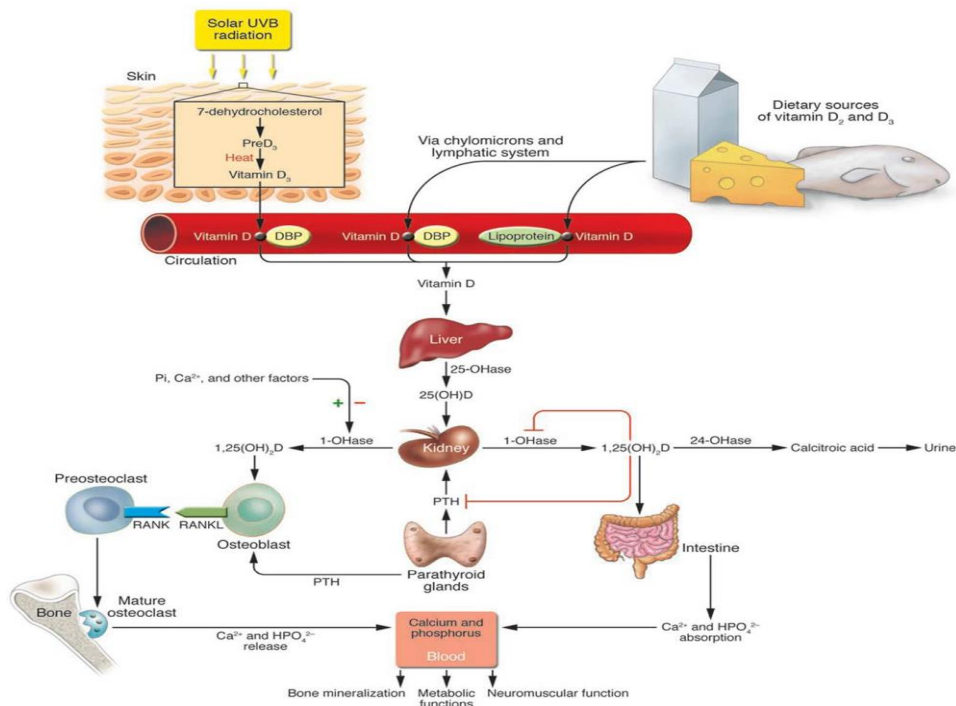
Vitamin D termasuk dalam kelompok *secosteroid* larut lemak yang berasal dari kolesterol. Karakteristik *secosteroid* adalah adanya ikatan yang rusak pada salah satu cincin steroidnya. Sampai hari ini telah ditemukan lebih dari 50 metabolit vitamin D dengan aktivitas biologi yang bervariasi. Dua jenis vitamin D adalah D3 (*cholecalciferol*) dan D2 (*ergocalciferol*), yang berbeda dalam hal struktur dari rantai sampingnya. Karakteristik vitamin D adalah aktivitas hormonalnya. Metabolit aktifnya disintesis di ginjal dan hati dan ditransportasikan melalui darah ke target organ dan jaringan, seperti epitel intestinal dan tulang. Penemuan aktivitas pleiotropik vitamin D pada sebagian besar sel dan jaringan tubuh dimulai dari survei epidemiologi yang menemukan bahwa terdapat hubungan antara kadar vitamin D yang rendah dengan peningkatan risiko berbagai macam penyakit seperti penyakit autoimun dan jantung, pembuluh darah, kanker diabetes dan juga penyakit infeksi.¹⁷

2.3.1 Metabolisme Vitamin D

Prekursor vitamin D terutama didapatkan dari 2 sumber, sintesis endogen dan makanan. Pada sintesis endogen, *cholecalciferol* (Vitamin D3) disintesis dari *7-dehydrocholesterol* di kulit pada saat terpapar sinar ultraviolet B dari sinar matahari. Vitamin D yang dari makanan sebagian besar didapatkan dalam bentuk vitamin D3 (sumber hewani) dan/atau sebagai *ergocalciferol* (vitamin D2),

prekursor utama didapatkan pada tumbuhan. Sumber utama vitamin D pada anak-anak dan dewasa adalah vitamin D₃ yang didapat dari sintesis endogen.^{6,17}

Protein yang bertugas membawa berbagai jenis vitamin D adalah *vitamin D binding protein* (DBP). DBP mempunyai afinitas dan kapasitas yang tinggi terhadap vitamin D, membawa 95-99% total 25-(OH)D, sebagian kecil lainnya dibawah oleh albumin dan lipoprotein melalui ikatan nonspesifik yang lemah. Vitamin D dari makanan maupun kulit dimetabolisme dihati menjadi 25(OH)D oleh enzim 25- hidroksilase dan akan tersedia sebagai cadangan di sirkulasi dengan waktu paruh 2-3 minggu. Di dalam darah, 25(OH)D terikat dengan DBP membentuk kompleks 25(OH)D-DBP. Proses metabolisme kedua terjadi di ginjal, dimana 25(OH)D mengalami hidroksilasi pada C-1, membentuk metabolit teraktif yaitu *1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol)*, dan juga pada C-24 membentuk metabolit inaktif yaitu *24,25-dihydroxyvitamin D (24-hydroxycalcidiol)*. *Calcitriol* terikat pada reseptor inti sel, vitamin D receptor (VDR), yang ada di ginjal, usus kecil, dan tulang. Di ginjal 1,25(OH)₂D menstimulasi reabsorpsi kalsium tubulus proksimal. Di usus kecil, 1,25(OH)₂D menstimulasi absorpsi kalsium dan fosfat. 1,25(OH)₂D dan hormon paratiroid memobilisasi kalsium dari jaringan tulang dengan cara menstimulasi osteoklas.¹⁷



Gambar 2. Metabolisme vitamin D³⁴

Penelitian baru-baru ini menemukan 1-hidroksilasi juga terjadi pada banyak jaringan ekstra ginjal termasuk tulang, plasenta, prostat, keratinosit, makrofag, limfosit T, sel epitel kolon, sel islet pankreas dan beberapa sel kanker (terasuk dari paru, prostat dan kulit) begitu juga dari sel medulla adrenal, kortek cerebrum dan cerebellum. Sepertinya 1,25(OH)₂D produksi jaringan ekstra renal bekerja secara lokal sebagai molekul sinyal *autocrine* atau *paracrine* dan tidak berkontribusi pada kadar 1,25(OH)₂D di sirkulasi. Selain itu, VDR ditemukan pada hampir semua jenis sel manusia, dari otak sampai tulang. Vitamin D mengontrol secara langsung maupun tidak langsung lebih dari 3000 gen yang berhubungan dengan regulasi kalsium dan metabolisme tulang, modulasi imunitas bawaan, pertumbuhan dan maturasi sel, regulasi produksi insulin dan renin, induksi apoptosis dan menghambat angiogenesis. Walaupun banyak penelitian observasional mendukung

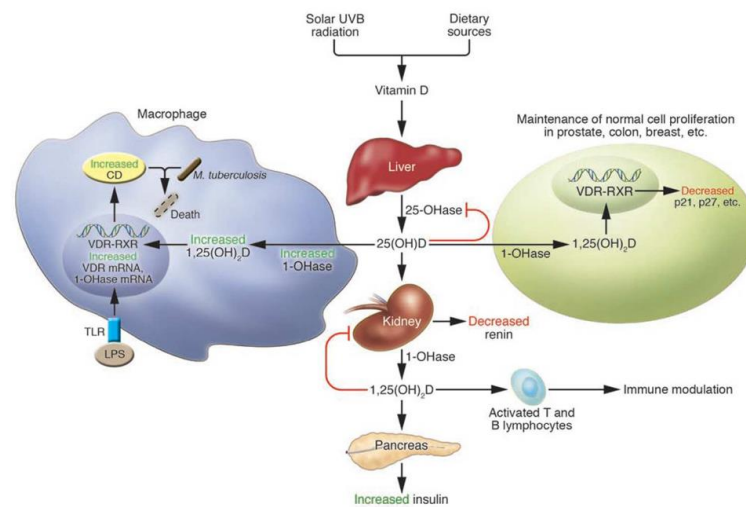
adanya hubungan yang kuat antara vitamin D dengan efek ekstra-skeletalnya, hubungan sebab akibat yang pasti antara rendahnya kadar vitamin D dengan berbagai penyakit belum dapat dibuktikan.¹⁷

Hemostasis vitamin D dikontrol oleh produksi 1,25(OH)₂D. Peningkatan 1,25(OH)₂D menyebabkan penurunan produksinya sendiri secara langsung maupun tidak langsung. 1,25(OH)₂D bekerja secara langsung dengan memberikan umpan balik negatif pada ekspresi 1-hidroksilase. 1,25(OH)₂D juga menurunkan sintesis hormon paratiroid. Hormon paratiroid bekerja dengan cara meningkatkan transkripsi 1-hidroksilase. Efek 1,25(OH)₂D pada hormon paratiroid merupakan mekanisme tidak langsung. Peningkatan kadar 1,25(OH)₂D juga meningkatkan ekspresi faktor *phosphaturic, fibroblast growth factor 23* (FGF23). FGF23 menekan ekspresi 1-hidroksilase di ginjal sehingga menekan produksi 1,25(OH)₂D secara tidak langsung. Selain itu, kalsium dan fosfat menurunkan aktivitas 1-hidroksilase.¹⁷

2.3.2 Peranan *Non Calcium* Vitamin D

Vitamin D telah lama di kenal perannya pada homeostasis kalsium dan fosfor, tetapi vitamin D juga memiliki peranan sebagai pro hormon pleiotropik dengan reseptornya vitamin D (VDR), yang tersebar di mana-mana. Fungsi lain vitamin D sebagai efektor imunomodulator, tidak hanya dapat meningkatkan respon imun bawaan setelah infeksi tetapi juga mengatur respon imun adaptif. Selain itu, vitamin D terkait dengan proliferasi sel, diferensiasi sel, apoptosis, dan adhesi antar sel. Beberapa studi melaporkan bahwa kekurangan vitamin D dapat menjadi etiologi dari berbagai penyakit, termasuk penyakit autoimun, penyakit

alergi, gangguan endokrin dan metabolisme, kanker, infeksi, dan gangguan kardiovaskular.^{2,4,6,7,8}



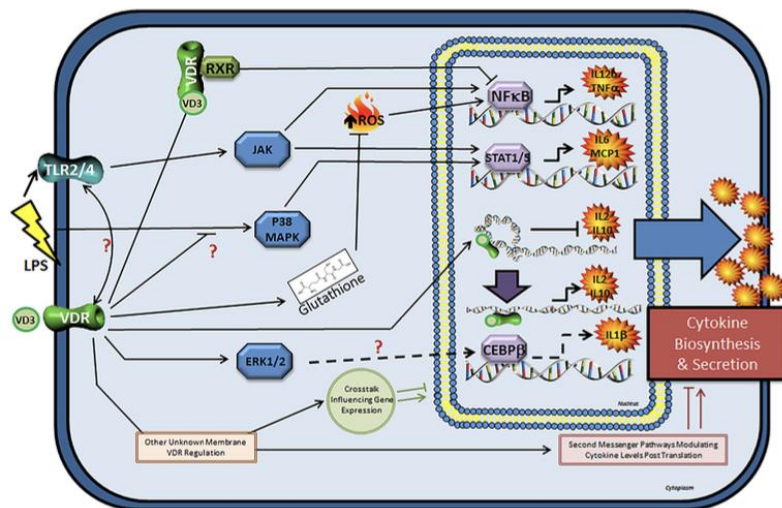
Gambar 3. Fungsi Non Calcium Vitamin D³⁴

2.3.3 Vitamin D dan Inflamasi

Inflamasi dipercaya sebagai karakteristik yang mendasari obesitas dan penyakit kronis DM tipe 2 serta penyakit kardiovaskuler. Faktanya inflamasi berkontribusi terhadap berbagai penyakit kronis lainnya. Inflamasi sistemik ditandai dengan peningkatan kadar biomarker inflamasi dalam aliran darah seperti *tumor necrosis faktor* α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-12. Status vitamin D yang tidak memadai secara umum banyak terjadi dibelahan dunia dan dikaitkan dengan obesitas dan penyakit kronis. Vitamin D dikatakan memiliki potensial efek kesehatan *non skeletal*, memberikan keseimbangan energi dan mengurangi inflamasi, namun temuan ini tidak konsisten dari beberapa studi cross-sectional dan

uji klinis pada manusia yang meneliti potensial hubungan status vitamin D dan marker inflamasi sistemik.²¹

Studi seluler menunjukkan bahwa vitamin D adalah kunci modulator fungsi imun dan inflamasi. Vitamin D memberikan efek pengaturan pada sel-sel sistem kekebalan adaptif dan bawaan. Bukti saat ini menunjukkan bahwa tingkat sirkulasi 25(OH)D mungkin penting untuk merespon anti inflamasi yang optimal oleh monosit manusia. Metabolit aktif vitamin D memiliki efek anti inflamasi pada profil inflamasi monosit, mengatur ekspresi dan produksi beberapa sitokin pro inflamasi termasuk TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IL-8.²¹



Gambar 4. Gambaran umum regulasi yang dimediasi VDR pada transkripsi, produksi, dan sekresi sitokin dalam sel imun²¹

2.3.4 Vitamin D dan PPOK

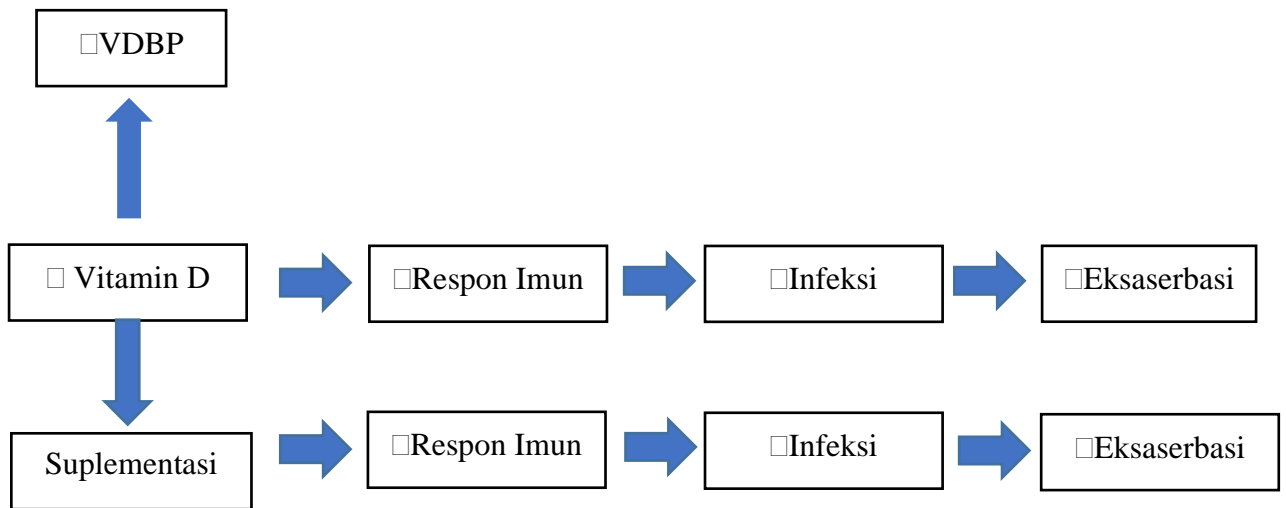
Vitamin D saat ini tidak hanya dikenal perannya dalam kesehatan tulang dan hemostatis kalsium tetapi banyak bukti yang menjelaskan manfaat vitamin D dalam hal pencegahan dan pemulihan berbagai macam penyakit, misalnya diketahui efeknya dalam sistem kekebalan tubuh dan kesehatan sistem pernafasan.

Vitamin D mampu menghambat respon inflamasi paru sekaligus meningkatkan mekanisme sistem imun bawaan terhadap patogen pernafasan dan didapatkan dalam beberapa penelitian defisiensi vitamin terbukti meningkatkan risiko infeksi pada saluran pernafasan.^{1,2,7}

Penelitian epidemiologis pada subyek sehat telah melaporkan hubungan yang kuat antara kadar serum vitamin D dan fungsi paru, sebagaimana dinilai pada volume ekspirasi paksa dalam 1 detik (FEV1) dan kapasitas vital paksa (FVC). Ini menunjukkan bahwa kadar vitamin D tidak hanya berkaitan pada penyakit PPOK, tetapi mungkin juga penting untuk kesehatan fungsi paru.^{2,4}

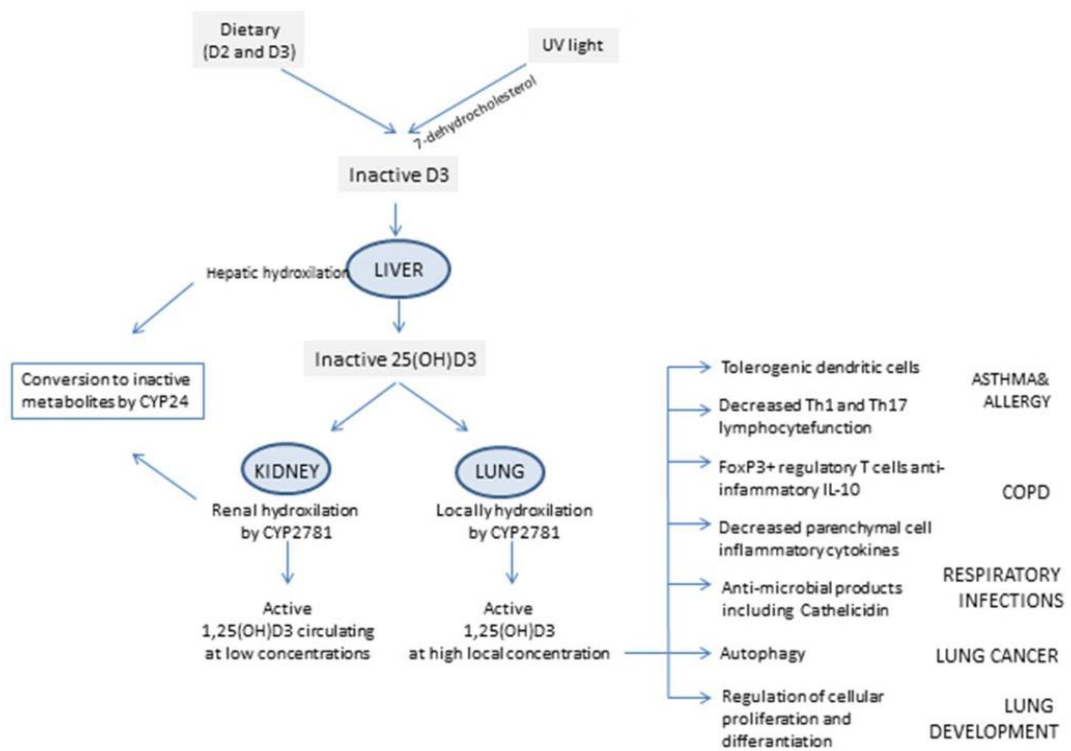
Forli et al melaporkan bahwa dalam sampel kecil pasien dengan PPOK lanjut menunggu transplantasi paru-paru, mayoritas menderita kekurangan vitamin D (25-OHD <20 ng / ml). Demikian pula > 50% dari populasi kohort PPOK dari 250 pasien menunjukkan kadar 25-OHD yang tidak mencukupi. Penelitian lain dari meta-analisis Zhu min et.al menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan kontrol, kadar vitamin D serum cenderung lebih rendah pada pasien dengan PPOK dan mengaitkan kekurangan vitamin dengan peningkatan risiko PPOK dan PPOK berat. Hasilnya memberikan pemahaman yang lebih baik tentang peran vitamin D dalam perkembangan dan perjalanan PPOK.¹ Hubungan antara vitamin D dan eksaserbasi PPOK juga dikaitkan dimana kadar vitamin D yang rendah dikaitkan dengan penurunan respon imun dan akibatnya meningkatkan resiko terjadinya infeksi, dimana eksaserbasi PPOK sering dipicu oleh infeksi virus atau bakteri. Beberapa uji klinis telah menunjukkan bahwa suplementasi mengurangi risiko eksaserbasi pada pasien PPOK dengan kadar vitamin D yang rendah dimana vitamin D

berfungsi meningkatkan imunitas bawaan dengan meningkatkan peptida antimikroba..^{3,6,7}



Gambar 5. Hubungan antara Vitamin D dan eksaserbasi PPOK.⁷

Salah satu komplikasi sistemik yang disebabkan oleh PPOK adalah kelemahan otot dan hal ini meningkatkan risiko kematian, vitamin D berperan dalam mempengaruhi fungsi otot rangka melalui mekanisme VDR yang berada pada jaringan ini, berkurangnya vitamin D akan mengakibatkan kelemahan otot. Telah dilaporkan bahwa polimorfisme dalam VDR dapat mempengaruhi kelemahan otot pada individu yang sehat dan pasien dengan PPOK, hal ini menunjukkan bahwa VDR memiliki pengaruh yang signifikan pada salah satu komplikasi yang berat pada PPOK oleh sebab itu terdapat manfaat yang lebih besar dari vitamin D untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan PPOK.²⁴



Gambar 6. Salah satu Efek Vitamin D pada Kesehatan Paru ³⁴

2.4 Interleukin 8 (IL-8)

Sitokin merupakan mediator inflamasi yang berhubungan dengan patogenesis berbagai macam penyakit inflamasi, sitokin ini digunakan secara klinis sebagai penanda diagnostik yang bersifat *non invasif* serta prognosis penyakit dan memantau respon pengobatan, interleukin-8 (IL-8) merupakan anggota *subfamily* kemokin CXC yang diproduksi oleh berbagai sel, seperti monosit, makrofag, neutrofil, limfosit, sel endothelial dan epitel setelah dirangsang oleh IL-1-a, IL-1-b, IL-17, TNF-a, atau TLRs. Reseptor untuk IL-8 adalah CXCR1 (IL-8RA) dan CXCR2 (IL-8RB). Interleukin-8 merupakan salah satu mediator utama terhadap respon inflamasi. Fungsi utama IL-8 adalah aktivasi dan perekrutan neutrofil ke tempat infeksi atau cedera untuk memfagosit antigen.²⁷

Selain neutrofil, IL-8 juga menarik sel NK, sel T, dan basofil. Dengan adanya IL-3, IL-8 mengaktifkan basofil untuk melepaskan leukotrien dan histamin. Dengan demikian, IL-8 memainkan peran penting dalam kekebalan bawaan serta memberikan garis pertahanan pertama melawan patogen. Selain fungsi kemokinnya, IL-8 juga merangsang pelepasan sel progenitor hematopoietik dari sumsum tulang ke dalam darah perifer.²⁷

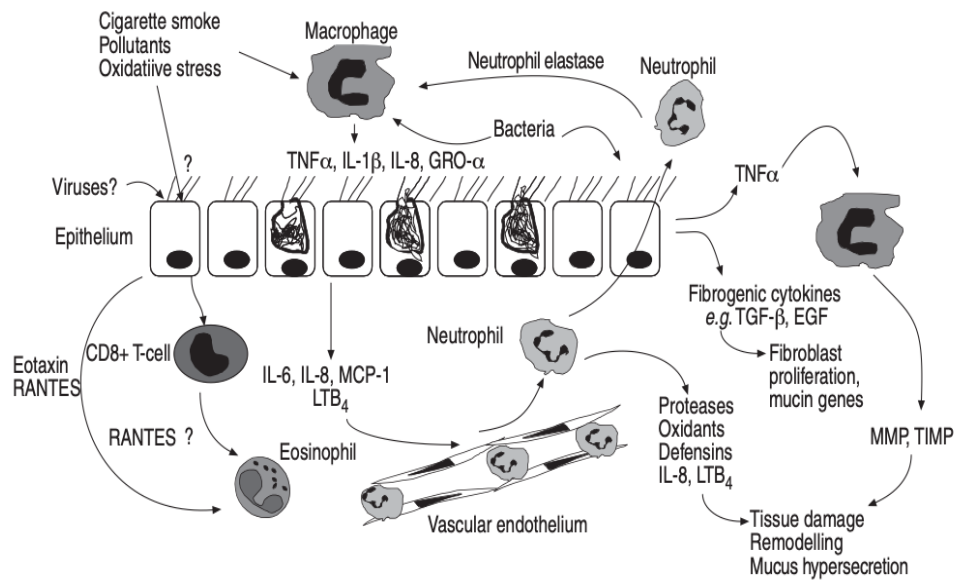
2.4.1 Interleukin -8 (IL-8) dan PPOK

Peningkatan konsentrasi IL-8 ditemukan pada penyakit inflamasi, seperti psoriasis, RA, infeksi virus pernapasan syncytial, atau penyakit paru obstruktif kronik. Interleukin-8 dibuat dan dikeluarkan oleh sel epitel bronkus, monosit, makrofag dan netrofil. Asap rokok merupakan sumber rangsangan yang kuat terhadap dilepaskannya IL-8 dari sel epitel melalui induksi dari faktor transkripsi nuclear factor kappa Beta (NF-kB).^{28,31}

Kadar IL-8 meningkat tajam pada pasien PPOK dan berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit. Kemampuan IL-8 untuk merekrut dan mengaktifkan leukosit merupakan bagian penting dari inisiasi respon inflamasi terhadap agen asing dan telah dikaitkan dengan berbagai penyakit peradangan saluran napas, termasuk PPOK.^{31,45}

Respon inflamasi pada saluran napas pasien PPOK ditandai dengan adanya peningkatan produksi berbagai sitokin dan kemokin, diantaranya adalah IL-8. Selanjutnya, IL-8, bersama dengan IL-1b dan TNF-a, diketahui dilepaskan oleh sel epitel setelah terjadi paparan asap rokok.³²

Inflamasi kronik PPOK ditandai dengan akumulasi netrofil, makrofag, sel-B, limfoid dan cluster of differentiation 8+ T-cells (sel T CD8+) khususnya di saluran napas kecil dan tingkat inflamasi meningkat sejalan dengan beratnya penyakit. Proses inflamasi sistemik pada PPOK dapat dibuktikan dari peningkatan level sitokin IL-6, IL-8, TNF- α , dan CRP. Penghitungan level IL-8, level TNF- α



Gambar 7. Interaksi sel dan sitokin pada inflamasi PPOK