

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kajian Teori

1. Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Penyakit paru obstruktif kronik adalah suatu penyakit dengan karakteristik keluhan respiratorik persisten dan hambatan aliran udara akibat abnormalitas saluran napas dan atau alveolar, umumnya disebabkan paparan signifikan partikel atau gas berbahaya (GOLD, 2017).

Penyakit paru obstruksi kronik terdiri dari emfisema, bronkitis kronis dan penyempitan saluran napas kecil. Secara anatomis terjadi kerusakan dan pelebaran alveoli yang disebut emfisema. Batuk dan dahak yang kronis secara klinis disebut sebagai bronkitis kronis. Disebut sebagai PPOK apabila terdapat obstruksi saluran napas. Hambatan aliran udara pada PPOK disebabkan gabungan penyakit saluran napas kecil yaitu bronkiolitis obstruktif dan destruksi parenkim yaitu emfisema yang bervariasi pada tiap individu. Inflamasi kronik dapat menyebabkan perubahan struktur dan mempersempit saluran napas kecil. Proses inflamasi merusak parenkim paru sehingga hubungan alveoli ke saluran napas kecil hilang dan menurunkan elastisitas rekoil paru, menyebabkan hilangnya kemampuan saluran napas terbuka maksimal saat ekspirasi. Faktor risiko utama terjadinya PPOK adalah asap rokok (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia/PDPI, 2016). Faktor risiko PPOK adalah :

a. Genetik.

b. Paparan partikel:

- i. Asap rokok (rata-rata merokok sebanyak 10 bungkus pertahun, 50% perokok menderita PPOK).
- ii. Polusi udara dalam ruangan berasal dari pemanasan dan memasak menggunakan bahan bakar *biomass* di rumah dengan ventilasi buruk (minimal 25 tahun paparan).
- iii. Debu di tempat kerja berupa debu organik dan inorganik (sebanyak 15% dari populasi Amerika yang terpapar debu di tempat kerja akan menderita PPOK)
- iv. Polusi udara di luar ruangan

c. Penurunan volume paru akibat:

- i. Gangguan tumbuh kembang paru.
- ii. Tuberkulosis (TB) paru sebelumnya (28-68% kasus bekas TB yang telah mendapatkan pengobatan sebelumnya memiliki risiko menderita PPOK sebanyak 2,9-6,6 kali).
- iii. Riwayat mengalami infeksi saluran napas berulang saat usia anak-anak (memiliki risiko 2-3 kali menderita PPOK)
- iv. Asupan nutrisi yang buruk.

d. Usia tua (obstruksi fisiologis).

e. Status sosioekonomi yang rendah (Brashier *and* Kodgule, 2012).

Mekanisme dan diagnosis terjadinya PPOK:

a. Patogenesis Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Patogenesis PPOK dikaitkan dengan proses perubahan yang kompleks pada struktur jaringan di saluran napas baik besar atau kecil, parenkim, dan pembuluh darah paru. Paparan asap rokok menyebabkan sejumlah mekanisme terlibat dalam patogenesis PPOK (GOLD, 2017).

Perubahan patologi pada PPOK mencakup saluran nafas yang besar dan kecil bahkan unit respiratori terminal. Terdapat 2 kondisi PPOK yang menjadi dasar patologi yaitu bronkitis kronis dengan hipersekresi mukus dan emfisema paru yang ditandai dengan pembesaran permanen dari ruang udara yang ada, mulai dari distal bronkiolus terminalis, diikuti destruksi dinding, tanpa fibrosis yang nyata. Penyempitan saluran nafas tampak pada saluran nafas yang besar dan kecil yang disebabkan oleh perubahan konstituen normal saluran nafas terhadap respon inflamasi yang persisten (GOLD, 2017).

Epitel saluran nafas yang dibentuk oleh sel skuamous akan mengalami metaplasia, sel-sel silia mengalami atropi dan kelenjar mukus menjadi hipertropi. Proses ini akan direspon dengan terjadinya remodeling saluran nafas tersebut, hanya saja proses remodeling ini justru akan merangsang dan mempertahankan inflamasi yang terjadi dengan sel limfosit T *Cluster of differentiation* (CD) 8 dan limfosit B menginfiltrasi lesi tersebut. Saluran nafas kecil akan memberikan beragam lesi penyempitan pada saluran nafas, termasuk hiperplasia sel goblet, infiltrasi sel-sel radang pada mukosa dan submukosa, serta peningkatan otot polos. Emfisema paru yang dimulai dengan peningkatan

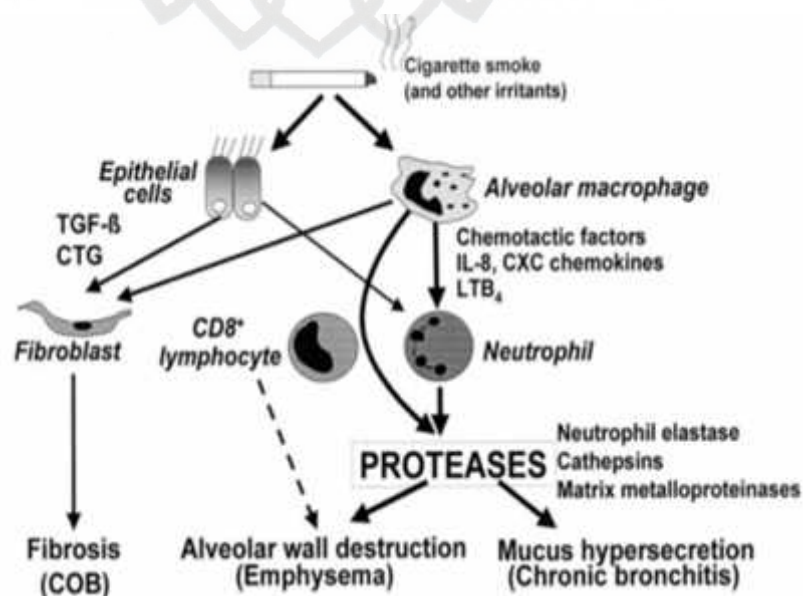
jumlah alveolar dan septal dari alveolus yang rusak, dibagi atas emfisema sentrisinar (sentrilobular), emfisema panasinar (panlobular) dan emfisema periasinar (perilobular) yang sering dibahas dan skar emfisema atau ireguler dan emfisema dengan *bulla* yang agak jarang dibahas. Pola kerusakan saluran nafas pada emfisema ini menyebabkan terjadinya pembesaran rongga udara pada permukaan saluran nafas yang kemudian menjadikan paru-paru menjadi terfiksasi pada saat proses inflamasi (Chung *and* Adcock, 2008; Morissette *et al.*, 2009).

Inflamasi saluran napas sering terjadi pada PPOK merupakan modifikasi respons inflamasi saluran napas terhadap iritasi kronik yaitu asap rokok. Mekanisme modifikasi respons inflamasi terhadap iritasi kronik belum dipahami secara pasti tetapi faktor genetik dapat mempengaruhi hal tersebut. Stres oksidatif dan proteinase berlebihan meningkatkan inflamasi paru dan menyebabkan perubahan patologi pada PPOK (GOLD, 2017). Sel inflamasi pada PPOK meliputi :

- i. Neutrofil: meningkat pada sputum perokok tanpa PPOK. Meningkat lebih besar dan berkaitan dengan keparahan penyakit. Sejumlah netrofil terlihat di jaringan meningkat pada hipersekresi mukus dan pelepasan protease.
- ii. Makrofag: berasal dari monosit sangat meningkat pada lumen saluran napas, parenkim paru dan cairan BAL. Meningkatkan mediator inflamasi dan protease pasien PPOK akibat respon terhadap rokok.

- iii. Limfosit T: CD4 dan CD8 meningkat pada dinding saluran napas dan parenkim paru dengan rasio CD8 lebih meningkat. Sel T CD8 dan sel *T-helper* (Th)1 mensekresi interferon- γ (IFN- γ) dan mengekspresikan *CXC chemokin receptor ligand 3* (CXCR3). Sel CD8 sitotoksik terhadap sel alveolar menyebabkan destruksi.
- iv. Limfosit B: meningkat pada saluran napas perifer dan folikel limfoid sebagai respon kolonisasi kronik dan infeksi saluran napas.
- v. Eosinofil: meningkat pada sputum dan dinding saluran napas saat eksaserbasi.
- vi. Sel epitel: teraktivasi oleh asap rokok untuk memproduksi mediator inflamasi (PDPI, 2016).

Mekanisme inflamasi pada PPOK dapat dilihat pada Gambar 1 dibawah ini.



Gambar 1. Mekanisme inflamasi pada PPOK (Barnes dan Cosio, 2006)

Sel inflamasi pada PPOK ditandai dengan pola inflamasi tertentu yang melibatkan neutrofil, makrofag, dan limfosit. Neutrofil, makrofag, dan limfosit melepaskan mediator inflamasi dan berinteraksi dengan sel-sel struktural saluran napas dan parenkim paru. Mediator inflamasi meningkat pada pasien PPOK. Mediator inflamasi menarik sel inflamasi dari sirkulasi (faktor kemotaktik), memperkuat proses inflamasi (sitokin proinflamasi) dan menginduksi perubahan struktur (PDPI, 2016).

Mediator inflamasi pada PPOK:

i. Faktor kemotaktik:

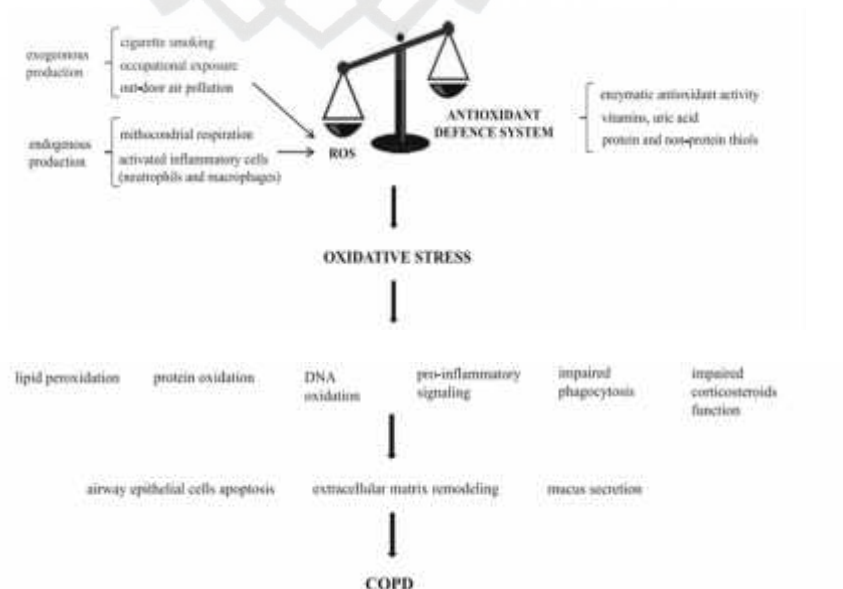
- Mediator lipid: *leukotriene* B₄ (LTB₄) akan menarik neutrofil dan limfosit T.
- Kemokin: IL-8 menarik neutrofil dan monosit.

ii. Sitokin proinflamasi: TNF- α , IL-1 β dan IL-6 meningkatkan proses inflamasi dan mempengaruhi efek sistemik karena PPOK.

iii. *Growth factors*: *transforming growth factor beta* (TGF)- β menginduksi fibrosis saluran napas kecil (PDPI, 2016).

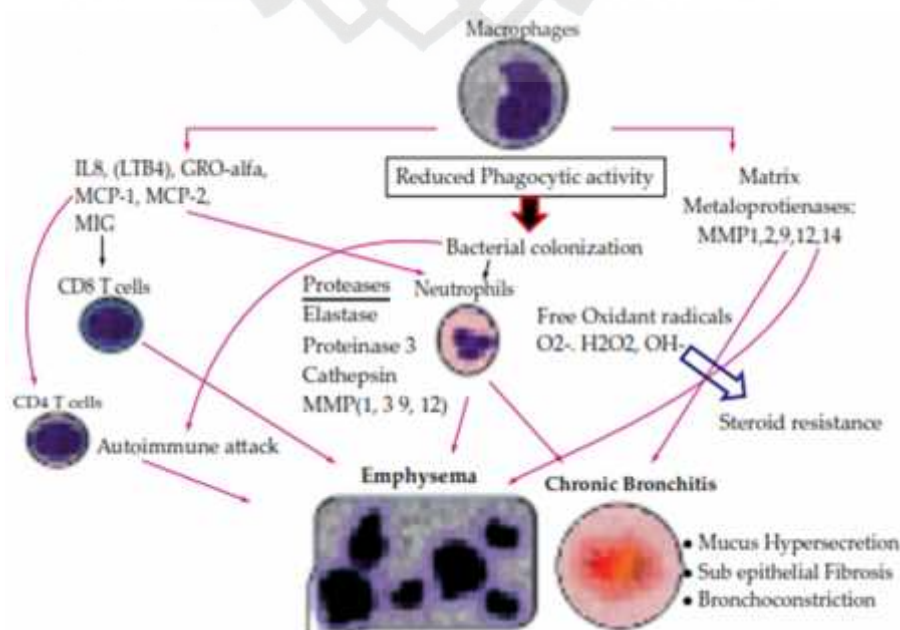
Stres oksidatif berperan penting pada PPOK. *Biomarker* stres oksidatif meningkat pada udara ekspirasi, sputum, dan sirkulasi sistemik pasien PPOK. *Biomarker* stres oksidatif yaitu peroksida hidrogen dan 8-isoprostan makin meningkat pada PPOK eksaserbasi akut. Efek stres oksidatif pada paru yaitu aktivasi sitokin proinflamasi, inaktivasi antiprotease, stimulasi sekresi mukus, dan stimulasi peningkatan eksudasi plasma dengan mediator peroksinitrit. Peroksinitrit terbentuk dari

interaksi superoksida dan *nitric oxide* (NO). *Reactive oxygen species* (ROS) dapat ditimbulkan oleh asap rokok, partikel inhalasi lain, dan pelepasan sel inflamasi teraktivasi yaitu makrofag dan neutrofil menyebabkan penurunan anti protease yaitu *alpha* 1-antitripsin (α 1-AT) dan *secretory leukoprotease inhibitor* (SLPI), aktivasi NF κ B, dan TNF- α sehingga menimbulkan efek langsung pada fungsi saluran napas. Aktivasi NF κ B meningkatkan sekresi sitokin *chemokine ligand* (CXCL) 8. *Tumor necrosis factor alpha* dapat meningkatkan produksi isoprostan. Penurunan antioksidan endogen didapatkan pada pasien PPOK akibat penurunan faktor transkripsi yang mengatur berbagai gen antioksidan (Kirkham and Rahman, 2006). Peran penting dari stres oksidatif pada PPOK ditunjukkan pada Gambar 2 di bawah ini (Zinellu *et al.*, 2016).



Gambar 2. Peran stres oksidatif pada PPOK (Zinellu *et al.*, 2016)

Interleukin-2 bersifat autokrin pada sel T CD4 Th-1. Peningkatan IL-1 β dan IFN- γ menyebabkan peningkatan mobilisasi dan aktivasi makrofag alveolar. Peningkatan IL-8 sebagai *neutrofil chemotactic factor* (NCF) mengaktivasi sekresi neutrofil elastase dapat mengakibatkan peningkatan pada enzim proteolitik *matrix metalloproteinase* (MMP) 9. *Matrix metalloproteinase* 9 menyebabkan terjadinya degradasi elastin dan emfisema. Neutrofil mengeluarkan elastase dan proteinase 3 yang merupakan mediator poten untuk merangsang kelenjar memproduksi mukus sehingga terlibat dalam hipersekresi mukus yang kronik. Sel epitel dan makrofag alveolar melepaskan TGF- β menstimulasi proliferasi fibroblas dan akan menyebabkan terjadinya fibrosis saluran napas. Patogenesis PPOK dapat dilihat pada Gambar 3 (Brashier dan Rahul 2012).



Gambar 3. Patogenesis PPOK (Brashier dan Rahul, 2012)

b. Diagnosis Penyakit Paru Obstruksi Kronik

Diagnosis PPOK dipertimbangkan pada pasien usia di atas 40 tahun dengan keluhan sesak napas, batuk kronik atau produksi sputum dan riwayat paparan terhadap faktor risiko PPOK. Pemeriksaan fisik untuk awal diagnosis PPOK umumnya tidak ditemukan kelainan. Kelainan pada pemeriksaan fisik PPOK ditemukan saat hambatan aliran udara paru muncul secara signifikan. Spirometri dapat dengan akurat digunakan untuk mendiagnosis PPOK dan menilai derajat obstruksi saluran napas. Spirometri menjadi *gold standard* untuk mendiagnosis PPOK. Pada pengukuran spirometri pasien PPOK, didapatkan penurunan VEP1 dan penurunan kapasitas vital paksa (KVP). Konfirmasi hambatan aliran udara persisten pada PPOK didasarkan nilai VEP1/KVP paska bronkodilator $< 0,70$ (PDPI, 2016). Derajat klasifikasi untuk pasien PPOK dapat dilihat pada Tabel 2 berikut ini.

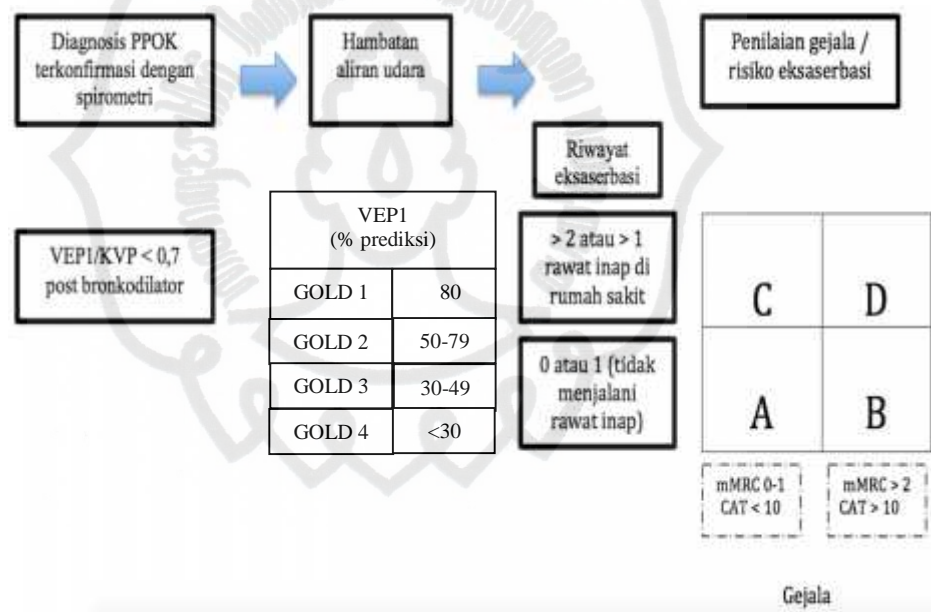
Tabel 2. Klasifikasi PPOK

Derajat	Faal Paru
Normal	Normal
Derajat I	VEP/KVP < 70 %
PPOK ringan	VEP 80 % Prediksi
Derajat II	VEP ₁ /KVP < 70 %
PPOK sedang	50 % VEP ₁ < 80 % prediksi
Derajat III	VEP ₁ /KVP < 70 %
PPOK berat	30 % VEP ₁ < 50 % prediksi
Derajat IV	VEP ₁ /KVP < 70 %
PPOK sangat berat	VEP ₁ < 30 % prediksi

Keterangan: PPOK: Penyakit Paru Obstruksi Kronik; VEP: Volume Ekspirasi Paksa; KVP: Kapasitas Vital Paksa (GOLD, 2017)

Pasien PPOK dibagi 4 kelompok yaitu A, B, C dan D. Grup A: *low risk less symptoms*, grup B: *low risk more symptoms*, grup C: *high risk less*

symptoms dan grup D: *high risk more symptoms*. Penilaian PPOK dilakukan dengan mempertimbangkan riwayat penyakit sekarang, keparahan nilai spirometri, risiko eksaserbasi dan komorbid. Kombinasi penilaian pasien PPOK berdasar pada penilaian gejala, sesak napas, klasifikasi pada hambatan aliran udara dan riwayat eksaserbasi (GOLD, 2017). Kombinasi penilaian PPOK ditunjukkan pada Gambar 4.



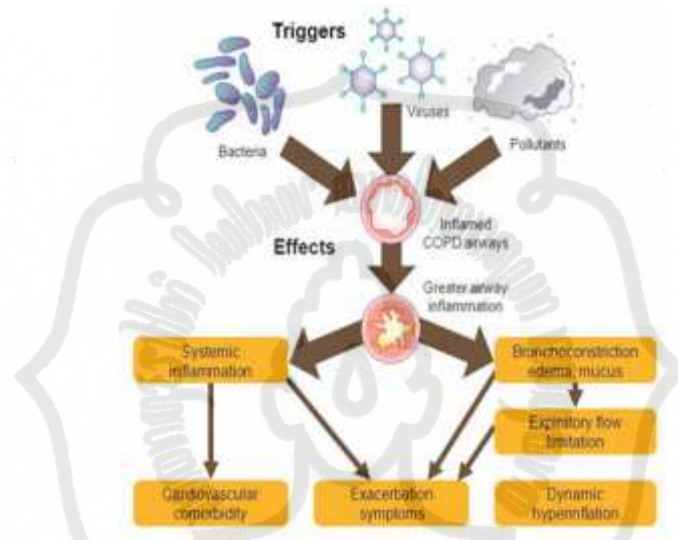
Gambar 4. Kombinasi penilaian PPOK (GOLD, 2017)

Keterangan: PPOK: Penyakit Paru Obstruksi Kronik; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; VEP: Volume Ekspirasi Paksa; KVP: Kapasitas Vital Paksa; mMRC: *modified Medical Research Council* ; CAT: *COPD Assessment test*

2. Penyakit Paru Obstruksi Kronik Eksaserbasi Akut

Definisi PPOK eksaserbasi akut adalah PPOK disertai dengan keadaan akut berupa perburukan gejala respiratorik pasien yang melebihi

variasi dari hari ke hari dan membutuhkan perubahan pengobatan, dapat disebabkan berbagai faktor terutama oleh karena infeksi saluran napas atas karena virus dan infeksi trakeobronkial. Pencetus PPOK eksaserbasi akut ditunjukkan pada gambar 5 (PDPI, 2016).



Gambar 5. Penyebab PPOK eksaserbasi akut (Tzortzaki, 2010)

Dasar diagnosis PPOK eksaserbasi akut yaitu perubahan akut gejala klinis PPOK yaitu sesak napas, batuk dan produksi sputum yang melebihi keadaan normal sehari-hari. Kriteria PPOK eksaserbasi akut menurut Anthonisen dibagi menjadi tiga yaitu tipe I, tipe II, dan tipe III. Tipe I yaitu PPOK eksaserbasi akut dengan 3 gejala eksaserbasi, tipe II yaitu PPOK eksaserbasi akut dengan 2 gejala eksaserbasi, tipe III yaitu PPOK eksaserbasi akut dengan 1 gejala eksaserbasi ditambah infeksi saluran napas atas lebih 5 hari, demam tanpa sebab lain, peningkatan batuk, peningkatan *wheezing* atau peningkatan frekuensi pernapasan $>20\%$ dari nilai dasar atau frekuensi nadi $> 20\%$ dari nilai dasar. Diagnosis PPOK eksaserbasi akut

ditegakkan berdasarkan riwayat penyakit pasien, gejala klinis, dan pemeriksaan laboratorium (GOLD, 2017).

Inflamasi saluran napas pada PPOK mengubah struktur dan fungsi saluran napas melalui empat mekanisme yaitu penebalan dinding bronkus, peningkatan tonus otot polos bronkus, hipersekresi mukus, dan hilangnya elastisitas alveoli. Mekanisme perubahan struktur dan fungsi saluran napas pada PPOK dipicu oleh ketidakseimbangan protease antiprotease sehingga menurunkan efek kortikosteroid pada inflamasi seluler dan kadar sitokin pada saluran napas pasien PPOK (Oliveira *et al.*, 2016).

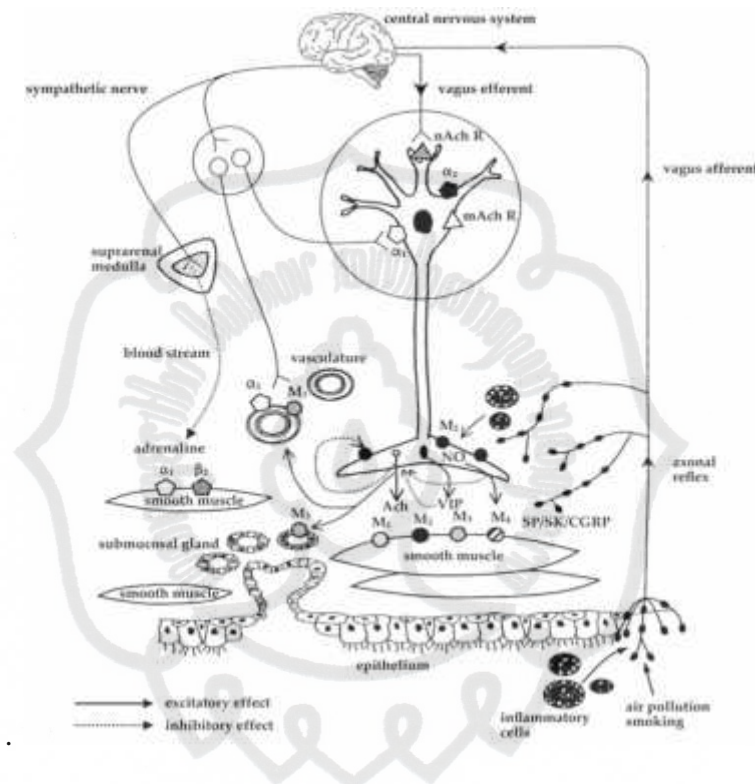
Mekanisme neurohormonal saluran nafas pada sistem pengaturan neural saluran napas merupakan suatu sistem kompleks yang melibatkan sistem parasimpatis atau kolinergik, simpatis atau adrenergik, neuropeptida yang dilepaskan oleh saraf otonom yang bersifat motorik dan sensorik. Sistem saraf otonom saluran napas mengatur tonus, diameter otot polos, aliran darah, sekresi mukus, proses inflamasi, dan pertahanan tubuh. Tiga macam saraf otonom saluran napas yang mempunyai pengaruh fisiologis dan farmakologis yaitu saraf parasimpatis, saraf simpatis, dan saraf aferen bersifat sensoris (Soetedjo dan Margono, 2011).

Tiga macam saraf eferen mengatur tonus otot polos saluran napas. Mekanisme kolinergik menyebabkan pelepasan *acetylcholine* (Ach) yang bekerja pada reseptor muskarinik sehingga dapat terjadi bronkokonstriksi. Mekanisme adrenergik menyebabkan terjadinya pelepasan *norepinephrine* (NE) dan *epinephrine* (E) yang bekerja secara berurutan pada adrenoseptor

alfa dan beta sehingga terjadi bronkokonstriksi dan bronkodilatasi. Mekanisme non adrenergik non kolinergik menyebabkan pelepasan *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP), NO, dan merangsang *excitatory non adrenergic non cholinergic* (e-NANC) sehingga terjadi bronkokonstriksi melalui pelepasan takikinin dari saraf sensorik. Takikinin saluran napas yaitu substansi P, neurokinin, CGRP. Sistem saraf kolinergik merupakan mekanisme neural yang utama bersifat bronkokonstriktor dan menjadi faktor utama mengecilnya diameter saluran napas (Palatano *et al.*, 2014).

Mekanisme pengaturan neural dimulai dari serabut eferen kolinergik yang berasal dari nukleus ambigu medula oblongata dan berjalan turun sepanjang nervus vagus serta membentuk sinaps pada ganglion parasimpatis di dalam dinding saluran napas. Serabut-serabut pendek *post* ganglion berjalan dari ganglion menuju otot polos saluran napas dan kelenjar submukosa. Pemberian stimulus pada serat eferen nervus vagus dapat menyebabkan pelepasan Ach dari ujung-ujung saraf *post* ganglion sehingga mengaktifkan reseptor muskarinik kolinergik otot polos saluran napas dan mengaktivasi guanil siklase untuk meningkatkan konsentrasi *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) didalam sel. Tiga tipe reseptor muskarinik saluran napas yaitu M1, M2, dan M3. Reseptor M1, M2, dan M3 banyak terdapat di otot polos saluran napas terutama pada saluran napas proksimal dan kelenjar submukosa (Yamakage *and* Iwasaki, 2008).

Mekanisme pengaturan neurohormonal saluran napas ditunjukkan pada Gambar 6.

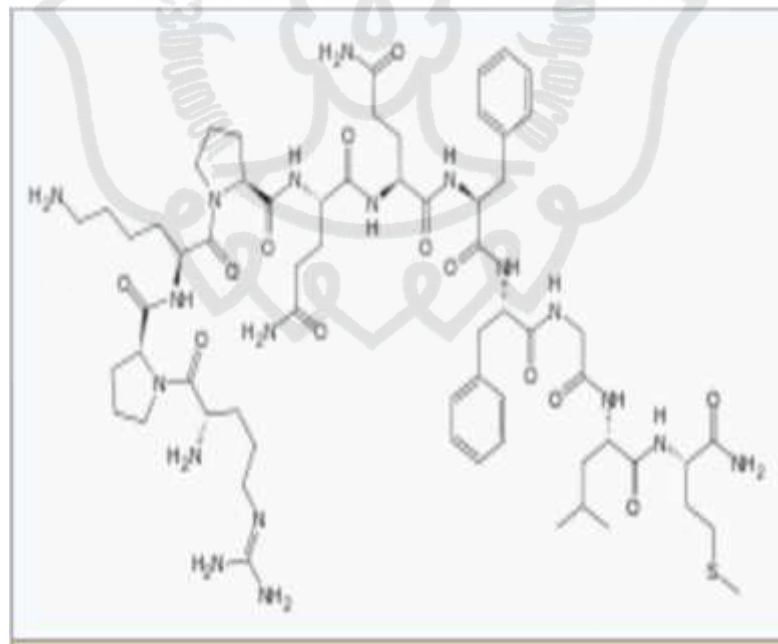


Gambar 6. Mekanisme pengaturan neurohormonal saluran napas (Yamakage and Iwasaki, 2008)

Infeksi dan polutan merangsang nervus eferen diteruskan ke nervus vagus lalu ke nervus aferen. Nervus aferen mengeluarkan Ach dan substansi P. *Acetylcholine* berikatan dengan reseptor M3 merangsang influks kalsium ke dalam sel otot polos saluran nafas dan merangsang retikulum sarkoma mengeluarkan kalsium. Ion kalsium berikatan dengan *calmodulin* mengaktivasi *myosin light chain (MLC) kinase*. *Myosin light chain kinase* memodulasi ikatan dengan serabut aktin sehingga terjadi kontraksi otot polos saluran nafas menyebabkan bronkokonstriksi (Palatano *et al.*, 2014).

3. Substansi P

Substansi P berasal dari kata *powder* atau bubuk mempunyai berat molekul 1348 Dalton. Awal penemuan substansi P oleh Euler dan Gaddum tahun 1931 di Austria dari ekstraksi jaringan otak dan usus kelinci. Substansi P mempunyai reseptor yaitu *neurokinin type 1* (NK1). Susunan molekul kimia substansi P adalah Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-MetNH₂. Gambar struktur substansi P dapat dilihat pada Gambar 7 berikut ini (O'Connor *et al.*, 2004).



Gambar 7. Struktur Substansi P (O'Connor *et al.*, 2004)

Substansi P diproduksi oleh prekursor polipeptid pada ribosom setelah pembelahan diferensial pada gen prekursor tunggal yang dikode oleh preprotakikinin A. Distribusi substansi P banyak ditemukan pada susunan

saraf pusat (SSP) dan neuron sensor primer. Substansi P meningkat pada keadaan inflamasi dan nyeri. Substansi P mempunyai efek proinflamasi pada sistem imun, sel epitel dan berperan pada penyakit inflamasi saluran nafas, gastrointestinal, dan sistem muskuloskeletal. Substansi P dapat menginduksi pengeluaran TNF- dengan menginduksi NFκ melalui jalur *phosphoinositide 3 kinase* (PI-3K) dan *mitogen activated protein kinase* (MAPK) di *mast* sel. Zat yang memicu pelepasan neuropeptida dari saraf sensoris paru yaitu alergen, histamin, prostaglandin, dan leukotriene (O'Connor *et al.*, 2004).

Substansi P merupakan neuropeptida sensoris yang paling besar yang ada pada paru-paru manusia. Substansi P terdapat pada ganglia aferen dan syaraf sensorik yang tidak bermielin (serabut C) pada jalan nafas dan aktivitasnya terjadi melalui reseptor spesifik peptida terkait. Neurokinin A juga terdapat pada paru-paru dan mungkin lokasinya sama dengan substansi P. Ada bukti bahwa takikinin terutama substansi P dan neurokinin A berfungsi sebagai neurotransmiter pada syaraf NANC. Substansi P dapat menyebabkan kontraksi otot polos saluran nafas dan ekskresi mukus. Substansi P merangsang degranulasi sel *mast* dan merangsang kemotaksi mononuklear sel sebagai respon terhadap berbagai iritasi yang terinhalasi. Substansi P menimbulkan beberapa perubahan lokal pada jalan nafas termasuk gangguan sistem aliran darah dan peningkatan permeabilitas mikrovaskular dan bronkokonstriksi. Respon ini disebut sebagai inflamasi neurogenik (Yamakage, 2008).

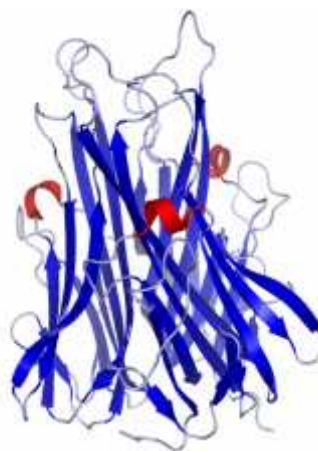
Calcitonin gene related peptide merupakan neuropeptida sensorik lainnya yang sering ada bersama substansi P. *Calcitonin gene related peptide* menyebabkan kontraksi otot polos bronkus. Namun efek yang lebih penting adalah dalam pengaturan aliran darah, dapat menyebabkan vasodilator yang memperberat edema yang dihasilkan substansi P sehingga CGRP turut berpartisipasi dalam inflamasi neurogenik. Paparan asap rokok dan zat beracun lain mengakibatkan proses inflamasi yang dapat merangsang mekanisme neurogenik sehingga menyebabkan saraf sensorik saluran napas melepaskan takikinin yang merupakan neuropeptida saluran napas yaitu substansi P, neurokinin, dan CGRP dilepas melalui refleksi akson. Substansi P adalah neuropeptida saluran napas yang berfungsi sebagai neurotransmitter dan neuromodulator serta merupakan mediator nyeri neurogenik dan inflamasi. Substansi P menginduksi pelepasan histamin dari sel *mast*, merangsang sekresi sitokin yaitu IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF- α , faktor kemotaktik serta menyebabkan kebocoran mikrovaskuler dan sekresi mukus. Substansi P meningkat pada inflamasi dan nyeri (O'Connor *et al.*, 2004).

Neuropeptida saluran napas menyebabkan peningkatan respon inflamasi saluran napas. Kebocoran mikrovaskuler akibat substansi P menyebabkan terjadinya edema saluran napas sehingga mengakibatkan hipereaktivitas bronkus dan bronkokonstriksi. Penebalan pada submukosa meningkatkan resistensi dan kontraksi otot polos saluran napas pada PPOK eksaserbasi akut (Wisnuwardhani, 2013).

Waktu paruh substansi P berkisar 10-20 menit, diekskresi oleh ginjal. Kadar substansi P dapat meningkat pada *carcinoid syndrome* dan menurun pada *Hirschprung's disease* (Mashaghi *et al.*, 2016). Kadar substansi P diperiksa dengan menggunakan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan *limit of detection* 31,5 pg/ml (R and D system, 2016).

4. *Tumor necrosis factor alpha*

Tumor necrosis factor alpha adalah sitokin pleotropik dengan berat molekul 17 KDa. *Tumor necrosis faktor alpha* merupakan sitokin utama pada respon inflamasi akut terhadap bakteri gram negatif dan mikroba lainnya. Infeksi berat dapat memicu produksi TNF dalam jumlah besar yang dapat menimbulkan reaksi sistemik. *Tumor necrosis factor alpha* dibedakan atas TNF- α , TNF- β dan TNF- γ . Sumber utama TNF- α adalah makrofag dan sel T yang diaktifkan antigen (Bratawidjaya dan Rengganis, 2012). Gambar struktur TNF- α dapat dilihat pada Gambar 8 di bawah ini.



Gambar 8. Struktur TNF- α (Wu *et al.*, 2009)

Lipopolisakarida merupakan rangsangan poten terhadap makrofag untuk mensekresi TNF. Fungsi TNF dalam proses inflamasi dapat meningkatkan peran pro trombotik dan merangsang molekul adesi dari sel leukosit serta menginduksi sel endotel, berperan dalam mengatur aktivitas makrofag dan respon imun dalam jaringan dengan merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin lain. Stres oksidatif meningkat pada PPOK dan merupakan mekanisme kunci patogenesis PPOK. Stres oksidatif dapat menyebabkan peningkatan ekspresi gen inflamasi, kegagalan perbaikan respon inflamasi, menurunnya sensitivitas kortikosteroid, menurunnya kapasitas antioksidan endogen, dan mempercepat proses emfisema PPOK (Kirkham dan Rahman, 2006).

Stres oksidatif melalui ROS dapat menginduksi respons inflamasi melalui aktivasi *redox sensitive signaling*, faktor transkripsi seperti NF β , *activator protein* (AP)-1, jalur transduksi lain seperti MAPK dan PI3-K. Perubahan status redoks intraseluler akibat pengaruh stres oksidatif meningkatkan sensitivitas respons gen mediator proinflamasi dan gen antioksidan PPOK (Barnes dan Cosio, 2006).

Paparan asap rokok dan zat iritan lainnya mengaktivasi sel epitel dan makrofag menghasilkan beberapa faktor kemotaktik yang menarik sel inflamasi ke paru. Aktivasi sel epitel saluran napas kecil mensekresi mediator inflamasi termasuk TNF- α , IL-1 β , IL-6, *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), TGF- β . *Transforming growth factor beta* akan menarik fibroblas dan menyebabkan proliferasi fibroblas ke

saluran napas sehingga terjadi fibrosis saluran napas kecil. Sel epitel saluran napas penting pada mekanisme pertahanan saluran napas, karena sel goblet yang terletak diantara sel epitel saluran napas mampu menghasilkan mukus, mensekresi antioksidan, antiprotease, dan defensin. Penurunan fungsi pertahanan saluran napas penderita PPOK akibat kerusakan struktur sel epitel saluran napas dan sel goblet menyebabkan lemahnya respon epitel saluran napas sehingga meningkatkan risiko infeksi (Barnes, 2008).

Jumlah sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 meningkat pada PPOK dan menyebabkan amplifikasi inflamasi PPOK. Sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6 akan merangsang hepatosit sehingga hepatosit akan mengekspresikan CRP. Peningkatan jumlah sitokin proinflamasi ini melalui aktivasi faktor transkripsi NF- κ B. *Tumor necrosis factor alpha* dihasilkan oleh sel epitel, makrofag, limfosit T, dan otot polos. Kadar TNF- α dapat meningkat pada induksi sputum penderita PPOK khususnya pada saat ekasaserbasi akut, penderita PPOK yang mengalami penurunan berat badan (BB), dan penderita PPOK derajat berat (Barnes dan Cosio, 2006; Xiong *et al.*, 2016).

Tumor necrosis factor alpha disekresi oleh makrofag dan diekskresi melalui ginjal dengan waktu paruh TNF- α adalah 2,5-6 jam. Faktor - faktor yang dapat meningkatkan kadar TNF- α yaitu penyakit inflamasi kronik, seperti artritis reumatoid, penyakit *Chron*, *ankylosing spondylitis*, *carcinoid syndrome*, psoriasis, penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal serta penyakit saluran pernafasan seperti asma bronkial. *Tumor necrosis factor alpha* juga

dapat meningkat pada penyakit sistemik seperti *shock septic* yang disebabkan oleh penyebab terbesar sepsis yaitu bakteri gram negatif, dimana komponen terluar dari bakteri gram negatif adalah lipopolisakarida yang akan memicu produksi TNF- (Bratawijaya dan Rengganis, 2012). Metode pemeriksaan yang digunakan adalah ELISA, dengan *limit of detection* 4,69 pg/ml (Elabscience, 2016).

5. Terapi standar

Penatalaksanaan untuk PPOK adalah dengan berhenti merokok, terapi farmakologis, terapi non farmakologis, dan terapi lain. Terapi farmakologis adalah bronkodilator. Bronkodilator yang digunakan pada PPOK adalah golongan agonis β_2 , antikolinergik, *methylxanthine*, dan kortikosteroid. Terapi standar adalah terapi yang diberikan sesuai dengan gejala klinis, jenis penyakit dan dosis terapi. Terapi standar yang digunakan pada terapi PPOK eksaserbasi akut adalah oksigenisasi dan farmakologis. Terapi farmakologis yaitu bronkodilator, kortikosteroid, antibiotik dan simptomatik. Terapi standar diberikan saat pasien masuk ke rumah sakit dan terdiagnosis PPOK eksaserbasi akut sebagai terapi awal (GOLD, 2017).

6. Magnesium Sulfat

Magnesium sulfat merupakan obat yang dapat digunakan pada pengobatan PPOK eksaserbasi akut. Sediaan $MgSO_4$ adalah berbentuk kristal atau serbuk, terasa pahit, dan sejuk. Magnesium sulfat dilarutkan

dalam cairan injeksi hingga berupa solusio. Kemudian disaring, dan cairan yang didapat disterilisasi lalu dimasukkan dalam ampul. Formula molekul MgSO_4 yaitu $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Berat molekul MgSO_4 246,47 g/mol. Osmolaritas MgSO_4 4,06 mOsmol/ml. Empat mmol Mg^{2+} setara dengan 1 gram MgSO_4 . Derajat keasaman (pH) MgSO_4 5,5 – 7,0. Magnesium sulfat terdiri dari 49,3 mg/ml Mg dan 194,7 mg/ml (SO_4). Sediaan MgSO_4 yang tersedia di Indonesia yaitu MgSO_4 20% dan MgSO_4 40% (Tukur, 2009; Hospira Inc, 2016).

Bronkokonstriksi terjadi pada PPOK eksaserbasi akut. Peran Mg sebagai *calcium channel blocker* menyebabkan relaksasi otot polos bronkus. Nebulisasi MgSO_4 dan bronkodilator agonis β -2 meningkatkan afinitas agonis β -2 dan memodulasi reseptor β -2 sehingga memperkuat kerja bronkodilator agonis β -2. Magnesium meningkatkan kemampuan agonis β -2 pada proses yang memerlukan enzim yaitu adenil siklase dan sodium potasium adenin trifosfatase. Magnesium sulfat menghambat pelepasan substansi P oleh ujung saraf sehingga dapat menurunkan kebocoran mikrovaskuler, mengurangi edema saluran napas dan hipersekresi mukus (Dave *et al.*, 2014).

Distribusi MgSO_4 sangat luas bahkan dapat melewati plasenta dan masuk ke dalam air susu ibu. Magnesium tidak dimetabolisme, terbanyak terdapat pada tulang besar. Magnesium sebagian besar diekskresikan oleh ginjal dan sebagian kecil melalui feses. Pemberian MgSO_4 dipengaruhi oleh derajat beratnya eksaserbasi pada pasien (Hospira Inc, 2016).

Pemberian parenteral MgSO_4 merupakan bronkodilator efektif pada pasien asma akut berat. Penelitian oleh Gourgoulisanis tahun 2001 di Yunani menunjukkan bahwa efek bronkodilator MgSO_4 terjadi karena ion Mg menghambat influks ion kalsium dalam otot polos saluran napas. Onset kerja intramuskular selama 1 jam sedangkan intravena (iv) segera. Durasi kerja intramuskular sekitar 3-4 jam, sementara untuk durasi kerja iv sekitar 30 menit. Penelitian mengenai inhalasi MgSO_4 menunjukkan beragam hasil. Pemberian inhalasi MgSO_4 non invasif, onset cepat, murah, mudah mencapai target, dan toksisitas sedikit. Indikasi pemberian inhalasi MgSO_4 adalah mencegah dan mengobati gangguan saluran nafas obstruktif kronik yang disertai bronkospasme, seperti yang didapatkan pada penelitian Silajiya *et al.* (2016) didapatkan efek bronkodilator yang baik pada pemberian inhalasi MgSO_4 pada pasien PPOK *post* operasi jantung. Penelitian yang dilakukan Dave *et al.* tahun 2014 pada pasien asma akut setelah pemberian 10 menit dan 20 menit setelah terapi memberikan efek yang baik dan dapat dijadikan sebagai terapi tambahan untuk asma akut. Dosis inhalasi MgSO_4 bermacam macam, pada penelitian yang dilakukan oleh Edwards *et al.* tahun 2012 pada pasien COPD diberikan dosis 151 mg/ml pada orang dewasa dapat dijadikan sebagai obat tambahan terapi salbutamol pada COPD.

Dosis aman untuk pemberian inhalasi MgSO_4 adalah 135-1152 mg/ml (HSE *National Asthma Clinical Care Programme*, 2013). Kontraindikasi pemberian MgSO_4 adalah hipersensitivitas, koma diabetikum, kerusakan

miokard, blok jantung, hipermagnesemia, hiperkalsemia, gagal ginjal. Pada pemberian dosis 2 gr/jam dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Pemberian MgSO_4 kadang dapat menimbulkan efek samping, dari yang ringan sampai berat. Efek samping dapat berupa palpitasi, muka kemerahan, lemah, pusing, *malaise*, bau mulut, dan tremor. Komplikasi yang berat dapat terjadi *deep tendon reflexes*, pandangan kabur, letargi dan kelemahan otot (Aggarwal *et al.*, 2006).

Pada PPOK eksaserbasi akut dapat terjadi komplikasi yang dapat memperberat keadaan klinis pasien, komplikasi tersebut adalah :

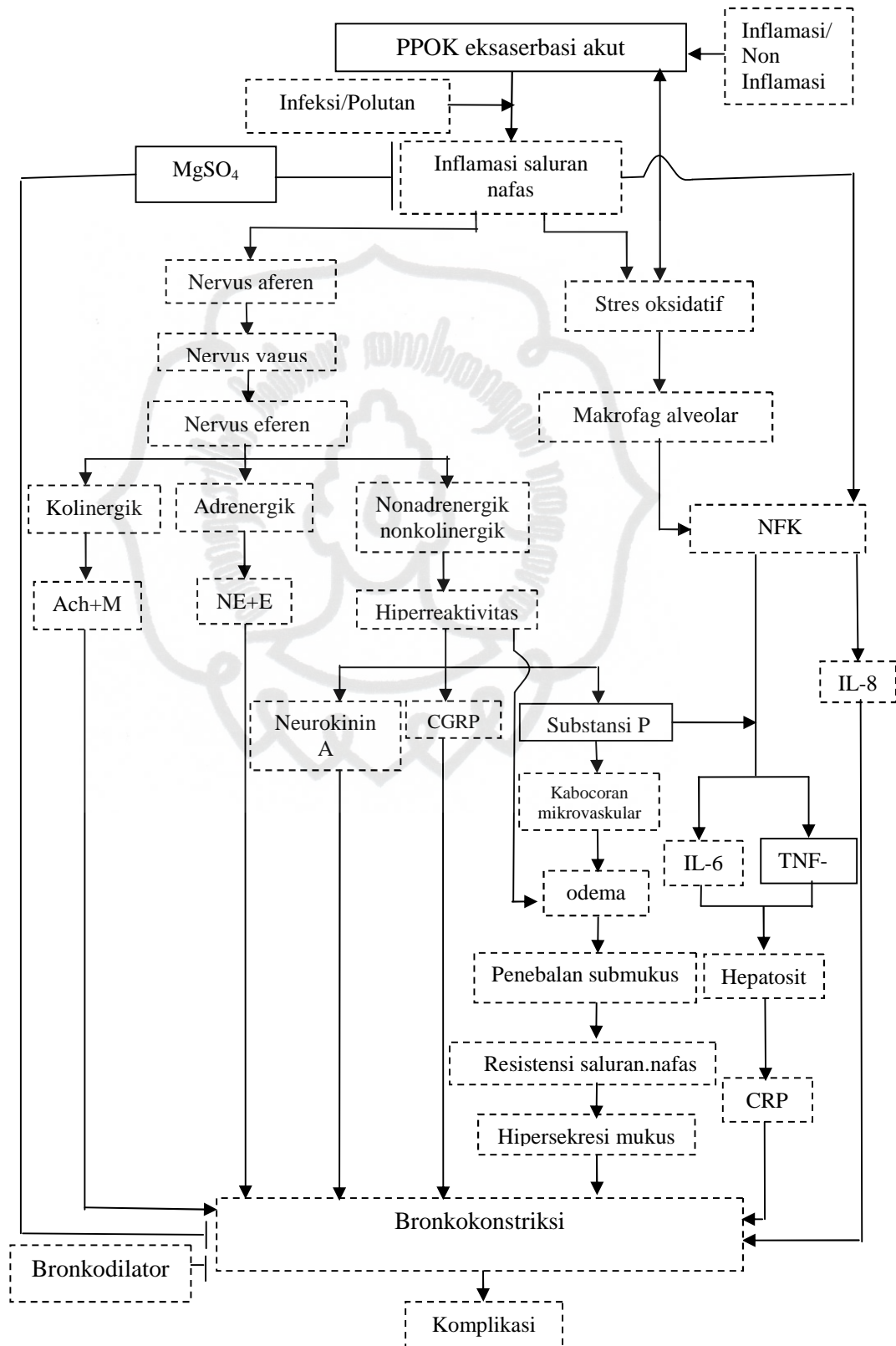
a. Gagal nafas

- gagal nafas kronik, didapatkan hasil analisis gas darah *Partial pressure of oxygen* (PO_2) <60 mmHg dan *Partial pressure of carbondioxide* (PCO_2) >60 mmHg, dan pH normal
- gagal nafas akut pada gagal nafas kronik ditandai dengan sesak nafas dengan atau tanpa sianosis, sputum bertambah dan purulen, demam, kesadaran menurun

b. Infeksi berulang, pada pasien PPOK produksi sputum yang berlebihan menyebabkan terbentuk koloni kuman, hal ini memudahkan terjadi infeksi berulang. Pada kondisi kronik ini imunitas menjadi lebih rendah, ditandai dengan menurunnya kadar limfosit darah.

c. Kor pulmonal, ditandai dengan P pulmonal pada elektrokardiogram (EKG), hematokrit $> 50\%$, dapat disertai gagal jantung kanan (PDPI, 2016).

B. Kerangka Teori



Gambar 9. Kerangka teori

- : Lingkup penelitian
□ : Bukan lingkup penelitian
→ : Mempengaruhi proses selanjutnya
—| : Menghambat proses selanjutnya

C. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat pengaruh inhalasi MgSO_4 dengan menurunkan kadar substansi P serum pada pasien PPOK eksaserbasi akut.
2. Terdapat pengaruh inhalasi MgSO_4 dengan menurunkan kadar TNF- serum pada pasien PPOK eksaserbasi akut.