

## BAB I PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit paru yang ditandai dengan obstruksi saluran napas yang tidak sepenuhnya reversibel dan bersifat progresif. Kata “progresif” berarti semakin memburuknya kondisi seiring berjalannya waktu (Devereux, 2011; *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2016). Prevalensi PPOK meningkat dengan penambahan usia dan status riwayat merokok. Penelitian internasional *The Burden of Obstructive Lung Diseases* (BOLD) tahun 2006 melaporkan prevalensi penderita PPOK rata-rata berusia diatas 40 tahun. Indeks Brigman (IB) sedang lebih berisiko berkembang menjadi PPOK dibandingkan IB ringan (Devereux, 2011; Halbert *et al.*, 2006). Hasil survey penyakit tidak menular oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2004 menunjukkan bahwa PPOK menyumbang peringkat pertama dengan angka kesakitan sekitar 35% (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011).

Patogenesis PPOK meliputi inflamasi, ketidakseimbangan oksidan-antioksidan, proteinase-antiproteinase, dan apoptosis (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2016; Devereux, 2011; Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011). Keempat mekanisme patogenesis PPOK saling berinteraksi menyebabkan perubahan struktur jaringan, gangguan fungsi organ dan berlanjut menjadi progresif. Gambaran patologi PPOK terjadi di saluran napas besar, kecil, parenkim, dan pembuluh darah paru (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2016; Devereux, 2011; Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011). Perubahan struktur dan fungsi saluran napas dan paru berdampak pada timbulnya gejala respiratorik, obstruksi saluran napas yang bersifat partial reversibel, dan menimbulkan efek sistemik (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2016; McNee, 2011; Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011).

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) eksaserbasi adalah kondisi akut yang ditandai perburukan gejala sesak napas, batuk, dan produksi dahak diluar variasi normal sehingga membutuhkan pengobatan lebih intensif. Faktor penyebab PPOK eksaserbasi antara lain infeksi saluran napas, pajanan polusi udara, kurangnya kepatuhan penggunaan obat-obatan, dan komorbid (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* 2016; Evensen, 2010; Anzueto 2010). Pada kondisi eksaserbasi respons inflamasi di saluran napas meningkat (*amplifying*). Peningkatan respons inflamasi ditandai oleh peningkatan sel epitel, makrofag

alveolar, netrofil, dan limfosit T terutama CD8<sup>+</sup> di saluran napas dan paru (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2016; Anzueto 2010).

Sel inflamasi teraktivasi akan melepaskan ROS/RNS dan menstimulasi aktivitas faktor transkripsi *nuclear factor kappa beta* (NFκβ). Aktivasi faktor transkripsi NFκβ menginduksi sejumlah pengaturan ekspresi gen inflamasi antara lain sitokin IL8, kemokin CXCL8 (Blackwell, 1997; Rajendrasozhan, 2008). Kondisi eksaserbasi juga dapat meningkatkan inflamasi sistemik yang disebabkan oleh *spillover* mediator inflamasi paru ke dalam sirkulasi (Roca, 2013; Barnes and Cosio, 2006). Peningkatan frekuensi eksaserbasi mengakibatkan perburukkan gejala klinis dan peningkatan risiko rawat inap sehingga menurunkan status kesehatan, kualitas hidup, dan fungsi paru penderita PPOK (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2016; Chhabra and Dash, 2014; Agusti, 2005).

Interleukin (IL)-8, kemokin CXC adalah kemoatraktan poten netrofil yang memiliki peranan penting dalam amplifikasi respons inflamasi pada PPOK eksaserbasi. Kondisi eksaserbasi menyebabkan kadar IL-8 meningkat di dalam sputum dan plasma. Peningkatan kadar IL-8 dalam sputum menyebabkan jumlah netrofil meningkat di sputum. Interleukin (IL)-8 disintesis oleh beberapa sel yaitu epitel, netrofil, makrofag sebagai respons terhadap stimulus (asap rokok, TNFα, lipopolisakarida, produk bakteri, dan virus) (Barnes, 2008; Mukaida, 2003). Peningkatan kadar IL-8 dalam sputum dan plasma dikaitkan dengan perburukkan gejala klinis, peningkatan rawat inap rumah sakit, penurunan fungsi paru dan kualitas hidup, serta peningkatan mortalitas (Wedzicha *et al*, 2013).

*Matrix metalloproteinases* (MMPs) merupakan enzim proteolitik yang mampu mendegradasi komponen matrik ekstraselular baik dalam proses fisiologi maupun patofisiologi jaringan (Saskia, 2011). *Matrix metalloproteinases* (MMPs) mempunyai peranan penting dalam patogenesis emfisema paru PPOK karena mampu mendegradasi serat elastin, kolagen tipe IV, dan matriks protein lainnya. Emfisema paru PPOK menyebabkan elastisitas rekoil paru menurun dan udara terperangkap dalam jaringan paru sehingga berdampak pada hiperinflasi dan hambatan aliran udara yang bersifat partial reversibel (Saskia, 2011; Churg *et al*, 2012).

Rekomendasi terapi PPOK yaitu bronkodilator dan kortikosteroid (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2016; Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011; Alexandre and Penque, 2013). Perokok dan penderita PPOK cenderung resistensi terhadap steroid. Penurunan sensitifitas steroid disebabkan oleh penurunan kadar atau aktivitas histon deasetilasi (HDAC) kelas 2 dan 3 (sirtuin1) pada paru perokok dan penderita PPOK (Rahman and Chung, 2010). Kortikosteroid melalui reseptor glukokortikosteroid (RG) bertranslokasi

dari sitoplasma ke dalam inti sel dan dengan bantuan enzim HDAC menyebabkan suatu mekanisme “*silencing*” transkripsi gen proinflamasi. Penurunan kadar enzim HDAC kelas 2 mengakibatkan efikasi kortikosteroid menurun (Rahman and Chung, 2010; Roche *et al*, 2011). Terapi tambahan antiinflamasi alternatif diperlukan untuk meningkatkan efikasi kortikosteroid sehingga diharapkan dapat mempercepat pemulihan eksaserbasi (Tuder and Petrachea, 2012).

Fitoterapi merupakan salah satu pendekatan alternatif pelengkap yang menggunakan produk tumbuhan alami sebagai obat mengatasi berbagai masalah kesehatan. Sebagian tumbuhan diketahui mempunyai sifat antioksidan dan antiinflamasi karena mengandung senyawa bioaktif (Scalbert *et al*, 2005). Resveratrol (RES, 3,5,4'-*trihydroxystilbene*) merupakan salah satu senyawa golongan polifenol yang banyak ditemukan di kulit anggur, akar tanaman kering *knotweed Jepang*, dan *red wine*. Sejumlah studi penelitian menunjukkan bahwa resveratrol memiliki manfaat besar antara lain antiinflamasi dan antioksidan. Pemberian resveratrol pada PPOK berperan sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan meningkatkan sensitivitas terhadap steroid (Smoliga *et al*, 2011).

Resveratrol sebagai antioksidan berperan mengikat (*scavenger*) radikal bebas dengan menyumbangkan atom hidrogen ke molekul radikal bebas yang bersifat reaktif sehingga menjadi lebih stabil. Resveratrol juga dapat menghambat peroksidasi lemak dan meningkatkan fungsi antioksidan enzimatik endogen *superoxide dismutase* (SOD), MnSOD, glutathione (GSH), dan katalase (CAT) melalui aktivasi sirtuin1 dan *nuclear factor E2 related factor2* (Nrf2) (Pandey and Rizvi, 2011; Yang *et al*, 2007; Agarwal and Shisodia, 2006). Resveratrol sebagai antiinflamasi dapat menurunkan respons inflamasi di saluran napas dan paru dengan menghambat faktor transkripsi utama NF $\kappa$ B melalui hambatan pembentukan *inhibitor  $\kappa$ B kinase* (I $\kappa$ K) (Agarwal and Shisodia, 2006).

Berdasarkan uraian di atas maka penelitian ini dilakukan untuk menganalisis sejauh mana pengaruh resveratrol terhadap kadar IL-8 dan MMP-9 plasma sebagai penanda inflamasi pada penderita PPOK eksaserbasi akut, selanjutnya hasil penelitian diharapkan dapat menjadi bukti ilmiah sebagai dasar pemanfaatan resveratrol pada terapi standar penderita PPOK eksaserbasi akut.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Adakah pengaruh pemberian resveratrol terhadap kadar IL-8 plasma penderita PPOK eksaserbasi akut ?

2. Adakah pengaruh pemberian resveratrol terhadap kadar MMP-9 plasma penderita PPOK eksaserbasi akut ?

### **C. Tujuan Penelitian**

#### **1. Tujuan umum**

Untuk menganalisis pengaruh resveratrol terhadap kadar IL-8 dan MMP-9 plasma, penderita PPOK eksaserbasi akut.

#### **2. Tujuan khusus**

- a. Untuk menganalisis pengaruh pemberian resveratrol terhadap kadar IL-8 plasma penderita PPOK eksaserbasi akut.
- b. Untuk menganalisis pengaruh pemberian resveratrol terhadap kadar MMP-9 plasma penderita PPOK eksaserbasi akut.

### **D. Manfaat Penelitian**

#### **1. Manfaat keilmuan**

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan bukti empirik tentang adanya pengaruh pemberian resveratrol terhadap kadar IL-8 dan MMP-9 plasma penderita PPOK eksaserbasi akut.

#### **2. Manfaat praktis**

- a. Bukti ilmiah yang diperoleh dari hasil penelitian dapat menjadi dasar pertimbangan pemberian resveratrol sebagai antiinflamasi yang dapat ditambahkan pada terapi standar PPOK eksaserbasi akut.
- b. Penambahan resveratrol diharapkan dapat menurunkan kadar IL-8 dan MMP-9 plasma penderita PPOK eksaserbasi akut.