

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Penelitian

Tahun 2020 *World Health Organization* (WHO) memperkirakan penyakit paru obstruksi kronik (PPOK) akan menempati urutan ketiga penyebab morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Penyakit paru obstruksi kronik menjadi masalah utama kesehatan pada masyarakat dunia yang berdampak pada peningkatan beban sosial dan ekonomi (PDPI, 2016). *World Health Organization* menyatakan 65 juta orang menderita PPOK sedang dan berat. Negara dengan pendapatan rendah dan menengah mengalami lebih dari 90% kematian akibat PPOK (WHO, 2016). Tahun 2012 lebih dari tiga juta orang meninggal karena penyakit PPOK dengan 6% kematian secara global setiap tahun (Russel *et al.*, 2013).

Penyakit paru obstruksi kronik adalah penyakit yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan adanya gejala respiratorik persisten dan keterbatasan aliran udara berhubungan dengan abnormalitas saluran napas dan atau alveoli, biasanya disebabkan paparan signifikan oleh partikel atau gas *noxius* (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease/ GOLD*, 2017).

Penyakit paru obstruksi kronik mengakibatkan inflamasi, stres oksidatif, apoptosis, dan ketidakseimbangan protease antiprotease. Inflamasi kronik menyebabkan kerusakan jaringan parenkim berakibat emfisema,

gangguan mekanisme pertahanan berakibat fibrosis saluran napas kecil, pelepasan neutrofil elastase yang memicu kelenjar pada saluran napas memproduksi mukus sehingga berakibat terjadinya hipersekresi mukus dan bronkokonstriksi (Kirkham dan Rahman, 2006).

Eksaserbasi pada PPOK berhubungan dengan peningkatan kadar berbagai penanda inflamasi, termasuk neutrofil dan makrofag pada saluran udara. Unsur yang paling penting dalam proses patogenesis PPOK adalah inflamasi dan terjadinya stres oksidatif. Pada PPOK inflamasi yang terjadi di saluran nafas, parenkim paru dan pembuluh darah dapat berefek luas. Stres oksidatif tampaknya menjadi komponen kunci dari banyak proses yang terkait dengan inflamasi kronis dan menghasilkan efek merusak langsung ke paru-paru dan mengaktifkan mekanisme molekuler yang memperburuk inflamasi pada paru (Oliveira *et al.*, 2016).

Gangguan pada pengendalian saraf otonom dapat mengakibatkan hipereaktivitas bronkus. Neurotransmitter pada saraf saluran nafas yaitu neuropeptida yang terdiri atas substansi P, neurokinin A dan *calcitonin gene related peptide* (CGRP). Substansi P adalah golongan dari neuropeptida takikinin dengan berat molekul 1348 dalton. Substansi P mempunyai peran yang lebih besar dibandingkan kedua neuropeptida yang lain. Infeksi dan polutan menyebabkan inflamasi akut pada paru dan saluran napas serta penurunan fungsi paru sehingga mengakibatkan perburukan obstruksi dan terjadi kondisi PPOK eksaserbasi akut. Pada penelitian Azzolina *et al.* tahun 2003 yang mengatakan bahwa produksi

substansi P menginduksi *nuclear factor kappa beta* (NF κ B) memproduksi pengeluaran *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan interleukin (IL) 6 (Azzolina *et al.*, 2003).

Tumor necrosis factor alpha adalah sitokin pleotropik dengan berat molekul 17 kilodalton (KDa). *Tumor necrosis factor alpha* memiliki efek yang bermacam-macam seperti *growth promotion*, *growth inhibition*, *angiogenesis*, *cytotoxicity*, *inflammation*, dan *imunomodulation* yang dapat berimplikasi terhadap beberapa kondisi inflamasi. Sitokin ini tidak hanya diproduksi oleh aktivasi makrofag tetapi juga oleh sistem imun lainnya meliputi limfosit, *natural killer cells*, *mast cells*, jaringan stromal meliputi *endothelial cells*, *fibroblasts*, dan *microglial cells*. *Tumor necrosis factor alpha* disintesis oleh *monomeric type-2 transmembrane* protein yang berada di dalam membran *homotrimer* dan membelah menjadi *matrix metalloprotease TNF- α converting enzyme* dan *soluble circulating trimer* (Bratawijaya dan Rengganis, 2012).

Makrofag alveolar memainkan peranan yang penting sebagai imunitas bawaan dan didapat, yang berperan sebagai pertahanan patogen terhadap paru-paru, pembersih dari partikel-partikel inhalasi dan respon inflamasi. Makrofag alveolar memiliki tempat yang unik di dalam tubuh, karena berlokasi diantara penghubung yaitu udara dan jaringan paru-paru, dan bertindak sebagai pertahanan pertama terhadap partikel-partikel inhalasi yang berasal dari udara. Makrofag alveolar normal berjumlah kurang lebih 95% dari leukosit *airspace*, 1- 4% limfosit dan 1% neutrofil.

Makrofag alveolar berhubungan dengan sel fagositosis sistem imun bawaan pada paru-paru dan memegang peranan sebagai poros proses inflamasi pada PPOK yang dapat mengalami kenaikan (5-10 kali) pada saluran nafas, parenkim paru-paru, *broncho alveolar lavage* (BAL) dan sputum pada penderita PPOK. Peningkatan jumlah makrofag juga berhubungan dengan tingkat keparahan PPOK (Kirkham dan Rahman, 2006).

Infeksi atau polutan mengaktivasi makrofag untuk menginduksi NF κ B yang merupakan faktor transkripsi dari gen sitokin yang aktif dengan melepaskan beberapa mediator inflamasi, salah satunya adalah TNF- α . *Tumor necrosis factor alpha* mempunyai peranan yang sangat penting terhadap patofisiologi PPOK. Terdapatnya inflamasi sistemik yang ditandai peningkatan kadar TNF- α , IL-6, IL-8, dan *C-reactive protein* (CRP) telah terbukti berkorelasi dengan terbatasnya aliran udara pada PPOK, terutama kondisi eksaserbasi. Penelitian Mathanraj *et al.* pada tahun 2017 di India menunjukkan ada korelasi kadar TNF- α serum dengan beratnya penyakit PPOK (Kresno, 2010).

Penyakit paru obstruksi kronik eksaserbasi akut diterapi dengan terapi standar dengan menggunakan bronkodilator yang berfungsi sebagai antikolinergik. Antikolinergik menghambat refleks bronkodilator oleh kolinergik tetapi tidak memiliki efek menghambat pada mediator inflamasi. Penggunaan nebulisasi antikolinergik cukup efektif sebagai bronkodilator pada pasien PPOK eksaserbasi akut, tetapi respon terapi

yang diharapkan minimal sehingga masih ada pasien yang membutuhkan rawat inap (Dave *et al.*, 2014).

Magnesium sulfat (MgSO_4) diketahui sebagai agen bronkodilator dan menghambat mediator inflamasi. Magnesium sulfat adalah sediaan berbentuk kristal atau serbuk tidak berbau, terasa pahit, dan sejuk. Magnesium sulfat dilarutkan dalam cairan injeksi hingga berupa solusio kemudian disaring sampai terpisah dari endapan lalu disterilisasi dan dimasukkan dalam ampul steril yang disegel (Dave *et al.*, 2014). Magnesium merupakan ion esensial untuk mempertahankan potensial listrik melewati membran sel sehingga dapat memodulasi tonus dan diameter bronkus. Peningkatan konsentrasi Mg merelaksasi otot polos dan menurunkan transmisi neuromuskuler kolinergik (Edwards, 2014).

Pada PPOK dapat terjadi beberapa komplikasi, diantaranya adalah gagal nafas, infeksi berulang dan gangguan kor pulmonal (GOLD, 2017). Edwards *et al.* tahun 2013 di New Zealand melakukan penelitian tentang nebulisasi MgSO_4 pada PPOK eksaserbasi akut dengan menilai volume ekspirasi paksa detik 1 (VEP1), kejadian rawat inap, pemasangan ventilasi non invasif dan perawatan di *intensive care unit* (ICU). Didapatkan hasil nebulisasi MgSO_4 dapat dijadikan obat tambahan pada terapi salbutamol untuk pasien PPOK eksaserbasi akut (Edwards *et al.*, 2012).

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan pengaruh pemberian inhalasi MgSO_4 sebagai terapi tambahan pada terapi standar PPOK

eksaserbasi akut sebagai anti inflamasi dengan menilai substansi P dan TNF- α serum sebagai indikator efektivitas terapi.

B. Rumusan Masalah

1. Penyakit paru obstruksi kronis eksaserbasi akut mempunyai prevalensi serta tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi yang ditandai dengan terjadinya inflamasi dan bronkokonstriksi.
2. Substansi P mempunyai peran pada terjadinya hipereaktivitas bronkus sementara TNF- α mempunyai peranan yang besar untuk inflamasi.
3. Selama ini untuk PPOK eksaserbasi akut mendapat terapi standar yang bekerja hanya sebagai bronkodilator saja.
4. Terapi inhalasi MgSO₄ mempunyai peran sebagai bronkodilator dan anti inflamasi.

C. Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan rumusan diatas, maka pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Adakah pengaruh pemberian inhalasi MgSO₄ terhadap kadar substansi P pada pasien PPOK eksaserbasi akut?
2. Adakah pengaruh pemberian inhalasi MgSO₄ terhadap kadar TNF- α serum pada pasien PPOK eksaserbasi akut?

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian inhalasi MgSO_4 terhadap kadar substansi P dan $\text{TNF-}\alpha$ serum sebagai respon anti inflamasi pada pasien PPOK eksaserbasi akut.

2. Tujuan Khusus

- a. Penelitian ini bertujuan menunjukkan pengaruh inhalasi MgSO_4 terhadap kadar substansi P serum pada pasien PPOK eksaserbasi akut.
- b. Penelitian ini bertujuan menunjukkan pengaruh inhalasi MgSO_4 terhadap kadar $\text{TNF-}\alpha$ serum pada pasien PPOK eksaserbasi akut.

E. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan kadar substansi P dan $\text{TNF-}\alpha$ serum pada pemberian inhalasi MgSO_4 sebagai penanda efektivitas terapi pada pasien PPOK eksaserbasi akut.

2. Manfaat Aplikatif

- a. Sebagai masukan mengenai pentingnya pemberian MgSO_4 sebagai terapi tambahan dan peran pemeriksaan kadar substansi P dan $\text{TNF-}\alpha$ serum sebagai parameter alternatif yang diperiksa pada pasien PPOK eksaserbasi akut.
- b. Dalam bidang akademik, dapat memberikan sumbangan ilmu pengetahuan dan bukti ilmiah tentang kadar substansi P dan $\text{TNF-}\alpha$ serum pada PPOK eksaserbasi akut.

- c. Penelitian ini membuktikan pengaruh inhalasi $MgSO_4$ dengan menurunkan kadar substansi P dan $TNF-\alpha$ serum pada pasien PPOK eksaserbasi akut.
- d. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk penelitian selanjutnya.

F. Keaslian Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian tentang pengaruh pemberian terapi $MgSO_4$ terhadap kadar substansi P dan $TNF-\alpha$ pada pasien PPOK eksaserbasi akut. Sepengetahuan penulis belum pernah dilakukan penelitian serupa. Beberapa penelitian yang terkait dengan penelitian ini adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Keaslian Penelitian

| No | Peneliti dan judul penelitian | Jumlah kasus | Tujuan dan hasil penelitian |
|----|--|-----------------|---|
| 1 | Mathanraj S <i>et al.</i> Tahun 2017, judul <i>Correlation of serum TNF alpha level with severity of chronic obstructive pulmonary disease, International Journal of Research in Medical Sciences.</i> | 108 pasien PPOK | Mengetahui kadar $TNF-\alpha$ berdasarkan derajat beratnya penyakit PPOK, didapatkan peningkatan kadar serum $TNF-\alpha$ pasien PPOK berdasarkan klasifikasi berat penyakit $p=0,0001$ |
| 2 | Edwards <i>et al.</i> tahun 2012 di New Zealand dengan judul <i>Use of nebulised magnesium sulphate as an adjuvant in the treatment of acute exacerbations of COPD in adults: a randomised double-blind placebo-controlled trial, Thorax. BMJ.</i> | 161 pasien | Mengetahui efek nebulisasi $MgSO_4$ pada pasien PPOK eksaserbasi akut, dengan menilai VEP1, pada rawat inap, pemasangan ventilasi non invasif dan perawatan di ICU. Hasil nebulisasi $MgSO_4$ dapat dijadikan sebagai obat tambahan terapi salbutamol, pasien PPOK eksaserbasi akut |

| No | Peneliti dan judul penelitian | Jumlah kasus | Tujuan dan hasil penelitian |
|----|--|--------------|--|
| 3 | Silajiya <i>et al.</i> 2016 di India, judul penelitian <i>Immediated effect of magnesium sulphate nebulization in post operative cardiac patients with COPD, International Journal of Therapies and Rehabilitation Research.</i> | 50 pasien | Mengetahui efek langsung nebulisasi MgSO ₄ pasien <i>post</i> operasi jantung, mempunyai riwayat PPOK, didapatkan hasil perbedaan signifikan <i>peak expiratory flow rate, respiratory rate, Peripheral capillary oxygen saturation (SpO₂) and heart rate (HR)</i> , namun hasil <i>hazard ratio</i> tidak mempunyai efek yang berbeda secara signifikan |