

LITERATURE REVIEW

HUBUNGAN INTENSITAS MEROKOK DAN KADAR C-REACTIVE PROTEIN TERHADAP PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS (PPOK)

Ruth Aktrisari Swastikanti¹, Edwin A. Pakpahan², Thomas Silangit³

¹Program Studi Pendidikan Dokter,
Fakultas Kedokteran

Universitas Methodist Indonesia

²Departemen Ilmu Paru, Fakultas
Kedokteran Universitas Methodist
Indonesia

³Departemen Patologi Klinik, Fakultas
Kedokteran Universitas Methodist
Indonesia

Korespondensi:

fkmethodistmedan@yahoo.co.id

ABSTRACT

Background: *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a specific non-inflammatory disease, which occurs in the airways, parenchyma of lung, and pulmonary vessels. The processes leading to the development of COPD are heterogeneous. CRP is the result of the synthesis of acute phase proteins mainly by hepatocytes as response to tissue damage or inflammation. It is accepted where CRP-levels are associated with the existemce of airflow interference and are also associated with disease severity, exercise capacity, quality of life, response to treatment and mortality.*

Methods: *This study is a study using the literature study method or literature review. Data obtained from secondary data using documentation techniques. Data documentation is carried out based on journals related to research variables.*

Results: *Based on a literature review study, there are 9 journals related to the relationship between smoking intensity and C-Reactive Protein levels to chronic obstructive pulmonary disease.*

Conclusion: *After conducting a literature review process, it was found that there was a relationship between smoking intensity and C-reactive protein levels on chronic obstructive pulmonary disease (COPD).*

Keywords : *COPD, CRP, Smoking Intensity*

ABSTRAK

Latar Belakang : Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) adalah penyakit non-peradangan spesifik, yang terjadi di saluran udara, parenkim paru, dan pembuluh paru. Proses yang mengarah pada pengembangan PPOK bersifat heterogen. CRP adalah hasil sintesis dari protein fase yang akut terutama oleh hepatosit sebagai respons terhadap kerusakan jaringan atau peradangan. Telah diterima bahwa kadar CRP berhubungan dengan obstruksi aliran udara dan juga berhubungan dengan keparahan penyakit, kualitas hidup, kapasitas olah raga, respon terhadap pengobatan dan kematian.

Metode: Penelitian ini disajikan dengan menggunakan metode studi kepustakaan atau *literature review*. Data diperoleh dari data sekunder dengan menggunakan teknik dokumentasi. Dokumentasi data yang dilakukan berdasarkan jurnal yang berhubungan dengan variabel penelitian.

Hasil : Berdasarkan studi *literature review* terdapat 9 jurnal yang terkait hubungan intensitas merokok dan kadar C-Reactive Protein terhadap penyakit paru obstruktif kronis.

Kesimpulan : Setelah dilakukan proses literature review ditemukan adanya hubungan antara intensitas merokok dengan kadar protein C-reaktif pada penyakit paru obstruktif kronik (PPOK).

Kata Kunci : PPOK, CRP, Intensitas Merokok

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) merupakan penyakit yang tidak menular dan menjadi masalah pada kesehatan dunia. Penyakit dengan gejala keterbatasan aliran udara bersifat progresif berhubungan dengan inflamasi kronik saluran napas dan parenkim paru akibat paparan gas atau partikel berbahaya merupakan definisi dari PPOK. Destruksi parenkim dan fibrosis paru dikarenakan adanya hambatan aliran udara pada PPOK yang terjadi karena perubahan struktur saluran napas. Penyakit paru obstruktif kronis nomor 4 di dunia dengan penyebab angka kematian diperkirakan menjadi penyebab insidens kesakitan dan menyebabkan nomor 3 pada tahun 2030 angka kematian. 6% dari keseluruhan kematian dunia pada tahun 2012 setara dengan pasien meninggal akibat PPOK mencapai 3 juta orang.¹

PPOK dapat terjadi pada 10% orang dewasa yang berusia lebih dari 40 tahun. Menurut perkiraan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), 65 juta orang menderita PPOK sedang hingga berat dan PPOK pada tahun 2005 terjadinya lebih dari 3 juta orang meninggal karena PPOK pada tahun 2005, sama halnya dengan 5% dari kematian global. Jumlah ini

diproyeksikan meningkat sebesar 30% selama 10 tahun ke depan dan perkiraan menunjukkan bahwa PPOK akan menjadi penyebab kematian ketiga terdapat di dunia tahun 2030.²

Menurut Depkes RI tahun 2004 dalam penelitian di Indonesia terdapat 5 rumah sakit di propinsi (Sumatera Selatan Jawa Timur, Jawa Barat, Jawa Tengah dan Lampung) dimana PPOK di tahun 2004, mendapat posisi di urutan pertama sebagai penyumbang kanker paru (30%), angka kesakitan (35%), diikuti asma bronkial (33%) dan lainnya (2%) (Adrianison, Enderina and Christianto, 2016).³

Terbukti bahwa pada tahap akhir PPOK, lama setelah berhenti merokok, peradangan yang disebabkan oleh merokok pada tahap awal penyakit masih berlanjut. Penelitian telah melaporkan bahwa hubungan antara penurunan fungsi paru dan intensitas merokok menunjukkan peningkatan PPOK seiring bertambahnya usia pasien, sehingga menegaskan korelasi langsung antara merokok dan PPOK. Di sisi lain, paparan asap biomassa di dalam ruangan, seperti kayu, pupuk, sisa produk dan arang, dapat mengakibatkan gangguan pernafasan akut pada anak-anak serta pada COPD dan kanker paru-paru pada wanita, sehingga menyebabkan hampir 2,7% tahun

hidup dengan kondisi disabilitas (DALYS) di seluruh dunia (Moayyedkazemi and Rahimirad, 2018).⁴

PPOK adalah penyakit multifaktorial. Faktor risiko yang dapat diubah (misalnya, merokok, paparan pekerjaan, dan polusi udara) serta tidak dapat diubah faktor risikonya (misalnya, penuaan dan hiperaktivitas bronkial) berperan dalam etiologi PPOK. Merokok merupakan faktor risiko terpenting yang menyebabkan akumulasi lendir, fibrosis bronkial, dan peradangan lokal. Pasien PPOK sering menunjukkan peradangan sistemik tingkat rendah hingga kerusakan permanen pada paru. Kondisi ini dibuktikan dengan perubahan kadar *tumor necrosis factor (TNF) alpha*, *Interleukin (IL) -6*, dan *C-reactive protein (CRP)* serta adanya leukositosis pada penderita.⁵

Pasien PPOK secara efektif mengakibatkan gangguan kapasitas fungsional yang ditandai dengan adanya pembatasan aliran udara, *dispnea*, dan berkurangnya kesehatan terkait kualitas hidup. Manifestasi lain dengan komplikasi kardiovaskular, diabetes, malnutrisi, osteoporosis, depresi klinis dan kecemasan. Berdasarkan GOLD, pengertian PPOK disebutkan "Sindroma inflamasi sistemik kronis" yang dikaitkan dengan bukti stres oksidatif sistemik, aktivasi sel inflamasi dan peningkatan kadar sitokin proinflamasi plasma yang meliputi protein C-reaktif (CRP), IL-6, fibrinogen, leukosit dan TNF.⁶

CRP merupakan petanda potensial dari inflamasi sistemik. CRP disintesis di hepar oleh hepatosit sebagai respons terhadap kerusakan jaringan atau peradangan. Beberapa penelitian menemukan bahwa kadar CRP juga meningkat dengan pasien yang mengalami PPOK yang stabil. Selain itu, peningkatan CRP juga ditemukan pada pasien diabetes mellitus dan penyakit kardiovaskular.⁷

Pada penderita PPOK ditemukan juga nilai IL-6 yang meningkat. Sitokin (IL-6) adalah stimulator produksi CRP yang kuat yang menyebabkan ditemukannya CRP yang meningkat pada PPOK. Proses peningkatan IL-6 ini terkait dengan respons hepar yang menginduksi hepatosit bekerja. Jadi CRP,

merupakan tanda terjadinya proses inflamasi kronis yang dapat dideteksi secara klinis dan dapat diukur.⁶

METODE

Jenis penelitian menggunakan metode *literature review* atau penelitian kepustakaan. *Literature review* merupakan metode sistematis, reproduisibel dan eskplisit dalam dilakukannya identifikasi, sintesis dan evaluasi dalam hasil karya penelitian dan hasil dari penlitit serta praktisi yang dihasilkan dari hasil pemikiran..

Data sekunder merupakan data yang dilakukan dalam penelitian ini. Data sekunder adalah data yang diperoleh secara tidak langsung. Akan tetapi data diperoleh dari pengamatan peniliti yang terdahulu.

HASIL

Berdasarkan sembilan jurnal penelitian, didapatkan bahwa adanya hubungan instesitas merokok dan meningkatnya kadar *C-Reactive Protein* pada penyakit paru obstruktif kronis (PPOK).

No	Nama/ tahun	Hasil
1	Jelly et al.,2020	Dari hasil penelitian mendapatkan hasil berdasarkan jenis kelamin laki-laki terbanyak adalah 34 orang (97,1%) dan menurut kelompok umur terbanyak pada usia 60-69 tahun yaitu sebanyak 13 orang (37,1%). Berdasarkan status merokok terbanyak berada pada status merokok sedang sebanyak 16 orang (45,7%). Berdasarkan kualitas hidup terbanyak

No	Nama/ tahun	Hasil	No	Nama/ tahun	Hasil
		memiliki kualitas hidup kurang baik sebanyak 19 orang (54,3%). Ada hubungan kebiasaan merokok dengan kualitas hidup pasien PPOK yang menjalani rawat jalan di poliklinik paru RSUP Dr. Reksodiwiryo Padang (p-value = 0,005).			dikaitkan dengan peningkatan kemungkinan penderita PPOK, sering batuk produktif, sering napas pendek, dan kesepakatan bahwa napas pendek mempengaruhi aktivitas bahkan setelah mengontrol perilaku merokok saat ini. Mantan perokok yang telah berhenti merokok selama 10 tahun memiliki prevalensi PPOK dan gejala pernapasan yang lebih rendah dibandingkan perokok saat ini.
2	Alexander et al.,2017	Hasil penelitian yang diperoleh tercatat status perokok adalah antara 96 dan 99% di semua kelompok etnis di London, kecuali pada mereka yang etnisnya tidak diketahui. Mereka juga menemukan bahwa tingkat merokok yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko PPOK yang lebih besar tetapi perbedaan tingkat merokok tidak menjelaskan perbedaan etnis dalam risiko PPOK.	4	Nasser., 2018	Dalam penelitian ini merupakan penelitian retrospektif yang meliputi 159 pasien PPOK stabil dengan usia rata-rata 66 tahun yang mayoritas berjenis kelamin laki-laki (84,2%), sesak napas merupakan gejala yang paling umum (73,5%) GOLD II paling dominan (51,5%) diikuti oleh GOLD III (27%) dan hanya 8,2% dari pasiennya yang termasuk dalam GOLD IV, mayoritas pasien kami (73%) telah meningkat CRP(> 5mg/l, namun, dalam penelitian kami menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara CRP dan tahap GOLD tetapi ada korelasi negatif linier antara FEV1 dan kadar CRP dan
3	Yong et al.,2015	Hasil penelitiannya perokok saat ini lebih cenderung sering batuk produktif. “Batuk perokok” konsisten dengan bronchitis kronis, dan terutama disebabkan oleh peradangan yang berlebihan dan hipersekresi lendir produk sekunder dari tembakau. Dengan survey berbasis populasi orang dewasa dengan sejarah perokok, penggunaan tembakau berkepanjangan			

No	Nama/ tahun	Hasil
		mereka menemukan setiap unit peningkatan kadar CRP aka nada penurunan FEV1 sebesar 0,001. Temuan ini baru karena belum ditemukan dalam penelitian sebelumnya.
5	Neil et al., 2015	Kadar CRP, PCT, dan Neutrofil Elastase (NE) dapat diukur secara andal dan dapat direproduksi dalam air liur, memberikan informasi klinis yang berguna seperti darah.
6	Alireza et al., 2018	Terdapat 23 pasien dilaporkan perokok saat ini, dimana 9 subjek menderita PPOK sedang, 12 subjek menderita PPOK berat dan 2 subjek menderita PPOK sangat berat. Korelasi antara keparahan PPOK dan hsCRP sama dengan $r= 0,315$ ($p=0,048$). Oleh karena itu, ada hubungan yang signifikan antara tingkat keparahan PPOK dan hsCRP.
7	Liljana et al., 2015	Pada 52 (65%) pasien PPOK eksaserbasi, terdeteksi peningkatan nilai rata-rata CRP.
8	Agale et al., 2018	Rata-rata jumlah WBC pada kelompok uji adalah 8795/cmm dan pada kelompok control adalah 6020/cmm ($P<0,0001$).

No	Nama/ tahun	Hasil
		Rata-rata kadar CRP dalam pengujian kelompok adalah 3,85 mg/L dan pada kelompok kontrol adalah 0,38 mg/L ($P<0,00001$), kadar CRP berkorelasi dengan tingkat keparahan PPOK.
9	Tristan et al., 2015	Tingkat CRP dan suhu sangat terkait dengan tingkat deteksi virus ($p<0,001$ dan $p=0,004$, masing-masing).

DISKUSI

Hubungan antara Intensitas Merokok terhadap Penyakit Paru Obstruktif Kronis

Penelitian yang dilakukan oleh Jely (2020) dengan menggunakan metode *Cross-Sectional* mendapatkan hasil berdasarkan jenis kelamin laki-laki terbanyak adalah 34 orang (97,1%) dan menurut kelompok umur terbanyak terbanyak pada usia 60-69 tahun yaitu sebanyak 13 orang (37,1%). Berdasarkan status merokok terbanyak berada pada status merokok sedang sebanyak 16 orang (45,7%). Berdasarkan kualitas hidup terbanyak memiliki kualitas hidup kurang baik sebanyak 19 orang (54,3%). Ada hubungan kebiasaan merokok dengan kualitas hidup pasien PPOK yang menjalani rawat jalan di poliklinik paru RSUP Dr. Reksodiwiryo Padang (p -value = 0,005).⁸

Hasil penelitian yang sama juga diperoleh oleh Alexander (2017) di dalam penelitiannya menggunakan metode yang sama tercatat status perokok adalah antara 96 dan 99% di semua

kelompok etnis di London, kecuali pada mereka yang etnisnya tidak diketahui. Mereka juga menemukan bahwa tingkat merokok yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko PPOK yang lebih besar tetapi perbedaan tingkat merokok tidak menjelaskan perbedaan etnis dalam risiko PPOK.⁹

Hubungan antara kadar C-Reactive Protein terhadap Penyakit Paru Obstruktif Kronis

Penelitian yang dilakukan oleh Eray (2019) mendapatkan hasil penilaian sebuah meta analisis pada pasien PPOK menunjukkan bahwa peningkatan CRP sangat signifikan pada angka kematian lanjut. Kadar CRP dan neutrophil yang tinggi, serta kadar eosinophil yang rendah telah terbukti menjadi faktor prognostik yang buruk. Dalam penelitiannya, kadar CRP yang tinggi, penurunan kadar albumin dan FEV1/FVC, serta peningkatan sel darah putih signifikan pada kelompok 1. Sementara peningkatan CRP biasanya dikaitkan dengan kejadian infeksi dan inflamasi akut. Mereka berspekulasi bahwa CRP dapat menjadi prediktor penting dalam menentukan mortalitas PPOK, dalam kombinasi dengan parameter lainnya. Dengan bantuan studi acak terkontrol, prospektif, yang dirancang dengan baik dari kelompok pasien ini, mereka percaya bahwa CRP dapat menggantikan tempatnya dalam pengaturan klinis sebagai penanda prognostik yang andal.⁵

Hasil yang sama juga diperoleh oleh Neil (2015) yang dilakukan di UK telah menetapkan bahwa kadar CRP, PCT, dan Neutrofil Elastase (NE) dapat diukur secara andal dan dapat direproduksi dalam air liur, memberikan informasi klinis yang berguna seperti plasma. Ketiga biomarker saliva target meningkat selama eksaserbasi PPOK, dengan CRP dan PCT berkorelasi dengan metrik yang diturunkan dari pasien. Temuan ini memberikan dasar konseptual untuk pengembangan lebih lanjut dari biomarker saliva, bersama PROS, untuk pemantauan praktis PPOK dan prediksi eksaserbasi.¹⁰

Pada penelitian Alireza (2018) menunjukkan bahwa CRP plasma tidak hanya efektif dalam evaluasi peradangan pada PPOK, tetapi juga berguna sebagai

penanda dalam memantau peradangan selama pengobatan PPOK. CRP menurun selama pengobatan dengan kortikosteroid inhalasi. Selain itu, evaluasi kemungkinan defisiensi vitamin B12 dan asam folat direkomendasikan pada pasien PPOK.⁴

Hasil penelitian yang sama juga diperoleh oleh Ljiljana (2015) yaitu beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan yang kuat antara PPOK dan penyakit kardiovaskular dengan pasien PPOK memiliki dua kali lipat peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular. Selanjutnya, pada pasien PPOK dan penyakit kardiovaskular, terdapat peningkatan kadar CRP, yang menegaskan adanya peradangan sistemik. Kesimpulannya, pada 52 (65%) pasien PPOK eksaserbasi, terdeteksi peningkatan nilai rata-rata CRP. Nilai rata-rata CRP secara statistik berkorelasi signifikan dengan tingkat obstruksi bronkus dan jumlah penyakit penyerta pada pasien PPOK.⁶

Pada penelitian Tristan (2015) dengan menggunakan metode uji CRP yang sangat sensitive dan sesuai dengan kadar 4-7 mg/L menunjukkan bahwa kadar CRP dasar dapat meningkat pada pasien PPOK berat. Kesimpulannya, penelitian ini menunjukkan bahwa tingkat deteksi virus pernapasan pada pasien rawat inap dengan eksaserbasi PPOK sangat terkait dengan respon inflamasi host yang diukur dengan tingkat CRP dan suhu tubuh. Hubungan ini memperkuat bukti yang menunjukkan bahwa virus pernapasan memulai sebagian besar eksaserbasi PPOK, dan dapat digunakan dalam praktik klinis untuk memandu pengujian virus dan mengarahkan terapi antivirus jika tersedia.¹¹

Hasil penelitian yang sama juga diperoleh Agale (2018) yang menemukan bahwa dengan meningkatnya keparahan PPOK, ada peningkatan kadar serum CRP. Dalam penelitiannya, ia menemukan korelasi yang signifikan antara CRP dan keparahan PPOK. Seiring dengan peningkatan keparahan PPOK, protein CRP juga meningkat. Rata-rata kadar CRP pada GOLD stadium 1 yaitu PPOK ringan 2,73mg/l. Tingkat CRP terlihat sebagai tren

yang meningkat seiring dengan meningkatnya keparahan PPOK. Pada stadium 2 yaitu PPOK sedang 2,41 mg/L. Pada tahap GOLD, 3 dan 4 menunjukkan rata-rata 3,04 & 8,25 mg/dl masing-masing dengan $p < 0,5$. Kesimpulannya, serum CRP sebagai penanda baru untuk menilai tingkat keparahan PPOK.¹³

Nilai kadar CRP plasma pada perokok

Dari beberapa studi, ditemukan bahwa kemaknaan peningkatan CRP didapatkan pada sekelompok perokok dibandingkan yang tidak merokok. Dimana didalam penelitian tersebut bahwa peningkatan CRP dapat lebih dari 10 mg/l.¹²

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil beberapa jurnal yang sudah dilakukan *literature review* dapat disimpulkan bahwa adanya hubungan antara intensitas merokok dengan PPOK dan peningkatan kadar CRP dengan PPOK.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Pedoman praktis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2016. p. 1-111
2. Leuzzi, G. *et al.* (2017) 'C-reactive protein level predicts mortality in COPD: a systematic review and meta-analysis'. doi: 10.1183/16000617.0070-2016.
3. Ardestani, M. and Zaerin, O. (2015) 'Role of Serum Interleukin 6, Albumin and C-Reactive Protein in COPD Patients', 14(2), pp. 134–140.
4. Moayyedkazemi, A. and Rahimirad, M. H. (2018) 'Evaluating serum C-reactive protein level in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with disease severity', 5(11), pp. 2784–2788.
5. Atalay, E. *et al.* (2019) 'The Relationship Between C Reactive Protein / Albumin Ratio And 1-Year Mortality In Hospitalized Elderly Copd Patients With Acute Exacerbation Akut Koah Ataği İle Hastaneye Yatirilan Yaşli Hastalarda 1 Yil Mortalite İle C Reaktif Protein / Albumin Orani', *Turkish Journal of Geriatrics*, pp. 9–17. doi: 10.31086/tjgeri.2019150567.
6. Simonovska, L., Ahmeti, I. and Mitreski, V. (2015) 'Evaluation of C-Reactive Protein in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease', 3(2), pp. 283–286.
7. Silva, D. R. and Gazzana, M. B. (2015) 'C-reactive protein levels in stable COPD patients: a case-control study', pp. 1719–1725.
8. Safitri, J; Dewi, N; Hasni, D; Warlem, N. (2020) 'QANUN MEDIKA Vol 4', (1), pp. 35–42.
9. Gilkes, A. *et al.* (2017) 'Ethnic differences in smoking intensity and COPD risk: an observational study in primary care', (August), pp. 1–6. doi: 10.1038/s41533-017-0052-8.
10. Patel, N. *et al.* (2015) 'Measurement of C-reactive protein, procalcitonin and neutrophil elastase in saliva of COPD patients and healthy controls: correlation to self-reported wellbeing parameters', *Respiratory Research*. Respiratory Research, pp. 1–15. doi: 10.1186/s12931-015-0219-1.
11. Clark, T. W. *et al.* (2015) 'C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD', (03), pp. 76–86. doi: 10.1183/09031936.00092214.
12. Tonstad, S. and Cowan, J. L. (2009) 'C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review', (November), pp. 1634–1641. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02179.x.
13. Agale, S. A. *et al.* (2018) 'Original Research Paper Pulmonary Medicine Serum C- Reactive Protein Level In Copd Patients: A Comparative Study Abstract Asst Prof, Dpt of Pulmonary Medicine, Grant Govt Medical College, Mumbai, India * Corresponding Author', (9), pp. 76–77.