

# Efek Peradangan Sistemik Pada PPOK Terhadap Sistem Kardiovaskular

Ismir Fahri\*, Dianiati KS\*\*, Faisal Yunus\*\*

\* Departemen Ilmu Penyakit Jantung dan Kedokteran Vaskular FKUI, Jakarta

\*\* Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI-SMF Paru RSUP Persahabatan, Jakarta

## PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah kondisi penyakit yang dapat dicegah dan diobati dengan karakteristik berupa keterbatasan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel. Keterbatasan aliran udara bersifat progresif dan berkaitan dengan reaksi peradangan paru terhadap partikel atau gas berbahaya, terutama disebabkan oleh asap rokok. Penyakit Paru Obstruktif Kronik tidak hanya mempengaruhi kondisi paru tetapi juga memiliki akibat sistemik yang penting. Diagnosis PPOK harus dipertimbangkan jika pasien mempunyai gejala batuk, sputum yang produktif atau sesak napas dan riwayat terpajan faktor risiko. Diagnosis membutuhkan pemeriksaan spirometri dengan didapatkannya volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP<sub>1</sub>)/Kapasitas vital paksa (KVP) <0,7 yang menunjukkan ada pembatasan aliran udara yang tidak reversibel sepenuhnya.<sup>1</sup>

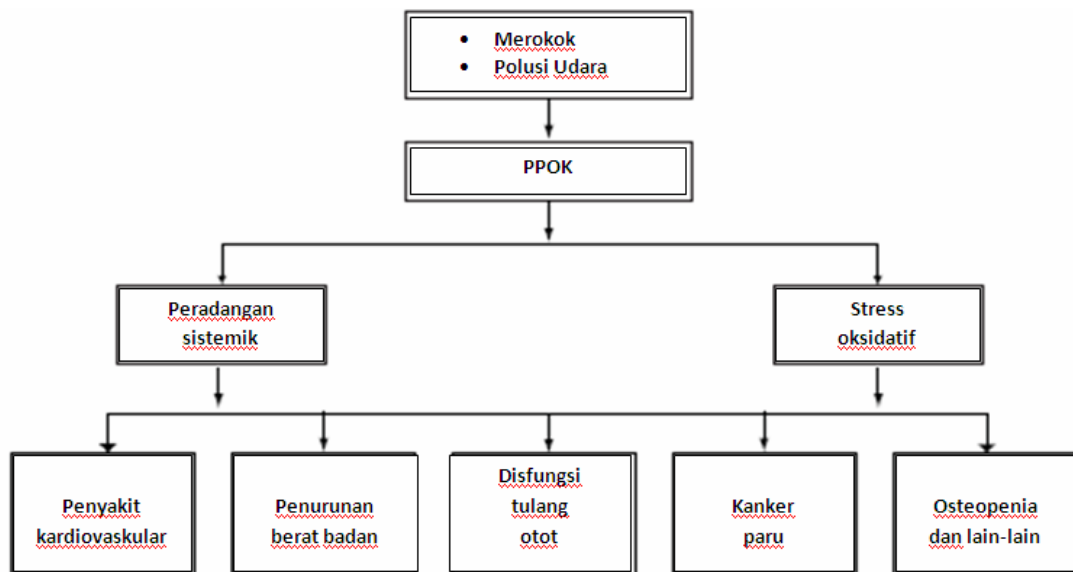
Penyakit Paru Obstruktif Kronik merupakan keadaan yang ditandai dengan kelemahan kemampuan untuk bernapas, mereka yang menderita PPOK akan menanggung akibat dari kurangnya oksigen. Penurunan kadar oksigen dalam sirkulasi dan jaringan tubuh, menempatkan pasien pada risiko tinggi terhadap beberapa kondisi serius lainnya. Akhir-akhir ini PPOK diketahui juga memiliki efek sistemik dengan manifestasi ekstraparu. Komplikasi sistemik PPOK terdiri dari peradangan sistemik, penurunan berat badan, gangguan muskuloskeletal, gangguan kardiovaskular, gangguan hematologi, neurologi dan psikiatri.<sup>2</sup>

Penelitian epidemiologi menunjukkan penurunan fungsi paru pada subjek PPOK dan terkait dengan angka kesakitan dan kematian. Mekanisme yang mendasari manifestasi sistemik pada PPOK menjadi hal yang menarik, karena manifestasi sistemik banyak terkait dengan angka kesakitan dan kematian pasien PPOK.<sup>3</sup> Penilaian dan penatalaksanaan yang tepat terhadap komplikasi sistemik pada PPOK menjadi sangat penting dalam mengembangkan penatalaksanaan lanjutan dan hasil yang lebih baik pada

pasien PPOK. Dari beberapa komplikasi peradangan sistemik pada pasien PPOK diketahui angka kesakitan dan kematian terkait dengan komplikasi kardiovaskular cukup tinggi, kejadian kardiovaskular merupakan alasan utama pasien dirawat (sekitar 50% dari semua perawatan), sebagai penyebab kedua kematian (sekitar 20-25% ) pada subjek dengan PPOK ringan sampai sedang <sup>dikutip dari 1</sup>, maka tinjauan pustaka ini membahas efek peradangan sistemik PPOK terhadap sistem kardiovaskular.

## RESPONS PERADANGAN SISTEMIK PADA PPOK

Respons peradangan sistemik ditandai dengan ada mobilisasi dan aktivasi sel inflamasi dalam sirkulasi, produksi protein fase akut dan peningkatan mediator radang. Stress oksidatif dari radikal bebas memicu disfungsi endotel dengan mengurangi vasodilatasi, pertumbuhan sel endotel dan meningkatkan pembentukan serta robekan plak pada dinding pembuluh darah.<sup>4</sup> Efek peradangan sistemik pada PPOK dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Efek peradangan sistemik pada PPOK

Dikutip dari (5)

## RESPONS FASE AKUT

Respons fase akut merupakan kunci dan komponen sistemik awal dari timbulnya respons imun. *C-reactive protein* (CRP) adalah penanda biologi yang kuat dari respons fase akut dan terkait dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner (PJK) dan komplikasinya seperti infark miokard akut, angina tidak stabil serta kejadian akut lainnya.<sup>6</sup> Masuknya leukosit ke dalam dinding pembuluh darah, dan pengambilan kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) oleh makrofag dan menimbulkan ketidakstabilan atheroma pembuluh darah.<sup>6</sup> Sin dan Man<sup>7</sup> dikutip dari<sup>7</sup> melakukan penelitian kohort (NHANES II), subjek dengan obstruksi aliran udara berat mengalami peningkatan kadar CRP sebanyak 2,74 kali. Peningkatan kadar CRP pada subjek dengan PPOK diperkirakan terkait langsung dengan kondisi PPOK dan peradangan sistemik atau sebagai akibat dari PJK dan kebiasaan merokok.<sup>7</sup>

Pinto-Plata dkk<sup>8</sup> dikutip dari<sup>8</sup> menunjukkan ada peningkatan kadar CRP pada subjek PPOK tanpa klinis PJK dan independen dari kebiasaan merokok, serta berkurang pada pasien yang menggunakan kortikosteroid inhalasi. Pengaruh terapi antiinflamasi lokal terhadap CRP dalam sirkulasi didukung oleh penelitian Sin dkk<sup>9</sup> dikutip dari<sup>9</sup> yang melaporkan penghentian kortikosteroid inhalasi menghasilkan peningkatan kadar CRP pada subjek dengan PPOK. Peningkatan kadar CRP dalam sirkulasi pada PPOK terkait dengan mediator seperti interleukin (IL)-6 yang merupakan pengatur sitokin utama dalam produksi CRP oleh sel hati. Kadar CRP juga meningkat pada eksaserbasi PPOK. Sejak CRP digunakan sebagai penanda peradangan sistemik dan terkait dengan beratnya penyakit kardiovaskular, diduga peradangan sistemik memiliki peran utama dalam hubungan PPOK dengan penyakit jantung iskemik.<sup>10</sup>

Protein fase akut lainnya seperti fibrinogen juga mengalami peningkatan pada subjek PPOK dengan gejala bronkitis kronik (laki-laki 3,7 vs 3,35 g/l p 0,001; perempuan 3,64 vs 3,44 g/l p 0,001) dibandingkan pada subjek tanpa gejala bronkitis kronik.<sup>11</sup> Pada laki-laki dengan gejala bronkitis kronik rerata kadar fibrinogen meningkat sebesar 11% sedangkan pada perempuan meningkat sebesar 6%. Wedzicha dkk<sup>12</sup> dikutip dari<sup>12</sup> menunjukkan selama eksaserbasi PPOK kadar fibrinogen plasma mengalami peningkatan dan diperkirakan sebagai dasar terjadinya gangguan hemostasis maupun trombosis serta meningkatkan kejadian kardiovaskular lanjut. Fowkes dkk<sup>13</sup> dikutip dari<sup>13</sup> memperlihatkan ada peningkatan D-dimer (produk penghancuran fibrin) pada subjek dengan PPOK.

Hurst dkk<sup>14</sup> dikutip dari<sup>14</sup> mencari 36 penanda biologi pada subjek dengan eksaserbasi PPOK dan memperlihatkan bahwa konsentrasi CRP plasma berguna dalam menentukan eksaserbasi PPOK, namun tidak menggambarkan beratnya derajat PPOK. Penelitian ini juga menunjukkan

kaitan antara peradangan saluran napas bagian bawah dengan peradangan sistemik serta kolonisasi saluran napas bagian bawah dengan kadar CRP, sehingga diduga terdapat hubungan antara kolonisasi mikrobakteri atau infeksi dengan saluran napas dan peradangan sistemik. Joppa dkk<sup>15</sup> memperlihatkan kadar CRP yang lebih tinggi pada subjek PPOK dengan hipertensi paru (median 3,6 vs 1,8 mg/L  $p = 0,034$ ), diperkirakan ada peran peradangan sistemik yang ringan dalam patogenesis hipertensi paru pada PPOK.

## RESPONS SUMSUM TULANG

Bagian integral dari peradangan sistemik adalah perangsangan sistem hematopoetik terutama pada sumsum tulang yang menghasilkan pelepasan leukosit dan trombosit ke dalam aliran darah. Besaran leukosit berperan sebagai peramal kematian yang independen terhadap rokok pada penelitian dengan populasi besar. Kebiasaan merokok kronik meningkatkan jumlah leukosit dalam darah termasuk neutrofil muda dengan kadar mieloperoksidase serta 1-antitripsin yang tinggi, zat ini merupakan penghambat alami protease serin dan bertanggung jawab terhadap kerusakan dinding alveolar.<sup>10</sup>

Terashima dkk<sup>16</sup> menggunakan teknik khusus untuk melacak sel leukosit dan menunjukkan bahwa merokok dapat merangsang sumsum tulang melepaskan neutrofil muda yang banyak berada di kapiler paru. Lebih jauh lagi penelitian ini menunjukkan bahwa monosit dilepaskan dari sumsum tulang lebih dini dan cepat daripada neutrofil. Pelepasan monosit dari sumsum tulang ini dipicu peradangan di paru.<sup>17</sup> Monosit yang dilepaskan berada di daerah peradangan dan berpindah ke rongga udara mengikuti proses pematangan intravaskular.<sup>17</sup> Monosit merupakan sumber makrofag alveolus dan berakumulasi sebagai respons terhadap rokok.<sup>18</sup> Makrofag ini akan aktif langsung bila ada rokok dan menghasilkan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) suatu kemokin yang diperkirakan berperan penting dalam mempertahankan peradangan konik paru pada pasien PPOK.<sup>18</sup>

## MEDIATOR PERADANGAN SIRKULASI

Pasien PPOK memiliki nilai batas bawah dari beberapa penanda proinflamasi yang tinggi. Peningkatan kadar *tumor necrotizing factor* (TNF)  $\alpha$  dan reseptornya (TNFR-55 dan TNFR-75) yang berhubungan dengan aktivasi leukosit dan penurunan berat badan pada pasien PPOK.<sup>19</sup> Peningkatan kadar IL-6 dan IL-8 terjadi selama eksaserbasi.<sup>20</sup> Penelitian lain

memperlihatkan peningkatan kadar IL-6 dan IL-1 $\beta$  pada perokok kronik tanpa PPOK.<sup>21</sup> Sitokin ini bertanggungjawab terhadap respons sumsum tulang yang dipicu peradangan paru pada PPOK. Interleukin-8 (IL-8), faktor pertumbuhan hemopoetik *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) dan IL-6 masing-masing dapat merangsang sumsum tulang dan diperkirakan berperan sebagai mediator respons sumsum tulang pada pasien PPOK.<sup>22</sup>

Interleukin-6 adalah mediator yang penting pada respons fase akut dan sebagai perangsang potensial sumsum tulang dalam melepaskan leukosit dan trombosit dan merupakan sitokin proinflamasi yang berperan dalam pelepasan neutrofil dan monosit dari sumsum tulang akibat peradangan paru.<sup>23</sup> Peran utama IL-8 adalah menggeser neutrofil dari pembuluh darah ke dalam sumsum tulang dan kemokin ini juga melepaskan neutrofil muda ke dalam sirkulasi. Sel mieloid ini berperan penting dalam mengatur reaksi peradangan pada paru dan pembuluh darah. Neutrofil dilepaskan dari sumsum tulang oleh IL-6 dan G-CSF sedikit mengalami perubahan bentuk serta banyak berada pada pembuluh darah kecil dan dapat menimbulkan peradangan yang jauh dari lokasi peradangan di paru.<sup>24</sup> *Granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) merupakan faktor pertumbuhan hemopoetik yang merangsang perubahan dan pelepasan granulosit serta monosit dari sumsum tulang. *Granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) mengaktifkan leukosit juga memperpanjang ketahanan hidup sel ini dalam sirkulasi dan berperan sebagai faktor degranulasi yang meningkatkan kerusakan jaringan oleh granulosit.<sup>25</sup>

Interleukin-1 $\beta$  adalah sitokin reaksi akut yang meningkatkan produksi sitokin-sitokin oleh banyak sel, merangsang hematopoiesis, mengaktifkan sel endotel, yang pirogenik dan memicu respons fase akut. Sitokin TNF $\alpha$  dan IL-1 bersama IL-6 bertanggungjawab terhadap aktivasi respons fase akut. Reaksi ini menghasilkan CRP, fibrinogen dan faktor koagulasi lainnya yang terkait dengan kejadian tromboemboli dan kardiovaskular.<sup>26</sup> *Granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), IL-1 $\beta$  dan IL-6 memiliki kemampuan untuk menghasilkan reaksi peradangan sistemik dengan ada peningkatan leukosit, trombosit dan protein-protein proinflamasi dan protrombotik dalam sirkulasi. Mereka juga berperan dalam mengaktifkan peredaran leukosit dan endotelium pembuluh darah yang memicu perlekatan leukosit-endotelium dan migrasinya. Terdapat beberapa laporan yang menunjukkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi pada PPOK dan diimbangi oleh meningkatnya pengaturan dari mediator anti peradangan seperti IL-1R dan IL-10 sehingga diperkirakan PPOK menghasilkan reaksi proinflamasi.<sup>27</sup>

## HUBUNGAN PARU DAN PERADANGAN SISTEMIK

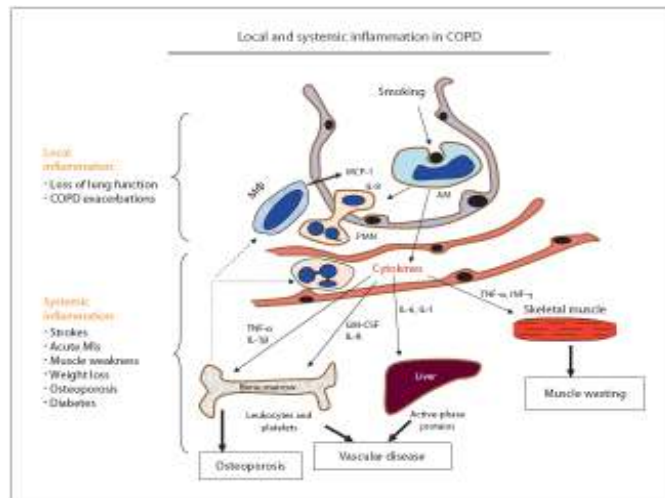
Beberapa hewan percobaan dan model invitro menunjukkan peradangan paru dapat berkembang menjadi peradangan sistemik. Pada model kelinci, Terashima dkk<sup>dikutip dari 28</sup> menunjukkan peradangan paru akibat polusi udara merangsang sumsum tulang melepaskan leukosit dan kondisi trombosis. Besarnya peran sumsum tulang berkaitan dengan jumlah partikel yang fagosit oleh makrofag alveolus.<sup>28</sup> Bila dipicu oleh rokok maka makrofag alveolus akan mengeluarkan TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 dan GM-CSF dan G-CSF, yang dapat merangsang proliferasi dan pelepasan leukosit polimorfonuklear dan monosit dari sumsum tulang.<sup>16</sup>

Merokok juga merangsang pelepasan IL-1, IL-8, G-CSF dan MCP-1 dari sel epitel bronkus melalui jalur oksidatif yang menunjukkan ada kaskade mediator radang epitel saluran napas pada PPOK. Sebagai tambahan, sel epitel saluran napas pada perokok dengan PPOK melepaskan lebih banyak TGF- $\beta$ 1 dibandingkan yang tidak merokok dan selanjutnya mengatur perubahan bentuk serta fibrosis saluran napas.<sup>29</sup> Secara keseluruhan data penelitian ini mengindikasikan makrofag alveolus dan epitel bronkus berperan penting dalam mengolah gas berbahaya dan partikel udara. Banyak mediator yang dihasilkan merupakan bagian dari reaksi sistemik pada PPOK dan diperkirakan mediator ini masuk ke dalam sirkulasi dan memicu reaksi peradangan sistemik. Data penelitian menunjukkan hubungan antara peradangan sistemik dipicu oleh pengaruh partikel polusi udara pada paru dan perkembangan aterosklerosis. Suwa dkk<sup>dikutip dari 30</sup> menunjukkan kelinci yang tinggi lemak mengalami aterosklerosis setelah terpajan partikel berbahaya dan menunjukkan reaksi peradangan sistemik. Reaksi peradangan berhubungan dengan perkembangan aterosklerosis. Pada kenyataannya luas aterosklerosis sesuai dengan konsentrasi makrofag alveolus yang mengandung partikel ini.<sup>30</sup> Hubungan peradangan lokal dan sistemik pada PPOK dapat dilihat pada gambar 2.

Sebagai tambahan dengan terjadinya peradangan saluran napas sel endotel menjadi aktif dengan meningkatkan pengaturan *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) di permukaan plak aterosklerotik. Reseptor perlekatan ini sangat penting dalam menarik leukosit seperti monosit dan limfosit ke dalam plak aterosklerotik<sup>dikutip dari 31</sup>, sehingga diyakini bahwa peradangan saluran napas karena polusi udara dan rokok dapat memicu peradangan sistemik melalui aktivasi makrofag alveolus dan sel epitel bronkus dapat mempengaruhi kondisi penyakit yang sudah ada di tempat lain seperti pembuluh darah.

Peradangan sistemik pada PPOK sesuai dengan patogenesis komplikasi terkait, namun belum ada penanda biologi dalam plasma yang dapat digunakan secara rutin dalam praktik klinik. Pada tingkat populasi CRP dan IL-6 serta fibrinogen plasma meramalkan angka kesakitan dan kematian

pada pasien PPOK, namun karena penanda ini paling banyak dihasilkan oleh sel hati dan bukan di paru maka penanda ini kurang spesifik pada proses paru. Penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan penanda yang spesifik terjadinya peradangan paru perlu dilakukan untuk menentukan perkembangan penyakit PPOK.<sup>10</sup>



Gambar 2. Peradangan lokal dan sistemik pada PPOK

Dikutip dari (10)

## HUBUNGAN PERADANGAN SISTEMIK PADA PPOK DAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Penelitian epidemiologi menunjukkan penurunan fungsi paru pada subjek PPOK dan terkait dengan angka kesakitan dan kematian, bahkan dengan memasukkan riwayat merokok. Penelitian *Lung Health* melaporkan penurunan 10% fungsi paru (VEP<sub>1</sub>) pada pasien PPOK terkait dengan peningkatan risiko kematian penyakit kardiovaskular sebesar 30% yang terdiri dari aritmia, gagal jantung dan stroke<sup>dikutip dari 32</sup> serta penyakit kardiopulmoner seperti penyakit tromboemboli (termasuk risiko emboli paru dan trombosis vena dalam (DVT)) serta kematian mendadak. Pada penelitian *Lung Health*<sup>dikutip dari 33</sup> kejadian kardiovaskular diperkirakan 42% pada perawatan pertama dan 48% pada perawatan kedua dan berbeda dengan perawatan karena infeksi saluran napas bawah yang hanya sekitar 15%. Setiap penurunan VEP<sub>1</sub> 10% semua penyebab kematian akan meningkat sebesar 14 %, kematian karena kardiovaskular sebesar 28% dan kejadian koroner akut nonfatal sebesar 20%.<sup>10</sup>

Pada penelitian klinik *Towards a Revolution in COPD Health* (TORCH), 27% kematian pada subjek dengan PPOK sedang sampai berat ( $VEP_1 < 60\%$ ) terkait langsung dengan kejadian kardiovaskular.<sup>34</sup> Diduga kejadian kardiovaskular menjadi penyebab terbanyak kematian pada pasien PPOK bahkan pada kondisi PPOK yang sedang sampai berat. Penelitian ini menunjukkan penurunan fungsi paru ( $VEP_1/KVP < 70\%$ ) merupakan faktor risiko untuk kejadian kardiovaskular. Bahkan pada penurunan fungsi paru yang relatif kecil ( $VEP_1$  turun 10%) terjadi peningkatan risiko aritmia, kejadian koroner akut dan kematian kardiovaskular sebanyak dua kali lipat dan terbebas dari akibat merokok.<sup>10</sup> Beberapa penelitian yang menunjukkan hubungan antara fungsi paru dengan angka kematian dan kesakitan penyakit kardiovaskular dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hubungan fungsi paru dengan angka kematian dan kesakitan penyakit kardiovaskular

Rujukan	Penelitian	Risiko kardiovaskular
Sin dkk, 2005	NHANES I	$VEP_1$ rendah risiko penyakit kardiovaskular; RR = 5,6 untuk penyakit jantung iskemik.
Beaty dkk, 1995	Honolulu Heart Program	$VEP_1$ rendah dengan RR = 1,93 terhadap mortaliti KV
Higgins dkk, 1970	Tecumsech cohort study	$VEP_1 < 2L$ dengan RR = 5,03 terhadap mortaliti KV
Speizer dkk, 1989	Harvard six city study	$VEP_1$ rendah dengan RR = 2,7 (wanita) RR = 1,4 (laki-laki) terhadap mortaliti KV
Schunemann dkk, 2000	Buffalo cohort study	$VEP_1$ rendah dengan RR = 1,9 (wanita) RR = 2,1 (laki-laki) terhadap mortaliti KV
Sin dkk, 2005	Metaanalysis-80.000 subject	RR = 1,75 untuk mortaliti KV pada subjek dengan $VEP_1$ rendah
Hole dkk, 1996	Renfrew and Paisley cohort	AR untuk $VEP_1$ rendah pada wanita 24% dan 26% pada laki-laki
Engstrom dkk, 2000	"Men born in 1914" study	Penurunan yang cepat $VEP_1$ meningkatkan mortaliti KV
Tockman dkk, 1995	Baltimore Longitudinal study of aging	Pada yang tidak merokok, penurunan yang cepat $VEP_1$ meningkatkan mortaliti KV
Sin dkk, 2003	NHANES II	Rasio $VEP_1/KVP < 70\%$ terhadap risiko perubahan EKG infark miokard sbesar 2,1
Engstrom dkk, 2001	"Men born in 1914" study	Rasio $VEP_1/KVP < 70\%$ dengan RR = 1,7 kejadian koroner
Jousilahti dkk, 1996	Population base study	Rerata batuk kronik – meningkatkan risiko kematian koroner 50%
Wise dkk, 2006	TORCH study	$VEP_1 < 60\%$ , mortaliti KV 27% dalam 3 tahun

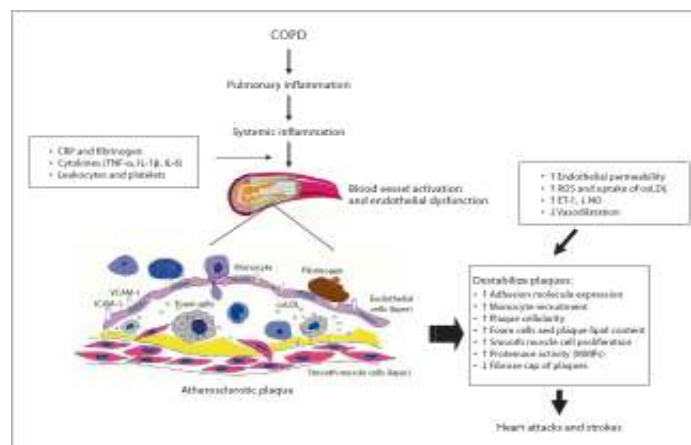
Keterangan : KV = kardiovaskular

Dikutip dari (10)



## MEKANISME PERADANGAN SISTEMIK DAN ATEROSKLEROSIS

Patogenesis aterosklerosis merupakan hal yang kompleks dan multifaktor. Peradangan sistemik ringan penting dalam memulai pembentukan plak dan perkembangan penyakit aterosklerosis. Beberapa penelitian epidemiologi berkaitan dengan peradangan sistemik terkait dengan luasnya aterosklerosis, penyakit jantung iskemik, stroke dan kematian koroner.<sup>10</sup> Langkah penting dalam memulai plak aterosklerotik adalah aktivasi endotelium pembuluh darah.<sup>15</sup> Kondisi peradangan seperti diabetes, PPOK atau kegemukan menyebabkan endotelium banyak mengekspresikan molekul perlekatan permukaan seperti VCAM-1 yang memungkinkan sel darah putih yang beredar menempel pada permukaan endotel yang teraktivasi memicu semua rangkaian reaksi peradangan pada dinding pembuluh darah.<sup>10</sup>



Gambar 3. Mekanisme peradangan sistemik pada PPOK terhadap sistem kardiovaskular  
Dikutip dari (14)

Beberapa molekul seperti CRP dapat meningkatkan proses peradangan. *C-reactive protein* (CRP) dapat meningkatkan pengaturan produksi sitokin peradangan, mengaktifkan sistem komplemen, meningkatkan ambilan LDL oleh makrofag dan membantu perlekatan leukosit pada endotelium pembuluh darah sehingga memperluas reaksi peradangan di dinding pembuluh darah. *C-reactive protein* (CRP) juga berinteraksi dengan sel endotel dan merangsang produksi IL-6, MCP-1 dan endotelin-1, yang mengubah fungsi endotelium pembuluh darah. Penelitian Framingham menunjukkan kadar CRP <1, 1 sampai 3, dan 3 mg/L terkait dengan kejadian kardiovaskular ringan, sedang dan berat.<sup>35</sup> Protein fase akut lain seperti fibrinogen juga meramalkan kejadian kardiovaskular. Gan dkk<sup>4</sup> dikutip dari 4

perbedaan rerata baku kadar CRP pada pasien PPOK dengan kelompok kontrol sebesar 1,86 mg/L sedangkan untuk fibrinogen sebesar 0,37 g/L. Peradangan sistemik pada kondisi peradangan kronik lainnya juga meningkatkan risiko kesakitan dan kematian kardiovaskular.<sup>10</sup>

Mekanisme PPOK dan pengaruhnya pada sistem kardiovaskular tidak diketahui secara pasti, tetapi reaksi peradangan sistemik ringan terkait PPOK berperan dalam penyakit kardiovaskular aterotrombotik pada pasien ini. Diduga bahwa PPOK terkait dengan peradangan saluran napas dan paru yang menyebabkan pelepasan mediator proinflamasi seperti protein fase akut, sitokin dan kemokin dalam aliran darah secara langsung maupun tidak langsung. Mediator-mediator ini menimbulkan kondisi peradangan sistemik yang menetap dan meningkatkan kemampuan koagulasi serta mengaktifkan endotelium pembuluh darah yang menyebabkan peradangan pembuluh darah, pembentukan plak, ketidakstabilan plak dan robekan plak. Peradangan sistemik yang ringan ini juga merangsang sumsum tulang melepaskan leukosit, monosit dan trombosit yang berperan dalam peradangan pembuluh darah.<sup>10</sup> Gambar 3 menunjukkan jalur potensial peradangan sistemik pada PPOK dapat mengaktifkan pembuluh darah sehingga terjadi aktivasi dan disfungsi endotel serta ketidakstabilan plak aterosklerosis yang dapat menimbulkan kejadian seperti sindrom koroner akut dan stroke.

## **KESIMPULAN**

1. PPOK merupakan penyakit kronik jaringan paru dan perluasan reaksi peradangan terkait dengan beratnya penyakit dan juga terkait dengan respons peradangan sistemik.
2. Respons sistemik ditandai dengan aktivasi respons fase akut dan pelepasan mediator radang dalam sirkulasi, perangsangan sumsum tulang dalam melepaskan leukosit dan trombosit.
3. Komplikasi kardiovaskular pada PPOK berupa disfungsi ventrikel, disritmia, aterosklerosis atau PJK.
4. Patogenesis dan perkembangan respons peradangan sistemik pada PPOK terhadap penyakit kardiovaskular terkait banyak faktor dan masih belum jelas sehingga memerlukan penelitian lebih lanjut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Roisin RR, Rabe KF, Anzueto A, Bourbeau J, Calverley P, Casas A et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Medical communications resources; 2008.p. 1-32.
2. Khader A. Systemic effect in COPD. Pulmon 2007; 9(1):1-3.
3. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. Eur Respir J 2006;28:1245-57.
4. Sin DD, Man SF, Tkac J. Therapeutic advances in respiratory disease: systemic consequences of COPD. SAGE 2007;1:47-59.
5. Man SF, Gan WQ. Systemic effects and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. BC Med J 2008;50(3):148-51
6. Torres JL, Ridker PM. Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. Curr Opin Cardiol 2003;18: 471-8.
7. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation 2003;107:1514-9.
8. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. Thorax 2006;61:23-8.
9. Sin DD, Lacy P, York E. Effects of fluticasone on systematic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:760-5.
10. Sin DD, Eden SF. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. Respiration 2008;75:224-38
11. Jousilahti P, Salomaa V, Rasi V, Vahtera. Symptoms of chronic bronchitis, haemostatic factors, and coronary heart disease risk. Atherosclerosis 1999;142: 403-7.
12. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. Thromb Haemost 2000; 84:210-5.
13. Fowkes FG, Anandan CL, Lee AJ, Smith FB, Tzoulaki I, Rumley A, et al. Reduced lung function in patients with abdominal aortic aneurysm is associated with activation of inflammation and hemostasis, not smoking or cardiovascular disease. J Vasc Surg 2006;43:474-80.
14. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:867-74.
15. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. Chest 2006;130:326-33.
16. Terashima T, Klut ME, English D, Hards J, Hogg JC, van Eeden SF. Chronic cigarette smoking causes sequestration of polymorphonuclear leukocytes released from the bone marrow in pulmonary capillaries. Am J Respir Cell Mol Biol 1998;20:171-7.
17. Goto Y, Hogg JC, Whalen B, Shih C-H, Ishii H, van Eeden SF. Monocyte recruitment into the lungs in pneumococcal pneumonia. Am J Respir Cell Mol Biol 2004;30:620-6.
18. Shapiro SD. The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:S29-32.
19. Francia DM, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1453-5.

20. Schols AM, Buurman WA, Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EFM. Evidence for the relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with COPD. *Thorax* 1996;51:819-24.
21. Eeden SF, Yeung A, Quinlan K, Hogg JC. Systemic response to ambient particulate matter: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:61-7.
22. Terashima T, English D, Hogg JC, Eeden SF. The release of polymorphonuclear leukocyte from the bone marrow by interleukin 8. *Blood* 1998;92:1062-9.
23. Suwa T, Hogg JC, English D, Eeden SF. Interleukin-6 induced neutrophilia: contribution of bone marrow release and demargination of intravascular neutrophils. *Am J Physiol* 2000;279:2954-60.
24. Eeden SF, Kitagawa Y, Sat Y, Hogg JC. Polymorphonuclear leukocytes released from the bone marrow and acute lung injury. *Chest* 1999;116:S43-6.
25. Topham MK, Carveth HJ, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Human endothelial cells regulate polymorphonuclear leukocyte degranulation. *FASEB J* 1998;12: 733-46.
26. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999;130:933-7.
27. Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM, Mantovani A, van't Veer C, Buurman WA, et al. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax* 2001;56: 721-6.
28. Terashima T, Wiggs B, English D, Hogg JC, Eeden SF. Phagocytosis of small carbon particles by alveolar macrophages stimulates the release of PMN from the bone marrow. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1441-7.
29. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, Ito K, Satoh M, et al. Increased expression of transforming growth factor-1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1476-83.
30. Suwa T, Hogg JC, Quinlan KB, Ohgami A, Vincent R, van Eeden SF. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:935-42.
31. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;107:1255-62.
32. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127:1952-9.
33. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
34. Wise RA, McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich MT. Reliability of cause-specific mortality adjudication in COPD clinical trial. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:A120.
35. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2005;83:8-13.

