

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) adalah salah satu dari masalah kesehatan utama yang terjadi di dunia dan di Indonesia. Penyakit ini ditandai dengan emfisema, bronkitis kronis, dan obstruksi saluran nafas kecil. Penyakit ini merupakan penyebab kematian nomor empat di dunia yang menyebabkan kematian pada 3 juta orang dari sekitar 80 juta orang menderita PPOK pada tahun 2005. Diperkirakan akan menjadi peringkat ke 3 pada tahun 2020 seiring dengan berkurangnya kematian oleh penyakit lain, dan penuaan populasi dunia. Prevalensi PPOK di Asia diperkirakan sebesar 6,3% dengan prevalensi tertinggi ada di Negara Vietnam dan Republik Rakyat Cina (Oemiati, 2013).

Prevalensi PPOK di Indonesia belum diketahui secara pasti. Hasil survei penyakit tidak menular oleh Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular & Penyehatan Lingkungan di 5 rumah sakit propinsi di Indonesia (Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Lampung, dan Sumatera Selatan) pada tahun 2004, menunjukkan PPOK menempati urutan pertama penyumbang angka kesakitan (35%), diikuti asma bronkial (33%), kanker paru (30%) dan lainnya (2%). Penyakit ini juga menempati urutan ke 6 penyakit dari 10 besar penyakit tidak menular penyebab rawat inap rumah sakit di Indonesia Tahun 2010 (Oemiati, 2013). Selain merupakan masalah utama kesehatan, PPOK juga menjadi beban suatu negara karena biaya untuk mengatasinya mahal (Foo *et al.*, 2016).

Biaya pengobatan PPOK mahal dan menjadi beban ekonomi dan sosial. Penyakit ini berhubungan dengan beban ekonomi negara yang signifikan. Total biaya langsung di Uni Eropa untuk mengobati penyakit pernafasan mencapai 6% dari total anggaran belanja kesehatan, dimana PPOK menyerap 56% dari semua biaya pengobatan penyakit pernafasan. Kejadian eksaserbasi PPOK menyerap biaya paling besar dari beban anggaran PPOK. Hal ini disebabkan karena ada hubungan yang signifikan antara beratnya PPOK dengan biaya perawatan, misalnya biaya rawat inap dan ambulatori oksigen semakin meningkat dengan semakin parahnya PPOK (Foo *et al.*, 2016). Terkadang biaya pengobatan tersebut sangat membebani pasien. Penyakit Paru Obstruktif Kronis juga berdampak pada ekonomi dan produktifitas kerja. Setidaknya ada dua individu yang terkena dampak langsung pengurangan produktivitas kerja yaitu pasien itu sendiri yang tidak lagi mampu bekerja karena PPOK, dan anggota keluarga pasien yang harus tinggal dirumah untuk menjaga pasien PPOK yang mengalami disabilitas (Foo *et al.*, 2016). Selain biaya pengobatannya yang mahal, PPOK juga sulit untuk diobati.

Tatalaksana PPOK masih belum memuaskan. Sampai sekarang belum ada metode yang dapat menyembuhkan PPOK. Banyak pasien PPOK yang harus berjuang menghadapi PPOK selama bertahun tahun dan kebanyakan mereka meninggal dunia lebih cepat karena penyakit ini atau karena komplikasinya. Pada pasien perokok, berhenti dan menjauhi rokok sangat penting. Pengobatan yang sesuai dapat mengurangi gejala PPOK, mengurangi frekuensi dan beratnya eksaserbasi, dan meningkatkan status kesehatan dan toleransi olahraga, namun,

sampai saat ini belum ada pengobatan yang dapat mencegah penurunan fungsi paru pada pasien PPOK (Vestbo *et al.*, 2013).

Penyakit paru obstruktif kronik adalah penyakit yang kompleks yang melibatkan faktor lingkungan dan faktor genetik. Faktor lingkungan yang paling penting adalah paparan asap rokok. Namun, tidak semua perokok akan menderita PPOK, hanya 15% sampai 20% dari perokok yang akan memburuk menjadi PPOK (Gershon *et al.*, 2015). Selain itu, terdapat bukti yang kuat bahwa sindrom genetik dan paparan di tempat kerja menjadi penyebab PPOK.

Hambatan kronis aliran nafas yang menjadi ciri khas PPOK disebabkan oleh gabungan penyakit saluran nafas kecil (bronkiolitis obstruktif) dan hancurnya parenkim (emfisema), yang kontribusinya relatif bervariasi bagi setiap penderita. Inflamasi kronis menyebabkan perubahan struktur dan penyempitan saluran nafas kecil. Kehancuran parenkim paru, yang juga disebabkan oleh proses inflamasi, memicu hilangnya penghubung alveolar ke saluran nafas kecil dan menurunkan elastisitas rekoil paru, akibatnya, perubahan ini mengurangi kemampuan saluran nafas untuk tetap terbuka selama ekspirasi. Hambatan aliran nafas paling baik diukur dengan menggunakan spirometri, yang menjadi alat yang paling luas digunakan untuk uji fungsi paru (Khurana *et al.*, 2014).

Tidak semua perokok akan menderita PPOK. Perokok dengan defisiensi enzim tertentu yang berperan dalam mekanisme keseimbangan proteolisis-antiproteolisis, keseimbangan oksidan-antioksidan, dan respons inflamasi terhadap asap rokok, akan lebih mudah menderita PPOK (Wu *et al.*, 2014).

Salah satu protein yang berperan dalam kesetimbangan proteolisis-antiproteolisis adalah *A Disintegrin AndMetaloprotease 33* (ADAM33). Protein

ADAM33 merupakan *metalloproteinase* yang terikat pada membran sel. Enzim ADAMs dan *Matrix Metalloproteinases* (MMPs) adalah enzim proteolitik yang mendegradasi komponen matriks ekstraseluler paru pada kondisi normal maupun kondisi patologis. Protein ADAM33 berperan dalam fusi sel, adesi, pensinyalan dan proteolisis (Paulissen *et al.*, 2009).

Gen ADAM33 terdapat pada kromosom 20 lengan p lokus 13. Gen ini disandi oleh 2442 pasang basa yang terdiri dari 22 exon. Gen ini terekspresi pada fibroblast paru, jantung, dan otot polos bronchial. Gen ADAM33 adalah salah satu gen yang diduga berkorelasi dengan PPOK dan pada mulanya diketahui berhubungan dengan kerentanan terhadap asma dan hiperresponsif saluran nafas. Gen ini juga diketahui berhubungan dengan percepatan penurunan fungsi paru pada populasi umum dan pasien asma (Van Diemen *et al.*, 2005).

Protein ADAM33 terlibat dalam patogenesis obstruksi jalan napas dengan mempengaruhi remodeling jaringan, yang merupakan proses fisiologis rumit terkait dengan peradangan saluran napas. Hal ini terlihat saat protein yang tergolong penting pada sistem pertahanan paru,  $\alpha$ 2-macroglobulin, dibelah oleh proteinase aktif ADAM33 (Wang *et al.*, 2009). Satu penjelasan yang mungkin adalah bahwa ADAM33 dapat berfungsi sebagai pemicu di permukaan sel untuk melepaskan faktor pertumbuhan *Transforming growth factor* beta (TGF- $\beta$ ) dan memodifikasi ekspresi reseptor permukaan sel untuk menginduksi proliferasi sel mesenkim saluran nafas (Siena *et al.*, 2011). Sebuah model yang diusulkan untuk peran seluler ADAM33 di *airway smooth muscle cells* (ASMCs). Di ruang ekstraseluler, sADAM33 mungkin membelah *Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein*(IGFBP) dan dengan demikian melepaskan *Insuline Growth*

*Factor*(IGF) untuk mengaktifkan reseptor IGF (*IGFR*). Di sisi lain, *tADAM33* matur dapat melepaskan *Epidermal Growth Factor*(EGF) yang tertambat di membran sel, dan kemudian menyebabkan aktivasi reseptor EGF (*EGFR*). Selain itu, stimulasi *EGFR* oleh ligannya, EGF, menyebabkan produksi musin pada sel epitel saluran nafas baik secara *in vitro* dan *in vivo*. Hiperplasia sel goblet ini adalah ciri patologi yang penting pada penyakit hipersekretori saluran nafas (Zeng, 2014).

Aktivitas enzim ADAM33 dapat dihambat oleh inhibitor metaloproteinase-3 jaringan (*TIMP-3*) dan inhibitor metaloproteinase-4 jaringan (*TIMP-4*), serta beberapa molekul kecil. Hal ini menunjukkan bahwa penyakit pernapasan kronis seperti PPOK dan asma ditandai dengan obstruksi aliran udara dan, proses inflamasi kronis persisten (Paulissen *et al.*, 2009). Bentuk terpotong ADAM33 terlarut yang berisi domain katalitik menyebabkan induksi cepat diferensiasi sel endotel *in vitro* dan angiogenesis *ex vivo* dan *in vivo* (Duan *et al.*, 2016). Vaskular saluran napas meningkat secara signifikan pada PPOK dan peningkatan ini berkorelasi dengan tingkat obstruksi aliran udara (Huertas *et al.*, 2011).

Penelitian mengenai polimorfisme gen ADAM33 dan hubungannya dengan PPOK gencar dilakukan peneliti, terutama di Asia. Hasil awal menunjukkan hubungan antara polimorfisme ADAM33 dan PPOK pada populasi Cina Han (Wang *et al.*, 2009). Dua tahun kemudian, polimorfisme gen *ADAM33* dinyatakan berasosiasi dengan PPOK pada populasi Tibet di Cina (Xiao *et al.*, 2011). Polimorfisme gen ADAM33 pada *Single Nucleotide Polymorphism*(SNP) yang berbeda ternyata juga berhubungan dengan PPOK pada populasi umum di Mesir (El-Zaher *et al.*, 2012). Pada populasi Asia Timur, SNP dengan nomor referensi

*rs2280091*, *rs2280090*, dan *rs612709* gen ADAM33 secara signifikan terkait dengan perubahan fungsi paru PPOK (Wang *et al.*, 2014). Polimorfisme nukleotida tunggal dengan nomor referensi *rs3918396* gen ADAM33 berhubungan dengan peningkatan resiko PPOK pada populasi Asia, namun tidak pada populasi Kaukasia (Aierken *et al.*, 2014). Bahkan polimorfisme gen ADAM33 ternyata juga berhubungan dengan PPOK dan mortalitas kardiovaskular (Figarska *et al.*, 2013). Ada dua penelitian tentang polimorfisme gen ADAM33 di India. Penelitian Shah, tahun 2015, menyatakan tiga *SNP* gen ADAM33 (nomor referensi *SNPrs2280091*, *rs2280090*, dan, *rs612709*) secara signifikan terkait dengan PPOK pada populasi Kashmir (Shah *et al.*, 2015) dan polimorfisme pada promotor *SNPrs3918396* dan *rs528557* gen ADAM33 dapat menjadi faktor predisposisi genetik utama pada etiologi PPOK untuk populasi India Selatan (Laxmi *et al.*, 2016).

Beberapa hasil meta-analisis menunjukkan hubungan yang signifikan antara perbandingan polimorfisme gen ADAM33. Polimorfisme tersebut adalah polimorfisme *rs2280091* yang meningkatkan risiko PPOK di orang Tionghoa, sedangkan polimorfisme *rs528557* mungkin tidak menjadi faktor risiko untuk PPOK (Li *et al.*, 2014). Hasil meta-analisis lain mengindikasikan bahwa polimorfisme *rs3918396* ADAM33 merupakan faktor risiko untuk PPOK populasi Cina dan merokok, dan polimorfisme *rs612709* merupakan faktor risiko untuk PPOK antara populasi secara keseluruhan (Zhang *et al.*, 2014). Hasil meta-analisis lainnya mengindikasikan hubungan yang bermakna ditemukan untuk polimorfisme ADAM33 pada *SNPrs2280091*, *rs2280090*, *rs3918396*, *rs612709*, *rs511898* dan *rs597980* dengan risiko PPOK pada berbagai populasi. Adapun

SNP *rs2280090*, *rs612709*, dan, *rs597980* mengindikasikan hubungan dengan risiko PPOK pada populasi Eropa, sedangkan SNP *rs2280091*, *rs2280090*, *rs3918396*, *rs511898*, dan, *rs612709* mengindikasikan hubungan dengan risiko PPOK pada populasi Asia (Zhou, 2015). Penelitian mengenai polimorfisme gen sangat erat hubungannya dengan suku dan bangsa. Polimorfisme yang ada pada suatu bangsa belum tentu mempunyai efek yang sama terhadap fenotip pada bangsa yang lain.

Korelasi dan hubungan kausalitas antara faktor genetik dengan PPOK masih menjadi topik penelitian yang hangat di seluruh dunia, dengan hasil yang masih bervariasi. Meskipun demikian, berdasarkan bukti-bukti yang ada saat ini, kemungkinan di masa depan peran dokter akan bergeser. Apabila saat ini peran dokter terutama mengenal dan melakukantatalaksana penyakit, maka peran utamanya di masa yang akan datang, terutama pada era pasca tahun2020, adalah menginterpretasikan dan menerapkan informasi-informasi genetik dan genomik dalam pencegahan dan terapi (Ramdhan, 2014). Sayangnya, penelitian mengenai polimorfisme gen ADAM33 dan hubungannya dengan resiko PPOK di Indonesia belum ada yang melaporkan.

Suku bangsa terbesar di Indonesia adalah suku Jawa (41 %) (Badan Pusat Statistik, 2010). Hal yang sama dapat ditemui di provinsi Lampung. Sebagian besar suku yang berada di Provinsi Lampung adalah suku Jawa. Suku Jawa menjadi populasi terbesar di Lampung karena Lampung merupakan daerah transmigrasi. Transmigrasi di Lampung bahkan dimulai sejak penjajahan Belanda tahun 1926, dan berlangsung sampai 1970 (Levang, 1989). Enam puluh persen

dari delapan juta penduduk Lampung adalah suku Jawa (Badan Pusat Statistik Propinsi Lampung, 2015).

Survei pendahuluan di Klinik Respirasi Harum Melati, Kabupaten Pringsewu, Provinsi Lampung, mendapatkan data jumlah penderita PPOK pada bulan Januari - Desember tahun 2017 sebanyak 349 orang dari total pasien 1600 pasien penyakit paru. Sebagian besar pasien PPOK tersebut (225 orang/ 64,5%) berasal dari suku Jawa.

Analisis lebih lanjut tentang hubungan polimorfisme gen *ADAM33* dalam hubungannya dengan peningkatan kejadian PPOK perlu dilakukan agar patogenesis tentang terjadinya PPOK dapat diketahui. Patogenesis PPOK mempunyai ciri khas berupa interaksi dari pengaruh lingkungan, terutama merokok, dan faktor-faktor penentu genetik. Pemahaman mengenai patogenesis PPOK sangat berguna untuk diagnosis dan strategi penanganan penyakit ini.

Mengingat peningkatan global PPOK, penelitian tentang varian genomik yang mempengaruhi kerentanan terhadap gangguan kompleks ini perlu digiatkan kembali. Penelitian ini dilakukan untuk mencari hubungan antara polimorfisme gen *ADAM33* dan kejadian PPOK. Dalam hal ini, akan dicari hubungan antara polimorfisme gen *ADAM33* dan kejadian PPOK pada populasi suku Jawa di Lampung.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, maka dirumuskan beberapa masalah penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ada polimorfisme gen ADAM33 SNP : *rs2280091*, *rs2280090*, dan *rs612709* pada perokok yang menderita PPOK dan pada perokok yang tidak menderita PPOK pada suku Jawa di Lampung?
2. Apakah ada hubungan antara polimorfisme gen ADAM33 SNP : *rs2280091*, *rs2280090*, dan *rs612709* dengan PPOK yang perokok pada suku Jawa di Lampung?
3. Apakah ada hubungan antara kadar EGF plasma dengan PPOK yang perokok pada suku Jawa di Lampung?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk Menganalisis hubungan antara Polimorfisme Gen *A Disintegrin and Metalloprotease 33* dan *Epidermal Growth Factor* dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronik yang disebabkan perokok pada Suku Jawa di Lampung.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus:

Penelitian ini mempunyai beberapa tujuan khusus sebagai berikut:

1. Mengidentifikasi polimorfisme gen ADAM33 SNP : *rs2280091*, *rs2280090*, dan *rs612709* pada perokok yang menderita PPOK dan pada perokok yang tidak menderita PPOK pada suku Jawa di Lampung.
2. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen ADAM33 SNP : *rs2280091*, *rs2280090*, dan *rs612709* dengan PPOK yang perokok pada suku Jawa di Lampung.

3. Menganalisis hubungan antara kadar EGF plasma dengan PPOK yang perokok pada suku jawa di Lampung

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat terhadap beberapa aspek.

Aspek tersebut adalah sebagai berikut:

1. Ilmu pengetahuan

Untuk menjelaskan kenapa seorang perokok dapat menderita PPOK melalui polimorfisme gen ADAM33.

2. Praktisi

Penelitian ini dapat menjadi masukan bagi praktisi kesehatan dalam upaya meningkatkan keberhasilan penatalaksanaan pasien PPOK dan upaya pencegahan progresi perokok menjadi PPOK.

