

Pengaruh Resveratrol terhadap Kadar Interleukin-8 Plasma, MMP-9 Plasma dan Skor CAT Penderita PPOK Eksaserbasi

Evata Putri,^{1,2} Suradi,¹ Diffah,¹ Harsini¹

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran
Universitas Sebelas Maret, RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

²Program Pasca Sarjana Minat Kedokteran Keluarga Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas
Maret, RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

Abstrak

Latar belakang: Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit paru yang ditandai dengan obstruksi saluran napas yang tidak sepenuhnya reversibel dan bersifat progresif. Peningkatan inflamasi saluran napas saat eksaserbasi menyebabkan peningkatan kadar IL-8 plasma, MMP-9 plasma dan perburukan klinis penderita PPOK eksaserbasi. Resveratrol adalah salah satu senyawa polifenol yang banyak ditemukan pada kulit anggur, *polygonum cuspidatum* dan red wine. Senyawa ini memiliki sifat antiinflamasi dan antioksidan.

Metode: Penelitian ini adalah uji klinis eksperimental dengan desain pre dan post test yang bertujuan untuk menganalisis pengaruh resveratrol terhadap kadar IL-8, MMP-9 dan perbaikan klinis penderita PPOK eksaserbasi berdasarkan skor CAT. Subjek terdiri dari 30 penderita PPOK eksaserbasi yang dirawat di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RSUD Ario Wirawan Salatiga pada tanggal 18 Maret–7 April 2016. Sampel diambil secara consecutive sampling, terbagi menjadi kelompok perlakuan (n=15, mendapatkan terapi standar PPOK eksaserbasi dan resveratrol) dan kelompok kontrol (n=15, mendapat terapi standar).

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna (p=0,019) pada penurunan kadar IL-8 kelompok perlakuan (-4,3±4,8) dibandingkan kelompok kontrol (-0,89±6,61). Terdapat perbedaan tidak bermakna (p=0,367) pada peningkatan kadar MMP-9 kelompok perlakuan (89,12±385,03) dibandingkan kelompok kontrol (197,07±244,22), namun peningkatan kadar MMP-9 kelompok kontrol bermakna (p= 0,007) dibandingkan kelompok perlakuan (p=0,385). Terdapat perbedaan tidak bermakna (p=0,176) pada penurunan skor CAT kelompok perlakuan (-6,60±2,87) dibandingkan kelompok kontrol (-5,00±3,42).

Kesimpulan: Pemberian resveratrol dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan untuk mempercepat perbaikan klinis penderita PPOK eksaserbaasi. (*J Respir Indo. 2017; 37: 119-28*)

Kata kunci: Resveratrol, IL-8 plasma, MMP-9 plasma, skor CAT, dan PPOK eksaserbasi akut.

Effect of Resveratrol to The Plasma Level of Interleukin-8, MMP-9 and CAT Score of Acute Exacerbation COPD Patient

Abstract

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is pulmonary disease which is marked with not fully reversible of respiratory obstructive and progressive. Increase of respiratory inflammation during exacerbation will enhance level of IL-8 plasma, MMP-9 plasma, and cause clinical worse of COPD patient. Resveratrol is one of polyphenol compound which is common in grape skins, *polygonum cuspidatum*, and red wine, have anti inflammation and antioxidant.

Methods: This research was experimental clinical test with preand post design, analyze the effect of resveratrol towards IL-8 and MMP-9 level including clinical improvement of acute exacerbation COPD patient based on CAT. The subject consists of 30 patients of exacerbation COPD treated in Moewardi and Ario Wirawan hospital, during 18 March–7 April 2016. The sample was taken by consecutive sampling, divided into treatment group (n=15) received standard therapy for acute exacerbation COPD and resveratrol, control group (n=15) received standard therapy.

Results: There was significant difference (p=0.019) towards decreased of IL-8 level of treatment group (-4,3±4,8) compared with control group (-0,89±6,61). There was no significant difference (p=0.367) towards increase of MMP-9 level of treatment group (89,12±385,03) compared with control group (197,07±244,22), but increase of MMP-9 level of control group was significant (p=0.007) compared with treatment group (p=0.385). There was no significant difference (p=0.176) towards decrease of CAT score of treatment group (-6,60±2,87) compared with control group (-5,00±3,42).

Conclusion: The addition of resveratrol could be considered as adjunctive therapy to escalate clinical recovery of acute exacerbation COPD patients. (*J Respir Indo. 2017; 37: 119-28*)

Keywords: Resveratrol, IL-8 plasma, MMP-9 plasma, CAT score, and acute exacerbation COPD.

Korespondensi: Evata Putri

Email: evata.ikromi@gmail.com; **Telp.** (0271) 634634 ps. 509 / (0271) 639248

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) didefinisikan sebagai inflamasi kronik yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara ekspirasi yang persisten, tidak sepenuhnya reversibel dan bersifat progresif.¹ Prevalens PPOK meningkat dengan penambahan usia dan status riwayat merokok.² Hasil survei penyakit tidak menular oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2004 menunjukkan PPOK menyumbang angka kesakitan sekitar 35%.³ Eksaserbasi adalah kondisi akut yang ditandai perburukan gejala sesak napas, batuk dan produksi dahak diluar variasi normal sehingga membutuhkan pengobatan lebih intensif.^{1,3} Peningkatan respons inflamasi ditandai oleh peningkatan sel dan mediator inflamasi. Sel inflamasi yang teraktivasi akan melepaskan ROS/RNS dan menstimulasi aktivitas faktor transkripsi *nuclear factor kappa beta* (NF κ B).^{1,4} Aktivasi faktor transkripsi NF κ B akan menginduksi sejumlah pengaturan ekspresi gen inflamasi antara lain sitokin IL-8 dan MMP-9.^{5,6} Peningkatan frekuensi eksaserbasi mengakibatkan perburukan gejala klinis, peningkatan risiko rawat inap, penurunan status kesehatan dan kualitas hidup.⁷

Pemeriksaan penanda inflamasi dapat memberikan informasi tambahan dalam menilai *outcome* penderita dan membantu dalam pemantauan terapi yang diberikan.⁸ Interleukin (IL)-8 merupakan penanda inflamasi yang dapat diukur kadarnya dalam sirkulasi selama fase inflamasi akut. Interleukin (IL)-8 memiliki peranan penting dalam amplifikasi respons inflamasi pada PPOK eksaserbasi.^{8,9} Matrik metalloproteinase (MMP)-9 adalah enzim elastolitik utama yang memiliki kemampuan mendegradasi jaringan ikat elastin.¹⁰ Makrofag alveolar merupakan sumber utama elastase MMP-9, dapat meningkat pada makrofag yang aktif.¹¹ Aktivitas elastase makrofag meningkat bermakna setelah pajanan asap rokok (nikotin rokok) dan polusi lingkungan.¹¹

Metode standar untuk menilai derajat keparahan gejala klinis PPOK eksaserbasi akut dengan menggunakan kuesioner *COPD assessment test* (CAT) yaitu kuesioner yang tervalidasi, sederhana dan dapat digunakan untuk memonitor keparahan gejala

klinis PPOK eksaserbasi. Perburukan gejala klinis PPOK eksaserbasi ditandai dengan peningkatan skor CAT, penurunan fungsi paru dan kualitas hidup, serta peningkatan mortalitas.^{1,12} Resveratrol (RES, 3,5,4'-*trihydroxystilbene*) merupakan salah satu senyawa golongan polifenol yang banyak ditemukan pada kulit anggur, akar tanaman kering *knotweed* Jepang dan *red wine*. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa resveratrol memiliki manfaat besar diantaranya sebagai antiinflamasi, antioksidan dan dapat meningkatkan sensitivitas terhadap steroid.^{13,14} Penelitian yang dilakukan di Finlandia terhadap 1300 penderita PPOK menunjukkan konsumsi senyawa polifenol dapat menurunkan gejala klinis seperti batuk, produksi sputum, sesak napas, menurunkan frekuensi eksaserbasi dan memperbaiki fungsi paru berdasarkan hasil VEP1.¹⁵

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), *anti-superoxide dismutase* (MnSOD), glutation (GSH) dan katalase, melalui aktivasi sirtuin1 dan *nuclear factor E2 related factor2* (Nrf2).^{16,17} Resveratrol sebagai antiinflamasi dapat menurunkan respons inflamasi di saluran napas dan paru dengan menghambat faktor transkripsi utama NF κ B melalui hambatan pembentukan *inhibitor κ B kinase* (IkK).¹⁷

Berdasarkan latar belakang diatas penelitian ini dilakukan untuk menganalisis sejauh mana pengaruh pemberian resveratrol sebagai terapi penunjang untuk mempercepat pengendalian gejala eksaserbasi PPOK. Pengaruh pemberian resveratrol diketahui dengan menganalisis kadar IL-8 dan MMP-9 plasma sebagai penanda inflamasi. Skor CAT dihitung untuk menilai perbaikan klinis penderita PPOK eksaserbasi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bukti ilmiah sebagai dasar pemanfaatan resveratrol pada penderita PPOK eksaserbasi.

METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis *experimental* dengan pendekatan *pre test* dan *post test* pada kelompok perlakuan dan kontrol. Penelitian dilakukan pada penderita PPOK eksaserbasi yang dirawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RSUD Ario Wirawan Salatiga pada tanggal 18 Maret sampai dengan 7 April 2016. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*. Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok perlakuan (mendapat terapi standar PPOK eksaserbasi dan resveratrol) dan kelompok kontrol (mendapat terapi standar PPOK eksaserbasi). Total subjek penelitian sebanyak 30 pasien yang terbagi menjadi 15 orang kelompok perlakuan dan 15 orang kelompok kontrol. Kriteria inklusi meliputi penderita PPOK eksaserbasi yang terdiagnosis secara klinis, semua derajat PPOK eksaserbasi yang dirawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RSUD Ario Wirawan Salatiga, usia 40-65 tahun dan indeks massa tubuh (IMT) 18-22,9 kg/m². Kriteria eksklusi yaitu penderita PPOK eksaserbasi yang memerlukan perawatan ICU dan ventilator, penderita PPOK eksaserbasi dengan gagal ginjal, kanker paru, sepsis, HIV/AIDS dan pasien mendapat tambahan antioksidan atau antiinflamasi nonsteroid lainnya, serta memiliki riwayat alergi terhadap resveratrol. Kriteria diskontinu yaitu penderita PPOK eksaserbasi yang mengundurkan diri atau meninggal dunia, mengalami efek samping pemberian resveratrol seperti mual, muntah, peningkatan SGPT/SGOT dan ureum/kreatinin tiga kali di atas nilai normal.

Variabel bebas adalah pemberian resveratrol dosis 1x500 mg/hari per oral (PO). Variabel tergantung adalah kadar IL-8 plasma, MMP-9 plasma dan perbaikan klinis penderita PPOK eksaserbasi (berdasarkan penilaian skor CAT). Pengukuran kadar IL-8 plasma dilakukan di laboratorium klinik Prodia dengan metode ELISA menggunakan alat *quantikine human IL-8 immunoassay* dengan skala ukur picogram per milliliter (pg/mL). Pengukuran kadar MMP-9 plasma dilakukan di laboratorium klinik Prodia dengan metode ELISA menggunakan

alat *quantikine human MMP-9 immunoassay* dengan skala ukur nanogram per milliliter (ng/mL). Penilaian skor CAT menggunakan alat ukur kuesioner CAT yang terdiri dari 8 pertanyaan. Masing-masing pertanyaan memiliki nilai 0-5 sehingga jumlah skor berkisar 0-40.

Subjek yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan dan mengisi formulir yang disediakan. Data awal subjek diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan laboratorium darah dan foto toraks. Selanjutnya dilakukan penilaian skor CAT dan pengambilan darah vena untuk diperiksa kadar IL-8 dan kadar MMP-9 plasma. Kelompok perlakuan mendapat terapi standar PPOK eksaserbasi akut dan resveratrol 1x500 mg/hari PO selama 7 hari. Kelompok kontrol mendapat terapi standar PPOK eksaserbasi akut. Terapi standar PPOK eksaserbasi akut meliputi bronkodilator, kortikosteroid sistemik dan antibiotik.

Evaluasi terhadap gejala klinis dan efek samping resveratrol dilakukan setiap hari sampai kriteria pemulangan pasien terpenuhi. Kriteria pemulangan pasien PPOK eksaserbasi menurut *global initiative for chronic obstructive lung disease* (GOLD) tahun 2016 meliputi: kondisi klinis stabil dalam waktu 12-24 jam, analisis gas darah stabil dalam waktu 12-24 jam, pasien dapat makan, minum dan tidur dengan nyaman, pasien dapat berjalan antar ruangan tanpa mengeluhkan sesak napas. Penggunaan terapi inhalasi dengan *short acting-β-2-agonist* (SABA) tidak lebih dari satu kali tiap 4 jam. Pasien dapat menggunakan *long acting-β-2-agonist* (LABA) atau *long acting anti muscarinic agent* (LAMA) dengan atau tanpa *inhalation corticosteroid* (ICS). Pasien yang memenuhi kriteria pemulangan akan dinilai skor CAT dan dilakukan pengambilan darah vena untuk pemeriksaan kadar IL-8 plasma dan kadar MMP-9 plasma. Respons terapi pemberian resveratrol dinilai berdasarkan penurunan nilai skor CAT, penurunan kadar IL-8 plasma dan kadar MMP-9 plasma.

HASIL

Tabel 1 memuat karakteristik sampel yang diukur dan dibandingkan antara kedua kelompok. Hal

ini dilakukan untuk mengetahui homogenitas kedua kelompok sampel sebagai syarat kelayakan prosedur eksperimen. Karakteristik tersebut meliputi umur, jenis kelamin, IMT, tingkat pendidikan, pekerjaan, derajat merokok, derajat eksaserbasi, dan komorbid. Tabel 2 menunjukkan kadar IL-8 plasma dan perbedaan pada kelompok perlakuan dan kontrol. Berdasarkan tabel tersebut terlihat bahwa terjadi penurunan kadar IL-8 plasma pada kedua kelompok. Kadar IL-8 plasma pada kelompok perlakuan mengalami penurunan rata-rata dari 29,11 ± 6,11 pg/ml (pre) menjadi 24,81 ± 6,74 pg/ml (post). Secara statistik penurunan

tersebut bermakna (p=0,004). Kadar IL-8 plasma pada kelompok kontrol mengalami penurunan rata-rata dari 24,09±7,67 pg/ml (pre) menjadi 23,20±8,83 pg/ml (post). Secara statistik penurunan tersebut tidak bermakna (p= 0,086). Terdapat perbedaan penurunan kadar IL-8 plasma pada kedua kelompok. Kadar IL-8 plasma kelompok perlakuan mengalami rata-rata penurunan (-4,30±4,80) pg/ml lebih besar bila dibanding dengan kelompok kontrol (-0,89 ± 6,61) pg/ml. Perbedaan rata-rata kadar IL-8 plasma secara statistik bermakna (p=0.019).

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok		p
	Kontrol (n = 15)	Perlakuan (n = 15)	
Jenis kelamin ^c			1.000
Laki-laki	12 (80.0%)	13 (86.7%)	
Perempuan	3 (20.0%)	2 (13.3%)	
Umur (mean±SD ^a)	59.06 ±6.53	55.86 ± 6.35	0.202
Pendidikan ^b			0,415
Tidak sekolah	1 (6.7%)	4 (26.7%)	
SD	10 (66.7%)	9 (60.0%)	
SMP	3 (20.0%)	1 (6.7%)	
SMA	1 (6.7%)	1 (6.7%)	
Pekerjaan ^b			0.252
Buruh	2 (13.3%)	2 (13.3%)	
Dagang	2 (13.3%)	1 (6.7%)	
IRT	1 (6.7%)	2 (13.3%)	
Pensiun	3(20.0%)	0 (0.0%)	
Petani	5 (33.3%)	9 (60.0%)	
Supir	0 (0.0%)	1 (6.7%)	
Tidak bekerja	2 (13.3%)	0 (0.0%)	
IMT (kg/m ²) ^b			0.329
Kurang (<18.5)	5 (33.3%)	5 (33.3%)	
Normal (18.5-22.9)	8 (53.3%)	10 (66.7%)	
Lebih (>22.9)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	
Derajat merokok ^b			0.126
Tidak merokok	3 (20.0%)	2 (13.3%)	
Ringan (1-199)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	
Sedang (200-599)	6 (40.0%)	11 (73.3%)	
Berat (> 600)	6 (40.0%)	0 (0.0%)	
Derajat eksaserbasi PPOK ^c			1.000
Derajat 2	3 (20.0%)	4 (26.7%)	
Derajat 3	12 (80.0%)	11 (73.3%)	
Komorbid ^b			0.547
CPC	3 (20.0%)	2 (13.3%)	
HHD	2 (13.3%)	0 (0.0%)	
Hipertensi gr1	2 (13.3%)	3 (20.0%)	
Pneumoni	2 (13.3%)	4 (26.7%)	
Tidak Ada	6 (40.0%)	6 (40.0%)	

Keterangan: ^a Variabel numerik, dideskripsikan dengan *mean*± SD, diuji beda dengan *Mann Whitney* karena data tidak berdistribusi normal (umur) ;

^b Variabel kategorik skala nominal, dideskripsikan dengan frekuensi (%), diuji beda dengan *Chi Square*;

^c Variabel kategorik skala nominal, dideskripsikan dengan frekuensi (%) uji *Fisher's Exact*, karena tabel 2x2 dan nilai *expected count* tidak memenuhi syarat uji *Chi Square*.

^d Variabel kategorik skala ordinal, dideskripsikan dengan frekuensi (%) uji *Mann Whitney*

Tabel 2. Kadar IL-8 plasma sebelum dan sesudah perlakuan

Kelompok	IL-8 (pg/ml)		p	Δ (Pre-Post)
	Pre	Post		
Perlakuan (Resveratrol)	29,11± 6,11	24,81±6,74	0.004 ^d	-4,30±4,80
Kontrol	24,09±7,67	23,20±8,83	0.733 ^c	-0,89±6,61
p	0,037 ^b	0,579 ^a		0,019 ^b

Keterangan: Kadar IL-8 dideskripsikan dengan *mean*± SD, nilai negatif pada selisih (pre – post) berarti penurunan.

^a uji beda kelompok tidak berpasangan lulus syarat normalitas (*independent sampel T test*),

^b uji beda kelompok tidak berpasangan tidak lulus syarat normalitas (*Mann Whitney*).

^c uji beda kelompok berpasangan lulus syarat normalitas (*pair sampel T test*).

^d uji beda kelompok berpasangan tidak lulus syarat normalitas (*Wilcoxon rank test*).

Perubahan dinyatakan signifikan apabila uji menghasilkan $p < 0,05$.

(Sumber data primer yang diolah, 2016).

Tabel 3. Kadar MMP-9 plasma pre dan post perlakuan

Kelompok	MMP-9 plasma (ng/ml)		p ^a	Δ (Pre –Post)
	Pre	Post		
Perlakuan (Resveratrol)	1532.25 ± 496.35	1621.37 ± 533.36	0,385	89.12±385.03
Kontrol	1282.45 ± 645.13	1479.51 ± 622.92	0.007	197.07±244.2
p ^b	0,245	0,508		0,367

Keterangan: Kadar MMP-9 plasma pre post kelompok perlakuan dan kontrol berdistribusi normal dan dideskripsikan dengan *mean*± SD.

Nilai positif pada Δ (pre – post) berarti peningkatan

^a uji beda post pre berpasangan lulus syarat normalitas (*pair sampel T test*),

^b uji beda kelompok tidak berpasangan lulus syarat normalitas (*independent sampel T test*).

Perubahan dinyatakan signifikan apabila uji menghasilkan $p < 0,05$.

(Sumber data primer yang diolah, 2016)

Tabel 3 menunjukkan kadar MMP-9 plasma pre dan post perlakuan. Berdasarkan tabel tersebut dapat dilihat peningkatan kadar MMP-9 plasma pada kedua kelompok. Kadar MMP-9 plasma kelompok perlakuan mengalami peningkatan rerata dari 1532.25±496.35 ng/ml (pre) menjadi 1621.37±533.36 ng/ml (post). Secara statistik peningkatan tersebut tidak bermakna ($p=0,385$). Kadar MMP-9 plasma kelompok kontrol mengalami peningkatan rerata dari 1282.45±645.13 ng/ml (pre) menjadi 1479.51±622.92 ng/ml (post). Secara statistik peningkatan tersebut bermakna ($p=0,007$). Terdapat perbedaan kadar MMP-9 plasma kedua kelompok, pemeriksaan kadar MMP-9 plasma kelompok perlakuan memiliki rerata (89.12±385.03) ng/ml lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (197.07±244.22) ng/ml. Secara statistik perbedaan peningkatan tersebut tidak bermakna ($p=0,367$). Berdasarkan hasil data diatas disimpulkan bahwa pemberian resveratrol tidak memberikan pengaruh terhadap penurunan kadar MMP-9 plasma. Penelitian

ini justru menunjukkan peningkatan kadar MMP-9 plasma kelompok perlakuan (tidak bermakna secara statistik) bila dibandingkan dengan kadar MMP-9 plasma kelompok kontrol (secara statistik bermakna)

Tabel 4 menunjukkan skor CAT pada kedua kelompok. Pengaruh pemberian resveratrol terhadap perbaikan klinis diketahui berdasarkan nilai skor CAT pada kelompok perlakuan dan kontrol. Analisis statistik dilakukan dengan uji beda nilai skor CAT antara kedua kelompok. Skor CAT kelompok perlakuan mengalami penurunan rerata dari 32.20±2.91 (pre) menjadi 25.60±3.09 (post) yang secara statistik bermakna ($p=0.000$). Skor CAT kelompok kontrol juga mengalami penurunan rerata dari 32.87±2.23 (pre) menjadi 27.87±3.42 (post) yang secara statistik bermakna ($p=0.000$). Penurunan skor CAT kelompok perlakuan rata-rata (-6.60±2.87) lebih besar dibandingkan kelompok kontrol (-5.00 ± 3.42) meskipun secara statistik perbedaan penurunan tersebut tidak bermakna ($p=0.176$).

Tabel 4. Skor CAT dan perubahan yang terjadi pre-post pada penderita PPOK eksaserbasi

Kelompok	Skor CAT			
	Pre	Post	p ^a	Pre- Post
Perlakuan (Resveratrol)	32.20 ± 2.91	25.60 ± 3.09	0,000	-6.60 ± 2.87
Kontrol	32.87 ± 2.23	27.87 ± 3.42	0,000	-5.00 ± 3.42
p ^b	0.487	0.067		0.176

Keterangan: Skor CAT pretest-posttest dan selisih (Post-Pre) kelompok perlakuan dan kontrol berdistribusi normal, dideskripsikan dengan *mean* ± SD.

Nilai negatif pada Δ (pre – post) berarti penurunan

^a uji beda post pre berpasangan (*pair sampel T test*),

^b uji beda kelompok tidak berpasangan (*independent sampel T test*).

Perubahan dinyatakan signifikan apabila uji menghasilkan p < 0,05.

(Sumber data primer yang diolah, 2016)

PEMBAHASAAN

Eksaserbasi PPOK adalah suatu keadaan akut yang ditandai dengan perburukan gejala diluar variasi normal sehari-hari sehingga memerlukan pengobatan yang adekuat. Gejala kardinal eksaserbasi meliputi sesak napas yang bertambah, peningkatan produksi sputum dan perubahan warna sputum.¹ Eksaserbasi berat memiliki 3 gejala diatas, eksaserbasi sedang memiliki 2 gejala dan eksaserbasi ringan memiliki 1 gejala diatas.^{1,2} Eksaserbasi ditandai dengan peningkatan sel dan mediator inflamasi antara lain IL-8 dan MMP-9.^{5,6} Interleukin (IL)-8 dan kemokin CXC adalah *chemoattractant* poten terhadap netrofil yang memiliki peranan penting dalam amplifikasi respons inflamasi pada PPOK eksaserbasi. Kadar IL-8 meningkat di sputum dan plasma pada penderita PPOK eksaserbasi.^{8,9} Peningkatan kadar IL-8 dalam sputum dan plasma menyebabkan perburukan gejala klinis.⁹ *Matrix metalloproteinase* (MMP)-9 merupakan enzim elastolitik utama MMP yang berperan dalam *remodelling* dan perbaikan jaringan melalui degradasi kolagen tipe IV dan protein matriks lainnya pada membran basal.^{10,11} Peningkatan aktivitas sel netrofil menyebabkan pengeluaran MMP-9 kedalam saluran napas meningkat. Peningkatan kadar MMP-9 dalam sputum, cairan bronkoalveolar dan plasma dikaitkan dengan tanda inflamasi lokal dan sistemik pada penderita PPOK.¹⁸

Penatalaksanaan eksaserbasi PPOK antara lain inhalasi bronkodilator β-2 agonis aksi cepat dengan atau tanpa antikolinergik dan bronkodilator golongan *xanthine*. Antibiotik diberikan pada penderita PPOK

eksaserbasi dengan tiga gejala kardinal atau dua gejala kardinal yang salah satunya adalah purulensi sputum.^{1,2} Kortikosteroid sistemik diberikan pada penderita PPOK eksaserbasi namun respons inflamasi abnormal masih dapat terjadi sehingga dipikirkan untuk pemberian antiinflamasi tambahan salah satunya resveratrol.¹⁹ Resveratrol memiliki peranan sebagai antioksidan dan antiinflamasi sehingga mempunyai peluang menurunkan pembentukan sitokin inflamasi dengan menghambat aktivitas makrofag melalui hambatan *nuclear factor kappa β* (NFκβ) sebagai faktor transkripsi yang mengatur pembentukan gen sitokin proinflamasi. Resveratrol dapat menghambat aktivitas NFκβ dengan menghalangi fosforilasi dan degradasi protein *inhibitor kappa β* (Iκβ) sebagai protein penting yang mengikat NFκβ.^{17,20} Pemberian resveratrol dosis 500 mg/hari pada penelitian ini diharapkan dapat menurunkan kadar IL-8 plasma, MMP-9 plasma dan skor CAT penderita PPOK eksaserbasi.

Karakteristik subjek penelitian

Subjek penelitian berjumlah 30 orang yang terdiri dari 15 orang kelompok perlakuan dan 15 orang kelompok kontrol. Jenis kelamin laki-laki lebih banyak ditemukan pada kedua (kelompok perlakuan 86.7% dan kelompok (80.0%). Berdasarkan penelitian ini sebagian besar penderita PPOK pada kedua kelompok adalah laki-laki. Hasil serupa didapatkan pada penelitian Indrayati.²¹ Prevalens PPOK di Indonesia lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Prevalens ini dikaitkan dengan riwayat kebiasaan merokok yang lebih tinggi pada

laki-laki (60%) dibandingkan dengan perempuan (4%).²² Faktor lain adalah pajanan lingkungan, termasuk pajanan polusi di tempat kerja.^{1,3}

Rerata umur kelompok perlakuan 55.86 ± 6.35 tahun lebih muda dibandingkan kelompok kontrol 59.06 ± 6.53 tahun. Secara statistik rata-rata umur pada kedua kelompok tidak memiliki perbedaan bermakna (homogen) dengan nilai $p=0,202$ ($p>0,05$). Umur merupakan salah satu faktor risiko PPOK dengan mekanisme yang belum jelas dipahami. Pertambahan umur mencerminkan kumulatif pajanan selama hidup sehingga dapat berkembang menjadi PPOK.¹ Sebagian besar subjek memiliki nilai IMT normal ($18,5-22,9$ kg/m²) yaitu 10 orang (66,7%) kelompok resveratrol dan 8 orang (53,3%) kelompok kontrol. Hasil yang serupa diperoleh dari penelitian Indrayati²¹. Indeks massa tubuh (IMT) normal kelompok perlakuan sebanyak 13 orang (86,7%) dan kelompok kontrol 14 orang (93,3%).²¹ Berdasarkan penelitian ini IMT normal harus dipertahankan dengan memberikan asupan makanan yang adekuat. Penurunan IMT dapat menyebabkan perburukkan PPOK. Status gizi kurang atau malnutrisi dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi saluran napas.²³

Kedua kelompok sebagian besar memiliki *indeks brinkman* (IB) sedang dan berat. Penelitian Indrayati mendapatkan derajat merokok pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol adalah IB sedang dan berat sebanyak 80%.²¹ Faktor risiko utama PPOK adalah merokok tetapi tidak semua perokok dapat menjadi PPOK. Keterlibatan faktor genetik dan pajanan lingkungan perlu dipertimbangkan.^{1,2} Kebiasaan merokok 10 pak/tahun atau setara dengan IB sedang lebih berisiko berkembang menjadi PPOK dibandingkan IB ringan.²⁴ Beratnya derajat eksaserbasi PPOK menyebabkan respons inflamasi disaluran napas meningkat yang mengakibatkan perburukkan gejala klinis, penurunan fungsi paru dan kualitas hidup serta peningkatan mortalitas.²⁵ Derajat eksaserbasi PPOK pada kedua kelompok penelitian ini sebagian besar adalah derajat 2 dan 3 dengan distribusi yang homogen sehingga dapat mempengaruhi *outcome* penelitian.

Tingkat pendidikan dan pekerjaan menjadi indikator sosial ekonomi penderita PPOK eksaserbasi. Tingkat pendidikan dan pekerjaan kedua kelompok penelitian ini sebagian besar adalah SD dan petani. Berdasarkan penelitian ini sebagian besar subjek penelitian berstatus sosial ekonomi rendah. Tingkat sosial ekonomi rendah menjadi salah satu faktor risiko PPOK yang berhubungan dengan tingkat pengetahuan dalam memandang kebiasaan merokok, pajanan polutan baik di dalam maupun di luar lingkungan, serta kepatuhan pengobatan.^{1,26} Faktor risiko PPOK eksaserbasi antara lain infeksi saluran napas, pajanan polutan lingkungan dan beberapa kondisi komorbid.^{1,4} Komorbid pada kedua kelompok sama, diantaranya adalah: *cor pulmonale*, hipertensi, *hipertensi heart disease* dan pneumonia. Komorbid dikaitkan dengan tingkat keparahan PPOK dan mortalitas. Penelitian ini mendapatkan distribusi komorbid homogen pada kedua kelompok sehingga komorbid kemungkinan dapat mempengaruhi *outcome* penelitian.

Pengaruh pemberian resveratrol terhadap kadar IL-8 plasma

Pemberian resveratrol pada penelitian ini terbukti efektif menurunkan kadar IL-8 plasma. Pemberian resveratrol terhadap kadar IL-8 pada PPOK belum banyak diteliti. Penelitian Culpitt dkk menunjukkan resveratrol dapat menghambat pelepasan IL-8 oleh sel epitel bronkus yang diakibatkan oleh pajanan asap rokok dan LPS.¹⁷ Interleukin (IL)-8 merupakan sitokin proinflamasi yang disintesis oleh sel epitel, netrofil dan makrofag sebagai respons terhadap stimulus.⁹ Resveratrol dapat menghambat faktor transkripsi utama NF κ B melalui hambatan pembentukan *inhibitor κ B kinase* (I κ K). Hambatan enzim I κ K mencegah fosforilasi dan degradasi protein I κ B *kinase* sehingga mencegah translokasi heterodimer subunit p65 dan p50 NF κ B ke dalam inti sel.^{17,27} Hambatan NF κ B mencegah pelepasan kadar IL-8 yang meningkat akibat infeksi, polutan serta komorbid. Pemberian terapi standar dan penambahan resveratrol pada kelompok perlakuan dapat menurunkan kadar IL-8 lebih efektif

dibandingkan kelompok kontrol. Berdasarkan analisis dan bukti penelitian ini resveratrol 1x500 mg/hari PO dapat direkomendasikan sebagai terapi tambahan pada penderita PPOK eksaserbasi.

Pengaruh pemberian resveratrol terhadap kadar MMP-9 plasma

Pemberian resveratrol pada penelitian ini tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar MMP-9 plasma. Data menunjukkan peningkatan kadar MMP-9 plasma yang tidak bermakna secara statistik pada kelompok perlakuan. Peningkatan kadar MMP-9 plasma yang bermakna secara statistik didapatkan pada kelompok kontrol. Sejauh pengetahuan peneliti belum ada data mengenai pengaruh pemberian resveratrol terhadap penurunan kadar MMP-9 pada penderita PPOK eksaserbasi. *Matrix metalloproteinase* (MMP) merupakan suatu enzim yang terdiri dari 24 rumpun dan mampu mendegradasi matriks jaringan.^{11,28} Ekspresi MMP yang berlebihan berkaitan erat dengan kerusakan jaringan khususnya elastin sehingga menyebabkan emfisema paru. Enzim elastase yang memiliki kemampuan memecah elastin terutama MMP-9.²⁸ Makrofag alveolar merupakan sumber utama elastase MMP-9, dapat meningkat pada makrofag yang aktif. Aktivitas elastase makrofag meningkat secara signifikan setelah pajanan asap rokok (diakibatkan oleh pajanan nikotin rokok) dan lingkungan berpolutan.²⁹ Peningkatan sekresi dan aktivitas enzim elastase MMP-9 dalam cairan BAL lebih tinggi ditemukan pada penderita emfisema perokok dibandingkan bukan perokok.

Derajat merokok pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sebagian besar adalah IB sedang dan berat yang dapat menyebabkan tingginya kadar MMP-9 awal dan akhir. Peningkatan kadar MMP-9 pre dan post pada kedua kelompok kemungkinan juga dikaitkan dengan beratnya derajat eksaserbasi PPOK. Makin berat derajat eksaserbasi proses inflamasi akan semakin berat. Kadar MMP-9 dalam sirkulasi dan septum interalveolar dapat menetap berbulan-bulan, lebih lama dibanding sitokin inflamasi.¹⁸ Resveratrol dapat menurunkan

aktivitas inflamasi dan diduga dapat menurunkan kadar MMP-9 plasma melalui hambatan aktivasi NF κ B.¹⁷ Penelitian ini mendapatkan peningkatan kadar MMP-9 plasma pre dan post perlakuan yang tidak bermakna. Nilai peningkatan pada kelompok kontrol (197.07) lebih besar dibanding kelompok perlakuan (89.12), keadaan ini dapat dinyatakan terdapat unsur pengendalian pada kenaikan kadar MMP-9 yang kemungkinan dapat diakibatkan oleh pengaruh pemberian terapi resveratrol meskipun memerlukan kajian lebih lanjut, salah satu hal yang dimungkinkan karena kurangnya lama pemberian resveratrol. Dosis dan lama pemberian resveratrol pada penderita PPOK secara spesifik juga belum ditemukan oleh penulis.

Pengaruh pemberian resveratrol terhadap skor CAT pada kelompok perlakuan dan kontrol

Pemberian resveratrol pada penelitian ini terbukti secara klinis mampu mempercepat perbaikan klinis penderita PPOK eksaserbasi meskipun perbedaan nilai skor CAT pada kedua kelompok secara statistik tidak bermakna. Penelitian mengenai pengaruh resveratrol terhadap perbaikan klinis penderita PPOK eksaserbasi akut belum ditemukan oleh penulis. Skor CAT digunakan untuk menilai gejala PPOK terhadap status kesehatan penderita secara klinis. Skor CAT meningkat saat eksaserbasi dan menggambarkan beratnya eksaserbasi berkaitan dengan fungsi paru dan lamanya perawatan.^{1,12} Penurunan jumlah sel dan mediator inflamasi dapat menurunkan inflamasi saluran napas, edema dan hipersekresi mukus sehingga gejala klinis PPOK eksaserbasi berkurang. Penambahan resveratrol pada terapi standar penderita PPOK eksaserbasi akut diharapkan dapat menurunkan respons inflamasi sehingga mempercepat perbaikan klinis.

Berdasarkan hasil data diatas disimpulkan bahwa pemberian resveratrol berpengaruh terhadap penurunan nilai skor CAT penderita PPOK eksaserbasi. Perbedaan penurunan skor CAT pada kedua kelompok tidak bermakna secara statistik. Dapat dinyatakan bahwa pemberian resveratrol pada

PPOK eksaserbasi memberikan pengaruh terhadap penurunan skor CAT. Perbedaan penurunan skor CAT yang tidak bermakna kemungkinan dipengaruhi oleh unsur subjektivitas (tingkat pendidikan dan pengetahuan tentang PPOK rendah). Keterbatasan penelitian ini antara lain adalah singkatnya waktu penelitian sehingga waktu yang dibutuhkan untuk menurunkan kadar MMP-9 belum tercapai. Dosis yang sesuai untuk menurunkan kadar enzim MMP-9 plasma belum ditemukan. Penilaian skor CAT penderita PPOK eksaserbasi akut berdasarkan kuesioner sudah diakui meskipun mengandung unsur subjektivitas.

KESIMPULAN

Pemberian resveratrol 1x500 mg/hari per oral efektif menurunkan kadar IL-8 plasma penderita PPOK eksaserbasi. Pemberian resveratrol 1x500 mg/hari per oral tidak memberikan pengaruh bermakna terhadap penurunan kadar enzim MMP-9 plasma. Pada penelitian ini terjadi peningkatan kadar enzim MMP-9. Peningkatan kadar MMP-9 kelompok perlakuan tidak bermakna dibandingkan kelompok kontrol, keadaan ini dapat dinyatakan terdapat unsur pengendalian pada kenaikan kadar MMP-9 pada kelompok perlakuan (mendapat terapi standar PPOK eksaserbasi akut dan resveratrol). Pemberian resveratrol 1x500 mg/hari per oral secara statistik memberikan pengaruh bermakna pada penurunan nilai skor CAT penderita PPOK eksaserbasi, meskipun perbedaan nilai skor CAT kelompok perlakuan dan kontrol tidak bermakna.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2015). Capetown: Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease Inc; 2015.p.1-80.
2. Devereux GS. Definition, epidemiology, and risk factors. In: Currie GP. ABC of COPD. 2nd ed. United Kingdom: Blackwell Publishing Ltd; 2011.p.1-5.
3. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) pedoman praktis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2011.p.1-32.
4. Blackwell TS, Christman JW. The role of NFkB in cytokine gene regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;17:3-9.
5. Roca M, Verduri A, Corbetta L, Clini B, Fabbri LM, Beghe B. Mechanism of acute exacerbations of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest.* 2013;43:510-21.
6. Barnes PJ, Cosio MG. Cells and mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon.* 2006;38:130-58.
7. Chhabra SK, Dash DJ. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: causes and impacts. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2014;56:93-104.
8. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanism of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med J.* 2014;35:71-86.
9. Mukaida N. Pathological roles of interleukin-8/CXCL8 in pulmonary diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003;284:566-77.
10. Saskia B. General introduction and outline of the thesis. In: Saskia B, Nispen FV, editors. The pathogenesis of lung emfisema: lessons learned from murin models. 1st ed. Netherlands: Ponson and Looijen B.V; 2011.p.7-25.
11. Churg A, Zhou S, Wright JL. Matrix metalloproteinases in COPD. *Eur Respir J.* 2012;39:197-209.
12. Jones PW, Harding G, Berry P. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J.* 2009;34: 648-54.
13. Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants an beyond. *Am J Clin Nutr.* 2005;81: 215-17.
14. Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA. Resveratrol and health-a comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res.* 2011;51:1129-41.
15. Tabak C, Arts IC, Smit HA, Heederik D, Kromhout D. Chronic obstructive pulmonary disease and

- intake of catechins, flavonols, and flavones. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:61–4.
16. Pandey KB, Rizvi SI. Antioxidative action of resveratrol: implication for human health. *Arab J of Chem.* 2011;4:293-8.
 17. Aggarwal BB, Shishodia S. Resveratrol: a polyphenol for all seasons. In: Aggarwal BB, Shishodia S editors. *Resveratrol in health and disease.* 1st ed. New York: Taylor & Francis Group; New York. 2006.p.1-716.
 18. Suradi. Peran kadar IL-1 β , IL-12, IFN- γ , dan IL-10 terhadap kadar elastase MMP-9 pada emfisema paru suatu pendekatan imunopatobiologi. Disertasi Universitas Airlangga.Surabaya;2003.
 19. Loukides S, Bartziokas K, Vestbo J, Singh D. Novel anti-inflammatory agents in COPD: targeting lung and systemic inflammation. *Curr Drug Targets.* 2013;14:235-45.
 20. Yang SR, Wright J, Bauter M, Seweryniak K, Kode A, Rahman I. Sirtuin regulates cigarette smoke-induced proinflammatory mediator release via RelA/p65 NF κ β in macrophages in vitro and in rat lungs in vivo: implications for chronic inflammation and aging. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292:567–76.
 21. Indrayati D. Peran curcumin terhadap kadar malondialdehyde plasma, kadar interleukin-6 plasma, skor COPD assessment test, dan lama rawat inap penyakit paru obstruksi kronik eksaserbasi akut. Tesis Universitas Sebelas Maret. Solo:2014.
 22. Aditama YT. Smoking di Indonesia. *Med J Indones* 2002;11:56-65.
 23. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Pneumonia komunitas. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia.* Jakarta:PDPI;2003.
 24. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28:523–32.
 25. Papakonstantinou E, Karakiulakis G, Batzios S, Savic S, Roth M, Tamm M. Acute exacerbations of COPD are associated with significant activation of matrix metalloproteinase 9 irrespectively of airway obstruction, emphysema and infection. *Respir Res.* 2015;16:1-12.
 26. Cavelaar AE, Kunst AE, Crialesi R, Grotvedt L, Helmert U, Lahelma. Educational differences in smoking international comparison. *BMJ.* 2000;320:1-6.
 27. Louise E. Donnelly Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;287:774–83.
 28. Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Soc Trans.* 2001;30:98-102.
 29. Sansores RH, About RT, Becerril C, Montano M, Ramos C, Vanda B, Selman ML. Effect of exposure of guinea pigs to cigaret smoke on elastolytic activity of pulmonary macrophages. *Chest.* 1997;112:214-9.