

Bronkitis Kronis dan Lingkaran yang tak Berujung Pangkal (Vicious Circle)

Dianiati Kusumo Sutoyo

Departemen Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI – SMF Paru RSUP Persahabatan, Jakarta.

PENDAHULUAN

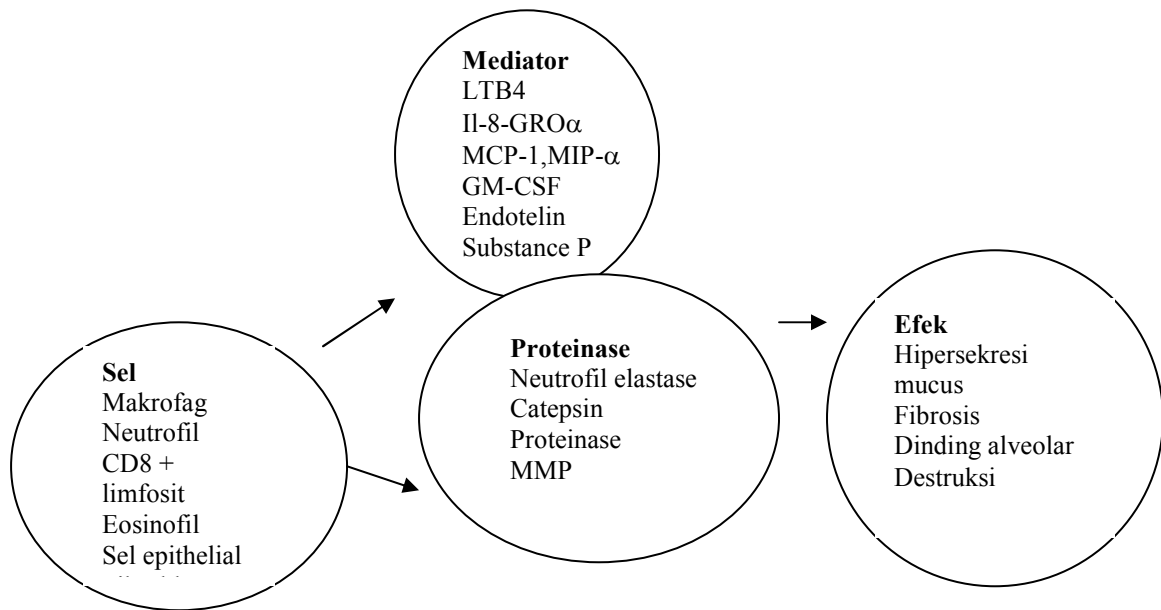
Bronkitis kronis ditandai dengan batuk dan produksi sputum yang berlebihan (ekspektorasi) dengan disertai rasa kelelahan/lemah dan tidak nyaman akibat batuk kronik berdahak tersebut. Penyakit ini menimbulkan dampak baik fisik maupun psikis yang tidak sederhana kepada yang penderitanya dengan efek samping pada kualitas hidupnya. Penderita dengan bronkitis kronis mengalami eksaserbasi yang cukup sering sepanjang tahunnya, terutama pada saat musim penghujan atau musim dingin pada negara dengan 4 musim. Data setiap tahunnya di Poliklinik PPOK RS Persahabatan, menunjukkan kunjungan meningkat 3-4 kali pada bulan November sampai dengan Februari dibandingkan bulan-bulan lainnya. Kejadian eksaserbasi merupakan episode perburukan gejala respirasi yang berulang mengakibatkan penurunan fungsi paru, perburukan kualitas hidup dan peningkatan kebutuhan perawatan medis (kunjungan ke dokter, penambahan medikasi, emergensi, rawat inap, dll). Dengan kata lain eksaserbasi akut bronkitis kronis adalah penyebab utama rawat inap dan kematian pada penderita bronkitis kronis. Lima puluh persen penderita bronkitis kronis mengalami episodik eksaserbasi ≥ 2 kali dalam setahunnya dengan seperlimanya membutuhkan rawat inap pada eksaserbasi tersebut dan sebagiannya membutuhkan perawatan di ICU. Banyak pula penderita bronkitis kronis dengan rawat inap membutuhkan ulang (readmission) karena gejala yang menetap dan berkepanjangan. Penyebab tersering dari eksaserbasi adalah infeksi virus pernapasan dan infeksi bakteri, penyebab lainnya seperti polusi lingkungan, gagal jantung kongestif, emboli paru, pemberian oksigen yang tidak tepat, obat-obatan seperti narkotik dan lain-lain.

Proses yang kompleks merupakan kombinasi berbagai mekanisme adalah patofisiologis yang bertanggung jawab untuk terjadinya bronkitis kronis. Efek kombinasi mekanisme tersebut menghasilkan kolonisasi bakteri dan infeksi kronik yang berkontribusi terhadap kejadian eksaserbasi dan kerusakan mekanisme pertahanan paru yang berakibat memudahkan terjadinya eksaserbasi dan demikian seterusnya. Ingkaran yang saling berkaitan tersebut dikenal dengan *vicious circle* pada bronkitis kronis, sehingga pendekatan yang ideal penanganan yang berakibat memutuskan mata rantai lingkaran tersebut.

Inflamasi dan Mekanisme Pertahanan Paru¹⁻⁴

Berbagai faktor risiko untuk terjadinya bronkitis kronis (merokok, polusi udara, infeksi berulang, dll) menimbulkan kondisi inflamasi pada bronkus. Perubahan patologi yang terjadi pada trakea, bronki dan bronkiolus terus sampai ke saluran napas kecil (diameter 2-4 mm) berupa infiltrasi permukaan epitel jalan napas, kelenjar duktus, kelenjar-kelenjar dengan eksudat inflamasi (sel dan cairan) yang didominasi oleh sel T limfosit (CD8+), makrofag dan neutrofil. Proses inflamasi kronik itu berhubungan dengan metaplasia sel goblet dan sel squamosa dari epitelium, peningkatan ukuran epitel-epitel kelenjar, peningkatan banyak otot polos dan jaringan penunjang pada dinding jalan napas, serta degenerasi tulang rawan jalan napas. Semua perubahan patologi itu bertanggung jawab terhadap gejala pada bronkitis kronis yaitu batuk kronik dan produksi sputum berlebihan seperti yang dijelaskan sebagai definisi bronkitis kronis dengan kemungkinan berkombinasi dengan masalah jalan napas perifer dan emfisema.

Inflamasi melibatkan berbagai sel, mediator dan menimbulkan berbagai efek. Sel makrofag banyak didapatkan di lumen jalan napas, parenkim paru dalam cairan kurasan bronkoalveolar (BAL). Makrofag mempunyai peran penting pada proses inflamasi tersebut. Aktivasi makrofag menghasilkan TNF- α dan berbagai mediator inflamasi lainnya serta protease sebagai respons terhadap asap rokok dan polutan. Mediator inflamasi tersebut sebagian bersifat kemokin dan bertanggung jawab terhadap kemotaktik dan aktivasi sel neutrofil.



Gambar 1. Sel inflamasi dan mediator yang terlibat pada bronkitis kronis/PPOK

(Dikutip dari 3)

Selain makrofag, sel limfosit T dan neutrofil berperan pada inflamasi ini sehingga terjadi berbagai mediator dan sitokin (perforin, granzyme-B, TNF- α oleh limfosit T dan IL-8, LTB₄, GM-CSF oleh neutrofil) yang saling berinteraksi dan menimbulkan proses inflamasi kronik. Neutrofil yang teraktivasi meningkat terbukti pada sputum dan cairan BAL penderita PPOK ataupun bronkitis kronis dan semakin meningkat pada saat eksaserbasi akut. Peran neutrofil pada bronkitis kronis adalah berkontribusi pada hipersekresi mukus melalui produknya metelase-protease dan juga destruksi parenkim pada PPOK. Neutrofil mengeluarkan elastase dan proteinase-3 yang merupakan mediator yang poten untuk merangsang produksi mukus sehingga terlibat dalam hipersekresi mukus yang kronik.

Mediator inflamasi yang terlibat pada bronkitis kronis/PPOK adalah.⁴

- Faktor hemotaktik
 - Mediator lipid misalnya LTB₄ & limfosit T menarik neutrofil
 - Kemokin misalnya IL-8 menjadi neutrofil
- Sitokin inflamasi misalnya TNF- α , IL-1 β , IL-6, meningkatkan proses inflamasi dan berefek pada inflamasi sistemik.
- Faktor pertumbuhan misalnya TGF- β menimbulkan fibrosis pada saluran napas kecil.

Mekanisme pertahanan paru/saluran napas yang sangat kompleks meliputi mekanik, imuniti alamiah, imuniti humoral yang didapat, baik dari saluran napas atas dan bawah. Selain itu juga melibatkan mekanisme pertahanan parenkim (alveoli) dan imuniti selular didapat khususnya pada saluran napas bawah. Immunoglobulin (Ig) A sekretori merupakan Ig yang berperan pada saluran napas disebabkan fungsinya sebagai barier pada epitel saluran napas mencegah penetrasi antigen ke dalam mukosa selain fungsi sebagai antibodi pada umumnya kecuali tidak untuk merangsang komplemen aktivasi sebagaimana peran IgG. Asap rokok/polusi udara melemahkan mekanisme pertahanan saluran napas antara lain melalui pengaruhnya terhadap ekspresi reseptor polimerik Ig yang mengakibatkan penurunan produksi komponen sekretori juga IgA sekretori dan melemahkan transport komponen sekretori yang mengakibatkan rendahnya kadar IgAs dalam lumen saluran napas. Hal itu menyebabkan penurunan mekanisme pertahanan saluran napas menimbulkan mudahnya kolonisasi bakteri menimbulkan refluks neutrofil dan degradasi IgAs oleh neutrofil maupun produk-produk bakteri. Sehingga kejadian menimbulkan inflamasi, juga semakin melemahkan mekanisme pertahanan, memudahkan infeksi kronik dan meningkatkan jumlah neutrofil dan seterusnya.

Mekanisme Kerusakan Paru pada Bronkitis Kronis.²⁻⁴

Mekanisme hipersekresi mucus disebabkan pada kelenjar-kelenjar besar yang memproduksi mukus dan peningkatan banyaknya sel goblet akibat pengaruh mediator-mediator inflamasi. Leukotrien, protease, neuropeptida dapat menyebabkan sekresi mukus. Iritasi anata lain yang disebabkan asap rokok menyebabkan peningkatan sel-sel sekretori dan hiperplasia mukus.

Penyempitan jalan napas merupakan hasil dari berbagai mekanisme seperti edema mukosa jalan napas akibat inflamasi, banyaknya mukus pada saluran napas kecil dan metaplasia sel goblet serta fibrosis saluran napas kecil sebagai dampak inflamasi. Kerusakan pada saluran napas kecil baik secara langsung akibat zat-zat yang dihirup maupun secara tak langsung akibat mediator-mediator inflamasi. Epitelium jalan napas mempunyai kemampuan untuk melakukan perbaikan yang berdampak pada perubahan anatomi dan fungsi jalan napas. Proses perbaikan jaringan menimbulkan fibrosis matriks ekstraselular atau jaringan ikat sehingga terjadi penyempitan jalan napas.

Fibrosis peribronkial seperti proses fibrosis pada inflamasi lazimnya ditandai dengan akumulasi sel-sel mesenkimal (fibroblast dan miofibroblas) bersama matriks ekstraselular jaringan penunjang. Mediator-mediator inflamasi seperti TGF- β , endotelin 1, IGF-1, fibronektin, platelet-derived growth factor (PDGF) dan lain-lain memperlancar akumulasi sel-sel mesenkimal tersebut. Selain itu inflamasi, sel fagosit mononuklear dan sel epitel menghasilkan mediator-mediator yang berperan pada proses fibrosis.

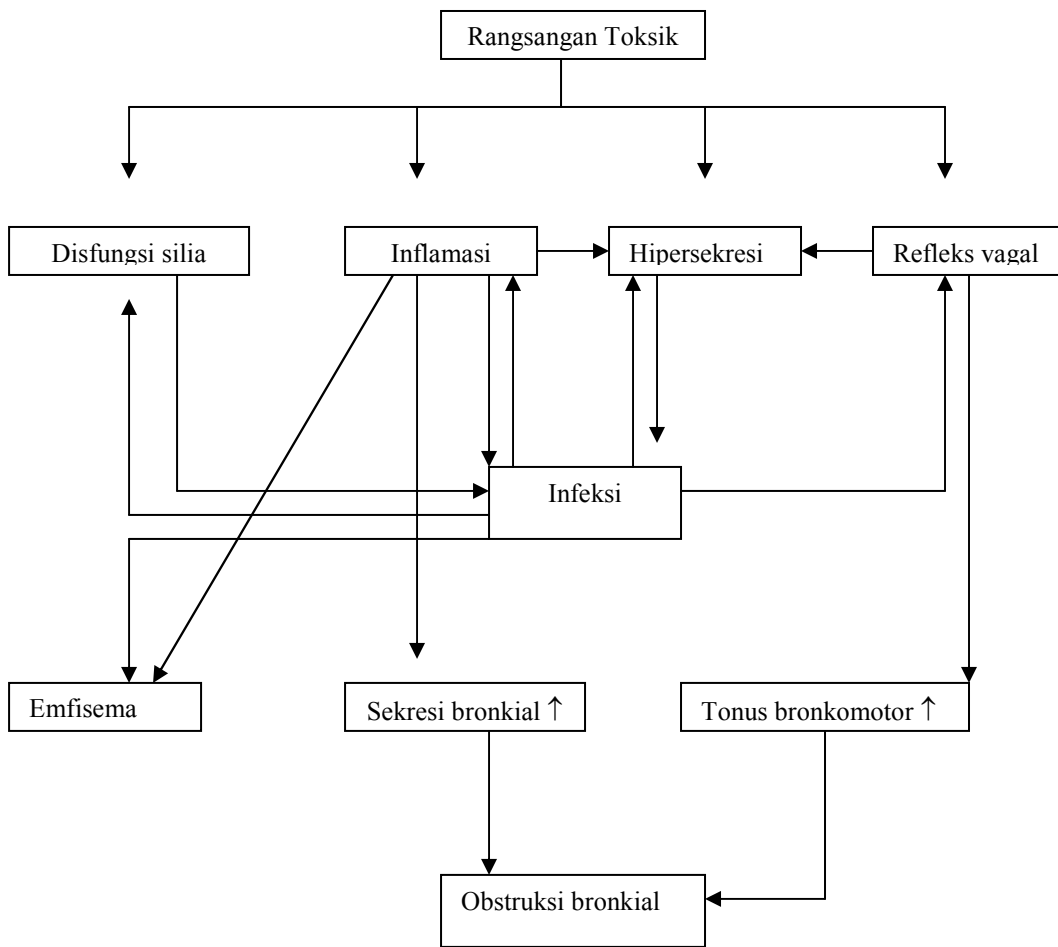
Patofisiologi Bronkitis Kronis^{1,2,5}

Perubahan struktur pada paru menimbulkan perubahan fisiologik yang merupakan karakteristik bronkitis kronis seperti batuk kronik, sputum produksi, obstruksi jalan napas, gangguan pertukaran gas, hipertensi pulmonal dan kor-pulmonale.

Akibat perubahan bronkiolus dan alveoli terjadi gangguan pertukaran gas yang menimbulkan 2 masalah yang serius yaitu :

1. Aliran darah dan aliran udara ke dinding alveoli yang tidak sesuai (mismatched). Sebagian tempat (alveoli) terdapat adekuat aliran darah tetapi sangat sedikit aliran udara dan sebagian tempat lain sebaliknya
2. Performance yang menurun dari pompa respirasi terutama otot-otot respirasi sehingga terjadi overinflasi dan penyempitan jalan napas, menimbulkan hipoventilasi dan tidak cukupnya udara ke alveoli menyebabkan CO₂ darah meningkat dan O₂ dalam darah berkurang.

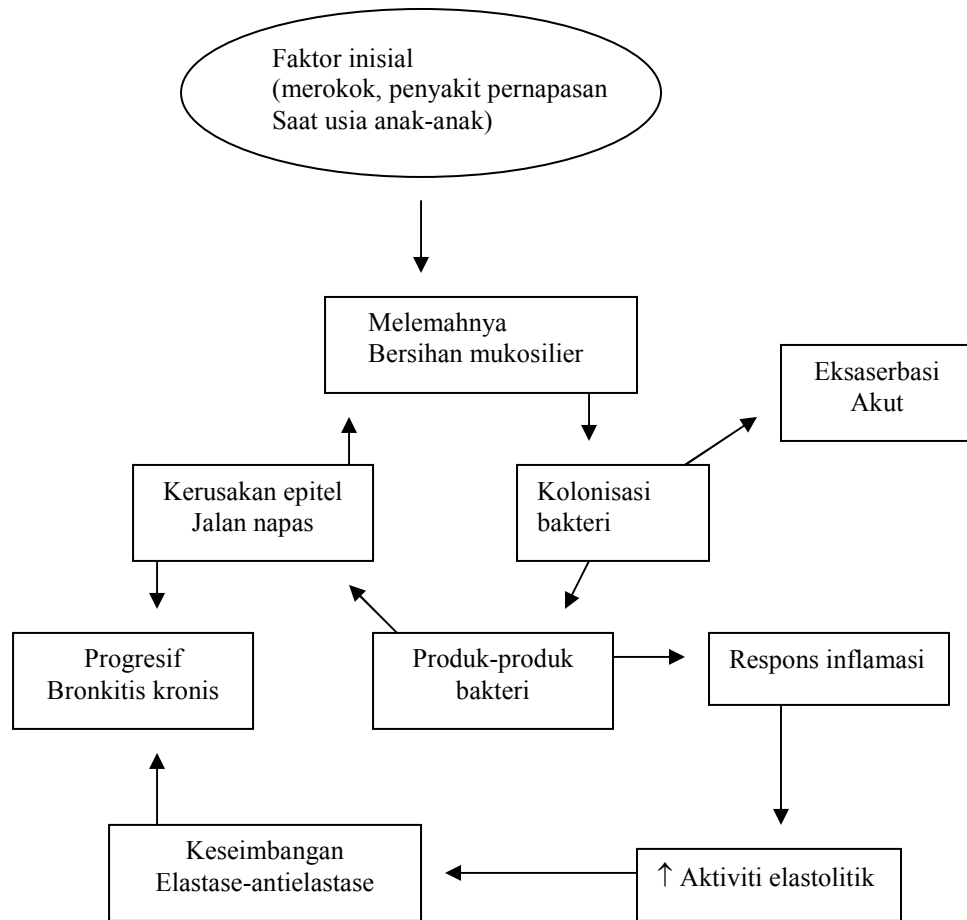
Mekanisme patofisiologik yang bertanggung jawab pada bronkitis kronis sangat kompleks, berawal dari rangsang toksik pada jalan napas menimbulkan 4 hal besar seperti inflamasi jalan napas, hipersekresi mukus, disfungsi silia dan rangsangan refleks vagal saling mempengaruhi dan berinteraksi menimbulkan suatu proses yang sangat kompleks.



Gambar 2. Mekanisme patofisiologik Bronkitis Kronis
(Dikutip dari 1)

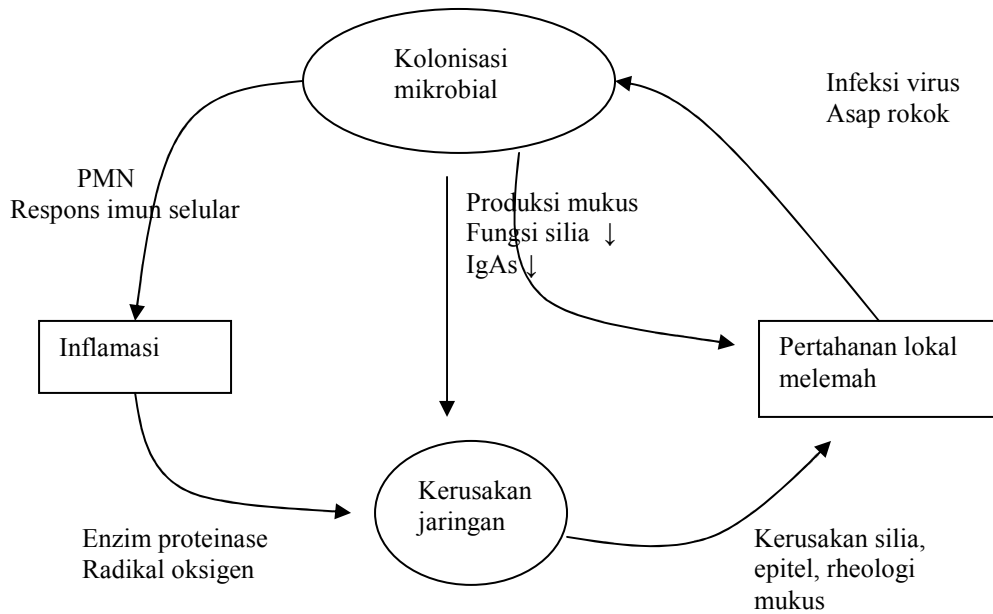
Vicious Circle^{1,2,5}

Infeksi jalan napas diduga merupakan penyebab penting terjadinya perburukan pada bronkitis kronis. Murphy and Sethi mengemukakan hipotesis Vicious circle pada bronkitis kronis dengan mengungkapkan kerusakan jalan napas akibat infeksi kronik dan kolonisasi bakteri adalah melalui penganakibatkan mediator inflamasi yang terus menerus. Kondisi tersebut melemahkan pertahanan paru dan menyebabkan persisten infeksi sehingga menyebabkan persisten infeksi sehingga menyebabkan inflamasi kronik dengan konsekuensi penurunan fungsi paru secara progresif. Kondisi ini sebagai lingkaran setan atau lingkaran yang tika jelas ujung dan pangkalnya.



Gambar 3. Hubungan kerusakan paru dan persisten infeksi pada bronkitis kronis/PPOK
(Dikutip dari 1)

Infeksi merupakan penyebab eksaserbasi yang tersering pada bronkitis kronis disebabkan kondisi kerusakan paru sebagaimana diuraikan di atas, baik infeksi pernapasan akibat virus maupun bakteri ataupun kombinasi keduanya. Pemutusan mata rantai lingkaran tersebut melalui pengobatan infeksi yang adekuat dengan menurunkan kolonisasi serendah mungkin dan menghentikan produk-produk bakteri serta secara tidak langsung menurunkan mediator-mediator inflamasi merupakan salah satu pendekatan yang jitu.



Gambar 4. Vicious circle dari infeksi dan inflamasi pada bronkitis kronis (Dikutip dari 2)

PENUTUP

Lingkaran yang tidak berujung pangkal pada bronkitis kronis ini layak dipahami sebagai pemahaman untuk pendekatan penatalaksanaan, karena penanganan bronkitis kronis bukanlah semata-mata penanganan eksaserbasi akut akan tetapi penanganan yang komprehensif yang bertujuan memperbaiki segala faktor yang terlibat dalam lingkaran tersebut atau memutuskan mata rantai tersebut bila mungkin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anzueto AR, Schaberg T. Acute exacerbation of Chronic bronchitis. London. Science Press Ltd. 2003
2. Pillette C, Quadrihi Y, Godding V, Vaerman JP, Sibille Y. Lung Mucosal Immunity : Immunoglobulin-A revisited. Eur Respir J 2001; 18 : 571-88
3. NHLBI. Pathogenesis, Pathology and Pathophysiology. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and Prevention of COPD. NHLBI/WHO Report. NHLBI. 2001
4. Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2006
5. Report and Recommendation of a Consensus Asia Pacific Group. Guideines for the role of Antibiotics in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis in South East Asia. Singapore. 1998.

