

Defisiensi *Alpha 1-Antitrypsin* sebagai Faktor Risiko Penyakit Paru Obstruktif Kronis

Khairun Nisa Berawi¹, Emeraldha Theodorus²

¹Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) merupakan salah satu penyakit tidak menular yang semakin sering dijumpai namun dapat dicegah dan diobati. Penyakit ini biasa menyerang individu di dekade ketiga atau keempat kehidupannya. Salah satu dampak negatif yang ditimbulkan PPOK adalah penurunan kualitas hidup pasiennya. Penyakit paru obstruktif kronis termasuk ke dalam lima besar penyakit non-infeksi yang mengakibatkan kematian dan diperkirakan akan menduduki posisi tiga besar di tahun 2020. Penyakit ini memiliki ciri khas berupa adanya hambatan aliran udara yang bersifat non-reversibel. Hambatan aliran udara biasanya bersifat progresif dan berhubungan dengan respon inflamasi abnormal di paru-paru terhadap partikel gas yang biasanya terhirup bersamaan dengan asap rokok. Hal lain yang dapat memicu terjadinya PPOK adalah defisiensi alpha 1-antitrypsin yang berfungsi sebagai pelindung parenkim paru. Saat ini, defisiensi alpha 1-antitrypsin adalah salah satu kelainan hereditas yang lazim dijumpai di seluruh dunia. Mutasi gen adalah penyebab utama terjadinya defisiensi alpha 1-antitrypsin yang nantinya akan menyebabkan penurunan ekskresinya. Lalu berdampak pada konsentrasinya dalam darah dan terjadilah proses destruksi pada parenkim paru. Konsentrasi normal alpha 1-antitrypsin dalam serum yaitu 1 hingga 2 gr/dL. Asap rokok yang memicu terjadinya PPOK akan memperlihatkan kerusakan di bagian atas paru, sedangkan yang disebabkan oleh defisiensi A1AT memperlihatkan kerusakan di bagian atas paru.

Kata kunci: alpha 1-antitrypsin, hereditas, PPOK

Alpha 1-antitrypsin Deficiency as the Risk Factor of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common non-infective disease which can be prevented and treated well. Chronic Obstructive Pulmonary Disease usually attacks people in the third or fourth decade of their life. This disease ranks among the top five leading causes of death and it is estimated that it will be in the top three by 2020. The characteristic of COPD is irreversible airflow limitation. The airflow limitation is usually progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lungs due to inhalation of gas particles, primarily caused by cigarette smoke. Another cause that can be trigger of COPD is alpha 1-antitrypsin deficiency which protect the lung parenchyma. Nowadays, alpha 1-antitrypsin deficiency is one of the most common hereditary disorders worldwide. Gene mutation can cause alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-antitrypsin deficiency will decrease the production and distribution of the A1AT that can be seen in the plasma serum then trigger the destruction of the lung parenchyma. The normal A1AT concentration is 1-2 gr/dL. Alpha 1-antitrypsin deficiency often develops COPD in the lower part of the lungs, whereas cigarette smoke show the damage parenchyma of COPD in the top part of the lungs.

Keywords: alpha 1-antitrypsin, COPD, hereditary

Korespondensi: Emeraldha Theodorus, alamat Perumahan Tanjung Damai Lestari Jl. Manggis 5 Blok OC No. 17, HP 082185309336, e-mail emeralda.theodorus@gmail.com

Pendahuluan

Protein adalah salah satu biomakromolekul yang penting peranannya bagi makhluk hidup dimana fungsinya adalah sebagai bahan struktural dan sebagai mesin yang bekerja pada tingkat molekular. *Alpha 1-antitrypsin* (A1AT) adalah suatu protein yang memiliki fungsi sebagai antiprotease atau *neutrophil elastase inhibitor*.¹ Sebagian besar A1AT disintesis di sel hepatosit dan monosit yang kemudian akan didistribusikan secara difusi melalui sirkulasi menuju paru, sementara

sebagian kecil diproduksi oleh sel alveolar makrofag dan sel epitelial.²

Alpha 1-antitrypsin juga secara luas dikenal sebagai *Alpha-1 proteinase inhibitor* (A1Pi) karena dapat menghambat berbagai jenis protease.³ Umumnya, kadar A1AT yang berada di dalam darah adalah 1,5–2 gram/liter. Jika terjadi defisiensi A1AT, maka neutrofil elastase akan langsung memecah elastin, protein yang menyokong jaringan paru dan akan menyebabkan komplikasi pada saluran pernapasan seperti penyakit paru obstruktif kronis (PPOK).⁴ Defisiensi A1AT merupakan

salah satu kelainan genetik yang terbilang langka karena di Indonesia angka kejadiannya masih sangat sedikit jika dibandingkan dengan negara lain seperti Amerika Serikat.⁵

Penyakit paru obstruktif kronis adalah penyakit paru yang ditandai oleh hambatan aliran udara di saluran napas yang bersifat progresif non-reversibel. Penyakit paru obstruktif kronis biasanya terjadi pada pasien usia lanjut dan sering dihubungkan dengan riwayat merokok, baik perokok aktif maupun perokok pasif.⁶ Prevalensi PPOK di Indonesia sebesar 3,7 persen per mil, lebih kecil dibandingkan asma yang memiliki prevalensi 4,5 persen per mil.⁷ Gambaran khas PPOK adalah ditemukannya obstruksi saluran napas yang bervariasi, mulai dari tanpa gejala atau adanya gejala ringan hingga berat. Kualitas hidup pasien PPOK akan sangat terganggu sejalan dengan semakin meningkatnya derajat penyakit yang diderita.⁸

Pada pasien PPOK dapat ditemui dua manifestasi yang berbeda, yaitu emfisema dan bronkitis.⁴ Gejala tersering yang dikeluhkan oleh pasien dengan PPOK adalah batuk berdahak dan sesak napas. Pada pemeriksaan fisik pasien PPOK derajat sedang dan berat dapat ditemukan perubahan pada dinding dada, contohnya tampilan dada seperti tong atau *barrel chest*.⁹ Pemeriksaan laringoskopi dan bronkoskopi dapat dilakukan untuk melihat apakah ada kelainan atau perubahan anatomi saluran pernapasan. Namun, pemeriksaan yang dapat segera dilaksanakan adalah pemeriksaan spirometri untuk menunjang penegakkan diagnosis dan menentukan derajat PPOK.

Isi

Alpha-1 antitrypsin (A1AT) atau yang juga bisa disebut sebagai $\alpha 1$ -proteinase inhibitor ($\alpha 1$ -Pi) dan *Serine Proteinase Inhibitor*, grup A, anggota 1 (SERPINA1) adalah glikoprotein berbentuk lingkaran yang larut dalam air, mampu berdifusi ke dalam jaringan dengan ukuran 6,7 x 3,2 nm dan berat molekular 53 kDa. *Alpha-1 antitrypsin* memiliki waktu paruh dalam darah sekitar 4 hingga 5 hari. Lebih dari 80% A1AT disintesis dan disekresi oleh sel hepatosit, dan sisanya berasal dari monosit, makrofag, pankreas, sel alveolar paru, enterosit, dan endotel. Manusia

memproduksi A1AT hingga 34 mg/kg/hari yang akan meningkatkan kadarnya di plasma sekitar 1,2 gram/L. Nantinya, A1AT akan berikatan dengan substrat spesifik yang bernama *serine proteinase elastase*.^{11,12}

Alpha-1 antitrypsin memiliki lebih dari 90% aktivitas antiproteinase dalam serum manusia yang akan menjadi pertahanan jika terjadi serangan elastolitik pada bagian distal alveolar akibat *neutrophil elastase*, sedangkan sisanya dimiliki oleh $\alpha 2$ makroglobulin.¹³ Bahkan A1AT sudah terbukti sebagai anti proteinase spektrum luas karena memiliki efek anti inflamasi dan pelindung jaringan. *Alpha-1 antitrypsin* akan menghambat aktivitas elastase yang berasal dari neutrofil, pankreas ataupun bakteri dengan cara menetralkan *proteinase-3*, *myeloperoxidase*, *cathepsin G*, dan α -*defensins* yang berasal dari neutrofil; *chymase* dan *tryptase* yang berasal dari sel mast; *granzyme-B* yang berasal dari limfosit T; *circulating kallikreins* 7 dan 14; dan kaskade koagulasi *serine proteinase* yang berasal dari plasmin, trombin, urokinase, dan faktor Xa.^{2,11}

Lokus gen A1AT atau lebih dikenal dengan *SERPINA1 gene* terletak di kromosom 14 bagian 14q32. *SERPINA1 gene* memiliki dua alel yang diturunkan secara autosomal (10) Alel normal adalah alel M yang bermakna medium, sementara genotip normalnya adalah MM (Pi*MM) yang ada pada 85-90% manusia. Pada individu yang mengalami mutasi pada *SERPINA1 gene* akan mendapatkan alel S yang bermakna *slow* dan Z yang bermakna *very slow* sehingga dapat ditemukan beberapa variasi genotip seperti MS (Pi*MS), MZ (Pi*MZ), SS (Pi*SS), SZ (Pi*SZ), dan ZZ (Pi*ZZ), sementara pada individu dengan kadar A1AT yang berlebih dapat ditemukan alel F yang bermakna *fast* dimana perbedaannya dapat dilihat pada Tabel 1.^{14,15}

Mutasi *SERPINA1 gene* akan berefek pada penurunan kadar A1AT serum yang terlihat lebih signifikan pada alel S dan Z. Pada individu normal, *alpha 1-antitrypsin* berfungsi sebagai pertahanan dari destruksi dinding alveolar atau parenkim paru. Individu dengan defisiensi A1AT menyebabkan kadarnya dalam serum dan dalam alveolar menurun yang secara langsung dan mengakibatkan ketidakseimbangan antara aktivitas protease dan A1AT. Ketidakseimbangan tersebut

Tabel 1. Kadar *Alpha 1-Antitrypsin*(A1AT) Serum dalam Bentuk mg/dL (Diukur dengan *Nephelometry*) Persentase (%), dan Mikromol ($\mu\text{mol/L}$) serta Hubungannya dengan Kejadian PPOK pada Genotip Pi* yang Berbeda

Genotip AAT Pi*	Kadar AAT serum: mg/dL (%) [$\mu\text{mol/L}$]	Risiko terjadinya PPOK
MM	100-200 (80-120) [20-48]	Normal
MS	100-180 (75-85) [19-35]	Normal
SS	70-105 (45-70) [15-36]	Memungkinkan
MZ	66-120 (50-70) [12-35]	Memungkinkan
SZ	45-80 (30-45) [8-19]	Sedikit meningkat
ZZ	10-40 (10-20) [2,5-7]	Meningkat tajam
Rare	10-15 (5-10) [2-3]	Meningkat tajam
Null	0	Meningkat tajam (risiko terbesar)

Keterangan: Pi adalah Protease inhibitor. Nilai dalam mg/dL dapat dikonversi menjadi unit mikromolar ($\mu\text{mol/L}$) dengan cara mengalikannya dengan 0,1923. Konversi dari $\mu\text{mol/L}$ menjadi mg/dL dapat dilakukan dengan mengalikannya dengan faktor konversinya, yaitu 5,2.

akan memicu terjadinya aktivitas *neutrophil elastase* yang tidak terbatas dengan cara memecah elastin dan kolagen yang menyokong parenkim paru.¹³ Destruksi parenkim paru biasanya terjadi pada PPOK. Angka kejadian PPOK karena defisiensi A1AT mayoritas terjadi pada genotip ZZ. Karena defisiensi A1AT merupakan permasalahan genetik, maka PPOK yang disebabkan disebut dengan PPOK genetik.¹⁶

Saat terpapar paparan ataupun infeksi yang mengenai saluran pernapasan, secara langsung respon inflamasi akan aktif dan memicu pelepasan *neutrophil elastase*. Ketidakseimbangan antara aktivitas *neutrophil elastase* dan A1AT menyebabkan pemecahan elastin tidak dapat dihindari dan memperlambat proses perbaikan parenkim paru di daerah tersebut. Aktivasi neutrofil dan makrofag yang berkelanjutan akan memicu akumulasi dari radikal bebas; *superoxide anions*; dan hidrogen peroksidase dan mengakibatkan bronkokonstriksi; edema mukosa; dan hipersekresi mukus. Selain efek tersebut, juga akan terjadi pelepasan *profibrotic neuropeptides* (contohnya bombesin) dan mengakibatkan penurunan kadar *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang mana berkontribusi dalam apoptosis pada proses destruksi parenkim paru.¹⁷

Beberapa komponen yang terganggu sekresinya akibat terjadinya defisiensi A1AT yang berhubungan dengan insidensi PPOK:

1. *Superoxide Dismutase* (SOD)

Defisiensi A1AT berdampak pada penurunan sekresi SOD. *Superoxide dismutase* berfungsi sebagai penyokong tambahan bagi A1AT, yaitu menjadi sistem proteksi bagi paru selama inflamasi

berlangsung dengan cara memanfaatkan *reactive oxygen species* (ROS) yang ada di dalam tubuh.

2. *Vitamin D Binding Protein*

Vitamin D binding protein adalah prekursor dari *macrophage activating factor* (MAF) dan dapat meningkatkan aktivitas *neutrophil chemoattraction* yang mana kadarnya meningkat segera setelah terjadinya penurunan kadar A1AT serum.

3. *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF- α)

Peningkatan akan terjadi dan dapat memicu destruksi parenkim paru. Nantinya, TNF- α akan memulai kaskade sitokin dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah sehingga merekrut makrofag dan neutrofil. Selain itu, TNF- α juga berfungsi sebagai mediator pelepasan IL-8 ke dalam saluran pernapasan.^{15,18}

Masalah pada defisiensi A1AT tak hanya sekedar sedikitnya jumlah yang dihasilkan, namun juga akumulasinya di tempat yang salah. Pada genotip ZZ sering terjadi akumulasi A1AT di retikulum endoplasma (RE). Akumulasi berkelanjutan akan mengakibatkan stres RE lalu terjadilah apoptosis parenkim paru; peningkatan produksi IL-8; dan pengaktifan *neutrophil chemoattraction*.¹⁹

Pada akhirnya, aktivitas respon inflamasi yang meningkat akibat defisiensi A1AT akan menyebabkan nekrosis dari parenkim paru. Hal tersebut akan mengganggu dan menurunkan kerja paru yang dapat memunculkan berbagai manifestasi pada individu tersebut. Manifestasi klinik sebagian besar bergantung pada respon ventilasi terhadap gangguan fungsi paru.²⁰ Manifestasi yang paling sering dan banyak muncul adalah sesak napas atau dispnea akibat berkurangnya luas permukaan alveolus sebagai

tempat pertukaran oksigen dan karbon dioksida. Dispnea dan gangguan kemampuan kerja fisik merupakan tanda khas pada pasien dengan PPOK.²¹

Ringkasan

Defisiensi *alpha 1-antitrypsin* (A1AT) adalah kelainan yang ditandai dengan rendahnya konsentrasi protein bernama *alpha 1-antitrypsin* yang dapat ditemukan di dalam darah. Penyakit ini merupakan penyakit bawaan yang diturunkan dari orang tua kepada anaknya. Insidensi defisiensi A1AT lebih sering terjadi pada individu dengan Wegener's granulomatosis atau yang sekarang disebut sebagai poliangitis dengan granulomatosis. Individu dengan defisiensi A1AT dapat menjadi predisposisi terjadinya penyakit kronik yang berhubungan dengan liver (sirosis hati dan hepatoma), paru (PPOK), dan kulit (panikulitis).

Mayoritas akan berefek pada paru, kemudian menyebabkan cedera pada parenkim paru akibat tidak terkompensasinya aktivitas penghancuran oleh *neutrophil elastase* dan mengakibatkan individu terdiagnosa PPOK yang bermanifestasi emfisema. Tipe emfisema yang sering terjadi adalah tipe panasinar. Emfisema adalah penyakit kronik progresif yang menyebabkan nafas tersengal-sengal, mengi, dan batuk produktif.

Penyakit paru obstruktif kronis akibat defisiensi A1AT akan lebih parah dibandingkan akibat asap rokok. Defisiensi A1AT tidak bisa didiagnosa dari anamnesis, pemeriksaan fisik, ataupun pemeriksaan penunjang sederhana. Pemeriksaan serologis harus dilakukan segera guna mendiagnosa defisiensi A1AT.

Simpulan

Defisiensi *alpha-1 antitrypsin* berperan dalam insiden penyakit paru obstruktif kronis (PPOK).

Daftar Pustaka

1. Mandle AK, Jain P, Shrivastava SK. Protein structure prediction using support vector machine. *IJSC*. 2012; 3(1):67-78.
2. Wise RA. Chronic obstructive pulmonary disease [internet]. USA: School of Medicine John Hopkins University; 2014 [disitasi tanggal 7 November 2016]. Tersedia dari: <http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary-disorders/chronic-obstructive-pulmonary-disease-and-related-disorders/alpha-1-antitrypsin-deficiency/>
3. Muthmainnah RT, Munir SM. Gambaran kualitas hidup pasien PPOK stabil di poli paru RSUD Arifin Achmad provinsi Riau dengan menggunakan kuesioner SGRQ. *JOM FK*. 2015; 2(2):1-11.
4. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi. Edisi ke-6. Volume 2. Jakarta: EGC; 2006.
5. Oktorina Y. Karakteristik penderita penyakit paru obstruksi kronik yang dirawat inap di Rumah Sakit Martha Friska Medan tahun 2010-2011 [skripsi]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2013.
6. Khairani F, Kholis NF, Ngestiningsih D. Hubungan antara skor cat dengan rasio fev1/fvc pada pasien penyakit paru obstruktif kronik (ppok) klinis: studi kasus pada pasien di RSUP dr. Kariadi Semarang. Semarang: Universitas Diponegoro; 2013.
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2013. hlm. 83-7.
8. Fajrin O, Yovi I, Burhanuddin L. Gambaran status gizi dan fungsi paru pada pasien penyakit paru obstruktif kronik stabil di poli paru RSUD Arifin Achmad. *JOM FK*. 2015; 2(2):1-11.
9. De Castro MC, Moreira MAC, Jardim JR, Barbosa MA, Minamisava R, Gondim HDC, et al. Knowledge about copd among users of primary health care services. *International Journal of COPD*. 2015; 10(1):1-6.
10. Sudoyo AW, Setiati S, Alwi I, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing; 2014.
11. De Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Int Med*. 2014; 276(4):311-35.
12. Yuwono T. Biologi molekuler. Edisi 5. Jakarta: Erlangga; 2011.
13. Stroller JK, Aboussouan LS. A review of α_1 -antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185(3):246-59.
14. Petrescu F, Biciusca V, Vocain C, Petrescu IO, Ciobany D, Tudorascu D. The clinical implications of the alpha-1 antitrypsin deficiency. *Current Health Sciences Journal*. 2013; 39(3):143-6.

15. Seifart C, Plagens A. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2007; 2(4):151-60.
16. Stolk J, Fregonese L. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008; 3(16):1-9.
17. Wise RA. Chronic obstructive pulmonary disease [internet]. USA: School of Medicine John Hopkins University;2014 [disitasi tanggal 7 November 2016]. Tersedia dari: <http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary-disorders/chronic-obstructive-pulmonary-disease-and-related-disorders/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd/>
18. Siafakas NM, Antoniou NM, Tzortzaki EG. Role of angiogenesis and vascular remodeling in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2007; 2(4):453-62.
19. Stolk J, Seersholm N, Kalsheker N. Alpha₁-antitrypsin deficiency: current perspective on research, diagnosis, and management. *International Journal of COPD*. 2006; 1(2):151-60.
20. Tanto C, Liwang F, Hanifati S, Pradipta EA. *Kapita selekta kedokteran*. Edisi 4. Volume 2. Jakarta: Media Aesculapius; 2014.
21. Fauci AS, Barunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. Edisi ke-17. New York: McGraw Hill; 2008.