

Peranan Statin Dalam Memperbaiki Fungsi Paru pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Dina Fauzia*

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease state characterized by airflow limitation that is not fully reversible and a global health problem with an increasing incidence. Latest pathogenesis states that inflammation occurs in COPD is not just limited to the airway and parenchymal lung disease, but a systemic inflammation involving other systems, especially the cardiovascular system. Therefore, the approach to COPD therapy currently includes two aspects, suppression of lung inflammation and systemic diseases. One of the the therapeutic agent that may affect both aspects are statin.

Keywords: COPD, inflammation, systemic disease, statin

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan masalah kesehatan global dengan insidens yang terus meningkat. PPOK diperkirakan akan menjadi penyebab kematian nomor tiga dan peringkat kelima sebagai penyebab disabilitas menjelang tahun 2020 di seluruh dunia. Di Inggris, dilaporkan insidens PPOK sebesar 4-6% sehingga menyebabkan kehilangan hari kerja 20 juta hari kerja per tahun dan menjadi penyebab 30.000 kematian per tahun,¹ sedangkan di Amerika Serikat, PPOK bertanggung jawab terhadap 110.000 kematian per tahun dan >500.000 hospitalisasi per tahun.²

Sementara kemajuan pesat mengenai pemahaman dan penanganan asma, PPOK relatif terabaikan dan hingga kini tidak satu pun terapi yang mampu menghambat ataupun mengurangi progresivitasnya. Namun, akibat besarnya ancaman terhadap PPOK dan tingginya biaya perawatan untuk pasien PPOK, kini mulai muncul ketertarikan untuk memahami mekanisme selular dan molekular yang mendasarinya dan usaha pencarian terapi baru.^{3,4}

Terdapat beberapa hal yang melatarbelakangi sulitnya pengembangan terapi untuk PPOK. Penelitian yang berdasarkan biologi sel dan molekular pada PPOK baru dikembangkan dalam beberapa tahun terakhir. Model hewan coba dengan PPOK untuk penilaian awal obat hasilnya kurang memuaskan. Tidak ada kepastian mengenai bagaimana menilai obat untuk PPOK yang membutuhkan studi jangka panjang (lebih dari 3 tahun) dan melibatkan banyak pasien. Sebagian besar pasien PPOK disertai dengan berbagai komorbid, seperti penyakit jantung iskemik dan diabetes, sehingga harus dieksklusi dari uji klinis obat baru. Hanya sedikit informasi mengenai “*surrogate markers*” contohnya, biomarker di dalam darah, sputum atau pernapasan- untuk memonitor efikasi jangka pendek dan prediksi *outcome* jangka panjang obat baru. Namun, saat ini sudah terdapat beberapa kemajuan dan sedang dikembangkan berbagai penelitian preklinik dan klinik terhadap berbagai kelas obat untuk terapi PPOK di masa depan, salah satunya adalah statin.⁴

Menurut *The Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD)* tahun 2001, PPOK didefinisikan sebagai suatu keadaan penyakit yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel. Keterbatasan aliran udara tersebut umumnya bersifat progresif dan dikaitkan

* Penulis untuk korespondensi:
Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau.
Jl. Diponegoro No. 1 Pekanbaru.
Email: dina_unrifk@yahoo.com

dengan respons inflamasi abnormal oleh paru terhadap gas dan partikel berbahaya.⁵ Patogenesis terbaru menyatakan bahwa inflamasi yang terjadi pada PPOK tidak hanya terbatas pada saluran napas dan parenkim paru, namun merupakan inflamasi sistemik yang melibatkan sistem lain, terutama sistem kardiovaskular. Oleh karena itu, pendekatan terapi PPOK saat ini mencakup dua aspek. Pertama, supresi inflamasi paru untuk mencegah penyakit sistemik akibat “*spillover*” mediator inflamasi dari paru ke sirkulasi sistemik. Kedua, mengobati penyakit sistemik dan mengamati apakah hal tersebut mampu mengurangi gambaran penyakit paru PPOK.⁶ Salah satu agen terapi yang diduga mampu memengaruhi kedua hal tersebut adalah statin. Selanjutnya, tulisan ini akan membahas lebih dalam mengenai peranan statin pada PPOK dengan berbagai bukti klinisnya.

PATOGENESIS PPOK

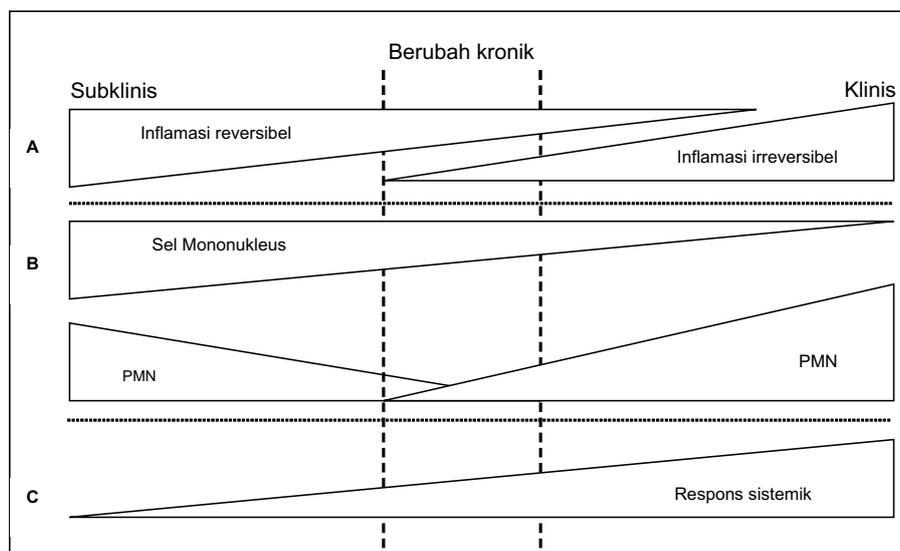
Penyakit paru obstruktif kronik menimbulkan perubahan patologis pada 4 kompartemen paru, yaitu saluran napas sentral, saluran napas perifer, parenkim paru, dan pembuluh darah pulmonal. Perubahan patologis tersebut terlihat bervariasi pada individu dengan PPOK.⁷

Faktor terpenting yang menjadi penyebab PPOK adalah merokok. Beberapa proses akan mulai terjadi ketika terpajan rokok. Pertama, kerusakan langsung jaringan paru akibat partikel berbahaya

yang terkandung di dalam rokok dan trauma panas (*thermal injury*). Kedua, aktivasi langsung makrofag, neutrofil dan sel lainnya oleh partikel rokok dan/atau akibat induksi proses perbaikan/*repair*. Kerusakan paru akibat rokok akan diikuti oleh proses perbaikan “normal”, namun bila proses tersebut gagal, respons jaringan yang abnormal akan berlangsung di paru, menyebabkan munculnya berbagai gambaran patologis yang khas pada PPOK. Dua hipotesis utama yang menjelaskan kejadian respons abnormal tersebut adalah: (1) ketidakseimbangan pada sistem oksidan-antioksidan, dan (2) ketidakseimbangan antara kerja protease dan antiprotease.⁸

Mekanisme Inflamasi Pada PPOK

Pada semua perokok, awal proses inflamasi yang terjadi merupakan proses yang bersifat reversibel dan *self-limiting* (Gambar 1a). Tahapan ini ditandai dengan proses kerusakan dan perbaikan yang terjadi secara berulang melibatkan monosit dan neutrofil (Gambar 1b). Setelah paparan lama dengan rokok, terjadi perubahan respons inflamasi ke arah kronisitas, dan ketika itu reaksi yang terjadi berubah menjadi ireversibel dengan keterlibatan neutrofil di jaringan paru. Tidak banyak yang diketahui mengenai faktor yang mendasari perubahan tersebut, namun inflamasi kronis tersebut jelas terkait dengan efek sistemik terhadap organ yang jauh dari paru (Gambar 1c).⁸



Gambar 1. Model progresivitas penyakit pada PPOK⁸

Mekanisme Stres Oksidatif Pada PPOK

Diketahui bahwa rokok merupakan campuran kompleks lebih dari 4700 senyawa kimia, yang di dalamnya sebagian berupa radikal bebas dan oksidan lain dengan kadar yang tinggi. Fase tar dan gas rokok, keduanya mengandung radikal bebas. Fase gas terdiri dari 10^5 radikal/*puff* dengan kandungan utama berupa radikal alkil, peroksil dan oksida nitrat (NO). Sementara fase tar mengandung radikal yang lebih stabil, yaitu radikal semikuinon, hidroksil dan hidrogen peroksida.^{8,9}

Peningkatan stres oksidatif pada PPOK berasal langsung dari oksidan yang terdapat di dalam rokok, juga dari banyaknya jumlah radikal oksigen dan hidrogen peroksida yang dilepaskan leukosit inflamasi (yaitu neutrofil dan makrofag) dari paru dan darah. Mieloperoksidase yang berada di dalam neutrofil berperan penting pada terbentuknya H_2O_2 dari O_2 .^{8,9}

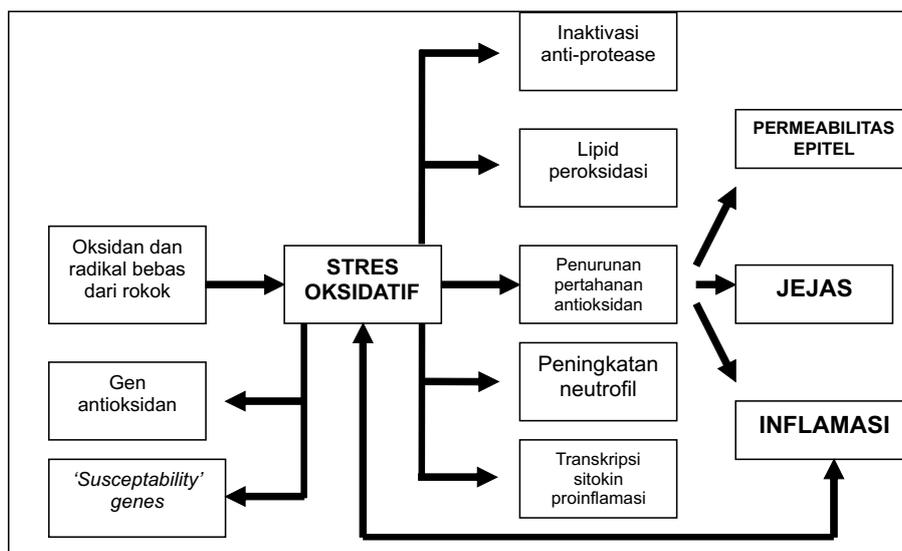
Reactive oxygen species (ROS) yang berasal dari rokok memiliki beberapa efek terhadap saluran napas berupa peningkatan respons inflamasi. Secara langsung, efek tersebut merupakan akibat kerja ROS pada sel target di saluran napas sehingga merusak komponen matriks paru (seperti elastin dan kolagen) dan juga mengganggu proses sintesis dan perbaikan elastin, yang akan semakin memperberat kerusakan proteolitik komponen matriks dan berakibat pada terjadinya emfisema.^{3,9} Sementara, secara tidak langsung melalui aktivasi jalur transduksi sinyal dan faktor transkripsi –*nuclear factor- κ B* (NF- κ B) dan protein-1 aktivator (AP-1)-, dan melalui pembentukan mediator teroksidasi seperti isoprostan dan hidroksi-nonenal. Aktivasi NF- κ B oleh ROS (khususnya H_2O_2) akan “menghidupkan” berbagai gen inflamasi sehingga berakibat pada amplifikasi respons inflamasi, yaitu meningkatnya pelepasan sitokin proinflamasi dari sel epitel saluran napas. Selain itu, oksidan juga akan mengaktifkan jalur kinase *mitogen-activated protein* (MAP) sehingga menyebabkan ekspresi beberapa gen inflamasi dan meningkatnya *survival* beberapa sel dan penyebaran makrofag.³

Terhadap sel epitel saluran napas, stres oksidatif dari rokok menyebabkan kerusakan melalui 3 proses berikut: (1) interaksi toksik langsung radikal bebas di dalam rokok mampu menembus lapisan pertahanan antioksidan sel epitel

saluran napas, (2) kerusakan sel oleh produk toksik reaktif yang merupakan hasil interaksi rokok dengan sel epitel saluran napas, dan (3) reaksi berikutan yang terjadi untuk menginisiasi proses imun-inflamasi yang diawali oleh proses (1) dan (2). Proses tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas epitel saluran napas, dan peneliti lain menyebutkan perubahan berupa meningkatnya sel epitel yang terlepas, menurunnya ikatan sel dan meningkatnya lisis sel.⁹

Jadi, stres oksidatif tersebut memegang peranan penting pada patogenesis PPOK, berupa inaktivasi oksidatif pada antiproteinase (seperti α 1-antitripsin dan SLPI/*secretory leukoprotease inhibitor*), jejas/trauma pada sel epitel saluran napas, peningkatan neutrofil pada mikrovaskular paru, dan pengaruh terhadap ekspresi gen mediator proinflamasi. Selain itu, stres oksidatif juga akan memperparah proses inflamasi yang dialami oleh perokok dan pasien PPOK, melalui regulasi faktor transkripsi yaitu NF- κ B dan protein-1 aktivator. Keduanya meregulasi gen untuk mediator proinflamasi dan ekspresi gen antioksidan protektif. Secara menyeluruh, keterkaitan berbagai komponen tersebut dalam menimbulkan stres oksidatif terlihat pada Gambar 2.^{3,9}

Kadar oksidan yang meningkat tersebut tercermin dari peningkatan petanda stres oksidatif (yaitu 4-hidroksi-nonenal, nitrotirosin, hidrogen peroksida, dan 8-isoprostan) di saluran napas, udara pernapasan, darah dan urin pada perokok dan pasien PPOK.¹ Bukti yang mendukung berupa, rokok sendiri mengandung kadar ROS yang tinggi, sel inflamasi seperti makrofag dan neutrofil yang teraktivasi juga menghasilkan ROS. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa rendahnya asupan antioksidan pada pasien PPOK akan memperburuk fungsi paru. Petanda stres oksidatif yang ditemukan di dalam udara pernapasan juga menjadi bukti, yaitu tingginya konsentrasi H_2O_2 dan 8-isoprostaglandin F_{2a} (8-isoprostane) pada PPOK, terutama ketika eksaserbasi. Peningkatan petanda sistemik stres oksidatif juga terlihat pada PPOK berupa petanda peroksidasi lipid 4-hidroksi-2-nonenal.³



Gambar 2. Kerusakan paru yang dimediasi oleh oksidan⁹

FARMAKOLOGI STATIN

Statin secara kompetitif menghambat HMG-CoA reduktase, yang merupakan enzim pengendali dalam biosintesis kolesterol. Hasil akhir dari penurunan konsentrasi kolesterol hepatosit memicu peningkatan ekspresi reseptor LDL hepatosit, yang membersihkan LDL dan prekursor LDL dari sirkulasi. Statin dapat menghambat sintesis apolipoprotein B-100 oleh hepatosit dan mengurangi sintesis serta sekresi lipoprotein yang kaya trigliserida.^{10,11}

Setelah pemberian per oral, absorpsi statin bervariasi antara 30-85%. Semua statin mengalami metabolisme lintas pertama ekstensif sehingga bioavailabilitas statin dan metabolitnya hanya berkisar 5-30%. Kecuali untuk fluvastatin dan pravastatin, semua metabolit statin memiliki aktivitas inhibisi HMG-CoA reduktase. Dalam keadaan *steady-state*, sedikit obat induk dan metabolitnya yang diproduksi di hepar akan ditemui di dalam sirkulasi sistemik. Lebih dari 95% statin dan metabolitnya terikat kuat pada protein, dengan pengecualian untuk pravastatin dan metabolitnya yang hanya terikat sebanyak 50%.¹⁰

Setelah dosis oral, kadar plasma statin mencapai puncak dalam 1-4 jam. Waktu paruh senyawa induk adalah 1-4 jam, kecuali atorvastatin dan rosuvastatin yang memiliki waktu paruh hingga

20 jam, yang berkontribusi terhadap efikasi yang lebih besar dalam menurunkan kadar kolesterol. Biotransformasi semua statin berlangsung di hepar, dan umumnya melalui jalur metabolisme CYP 3A4 untuk lovastatin, simvastatin, dan atorvastatin dan CYP 2C9 untuk fluvastatin, sementara pravastatin tidak terlalu melibatkan jalur CYP. Lebih dari 70% metabolit statin diekskresi oleh hepar untuk selanjutnya dieliminasi bersama feses.^{10,11}

Umumnya, statin ditoleransi baik dan tidak terdapat perbedaan keamanan di antara preparat statin. Kenyataannya, efek samping yang umum akibat statin relatif ringan dan sering hanya bersifat *transient* (sementara), berupa keluhan gastrointestinal, sakit kepala dan *rash*. Efek samping yang paling penting berupa toksisitas hepar asimtomatik dan otot (miopati), meskipun keduanya jarang terjadi. Insidens peningkatan transaminase serum lebih dari 3 kali tercatat sebesar 1% untuk semua statin dan bersifat *dose-related*. Bila hal ini terjadi, obat harus segera dihentikan dan umumnya kadar transaminase akan kembali normal dalam 2-3 bulan.^{10,11}

PERANAN STATIN DALAM TERAPI PPOK

Proses inflamasi lokal ataupun sistemik merupakan mekanisme yang mendasari PPOK, maka terapi saat diarahkan pada pencarian agen

yang mampu memperlambat bahkan menghentikan proses tersebut. Diharapkan bila proses inflamasi terhenti, progresivitas PPOK tidak berlanjut. Kortikosteroid merupakan agen anti inflamasi yang telah dikenal luas dan efektif untuk hampir semua penyakit yang terkait dengan inflamasi, seperti asma, artritis reumatik. PPOK juga sering diterapi menggunakan agen tersebut, namun hasilnya kurang menggembirakan karena ternyata tidak efektif dalam memperbaiki proses inflamasi pada PPOK.^{1,3}

Suatu uji klinis jangka panjang menggunakan kortikosteroid inhalasi dosis tinggi untuk terapi PPOK stabil memberikan hasil yang mengecewakan karena tidak tampak perbaikan nyata terhadap progresivitas penurunan fungsi paru, bahkan ketika terapi telah dimulai sebelum penyakit menjadi simptomatik, dan juga hanya terlihat sedikit efek dan tidak konsisten pada perbaikan gejala, kualitas hidup, dan derajat keparahan eksaserbasi. Sebaliknya, penggunaan kortikosteroid sistemik ketika eksaserbasi memberikan manfaat berupa perbaikan kondisi klinis dan penurunan masa perawatan di rumah sakit. Respons yang berbeda terhadap steroid saat akut dan kronik PPOK diduga karena perbedaan respons inflamasi (peningkatan eosinofil) atau edema paru saat eksaserbasi.^{1,3}

Hal yang dapat menjelaskan tidak efektifnya terapi kortikosteroid pada PPOK adalah karena makrofag alveolar yang menjadi sel terpenting yang mendasari proses inflamasi pada PPOK menunjukkan penurunan respons yang nyata terhadap efek antiinflamasi kortikosteroid dibandingkan dengan perokok normal dan bukan perokok. Stres oksidatif pada PPOK mengganggu ikatan reseptor glukokortikoid pada DNA dan translokasinya dari sitoplasma ke nukleus. Kortikosteroid mampu “mematikan” gen inflamasi melalui rekrutmen histon deasetilase-2 (HDAC2) ke sisi aktif transkripsi dan dengan deasetilasi *hyperacetylated histones*. Akibatnya, transkripsi terhenti dan inflamasi dapat disupresi. Sementara, pada pasien PPOK memperlihatkan penurunan yang nyata aktivitas dan ekspresi HDAC2 di makrofag alveolar dan jaringan paru perifer. Penurunan aktivitas HDAC tersebut menjelaskan penyebab rendahnya respons terhadap kortikosteroid pada PPOK.^{3,6}

Beberapa studi terbaru menunjukkan manfaat statin pada PPOK yang diduga merupakan efek

pleiotrofiknya. Statin yang dikenal sebagai obat yang dapat menurunkan kadar kolesterol (terutama LDL dan trigliserida), ternyata juga memiliki beberapa efek farmakologis lain yang diduga bermanfaat pada pasien PPOK, yaitu efek antiinflamasi, antioksidan dan imunomodulator. Banyak efek pleiotrofik statin ini bekerja melalui hambatan isoprenilasi protein *Rho*, *Ras* dan *Rac*. Dengan cara ini, statin mengurangi ekspresi molekul adhesi, seperti *intercellular adhesion molecule-1*, *vascular cell adhesion molecule-1*, dan *E-selectin*, yang terlibat pada pengambilan (*recruitment*) sel-sel inflamasi (neutrofil, monosit, dan limfosit) dari sirkulasi ke dalam paru. Statin juga menurunkan ekspresi kemokin, seperti CCL2 dan CXCL8, dan matriks metaloproteinase-9 (MMP-9), yang semuanya mengalami peningkatan kadar pada PPOK. Sebagian efek statin melalui aktivasi *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR)- α dan β , dan yang lainnya melalui inhibisi NF- κ B. Statin mencegah emfisema pada mencit yang mendapat paparan rokok, dan hal ini berkaitan dengan penurunan ekspresi *tumor necrosis factor* (TNF)- α , IFN- γ , dan MMP-2, -9, -12, dan penurunan neutrofil dalam cairan bilasan bronkoalveolar (BAL).⁶

Pada tingkat seluler, statin menghambat efek IL-17 dan *transforming growth factor* (TGF)- β dalam menstimulasi pelepasan mediator dari sel epitel saluran napas. Hal ini mengindikasikan potensi statin dalam memodulasi respons inflamasi dan fibrosis saluran napas kecil pada PPOK. Statin juga menstimulasi *uptake* neutrofil apoptotik oleh makrofag alveolar (*efferocytosis*), suatu efek yang diperantarai melalui inhibisi prenilasi dan aktivasi RhoA, yang berperan dalam fagositosis sel apoptotik. Saat ini, statin juga menunjukkan kemampuan menginhibisi sel Th17 melalui hambatan terhadap faktor transkripsinya, *retinoid acid orphan receptor- α* . Sel Th17 berperan penting dalam memajukan “orquestra” inflamasi neutrofilik pada PPOK melalui efek IL-17 terhadap sel epitelial dalam melepaskan CXCL1 dan CXCL8. Semua studi mengenai efek pleiotrofik statin menyatakan bahwa agen tersebut bermanfaat untuk PPOK dan juga berperan mengurangi eksaserbasi akut PPOK. Efek pleiotrofik statin tidak saja bermanfaat terhadap penyakit kardiovaskular, namun juga untuk komorbid PPOK lainnya, seperti diabetes, osteoporosis, dan kanker paru.^{6,12}

Statin Sebagai Antiinflamasi

Manfaat statin sebagai antiinflamasi berupa penurunan kadar neutrofil dan limfosit. Statin juga memperlihatkan efek supresi atau penurunan kadar sel lain yang terkait dengan inflamasi, termasuk sel Th1, sel interferon- α dan sel NK (*natural killer cell*), serta produksi IL-8 pada jaringan paru manusia.¹³

Penurunan inflamasi sistemik juga ikut berperan terhadap efek statin pada fungsi paru. Statin diketahui menurunkan kadar serum CRP. Terdapat hubungan terbalik antara CRP dan fungsi paru, dimana kadar CRP yang tinggi dikaitkan dengan fungsi paru yang lebih rendah yang dicerminkan oleh rendahnya nilai FEV₁ dan/atau FVC, bahkan pada subyek sehat. Saat ini, CRP digunakan sebagai faktor prediktif terhadap morbiditas dan mortalitas pada PPOK. Penggunaan statin dihubungkan dengan penurunan mortalitas pada PPOK, termasuk pada pasien tanpa penyakit jantung iskemik.¹³ Albert dkk juga berhasil menunjukkan kemampuan statin (pravastatin 40 mg/hari) dalam menurunkan kadar CRP setelah terapi statin selama 24 minggu.¹⁴

Statin Sebagai Antioksidan

Selain melalui efek antiinflamasi, statin mengurangi inflamasi dengan menurunkan stres oksidatif di paru. Kemampuan statin menghambat isoprenilasi protein kunci yang terlibat pada pembentukan oksidan dan antioksidan di dalam dinding pembuluh darah menunjukkan bahwa statin meningkatkan efek antioksidan sistemik.^{15,16}

Penelitian menggunakan sel kultur memperlihatkan bahwa statin dapat menekan pembentukan superoksida dan meningkatkan pembentukan *nitric oxide* (NO) oleh sel endotel vaskular melalui inhibisi isoprenilasi protein *Rac* dan *Rho*. *Rac* merupakan komponen kompleks *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidase di sel vaskular dan leukosit. Statin menginduksi inhibisi isoprenilasi *Rac* sehingga mengganggu translokasinya ke membran, menyebabkan supresi pembentukan superoksida dari sel kultur. *Rho* adalah suatu GTPase kecil yang berperan dalam sinyalisasi sel. Hambatan isoprenilasi *Rho* di sel endotel mengakibatkan peningkatan produksi NO, suatu efek yang mungkin

menghasilkan aksi antioksidan.¹⁵ Statin juga menghambat aktivasi NADPH oksidase pada monosit dan mungkin juga pada neutrofil di paru. Jadi, efek protektif statin pada fungsi paru dikaitkan dengan penurunan ROS melalui hambatan aktivasi NADPH oksidase.^{13,17}

Shishebor dkk (2003) membuktikan temuan pada sel kultur tersebut pada manusia. Mereka menilai efek antioksidan statin (atorvastatin 10 mg per oral) setelah diterapi statin selama 12 minggu. Hasilnya, diperoleh bahwa statin terbukti mampu menurunkan stres oksidatif sistemik yang ditandai dengan penurunan ikatan protein oksidan di dalam plasma akibat berkurangnya kadar oksidan, yaitu klorotirosin, ditirosin, dan nitrotirosin.¹⁵

EVIDENCE-BASED STATIN SEBAGAI TERAPI PPOK

Mancini dkk (2006) melakukan *nested case-control study* pada subyek dengan PPOK yang berasal dari 2 populasi berbeda: pertama, hanya mengikutsertakan pasien yang baru saja menjalani revaskularisasi koroner (kelompok risiko tinggi) dan yang kedua, pasien tanpa riwayat infark miokard tetapi baru saja memulai terapi OAINS (kelompok risiko rendah). Setelah dilakukan *multivariable models adjusted*, mereka menemukan bahwa penggunaan statin dikaitkan dengan lebih rendahnya angka kejadian hospitalisasi akibat PPOK, infark miokard dan semua penyebab kematian lainnya untuk kedua kelompok, baik risiko tinggi ataupun risiko rendah. Kombinasi statin, ACEI/ARB umumnya memberikan manfaat lebih besar terhadap semua variabel tersebut di atas. Hasil yang hampir sama didapatkan dengan memasukkan pasien yang mendapat kortikosteroid. Disimpulkan bahwa efek kardio protektif oleh statin, ACEI/ARB juga terlihat pada pasien PPOK tanpa memandang derajat risiko kardiovaskular dan dengan/tanpa pemberian steroid.¹⁸

Soyseth, dkk menilai 854 pasien yang dirawat inap akibat eksaserbasi akut PPOK pada suatu rumah sakit di Norwegia, dan melakukan pengamatan selama 1.9 tahun. Mereka menemukan bahwa penggunaan statin (HR 0,57; 95% CI 0,38 – 0,87) dan statin bersama kortikosteroid inhalasi (HR 0,39; 95% CI 0,22 – 0,67) berkaitan dengan penurunan mortalitas jangka panjang. Berdasarkan

hasil tersebut, disimpulkan bahwa statin dapat memperbaiki *survival* pasca eksaserbasi akut PPOK, baik pada pasien dengan atau tanpa penyakit jantung iskemik. Sementara, penggunaannya bersama kortikosteroid inhalasi akan semakin memperkuat efek statin. Peran positif steroid di sini terlihat berbeda dengan hasil temuan oleh Mancini dkk yang memperlihatkan bahwa steroid hampir tidak memberikan manfaat tambahan pada pasien PPOK yang mendapat statin.¹⁹

Mengenai manfaat statin terhadap fungsi paru pada perokok dan bekas perokok, Keddisi dkk melakukan penelitian terhadap anggota veteran di Oklahoma dengan membedakan kelompok obstruktif dan kelompok restriktif. Mereka mendapatkan pasien yang diterapi dengan statin mengalami perubahan FEV₁ sebesar $+5 \pm 201$ ml/tahun, sedangkan kelompok kontrol nilai FEV₁ berubah sebesar -85 ± 171 ml/tahun ($p < 0,0001$). Sementara perubahan pada FVC pada kelompok statin dan kontrol berturut-turut sebesar $+46 \pm 446$ ml/tahun dan -135 ± 320 ml/tahun ($p < 0,0001$). Pada kelompok statin, diperoleh penurunan lebih kecil nilai FEV₁ dan FVC, baik pada perokok ataupun bekas perokok, dengan obstruktif maupun restriktif. Namun, untuk parameter kunjungan ke IGD dan/atau hospitalisasi terkait masalah respirasi pada pasien yang diberikan statin, hanya kelompok obstruktif yang mengalami penurunan insidens kejadian tersebut. Disimpulkan bahwa statin memberikan efek protektif terhadap fungsi paru pada perokok maupun bekas perokok yang diduga akibat perbaikan proses inflamasi di paru.²⁰

Alexeeff dkk (2007) menilai efek penggunaan statin terhadap penurunan fungsi paru pada pasien tua. Mereka membagi pasien menjadi 4 kategori berdasarkan status merokoknya, yaitu tidak merokok, lama berhenti merokok (≥ 10 tahun), baru berhenti merokok (< 10 tahun) dan sekarang masih merokok. Hasilnya, terdapat perlambatan penurunan fungsi paru pada pasien tua yang mendapat statin, dengan besar efek manfaat dimodifikasi oleh status merokok pasien. Pengguna statin mengalami penurunan FEV₁ per tahun lebih kecil dibandingkan dengan kelompok tanpa statin ($-10,9$ ml/tahun vs $-23,9$ ml/tahun). Parameter FVC juga menunjukkan penurunan lebih kecil pada kelompok statin ($14,0$ ml/tahun) dibandingkan yang tidak menggunakan

statin ($36,2$ ml/tahun). Mengenai kaitan dengan status merokok pasien, manfaat lebih besar statin terhadap fungsi paru diperoleh pada kelompok yang telah lama berhenti merokok dan baru berhenti merokok, dibandingkan dengan pasien yang tidak merokok dan sekarang merokok.¹³

Hingga saat ini, belum ada penelitian yang khusus menilai jenis statin yang bermanfaat untuk pasien PPOK. Oleh karena itu belum diketahui apakah efek pleiotrofik statin tersebut merupakan *class effect* atau spesifik hanya dimiliki oleh simvastatin. Hal ini didasarkan pada penggunaan simvastatin untuk sebagian besar pasien yang diteliti dari berbagai studi, meskipun jenis statin lain seperti atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, lovastatin, dan pravastatin juga ikut diteliti.^{2,20} Meskipun belum jelas jenis statin yang memberikan efek positif pada PPOK, namun Kiener dkk memperlihatkan bahwa perbedaan kerja statin terutama dikaitkan dengan tingkat lipofilisitasnya. Lipofilik statin seperti simvastatin dan atorvastatin memiliki potensi antiinflamasi paling besar.²¹

Penelitian oleh Frost dkk (2007) menilai manfaat statin dalam menurunkan risiko mortalitas pasien PPOK dan influenza, dan menentukan hubungannya dengan dosis statin. Mereka melakukan 2 jenis studi, studi kohort terhadap 76.232 pasien dan studi kasus kontrol. Pasien dalam kelompok statin adalah pasien yang telah diberikan salah satu jenis statin paling sedikit selama 90 hari, dan dibedakan menjadi 2, yaitu mendapat statin dosis rendah (< 4 mg/hari) dan dosis sedang (≥ 4 mg/hari). Dari studi kohort hasilnya, kematian akibat PPOK pada kelompok yang mendapat statin dosis sedang memiliki penurunan nilai OR (0,17; 95%CI 0,07 – 0,42 ; $p < 0,05$) dibandingkan kelompok statin dosis rendah (0,58 ; 95%CI 0,17 – 0,92 ; $p < 0,05$). Sedangkan dari studi kasus kontrol menunjukkan bahwa kelompok statin dosis sedang mengalami penurunan kematian akibat PPOK yang signifikan (OR 0,19; 95%CI 0,08 – 0,47), sementara untuk kelompok statin dosis rendah memiliki nilai OR yang tidak signifikan (OR 0,60 ; 95%CI 0,26 – 1,36) dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapat statin. Atas dasar temuan tersebut, disimpulkan bahwa penggunaan statin dosis sedang menyebabkan penurunan signifikan kematian akibat PPOK.²²

Studi retrospektif kohort oleh Mortenson dkk (2009) terhadap 11.212 subyek berusia ≥ 65 tahun menilai hubungan antara pemberian statin dan ACEI/ARB pada pasien PPOK rawat jalan terhadap kematian dalam 90 hari setelah hospitalisasi akibat eksaserbasi akut PPOK. Mereka mendapati penurunan signifikan kematian dalam 90 hari setelah hospitalisasi pada kelompok pasien yang sebelumnya diberikan statin (OR 0,47, 95%CI 0,37 – 0,60; $p < 0,0001$) dan ACEI (OR 0,59, 95%CI 0,51 – 0,69; $p < 0,001$). Setelah dilakukan analisis terpisah, juga terdapat penurunan signifikan kematian pada pasien yang sebelumnya mendapat statin saja (OR 0,49; 95%CI 0,39 – 0,61). Untuk mengurangi kaitan antara kondisi komorbid (penyakit arteri koroner, stroke, diabetes, dan gagal jantung kongestif) dengan efek proteksi statin ataupun ACEI, dilakukan juga analisis multivariat bertingkat untuk masing-masing komorbid. Hasilnya, statin secara bermakna memberikan efek proteksi (menurunkan mortalitas akibat PPOK) terhadap semua pasien dengan ataupun tanpa penyakit komorbid.²

Studi terbaru yang merupakan suatu *systematic review* menilai hubungan statin dengan PPOK. Terdapat 9 studi yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu 1 RCT, 2 studi kasus-kontrol, 5 studi kohort dan 1 studi retrospektif dengan analisis berbasis populasi. Hasilnya, *outcome* yang berhubungan dengan terapi statin, berupa penurunan kematian oleh semua penyebab (OR 0,48-0,67), penurunan kematian akibat PPOK (OR 0,19-0,29), berkurangnya insidens kegawatan terkait respirasi (OR 0,74), lebih sedikit kejadian eksaserbasi PPOK (OR 0,43), lebih sedikit intubasi akibat eksaserbasi PPOK (OR 0,1), mengurangi penurunan fungsi paru. RCT melaporkan perbaikan pada kapasitas latihan dan sesak napas setelah latihan yang dikaitkan dengan penurunan kadar CRP dan IL-6 pada pengguna statin, namun tidak didapatkan perbaikan pada fungsi paru. Diduga penyebab tidak terdapatnya perbaikan fungsi paru pada RCT ini adalah karena mereka menggunakan pravastatin yang merupakan statin bersifat hidrofilik. Berdasarkan *systematic review* tersebut, mereka menyimpulkan bahwa statin dapat menurunkan morbiditas dan/atau mortalitas pada pasien PPOK.²¹

Dari berbagai studi di atas, tidak satupun yang menyebutkan dengan jelas mengenai jenis, dosis dan

lamanya terapi statin untuk memberikan efek pleiotrofik pada pasien PPOK. Oleh karena itu, hingga kini belum ada kesepakatan jenis, dosis dan lama terapi statin untuk pasien PPOK sehingga dibutuhkan studi lebih lanjut.

KESIMPULAN

Statin memiliki efek pleiotrofik berupa antiinflamasi dan antioksidan yang diduga bermanfaat untuk terapi PPOK. *Systematic review* memperlihatkan manfaat statin pada pasien PPOK, yaitu: (a) menurunkan kematian oleh semua penyebab, (b) menurunkan kematian akibat PPOK, (c) mengurangi insidens kegawatan terkait respirasi, (d) mengurangi kejadian eksaserbasi PPOK, (e) mengurangi kebutuhan intubasi saat eksaserbasi PPOK, dan (f) mengurangi penurunan fungsi paru. Belum diperoleh fakta yang jelas mengenai jenis, dosis dan durasi terapi statin yang memberikan manfaat pada pasien PPOK.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adcocks IM, Ito K. Glucocorticoid pathways in chronic obstructive pulmonary disease therapy. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:313-9.
2. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJV, Restrepo MI, Molina RM, Nakashima B, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res* 2009;10:45.
3. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:672-88.
4. Barnes PJ, Hansel TT. Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:985-96.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, 2001. NIH Publication No 2701, 2001:1-100.

6. Barnes PJ. Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:857-64.
7. Celli BR, Nee WM. ATS/ERS Task Force: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
8. Oudijk EJD, Lammers JWJ, Koenderman. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:Suppl.46:5s-13s.
9. Nee WM. Oxidants/antioxidants and COPD*. *Chest* 2000;117:303S-17S.
10. Mahley RW, Bersot TP. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman KG (ed). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 10th ed. USA: McGraw-Hill 2001, 971-1002.
11. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101:207-13.
12. Khurana V, Bejjanki HR, Caldito G, Owens MW. Statins reduce the risk of lung cancer in humans: a large case-control study of US veterans. *Chest* 2007;131:1282-8.
13. Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:742-7.
14. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. *JAMA* 2001;286:64-70.
15. Shishehbor MH, Brennan ML, Aviles RJ, Fu X, Penn MS, Sprecher DL, et al. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation* 2003;108:426-31.
16. Merx MW, Weber C. Benefits of statins beyond lipid lowering. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2008;5:(3-4):e325-31.
17. Palinski W. New evidence for beneficial effects of statins unrelated to lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:3-5.
18. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2554-60.
19. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J* 2007; 29:279-83.
20. Keddissi JI, Younis WG, Chbeir EA, Daher NN, Dernaika TA, Kinasevitz GT. The use of statins and lung function in current and former smokers. *Chest* 2007;132:1764-71.
21. Dobler CC, Wong KK, Marks GB. Associations between statins and COPD: a systematic review. *BMC Pulmonary Medicine* 2009;9:32.
22. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007;131:1006-12.