

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. LATAR BELAKANG MASALAH**

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit yang dapat dicegah dan diobati berupa hambatan aliran udara yang progresif, ditandai dengan inflamasi kronik saluran napas akibat zat berbahaya (GOLD, 2015). Prevalensi PPOK menempati urutan ketiga di seluruh dunia. World Health Organization (WHO) memperkirakan PPOK akan menempati urutan kelima penyebab mortalitas dan morbiditas seluruh dunia pada tahun 2020. Prevalensi kejadian PPOK di Indonesia belum mempunyai data yang pasti, hasil survey penyakit tidak menular oleh Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular di lima rumah sakit provinsi di Indonesia (Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Lampung, dan Sumatera Selatan pada tahun 2004 menunjukkan PPOK menempati urutan pertama menyumbang angka kesakitan (35%), diikuti asma bronkial (33%), kanker paru (30%), dan lainnya 2% (PDPI, 2011).

Patogenesis PPOK melibatkan empat mekanisme dasar yaitu stres oksidatif, inflamasi, ketidakseimbangan protease-antiprotease dan apoptosis. Keempat mekanisme dasar tersebut menyebabkan kerusakan saluran napas dan paru yang bersifat ireversibel (Senior and Atkinson, 2008; Calvacante and Brain, 2009). Inflamasi dan respons imun penderita PPOK yang berlangsung saat stabil dan eksarsesebasi berperan pada perkembangan dan progresifitas penyakit. Inflamasi PPOK melibatkan sistem imun alamiah dan adaptif, sel-sel struktural saluran napas dan sel-sel inflamasi, serta dihasilkan berbagai macam mediator inflamasi sehingga menimbulkan respons berupa perubahan struktur saluran napas, obstruksi saluran napas, dan gejala respiratorik (Cosio *et al.*, 2009; Rovina, 2013). Bukti klinis menunjukkan stres oksidatif pada pasien PPOK, yang memainkan peran dalam patogenesis penyakit tersebut (Pirabbasi dan Cheraghi, 2012), mengakibatkan

kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA), lipid, protein dan memediasi berbagai proses perkembangan penyakit sehingga menyebabkan kerusakan saluran napas yang bersifat ireversibel (Rahman, 2003; Calvacante and Brain, 2009). Paparan ROS merangsang reaksi *lipoperoxidation* (LPO) membran lipid dengan produk akhir berupa aldehyd reaktif (F-2-isoprostane, *malondialdehyde* (MDA), 4-hydroxy-2-nonenal, dan acrolein) (Calvacante and Brain, 2009; Cosio *et al.*, 2009; Rovina *et al.*, 2013). *Malondialdehyde* (MDA) merupakan salah satu hasil LPO membran lipid dan dapat digunakan sebagai penanda stres oksidatif PPOK (Calvacante and Brain, 2009; Roca *et al.*, 2013). Peningkatan kadar MDA pada penderita PPOK juga berkorelasi negatif terhadap fungsi paru dan nilai VEP-1 % prediksi (Hillas, 2009; Mitev, 2010; Waseem *et al.*, 2012; Antuz *et al.*, 2013).

Pedoman pengobatan standar internasional penderita PPOK stabil dan eksaserbasi telah disusun oleh GOLD. Pemberian terapi standar tidak menghentikan progresivitas penyakit sehingga kerusakan saluran napas dan paru yang bersifat ireversibel tetap berlangsung walaupun lebih lambat dibandingkan penderita yang tidak menerima terapi standar. Banyak penelitian dilakukan untuk mengetahui efektivitas pemberian terapi tambahan pada terapi standar PPOK. Tujuan pemberian terapi tambahan tersebut adalah untuk lebih memperlambat kerusakan, menghentikan kerusakan (Barnes, 2013).

Penggunaan antioksidan terkait usia dan penyakit kronik, suatu penelitian epidemiologi kelompok umur 60-74 tahun harus mendapatkan antioksidan eksogen dan kofaktor untuk meningkatkan aktifitas fisik akibat penurunan usia dan risiko penyakit kronik, antioksidan eksogen dan *healthy life style* akan menurunkan angka kematian sebesar 50% (Rahman 2007). Losada *et al.* (2013) melakukan penelitian pemberian antioksidan pada pasien kardiovaskular, sebanyak 112 pasien dengan usia  $\geq 65$  tahun  $\pm 5$  tahun diberikan antioksidan  *$\alpha$ -tocopherol* 400mg,  *$\beta$  carotene* 40 mg, dan vitamin c 1000 mg selama satu bulan, hasil penelitian dapat menurunkan kadar oksidan yang ada didalam tubuh.

Ubiquinone atau coenzyme Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) merupakan substansi vitamin yang ditemukan pada tiap sel tubuh dan merupakan antioksidan yang potensial melindungi tubuh dari radikal bebas (Tsiligianni dan Van der Molen, 2010; pragati dan Kapoor, 2013). Suplementasi ubiquinone pada penderita PPOK mempunyai tempat dalam hubungannya sebagai antioksidan untuk menghambat stres oksidatif (Pragati dan Kapoor, 2013). Ubiquinone merupakan antioksidan *scavenger* yang secara langsung menginaktivasi metabolit O<sub>2</sub> dan ubiquinone mampu menghentikan progresivitas dari radikal bebas dengan memecah rantai reaksi tersebut (Stanajkovic *et al.*, 2011; Tanrikulu *et al.*, 2011), menghambat peroksidase lipid dan protein serta membersihkan radikal bebas (Pragati dan Kapoor, 2013), sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian ubiquinone pada penderita PPOK stabil untuk mengetahui efektivitas antioksidan tersebut.

Efek antioksidan pada ubiquinone telah diteliti sejak lama, tetapi pada PPOK masih sangat terbatas. Weston *et al.* (1993) melakukan penelitian efek oral CoQ<sub>10</sub> 100 mg selama 28 hari dalam konsentrasi plasma CoQ<sub>10</sub> pada 18 atlet, delapan orang mendapatkan CoQ<sub>10</sub> dan 10 orang sebagai kelompok plasebo didapatkan hasil peningkatan konsentrasi CoQ<sub>10</sub> pada kelompok yang diberikan CoQ<sub>10</sub> dibandingkan kelompok plasebo. Malm *et al.* (2003) melakukan penelitian pemberian Q<sub>10</sub> selama 22 hari kelompok Q<sub>10</sub> mendapatkan hasil signifikan peningkatan performa latihan *cycling test* dalam sesi latihan. Cooke *et al.* (2008) melakukan penelitian dengan memberikan Coenzyme Q<sub>10</sub> 100mg selama dua minggu didapatkan hasil signifikan berkorelasi peningkatan kadar Coenzyme Q<sub>10</sub> di otot dan penggunaan oksigen maksimal. Sunnetcioglu *et al.* (2015) melakukan penelitian dengan mengevaluasi kerusakan oksidatif dan mekanisme antioksidan pada PPOK terhadap 111 pasien yang terdiri dari 26 penderita PPOK, 28 penderita kanker paru, dan 29 penderita *obstructive sleep apneu syndrome* (OSAS) dengan 28 kontrol orang sehat, dilakukan pemeriksaan MDA plasma, 8-*oxo*-7,8-*dihydro*-2-*deoxyguanosine*, dan kadar Coenzyme Q<sub>10</sub>. Penelitian tersebut didapatkan hasil signifikan meningkat terhadap kadar plasma MDA dan coenzyme Q<sub>10</sub> dibanding kontrol.

Perkembangan gejala klinis PPOK dapat dinilai dengan menggunakan kuesioner salah satunya *COPD assessment test (CAT)*. *COPD assessment test* dipilih karena sederhana, singkat, cepat digunakan, memiliki variabel klinis bervariasi, dapat digunakan untuk menilai derajat keparahan penyakit saat stabil dan eksarsesebasi (Iqbal *et al.*, 2004; MacIntyre and Huang, 2008; Guarascio *et al.*, 2013; Global initiative for chronic obstructive lung disease, 2015).

Berdasarkan uraian di atas maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui dan membuktikan peranan pemberian ubiquinon sebagai terapi tambahan pada terapi standar penderita PPOK stabil. Peranan pemberian ubiquinone ini diketahui dengan menilai kadar MDA plasma sebagai penanda stres oksidatif, %-VEP<sub>1</sub> untuk menilai derajat obstruksi, dan skor CAT untuk menilai perbaikan status klinis penderita, sehingga didapatkan bukti dasar alasan pemberian ubiquinone pada PPOK stabil.

## **B. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ada pengaruh Ubiquinone pada kadar MDA plasma penderita PPOK stabil?
2. Apakah ada pengaruh Ubiquinone nilai derajat %-VEP<sub>1</sub> penderita PPOK stabil?
3. Apakah ada pengaruh Ubiquinone terhadap perbaikan klinis penderita PPOK stabil?

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

### **1. Tujuan umum**

Untuk mengetahui dan menganalisis pengaruh Ubiquinone pada penderita PPOK stabil.

## **2. Tujuan khusus**

- a. Untuk menganalisis pengaruh Ubiquinone terhadap kadar MDA plasma penderita PPOK stabil.
- b. Untuk menganalisis pengaruh Ubiquinone terhadap %-VEP<sub>1</sub> penderita PPOK stabil.
- c. Untuk menganalisis pengaruh Ubiquinone terhadap perbaikan klinis PPOK stabil.

## **D. MANFAAT PENELITIAN**

### **1. Manfaat keilmuan**

Penelitian ini dilakukan untuk menjelaskan pengaruh pemberian Ubiquinone (CO enzyme Q10) pada penderita PPOK stabil dan untuk mendapatkan bukti ilmiah yang dapat digunakan menjadi dasar pertimbangan pemberian Ubiquinone (CO enzyme Q10) sebagai suplemen energi khususnya sebagai antioksidan pada PPOK stabil.

### **2. Manfaat praktis**

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah yang dapat digunakan menjadi dasar pertimbangan penambahan Ubiquinone (CO enzyme Q10) sebagai antioksidan terapi standar PPOK stabil.
- b. Penambahan terapi Ubiquinone (CO enzyme Q10) pada penderita PPOK stabil diharapkan dapat meningkatkan *quality of life* (QoL)