



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *OPHIOCEPHALUS STRIATUS*
TERHADAP KADAR TNF- α DAN TGF- β 1 SERTA KAPASITAS DIFUSI
PARU DAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN PPOK STABIL YANG
MENGALAMI *MUSCLE WASTING***

TESIS

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi



dr. Vitri Iriani
NIM 148070300111003

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
RSUD DR. SAIFUL ANWAR MALANG**

2017



DAFTAR ISI

Halaman Pengesahan	i
Halaman Pernyataan Keaslian Tulisan	ii
Kata Pengantar	iii
Abstrak	v
Abstract	vi
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	x
Daftar Tabel	xii
Daftar Singkatan	xiii
Daftar Lampiran	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan masalah	5
1.3 Tujuan	6
1.3.1 Tujuan Umum	6
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat	7
1.4.1 Teoritik	7
1.4.2 Praktis	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK)	9
2.2 Patogenesis PPOK	11
2.3 Diagnosis PPOK	15
2.3.1 Penilaian Gejala	17
2.3.2 Penilaian Spirometri	18
2.3.3 Penilaian Risiko Eksaserbasi	19
2.3.4 Penilaian Komorbid	19
2.3.5 Penilaian PPOK Kombinasi	20
2.3.6 Pemeriksaan Penunjang	21
2.3.6.1 Radiologi	21
2.3.6.2 Faal Paru	21
2.3.6.3 Oksimetri dan Analisa Gas Darah	23
2.3.6.4 Skrining Defisiensi <i>alpha-1-antitrypsin</i>	23
2.3.7 Uji Latihan	23
2.4 Peran TNF- α dan TGF- β 1 pada PPOK	24
2.4.1 <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> (TNF- α)	24
2.4.2 <i>Transforming Growth Factor Beta-1</i> (TGF- β 1)	26
2.5 <i>Muscle wasting</i> pada PPOK	33
2.6 Peranan TNF- α dan TGF- β 1 dalam <i>muscle wasting</i>	42
2.7 Pengaruh <i>muscle wasting</i> terhadap kapasitas difusi	44
2.6 Terapi nutrisi pada PPOK dengan <i>muscle wasting</i>	47
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
3.1 Kerangka Teori	53
3.1 Kerangka Konsep	54



3.2	Hipotesis	56
BAB IV METODE PENELITIAN		
4.1	Rancangan Penelitian	58
4.2	Populasi Penelitian	58
4.3	Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan Drop Out.....	59
4.4	Lokasi Penelitian	60
4.5	Waktu Penelitian	61
4.6	Variabel Penelitian.....	61
4.7	Definisi Operasional	61
4.8	Instrumen Data	63
4.9	Bagan Alur Penelitian	64
4.10	Analisis Statistik.....	66
BAB V HASIL PENELITIAN		
5.1	Karakteristik Sosiodemografi Subjek Penelitian	67
5.2	Karakteristik Klinis Subjek Penelitian	68
5.3	Pengaruh Pemberian Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap IMT dan FFMI	69
5.4	Pengaruh Pemberian Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap Kualitas Hidup Berdasarkan <i>COPD Assessment Test (CAT)</i>	72
5.5	Pengaruh Pemberian Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap Perubahan Kelompok Populasi PPOK.....	73
5.6	Pengaruh Pemberian Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap Kadar TNF- α dan TGF- β 1.....	74
5.7	Pengaruh Pemberian Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap Kapasitas Difusi Paru (DLCO) dan Volume Residu	76
5.8	Korelasi Antara Kadar TNF- α dan TGF- β 1 dengan Fungsi Paru	78
5.9	Korelasi Antara Kadar TNF- α dan TGF- β 1 dengan FFMI dan IMT	78
5.10	Korelasi Antara Kadar Sitokin TNF- α dan TGF- β 1 serta Fungsi Paru dengan Kualitas Hidup Berdasarkan CAT	79
5.11	Korelasi Antara Fungsi Paru dengan FFMI dan IMT	80
5.12	Perubahan Kadar Sitokin, Fungsi Paru, dan Status Antropometri pada Subjek yang Mengalami Perbaikan Populasi	80
5.13	Perbedaan Kadar Sitokin dan Fungsi Paru Antara Subjek yang Mengalami Perbaikan Populasi dan Tidak Mengalami Perbaikan.....	81
BAB VI PEMBAHASAN		
6.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	82
6.2	Pengaruh Pemberian Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap IMT dan FFMI	87
6.3	Pengaruh Pemberian Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap Kadar TNF- α dan TGF- β 1	90
6.4	Pengaruh Pemberian Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap Skor CAT.....	93
6.5	Pengaruh Pemberian Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap Kapasitas Difusi Paru	95



6.6	Korelasi Antara Status Antropometri, Kadar Sitokin, Kapasitas Difusi Paru, dan Kualitas Hidup	96	
6.7	Keterbatasan Penelitian	97	
BAB VII PENUTUP			
7.1	Kesimpulan	98	
7.2	Saran	99	
Daftar Pustaka			100
Lampiran			109



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Patobiologi PPOK.....	10
Gambar 2.2	Sitokin yang Terlibat dalam Patogenesis PPOK.....	13
Gambar 2.3	Interaksi Sel Inflamasi dan Sitokin dari Sel Otot Polos Saluran Nafas yang Berperan dalam <i>Airway Remodeling</i> pada PPOK...	14
Gambar 2.4	Efek Sistemik dan Komorbid dari PPOK.....	15
Gambar 2.5	Kuesioner mMRC untuk Menilai Sesak pada Pasien PPOK.....	17
Gambar 2.6	Kuesioner CAT Bahasa Indonesia yang Telah Divalidasi untuk Penilaian Gejala Pasien PPOK.....	18
Gambar 2.7	Penilaian PPOK dengan Menggabungkan Gejala, Klasifikasi Spirometri dan Risiko Eksaserbasi	20
Gambar 2.8	Jalur Sinyal TGF- β 1 dalam Patofisiologi Penyakit.....	28
Gambar 2.9	Mekanisme Utama Terjadinya <i>Muscle Wasting</i> pada PPOK.....	35
Gambar 2.10	Faktor Ekstraselular yang Terlibat dalam <i>Muscle Wasting</i> pada PPOK.....	41
Gambar 2.11	Pengaruh PPOK dan <i>Muscle Wasting</i> terhadap Fungsi Paru....	47
Gambar 5.1	Pengaruh Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap IMT.....	70
Gambar 5.2	Pengaruh Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap Perubahan Jumlah Subjek Berdasarkan Kategori IMT	71
Gambar 5.3	Pengaruh Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap FFMI.....	71
Gambar 5.4	Pengaruh Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap Perubahan Jumlah Subjek berdasarkan Kategori FFMI	72
Gambar 5.5	Pengaruh Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap Skor CAT.....	73
Gambar 5.6	Pengaruh Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap Perubahan Jumlah Subjek berdasarkan Skor CAT.....	73
Gambar 5.7	Grafik Pengaruh Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap Populasi PPOK.....	74
Gambar 5.8	Pengaruh Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap Kadar TNF- α	75



Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya

Gambar 5.9 Pengaruh Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Kadar TGF- β 1..... 76

Repository Universitas Brawijaya

Gambar 5.10 Pengaruh Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap DLCO..... 77

Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya

Gambar 5.11 Pengaruh ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Volume Residu..... 79

Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya

Repository
Repository
Repository
Repository
Repository

Repository

Repository
Repository



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi Derajat Keperahan Hambatan Aliran Udara pada PPOK.....	19
Tabel 5.1	Karakteristik Sosiodemografi Subjek Penelitian.....	68
Tabel 5.2	Karakteristik Klinis Subjek Penelitian.....	69
Tabel 5.3	Korelasi Antara Kadar TNF- α dan TGF- β 1 dengan Fungsi Paru	78
Tabel 5.4	Hubungan Antara Kadar TNF- α dan TGF- β 1 dengan Status Antropometri.....	79
Tabel 5.5	Korelasi Antara Kadar Sitokin Inflamasi dan Fungsi Paru dengan Skor CAT.....	79
Tabel 5.6	Korelasi Antara Fungsi Paru dengan Status Antropometrik.....	80
Tabel 5.7	Perbedaan Nilai Rata-Rata Marker Sebelum dan Sesudah Pemberian Ekstrak <i>Ophiocephalus striatus</i> pada Subjek yang Mengalami Perbaikan Populasi.....	81
Tabel 5.8	Perbedaan Nilai Rata-rata Marker pada Subjek yang Mengalami dan Tidak Mengalami Perbaikan Populasi.....	81

**DAFTAR SINGKATAN**

6MWT	<i>6 Minutes Walk Test</i>
ASMM	<i>Appendicular Sceletal Muscle Mass</i>
BAL	<i>Bronchoalveolar Lavage</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
CTGF	<i>Connective Tissue Growth Factor</i>
DLCO	<i>Diffusion Capacity of the Lung for Carbonmonoxide</i>
DNA	<i>Deoxyribo Nucleid Acid</i>
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
FFM	<i>Fat Free Mass</i>
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HIF	<i>Hypoxia Inducible Factor</i>
IFN	<i>Interferon</i>
IGF	<i>Insuline-like Growth Factor</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IMT	<i>Indeks Massa Tubuh</i>
KPT	<i>Kapasitas Paru Total</i>
KRF	<i>Kapasitas Residu Fungsional</i>
KVP	<i>Kapasitas Vital Paksa</i>
LAP	<i>Latency Associated Protein</i>
MMP	<i>Matriks metaloproteinase</i>
mMRC	<i>Modified British Medical Research Council</i>
PGP	<i>Proline-Glycine-Proline</i>
PPOK	<i>Penyakit Paru Obstruktif Kronis</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
TLR	<i>Toll Like Receptor</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VEP	<i>Volume Ekspirasi Paksa</i>
VEP ₁	<i>Volume Ekspirasi Paksa detik pertama</i>



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Jadwal kegiatan.....	109
Lampiran 2	Penjelasan untuk mengikuti penelitian.....	110
Lampiran 3	Surat persetujuan untuk mengikuti penelitian.....	116
Lampiran 4	Rekap data pasien penelitian.....	117
Lampiran 5	Analisis statistik.....	119
Lampiran 7	Surat pernyataan kelaikan etik.....	124

ABSTRAK

Iriani, Vitri. 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Kadar TNF- α dan TGF- β 1 serta Kapasitas Difusi Paru dan Kualitas Hidup pada Pasien PPOK Stabil dengan *Muscle Wasting*. Tugas Akhir, Program Pendidikan Dokter Spesialis I Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Nunuk Sri Muktiati, SpP(K). (2) Dr. dr. Susanthi Djajalaksana, SpP(K). (3) dr. Harun Al Rasyid, MPH

Latar belakang : Penurunan massa otot rangka merupakan manifestasi ekstra paru yang ditemukan pada sekitar 50% pasien PPOK dan mengakibatkan penurunan kualitas hidup serta peningkatan mortalitas. Ketidakseimbangan sintesis dan degradasi protein yang melibatkan TNF- α dan TGF- β 1 berperan dalam terjadinya *muscle wasting*, baik pada otot rangka maupun otot pernapasan yang lebih lanjut mempengaruhi kapasitas difusi paru terhadap karbonmonoksida (DLCO). Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* – suatu suplementasi nutrisi oral yang kaya akan protein dan asam amino – terhadap penurunan kadar TNF- α dan TGF- β 1 serta perbaikan DLCO dan kualitas hidup pasien PPOK dengan *muscle wasting*.

Metode : Penelitian klinis dengan metode *quasi experimental* pada pasien PPOK dengan *muscle wasting* di Poli Paru Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang, di mana 32 pasien diberikan suplementasi nutrisi ekstrak *Ophiocephalus striatus* selama 12 minggu. Pengukuran kadar TNF- α , TGF- β 1, DLCO, dan skor CAT sebagai parameter kualitas hidup dilakukan sebelum dan sesudah intervensi nutrisi.

Hasil : Terdapat perubahan tidak signifikan pada penurunan kadar TNF- α dan peningkatan kapasitas difusi paru (masing-masing $p=0,681$ dan $p=0,369$). Tetapi ditemukan perubahan signifikan pada penurunan kadar TGF- β 1 ($p=0,000$) dan peningkatan kualitas hidup yang diukur dengan skor CAT ($p=0,000$). Tidak ditemukan adanya korelasi yang signifikan antara kadar sitokin inflamasi tersebut dengan kapasitas difusi paru maupun skor CAT

Kesimpulan : Ekstrak *Ophiocephalus striatus* sebagai suplementasi nutrisi oral mampu menurunkan kadar TNF- α memperbaiki DLCO. Selain itu, kadar TGF- β 1 sebagai sitokin fibrogenik dan kualitas hidup menjadi lebih baik secara signifikan setelah suplementasi nutrisi. Hasil penelitian ini mempertimbangkan peranan penting dari pemberian suplementasi nutrisi oral sebagai tatalaksana bagi pasien PPOK dengan *muscle wasting*.

Kata kunci : ekstrak *Ophiocephalus striatus*, PPOK, *muscle wasting*, TNF- α , TGF- β 1, DLCO, CAT

ABSTRACT

Iriani, Vitri. 2017. The Effect of *Ophiocephalus striatus* Extract on TNF- α and TGF- β 1 Levels, DLCO, and Quality of Life in Stable COPD Patients with Muscle Wasting. Final Assignment, Pulmonology and Respirology Medical Program, Medical Faculty of Brawijaya University. Supervisor: (1) dr. Nunuk Sri Muktiati, SpP(K). (2) Dr. dr. Susanthi Djajalaksana, SpP(K). (3) dr. Harun Al Rasyid, MPH

Background : Muscle wasting is an extrapulmonary manifestation found in 50% COPD patients that causes a decrease in quality of life (QoL). The imbalance of protein synthesis and degradation involving TNF- α and TGF- β 1 plays a role in the occurrence of muscle wasting, both in skeletal and respiratory muscle, which further affects the diffusing capacity of the lung for carbonmonoxide (DLCO). The aim of this study is to establish the effect of *Ophiocephalus striatus* extract – an oral nutritional supplement enriched in protein and amino acids – in reducing the levels of TNF- α and TGF- β 1, and also to improve the DLCO and the QoL of COPD patients with muscle wasting.

Methods : This was a clinical study with quasi experimental method, which involved 32 COPD patients with muscle wasting at Pulmonology Outpatient Clinic of Saiful Anwar General Hospital Malang. They were given *Ophiocephalus striatus* extract for 12 weeks. The measurement of serum TNF- α and TGF- β 1, DLCO, and *COPD Assessment Test* score (CAT) as QoL parameter were performed before and after nutritional intervention.

Result : A non-significant reduction of TNF- α and an increase of DLCO occurred after 12 weeks ($p=0.681$ and 0.369 , respectively). However, the level of TGF- β 1 decreased significantly ($p=0.000$), followed by an increase of QoL as assessed by CAT score ($p=0.000$). There was no significant correlation between the level of those inflammatory cytokines and DLCO nor the CAT score.

Conclusion : *Ophiocephalus striatus* extract as an oral nutritional supplement was successful in decreasing TNF- α level and improving DLCO. Moreover, fibrogenic cytokine level TGF- β 1 and QoL improved significantly after nutritional supplementation. The present study results suggest a potential role for the administration of oral nutritional supplementation in the management of COPD patients with muscle wasting.

Keywords : *Ophiocephalus striatus* extract, COPD, muscle wasting, TNF- α , TGF- β 1, DLCO, CAT



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah suatu penyakit yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan adanya hambatan aliran udara yang persisten, bersifat progresif, dan berhubungan dengan respon inflamasi kronis pada jalan nafas terhadap partikel atau gas yang beracun. PPOK merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia sehingga mengakibatkan masalah sosial dan ekonomi yang semakin meningkat.

Kurangnya pengenalan akan gejala untuk menegakkan diagnosis serta tidak maksimalnya penatalaksanaan pasien menyebabkan peningkatan mortalitas akibat PPOK. *The Global Burden of Disease Study* menyatakan bahwa PPOK merupakan urutan keenam penyebab kematian pada tahun 1990, namun diperkirakan akan menjadi urutan ketiga pada tahun 2020. Derajat keparahan pasien PPOK yang dalam kondisi stabil atau tidak dalam kondisi eksaserbasi diklasifikasikan menjadi 4 populasi berdasarkan frekuensi eksaserbasi, hambatan aliran udara sesuai kriteria GOLD, serta skor kuesioner mMRC dan CAT. Pasien populasi A merupakan pasien dengan risiko rendah dengan gejala yang minimal, populasi B memiliki risiko rendah namun gejala yang lebih sering, populasi C memiliki risiko tinggi dengan gejala minimal, sementara populasi D memiliki risiko tinggi dan gejala yang lebih sering. Semua populasi ini berkaitan dengan pemilihan terapi pemeliharaan dan kualitas hidup pasien (GOLD, 2015).

Penurunan massa otot rangka atau *muscle wasting* merupakan manifestasi ekstra paru yang seringkali menjadi masalah pada pasien PPOK. Hal

ini tidak hanya menyebabkan kelemahan otot, tetapi juga berhubungan dengan peningkatan mortalitas. Penelitian oleh Schols et al pada tahun 2015 menyatakan bahwa 50% pasien dengan PPOK derajat ringan sampai berat yang mengalami penurunan berat badan, yang berkaitan dengan *muscle wasting* dan depleksi jaringan lemak. Atrofi otot yang terjadi pada penyakit kronis berhubungan dengan gangguan keseimbangan sintesis dan degradasi protein, di mana peningkatan degradasi protein berkaitan dengan kondisi kakeksia. Hal ini merupakan suatu konsekuensi dari inflamasi sistemik yang terjadi pada pasien PPOK. Peningkatan kebutuhan energi pada saat istirahat yang terjadi pada pasien PPOK turut menyebabkan ketidakseimbangan antara asupan nutrisi sebagai sumber energi dan penggunaan energi itu sendiri dan berkontribusi terhadap terjadinya *muscle wasting*. Kakeksia berbeda dengan kondisi ketidakseimbangan nutrisi maupun kelaparan, karena berkaitan dengan perubahan metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat yang berhubungan dengan inflamasi sistemik. Kakeksia yang terjadi pada pasien PPOK tidak dapat dijelaskan dengan ketidakseimbangan nutrisi, dengan adanya penurunan jaringan otot, peningkatan degradasi protein, serta kurangnya respon terhadap intervensi nutrisi karena merupakan suatu proses yang kompleks dan melibatkan berbagai sitokin inflamasi (Debigare et al., 2001; Wust and Degens, 2007; Schols, 2014).

Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) merupakan sitokin yang berperan dalam PPOK baik secara lokal di saluran nafas maupun secara sistemik. Sitokin ini diproduksi oleh berbagai sel seperti sel mast, makrofag, sel T, sel epitel, dan sel otot polos saluran nafas. Terdapat peningkatan TNF- α pada sampel *bronchoalveolar lavage* (BAL) pada pasien PPOK, di mana sitokin ini diduga turut

berperan dalam peningkatan produksi kolagen, penebalan septum pleura, serta peningkatan volume dan kapasitas paru (Barnes, 2008; Matera *et al.*, 2010).

Peningkatan kadar TNF- α pada PPOK dengan tipe emfisema didapatkan lebih tinggi dua kali lipat dibandingkan tipe bronkitis kronis (Ferreira, 2003; Shin *et al.*, 2007). Sel-sel inflamasi yang beredar di sirkulasi juga memproduksi TNF- α secara berlebihan sebagai respon inflamasi sistemik, dan hal ini mendasari terjadinya *muscle wasting* pada pasien PPOK (Barnes, 2008). Penelitian terhadap hewan coba menunjukkan adanya penurunan kemampuan regenerasi otot rangka pada tikus yang mengalami peningkatan kadar TNF- α . Selain itu, kelemahan pada otot diafragma anjing didapati terjadi 3 jam setelah diberikan injeksi TNF- α (Chung, 2001; Wust and Degens, 2007).

Inflamasi yang terjadi pada PPOK juga diperantarai oleh sitokin *Transforming Growth Factor- β 1* (TGF- β 1) yang berperan pada proses proliferasi dan diferensiasi sel seperti fibroblas dan sel otot polos saluran nafas. TGF- β 1 menginduksi deposisi protein matriks ekstraselular seperti kolagen dan fibronektin, sehingga mengakibatkan fibrosis dan memperantarai inflamasi di beberapa jaringan termasuk paru dan otot. Terjadinya fibrosis yang cukup berat di berbagai jaringan tubuh menyebabkan efek sistemik berupa kakeksia dan atrofi otot (Mak *et al.*, 2009; Mendias *et al.*, 2012). Selain efek sistemik yang ditimbulkan, TGF- β 1 juga berhubungan dengan terjadinya emfisema pada pasien PPOK ras tertentu dan mempengaruhi fungsi paru (Ito *et al.*, 2008). Sel fibroblas interstitial pada pasien PPOK dengan emfisema terbukti melepaskan TGF- β lebih banyak dibandingkan dengan kontrol (Konigshoff *et al.*, 2009).

Penurunan massa otot rangka yang direfleksikan dengan penurunan *fat-free mass* (FFM) terjadi pada 20-40% pasien PPOK. Studi menunjukkan adanya



hubungan antara penurunan FFM dengan kelainan fungsi paru, di mana pasien dengan kapasitas difusi yang rendah memiliki nilai FFM yang rendah juga (Jagoe and Engelen, 2003). Buruknya status nutrisi pada pasien PPOK berkaitan dengan *adverse effect* yang berkontribusi terhadap komplikasi dan peningkatan mortalitas. Pasien dengan berat badan rendah, cenderung mengalami *gas trapping* yang lebih berat, kapasitas difusi yang rendah, serta kemampuan beraktivitas yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan kondisi respirasi yang sama namun memiliki berat badan normal. Hilangnya massa sel tubuh berhubungan dengan penurunan massa diafragma dan otot pernafasan, sehingga terjadi penurunan kekuatan dan daya tahan dari sistem respirasi (Ezzell and Jensen, 2007). Kapasitas difusi karbon monoksida (DLCO) merupakan pemeriksaan untuk mengukur kemampuan transfer gas melewati epitel alveoli dan endotel kapiler (Soni *et al.*, 2012). Pada tahun 2013, Boyer *et al* menyatakan bahwa pasien PPOK dengan DLCO yang rendah memiliki nilai *Appendicular Skeletal Muscle Mass* (ASMM) yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan DLCO yang normal (Boyer *et al.*, 2013).

Pengukuran kadar albumin serum merefleksikan sintesis protein viseral yang berhubungan dengan fungsi saluran pernafasan (Fernandes and Bezerra, 2006). Kadar albumin yang rendah berhubungan dengan derajat hambatan aliran udara yang lebih berat serta mempengaruhi lama perawatan dan risiko mortalitas pada pasien PPOK. Kadar albumin serum dan BMI yang rendah merupakan suatu prediktor yang kuat untuk prognosis jangka panjang yang buruk dengan rendahnya kadar albumin berpengaruh terhadap kapasitas difusi paru pada pasien PPOK (Gunen *et al.*, 2005; Dilektasli *et al.*, 2009).

Ekstrak ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*) mengandung albumin yang tinggi. Dalam tubuh, albumin berperan sebagai protein transpor untuk mengangkut molekul yang bersifat kurang larut dalam air dan mengikat zat aktif obat untuk dapat bekerja secara optimal. Selain itu, albumin juga dapat menghambat produksi radikal bebas oleh leukosit polimorfonuklear (Mustafa *et al.*, 2012). Pemberian nutrisi tambahan terbukti dapat meningkatkan berat badan dan *Free Fat Mass* pada pasien PPOK, terutama dengan kondisi malnutrisi, serta secara signifikan meningkatkan kekuatan otot pernapasan dan kapasitas latihan sehingga dapat memperbaiki kualitas hidup (GOLD, 2015). Penelitian dengan intervensi pemberian ekstrak ikan gabus bermanfaat untuk mengetahui pengaruh intervensi tersebut secara objektif terhadap kadar penanda inflamasi dan kapasitas difusi paru pada pasien yang mengalami *muscle wasting* sehingga diharapkan dapat dipertimbangkan sebagai terapi nutrisi yang merupakan bagian dari terapi holistik komorbid PPOK.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka permasalahan utama yang muncul adalah bagaimana pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap kadar TNF- α , TGF- β 1, kapasitas difusi paru terhadap karbon monoksida (DLCO), dan kualitas hidup pada pasien PPOK stabil yang mengalami *muscle wasting*.

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* sebagai suplemen nutrisi oral terhadap kadar TNF- α , TGF- β 1, kapasitas difusi paru, dan kualitas hidup pada pasien PPOK stabil dengan komorbid *muscle wasting*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan kadar TNF- α sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
2. Menganalisis perbedaan kadar TGF- β 1 sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
3. Menganalisis perbedaan kapasitas difusi paru sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
4. Menganalisis perbedaan skor CAT sebagai parameter kualitas hidup sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
5. Menganalisis hubungan antara kadar TNF- α dan TGF- β 1 dengan kapasitas difusi paru sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.

6. Menganalisis hubungan antara kadar TNF- α dan TGF- β 1 dengan FFMI sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.

7. Menganalisis hubungan antara kapasitas difusi paru dengan FFMI sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.

8. Menganalisis hubungan antara kadar TNF- α dan TGF- β 1 serta kapasitas difusi paru terhadap skor CAT sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.

1.4 Manfaat

1.4.1 Teoritik

Memberikan pengetahuan tentang pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap kadar biomarker inflamasi sistemik TNF- α dan TGF- β 1 serta kapasitas difusi paru yang diukur dengan DLCO pada pasien PPOK stabil yang mengalami *muscle wasting*.

1.4.2 Praktis

1. Mengetahui karakteristik populasi pasien PPOK A, B, C, dan D yang mengalami *muscle wasting*.

2. Memberikan informasi tentang pentingnya menentukan faktor yang mendasari terjadinya komorbid *muscle wasting* pada pasien PPOK sebagai bagian dari upaya penatalaksanaan PPOK seperti tentang status nutrisi pasien, tingkat aktivitas pasien, derajat hipoksemia dan lain-lain.



3. Merekomendasikan pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* oral pada pasien PPOK sedini mungkin.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

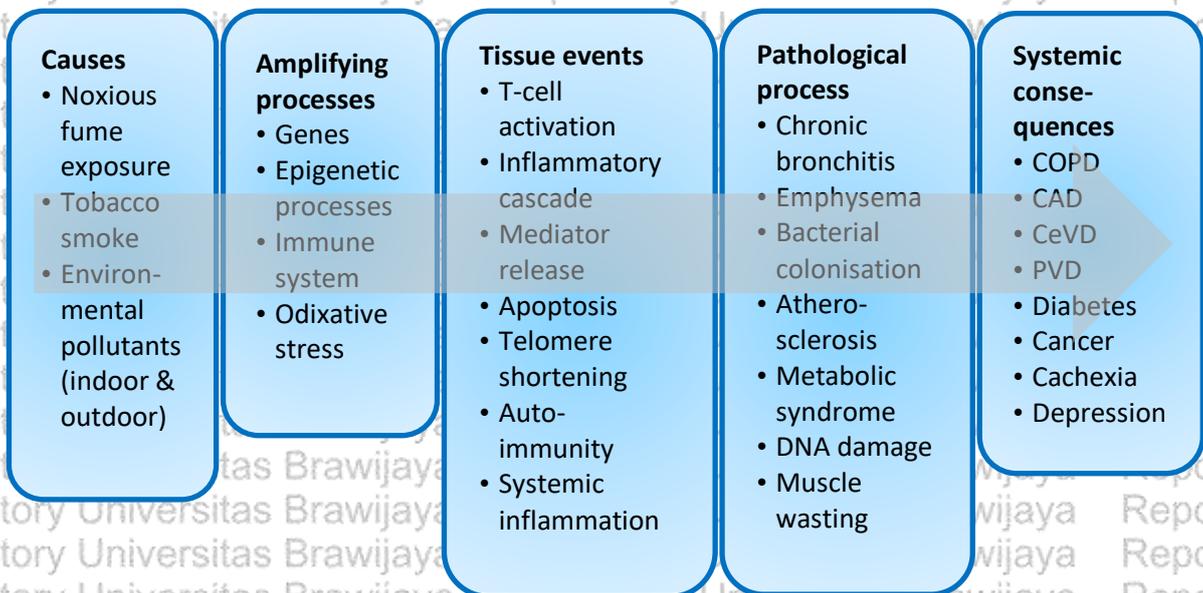
2.1 Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

PPOK merupakan suatu penyakit yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan adanya hambatan aliran udara yang persisten, bersifat progresif, dan berhubungan dengan respon inflamasi kronis pada jalan nafas terhadap partikel atau gas yang beracun. Eksaserbasi dan penyakit komorbid turut berperan dalam beratnya derajat penyakit secara individual (GOLD, 2015).

PPOK memiliki dampak yang sangat besar terhadap kondisi kesehatan seseorang, tidak hanya terhadap parameter fungsi paru, tetapi juga terhadap kondisi di luar paru akibat adanya respon inflamasi sistemik (Oschner and Rabe, 2011). Inflamasi sistemik yang terjadi pada PPOK disebabkan oleh berbagai hal. Rokok sebagai faktor yang berperan penting pada PPOK dan komorbiditasnya terlibat dalam inflamasi sistemik dengan menginduksi stres oksidatif dan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel pada pembuluh darah perifer (Mohan *et al.*, 2012).

Hipoksia yang terjadi pada PPOK berat juga merupakan penyebab terjadinya inflamasi sistemik. *Hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1) memberi sinyal terhadap kondisi hipoksia kepada *gene transcriptional machinery* di berbagai jaringan tubuh dan mengaktivasi gen yang terlibat dalam angiogenesis, metabolisme energi, eritropoiesis, inflamasi, proliferasi sel, *remodeling* pembuluh darah, dan respon vasomotor. Kadar TNF- α berkorelasi secara signifikan dengan beratnya hipoksemia (Mohan *et al.*, 2012). Kelainan ekstraparu yang dapat terjadi pada pasien PPOK akibat adanya inflamasi sistemik tersebut antara lain

gangguan kardiovaskular, kanker paru, disfungsi otot rangka perifer, gangguan nutrisi, osteoporosis, serta gangguan metabolik lainnya (Oschner and Rabe, 2011). Patobiologi PPOK dengan berbagai komorbid dan komplikasi sistemik dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Patobiologi PPOK (Mohan et al., 2012)

Indeks Massa Tubuh (IMT) berhubungan dengan mortalitas pada pasien PPOK. Pasien dengan IMT rendah memiliki kondisi yang lebih berat dalam hal obstruksi jalan nafas, hiperinflasi, osteoporosis, aneurisma aorta abdominalis, *peripheral vascular disease*, serta disfungsi pada jaringan paru, jaringan lemak, serta sel punca mesenkim (Divo et al., 2014). Penelitian oleh Cao et al tahun 2012 menunjukkan bahwa pasien PPOK dengan berat badan rendah (*underweight*) memiliki mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan IMT yang normal, dan mortalitas juga lebih rendah pada pasien dengan berat badan berlebih (*overweight*) dan obesitas (Cao et al., 2012).

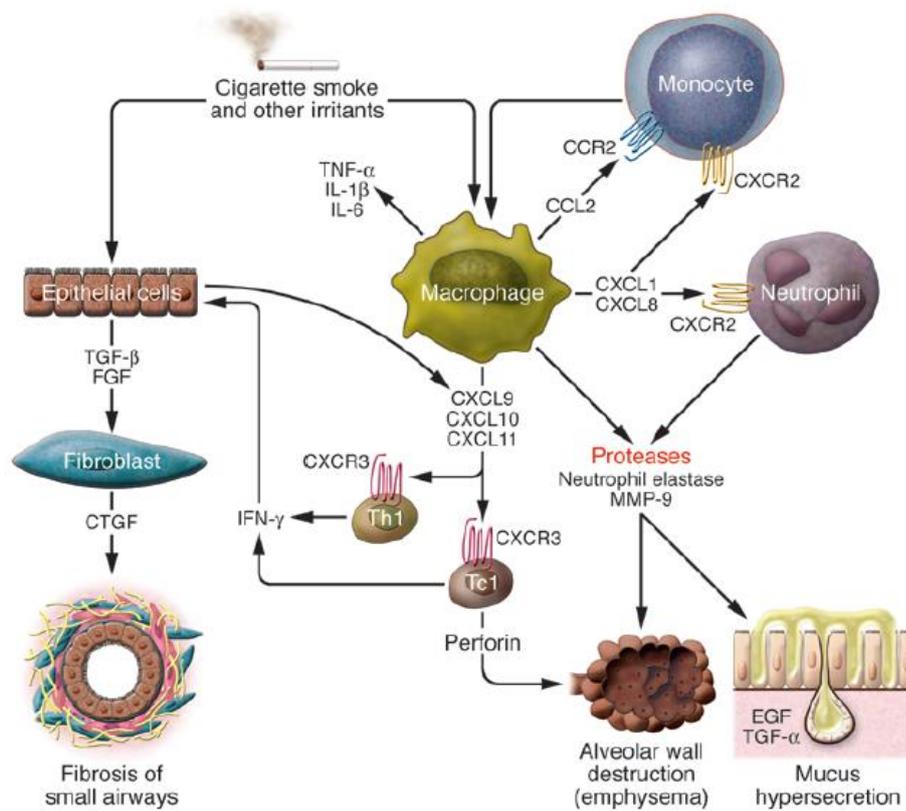
2.2 Patogenesis PPOK

Hambatan aliran udara yang terjadi pada PPOK merupakan akibat dari proses inflamasi karena respon paru terhadap gas atau partikel beracun. Di beberapa negara, rokok merupakan faktor risiko utama terjadinya PPOK karena dapat mencetuskan respon inflamasi lokal pada seluruh percabangan trakeobronkial dan menyebabkan perubahan patologi pada saluran nafas besar bagian proksimal, saluran nafas perifer, parenkim paru, dan pembuluh darah paru. Sel-sel yang terlibat pada respon inflamasi ini beraneka ragam termasuk di antaranya adalah makrofag, neutrofil, limfosit T, sel B, dan sel mast (Oschner and Rabe, 2011).

Asap rokok menyebabkan terjadinya inflamasi yang diawali dengan kerusakan fungsi barrier saluran nafas dan pembuluh darah dan masuknya sel-sel inflamasi dari sirkulasi ke dalam paru. Oksidan yang terkandung dalam rokok mencetuskan respon inflamasi melalui jalur NF- κ B. Asap rokok menyebabkan kerusakan pada jaringan paru dengan mengaktifasi *nitric oxide synthase* sehingga menghasilkan oksidan seperti peroksinitrit (ONOO⁻) merusak alveoli, serta memproduksi peptida *Proline-Glycine-Proline* (PGP) sebagai hasil dari degradasi kolagen yang akan berikatan dengan reseptor CXCR2 pada neutrofil. Komponen lipopolisakarida (LPS) pada rokok mampu mengaktifasi sel yang mengekspresikan TLR-4 pada paru yang pada akhirnya mengaktifasi jalur NF- κ B. Terjadinya destruksi alveoli adalah akibat degradasi elastin oleh protease (elastase), dan merupakan dasar dari terjadinya emfisema pada pasien dengan defisiensi α 1 antitripsin. Hilangnya elastisitas paru juga terjadi akibat terjadinya apoptosis dari sel parenkim paru di bagian distal dari bronkiolus terminalis (termasuk epitel, endotel, pneumosit tipe 1, dan sel fibroblas septa alveoli) yang

diperantarai oleh penurunan *growth factor*, stres oksidatif, dan respon intraseluler terhadap paparan inhalasi gas toksik (Barnes, 2008; Tudor and Petrache, 2012).

Berbagai sitokin terlibat dalam patogenesis PPOK seperti yang tampak pada gambar 2.2. Zat iritan yang masuk secara inhalasi mengaktifasi sel epitel dan makrofag untuk melepaskan berbagai sitokin termasuk *growth factor* seperti TGF- β dan FGFs yang akan menstimulasi proliferasi fibroblas sehingga terjadi fibrosis pada saluran nafas kecil yang merupakan penyebab terjadinya penyempitan pada saluran nafas yang bersifat ireversibel. Selain itu, makrofag juga mensekresi sitokin proinflamasi TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 yang memperkuat respon inflamasi. CCL2 berperan menarik monosit yang akan berdiferensiasi menjadi makrofag di dalam jaringan paru. CXCL1 dan CXCL8 menarik neutrofil dan monosit, sementara CXCL9, CXCL10, dan CXCL11 menarik sel Th1 dan Tc1 melalui reseptor CXCR3 sehingga sel T melepaskan IFN- γ yang merupakan sitokin dominan serta berperan penting dalam proses inflamasi pada PPOK. IFN- γ secara mekanisme umpan balik menyebabkan *upregulation* dari CXCR3 pada sel Th1 dan Tc1 sehingga terjadi pelepasan sitokin CXCL9, CXCL10, dan CXCL11 yang lebih banyak lagi. Hal tersebut menjelaskan ditemukannya peningkatan jumlah sel T yang mensekresikan IFN- γ pada saluran nafas pasien dengan PPOK. Sementara hipersekresi mukus distimulasi oleh EGF, TGF- α , dan CTGF (*Connective Tissue Growth Factor*) (Barnes, 2008).

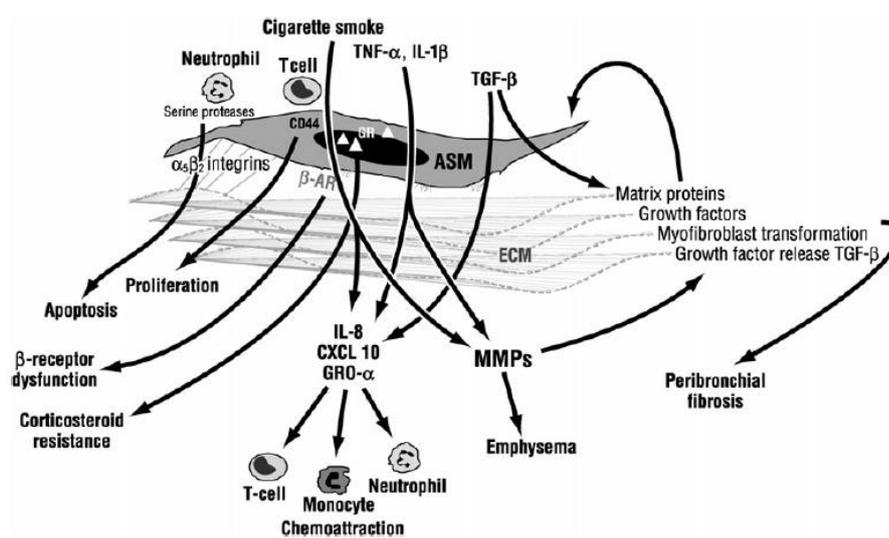


Gambar 2.2 Sitokin yang Terlibat dalam Patogenesis PPOK (Barnes, 2008)

Otot polos saluran nafas turut berkontribusi terhadap terjadinya inflamasi dan *remodeling* pada saluran nafas kecil, di mana otot tersebut tidak hanya memiliki daya kontraktilitas, tetapi juga mampu mengekspresikan dan melepaskan sitokin, kemokin, *growth factor*, dan protease seperti yang terlihat pada gambar 2.3. Sitokin atau kemokin yang berperan pada PPOK dilepaskan dari otot polos saluran nafas, seperti IL-6, *monocyte chemotactic protein-1, -2*, dan -3, *growth related oncogene-α*, CXCL10 (IP-10), dan *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*. Sitokin proinflamasi IL-1 β , TNF- α , dan bradikinin menginduksi pelepasan IL-8 yang merupakan kemoatraktan dan aktivator neutrofil yang poten, sementara IFN- γ dan TNF- α menginduksi

pelepasan CXCL10 dari otot polos, yang merupakan kemoatraktan bagi monosit, neutrofil, sel NK, dan sel T terutama sel T helper 1 (Chung, 2005).

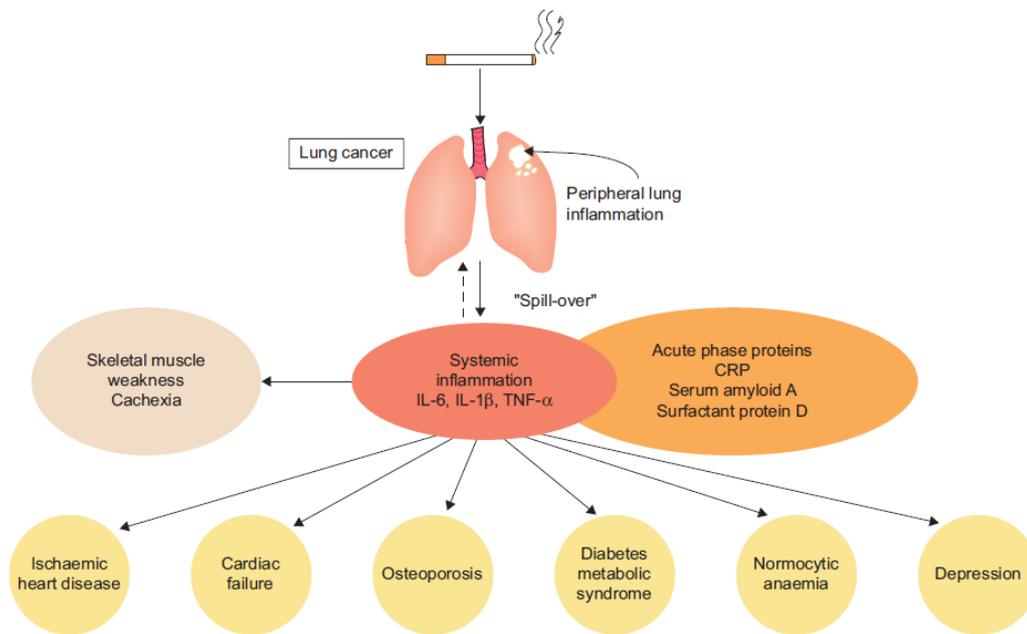
Matriks metalloproteinase (MMP) merupakan enzim proteolitik yang banyak dihasilkan oleh sel otot polos saluran nafas dan memainkan peranan penting dalam terjadinya remodelling pada PPOK. MMP mendegradasi komponen proteoglikan pada matriks ekstraselular dengan melepaskan TGF- β sehingga terjadi hiperplasia otot polos, serta mendegradasi *insulin-like growth factor* (IGF) yang terikat dengan protein sehingga memicu pengeluaran IGF dari otot polos saluran nafas yang dapat menginduksi proliferasi otot polos (Chung, 2005).



Gambar 2.3 Interaksi Sel Inflamasi dan Sitokin dari Sel Otot Polos Saluran Nafas yang Berperan dalam Airway Remodeling pada PPOK (Chung, 2005)

Proses inflamasi pada PPOK tidak hanya terjadi di saluran nafas, tetapi juga terjadi secara sistemik karena sitokin-sitokin yang terlibat juga beredar di sirkulasi darah. Hubungan antara PPOK dengan kelainan pada sistem organ lain dapat merupakan suatu komorbid maupun efek dari PPOK itu sendiri, namun

secara keseluruhan merupakan efek dari inflamasi sistemik seperti yang terlihat pada gambar 2.4 (Barnes and Celli, 2009).



Gambar 2.4 Efek Sistemik dan Komorbid dari PPOK (Barnes and Celli, 2009)

2.3 Diagnosis PPOK

Diagnosis klinis PPOK perlu dipertimbangkan pada pasien yang memiliki gejala sesak, batuk kronis atau produksi sputum, dengan adanya riwayat paparan terhadap faktor risiko seperti asap rokok, asap dari bahan bakar dan rumah tangga, atau paparan di tempat kerja. Spirometri diperlukan sebagai penunjang diagnosis PPOK, di mana nilai VEP_1/KVP post bronkodilator $< 0,7$ memastikan adanya hambatan aliran udara yang persisten pada PPOK. Tujuan dari penegakkan diagnosis PPOK adalah untuk menentukan derajat keparah penyakit, pengaruhnya terhadap status kesehatan, memperkirakan risiko di masa mendatang (eksaserbas, perawatan di rumah sakit, atau kematian), serta menentukan terapi yang akan diberikan. Untuk itu, penegakkan diagnosis perlu

mempertimbangkan penilaian gejala pasien pada saat ini, derajat keparahan abnormalitas hasil spirometri, risiko ekaserbasi, dan adanya komorbid (GOLD, 2015).

Berdasarkan kondisinya, pasien PPOK dapat dalam kondisi stabil atau kondisi eksaserbasi. Kriteria PPOK stabil adalah (PDPI, 2011):

- Tidak dalam kondisi gagal nafas akut pada gagal nafas kronik.
- Dapat dalam kondisi gagal nafas kronik stabil, yaitu hasil analisa gas darah menunjukkan pH normal, PaCO₂ > 60 mmHg, dan PaO₂ < 60 mmHg.
- Sputum tidak berwarna atau jernih.
- Aktivitas terbatas tidak disertai sesak sesuai derajat berat PPOK berdasarkan hasil spirometri.
- Penggunaan bronkodilator dan terapi pemeliharaan lain sesuai dengan rencana pengobatan.
- Tidak ada penggunaan bronkodilator tambahan

Sedangkan kondisi eksaserbasi ditentukan berdasarkan kriteria Anthonisen, yaitu dengan ditemukannya gejala sesak yang bertambah, peningkatan produksi sputum, dan/atau perubahan karakteristik sputum menjadi purulen. Pasien termasuk dalam kondisi eksaserbasi tipe I bila memenuhi ketiga kriteria tersebut, eksaserbasi tipe II bila memenuhi 2 kriteria, dan eksaserbasi tipe III bila memenuhi 1 kriteria disertai adanya infeksi saluran nafas atas lebih dari 5 hari, demam tanpa sebab lain, peningkatan batuk, peningkatan mengi atau peningkatan frekuensi nafas atau frekuensi nadi > 20% nilai dasar (GOLD, 2015).

2.3.1 Penilaian gejala

Gejala yang dialami oleh pasien PPOK antara lain sesak, batuk dengan produksi sputum, mengi, dan dada terasa berat. Penilaian sesak yang mudah dilakukan adalah dengan menggunakan kuesioner *Modified British Medical Research Council* (mMRC) karena cukup dapat menilai status kesehatan seseorang dan memperkirakan risiko mortalitas. Kuesioner lain untuk menilai gejala PPOK adalah *COPD Assessment Test* (CAT) yang dapat mengukur status kesehatan melalui 8 kriteria kelainan yang terjadi pada PPOK. Kedua kuesioner ini dapat dilihat pada gambar 2.5 dan gambar 2.6 (GOLD, 2015).

Grade of dyspnoea	Description
0	Not troubled by breathlessness except on strenuous exercise
1	Shortness of breath when hurrying on the level <i>or</i> walking up a slight hill
2	Walks slower than people of the same age on the level because of breathlessness <i>or</i> has to stop for breath when walking at own pace on the level
3	Stops for breath after walking about 100 m <i>or</i> after a few minutes on the level
4	Too breathless to leave the house <i>or</i> breathless when dressing or undressing

Gambar 2.5. Kuesioner mMRC untuk Menilai Sesak pada Pasien PPOK (Ministry of Health Malaysia, 2009)

Saya tidak pernah batuk	0 1 2 3 4 5	Saya selalu batuk	<input type="checkbox"/>
Tidak ada dahak (riak) sama sekali	0 1 2 3 4 5	Dada saya penuh dengan dahak (riak)	<input type="checkbox"/>
Tidak ada rasa berat (tertekan) di dada	0 1 2 3 4 5	Dada saya terasa berat (tertekan) sekali	<input type="checkbox"/>
Ketika saya jalan mendaki / naik tangga, saya tidak sesak	0 1 2 3 4 5	Ketika saya jalan mendaki / naik tangga, saya sangat sesak	<input type="checkbox"/>
Aktivitas sehari-hari saya di rumah tidak terbatas	0 1 2 3 4 5	Aktivitas sehari-hari saya di rumah sangat terbatas	<input type="checkbox"/>
Saya tidak khawatir keluar rumah meskipun saya menderita penyakit paru	0 1 2 3 4 5	Saya sangat khawatir keluar rumah karena kondisi paru saya	<input type="checkbox"/>
Saya dapat tidur dengan nyenyak	0 1 2 3 4 5	Saya tidak dapat tidur nyenyak karena kondisi paru saya	<input type="checkbox"/>
Saya sangat bertenaga	0 1 2 3 4 5	Saya tidak punya tenaga sama sekali	<input type="checkbox"/>

Gambar 2.6 Kuesioner CAT Bahasa Indonesia Yang Telah Divalidasi untuk Penilaian Gejala Pasien PPOK (GlaxoSmithKline, 2012)

2.3.2 Penilaian spirometri

Penilaian hambatan aliran udara secara objektif dengan prosedur spirometri penting untuk diagnosis dan menentukan derajat beratnya perubahan patologi pada PPOK. Prosedur ini sebaiknya dilakukan setelah pemberian bronkodilator dengan dosis yang adekuat untuk meminimalkan variabilitas.

Diagnosis PPOK adalah bila didapatkan VEP_1/KVP post bronkodilator $< 0,7$. Pengukuran VEP_1 digunakan sebagai dasar untuk membagi PPOK ke dalam 4 derajat klasifikasi seperti pada tabel 2.1, yang berhubungan dengan gejala klinis dan kualitas hidup pasien (Ministry of Health Malaysia, 2009; GOLD, 2015).

Tabel 2.1 Klasifikasi Derajat Keparahan Hambatan Aliran Udara pada PPOK (GOLD, 2015)

Tabel 2.1 Classification of Severity of Airflow Limitation in COPD (Based on Post-Bronchodilator FEV₁)		
In patients with FEV₁/FVC < 0.70:		
GOLD 1:	Mild	FEV ₁ ≥ 80% predicted
GOLD 2:	Moderate	50% ≤ FEV ₁ < 80% predicted
GOLD 3:	Severe	30% ≤ FEV ₁ < 50% predicted
GOLD 4:	Very Severe	FEV ₁ < 30% predicted

2.3.3 Penilaian risiko eksaserbasi

Eksaserbasi PPOK adalah suatu kondisi akut yang ditandai dengan perburukan gejala pernapasan dibandingkan variasi normal sehari-hari sehingga membutuhkan perubahan terapi. Frekuensi terjadinya eksaserbasi berbeda-beda pada setiap pasien. Parameter terbaik untuk memprediksi eksaserbasi yang sering (lebih dari 2x per tahun) adalah riwayat pemberian terapi sebelumnya.

Perburukan kondisi hambatan aliran udara berhubungan dengan kejadian eksaserbasi, dan frekuensi perawatan akibat eksaserbasi berhubungan dengan prognosis yang buruk dan meningkatnya risiko kematian. Setiap kejadian eksaserbasi harus didokumentasikan secara lengkap termasuk terapi yang diberikan, lama perawatan, dan penggunaan ventilator (Ministry of Health Malaysia, 2009; GOLD, 2015).

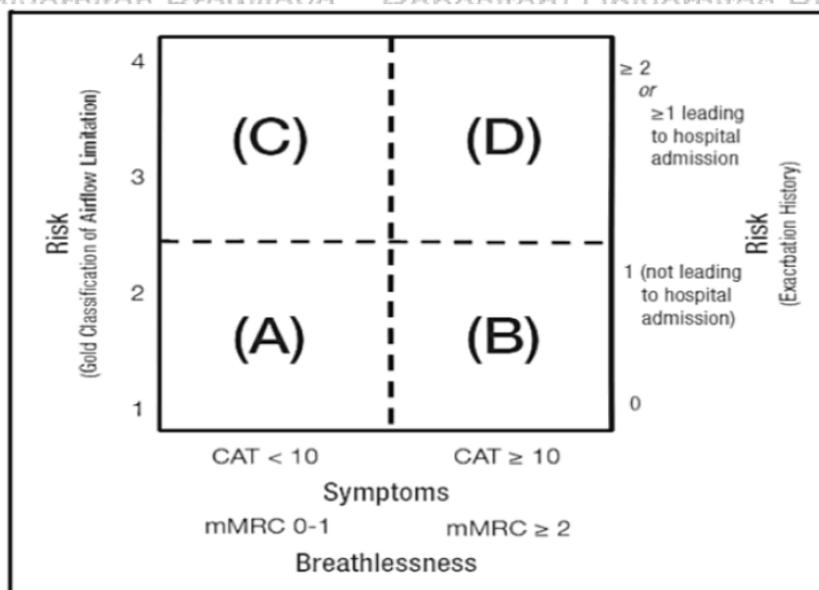
2.3.4 Penilaian komorbid

PPOK sering terjadi pada pasien usia pertengahan dengan riwayat merokok jangka panjang, sehingga seringkali didapatkan adanya komorbid

terkait dengan merokok maupun proses penuaan. PPOK sendiri juga memiliki beberapa efek sistemik seperti penurunan berat badan, gangguan nutrisi, dan disfungsi otot rangka yang ditandai dengan sarkopenia (hilangnya sel-sel otot) dan gangguan fungsi sel tersebut yang menyebabkan keterbatas aktivitas dan buruknya status kesehatan. Komorbid yang sering ditemukan pada pasien PPOK adalah penyakit kardiovaskular, disfungsi otot rangka, sindroma metabolik, osteoporosis, depresi, dan kanker paru. Kondisi penyakit komorbid ini harus dipantau secara rutin dan diterapi dengan baik karena mempengaruhi derajat keparahan PPOK (GOLD, 2015).

2.3.5 Penilaian PPOK kombinasi

Diagnosis PPOK dilakukan dengan menggabungkan penilaian gejala dan klasifikasi pasien berdasarkan penilaian spirometri maupun risiko eksaserbasi seperti yang terlihat pada gambar 2.7 (GOLD, 2015).



Gambar 2.7 Penilaian PPOK dengan Menggabungkan Gejala, Klasifikasi Spirometri dan Risiko Eksaserbasi (GOLD, 2015)

2.3.6 Pemeriksaan penunjang

2.3.6.1 Radiologi

Pemeriksaan foto polos toraks kurang bermanfaat dalam menegakkan diagnosis PPOK, namun berguna untuk menyingkirkan diagnosis banding dan menentukan adanya komorbid seperti gangguan respirasi (fibrosis paru, bronkiektasis, kelainan pleura) serta penyakit jantung (kardiomegali). Gambaran radiologi terkait dengan PPOK adalah adanya hiperinflasi paru yang ditandai dengan pendataran diafragma pada foto lateral dan peningkatan volume rongga udara di ruang retrosternal, gambaran paru yang hiperlusen, dan penurunan corakan vaskular. Pemeriksaan *Computed Tomography* (CT) dada tidak dianjurkan sebagai pemeriksaan rutin, namun dapat membantu menentukan diagnosis banding apabila ada penyakit penyerta. CT juga digunakan apabila direncanakan tindakan bedah untuk menentukan distribusi emfisema (Ministry of Health, 2009; GOLD, 2015).

2.3.6.2 Pemeriksaan faal paru

Pemeriksaan faal paru perlu dilakukan untuk membedakan PPOK dengan penyakit obstruksi lain seperti asma, serta menentukan derajat keparahan hambatan aliran udara yang berguna untuk menentukan populasi pasien PPOK. Spirometri merupakan pemeriksaan yang *reproducible* dan objektif untuk menilai hambatan aliran udara. Pengukuran yang harus dilakukan melalui prosedur spirometri ini adalah Kapasitas Vital Paksa (KVP), Volume Ekspirasi Paksa detik pertama (VEP₁), dan perbandingan antara keduanya (VEP₁/KVP). Pada obstruksi, didapatkan nilai VEP₁ < 80% prediksi dan VEP₁/KVP < 75%. Pengukuran rasio VEP₁/KVP yang menjelaskan adanya hambatan aliran udara

lebih sering menunjang diagnosis PPOK pada orang tua dibandingkan dibandingkan pasien berusia kurang dari 45 tahun (PDPI, 2011; GOLD, 2015).

Pasien PPOK menunjukkan adanya *gas trapping* atau peningkatan volume residu pada fase awal penyakit dan diikuti hambatan aliran udara yang semakin memperberat hiperinflasi statis, yang ditandai dengan peningkatan kapasitas total paru. Perubahan ini dapat diketahui dengan pemeriksaan *body plethysmography* atau pengukuran volume paru melalui dilusi helium di mana ditemukan peningkatan Kapasitas Paru Total (KPT), Kapasitas Residu Fungsional (KRF), serta Volume Residu. Pemeriksaan ini membantu dalam menentukan derajat keparahan PPOK, meskipun tidak memberikan pengaruh terhadap manajemen pasien (Dewar and Curry, 2006; GOLD, 2015).

Berkurangnya area permukaan paru yang berperan dalam proses pertukaran gas akibat emfisema menyebabkan penurunan kapasitas difusi (Dewar and Curry 2006). Pengukuran kapasitas difusi paru atau DLCO (*Diffusion capacity of the Lung for Carbon Monoxide*) memberikan informasi mengenai pengaruh emfisema pada PPOK dan menjelaskan kondisi pasien dengan sesak yang tidak sesuai dengan derajat hambatan aliran udara (GOLD, 2015). Nilai DLCO semakin menurun sesuai dengan semakin beratnya derajat emfisema. Namun pemeriksaan ini tidak dapat mendeteksi emfisema ringan karena bukan merupakan suatu pemeriksaan yang sensitif maupun spesifik. Pemeriksaan DLCO ini dapat membedakan PPOK dengan asma, karena pasien asma pada umumnya memberikan hasil normal pada DLCO (Dewar and Curry, 2006; McCormack, 2015).

2.3.6.3 Oksimetri dan analisa gas darah

Pemeriksaan dengan menggunakan *pulse oximetry* dapat digunakan untuk evaluasi saturasi oksigen pada pasien PPOK dan menentukan terapi oksigen tambahan. Pemeriksaan ini harus dilakukan pada semua pasien PPOK stabil dengan $VEP_1 < 35\%$ prediksi atau ditemukannya tanda-tanda gagal nafas maupun gagal jantung kanan. Pemeriksaan analisa gas darah harus dilakukan pada pasien dengan $VEP_1 < 40\%$ prediksi dengan saturasi oksigen yang rendah ($< 92\%$ pada pemeriksaan dengan *pulse oximetry*) atau adanya tanda-tanda gagal nafas maupun cor pulmonale karena pasien ini pada umumnya telah mendapatkan terapi oksigen jangka panjang di rumah (Ministry of Health Malaysia, 2009; GOLD, 2015).

2.3.6.4 Skrining defisiensi *alpha-1antitrypsin*

World Health Organization (WHO) merekomendasikan pemeriksaan *alpha-1antitrypsin* pada pasien PPOK di daerah dengan prevalensi yang tinggi terhadap kelainan genetik ini, terlebih dengan adanya riwayat keluarga. Karakteristik pasien pada umumnya mengalami gejala pada usia yang lebih muda (< 45 tahun) dengan adanya emfisema pada lobus inferior. Kadar *alpha-1antitrypsin* di bawah 15-20% dari nilai normal merupakan suatu kecurigaan tinggi kelainan defisiensi *alpha-1antitrypsin* yang homozigot (Ministry of Health Malaysia, 2009; GOLD, 2015).

2.3.7 Uji latihan

Pengukuran keterbatasan latihan yang dinilai dari penurunan jarak yang mampu ditempuh saat berjalan merupakan suatu indikator kuat dari penurunan



status kesehatan dan dapat memprediksi prognosis pasien. Tes berjalan merupakan pemeriksaan untuk menilai disabilitas dan digunakan untuk menilai efektivitas dari rehabilitasi paru. Pemeriksaan *6 minutes walk test* (6MWT) mengukur jarak yang dapat ditempuh selama 6 menit dan merupakan pemeriksaan yang berguna untuk mengukur kapasitas latihan dan memberi informasi mengenai prognosis penyakit (Ministry of Health Malaysia, 2009; GOLD, 2015).

2.4 Peran TNF- α dan TGF- β 1 pada PPOK

2.4.1 *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α)

Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) merupakan suatu sitokin yang memiliki beragam efek, seperti mendukung dan menghambat pertumbuhan, angiogenesis, sitotoksitas, inflamasi, dan imunomodulasi. Sitokin ini diproduksi terutama oleh makrofag teraktivasi, namun juga dihasilkan oleh sel imun lain (limfosit, sel NK, sel mast) dan stroma (sel endotel, fibroblas, sel mikroglia, sel otot polos saluran nafas). TNF dan reseptornya memiliki berbagai pengaruh fisiologi dan patologi. TNF- α berperan sebagai mediator endogen untuk stimulasi sitokin proinflamasi dan berbagai respon selular seperti aktivasi dan migrasi limfosit, proliferasi dan diferensiasi sel, serta apoptosis. Selain itu, TNF- α juga menginduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS), menstimulasi induksi gen yang terlibat dalam inflamasi seperti IL-8, serta menurunkan antioksidan selular glutation (Mukhopadhyay *et al.*, 2006; Matera *et al.*, 2010).

Banyak penelitian menghubungkan peningkatan kadar TNF- α pada PPOK dan derajat berat penyakit, namun sangat sedikit yang dapat menjelaskan mekanismenya (Tanni *et al.*, 2010). Pada dasarnya, TNF- α menyebabkan

infiltrasi neutrofil sehingga terjadi inflamasi dan hiperresponsif jalan nafas (Mukhopadhyay *et al.*, 2006; Barnes, 2008; Matera *et al.*, 2010). TNF- α

mengaktivasi faktor transkripsi NF- κ B yang mengaktifkan transkripsi gen IL-8 sehingga meningkatkan pelepasan IL-8 dari epitel jalan nafas dan neutrofil.

Bakteri dan produknya seperti lipopolisakarida (LPS) juga dapat menginduksi ekspresi IL-8 yang pada inisiasinya diperantarai oleh TNF- α (Chung, 2001).

Infiltrasi dari neutrofil menyebabkan terjadinya degranulasi sel goblet melalui pelepasan neutrofil elastase dan *cathepsin* G, sementara jumlah sel goblet pada saluran nafas perifer pasien PPOK sendiri juga mengalami peningkatan. Hal ini menyebabkan terjadinya hipersekresi mukus pada pasien PPOK (Chung, 2005).

Selain itu, neutrofil ikut terlibat dalam terjadinya kerusakan jaringan pada PPOK melalui pelepasan berbagai mediator termasuk protease seperti neutrofil elastase dan *matrix metalloproteinase* (MMP), oksidan, dan peptida toksik seperti defensin. Dalam hal kerusakan jaringan, makrofag juga berkontribusi dengan meningkatkan produksi MMP-1, MMP-9, dan MMP-12. Asap rokok menginduksi makrofag untuk lebih banyak menghasilkan MMP-12 yang kemudian menarik monosit dari sirkulasi masuk ke dalam parenkim paru (Chung, 2001).

Selain itu, TNF- α mengakibatkan peningkatan produksi kolagen, penebalan septum pleura, serta peningkatan volume dan kapasitas paru (Matera *et al.*, 2010). Peningkatan TNF- α didapatkan lebih tinggi pada pasien PPOK yang masih merokok dibandingkan yang sudah berhenti merokok. Namun pada populasi non pasien PPOK, tidak ditemukan adanya perbedaan kadar TNF- α pada perokok dan non perokok. Hal ini menimbulkan dugaan bahwa TNF- α mencetuskan respon inflamasi yang lebih hebat pada PPOK (Tanni *et al.*, 2010).

Peningkatan kadar TNF- α pada PPOK dengan tipe emfisema didapatkan lebih



tinggi dua kali lipat dibandingkan tipe bronkitis kronis (Ferreira, 2003; Shing *et al.*, 2007). Penelitian genetik memperlihatkan bahwa polimorfisme pada gen terkait dengan TNF- α turut berperan dalam PPOK. Contohnya adalah alel TNF α -308A diketahui berhubungan dengan PPOK pada populasi di Taiwan dan berpengaruh terhadap kelainan fungsi paru (Mukhopadhyay *et al.*, 2006). Polimorfisme TNF-308 pada pasien PPOK ini berhubungan dengan meningkatnya produksi sitokin inflamasi dan terjadinya emfisema yang diukur dengan kapasitas difusi karbon monoksida (DLCO), di mana penurunan DLCO berkaitan erat dengan derajat emfisema berdasarkan gambaran *high resolution computed tomography* (HRCT) yang mencerminkan penurunan luas permukaan alveolar-kapiler (Ferrarotti *et al.*, 2003). Penelitian lain oleh Bon *et al* menyatakan adanya hubungan yang signifikan antara derajat emfisema berdasarkan *CT scan* dada dengan kadar TNF- α serum pada pasien PPOK, dan kadar TNF- α ini menurun setelah dilakukan tindakan bedah untuk mengurangi volume paru, di mana penurunannya berhubungan dengan pengurangan hiperinflasi dan perubahan komposisi massa tubuh setelah operasi (Plata *et al.*, 2012).

2.4.2 Transforming Growth Factor Beta-1 (TGF- β 1)

Kelompok *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) berperan dalam proses perkembangan embrio, organogenesis, dan homeostasis jaringan serta merupakan regulator multifungsi pada proses pertumbuhan dan diferensiasi sel. Terdapat 3 isoform dari TGF- β , yaitu TGF- β 1, TGF- β 2, dan TGF- β 3 yang seluruhnya diekspresikan pada jaringan paru dan memiliki peranan yang berbeda dalam proses perkembangan paru. Ketiga isoform ini diduga terlibat pada penyakit paru kronis, namun karena keterbatasan sarana dan tempat,

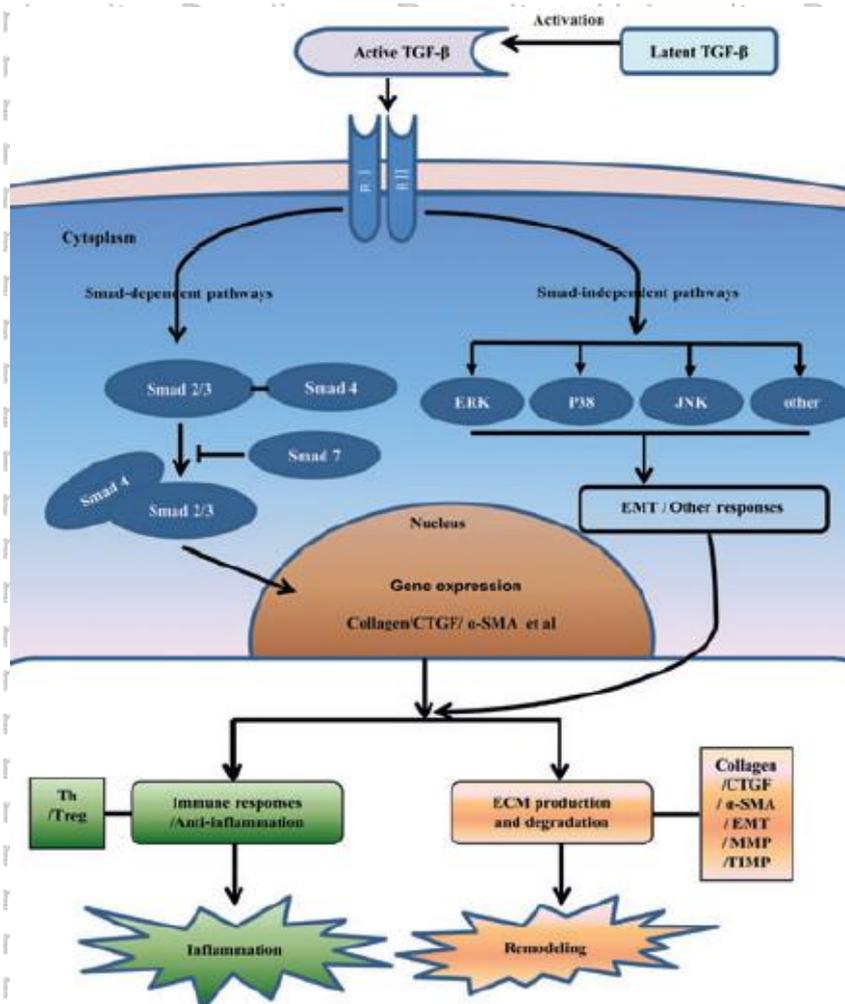
kebanyakan penelitian hanya memfokuskan pada peranan TGF- β 1 (Konigshoff *et al.*, 2009).

TGF- β 1 diekspresi dan disekresikan ke berbagai tempat oleh beberapa sel seperti sel endotel, epitel, sel otot polos, fibroblas, dan sel-sel lain pada sistem imun (Konigshoff *et al.*, 2009). TGF- β 1 diproduksi dalam bentuk kompleks laten inaktif yang ditargetkan ke matriks ekstraselular. Pelepasan dan aktivasi TGF- β 1 dari bentuk kompleks latennya di matriks periselular merupakan mekanisme yang berperan penting pada berbagai patofisiologi, termasuk proteolisis, interaksi antara trombospondin dan integrin, perubahan pH, dan *Reactive Oxygen Species* (ROS). TGF- β 1 secara biologis memiliki berbagai fungsi penting melalui jalur transduksi sinyal yang berbeda, termasuk jalur Smad-dependen dan jalur Smad-independen seperti yang terlihat pada gambar 2.8 (Konigshoff *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2012).

TGF- β 1 merupakan faktor pertumbuhan yang bersifat pleiotropik dan multifungsi dengan berperan penting sebagai imunomodulator dan memiliki karakteristik fibrogenik. TGF- β 1 merupakan regulator utama pada respon imun merupakan anti inflamasi yang kuat. Pada satu sisi, TGF- β 1 merupakan kemoatraktan yang poten sehingga dapat menyebabkan akumulasi makrofag, granulosit, dan sel-sel lainnya pada tempat inflamasi. TGF- β 1 juga dapat menginduksi diferensiasi sel Th17 yang mensekresikan IL-17 dalam jumlah besar dan menahan proses inflamasi akut dengan mempromosikan sekresi sitokin inflamasi lain, merekrut granulosit, dan kemudian memperkuat efek dari komponen inflamasi. Di sisi lain, TGF- β 1 juga memiliki efek immunosupresi dengan menghambat diferensiasi dari sel imun (sel Th1, Th2, sel B, dan sel T sitotoksik) serta produksi sitokin (IFN- γ dan IL-2). TGF- β 1 merupakan faktor diferensiasi



penting bagi sel T regulator yang mempunyai efek immunosupresi yang kuat dan beragam. Sehingga, dapat dikatakan bahwa TGF- β memainkan berbagai peranan yang kompleks dan saling terkait pada proses inflamasi, diferensiasi sel T, serta supresi dan toleransi imun (Yang *et al.*, 2012).



Gambar 2.8 Jalur Sinyal TGF- β 1 dalam Patofisiologi Penyakit
(Yang *et al.*, 2012)

TGF- β 1 berperan secara sentral dalam terjadinya *remodeling* yang merupakan suatu proses dinamis serta melibatkan keseimbangan antara produksi dan degradasi dari matriks ekstraselular. TGF- β 1 terlibat pada pembentukan jaringan fibrosis dan diduga merupakan sesuatu yang berperan

penting dalam patogenesis terjadinya fibrosis di ginjal, hepar, kardiovaskular, dan paru. Pada proses pembentukan jaringan fibrosis, TGF- β 1 menginduksi gen target, termasuk kolagen, *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF), α -*Smooth Muscle Actin* (α -SMA), dan *Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI), menginduksi proliferasi, serta berperan sebagai kemoatraktan dari fibroblas dan diferensiasinya (miofibroblas). Hal ini dapat menginduksi sintesis protein matriks ekstraselular seperti fibronektin dan kolagen pada berbagai sel seperti fibroblas, makrofag, dan sel epitel sehingga terjadi peningkatan volume matriks ekstra selular. Pada jaringan paru, TGF- β 1 merupakan kunci utama bagi induksi *Epithelial-Mesenchymal Transition* (EMT), termasuk konversi dari sel epitel yang telah berdiferensiasi menjadi fibroblas dan miofibroblas. EMT merupakan mekanisme terjadinya peningkatan fibroblas dan miofibroblas pada mukosa, produksi kolagen yang berlebihan, serta terjadinya fibrosis pada asma dan PPOK (Boer *et al.*, 1998; Yang *et al.*, 2012).

PPOK merupakan suatu inflamasi paru kronis yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara ekspirasi yang ireversibel yang diakibatkan oleh 2 hal, yakni *Small Airway Disease* (SAD) yang termasuk di antaranya adalah inflamasi jalan nafas dan *remodeling*, serta emfisema yang ditandai dengan peningkatan ukuran rongga udara. TGF- β 1 merupakan regulator penting pada patogenesis PPOK. Beberapa penelitian dalam bidang genetik telah berhasil mengidentifikasi TGF- β 1 sebagai suatu gen terkait dengan PPOK (Yang *et al.*, 2012). Studi meta analisis dari 100 penelitian kasus kontrol menunjukkan bahwa varian TGF- β 1 berkorelasi secara signifikan dengan kejadian PPOK. Beberapa alel tertentu pada *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP) TGF- β 1 berhubungan dengan emfisema pada pasien PPOK ras Kaukasia dan mempengaruhi VEP₁, namun



tidak berhubungan dengan pasien PPOK pada pasien keturunan Belanda (Ito *et al.*, 2008). Terkait dengan kondisi genetik dan terlepas dari keberagaman faktor ras, disepakati adanya peningkatan ekspresi TGF- β 1 pada jaringan paru dan sel-sel primer seperti fibroblas atau makrofag yang didapatkan dari spesimen pasien PPOK, di mana hal ini mengindikasikan peranan TGF- β 1 pada progresivitas PPOK (Ito *et al.*, 2008; Mak *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2012).

Saluran nafas kecil atau *small airway* adalah saluran nafas dengan diameter ≤ 2 mm, yang dimulai dari percabangan bronkus ke-4 hingga ke-14.

Terminologi *Small Airway Disease* (SAD) atau biasa juga disebut bronkiolitis obstruktif meliputi inflamasi jalan nafas yang ditandai dengan oklusi, masuknya sel inflamasi, dan peningkatan produksi mukus, serta penebalan dinding saluran nafas akibat *remodeling* jaringan dan fibrosis peribronkial. Secara umum, TGF- β diketahui sebagai penginduksi poten bagi gen target matriks ekstraselular seperti kolagen dan fibroblas, serta berperan dalam aktivasi dan proliferasi fibroblas yang seluruhnya terlibat dalam proses fibrogenik. Asap rokok dan paparan gas beracun lainnya dapat menginduksi terjadinya inflamasi akibat peningkatan produksi dan pelepasan TGF- β 1. Hal ini diperantarai oleh aktivasi kompleks

TGF- β laten pada sel epitel saluran nafas oleh kandungan oksidan yang berasal dari rokok atau yang dilepaskan oleh sel inflamasi sebagai respon terhadap asap rokok sehingga meningkatkan produksi kolagen. Peningkatan ekspresi TGF- β 1 pada sel epitel saluran nafas pasien PPOK berhubungan dengan jumlah fibroblas peribronkial dan penebalan membran basalis. Peningkatan yang terjadi pada bronkiolus dan alveolar berhubungan dengan jumlah makrofag alveolar dan kondisi klinis pasien termasuk fungsi paru sehubungan dengan obstruksi saluran nafas perifer. Peningkatan TGF- β 1 terus menerus yang tidak diimbangi dengan



perbaikan mengakibatkan terjadinya fibrosis pada saluran nafas dan berkontribusi pada keterbatasan aliran udara persisten pada *small airway disease* (Boer *et al.*, 2008; Konigshoff *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2012).

Emfisema ditandai dengan penipisan dinding alveoli yang umumnya disebabkan oleh karena tidak memadainya kemampuan jaringan perifer paru melalui untuk memperbaiki kerusakan jaringan parenkim akibat asap rokok. Pada parenkim paru normal, proses perbaikan sebagai respon terhadap kerusakan jaringan berhubungan dengan peningkatan sinyal TGF- β , namun pada pasien PPOK tipe emfisema terjadi penurunan ekspresi gen terkait TGF- β yang mengakibatkan penurunan fungsi paru. *Matrix Metalloproteinase* (MMP) dan inhibitornya, yaitu *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase* (TIMP) yang meregulasi homeostasis dari matriks ekstraselular berperan dalam terjadinya emfisema paru yang diinduksi oleh asap rokok. Dampak dari sinyal TGF- β pada terjadinya emfisema berlawanan dengan yang terjadi pada *Small Airway Disease* (SAD). Pada emfisema, penurunan TGF- β menyebabkan peningkatan ekspresi MMP dan degradasi matriks ekstraselular yang berkontribusi pada emfisema baik yang terjadi secara genetik maupun didapat. Ekspresi MMP2, MMP9, dan MMP12 meningkat secara jelas pada pasien PPOK dan hewan coba dengan emfisema. TGF- β merupakan regulator penting bagi ekspresi MMP, yakni berperan dalam menghambat ekspresi MMP9 dan MMP12 pada makrofag alveolar dan monosit. Penurunan ekspresi TGF- β mengakibatkan peningkatan MMP12 pada makrofag alveolar sehingga terjadi emfisema (Konigshoff *et al.*, 2009; Campbell *et al.*, 2012).

Peranan TGF- β pada penyakit paru kronis masih memerlukan banyak penelitian lebih lanjut, karena penurunan TGF- β menyebabkan terjadinya

emfisema, sementara peningkatannya mengakibatkan terjadinya fibrosis paru.

Penelitian lain menyatakan bahwa sel fibroblas interstitial pada pasien PPOK dengan emfisema melepaskan TGF- β lebih banyak dibandingkan dengan kontrol. Hal ini menunjukkan keberagaman sinyal TGF- β yang bersifat sel spesifik.

Fibroblas pada pasien PPOK memiliki kemampuan yang lebih rendah dalam proses memperbaiki kerusakan jaringan, sehingga berkontribusi dalam terjadinya emfisema (Konigshoff *et al.*, 2009).

Pasien PPOK memiliki kadar TGF- β 1 dalam plasma yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol, terlepas dari status pasien tersebut sebagai mantan perokok maupun masih merokok, serta adanya korelasi negatif antara kadar TGF- β 1 dalam sirkulasi darah dengan VEP₁ dan KVP (Takizawa *et al.*, 2001; Mak *et al.*, 2009). Secara lokal, kadar TGF- β 1 pada pasien PPOK ditemukan meningkat secara signifikan dalam sel epitel bronkus, bronkilus, alveoli, serta sel otot polos dan sel endotel dinding saluran nafas. Keterlibatan TGF- β 1 pada proses *remodeling* matriks ekstraselular didukung dengan ditemukannya ekspresi TGF- β yang lebih tinggi pada epitel saluran nafas dan pneumosit perokok yang mengalami PPOK dibandingkan perokok yang tidak mengalami PPOK (Boer *et al.*, 1998). Peningkatan kadar TGF- β 1 berhubungan dengan kemampuan aktivitas pada pasien PPOK yang diperiksa melalui *cycle ergometry* dan *6-minute walk test*, *BODE index* (**BMI**, **airflow Obstruction**, **Dyspnea**, **Exercise capacity**), serta kapasitas difusi karbon monoksida (Hersh, DeMeo *et al.* 2008). Konsentrasi TGF- β 1 dalam plasma diduga juga berhubungan dengan derajat beratnya keterbatasan aliran udara, karena TGF- β 1 paling tinggi ditemukan pada pasien dengan klasifikasi spirometri GOLD 4. Hal ini semakin menunjukkan peranan TGF- β 1 pada *remodeling* jalan nafas. Namun beberapa

studi belum berhasil menghubungkan antara kadar TGF- β 1 dengan penanda emfisema seperti volume residu dan kapasitas difusi karbon monoksida, sehingga peranan TGF- β 1 pada patogenesis PPOK dalam hal perubahan struktur diduga merupakan suatu hal yang kompleks dan memerlukan penelitian lebih lanjut (Stoll *et al.*, 2012).

2.5 **Muscle wasting** pada PPOK

Selain perubahan mediator inflamasi, efek sistemik yang terjadi pada beberapa penyakit kronis termasuk PPOK dapat diketahui dengan mempelajari perubahan struktural dan biokimia dari organ lain, di antaranya adalah massa sel tubuh yang merepresentasikan aktivitas metabolisme jaringan (Wouters, 2002). Suatu studi menunjukkan bahwa penurunan massa tubuh atau *muscle wasting* terjadi pada 49% dari 253 pasien PPOK, termasuk pasien yang menjalani rehabilitasi paru (Debigare *et al.*, 2001). *Muscle wasting* merupakan akibat dari ketidakseimbangan antara anabolisme dan katabolisme, serta gangguan pengaturan regenerasi dan aktivasi otot rangka melalui jalur apoptosis yang mengakibatkan penurunan jumlah serabut otot. Penurunan massa tubuh sebaiknya diukur dengan *fat free mass* (FFM) karena 60-80% massa otot terdiri dari FFM. Hal ini menyebabkan penurunan massa tubuh dapat terjadi meskipun berat badan terlihat tetap dan mengakibatkan hilangnya lebih dari 40% kemampuan metabolisme jaringan, sehingga merupakan manifestasi sistemik yang penting pada PPOK (Wouter, 2002; Jagoe and Engelen, 2003).

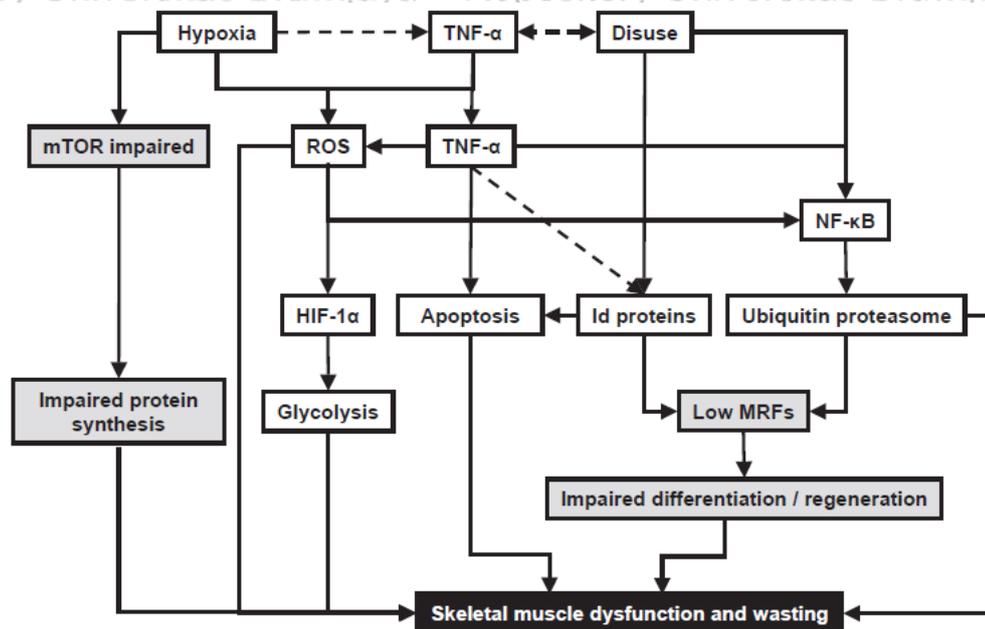
Resting energy expenditure (REE) atau penggunaan energi pada saat istirahat mengalami peningkatan pada pasien PPOK. *Muscle wasting* diasumsikan merupakan akibat dari ketidakseimbangan antara pemasukan dan



penggunaan energi. Namun pada beberapa pasien PPOK, terjadi penurunan aktivitas sehingga penggunaan energi saat istirahat menjadi tidak jauh berbeda dibandingkan orang sehat, ditambah lagi beberapa studi menunjukkan bahwa suplementasi nutrisi pada pasien PPOK tidak berhasil menunjukkan adanya perubahan klinis yang bermakna pada massa otot sebagian besar pasien. Kakeksia merupakan kondisi akibat *muscle wasting* pada PPOK yang berbeda dari ketidakseimbangan nutrisi atau kelaparan biasa, karena disertai dengan adanya perubahan metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat yang berhubungan dengan inflamasi sistemik (Debigare *et al.*, 2001).

Mekanisme molekular yang mendasari gangguan keseimbangan sintesis dan degradasi otot pada pasien PPOK *muscle wasting* masih belum jelas. Jalur sintesis utama dimainkan oleh protein kinase, Akt, dan mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*) merupakan komponen utama pada aktivasi jalur yang berespon terhadap nutrisi dan hormon pertumbuhan pada sel eukariotik. Jalur ini memainkan peranan penting dalam sintesis protein, terutama dengan memperkuat sinyal translasi dan inisiasi melalui Akt/mTOR yang berperan dalam hipertrofi otot (Jagoe and Engelen, 2003). Jalur ini membutuhkan stimulus dari *Insulin Growth Factor-1* (IGF-1) untuk terjadinya sintesis protein dengan aktivasi protein kinase oleh Akt1 melalui mTOR, sehingga penurunan IGF-1 menyebabkan gangguan sinyal Akt yang kemudian menghambat sintesis protein. Selain itu, Akt1 juga memfosforilasi faktor transkripsi FoxO menjadi FoxO3 yang tidak dapat masuk ke dalam inti sel sehingga menghambat transkripsi beberapa faktor yang berperan dalam pemecahan protein melalui jalur ubiquitin-proteasom dan autofagi/lisosom (Fanzani *et al.*, 2012).

Sementara mekanisme utama degradasi protein otot yang terjadi pada berbagai penyakit kronis diperankan oleh jalur ubiquitin-proteasom (Jagoe and Engelen, 2003). Ubiquitin merupakan suatu peptida yang dapat ditemukan dalam berbagai sel. Ubiquitin dalam bentuk bebas diketahui tidak memiliki fungsi biologis apapun, namun ubiquitin yang teraktivasi oleh *Ubiquitin activating enzyme* akan berikatan dengan protein substrat sehingga menjadi target bagi proteasom untuk didegradasi. Selain itu, faktor transkripsi FoxO juga berperan menstimulasi proses ubiquitinasi protein, di mana faktor ini mengalami up-regulasi pada kondisi inflamasi dan inaktivitas. Mekanisme utama ketidakseimbangan sintesis dan degradasi protein dalam menyebabkan *muscle wasting* terangkum dalam gambar 2.9 (Fanzani *et al.*, 2012; Zhu, 2014).



Gambar 2.9 Mekanisme Utama Terjadinya *Muscle Wasting* pada PPOK (Wust and Degens, 2007)

Beberapa faktor ekstraselular diduga terlibat dalam terjadinya *muscle wasting* pada pasien PPOK seperti yang terlihat pada gambar 2.10. Beberapa

faktor tersebut sebenarnya memainkan peranan juga dalam mekanisme molekular *muscle wasting* seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Faktor tersebut antara lain adalah:

1. Penurunan kontraktilitas

Perubahan ukuran dan kemampuan metabolisme serabut otot menyebabkan hilangnya elastisitas jaringan otot. Penurunan aktivitas dan imobilisasi yang terjadi pada pasien PPOK sehubungan dengan gejala sesak merupakan faktor utama terjadinya *muscle wasting* pada pasien PPOK melalui aktivasi jalur ubiquitin-proteasom sehingga terjadi proteolisis dan atrofi otot, terutama pada serabut otot tipe 1 yang bersifat *slow-twitch* dan lebih banyak berperan pada ketahanan dibandingkan kekuatan. Penurunan ukuran serabut otot ini bersifat reversibel dengan latihan fisik. Selain itu, gangguan keseimbangan dengan yang ditandai dengan meningkatnya degradasi protein dan menurunnya sintesis protein juga turut berperan dalam terjadinya *muscle wasting* (Jagoe and Engelen, 2003).

2. Balans energi negatif

Muscle wasting terjadi akibat balans energi negatif, yaitu asupan diet yang tidak adekuat dan/atau peningkatan penggunaan energi total. Puasa dalam waktu singkat mulai terjadi peningkatan proteolisis otot akibat aktivasi jalur ubiquitin-proteasom, serta penurunan sintesis protein secara cepat. Penurunan asupan nutrisi merupakan masalah yang sering dialami oleh pasien PPOK dan dapat memperberat kondisi penurunan massa tubuh. Peningkatan



asupan nutrisi dapat meningkatkan berat badan, namun seringkali hal ini merupakan hasil dari peningkatan massa lemak dan bukan FFM. Dari hal ini dapat disimpulkan bahwa asupan nutrisi yang adekuat juga harus mencakup komposisi dari diet tersebut yang dapat berpengaruh terhadap metabolisme protein. Asam amino rantai cabang dan leusin dapat menstimulasi sintesis protein dan menghambat proteolisis otot, sehingga dalam menyusun diet untuk pasien PPOK disarankan asupan protein yang adekuat dan bila memungkinkan dengan suplementasi asam amino rantai cabang (Jagoe and Engelen, 2003).

3. Efek hipoksia dan asidosis dalam proteolisis otot

Sintesis protein merupakan suatu proses yang membutuhkan energi. Hipoksia merupakan suatu kondisi yang menghambat produksi energi, sehingga dapat menghambat sintesis protein. Hipoksia yang terjadi selama 6 jam (fraksi oksigen inspirasi 11%) dapat menurunkan sintesis protein sebanyak 14-17%. Pasien PPOK pada umumnya mengalami kesulitan bernafas dan gangguan pengambilan oksigen sehingga menyebabkan rendahnya kadar saturasi oksigen pada hemoglobin dan mengakibatkan hipoksia jaringan, termasuk jaringan otot. Kondisi hipoksia dapat menyebabkan gangguan pada jalur mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*) yang berperan dalam proses transkripsi DNA dan translasi mRNA untuk membentuk protein sehingga terjadi gangguan sintesis protein. Selain itu, hipoksia juga menghambat diferensiasi

mioblas dengan degradasi *myogenic transcription factor* (MyoD) melalui jalur ubiquitin-proteasom. Sebagai efek jangka panjang, hipoksia juga berdampak pada kontraktilitas, kekuatan, dan daya tahan serabut otot. Kondisi asidosis yang seringkali terjadi bersamaan dengan hipoksemia dapat menginduksi proteolisis melalui jalur ubiquitin-proteasom sehingga menyebabkan *muscle wasting* yang lebih berat (Jagoe and Engelen, 2003; Wust and Degens, 2007).

4. *Disuse atrophy*

Aktivitas fisik pada pasien PPOK lebih rendah dibandingkan populasi pada umumnya, terutama selama dan sesudah terjadinya eksaserbasi, karena pasien menghindari terjadinya sesak dengan membatasi aktivitas. Pembatasan aktivitas ini mempengaruhi ukuran dan kapasitas metabolik serabut otot sehingga menyebabkan terjadinya atrofi pada semua tipe serabut otot yang tidak sepenuhnya dapat membaik dengan rehabilitasi fisik. *Disuse atrophy* pada otot rangka diperantarai oleh jalur $\text{NF-}\kappa\text{B}$ yang berikatan dengan komponen promotor yang mencetuskan degradasi protein otot oleh proteasom. $\text{NF-}\kappa\text{B}$ menstimulasi ekspresi iNOS sehingga terjadi peningkatan nitrit oksida (NO) yang telah diketahui berperan dalam apoptosis sel otot rangka, kakeksia akibat sitokin inflamasi. Kadar iNOS sendiri juga diketahui meningkat pada PPOK, sehingga semakin mendukung terjadinya *muscle wasting* pada PPOK (Wust

and Degens, 2007; Rabinovich and Vilaro, 2010; Baccioglu *et al.*, 2014).

5. Glukokortikoid

Terapi dengan steroid dapat menyebabkan *muscle wasting* melalui peningkatan proteolisis dan penurunan sintesis protein. Pada eksperimen terhadap hewan coba, glukokortikoid dapat meningkatkan proteolisis melalui jalur ubiquitin-proteasom, dan tindakan adrenaektomi atau penghambatan glukokortikoid dapat menekan proses yang menyebabkan *muscle wasting* tersebut. Pada pasien PPOK, *muscle wasting* jarang terjadi pada pemberian steroid intermiten, dan lebih terkait dengan terapi jangka panjang dengan kortikosteroid dosis tinggi. Dosis steroid kumulatif berhubungan dengan gangguan fungsi otot termasuk kekuatan otot pernafasan, terlepas dari derajat beratnya obstruksi (Jagoe and Engelen, 2003).

6. Stres oksidatif

Dalam kondisi fisiologis, berbagai *Reactive Oxygen Species* (ROS) diproduksi di otot rangka sebagai proses adaptasi terhadap berbagai stimulus. Namun, peningkatan ROS dan radikal bebas lain seperti yang terjadi pada pasien PPOK mengakibatkan kerusakan pada serabut otot. Peningkatan radikal bebas ini dapat terjadi akibat kondisi hipoksia, paparan rokok, penurunan penggunaan otot akibat keterbatasan aktivitas, serta peningkatan usaha bernafas. Stres oksidatif mempengaruhi fungsi otot melalui hambatan pompa natrium



dan kalium, gangguan fungsi retikulum sarkoplasma, respirasi mitokondria dan miosin ATPase, sehingga mengakibatkan *muscle wasting* dan disfungsi baik pada otot pernapasan maupun otot perifer. Selain itu, stres oksidatif juga menyebabkan gangguan kontraktilitas otot sehingga mempengaruhi kekuatan otot dan menyebabkan terjadinya kelelahan otot. Saat terjadi peningkatan ROS dalam tubuh, maka jalur NF- κ B akan teraktivasi sehingga terjadi degradasi protein otot seperti yang telah dijelaskan sebelumnya (Wust and Degens, 2007; Rabinovich and Vilaro, 2010; Fanzani *et al.*, 2012).

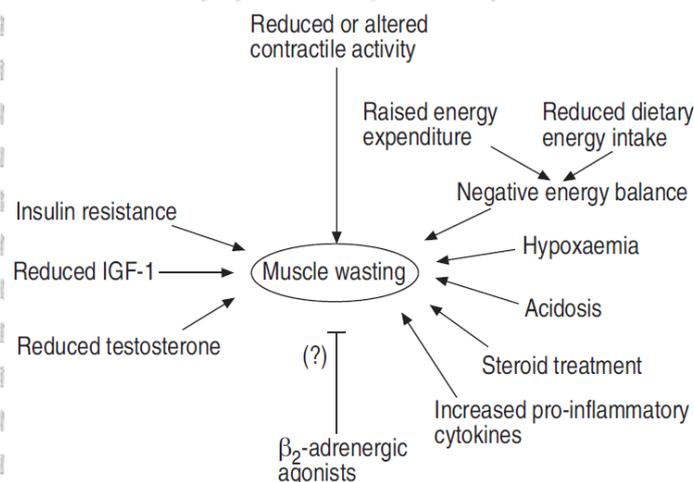
7. Insulin dan *Insulin Growth Factor-1* (IGF-1)

Insulin memainkan peran penting dalam pengaturan metabolisme protein pada otot dan jaringan lain yang bersifat insulin sensitif. Beberapa penelitian membuktikan bahwa insulin meningkatkan sintesis protein pada miosin dan mitokondria, serta menghambat degradasi protein. Resistensi insulin dapat terjadi pada imobilisasi, terapi steroid, dan meningkatnya sitokin proinflamasi TNF- α yang seluruhnya berhubungan dengan PPOK, namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menjelaskan derajat resistensi insulin pada PPOK. Penurunan insulin dapat meningkatkan ekspresi ubiquitin sehingga terjadi peningkatan degradasi protein. IGF-1 berperan berkaitan dengan terjadinya hipertrofi otot, sehingga kadar IGF-1 yang rendah seperti pada pasien PPOK dapat mempengaruhi ukuran sel otot. Sementara dalam mekanisme molekular, IGF-1

berperan mengaktivasi jalur Akt yang merupakan jalur utama sintesis protein (Jagoe and Engelen, 2003; Fanzani *et al.*, 2012).

8. Steroid anabolik

Rendahnya kadar testosteron sering ditemukan pada pasien PPOK dan diduga berhubungan dengan penurunan massa otot akibat efek anabolik dari hormon tersebut pada otot. Efek anabolik dari testosteron diperantarai oleh IGF-1. Pemberian suplementasi testosteron terbukti berhasil memperbaiki *muscle wasting* pada pasien dengan infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) yang memiliki kadar testosteron yang rendah, serta mengurangi hilangnya massa otot pada pasien dengan luka bakar dengan meningkatkan efisiensi sintesis protein dan menurunkan degradasi protein otot. Sementara pada pasien PPOK, pemberian testosteron atau steroid anabolik lain disertai dengan rehabilitasi paru dapat meningkatkan FFM dan kekuatan otot pernapasan, meskipun tidak terbukti dapat memperbaiki kemampuan aktivitas (Jagoe and Engelen, 2003).



Gambar 2.10 Faktor Ekstraselular yang Terlibat dalam *Muscle Wasting* pada PPOK (Jagoe and Engelen, 2003)

2.6 Peranan TNF- α dan TGF- β 1 dalam *muscle wasting*

Kondisi dengan peningkatan mediator proinflamasi seperti sepsis atau kakeksia akibat penyakit keganasan seringkali menyebabkan *muscle wasting*, meskipun mekanisme dari masing-masing sitokin masih belum dapat dijelaskan secara pasti. *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) merupakan salah satu dari sitokin inflamasi katabolik utama. Beberapa studi secara jelas telah membuktikan keterlibatan TNF- α pada patogenesis deplesi jaringan pada pasien PPOK serta hubungan antara TNF- α dengan kecepatan metabolisme pada saat istirahat. Peningkatan kadar TNF- α plasma dan reseptor TNF yang solubel ditemukan pada pasien PPOK, khususnya yang mengalami penurunan berat badan. Pasien yang mengalami hipermetabolisme dengan respon fase akut memiliki FFM yang lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak memiliki respon fase akut (Wouters, 2002).

TNF- α mempengaruhi regulasi otot rangka dengan menghambat pembentukan serabut otot baru, menyebabkan degenerasi tubulus otot yang baru terbentuk, dan menghambat kemampuan perbaikan kerusakan otot rangka.

TNF- α dapat melemahkan sinyal jalur Akt yang berperan dalam proses sintesis protein sehingga menekan proses tersebut. Selain itu, penelitian pada hewan coba menunjukkan penambahan TNF- α pada miotubulus dapat mengaktivasi jalur ubiquitin-proteasom, hilangnya protein, mengganggu diferensiasi miosin normal, serta mengakibatkan fragmentasi DNA pada otot rangka. Namun aktivasi jalur ubiquitin-proteasom ini saja tidak mempengaruhi FFM, sehingga diduga ada jalur lain yang turut berperan dalam terjadinya *muscle wasting* pada PPOK. Jalur NF- κ B yang diaktivasi oleh TNF- α melalui produksi ROS di mitokondria diduga merupakan langkah penting selanjutnya dalam penurunan FFM dan



menyebabkan *muscle wasting*. NF- κ B menghambat ekspresi MyoD yang merupakan faktor transkripsi penting dalam diferensiasi dan perbaikan sel otot.

Protein sel otot yang telah dipengaruhi oleh ROS dan stres oksidatif lainnya bersifat lebih rentan untuk mengalami degradasi oleh proteasom. Inflamasi sistemik berkepanjangan seperti yang terjadi pada PPOK menyebabkan gangguan metabolisme protein otot dengan peningkatan proteolisis otot dan yang disertai peningkatan kebutuhan asam amino untuk sintesis protein fase akut. Kedua mekanisme tersebut menyebabkan peningkatan asupan nutrisi dan latihan fisik tidak banyak menunjukkan keberhasilan dalam memperbaiki *muscle wasting* pada PPOK (Debigare *et al.*, 2001; Wouters, 2002; Jagoe and Engelen, 2003; Rabinovich and Vilaro, 2010).

TGF- β 1 sebagai sitokin yang terlibat dalam PPOK, secara sistemik juga dapat menginduksi terjadinya atrofi otot rangka. Pada percobaan terhadap hewan coba, injeksi TGF- β 1 menyebabkan penurunan ukuran serabut otot dan mengurangi kekuatan isometrik otot rangka. TGF- β dapat menginduksi atrofi serabut otot secara langsung tanpa adanya cedera pada jaringan otot, dan atrofi ini diduga sebagai efek dari akumulasi kolagen di matriks ekstraselular. Sintesis kolagen diperantarai oleh *Scleraxis* (Scx) yang merupakan faktor transkripsi yang diekspresikan pada fibroblas dan jaringan penunjang pada ekstremitas selama tahap perkembangan. *Scleraxis* ini merangsang proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen tipe 1. TGF- β berperan penting pada ekspresi *scleraxis* sehingga peningkatan TGF- β turut berkontribusi dalam terjadinya fibrosis dan atrofi otot.

Penelitian klinis lain juga membuktikan pemberian penghambat TGF- β 1 dapat menghambat atrofi otot dengan merangsang diferensiasi mioblas sehingga mengurangi fibrosis pada otot, memperbaiki regenerasi, serta meningkatkan



kekuatan otot. Sayangnya, percobaan TGF- β 1 secara *in vitro* dalam menginduksi atrofi otot rangka masih mengalami banyak hambatan dan keterbatasan sehingga mekanisme molekular yang mendasarinya belum banyak dipahami (Mendias *et al.*, 2012; Zhu, 2014).

TGF- β menyebabkan terjadinya apoptosis pada sel satelit otot sehingga menghambat proliferasi dan regenerasi. Dari seluruh anggota TGF- β , miostatin (GDF-8) dapat dikatakan merupakan salah satu penginduksi atrofi otot yang cukup poten karena peranannya dalam menghambat diferensiasi dan pertumbuhan jaringan otot. Pengikatan miostatin dengan reseptor Smad dapat mengaktifasi Smad 2/3 dan Smad 4 pada jalur sinyal TGF- β sehingga menekan ekspresi gen yang terlibat dalam miogenesis seperti *Myogenic differentiation* (MyoD). Lebih lanjut, miostatin menekan diferensiasi otot melalui aktivasi *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) serta menekan jalur Akt/mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*) yang berperan dalam sintesis protein. Pemberian miostatin secara *in vitro* pada tikus menghasilkan penurunan berat badan, serta penurunan jumlah dan ukuran miotubulus pada otot rangka (Zhu, 2014).

2.7 Pengaruh *muscle wasting* terhadap kapasitas difusi

Hilangnya massa sel tubuh merupakan masalah yang sering dijumpai pada pasien PPOK, terutama dengan tipe emfisema, namun memiliki dampak yang serius. Pasien dengan tipe emfisema memiliki BMI yang lebih rendah dan deplesi FFM yang lebih besar dibandingkan dengan tipe bronkitis kronis (Ezzell and Jensen, 2000). Penelitian yang dilakukan oleh Baccioglu *et al* pada tahun 2014 menyatakan bahwa mayoritas pasien PPOK memiliki berat badan *underweight* serta mengalami deplesi dari protein dan/atau lemak dalam tubuh,

dengan 43 dari 180 pasien PPOK memiliki kadar protein viseral dalam plasma yang rendah (albumin atau transferin). Hanya sekitar 38% pasien PPOK yang memiliki berat badan normal atau *overweight* dan tidak mengalami deplesi, serta tidak didapatkan adanya deplesi protein viseral pada populasi sehat (Baccioglu *et al.*, 2014). Penurunan massa sel tubuh berhubungan dengan reduksi massa diafragma dan otot pernafasan lainnya sehingga menurunkan kekuatan dan daya tahan, sehingga pasien dengan berat badan rendah mengalami *gas trapping* yang lebih berat, kapasitas difusi yang lebih rendah, serta kemampuan aktivitas yang lebih rendah dibandingkan pasien dengan gangguan pernafasan serupa namun dengan berat badan yang normal (Ezzell and Jensen, 2000; Ferreira, 2003).

Kapasitas difusi karbon monoksida (DLCO) merupakan parameter yang merefleksikan abnormalitas dari jaringan parenkim paru serta perubahan pada vaskular paru. Pasien dengan kelainan hasil DLCO lebih rentan terhadap kondisi perburukan yang menyebabkan perlunya perawatan di rumah sakit. Inflamasi kronis yang terjadi pada PPOK berkaitan dengan kelainan fungsi paru yang berat (Groenewegen *et al.*, 2008). Penurunan massa tubuh berhubungan erat dengan fungsi paru, penurunan kekuatan otot pernafasan, serta kapasitas difusi paru.

Fungsi paru yang diukur dengan FEV₁ dan FEV₁/FVC mengalami penurunan yang signifikan pada kelompok pasien *underweight*. Sementara DLCO tidak hanya mengalami penurunan pada pasien *underweight*, tetapi juga pasien *normoweight* dan *overweight* yang mengalami deplesi protein dan/atau lemak.

Kelompok pasien PPOK dengan kapasitas difusi yang rendah memiliki FFM yang paling rendah dibandingkan kelompok lainnya (Jagoe and Engelen, 2003). Hasil ini menunjukkan bahwa kondisi yang tidak menunjukkan malnutrisi tetap dapat



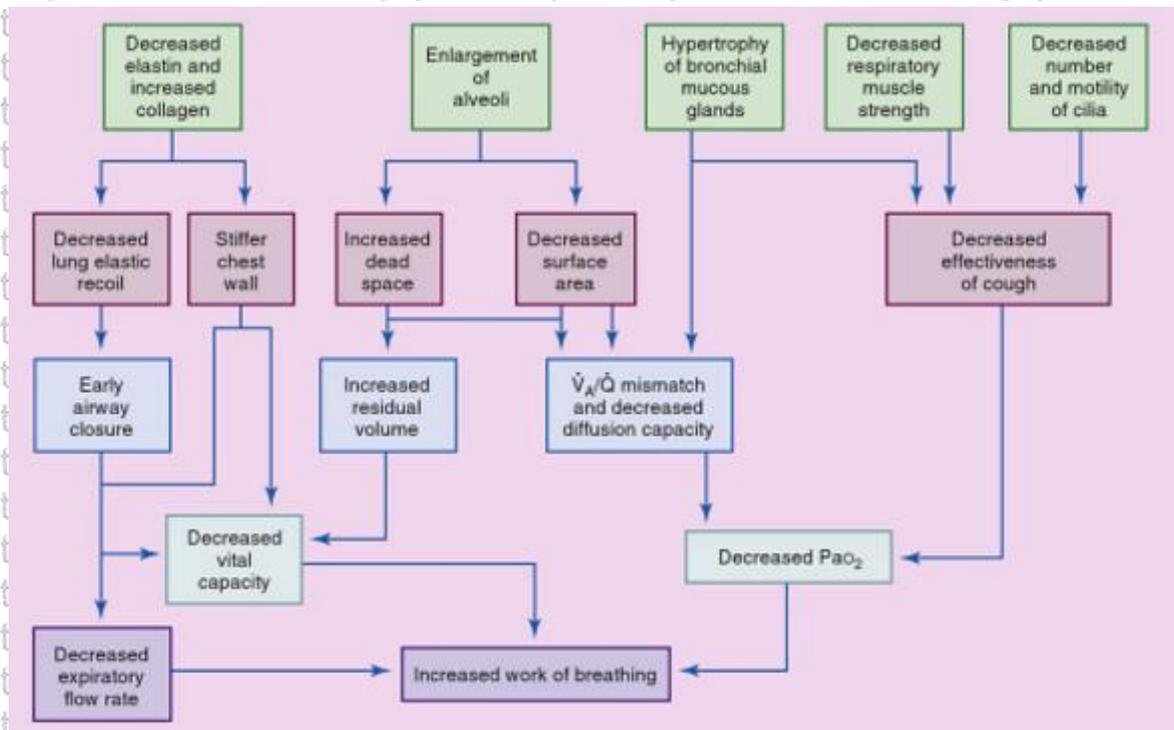
menurunkan kekuatan otot pernafasan apabila terdapat gangguan pada komposisi tubuh (Baccioglu *et al.*, 2014).

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, bahwa penurunan FFM pada pasien PPOK merupakan suatu kondisi kakeksia, yaitu penurunan massa otot rangka yang diakibatkan oleh kondisi inflamasi kronis. Meskipun manifestasi kakeksia secara umum adalah penurunan berat badan, definisi dari kakeksia masih sering tidak konsisten dalam beberapa studi, di mana ada yang mengaitkan penurunan berat badan akibat rendahnya BMI, dan ada yang mengaitkan dengan rendahnya FFM. Dari pemeriksaan fungsi paru, pasien PPOK dengan kakeksia memiliki DLCO yang lebih rendah dibandingkan pasien PPOK tanpa kakeksia (42% prediksi berbanding 54% prediksi), namun antara kedua kelompok tersebut tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada FEV₁, riwayat merokok, dan penggunaan terapi oksigen jangka panjang (Broekhuizen *et al.*, 2005).

Destruksi alveoli yang terjadi akibat degradasi elastin oleh elastase mengakibatkan penurunan elastisitas paru dan peningkatan *compliance* sehingga terjadi peningkatan volume residu dan penutupan jalan nafas yang lebih dini. *Muscle wasting* yang terjadi pada diafragma dan otot pernafasan lainnya menyebabkan kekuatan otot-otot tersebut menurun sehingga terjadi peningkatan ruang rugi serta penurunan arus ekspirasi dan kapasitas vital.

Gangguan kardiovaskular yang seringkali menjadi komorbid pada pasien PPOK menyebabkan perubahan pada *cardiac output* sehingga terjadi penurunan aliran darah arteri yang melewati pembuluh darah paru. Pelebaran alveoli, penurunan aliran darah arteri, dan penutupan jalan nafas yang lebih dini mengakibatkan penurunan kapasitas difusi dan jumlah gas yang mengalami pertukaran,

sehingga memperberat *air trapping* (Schumann, 2010). Pengaruh kondisi saluran napas dan *muscle wasting* pada PPOK terhadap fungsi paru dapat dilihat pada gambar 2.11.



Gambar 2.11 Pengaruh PPOK dan *Muscle Wasting* terhadap Fungsi Paru (Schumann, 2010)

2.8 Terapi nutrisi pada PPOK dengan *muscle wasting*

Gangguan nutrisi merupakan masalah yang seringkali terjadi pada pasien PPOK. Terdapat 3 tipe gangguan nutrisi pada populasi ini, yaitu *semistarvation* (BMI normal dengan FFM di atas normal), atrofi otot (BMI normal atau di atas normal dengan FFM rendah), dan kakeksia (BMI dan FFM rendah).

Penurunan berat badan dilaporkan terjadi pada 50% pasien PPOK berat dan 10% hingga 15% pasien PPOK derajat ringan dan sedang. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara malnutrisi dengan gangguan pada paru,

yaitu peningkatan *gas trapping*, penurunan kapasitas difusi, dan penurunan kemampuan aktivitas dibandingkan pasien dengan status nutrisi yang baik (Barnes, 2014).

Kondisi malnutrisi dapat menghancurkan fungsi dari otot rangka, tanpa memperhatikan ada tidaknya penyakit pada paru. Malnutrisi menurunkan massa diafragma sehingga mengurangi kekuatan dan ketahanan otot pernafasan.

Penurunan massa dan fungsi otot tersebut menyebabkan sel otot yang tersisa bekerja lebih keras untuk tetap memenuhi kebutuhan ventilasi. Hal ini berakhir pada suatu kondisi kelelahan otot dan dapat jatuh ke dalam kondisi gagal nafas (Ferreira, 2003). Meskipun demikian, pasien PPOK dengan kondisi kakeksia

mengalami penurunan fungsi paru yang lebih signifikan dibandingkan pasien non kakeksia (Dilektasli *et al.*, 2009). Perbaikan nutrisi pada pasien PPOK dapat memperbaiki kekuatan otot dan pengukuran antropometrik sehingga tercapai kualitas hidup dan *survival rate* yang lebih baik (Barnes, 2014).

Pola makan yang disarankan untuk pasien PPOK adalah tinggi protein dan lemak namun rendah karbohidrat untuk memberikan kalori yang cukup, namun membatasi produksi karbondioksida dari metabolisme karbohidrat.

Pemberian suplementasi nutrisi berupa vitamin, mineral, dan antioksidan juga memberikan efek yang baik, seperti asam lemak omega 3 yang memiliki efek anti inflamasi terhadap TNF- α (Barnes, 2014). Terapi dengan intervensi pola makan

merupakan salah satu manajemen yang cukup penting dalam rangka perbaikan nutrisi pasien PPOK. Studi meta-analisis menunjukkan adanya perbaikan pasien PPOK yang menerima suplemen nutrisi selama 12 minggu, yaitu terjadi peningkatan berat badan dan *Fat Free Mass* yang sangat signifikan, serta adanya peningkatan toleransi latihan *6 minutes walking test*. Pemberian nutrisi



tambahan ini juga terbukti menurunkan kadar sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-8 serta meningkatkan kekuatan otot inspirasi dan ekspirasi yang memperbaiki kualitas hidup pasien. Terapi nutrisi pada pasien PPOK diperlukan untuk mencegah maupun memperbaiki penurunan berat badan dan kondisi komorbid. Terapi nutrisi ini penting pada pasien PPOK terutama dengan kondisi:

(Barnes, 2008; Sugawara *et al.*, 2010; Seo, 2014)

- Onset pada usia kurang dari 40 tahun
- Mengalami eksaserbasi lebih dari 2x per tahun meskipun dengan terapi yang adekuat
- Progresivitas penyakit yang cepat (penurunan VEP1, gejala sesak yang progresif, penurunan toleransi latihan, dan penurunan berat badan)
- PPOK derajat berat (VEP1 < 50% prediksi) meskipun dengan terapi yang optimal.
- Memerlukan terapi oksigen.
- Adanya komorbid (osteoporosis, gagal jantung, bronkiektasis, kanker paru)
- Adanya kemungkinan indikasi operasi

Berdasarkan evaluasi status nutrisi, pasien PPOK dapat dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok pasien dengan risiko tinggi terjadi komplikasi nutrisi akibat eksaserbasi dan kelompok pasien dengan malnutrisi tanpa adanya insufisiensi respirasi. Pada kelompok pertama, terapi nutrisi bertujuan mencegah malnutrisi energi-protein melalui pemberian nutrisi yang adekuat. Sementara pada kelompok kedua, terapi nutrisi bertujuan mengembalikan status malnutrisi melalui pemberian nutrisi dan memperbaiki kondisi defisiensi makronutrien dan mikronutrien. Perbaikan kondisi malnutrisi pada pasien PPOK dapat memperbaiki



respon imun dari neutrofil dan komplemen, sehingga memperkuat pertahanan terhadap infeksi, juga memperbaiki fungsi otot pernafasan dan respon ventilasi (Fernandes and Bezerra, 2006).

Pemberian nutrisi yang sesuai secara kuantitatif maupun kualitatif merupakan bagian dari terapi yang penting pada pasien PPOK. Prinsip objektif dari terapi nutrisi pada pasien PPOK adalah : (Fernandes and Bezerra, 2006)

- Menyediakan nutrisi yang menjaga massa, kekuatan, dan fungsi otot pernapasan sehingga dapat mengoptimalkan status tampilan pasien dan kemampuan menjalankan aktivitas sehari-hari.
- Mempertahankan cadangan massa tubuh tanpa lemak dan jaringan adiposa yang adekuat sejak pasien menunjukkan adanya kelainan pada komposisi tubuh yang bermanifestasi sebagai penurunan berat badan dan penurunan massa otot.
- Memperbaiki ketidakseimbangan cairan yang seringkali terjadi pada pasien PPOK.
- Menjaga interaksi antara obat dan nutrien yang menyebabkan efek negatif terhadap asupan makan dan absorpsi nutrien.
- Memperbaiki kualitas hidup pasien.

Pasien PPOK membutuhkan energi lebih banyak sebagai sumber tenaga untuk usaha bernapas karena otot yang digunakan untuk bernapas membutuhkan kalori 10 kali lebih banyak dibandingkan seseorang yang bukan penderita PPOK. Namun konsumsi energi yang melebihi kebutuhan tubuh tidak disarankan karena dapat memberi beban tambahan terhadap fungsi paru dan jantung. Saat seseorang mengkonsumsi energi secara berlebihan, terutama dari konsumsi karbohidrat, tubuh akan memproduksi lebih banyak karbon dioksida



yang dapat meningkatkan frekuensi pernapasan. Pasien dengan kondisi malnutrisi membutuhkan pola makan yang tinggi kalori dan tinggi protein dengan asupan yang adekuat untuk mencegah pemecahan sel otot dan menjaga kekuatan paru, sehingga dapat disarankan pemberian protein tambahan (Cockburn *et al.*, 2010).

Protein dalam plasma merupakan protein transpor yang disintesis oleh hepar dan merupakan indikator status protein viseral. Pengukuran kadar protein serum seperti albumin dapat digunakan sebagai evaluasi dan pemantauan pemberian terapi nutrisi pada pasien PPOK karena albumin merefleksikan sintesis protein viseral yang berhubungan dengan fungsi saluran pernapasan (Fernandes and Bezerra, 2006; Gupta *et al.*, 2010). Kadar albumin yang rendah berhubungan dengan derajat hambatan aliran udara yang lebih berat yang diukur dengan parameter FEV₁/FVC dan berkaitan lama perawatan serta risiko mortalitas pada pasien PPOK. Lebih lanjut disimpulkan bahwa kadar albumin serum dan BMI yang rendah merupakan suatu prediktor yang kuat untuk prognosis jangka panjang yang buruk. Rendahnya kadar albumin ini menandakan kemunduran kondisi klinis pasien dan peningkatan inflamasi pada PPOK (Gunen *et al.*, 2005). Selain itu kadar albumin serum yang rendah berpengaruh terhadap kapasitas difusi paru pada pasien PPOK dan berhubungan secara signifikan terhadap fungsi paru (Dilektasli *et al.*, 2009; Zaky *et al.*, 2014).

Ikan gabus yang dikenal dengan nama ilmiah *Ophiocephalus striatus* atau *Channa striata* mengandung berbagai nutrisi seperti asam amino dan asam lemak, berbagai vitamin dan mineral, imunoglobulin, omega 3, omega 6, dan omega 9. Fraksi utama yang terkandung dalam ekstrak ikan gabus adalah



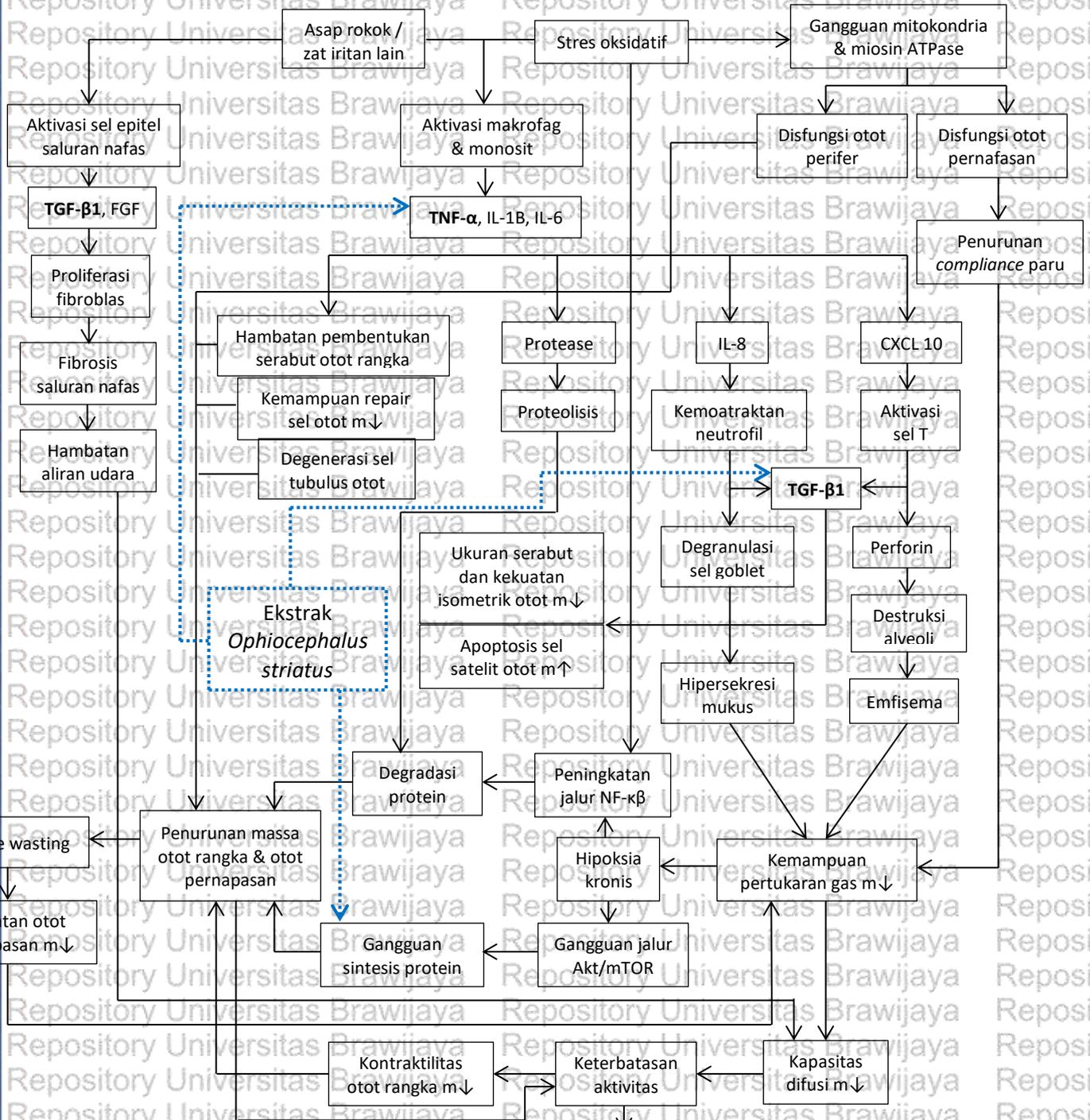
protein dengan 30,2% albumin di mana kualitas albumin dari ekstrak ikan gabus lebih baik dibandingkan albumin pada putih telur. Kadar albumin dalam ekstrak ikan gabus itu sendiri sangat tinggi, yaitu $2,17 \pm 0,14$ mg/dL, di mana jumlah ini cukup untuk digunakan sebagai asupan tambahan bagi anak dalam masa pertumbuhan dan pasien dalam masa pemulihan. Secara fisiologis, albumin dalam serum dapat menghambat produksi radikal bebas oleh leukosit polimorfonuklear. Ekstrak ikan gabus yang diambil dari 2 kg ikan gabus dan dikonsumsi selama 5 hari terbukti secara signifikan meningkatkan kadar albumin serum dari 1,8 mg/dL menjadi dapat mencapai nilai normal hingga $> 3,5$ mg/dL. Kompleksnya kandungan nutrisi alami ini membuat ekstrak *Ophiocephalus striatus* merupakan sumber asupan nutrisi tambahan yang sangat penting bagi pasien terutama dalam kondisi malnutrisi sebagai bagian dari integral keseluruhan pengobatan (Amri and Sihombing, 2008; Mustafa *et al.*, 2012; Pharmalab, 2015).



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



makrofag, dan sel-sel inflamasi lainnya. Sel inflamasi ini akan memproduksi sitokin pro inflamasi seperti TNF- α dan TGF- β 1 yang menyebabkan peningkatan proliferasi fibroblas serta peningkatan ekspresi kolagen yang mempengaruhi sintesis protein matriks ekstraselular seperti protease dan *matriks metalloproteinase*. Adanya fibroblas dan protease akan mengakibatkan munculnya efek fibrogenik baik secara lokal pada saluran nafas, maupun secara sistemik pada otot rangka. Selain itu, kedua sitokin proinflamasi tersebut juga akan mengganggu jalur yang berperan dalam sintesis protein dan justru mengaktivasi jalur degradasi protein, sehingga terjadi ketidakseimbangan antara keduanya. Peningkatan degradasi protein yang tidak diimbangi dengan sintesisnya mengakibatkan penurunan massa otot atau *muscle wasting* yang selain terjadi pada otot rangka juga terjadi pada otot pernafasan utama, yakni diafragma sehingga otot pernafasan tersebut menurun dan menyebabkan peningkatan *air trapping* pada paru. Fibrosis pada saluran nafas seperti yang telah dijelaskan sebelumnya akan menyebabkan remodeling sehingga terjadi penurunan luas permukaan yang tersedia untuk pertukaran gas. Hal ini juga turut berperan dalam terjadinya *air trapping* serta penurunan kapasitas difusi paru. Beratnya proses inflamasi yang terjadi hingga mengakibatkan *remodeling* pada saluran nafas dan *muscle wasting* dipengaruhi oleh lamanya pasien menderita PPOK, jumlah eksaserbasi yang dialami, serta masih adanya paparan gas toksik terhadap pasien yang merupakan variabel perancu pada penelitian ini.

Pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* yang mengandung berbagai nutrisi seperti asam amino dan asam lemak diharapkan dapat memperbaiki respon inflamasi baik lokal maupun sistemik melalui penurunan kadar sitokin proinflamasi TNF- α dan TGF- β 1 serta menyeimbangkan proses degradasi

protein melalui peningkatan sintesis protein. Suplementasi nutrisi yang kaya protein ini diharapkan memperbaiki kondisi *muscle wasting* dengan memperbaiki massa otot rangka dan otot pernafasan sehingga meningkatkan kapasitas difusi paru.

3.2 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah :

1. Terjadi penurunan kadar TNF- α setelah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.
2. Terjadi penurunan kadar TGF- β 1 setelah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.
3. Terjadi peningkatan kapasitas difusi paru setelah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.
4. Terjadi peningkatan kualitas hidup yang ditandai dengan penurunan skor CAT setelah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.
5. Terdapat korelasi negatif antara kadar TNF- α dan TGF- β 1 terhadap kapasitas difusi paru sebelum maupun setelah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.
6. Terdapat korelasi negatif antara kadar TNF- α dan TGF- β 1 terhadap FFMI sebelum maupun setelah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.
7. Terdapat korelasi positif antara kapasitas difusi paru dengan FFMI sebelum maupun setelah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.
8. Terdapat korelasi positif antara kadar TNF- α dan TGF- β 1 dengan skor CAT serta korelasi negatif antara kapasitas difusi paru dengan



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *clinical trial* dengan desain penelitian pre dan post kontrol quasi eksperimental terhadap pasien PPOK stabil untuk mengetahui efek pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien dengan komorbid *muscle wasting* yang dihubungkan dengan kadar sitokin proinflamasi TNF- α dan TGF- β 1 serta kapasitas difusi paru dan skor CAT sebagai parameter kualitas hidup.

4.2 Populasi Penelitian

Populasi sampel adalah pasien PPOK stabil yang mengalami *muscle wasting* yang berobat di poliklinik Paru RS dr. Saiful Anwar Malang. Cara pengambilan sampel diperoleh secara konsekutif pada pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di Poliklinik Paru RS dr. Saiful Anwar Malang. Setiap prosedur disetujui oleh komite etik terlebih dahulu. Pasien secara sukarela berpartisipasi dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*.

Jumlah sampel dihitung dengan menggunakan rumus :

$$n = \frac{Z\alpha^2 \times P \times Q}{d^2}$$

Keterangan :

Z α : deviat baku $\alpha = 5\% \rightarrow 1,96$

P : proporsi PPOK yang mengalami kakeksia = 4,3%

Q : 1-P = 1-3,4% = 95,7 %

d : presisi kesalahan $\rightarrow 7,5\%$

Maka diperoleh sampel:

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,043 \times 0,957}{(0,075)^2}$$

$$= \frac{0,1581}{0,005625}$$

$$= 28,11$$

$n = 28$ orang dalam 1 tahun

Menurut data pencatatan kunjungan pasien PPOK selama tahun 2014 di Poli Paru RSSA Malang diketahui jumlah kunjungan penderita PPOK sebanyak 740 orang. Dari kunjungan tersebut 4,3% pasien yang mengalami kakeksia. Berdasarkan rumus diatas diperoleh sampel sebesar 28 orang dalam waktu 1 tahun. Sampel diperoleh dengan menggunakan *purposive sampling*.

4.3 Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan Drop Out

Kriteria inklusi :

- Laki-laki usia berusia antara 40 hingga 65 tahun
- Penderita PPOK stabil yang memenuhi kriteria GOLD 2015 yaitu populasi A, B, C dan D yang didiagnosis di Poli Paru RS dr. Saiful Anwar Malang melalui pemeriksaan spirometri, foto toraks, serta pengisian beberapa kuesioner berkaitan dengan penelitian yang telah divalidasi dan tetap mempergunakan terapi pemeliharaan dengan obat yang biasa digunakan oleh pasien, serta mempunyai komorbid *muscle wasting*.
- Bersedia mengikuti penelitian.

Kriteria Eksklusi :

- Pasien PPOK yang memiliki penyakit lain seperti diabetes melitus, gagal ginjal kronis, gagal jantung kronis, keganasan, disfungsi tiroid, kelainan hati, dan CVA.
- Pasien PPOK yang saat ini mendapatkan terapi nutrisi atau steroid sistemik
- Pasien PPOK yang mengalami eksaserbasi dalam 3 bulan terakhir atau terdapat gejala di saluran pernapasan.

Kriteria Drop Out :

- Pasien yang dalam masa intervensi dan observasi menyatakan mundur dari penelitian ini atau yang tidak bisa dikontak lagi.
- Pasien yang tidak datang kembali selama masa intervensi dan observasi selama 12 minggu.
- Pasien yang mengalami eksaserbasi selama masa intervensi

4.4 Lokasi Penelitian

- Poli Paru RS dr. Saiful Anwar Malang : anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan spirometri, pengukuran FFM (*Fat Free Mass*), pengambilan sampel darah, serta pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.
- Ruang *Body Plethysmography* RS dr. Saiful Anwar Malang : pemeriksaan kapasitas difusi dengan DLCO (*Diffusion capacity of the Lung for Carbon Monoxide*)
- Laboratorium Faal FK Universitas Brawijaya Malang untuk mengukur kadar TNF- α dan TGF- β 1.

4.5 Waktu penelitian

- Persiapan dan pembuatan proposal : Oktober – Desember 2016
- Pelaksanaan : Januari – Maret 2017
- Analisis dan pengolahan data : April 2017
- Penyusunan laporan : Mei 2017

4.6 Variabel Penelitian

Variabel bebas : pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*

Variabel tergantung : kadar TNF- α , kadar TGF- β 1, hasil pemeriksaan kapasitas difusi paru, skor CAT

4.7 Definisi Operasional

- Populasi PPOK stabil : Pasien PPOK yang telah didiagnosis di Poli Paru RS dr. Saiful Anwar Malang sesuai dengan klasifikasi menurut GOLD 2015 dan memenuhi kriteria PPOK stabil, yaitu :

- Tidak dalam kondisi gagal nafas akut pada gagal nafas kronik.
- Dapat dalam kondisi gaal nafas kronik stabil.
- Sputum tidak berwarna atau jernih.
- Aktivitas terbatas tidak disertai sesak sesuai derajat berat PPOK berdasarkan hasil spirometri.
- Penggunaan bronkodilator dan terapi pemeliharaan lain sesuai dengan rencana pengobatan.
- Tidak ada penggunaan bronkodilator tambahan

Populasi PPOK sesuai GOLD 2015 :

1. Populasi PPOK A (resiko rendah, gejala kurang)

GOLD 1 atau GOLD 2 (Hambatan aliran nafas ringan atau sedang) dan/atau eksaserbasi 0-1 kali per tahun dengan skala mMRC 0-1 atau skor CAT < 10.

2. Populasi PPOK B (resiko rendah, gejala sering)

GOLD 1 atau GOLD 2 (Hambatan aliran nafas ringan atau sedang) dan/atau eksaserbasi 0-1 kali per tahun dengan skala mMRC ≥ 2 atau skor CAT ≥ 10 .

3. Populasi PPOK C (resiko tinggi, gejala kurang)

GOLD 3 atau GOLD 4 (Hambatan aliran nafas berat atau sangat berat) dan/atau eksaserbasi ≥ 2 kali per tahun dengan skala mMRC 0-1 atau skor CAT < 10.

4. Populasi PPOK D (resiko tinggi, gejala sering)

GOLD 3 atau GOLD 4 (Hambatan aliran nafas berat atau sangat berat) dan/atau eksaserbasi ≥ 2 kali per tahun dengan skala mMRC ≥ 2 atau skor CAT ≥ 10 .

- Spirometri : alat untuk mengukur fungsi paru dengan merk *Chest multi functional HI-801*.

- TNF- α serum : *Tumor Necrosis Factor- α* , kadar dalam serum diukur dengan metode ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) menggunakan ELISA Legend Max™ Human TNF- α with Pre-Coated Plates, dengan nilai minimum yang terdeteksi 1,6 pg/mL.

- TGF- β 1 : *Tumor Growth Factor- β 1*, kadar dalam serum diukur dengan metode ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) menggunakan Legend Max™

Total TGF- β 1 Human ELISA Kit with Pre-coated Plates, dengan nilai minimum yang terdeteksi 3,5 pg/mL.

- DLCO (*Diffusion capacity of the Lung for Carbon Monoxide*) : kapasitas difusi paru terhadap gas karbon monoksida yang diukur dengan alat *body plethysmograph Powercube Body* dengan merk *Ganshorn Medizin Electronic*, nilai normal DLCO 80% hingga 120% prediksi.

- Skor CAT (*COPD Assessment Test*) : skor yang diperoleh dari hasil pengisian kuesioner oleh pasien. Kuesioner terdiri dari 8 poin pertanyaan yang sudah divalidasi yang menggambarkan kondisi kesehatan dan kualitas hidup pasien PPOK. Skor CAT 0-10 menginterpretasikan kondisi klinis ringan dengan kualitas hidup yang baik, sementara skor > 10 menginterpretasikan kondisi klinis yang lebih berat dengan kualitas hidup kurang baik.

- *Muscle wasting* : kondisi penurunan massa dan fungsi otot skeletal, yang diketahui dengan mengukur *bioelectrical impedance* dengan merk Omron Karada Scan HBF-375, nilai *Fat Free Mass (FFM)* < 16 kg/m².

- Pemberian ekstrak : pemberian suplemen nutrisi berupa ekstrak *Ophiocephalus striatus* 500 mg (nama dagang VIP Albumin, diproduksi oleh PT Royal Medika), 3x2 kapsul selama 12 minggu.

4.8 Instrumen Data

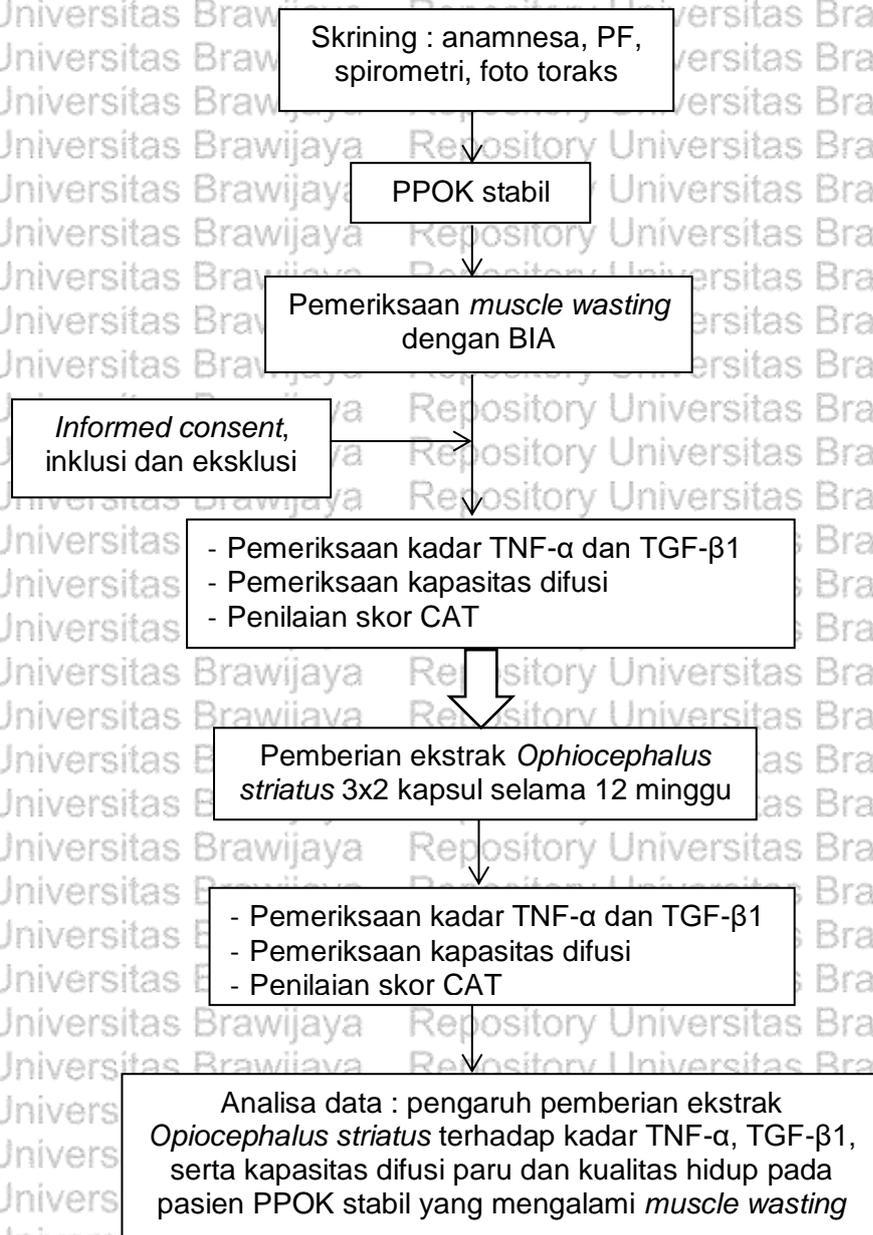
- Formulir penelitian dan formulir *informed consent*.

- Kuesioner CAT

- Spirometer.

- Tensimeter, *pulse oxymeter*
- Pengukur tinggi badan, timbangan berat badan.
- *Bioelectric impedance*
- *Body plethysmograph*
- Box pendingin.
- Suplemen ekstrak *Ophiocephalus striatus*

4.9 Bagan Alur Penelitian



Untuk mendapatkan populasi pasien PPOK stabil, dilakukan skrining terhadap pasien yang datang ke Poli Paru RSSA melalui anamnesa, pemeriksaan fisik, spirometri, dan foto toraks. Setelah didapatkan pasien yang memenuhi kriteria PPOK stabil, dilakukan pemeriksaan *Bioelectrical Impedance Analysis* (BIA) untuk mencari pasien yang mengalami *muscle wasting*. Setelah didapatkan pasien yang memenuhi syarat PPOK stabil dan *muscle wasting*, dilakukan pencarian sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan kemudian diberikan penjelasan mengenai penelitian yang akan dilakukan. Sampel penelitian adalah yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan atau *informed consent*.

Sebagai data awal penelitian, dilakukan pengambilan sampel darah terhadap pasien untuk pemeriksaan TNF- α dan TGF- β 1 serta pemeriksaan kapasitas difusi paru dan penilaian skor CAT sebelum diberikan perlakuan. Perlakuan yang diberikan terhadap sampel penelitian adalah pemberian kapsul ekstrak *Ophiocephalus striatus* dengan cara diminum 3x sehari sebanyak 2 kapsul setiap kali minum selama 12 minggu. Kapsul diambil setiap bulan saat pasien kontrol ke Poli Paru dengan menukarkan botol kosong dengan botol yang baru. Setelah 12 minggu, dilakukan pemeriksaan yang sama seperti saat sebelum perlakuan untuk mendapatkan data marker inflamasi, kapasitas difusi paru, dan skor CAT sesudah perlakuan. Data-data tersebut kemudian dianalisa untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap kadar marker inflamasi tersebut di atas dan kapasitas difusi paru.

4.10 Analisis Statistik

Uji distribusi normalitas data menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*.

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap kadar TNF- α , TGF- β 1 kapasitas difusi paru, dan skor CAT digunakan uji T berpasangan (*paired T test*) dan uji Wilcoxon. Sementara untuk mengetahui hubungan antara variabel digunakan korelasi Pearson dan korelasi Spearman.



BAB V

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober 2016 sampai dengan Mei 2017 di Poli Paru Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang. Selama periode penelitian, didapatkan 33 pasien PPOK dengan komorbid *muscle wasting* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, serta bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani surat persetujuan (*informed consent*). Tetapi dalam proses penelitian, 1 pasien meninggal dunia sebelum penelitian berakhir sehingga tidak dapat diambil datanya sebagai subjek penelitian.

5.1 Karakteristik Sosiodemografi Subjek Penelitian

Berdasarkan rekapitulasi data dasar subjek penelitian, maka didapatkan karakteristik sosiodemografi seperti yang tertera pada tabel 5.1. Subjek penelitian berusia antara 45 hingga 66 tahun dengan distribusi usia paling banyak adalah antara 61 hingga 70 tahun, yaitu 25 orang atau 78,13%. Seluruh subjek dalam penelitian ini adalah laki-laki dengan berbagai latar belakang pendidikan mulai dari Sekolah Dasar (SD) hingga sarjana. Berdasarkan tingkat pendidikan, sebagian besar subjek penelitian adalah lulusan Sekolah Menengah Atas (SMA) atau sederajat, yaitu sebanyak 21 orang (65,63%). Sementara berdasarkan pekerjaan, paling banyak merupakan pensiunan Pegawai Negeri Sipil, yaitu 17 orang atau 53,13% dari seluruh subjek penelitian, dan terdapat 2 orang subjek penelitian yang tidak bekerja.

Tabel 5.1 Karakteristik Sosiodemografi Subjek Penelitian

Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)
Usia (tahun)		
• 45-50 tahun	1	3,13
• 51-60 tahun	6	18,75
• 61-70 tahun	25	78,13
Jenis kelamin		
• Laki-laki	32	100
• Perempuan	0	0
Tingkat pendidikan		
• Sekolah Dasar (SD)	6	18,75
• Sekolah Menengah Pertama (SMP)	2	6,25
• Sekolah Menengah Atas (SMA) / sederajat	21	65,63
• Diploma	1	3,13
• Sarjana	2	6,25
Pekerjaan		
• Pegawai swasta	3	9,38
• Pensiunan PNS	17	53,13
• Petani	4	12,50
• Wiraswasta	6	18,75
• Tidak bekerja	2	6,25

Sumber : Hasil penelitian

5.2 Karakteristik Klinis Subjek Penelitian

Berdasarkan karakteristik klinis subjek penelitian yang dapat dilihat pada tabel 5.2, seluruh subjek penelitian memiliki riwayat merokok dengan berbagai derajat. Diukur dengan Indeks Brinkmann, mayoritas subjek penelitian atau 15 orang merupakan perokok berat, yaitu 46,87%, sementara nilai pack year paling banyak berada dalam kategori ringan, yaitu sebanyak 12 orang atau 37,50%.

Derajat hambatan aliran udara pada subjek penelitian berdasarkan klasifikasi menurut GOLD paling banyak adalah GOLD II, sebanyak 14 orang (43,75%), sementara setelah dilakukan diagnosis PPOK secara kombinasi untuk menentukan populasi, maka didapatkan 56,25% subjek penelitian atau 18 orang berada pada populasi D. Berdasarkan status gizi menurut Indeks Massa Tubuh (IMT), mayoritas pasien masih berada pada kelompok *normoweight*, yaitu 16

orang atau 50%, tetapi bila diukur *fat free mass index* (FFMI), maka seluruh subjek penelitian sudah mengalami penurunan massa otot atau *muscle wasting*.

Tabel 5.2 Karakteristik Klinis Subjek Penelitian

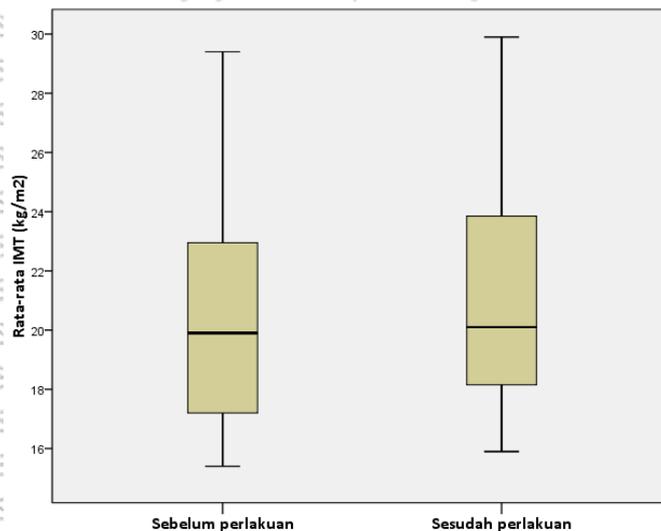
Karakteristik Klinis	Frekuensi	Persentase (%)
Indeks Brinkmann		
• Ringan (0-199)	4	12,5
• Sedang (200-599)	13	40,63
• Berat (≥ 600)	15	46,87
Pack year		
• Ringan (< 20)	12	37,50
• Sedang (20-30)	9	28,13
• Berat (> 30)	11	34,38
Derajat hambatan aliran udara		
• GOLD I	2	6,25
• GOLD II	14	43,75
• GOLD III	12	37,50
• GOLD IV	4	12,50
Populasi PPOK		
• Populasi A	3	9,38
• Populasi B	9	28,13
• Populasi C	2	6,25
• Populasi D	18	56,25
Indeks Massa Tubuh (IMT)		
• Underweight ($\leq 18,5$)	13	40,63
• Normoweight (18,5-24,9)	16	50,00
• Overweight (≥ 25)	3	9,38
Fat Free Mass Index (FFMI)		
• <i>Muscle wasting</i> (≤ 16)	32	100
• <i>Non muscle wasting</i> (> 16)	0	0

Sumber : Hasil penelitian

5.3 Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap IMT dan FFMI

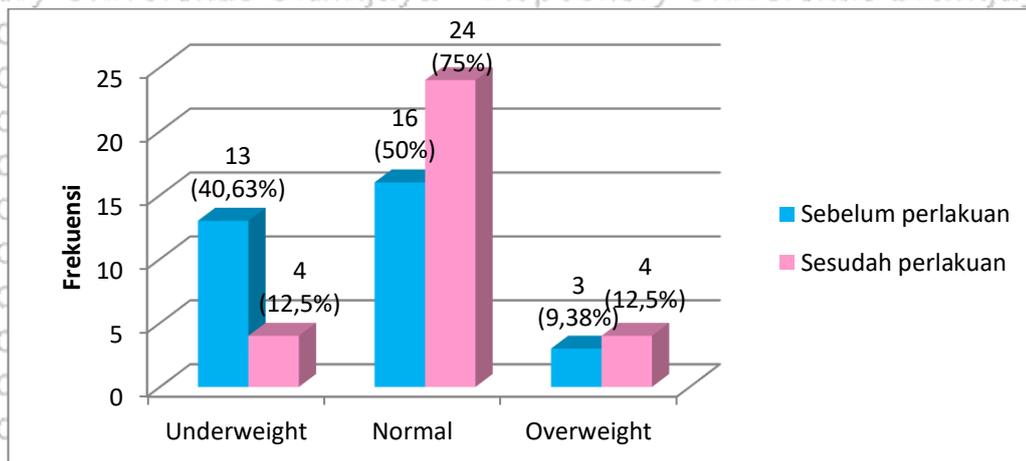
Pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* sebanyak 3x2 kapsul selama 3 bulan terhadap subjek penelitian memberikan perubahan terhadap IMT. Nilai rata-rata IMT sebelum perlakuan adalah $20,41 \pm 3,57$ dan meningkat menjadi $21,11 \pm 3,91$ sesudah perlakuan seperti yang terlihat pada gambar 5.1. Analisa

statistik dengan menggunakan uji T berpasangan menunjukkan perubahan ini tidak signifikan ($p=0,125$).



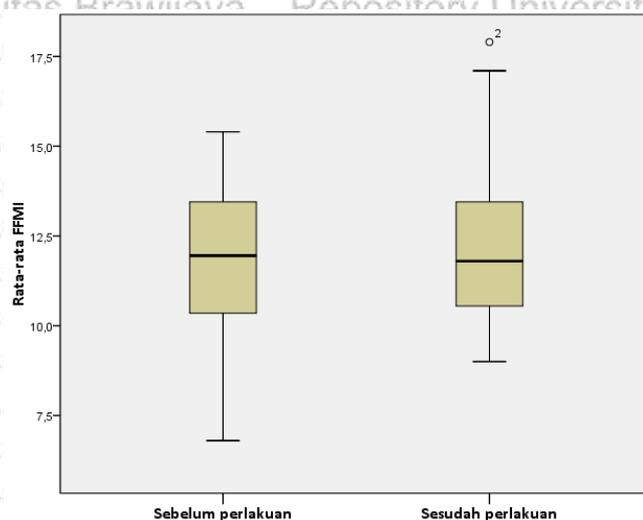
Gambar 5.1 Pengaruh Ekstrak *Ophioccephalus striatus* terhadap IMT
(Sumber: Data Penelitian)

Perubahan jumlah subjek pada masing-masing kategori IMT tampak jelas pada gambar 5.2 di mana subjek penelitian yang termasuk kategori *underweight* (IMT < 18,5 kg/m²) sebelum pemberian ekstrak berjumlah 13 orang (40,63%). Sesudah pemberian ekstrak, jumlah ini menurun menjadi hanya 4 orang saja (12,50%). Sementara subjek penelitian yang termasuk dalam kategori *normoweight* mengalami peningkatan dari 16 orang (50%) menjadi 24 orang (75%).



Gambar 5.2 Pengaruh Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Perubahan Jumlah Subjek Berdasarkan Kategori IMT
(Sumber : Data Penelitian)

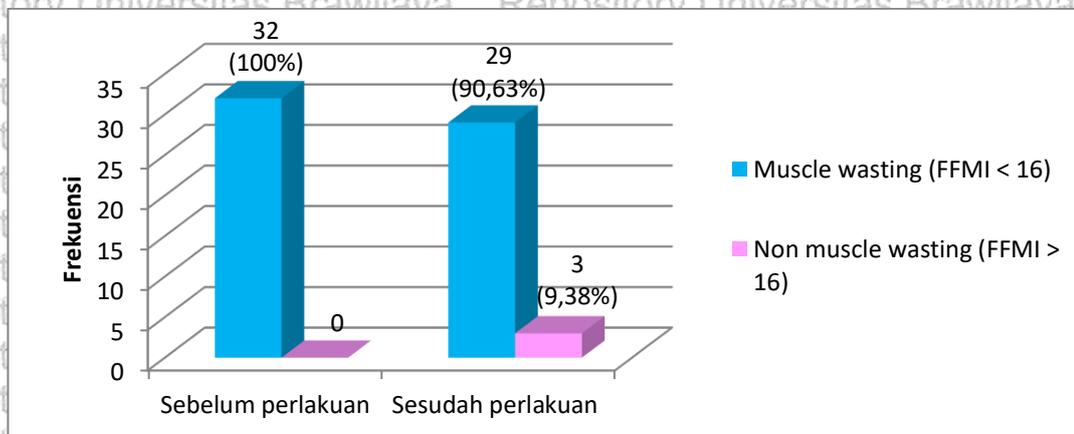
Perubahan serupa juga ditemukan terhadap nilai FFMI, di mana pada gambar 5.3 tampak peningkatan nilai rata-rata FFMI yang meskipun sebelum perlakuan adalah $11,86 \pm 2,04$ meningkat menjadi $12,25 \pm 2,27$ sesudah perlakuan, namun secara statistik perbedaan ini juga tidak bermakna dengan $p=0,186$.



Gambar 5.3 Pengaruh Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap FFMI
(Sumber : Data Penelitian)

Sebelum pemberian ekstrak 100% subjek penelitian dinyatakan mengalami penurunan massa otot atau *muscle wasting*. Tetapi sesudah

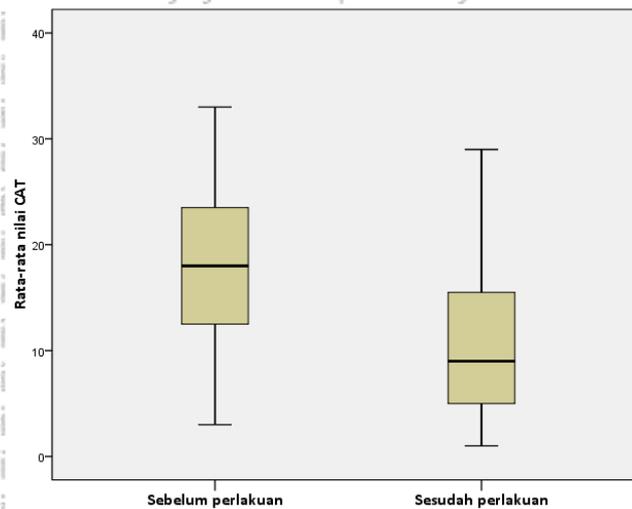
pemberian ekstrak, sebanyak 9,38% subjek penelitian mengalami perbaikan kondisi *muscle wasting* yang ditandai dengan peningkatan FFMI seperti yang terlihat pada gambar 5.4.



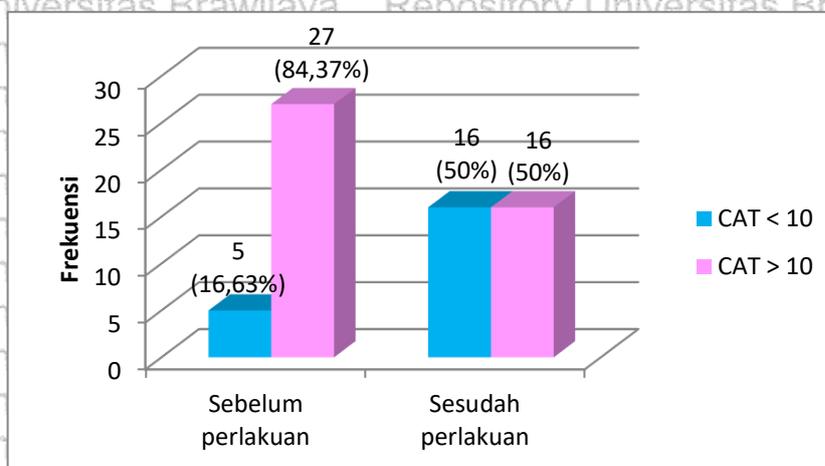
Gambar 5.4 Pengaruh Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Perubahan Jumlah Subjek berdasarkan Kategori FFMI
(Sumber : Data Penelitian)

5.4 Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Kualitas Hidup Berdasarkan *COPD Assessment Test (CAT)*

Pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* selama 3 bulan terbukti dapat memperbaiki skor CAT secara signifikan dari skor CAT rata-rata $17,91 \pm 7,81$ menjadi $11,25 \pm 8,28$ ($p=0,000$). Jumlah subjek penelitian yang memiliki skor CAT juga mengalami penurunan menjadi hanya 16 orang saja (50%) seperti yang terlihat pada gambar 5.5 dan 5.6. Pada awal penelitian, mayoritas subjek penelitian (27 orang ; 87,37%) memiliki skor *COPD Assessment Test (CAT)* ≥ 10 dan hanya 15,63% saja yang skor CAT nya < 10 .



Gambar 5.5 Pengaruh Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Skor CAT
(Sumber : Data Penelitian)

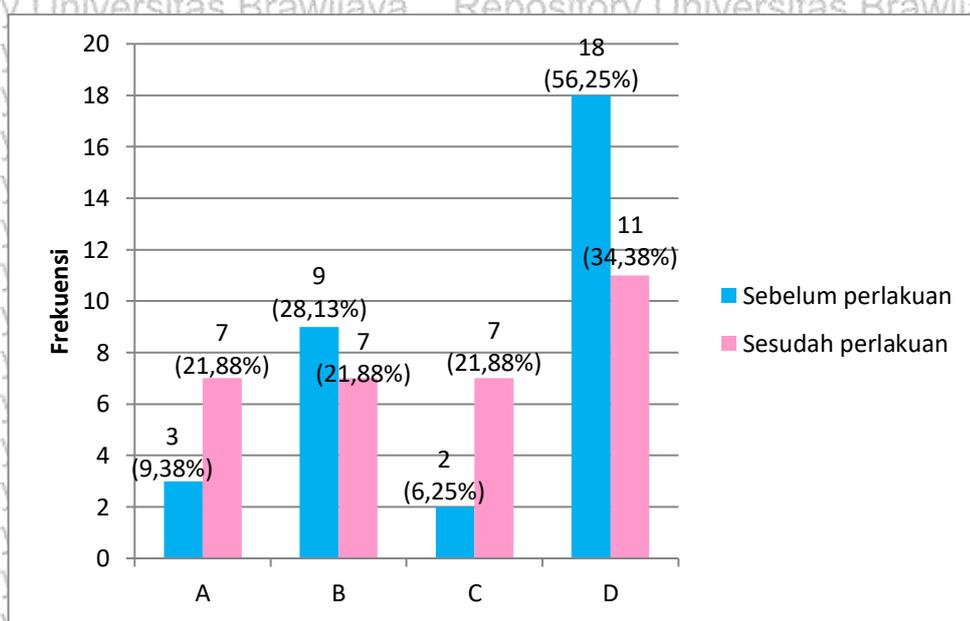


Gambar 5.6 Pengaruh Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Perubahan Jumlah Subjek berdasarkan Skor CAT
(Sumber : Data Penelitian)

5.5 Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Perubahan Kelompok Populasi PPOK

Seperti yang terlihat pada rekapitulasi data dasar karakteristik klinis subjek penelitian, maka mayoritas subjek penelitian, yaitu 18 orang (56,25%), merupakan pasien PPOK populasi D. Sesudah pemberian ekstrak

Ophiocephalus striatus, terjadi pergeseran populasi pasien PPOK ini sehingga pasien yang berada di populasi D berkurang menjadi hanya 11 orang (34,38%) dan sisanya berada pada populasi A, B, dan C dengan jumlah yang seimbang seperti tampak pada gambar 5.7. Pergeseran populasi menjadi lebih baik ini secara statistik juga bermakna dengan nilai $p=0,037$.



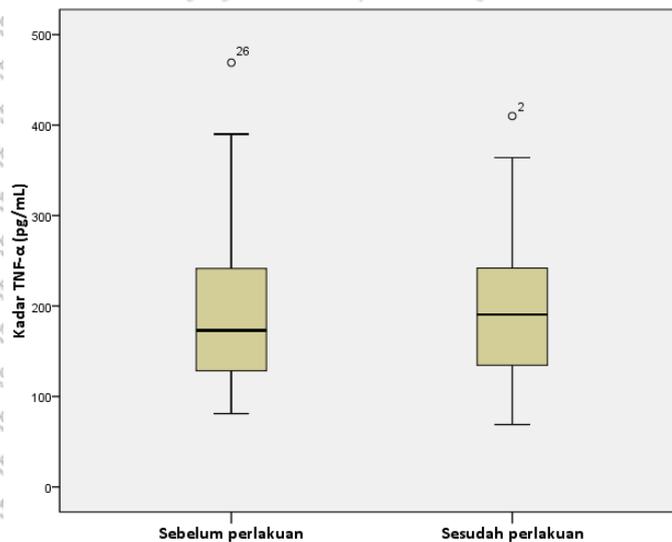
Gambar 5.7. Grafik Pengaruh Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Populasi PPOK (Sumber : Data Penelitian)

5.6 Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Kadar TNF- α dan TGF- β 1

Kadar TNF- α yang terukur sebelum pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* berkisar antara 81 pg/mL hingga 469 pg/mL dengan nilai rata-rata adalah $194,84 \pm 91,9$ pg/mL. Sementara rentang kadar TNF- α sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* selama 3 bulan mengalami penurunan menjadi berkisar antara 69 pg/mL hingga 410 pg/mL. Demikian pula nilai rata-rata kadar TNF- α sesudah pemberian ekstrak juga menurun menjadi $192,44 \pm 79,25$ pg/mL.

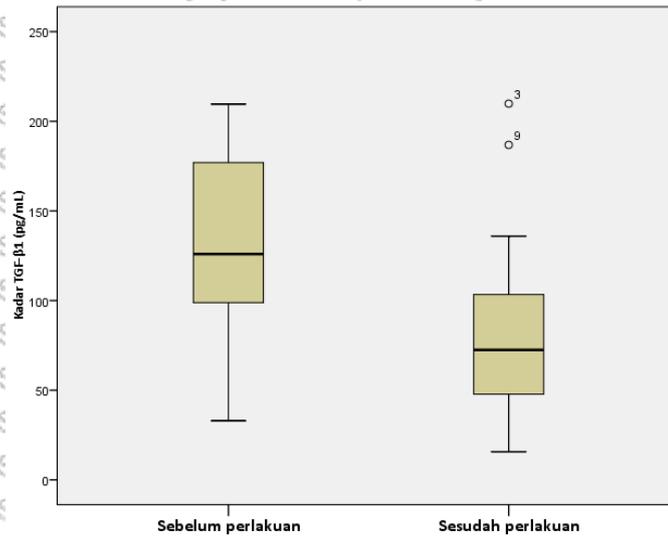
Hasil uji Wilcoxon menunjukkan bahwa penurunan ini tidak bermakna secara

statistik dengan $p=0,681$. Perbandingan kadar TNF- α sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* terlihat pada gambar 5.8.



Gambar 5.8 Pengaruh Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Kadar TNF- α (Sumber : Data Penelitian)

Senada dengan kadar TNF- α , kadar TGF- β 1 juga mengalami penurunan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* selama 3 bulan seperti yang terlihat pada gambar 5.9. Rata-rata kadar TGF- β 1 sebelum pemberian ekstrak adalah $131,47 \pm 60,65$ pg/mL dengan kadar terendah 33 pg/mL dan kadar tertinggi 209,58 pg/mL. Sesudah pemberian ekstrak, kadar TGF- β 1 menurun menjadi berkisar antara 15,67 pg/mL hingga 209,83 pg/mL dengan nilai rata-rata $78,40 \pm 45,78$ pg/mL. Penurunan kadar TGF- β 1 ini bermakna secara statistik dengan nilai $p=0,000$.

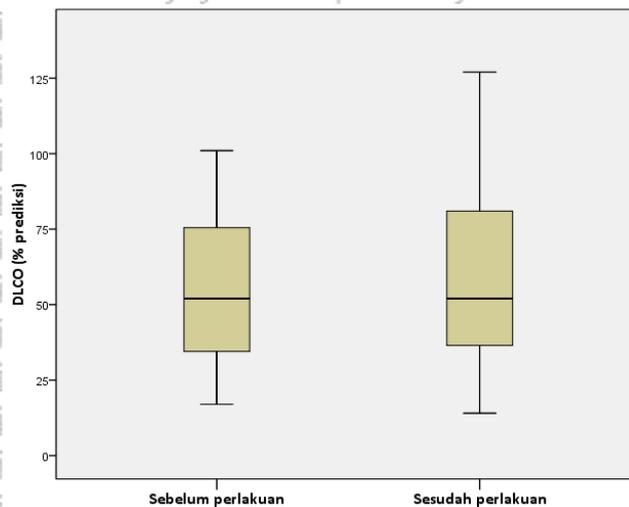


Gambar 5.9 Pengaruh Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Kadar TGF- β 1 (Sumber : Data Penelitian)

5.7 Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Kapasitas Difusi Paru (DLCO) dan Volume Residu

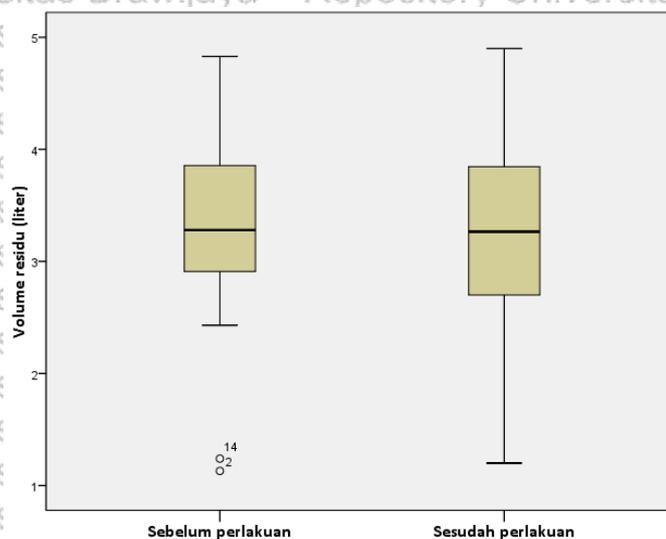
Seluruh subjek penelitian memiliki nilai kapasitas difusi paru terhadap karbonmonoksida (DLCO) di bawah nilai normal, yaitu berkisar antara 17% prediksi hingga 101% prediksi dengan nilai rata-rata $53,72 \pm 24,56\%$ prediksi.

Rata-rata kapasitas difusi paru ini mengalami perbaikan menjadi $56,01 \pm 25,93\%$ prediksi sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* seperti yang tampak pada gambar 5.10, namun perubahan ini secara statistik tidak bermakna ($p=0,369$). Nilai DLCO terendah setelah pemberian ekstrak adalah 14% prediksi dan nilai tertinggi 127% prediksi.



Gambar 5.10 Pengaruh Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap DLCO (Sumber : Data Penelitian)

Volume residu subjek pada awal penelitian berkisar antara 1,13 liter hingga 4,83 liter dengan rata-rata $3,29 \pm 0,81$ liter. Setelah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*, terdapat penurunan volume residu yang tidak bermakna secara statistik ($p=0,566$) dengan nilai volume residu rata-rata setelah pemberian ekstrak adalah $3,21 \pm 0,93$ liter seperti yang dapat dilihat pada gambar 5.11.



Gambar 5.11 Pengaruh ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Volume Residu. (Sumber : Data Penelitian)

5.8 Korelasi Antara Kadar TNF- α dan TGF- β 1 dengan Fungsi Paru

Berdasarkan uji korelasi antara kadar TNF- α dan TGF- β 1 dengan fungsi paru, dalam hal ini adalah kapasitas difusi paru terhadap karbonmonoksida (DLCO) dan volume residu, didapatkan seluruh korelasi baik sebelum maupun sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* tidak bermakna secara statistik. Kekuatan korelasi juga berkisar antara korelasi lemah dan sangat lemah yang semakin menegaskan bahwa tidak terdapat korelasi bermakna antara sitokin inflamasi TNF- α dan TGF- β 1 dengan fungsi paru. Hubungan antar variabel-variabel tersebut dapat dilihat pada tabel 5.3.

Tabel 5.3 Korelasi Antara Kadar TNF- α dan TGF- β 1 dengan Fungsi Paru

Hubungan antar variabel		Signifikansi (p)	Korelasi (r)	
TNF- α	DLCO	sebelum perlakuan	0,925	-0,017
		sesudah perlakuan	0,964	0,008
TNF- α	Volume residu	sebelum perlakuan	0,726	0,064
		sesudah perlakuan	0,36	0,167
TGF- β 1	DLCO	sebelum perlakuan	0,272	0,2
		sesudah perlakuan	0,238	-0,215
TGF- β 1	Volume residu	sebelum perlakuan	0,821	0,042
		sesudah perlakuan	0,515	0,119

Sumber : Hasil penelitian

5.9 Korelasi Antara Kadar TNF- α dan TGF- β 1 dengan FFMI dan IMT

Seperti halnya dengan fungsi paru, korelasi antara TNF- α dan TGF- β 1 dengan status antropometri yang diukur dengan *fat free mass index* (FFMI) dan indeks massa tubuh (IMT) juga seluruhnya menunjukkan hubungan yang sangat lemah dan tidak bermakna secara statistik seperti yang terlihat pada tabel 5.4.

Tabel 5.4 Hubungan Antara Kadar TNF- α dan TGF- β 1 dengan Status Antropometri

Hubungan antar variabel		Signifikansi (p)	Korelasi (r)
TNF- α	FFMI	sebelum perlakuan	0,681
		sesudah perlakuan	0,539
TNF- α	IMT	sebelum perlakuan	0,564
		sesudah perlakuan	0,562
TGF- β 1	FFMI	sebelum perlakuan	0,936
		sesudah perlakuan	0,308
TGF- β 1	IMT	sebelum perlakuan	0,221
		sesudah perlakuan	0,791

Sumber : Hasil penelitian

5.10 Korelasi Antara Kadar Sitokin TNF- α dan TGF- β 1 serta Fungsi Paru dengan Kualitas Hidup Berdasarkan CAT

Uji korelasi antara kadar sitokin inflamasi baik TNF- α maupun TGF- β 1 dengan kualitas hidup yang diukur dengan skor *COPD Assessment Test* (CAT) menunjukkan hasil korelasi yang sangat lemah dan tidak bermakna secara statistik. Hal serupa juga didapatkan dari uji korelasi antara fungsi paru yang diukur dengan DLCO dan volume residu dengan skor CAT yang secara jelas terangkum pada tabel 5.5.

Tabel 5.5 Korelasi Antara Kadar Sitokin Inflamasi dan Fungsi Paru dengan Skor CAT

Hubungan antar variabel		Signifikansi (p)	Korelasi (r)
TNF- α	CAT	sebelum perlakuan	0,626
		sesudah perlakuan	0,412
TGF- β 1	CAT	sebelum perlakuan	0,334
		sesudah perlakuan	0,296
DLCO	CAT	sebelum perlakuan	0,559
		sesudah perlakuan	0,658
Volume residu	CAT	sebelum perlakuan	0,188
		sesudah perlakuan	0,592

Sumber : Hasil penelitian

5.11 Korelasi Antara Fungsi Paru dengan FFMI dan IMT

Uji korelasi antara fungsi paru, yakni DLCO dan volume residu dengan status antropometri, yaitu FFMI dan IMT memiliki sedikit variasi dibandingkan uji korelasi antar variabel lainnya. Secara umum, tidak didapatkan adanya hubungan bermakna antara fungsi paru dengan status antropometrik. Namun hasil berbeda didapatkan pada korelasi antara volume residu dengan FFMI yang memiliki korelasi negatif dan bermakna secara statistik dengan nilai $p = 0,043$ dan nilai $r = -0,036$. Secara lengkap korelasi antara fungsi paru dan status antropometrik dapat dilihat pada tabel 5.6.

Tabel 5.6 Korelasi Antara Fungsi Paru dengan Status Antropometrik

Hubungan antar variabel		Signifikansi (p)	Korelasi (r)
DLCO	FFMI	sebelum perlakuan	0,844
		sesudah perlakuan	0,822
DLCO	IMT	sebelum perlakuan	0,426
		sesudah perlakuan	0,433
Volume residu	FFMI	sebelum perlakuan	0,043
		sesudah perlakuan	0,877
Volume residu	IMT	sebelum perlakuan	0,376
		sesudah perlakuan	0,922

Sumber : Hasil penelitian

5.12 Perubahan Kadar Sitokin, Fungsi Paru, dan Status Antropometri pada Subjek yang Mengalami Perbaikan Populasi

Seluruh data yang ada diolah kembali dengan hanya memfokuskan kepada subjek penelitian yang mengalami perbaikan populasi untuk mengetahui hal yang berperan dalam perubahan populasi tersebut, dengan hasil terangkum pada tabel 5.7. Seluruh marker mengalami perbaikan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* selama 3 bulan, kecuali untuk kadar TNF- α yang justru mengalami peningkatan dari rata-rata $153,9 \pm 62,48$ pg/mL menjadi $181,8 \pm 80,17$ pg/mL. Dari seluruh marker yang mengalami perbaikan, hanya kadar

TGF- β 1 perubahannya signifikan dengan $p = 0,022$, sementara hasil lainnya tidak bermakna secara statistik.

Tabel 5.7 Perbedaan Nilai Rata-Rata Marker Sebelum dan Sesudah Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada Subjek yang Mengalami Perbaikan Populasi

Pengukuran	Nilai rata-rata		p
	Sebelum perlakuan	Sesudah perlakuan	
TNF- α (pg/mL)	153,9 \pm 62,48	181,8 \pm 80,17	0,302
TGF- β 1 (pg/mL)	145,95 \pm 50,17	82,75 \pm 45,76	0,022
DLCO (% prediksi)	53,8 \pm 26,52	58,8 \pm 33,28	0,298
Volume residu (liter)	3,2 \pm 1,06	3,24 \pm 1,15	0,923
IMT (kg/m ²)	20,16 \pm 3,54	20,30 \pm 3,68	0,753
FFMI	10,87 \pm 2,02	11,36 \pm 1,45	0,447

Sumber : Hasil penelitian

5.13 Perbedaan Kadar Sitokin dan Fungsi Paru Antara Subjek yang Mengalami Perbaikan Populasi dan Tidak Mengalami Perbaikan

Bila dibandingkan antara subjek penelitian yang mengalami perbaikan populasi dengan yang tidak mengalami perbaikan populasi, ternyata tidak ada perbedaan bermakna pada kadar TNF- α , TGF- β 1, kapasitas difusi, maupun volume residu setelah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* selama 3 bulan seperti yang terlihat pada tabel 5.8.

Tabel 5.8 Perbedaan Nilai Rata-rata Marker pada Subjek yang Mengalami dan Tidak Mengalami Perbaikan Populasi

Pengukuran	Nilai rata-rata		p
	Perbaikan populasi (+)	Perbaikan populasi (-)	
TNF- α (pg/mL)	181,8 \pm 80,17	197,27 \pm 80,23	0,617
TGF- β 1 (pg/mL)	82,75 \pm 45,76	76,42 \pm 46,74	0,724
DLCO (% prediksi)	58,8 \pm 33,28	54,82 \pm 22,64	0,695
Volume residu (liter)	3,24 \pm 1,15	3,19 \pm 0,84	0,886

Sumber : Hasil penelitian

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek pada penelitian ini adalah laki-laki berusia antara 45 hingga 65 tahun dengan sebaran menurut rerata usia adalah 62,72 tahun. Secara keseluruhan, usia terbanyak adalah pada kelompok usia 61-70 tahun (78,13%).

Dari data penelitian di RS Persahabatan Jakarta pada tahun 2013 menunjukkan rerata usia pasien PPOK adalah 68,27 tahun (Yuarsa *et al.*, 2013). Sementara penelitian yang dilakukan di RS Saiful Anwar Malang oleh Rahayu *et al* pada tahun 2016 mendapatkan hasil rerata usia pasien PPOK 66,08 tahun dengan usia terbanyak adalah pada rentang usia 61-70 tahun (Rahayu *et al.*, 2016).

Pada lingkup yang lebih besar, penelitian terhadap pasien PPOK di wilayah Asia Pasifik oleh *The Epidemiology and Impact of COPD (EPIC)* pada tahun 2012 mendapatkan hasil bahwa pasien PPOK di wilayah Asia Tenggara termasuk Indonesia, paling banyak berusia di atas 65 tahun (Lim *et al.*, 2012). Hasil serupa juga didapatkan dari penelitian di kota besar lain di Indonesia, di mana pasien PPOK di RSUD Arifin Achmad Riau paling banyak berada pada usia 61-70 tahun. (Lisa *et al.*, 2013). Usia minimal pada kriteria inklusi adalah 40 tahun yang sesuai dengan prevalensi terjadinya PPOK, yaitu ≥ 40 tahun. Sementara pertimbangan untuk membatasi usia 65 tahun sebagai usia maksimal yang dipilih sebagai subjek penelitian ini adalah untuk menghindari bias yang disebabkan oleh *muscle wasting* yang terjadi akibat proses penuaan.

Seluruh subjek dalam penelitian ini (100%) berjenis kelamin laki-laki. Hal ini senada dengan penelitian oleh Kartikaningsih *et al* pada tahun 2015 dan

Rahayu et al pada tahun 2016 di Malang (Kartikaningsih et al., 2015; Rahayu et al., 2016). Hasil ini juga sejalan dengan penelitian mengenai pasien PPOK di kota besar lain Indonesia maupun di dunia. Di Indonesia, penelitian mengenai karakteristik pasien PPOK yang dilakukan di Makassar pada tahun 2015 serta di Medan pada tahun 2012 mendapatkan hasil bahwa sebagian besar pasien PPOK berjenis kelamin laki-laki, yaitu masing-masing 52,3% dan 80,8% (Indriani et al., 2015; Oktorina et al., 2012). Data dari *National Health and Wellness Survey* (NHWS) Amerika Serikat tahun 2010 didapatkan bahwa 57,6% pasien PPOK berjenis kelamin laki-laki (Ramey et al., 2010). Hal ini terkait dengan kebiasaan merokok sebagai salah satu faktor risiko PPOK yang lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan, di mana prevalensi kebiasaan merokok pada laki-laki berkisar antara 27-73% yang jauh lebih tinggi dibandingkan perempuan yang hanya 2-21% (Regional COPD Working Group, 2003). Jumlah penduduk laki-laki berusia di atas 15 tahun yang memiliki kebiasaan merokok di Indonesia semakin meningkat dan pada tahun 2013 Indonesia menempati peringkat ketiga di dunia untuk jumlah laki-laki perokok terbanyak (The Tobacco Atlas, 2015).

Faktor sosial dan ekonomi merupakan salah satu faktor risiko terjadinya PPOK. Rendahnya status sosial ekonomi dihubungkan dengan ketidaklayakan tempat tinggal, lebih tingginya paparan terhadap polusi udara, buruknya asupan gizi, tingginya konsumsi rokok, dan tingginya kejadian infeksi saluran nafas pada saat anak-anak. Lebih lanjut didapatkan korelasi negatif antara status sosial ekonomi dengan fungsi paru (Kartaloglu and Kelimeler, 2013). Pada penelitian ini, rata-rata tingkat pendidikan subjek penelitian adalah Sekolah Menengah Atas (SMA) ataupun yang sederajat seperti Sekolah Menengah Kejuruan (SMK) yaitu

65,63%. Hasil ini sedikit berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya di Malang yang mendapatkan rata-rata tingkat pendidikan adalah Sekolah Dasar (Rahayu *et al.*, 2016). Di Indonesia, jenjang pendidikan formal dibagi menjadi pendidikan dasar, menengah, dan tinggi. Tingkat pendidikan yang mencapai SMA atau yang sederajat seperti pada subjek penelitian ini termasuk ke dalam jenjang pendidikan menengah (Kemendikbud, 2016). Studi multidisiplin di berbagai negara menunjukkan bahwa sebagian besar pasien PPOK (sekitar 42-66%) menempuh tingkat pendidikan hanya sampai tingkat pendidikan dasar (Pandolfi *et al.*, 2015 ; Karnevisto *et al.*, 2011). Subjek penelitian mayoritas merupakan pensiunan PNS (53,3%) yang diikuti dengan wiraswastawan (18,75%) dengan jenis pekerjaan seperti usaha bengkel, sopir, dan pedagang keliling yang sering terpapar dengan polusi udara dari kendaraan bermotor. Hasil penelitian dua tahun berturut-turut sebelumnya di Malang juga mendapatkan mayoritas pasien PPOK merupakan pensiunan PNS (Transiska *et al.*, 2015 ; Rahayu *et al.*, 2016). Hal ini terkait dengan adanya asuransi kesehatan untuk PNS hingga masa pensiun, sehingga memudahkan mereka untuk mendapatkan pelayanan kesehatan.

Asap rokok, polusi udara dan tempat kerja, serta infeksi saluran nafas bawah berulang merupakan material paparan yang menjadi faktor risiko terjadinya PPOK, namun asap rokok baik pada perokok aktif maupun perokok pasif merupakan faktor kausatif utama dalam terjadinya PPOK, terutama di negara berkembang termasuk Indonesia (Suradi, 2007 ; Marsh *et al.*, 2006).

Seluruh subjek dalam penelitian ini memiliki riwayat merokok dalam berbagai derajat baik yang diukur menurut indeks Brinkmann maupun *pack year*, dengan mayoritas termasuk dalam perokok berat yang diukur berdasarkan indeks

Brinkmann. Sejak tahun 1980 hingga saat ini, sebagian besar negara di Asia Tenggara tidak mengalami penurunan prevalensi merokok. Bahkan Indonesia menjadi negara ketiga dengan jumlah perokok terbesar di dunia setelah Cina dan India dengan jumlah perokok mencapai 50 juta penduduk per harinya. Di negara berkembang terutama pada masyarakat berpenghasilan menengah ke bawah, anggaran belanja untuk rokok mencapai lebih dari 65% dari total anggaran belanja rumah tangga (The Tobacco Atlas, 2015). Angka ini sangat fantastis karena melebihi anggaran belanja untuk kebutuhan makanan dan pendidikan. Data Survei Kesehatan Nasional tahun 2011 menunjukkan bahwa pengeluaran untuk rokok di rumah tangga termiskin jauh lebih tinggi dibandingkan pengeluaran penting lain, yaitu 5 kali lebih banyak dari pengeluaran untuk telur dan susu, 6 kali lebih besar dari biaya pendidikan dan kesehatan, serta 9 kali lebih banyak dari pengeluaran untuk daging (Kemenkes RI, 2013).

Mayoritas subjek penelitian merupakan pasien PPOK yang berada pada populasi D dengan derajat hambatan aliran udara paling banyak sesuai dengan GOLD II. Beratnya gejala PPOK berdasarkan skor CAT dan mMRC yang turut menentukan populasi pasien tergantung dari tingkat kerusakan paru yang terkait dengan kebiasaan merokok. Terdapat hubungan antara derajat merokok dengan derajat PPOK, di mana perokok derajat sedang dan berat berisiko 8 kali lebih tinggi untuk menderita PPOK dengan derajat keparahan penyakit yang lebih berat dibandingkan perokok ringan (Nugraha, 2009). Kebiasaan merokok dan jumlah rokok per hari berhubungan dengan penurunan beberapa parameter fungsi paru seperti FVC dan FEF_{25-75} . Bila dibandingkan antara perokok dan bukan perokok, didapatkan adanya perbedaan signifikan pada FVC, namun tidak demikian dengan FEV1. Hal ini diduga karena rokok menurunkan kekuatan otot

pernapasan sehingga terjadi penurunan volume dan kapasitas paru yang pada akhirnya berpengaruh pada FVC (Tantisuwat and Thaveeratitham, 2014).

Secara antropometri, rata-rata subjek penelitian memiliki IMT normal meskipun jumlah subjek yang memiliki IMT termasuk dalam kategori *underweight* juga cukup banyak, yaitu sekitar 40,63%. Penelitian di Malang menunjukkan bahwa pasien PPOK dengan derajat yang lebih berat cenderung memiliki IMT yang lebih rendah (Wijaya *et al.*, 2012). Sementara penelitian di Afrika menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi bermakna antara IMT dengan gejala PPOK, skor CAT, dan frekuensi eksaserbasi yang semuanya merupakan penentu populasi PPOK, serta tidak berhubungan juga dengan derajat obstruksi menurut GOLD (Koniski *et al.*, 2015). Dalam penelitian ini terlihat bahwa meskipun mayoritas subjek penelitian berada pada populasi D, tetapi rata-rata IMT masih berada dalam kategori *normoweight*. IMT dikatakan memiliki hubungan yang bermakna secara statistik dengan fungsi paru pada pasien PPOK yang diukur melalui parameter FEV₁ dan DLCO. Pasien dengan IMT yang lebih rendah cenderung mengalami penurunan fungsi paru yang lebih signifikan. Selain itu, IMT juga terkait dengan komorbiditas pada pasien PPOK. Pasien *normoweight* umumnya memiliki komorbid berupa hipertensi. Sementara pasien *underweight* dan *overweight* cenderung memiliki komorbid penyakit jantung koroner dan diabetes melitus (Divo *et al.*, 2014). Subjek dalam penelitian ini rata-rata tidak memiliki komorbid penyakit metabolik lainnya, dan hanya 2 subjek penelitian yang memiliki komorbid yaitu hipertensi.

Meskipun memiliki IMT yang normal, seluruh subjek penelitian ini mengalami penurunan massa tubuh yang terlihat dari *fat free mass* (FFM) yang seluruhnya < 16. Sekitar 60-80% massa otot terdiri dari FFM sehingga

penurunan massa tubuh akan lebih baik bila diukur dengan FFM karena massa tubuh sudah dapat terjadi penurunan meskipun berat badan terlihat tetap (Wouters, 2002). Teori ini sesuai dengan kondisi subjek penelitian yang mayoritas IMT-nya adalah *normoweight* dan mungkin tidak mengalami penurunan berat badan, justru seluruhnya telah mengalami penurunan massa otot. Sekitar 50% pasien dengan PPOK derajat ringan sampai berat yang mengalami penurunan berat badan, yang berkaitan dengan *muscle wasting* dan deplesi jaringan lemak (Schols, 2015). Rokok kembali memegang peranan dalam terjadinya penurunan massa otot rangka. Paparan asap rokok selama 8 minggu terbukti dapat meningkatkan komponen regulator proteolisis serta merusak miosin dan menurunkan kontraktilitas otot. Secara molekular, asap rokok yang berada dalam sirkulasi dapat menurunkan transpor oksigen dan merusak fungsi mitokondria otot sehingga menurunkan resistensi otot terhadap terjadinya kelelahan otot. Hal ini terjadi pada seluruh perokok, baik yang menderita PPOK maupun yang asimtomatis (Degens *et al.*, 2014).

6.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap IMT dan FFMI

Gangguan muskuloskeletal seperti *muscle wasting* yang terjadi pada pasien dengan penyakit kronis termasuk PPOK dapat mengakibatkan peningkatan mortalitas dan morbiditas (Florian, 2009). Kurangnya nutrisi dapat memperberat kondisi *muscle wasting* pada pasien PPOK dan mempengaruhi kualitas hidup, kemampuan latihan, risiko eksaserbasi, serta prognosis. Terapi PPOK komprehensif dengan melibatkan intervensi terhadap pola makan merupakan salah satu manajemen yang cukup penting dalam rangka perbaikan

nutrisi pasien PPOK. Pola makan yang disarankan untuk pasien PPOK adalah tinggi protein dan lemak namun rendah karbohidrat untuk memberikan kalori yang cukup, namun membatasi produksi karbondioksida dari metabolisme karbohidrat (Barnes, 2014). Pemberian berbagai terapi nutrisi sebagai manajemen komprehensif terhadap PPOK telah dilakukan melalui pemberian diet tinggi kalori, buah dan sayur-sayuran, serta berbagai nutrisi seperti vitamin, asam amino, dan asam lemak tak jenuh. Intervensi nutrisi tersebut terbukti tidak hanya dapat memperbaiki status nutrisi pasien yang dinilai berdasarkan IMT dan FFMI, tetapi juga menghambat progresivitas penyakit, mencegah eksaserbasi, serta menekan proses inflamasi. Tetapi studi meta analisis yang dilakukan lebih lanjut menunjukkan bahwa masing-masing terapi nutrisi yang diberikan memberikan pengaruh perbaikan terhadap marker yang berbeda (Itoh *et al.*, 2013).

Pada penelitian ini, rata-rata IMT dari subjek penelitian mengalami peningkatan setelah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* selama 12 minggu dari $20,41 \pm 3,57$ menjadi $21,11 \pm 3,91$ ($p=0,125$). Jumlah subjek yang mengalami malnutrisi, yakni memiliki IMT kategori *underweight* mengalami penurunan dari 13 orang (40,63%) menjadi hanya 4 orang (12,5%), sementara jumlah subjek dengan IMT *normoweight* dan *overweight* mengalami peningkatan.

Penelitian yang dilakukan oleh Kumar pada tahun 2014 menunjukkan bahwa pemberian suplementasi nutrisi komersial yang mengandung karbohidrat, lemak, protein, serat, vitamin, dan mineral dengan total energi 500 kkal selama 3 minggu pada pasien PPOK stabil dapat meningkatkan IMT secara signifikan. Demikian pula pasien yang tambahan terapi nutrisi berupa diet tinggi protein dengan 20% karbohidrat selama 6 minggu juga menunjukkan peningkatan IMT yang



signifikan. Peningkatan IMT ini tidak ditemukan pada pasien PPOK stabil yang hanya mengonsumsi makanan seperti biasa tanpa intervensi terapi nutrisi apapun (Kumar *et al.*, 2014). Hal ini menunjukkan terapi nutrisi dalam bentuk apapun yang diberikan pada pasien PPOK bermanfaat dalam meningkatkan IMT yang lebih lanjut akan menurunkan mortalitas, mengingat adanya hubungan antara IMT yang rendah dengan mortalitas akibat penyakit pernapasan (Schols, 2014).

Pasien PPOK dengan sarkopenia, yaitu hilangnya massa otot baik akibat ketidakmampuan dalam membentuk sel otot baru maupun atrofi dari serabut otot, memiliki proporsi FFM yang lebih rendah dibandingkan pasien PPOK tanpa sarkopenia dan orang sehat meskipun mungkin memiliki massa lemak yang sama. Hal ini semakin menekankan pentingnya mengukur massa otot bukan dengan Indeks Massa Tubuh, melainkan dengan komponen bebas lemak yaitu *Fat Free Mass*. Sarkopenia ini berjalan 30% lebih progresif pada pasien PPOK usia lanjut karena adanya proses *skeletal muscle loss* tambahan akibat proses penuaan (Hsieh, 2015). Pada penelitian ini rata-rata FFMI yang pada awalnya $11,86 \pm 2,04$ mengalami peningkatan menjadi $12,25 \pm 2,27$ setelah mendapatkan ekstrak *Ophioccephalus striatus* selama 12 minggu ($p=0,186$).

Sebuah studi meta analisis dari 17 penelitian menunjukkan pemberian suplementasi nutrisi dapat meningkatkan FFMI, memperbaiki fungsi pernapasan, kekuatan otot, kapasitas latihan, dan kualitas hidup pada pasien PPOK terutama yang mengalami malnutrisi (Ferreira *et al.*, 2012). Peningkatan FFMI yang tidak signifikan ini sedikit berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Sugawara di Jepang pada tahun 2010 yang mengkombinasikan pemberian suplementasi nutrisi dengan latihan fisik *low impact* selama 12 minggu. Subjek

yang mendapatkan suplementasi nutrisi dan latihan fisik mengalami peningkatan FFMI yang signifikan dibandingkan dengan pasien kontrol yang tidak mendapatkan intervensi nutrisi maupun latihan dengan $p=0,015$ (Sugawara *et al.*, 2010). Hal ini dapat terjadi karena perbedaan intervensi yang dilakukan.

Perubahan antropometri tidak hanya dipengaruhi oleh status nutrisi seseorang, tetapi juga oleh latihan fisik yang dilakukan. Latihan fisik diyakini mampu menginduksi respon anabolik pada pasien sehingga meningkatkan massa otot yang diukur dengan FFMI dan lebih lanjut memperbaiki status fungsional pasien (Franssen *et al.*, 2004). Pada pasien yang telah mengalami deplesi komposisi massa tubuh, kombinasi terapi nutrisi dan latihan fisik lebih disarankan dibandingkan pemberian intervensi tersebut secara terpisah. Pasien PPOK dengan *muscle wasting* yang hanya mendapatkan latihan fisik tanpa adanya suplementasi nutrisi juga tidak menunjukkan perbaikan FFMI yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa perbaikan FFMI pada pasien dengan deplesi komposisi tubuh membutuhkan manajemen yang lebih komprehensif (Emtner *et al.*, 2015).

6.3 Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Kadar TNF- α dan TGF- β 1

Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) merupakan salah satu dari sitokin inflamasi katabolik utama. Peningkatan kadar TNF- α plasma dan reseptor TNF yang solubel ditemukan pada pasien PPOK, khususnya yang mengalami penurunan berat badan (Wouters, 2002). TNF- α turut berperan dalam *muscle wasting* dengan melemahkan sinyal jalur Akt yang berperan dalam proses sintesis protein sehingga menekan proses tersebut dan mengaktifasi jalur

ubiquitin-proteasom yang mengakibatkan degradasi protein otot (Wust and Degens, 2007). Pemberian suplementasi nutrisi yang dikombinasi dengan latihan fisik *low impact* terbukti dapat menurunkan kadar TNF- α secara signifikan seperti yang dilaporkan oleh Sugawara pada tahun 2010 di mana terdapat penurunan kadar sitokin inflamasi TNF- α , IL-6, dan IL-8 setelah terapi nutrisi dan latihan fisik selama 12 minggu (Sugawara *et al.*, 2010). Pada penelitian ini juga didapatkan adanya penurunan kadar TNF- α tetapi tidak signifikan ($p=0,681$). Kurang signifikannya penurunan ini dapat terjadi karena intervensi yang diberikan hanyalah suplementasi nutrisi yang tidak disertai dengan latihan fisik. Selain itu, pada pasien yang mengalami kondisi *pulmonary cachexia*, respon terhadap suplementasi nutrisi dikatakan lebih rendah karena terkait dengan beratnya derajat inflamasi yang telah terjadi sebelumnya (Ferreira, 2003). Namun hasil penelitian ini serupa dengan hasil penelitian oleh Broekhuizen pada tahun 2005 yang tidak menemukan adanya perbaikan kadar sitokin inflamasi TNF- α dan IL-6 setelah pemberian suplementasi *Polyunsaturated Amino Acid* (PUFA) selama 8 minggu (Broekhuizen *et al.*, 2005).

Jenis suplementasi nutrisi, dosis, dan lamanya pemberian juga dapat mempengaruhi hasil penelitian. Meskipun tidak disertai dengan latihan fisik, pemberian PUFA omega-3 yang banyak ditemukan dalam minyak ikan selama 2 tahun terbukti dapat menurunkan kadar berbagai sitokin inflamasi seperti TNF- α , LT-4, dan IL-8 (Donesky, 2012). Sebuah studi membuktikan bahwa pemberian suplementasi ekstrak minyak ikan dapat menekan produksi dari TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan berbagai faktor pertumbuhan yang distimulasi oleh endotoksin dan diproduksi oleh sel mononuklear. Namun studi lain menunjukkan bahwa pemberian PUFA omega-3 dengan komposisi *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan

docosahexaenoic acid (DHA) yang kurang dari 2 gram per hari tidak memberikan perubahan terhadap produksi sitokin. Selain dosis, kualitas minyak ikan dengan kandungan EPA dan DHA yang berbeda diduga berperan dalam perbedaan hasil penelitian tersebut. Selain itu, faktor polimorfisme pada subjek penelitian turut menentukan hasil, karena efek suplementasi minyak ikan terhadap produksi sitokin tergantung dari polimorfisme gen TNF- α -308 dan TNF- β +252 (Calder, 2010). Meskipun sesama ras Asia, *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) alel TNF- α -308 ditemukan pada pasien PPOK di Taiwan, tetapi tidak pada pasien PPOK di Thailand. Hal ini mengindikasikan adanya perbedaan ras pada populasi Asia yang mempengaruhi polimorfisme promotor gen TNF- α yang berperan penting dalam produksi sitokin inflamasi dan perkembangan penyakit PPOK beserta komorbidnya (Mukhopadhyay *et al.*, 2006).

Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) berperan dalam terjadinya fibrosis dengan menginduksi deposisi protein matriks ekstraselular seperti kolagen dan fibronektin, serta memperantarai inflamasi di beberapa jaringan termasuk paru dan otot. Terjadinya fibrosis yang cukup berat di berbagai jaringan tubuh menyebabkan efek sistemik berupa kakeksia dan atrofi otot (Mak *et al.*, 2009; Mendias *et al.*, 2012). Selain itu, TGF- β 1 juga menyebabkan terjadinya apoptosis pada sel satelit otot sehingga menghambat proliferasi dan regenerasi (Zhu, 2014). Pemberian diet tinggi protein dalam bentuk susu kedelai terbukti meningkatkan sintesis protein dan menekan pemecahan protein secara signifikan. Secara khusus pada pasien PPOK, peningkatan sintesis protein lebih tinggi apabila pemberian susu kedelai disertai suplementasi nutrisi asam amino rantai cabang dibandingkan bila hanya diberikan susu kedelai saja. Pemberian suplementasi nutrisi ini mempengaruhi metabolisme protein pada kompartemen

otot perifer dan dapat menghambat proses hilangnya massa otot rangka yang terjadi pada pasien PPOK (Engelen *et al.*, 2007).

Pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* yang kaya akan protein, omega 3, dan berbagai asam amino pada penelitian ini terbukti dapat menurunkan kadar TGF- β 1 secara signifikan ($p=0,000$). Penelitian serupa mengenai pengaruh suplementasi nutrisi terhadap kadar TGF- β 1 pada pasien PPOK belum banyak dilakukan. Tetapi penelitian yang dilakukan terhadap pasien dengan penyakit kronis tipe fibrosis seperti sirosis hepatis menunjukkan hasil yang serupa. Pemberian suplementasi nutrisi berupa asam amino rantai cabang (leusin, isoleusin, dan valin) dapat memperbaiki kondisi fibrosis pada hepar, di mana area fibrosis didapatkan lebih rendah dibandingkan pada pasien yang hanya menerima asupan suplementasi dari protein kasein. Lebih lanjut, asam amino rantai cabang ini diketahui menekan sistem regulasi ekspresi mRNA TGF- β 1 yang turut berperan dalam proses fibrosis (Cha *et al.*, 2013). Pemberian ekstrak minyak ikan selama 4 bulan menurunkan kadar sitokin inflamasi seperti TNF- α , TGF- β 1, IL-1 β , IL-6, dan IL-8, serta menghambat sekresi protein pro fibrosis TGF- β 1 dan MMP-9 dari monosit. Lebih lanjut, pemberian ekstrak minyak ikan yang kaya akan omega 3 ini menghambat transformasi sel epitel menjadi miofibroblas yang prosesnya diinduksi oleh TGF- β 1 (Clerigues *et al.*, 2014).

6.4 Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap

Skor CAT

Berbagai manifestasi paru dan sistemik yang terjadi pada PPOK dapat mengakibatkan keterbatasan aktivitas sehari-hari dan menurunkan status fungsional serta kualitas hidup pasien, sehingga perlu dilakukan pengukuran

terhadap status kesehatan pasien PPOK. Terkait dengan hal tersebut, berbagai instrumen digunakan untuk dapat menentukan kualitas hidup pasien PPOK yang terkait dengan kesehatan. *COPD Assessment Test* (CAT) merupakan kuesioner yang banyak digunakan dalam praktek klinis sehari-hari karena singkat dan mudah digunakan, serta cukup menggambarkan kondisi pasien secara komprehensif. Penelitian menunjukkan bahwa skor CAT dapat merefleksikan status kesehatan pasien PPOK karena memiliki korelasi dengan jarak yang berhasil ditempuh pada pemeriksaan *6-minutes walking test* serta berkorelasi dengan skala menurut *London Chest Activity Daily Living* (Gulart, 2017). Pada penelitian ini, didapatkan adanya perbaikan kualitas hidup yang signifikan ($p=0,000$) pada pasien PPOK stabil setelah pemberian suplementasi nutrisi selama 12 minggu yang dinilai berdasarkan perbaikan rata-rata skor CAT.

Pemberian terapi nutrisi baik dalam bentuk diet tinggi protein maupun dengan penambahan suplementasi nutrisi, terbukti dapat meningkatkan kualitas hidup pasien PPOK secara signifikan dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan terapi nutrisi. Kualitas hidup dalam hal ini diukur dengan menggunakan *Seattle Obstructive Lung Disease Questionnaire* (SOLDQ) yang meliputi pengukuran terhadap 4 dimensi terkait kesehatan, yaitu fungsi fisik, emosional, kepuasan terhadap terapi, serta kemampuan menerima dan mentoleransi situasi (*coping skills*) (Kumar *et al.*, 2014). Studi meta-analisis juga menunjukkan bahwa suplementasi nutrisi dapat memperbaiki kualitas hidup pasien karena dapat meningkatkan berat badan dan *fat free mass*, serta memperbaiki hasil *6-minutes walking test* pada pasien PPOK stabil yang mengalami malnutrisi. Perbaikan kualitas hidup ini terlihat dari kemampuan

pasien untuk dapat menjalani aktivitasnya sehari-hari, kekuatan otot, serta kemampuan kognitifnya (Hsieh *et al.*, 2016).

6.5 Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Kapasitas Difusi Paru

Ketidakseimbangan metabolisme protein, stres oksidatif, proses inflamasi turut berperan dalam terjadinya *muscle wasting* yang lebih lanjut mempengaruhi struktur dan fungsi dari otot. Pada pasien PPOK, *muscle wasting* tidak hanya terjadi di otot rangka, tetapi juga di otot pernapasan, sehingga mempengaruhi proses respirasi dan fungsi paru (Gea *et al.*, 2013). Penurunan massa tubuh berhubungan erat dengan fungsi paru, penurunan kekuatan otot pernafasan, serta kapasitas difusi paru (Jagoe and Engelen, 2003). Pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* selama 3 bulan yang dilakukan pada penelitian ini tidak memperbaiki kapasitas difusi paru terhadap karbonmonoksida (DLCO) secara signifikan. Hasil ini serupa dengan penelitian oleh Thomashow *et al* pada tahun 2014 yang memberikan suplementasi nutrisi PUFA omega-3 dalam bentuk ekstrak minyak ikan selama 6 bulan. Suplementasi nutrisi tersebut juga tidak terbukti memperbaiki fungsi paru, baik yang diukur dengan FEV1 maupun kapasitas difusi paru (Thomashow *et al.*, 2014). Hal ini diduga karena kelainan fungsi paru, terutama hambatan aliran udara yang terjadi pada PPOK bersifat ireversibel sehingga terapi yang diberikan bukanlah untuk memperbaiki fungsi paru, tetapi untuk memperlambat progresivitasnya (Ferreira, 2003 ; Hsieh *et al.*, 2016). Penelitian yang menggunakan kapasitas difusi sebagai parameter fungsi paru masih belum banyak dilakukan karena kapasitas difusi bukan merupakan

suatu pemeriksaan yang rutin dilakukan pada pasien PPOK seperti spirometri, sehingga tidak semua fasilitas kesehatan memiliki alat pemeriksaan tersebut.

Komposisi asupan nutrisi sehari-hari tanpa adanya pemberian suplementasi nutrisi apapun juga berpengaruh terhadap fungsi paru yang diukur dengan parameter spirometri biasa. Penelitian oleh Kan pada tahun 2008 dan Yazdanpanah pada tahun 2010 menggunakan *Food Frequency Questionnaire* (FFQ) untuk mendata jenis dan jumlah makanan yang dikonsumsi oleh pasien PPOK. Kedua hasil penelitian itu menunjukkan bahwa pasien PPOK dengan pola diet tinggi kalori tinggi protein memiliki nilai FVC dan VC yang lebih baik, serta tingginya asupan protein memiliki korelasi positif yang signifikan dengan parameter fungsi paru tersebut (Yazdanpanah *et al.*, 2010). Selain itu, pasien dengan pola makan tinggi serat juga memiliki nilai FEV₁, FVC, serta rasio FEV₁/FVC yang lebih baik dibandingkan pasien dengan diet rendah serat. Jenis bahan makanan sebagai sumber serat turut menentukan hasil pemeriksaan fungsi paru, karena serat yang berasal dari sereal dan buah lebih memiliki pengaruh terhadap fungsi paru dibandingkan serat yang berasal dari sayur-sayuran. Hal ini diduga karena buah lebih banyak mengandung vitamin yang bersifat anti oksidan seperti vitamin C, vitamin E, dan β -karoten (Kan *et al.*, 2008).

6.6 Korelasi Antara Status Antropometri, Kadar Sitokin, Kapasitas Difusi Paru, dan Kualitas Hidup

Dari seluruh uji korelasi yang dilakukan, maka tidak didapatkan adanya korelasi yang bermakna antar variabel yang diperiksa. Hal ini dapat terjadi karena begitu banyak jalur yang berperan dalam terjadinya *muscle wasting*, jadi

TNF- α dan TGF- β 1 bukanlah satu-satunya sitokin yang berperan baik dalam patogenesis PPOK itu sendiri maupun dalam terjadinya *muscle wasting*. Sitokin lain yang turut berperan antara lain adalah IL-1 β , IL-6, IL-8, dan IL-17 sehingga tidak mungkin melihat korelasi hanya dari 1 sitokin saja (Barnes, 2008 ; Chung, 2005 ; Yang *et al.*, 2012).

6.7 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang dapat menimbulkan bias, antara lain :

1. Seluruh subjek dalam penelitian ini berjenis kelamin laki-laki, sehingga tidak dapat menggambarkan kondisi pasien PPOK dengan komorbid *muscle wasting* pada perempuan.
2. Intervensi yang diberikan hanya berupa pemberian suplementasi nutrisi tanpa disertai rehabilitasi medik dalam bentuk latihan fisik. Selain itu, tidak ada kontrol terhadap aktivitas fisik sehari-hari yang dilakukan oleh subjek penelitian.
3. Pemeriksaan kapasitas difusi paru merupakan pemeriksaan yang bersifat baru untuk pasien dengan manuver yang cukup sulit untuk dilakukan. Sehingga manuver yang dilakukan seringkali tidak sesuai, terlebih dengan kondisi pasien yang rata-rata usia lanjut dengan derajat PPOK yang cukup berat.

BAB VII PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Dari penelitian ini, maka dapat diambil kesimpulan :

1. Terdapat penurunan kadar TNF- α yang tidak signifikan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
2. Terdapat penurunan kadar TGF- β 1 yang signifikan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
3. Terdapat peningkatan kapasitas difusi paru yang tidak signifikan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
4. Terdapat peningkatan kualitas hidup yang ditandai dengan penurunan skor *COPD Assessment Test* (CAT) secara signifikan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
5. Tidak terdapat korelasi antara kadar TNF- α dan TGF- β 1 dengan kapasitas difusi paru baik sebelum maupun sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*. Tidak terdapat korelasi antara kapasitas difusi paru dengan FFMI baik sebelum maupun sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.

6. Tidak terdapat korelasi antara kadar TNF- α dan TGF- β 1 dengan FFMI baik sebelum maupun sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.

7. Tidak terdapat korelasi antara kadar TNF- α dan TGF- β 1 serta kapasitas difusi paru dengan kualitas hidup berdasarkan skor CAT baik sebelum maupun sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.

7.2 Saran

Saran yang dapat diberikan sehubungan dengan pengembangan lebih lanjut terhadap penelitian ini adalah :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan intervensi berupa kombinasi pemberian suplementasi nutrisi dengan rehabilitasi medik berupa latihan fisik.
2. Perlu dilakukan penelitian terhadap pasien PPOK yang memiliki komorbid *muscle wasting* pada populasi perempuan, sehingga dapat memberikan gambaran kondisi seluruh pasien PPOK, tidak hanya dari jenis kelamin tertentu.
3. Suplementasi nutrisi oral dalam bentuk ekstrak *Ophiocephalus striatus* perlu diberikan pada pasien PPOK dengan komorbid *muscle wasting* sebagai salah satu bentuk penatalaksanaan komprehensif untuk meningkatkan kualitas hidup pasien PPOK.

**Daftar Pustaka**

Amri K, Sihombing T. 2008. Mengenal dan Mengendalikan Predator Benih Ikan. PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, p.44-45.

Baccioglu A, Gulbay BE, Acican T. 2014. Body Composition in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Comparison with Malnutrition in Healthy Smokers. *The Eurasian Journal of Medicine*. Vol 46: 169-175.

Barnes PJ, Celli BR. 2009. Systemic Manifestations and Comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. Vol 33: 1165-1185.

Barnes PJ. 2008. The Cytokine Network in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Journal of Clinical Investigation*. Vol 118(11): 3546-3556.

Barnes PJ. 2014. Nutritional Effects in COPD. *Clinics in Chest Medicine: Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. National Heart and Lung Institute, London, p.152-168

Boer WJ, Schadewijk A, Sont JK, Sharma HS, Stolk J, Hiemstra P et al. 1998. Transforming Growth Factor β 1 and Recruitment of Macrophages and Mast Cells in Airways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 158: 1951-1957.

Boyer L, Chouaid C, Marcos E, Margarit L, Frih L, Covali-Noroc A. 2013. Gender Differences in Premature Aging Related to Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 187:A5555.

Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, Shale DJ, Cretzberg EC, Wouters EF et al. 2005. Pulmonary Cachexia, Systemic Inflammatory Profile, and The Interleukin 1 β -511 Single Nucleotide Polymorphism. *Am J Clin Nutr*. Vol 82: 1059-1064.

Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Scheepers CAPM, Schols AMWJ. 2005. Polyunsaturated Fatty Acids Improve Exercise Capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*. Vol 60: 376-382.

Calder PC. 2010. Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes. *Nutrients*. Vol 2: 355-374.

Campbell JD, McDonough JE, Zeskind JE, Hackett TL, Pechkovsky DV, Brandsma CA et al. 2012. A Gene Expression Signature of Emphysema Related Lung Destruction and Its Reversal by The Tripeptide GHK. *Genome Medicine*. Vol 4(67): 1-16.

Cao C, Wang R, Wang J, Bunihoo H, Xu Y, Xiong W. 2012. Body Mass Index and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. *PlosOne*. Vol 7(8): 1-8.

Cha JH, Bae SH, Kim HL, Park NR, Choies ES, Jung ES et al. 2013. Branched-chain Amino Acids Ameliorate Fibrosis and Suppress Tumor Growth in a Rat Model of Hepatocellular Carcinoma with Liver Cirrhosis. *PlosOne*. Vol 8: 1-9.

Chung KF. 2001. Cytokines in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir J*. Vol 18 Suppl 34: 50s-59s.

Chung KF. 2005. The Role of Airway Smooth Muscle in The Pathogenesis of Airway Wall Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*. Vol 2: 347-354.

Clerigues AP, Bonmati EM, Milara J, Almudever P, Cortijo J. 2014. Anti-Inflammatory and Anti-Fibrotic Profile of Fish Oil Emulsions Used in Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease. *PlosOne*. Vol 9(12): 1-25.

Cockburn T, Johnson J, Anthony R. 2010. Nutritional Management of COPD. Clinical Subcommittee of The Chronic Disease Network and Access Program of Prince Albert Grand Council, Australia, p.1-10.

Debigare R, Cote CH, Maltais F. 2001. Peripheral Muscle Wasting in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 164: 1712-1717.

Degens H, Ramirez GG, Hees HWH. 2014. Smoking-induced Skeletal Muscle Dysfunction from Evidence to Mechanisms. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol 191(6): 620-625.

Dewar M, Curry W. 2006. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnostic Considerations. *American Family Physician*. Vol 73(4): 671-676.

Dilektasli G, Ulubay G, Bayraktar N, Eminsoy I, Eyuboglu O. 2009. The Effect of Cachexia and Related Components on Pulmonary Functions in Patients with COPD. *Tuberk Toraks*. Vol 57(3): 298-305.

Divo MJ, Cabrera C, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, dr-Torres JP et al. 2014. Comorbidity Distribution, Clinical Expression and Survival in COPD Patients with Different Body Mass Index. *Journal of The COPD Foundation*. Vol 1(2): 1-10.

Donesky DM. 2012. Integrative Therapies for People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In Chlan L, Hertz MI. *Integrative Therapies in Lung Health and Sleep*. Humana Press, London, p.289-291.



Emtner M, Hallin R, Arnardottir RH, Janson C. 2015. Effect of Physical Training on Fat-free Mass in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Upsala Journal of Medical Sciences*. Vol 120: 52-58.

Engelen MPKJ, Rutten EPA, Castro CLN, Wouters EFM, Schols AMWJ, Deutz NEP. 2007. Supplementation of Soy Protein with Branched-chain Amino Acids Alters Protein Metabolism in Healthy Elderly and Even More in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol 85: 431-439.

Ezzel L, Jensen GL. 2007. Malnutrition in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Clin Nutr*. Vol 72: 1415-1416.

Fanzani A, Conraads VM, Penna F, Martinet W. 2012. Molecular and Cellular Mechanisms of Skeletal Muscle Atrophy: An Update. *Journal of Cachexia, Sarcopenia, and Muscle*. Vol 12(7): 4-6.

Fernandes AC, Bezerra OMDPA. 2006. Nutrition Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Related Nutritional Complications. *J Bras Pneumol*. Vol 32(5): 461-471.

Ferrarotti I, Zorzetto M, Beccaria M, Gile LS, Porta R, Ambrosino N et al. 2003. Tumour Necrosis Factor Family Genes in A Phenotype of COPD Associated with Emphysema. *European Respiratory Journal*. Vol 21: 444-449.

Ferreira IM. 2003. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Malnutrition: Why Are We Not Winning This Battle. *J Pneumol*. Vol 29(2): 107-115.

Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. 2012. Nutritional Supplementation for Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Cochrane Collaboration*, p.80-85.

Florian IS. 2009. Nutrition and COPD-Dietary Considerations for Better Breathing. *Today's Dietitian*. Vol 11(2): 54.

Franssen FME, Broekhuizen R, Janssen PP, Wouters EFM, Schols AMWJ. 2004. Effects of Whole-Body Exercise Training on Body Composition and Functional Capacity in Normal-Weight Patients with COPD. *CHEST*. Vol 125(6): 2021-2028.

Gea J, Agusti A, Roca J. 2013. Pathophysiology of Muscle Dysfunction in COPD. *J Appl Physiol*. Vol 114: 1222-1234.

GlaxoSmithKline Group Companies. 2012. Bagaimana Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) Anda? Lakukan Uji Penilaian PPOK (CAT) Anda. Cited November 22nd 2015. Available from: http://www.catestonline.org/english/index_Bahasa.htm.



Global Initiative for Chronic Lung Disease (GOLD). 2015. Global Strategy for The Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *National Institutes of Health*, p.9-17.

Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlosser J, Wouters EFM. 2008. Increased Systemic Inflammation is A Risk Factor for COPD Exacerbations. *Chest*. Vol 133(2): 350-357.

Gulart AA, Munari AB, deQueiroz APA, Cani KC, Matte DL, Mayer AF. 2017. Does The COPD Assessment Test Reflect Functional Status in Patients with COPD. *Chronic Respiratory Disease*. Vol 14(1): 37-44.

Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Phlivan E et al. 2005. Factors Affecting Survival of Hospitalised Patients with COPD. *Eur Respir J*. Vol 26: 234-241.

Gupta B, Kant S, Mishra R, Verma S. 2010. Nutritional Status of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Admitted in Hospital with Acute Exacerbation. *J Clin Med Res*. Vol 2(2): 68-74.

Hersh CP, DeMeo DL, Silverman EK. 2008. National Emphysema Treatment Trial State of The Art. *Proceedings of The American Thoracic Society*. Vol 5: 486-493.

Hsieh MJ, Yang TM, Tsai YH. 2016. Nutritional Supplementation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of The Formosan Medical Association*. Vol 115: 595-601.

Indriani M, Ridwan A, Sidik D. 2015. Gambaran Karakteristik pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Umum Daerah Kota Makassar. Cited March 8th 2017. Available from : repository.unhas.ac.id.

Ito M, Hanaoka M, Droma Y, Hatayama O, Sato E, Katsuyama Y et al. 2008. The Association of Transforming Growth Factor Beta 1 Gene Polymorphisms with The Emphysema Phenotype of COPD in Japanese. *Inter Med*. Vol 47: 1387-1394.

Itoh M, Tsuji T, Nemoto J, Nakamura H, Aoshiba K. 2013. Undernutrition in Patients with COPD and Its Treatment. *Nutrients*. Vol 5: 1316-1327.

Jagoe RT, Engelen MPKJ. 2003. Muscle Wasting and Changes in Muscle Protein Metabolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir J*. Vol 22 Suppl 46: 52s-63s.

Kan H, Stevens J, Heiss G, Rose KM, London SJ. 2008. Dietary Fiber, Lung Function, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal of Epidemiology*. Vol 167(5): 570-578.



Kartaloglu Z, Kelimeler A. 2013. Socioeconomic Status and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. Vol 12(2): 1-10.

Kartikaningsih D, Djajalaksana S, Ridwan R, Rasyid HA. 2015. Meningkatkan Kadar Malondialdehid Serum setelah Dilakukan Rehabilitasi Paru Menurunkan Depresi serta Meningkatkan Kualitas Hidup Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik. *Jurnal Respirologi Indonesia*. Vol 35(4): 1-7.

Karnevisto M, Vasankari T, Laitinen T, Heliövaara M, Jousilahti P, Saarelainen S. 2011. Low Socioeconomic Status is Associated with Chronic Obstructive Airway Diseases. *Respiratory Medicine*. Vol 105: 1140-1146.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. Perilaku Merokok Masyarakat Indonesia Berdasarkan Riskesdas 2007 dan 2013. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Jakarta, p.3-5.

Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan. 2016. Indonesia Educational Statistics in Brief 2015/2016. Pusat Data dan Statistik Pendidikan dan Kebudayaan. Jakarta, p. 29-30.

Königshoff M, Kneidinger N, Eickelberg O. 2009. TGF- β Signalling in COPD: Deciphering Genetic and Cellular Susceptibilities for Future Therapeutic Regimens. *Swiss Med Wkly*. Vol 139(39-40): 554-563.

Koniski ML, Salhi H, Lahlou A, Rashid N, Hasnaoui AE. 2015. Distribution of Body Mass Index among Subjects with COPD in The Middle East and North Africa Region: Data from The BREATHE Study. *International Journal of COPD*. Vol 10: 1685-1694.

Kumar N, Raizada N, Daga MK, Mathur S. 2014. Nutritional Intervention in Stable COPD Patients and Its Effect on Anthropometry, Pulmonary Function, and Health-related Quality of Life (HRQL). *JIAACM*. Vol 15(2): 100-105.

Lim S, Lam, DC, Muttalif AR, Yunus F, Wongtim S et al. 2015. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in The Asia-Pacific Region: The EPIC Asia Population-based Survey. *Asia Pacific Family Medicine*. Vol 14(4): 1-11.

Lisa TG, Saad A, Suyanto. 2015. Profil Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) yang Dirawat Inap di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau Tahun 2013. *JOM FK*. Vol 1(2): 1-13.

Mak JCW, Chan-Yeung MMW, Ho SP, Chan KS, Choo K, Yee KS et al. 2009. Elevated Plasma TGF- β 1 Levels in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Medicine*. Vol 103: 1083-1089.

Marsh S, Aldington S, Shirtcliffe, Weatherall M, Beasley R. 2006. Smoking and COPD: What Really are The Risks. *European Respirology Journal*. Vol 28: 883-886.



Matera MG, Calzetta L, Cazzola M. 2010. TNF- α Inhibitors in Asthma and COPD: We Must Not Throw The Baby Out with The Bath Water. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. Vol 23(2): 1-29.

McCormack MC, Stoller JK, Hollingsworth H. 2015. Diffusing Capacity for Carbon Monoxide. Cited November 21st 2015. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/diffusing-capacity-for-carbon-monoxide>.

Mendias CL, Gumucio JP, Davis ME, Bromley CW, Davis CS, Brooks SV. 2012. Transforming Growth Factor-beta Induces Skeletal Muscle Atrophy and Fibrosis Through The Induction of Atrogin-1 and Scleraxis. *National Institutes of Health*. Vol 45(1): 55-59.

Ministry of Health Malaysia. 2009. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2nd Edition. CPG Secretariat, Malaysia, p.1-13.

Mohan BVM, Sen T, Ranganatha R. 2012. Systemic Manifestations of COPD. Supplement to JAPL. Vol 60: 44-47.

Mukhopadhyay S, Hoidal JR, Mukherjee TK. 2006. Role of TNF- α in Pulmonary Pathophysiology. *Respiratory Research*. Vol 7(125):1-9.

Mustafa A, Widodo MA, Kristianto Y. 2012. Albumin and Zinc Content of Snakehead Fish (*Channa striata*) Extract and Its Role in Health. *International Journal of Science and Technology*. Vol 1(2): 1-8.

Nugraha I. 2012. Hubungan Derajat Berat Merokok Berdasarkan Indeks Brinkman dengan Derajat Berat PPOK. *Journal Stikes PKU Muhammadiyah Surakarta*, p.1-6.

Oktorina Y, Jemadi, Rasmaliah. 2011. Karakteristik Penderita Penyakit Paru Obstruksi Kronik yang Dirawat Inap di Rumah Sakit Martha Friska Medan Tahun 2010-2011. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara Medan.

Oschner YN, Rabe KF. 2011. Systemic Manifestations of COPD. *Chest Journal*. Vol 139(1): 165-173.

Pandolfi P, Zanasi A, Musti MA, Stivanello E, Pisani L, Angelini S et al. 2015. Socioeconomic and Clinical Factors as Predictors of Disease Evolution and Acute Events in COPD Patients. *PlosOne*. Vol 10(8): 1-10.

Plata VP, Casanova C, Mullerova H, Torres JP, Corado H, Varo N et al. 2012. Inflammatory and Repair Serum Biomarker Pattern, Association to Clinical Outcomes in COPD. *Respiratory Research*. Vol 13(71): 1-8.

PT Royal Medicalink Pharmalab. 2015. Produk PT Royal Medicalink Pharmalab VipAlbumin. Cited March 15th 2016. Available from: <http://www.royal-medica.com/Produk/Vip1.html>.



Rabinovich RA, Vilaro J. 2010. Structural and Functional Changes of Peripheral Muscles in COPD Patients. *Curr Opin Pulm Med*. Vol 16(2): 123-133.

Rahayu SH, Astuti T, Setyawan UA. 2016. Kadar HDAC2 dan Nilai SGRQ-C pada Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Riwayat Merokok yang Mendapat Terapi Kombinasi Inhalasi *Long Acting Beta 2 Agonist* dan Kortikosteroid. Tugas akhir, Tidak diterbitkan. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, p.40-44.

Ramey FA, Gupta S, DiBonaventura M. 2012. Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Health Outcomes Among Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Phenotypes. *Global Health Outcomes*, Merck&Co, New York.

Regional COPD Working Group. 2003. COPD Prevalence in 12 Asia-Pacific Countries and Regions: Projections based on The COPD Prevalence Estimation Model. *Respirology*. Vol 8: 192-198

Schols AMWJ. 2014. Nutritional Advances in Patients with Respiratory Diseases. *Eur Respir Rev*. Vol 24: 17-22.

Schumann LL. Respiratory Function and Alterations in Gas Exchange In: Copstead LE, Banasik J. 2010. *Pathophysiology Fifth Edition*. Elsevier, Missouri, p.452-462.

Seo SH. 2014. Medical Nutrition Therapy based on Nutrition Intervention for Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Nutr Res*. Vol 3: 150-156.

Shin KC, Chung JH, Lee KH. 2007. Effects on TNF- α and Leptin on Weight Loss in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*. Vol 22(4): 249-255.

Soni R, Munish K, Singh KP, Singh S. 2012. Study of The Effect of Yoga Training on Diffusion Capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Controlled Trial. *Int J Yoga*. Vol 5(2): 123-127.

Stoll P, Wuertemberger U, Bratke K, Zingler C, Virchow JC, Lommatzsch M. 2012. Stage Dependent Association of BDNF and TGF- β 1 with Lung Function in Stable COPD. *Respiratory Research*. Vol 13(116): 1-10.

Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, Kiyokawa N, Watanabe T, Fujii S et al. 2010. Effects of Nutritional Supplementation Combined with Low-intensity Exercise in Malnourished Patients with COPD. *Respiratory Medicine*. Vol 104: 1883-1889.

Suradi. 2007. Pengaruh Rokok pada Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) Tinjauan Patogenesis, Klinis, dan Sosial. Pidato Pengukuhan Guru Besar Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, p.2-5.



Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, Ito K, Satoh M et al. 2001. Increased Expression of Transforming Growth Factor β 1 in Small Airway Epithelium from Tobacco Smokers and Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 163: 1476-1483.

Tanni SE, Pelegriano NR, Angeleli AY, Correa C, Godoy I. 2010. Smoking Status and Tumor Necrosis Factor Alpha Mediated Systemic Inflammation in COPD Patients. *Journal of Inflammation*. Vol 7(29): 1-7.

Tantisuwat A, Thaveeratitham P. 2014. Effects of Smoking on Chest Expansion, Lung Function, and Respiratory Muscle Strength of Youths. *Journal of Physical Therapy Science*. Vol 26(2): 167-170.

The Tobacco Atlas Fifth Edition. 2015. World Lung Foundation and American Cancer Society, United States of America, p. 10-21.

Thomashow MA, Yip NH, Parikh M, Burkart KM, Cascio CML, Shimbo D. 2014. Randomization to Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation and Endothelial Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The COD-Fish Pilot Randomized Controlled Trial. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. Vol 189: A6016.

Tim Kelompok Kerja PPOK. 2011. Penyakit Paru Obstruktif Kronik Diagnosis dan Penatalaksanaan. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Jakarta, p.19-25.

Transiska Y, Astuti T, Setyawan UA. 2015. Kadar 8-Isoprostan dan SGRQ-C pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik Populasi C dan D Riwayat Merokok dan Mendapat Terapi Kombinasi Inhalasi *Long Acting Beta-2 Agonist* dan Kortikosteroid. Tugas Akhir, Tidak diterbitkan. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, p. 40-42.

Tuder RM, Petrache I. 2012. Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Journal of Clinical Investigation*. Vol 122(8): 2749-2755.

Wijaya O, Djajalaksana S, Sartono TR, Maharani A. 2012. Peningkatan Persentase Makrofag dan Neutrofil pada Sputum Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Berhubungan dengan Tingginya Skor COPD Assessment Test (CAT). *Jurnal Respirologi Indonesia*. Vol 32: 240-249.

Wouters EFM. 2002. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systemic Effects of COPD. *Thorax*. Vol 57: 1067-1070.

Wust RC, Degens H. 2007. Factors Contributing to Muscle Wasting and Dysfunction in COPD Patients. *International Journal of COPD*. Vol 2(3): 289-300.

Yang YC, Zhang N, Crombruggen KV, Hu GH, Hong SL, Bachert C. 2012. Transforming Growth Factor Beta 1 in Inflammatory Airway Disease: A Key



for Understanding Inflammation and Remodeling. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Vol 67: 1193-1202.

Yazdanpanah L, Shidfar F, Moosavi AJ, Heidarnazhad H, Haghani H. 2010. Energy and Protein Intake and Its Relationship with Pulmonary Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. *Acta Medica Irania*. Vol 48(6): 374-379.

Yuarsa TA, Yunus F, Antariksa B. 2013. Korelasi Penilaian Kualitas Hidup dan Prognosis Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik dengan CAT, SGRQ dan BODE di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta. *Jurnal Respiraologi Indonesia*. Vol 33: 8-16.

Zaky DSE, Naiem M, Eid HA, Adawy ZR, Abd-Elraheem SE, Mohamed ZAZ. 2014. Circulating Surfactant Protein-D as A Biomarker of Severity in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. Vol 63: 533-559

Zhu X. 2014. The Function of TGF- β 1 in ICUAW and The Characterization of Sfrp2, a TGF- β 1 target, in Skeletal Muscle Atrophy. *Lebenswissenschaftliche Fakultät an der Humboldt-Universität zu Berlin*. P.23-26.



Lampiran 1

JADWAL KEGIATAN

No	Kegiatan	Bulan							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Pembuatan proposal								
2	Pengajuan dan persetujuan proposal								
3	Pelaksanaan penelitian								
4	Analisa data								
5	Pembuatan laporan penelitian								



Lampiran 2

PENJELASAN UNTUK MENGIKUTI PENELITIAN PENGANTAR INFORMED CONSENT

Pembukaan

Saya adalah dr. Vitri Iriani, peserta program pendidikan dokter spesialis I Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi dengan ini meminta Bapak/Ibu untuk berpartisipasi dengan sukarela dalam penelitian yang berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* (ikan gabus) terhadap Kadar TNF- α dan TGF- β 1 serta Kapasitas Difusi Paru dan Kualitas Hidup pada Pasien PPOK Stabil yang Mengalami *Muscle Wasting*”. Saya akan memberikan informasi mengenai penelitian ini, dan Bapak/Ibu dapat berkonsultasi dengan anggota keluarga lain untuk memutuskan untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Apabila ada hal yang tidak atau kurang dipahami, Bapak/Ibu dapat bertanya kepada saya dan saya akan memberikan penjelasan.

Tujuan

Bagi Bapak/Ibu penderita Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) atau dalam bahasa sehari-hari dikatakan “paru molor”, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan kadar TNF- α dan TGF- β 1 yang merupakan penanda inflamasi atau proses peradangan serta kapasitas difusi paru yang menggambarkan kemampuan atau fungsi paru dalam melakukan pertukaran gas sesudah mendapatkan terapi nutrisi. Penanda proses peradangan dan kapasitas difusi paru tersebut berkaitan dengan terjadinya *muscle wasting* atau penurunan massa otot yang merupakan komplikasi yang dapat terjadi pada pasien dengan

PPOK. Diharapkan sesudah mengikuti penelitian ini, Bapak/Ibu dapat mengetahui kadar TNF- α dan TGF- β 1 serta kapasitas difusi paru yang pada akhirnya berkaitan dengan kualitas hidup, sehingga mengetahui status penurunan massa otot masing-masing. Pada akhir penelitian, yaitu setelah mendapatkan terapi nutrisi berupa ekstrak ikan gabus dalam bentuk kapsul, diharapkan kondisi *muscle wasting* yang sudah terjadi diharapkan mengalami perbaikan sehingga memperbaiki kualitas hidup Bapak/Ibu sekalian.

Pemilihan Partisipan

Partisipan dalam penelitian ini adalah penderita PPOK stabil berusia 45 sampai dengan 65 tahun yang mengalami *muscle wasting* yang berobat ke Poli Paru Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang, dan tetap menggunakan terapi medikamentosa standar yang diberikan.

Jenis Partisipasi

Partisipasi dalam penelitian ini bersifat sukarela. Bapak/Ibu bebas memilih apakah akan ikut serta atau tidak dalam penelitian ini. Bila Bapak/Ibu memilih untuk menjadi partisipan, maka semua biaya dalam penelitian ini akan sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya. Sementara bila Bapak/Ibu memilih untuk tidak ikut serta menjadi partisipan, maka pelayanan kesehatan yang diberikan akan tetap sama seperti sebelumnya tanpa adanya konsekuensi apapun.

Tahapan Penelitian

Penelitian ini berlangsung dengan tahapan :

1. Penentuan pasien yang memenuhi kriteria, yaitu penderita Penyakit Paru Obstruksi Kronis yang rutin kontrol ke Poli Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dan mendapatkan terapi sesuai dengan panduan yang sesuai, serta tidak mengalami eksaserbasi (kekambuhan) dalam 3 bulan terakhir.
2. Penentuan ada tidaknya komorbid *muscle wasting* dengan pemeriksaan *bioelectrical impedance*. Pemeriksaan ini bersifat tidak invasif, di mana pasien akan berdiri sambil memegang alat untuk mengetahui massa tubuh yang bebas lemak. Pasien yang dapat berpartisipasi dalam penelitian ini adalah pasien yang memenuhi kriteria *muscle wasting*.
3. Pengisian kuesioner *COPD Assessment Test* (CAT) yang berisi 8 poin pertanyaan terkait dengan gejala sehari-hari yang dialami oleh Bapak/Ibu untuk menilai kualitas hidup.
4. Pengambilan darah tahap awal sebanyak 9 cc untuk pemeriksaan fungsi hati, fungsi ginjal, serta kadar penanda inflamasi TNF- α dan TGF- β 1.
5. Pemeriksaan kapasitas difusi paru dengan alat *body plethysmograph*. Pada pemeriksaan ini, Bapak/Ibu akan berada pada suatu ruang tertutup dan melakukan manuver sesuai instruksi, seperti "tes tiup" yang Bapak/Ibu lakukan di Poli Paru.
6. Bapak/Ibu akan kami berikan suplementasi nutrisi ekstrak *Ophiocephalus striatus* (ikan gabus) dengan aturan penggunaan adalah 3x2 kapsul selama 12 minggu. Kapsul ikan gabus akan kami berikan setiap bulan sesuai dengan jadwal kontrol ke Poli Paru untuk melanjutkan pengobatan.

Diharapkan Bapak/Ibu membawa botol kapsul yang sudah kosong untuk ditukarkan dengan botol kapsul yang baru.

7. Setelah pemberian suplementasi nutrisi selama 12 minggu, akan kembali dilakukan pengisian kuesioner CAT, pengambilan sampel darah sebanyak 9 cc untuk pemeriksaan kadar penanda inflamasi, serta pemeriksaan kapasitas difusi paru.

Lama Penelitian

Penelitian ini membutuhkan 2 (dua) kali pertemuan. Pertemuan pertama adalah untuk pemeriksaan *bioelectrical impedance*, pengisian kuesioner, pengambilan sampel darah, dan pemeriksaan kapasitas difusi paru awal. Setelah Bapak/Ibu mendapatkan terapi nutrisi kapsul ekstrak ikan gabus selama 3 bulan, maka pertemuan kedua dilakukan untuk pengisian kuesioner, pengambilan sampel darah dan pemeriksaan kapasitas difusi paru berikutnya.

Efek samping

Efek samping yang dapat terjadi adalah nyeri dan memar akibat pengambilan darah, serta rasa lelah dan sesak saat pemeriksaan kapasitas difusi paru. Untuk meminimalkan efek samping tersebut, maka seluruh tindakan akan dilakukan oleh tenaga kesehatan terlatih yang terampil dengan teknik yang sesuai dengan standar operasional prosedur. Obat-obatan untuk kondisi darurat selalu disiapkan apabila terjadi hal-hal yang tidak diinginkan selama proses pemeriksaan.

Konsumsi kapsul ekstrak ikan gabus dapat menyebabkan terjadinya efek samping seperti demam, ruam kulit, mual, muntah, atau rasa berdebar.

Bapak/Ibu akan berada dalam pengawasan saya selama proses penelitian untuk observasi efek samping tersebut. Apabila Bapak/Ibu mengalami keluhan tersebut selama proses penelitian berlangsung, dapat menghubungi saya pada nomor 08176770083 atau langsung menuju Instalasi Gawat Darurat RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Bapak/Ibu akan mendapatkan perawatan dari tenaga medis yang kompeten tanpa dipungut biaya, karena seluruh pengobatan yang diberikan terkait efek samping tersebut sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya.

Keuntungan

Jika Bapak/Ibu memilih untuk turut berpartisipasi dalam penelitian ini, maka keuntungan yang didapat adalah memperoleh informasi mengenai penurunan massa otot yang terjadi, kadar penanda inflamasi TNF- α dan TGF- β 1, serta kapasitas difusi paru. Selain itu, Bapak/Ibu juga mendapatkan suplementasi nutrisi tambahan berupa kapsul ekstrak ikan gabus setiap hari selama 3 bulan berturut-turut. Seluruh pemeriksaan dan suplementasi tersebut tidak rutin dilakukan/diberikan pada semua pasien PPOK dan harganya cukup mahal. Sementara Bapak/Ibu mendapatkan pemeriksaan dan suplementasi tersebut secara gratis tanpa dikenakan dan tidak mempengaruhi pengobatan standar yang sudah Bapak/Ibu terima.

Data dan Hasil Penelitian

Semua informasi mengenai Bapak/Ibu sebagai partisipan dalam penelitian ini akan menjadi rahasia antara saya dengan Bapak/Ibu. Hasil penelitian akan saya informasikan kepada Bapak/Ibu setelah penelitian ini selesai. Hasil penelitian yang saya publikasikan secara luas sebagai sumber informasi bagi

Lampiran 3

**SURAT PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN
(INFORMED CONSENT)**

Saya telah mendapat penjelasan dengan baik mengenai tujuan dan manfaat penelitian yang berjudul "Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Kadar TNF- α dan TGF- β 1 serta Kapasitas Difusi Paru dan Kualitas Hidup pada Pasien PPOK Stabil yang Mengalami *Muscle Wasting*".

Saya telah mengerti dan memahami mengenai apa yang tertulis dalam lembar penjelasan *informed consent* di atas dan yang telah dijelaskan oleh peneliti. Saya telah diberikan kesempatan untuk bertanya mengenai penelitian ini maupun mengenai peran serta saya dalam penelitian ini, dan telah dijawab dan dijelaskan secara memuaskan. Maka dengan ini saya secara sukarela dan sadar bersedia untuk berperan serta dalam penelitian ini.

Malang,201

Peneliti

Pembuat pernyataan

dr. Vitri Iriani

(.....)

NIM 138070300111003

Saksi I

Saksi II

(.....)

(.....)



Lampiran 4

REKAP DATA PASIEN PENELITIAN

No. Urut Penelitian	Usia	Jenis Kelamin	Pendidikan	Pekerjaan	Pack years	Indeks Brinkman	Hambatan aliran udara
P1	65	Laki-laki	SMU	Pensiunan	17	336	GOLD 3
P2	65	Laki-laki	SMU	Pensiunan	56	1120	GOLD 2
P3	65	Laki-laki	SMU	Pensiunan	184	2208	GOLD 2
P4	65	Laki-laki	SMU	Tidak bekerja	30	600	GOLD 2
P5	60	Laki-laki	SMU	Pensiunan	50	1000	GOLD 3
P6	65	Laki-laki	SMU	Pensiunan	18	360	GOLD 2
P7	65	Laki-laki	SD	Penjahit	24	480	GOLD 2
P8	65	Laki-laki	SMU	Pensiunan	12	240	GOLD 3
P9	61	Laki-laki	SMU	Pensiunan	0.75	15	GOLD 3
P10	65	Laki-laki	SMU	Pensiunan	6	120	GOLD 2
P11	58	Laki-laki	SMU	Pedagang	25.8	516	GOLD 2
P12	60	Laki-laki	SMU	Pedagang	140	2800	GOLD 3
P13	65	Laki-laki	SMU	Swasta	15	300	GOLD 3
P14	64	Laki-laki	SD	Petani	70	1416	GOLD 2
P15	60	Laki-laki	STM	Montir	72	1440	GOLD 4
P16	60	Laki-laki	SMU	Pensiunan	25.2	504	GOLD 3
P17	65	Laki-laki	SD	Petani	30	600	GOLD 2
P18	64	Laki-laki	D3	Pensiunan	19.8	396	GOLD 4
P19	61	Laki-laki	SMP	Swasta	15	300	GOLD 2
P20	65	Laki-laki	SMP	Pedagang	48	960	GOLD 3
P21	65	Laki-laki	SMU	Pensiunan	4	80	GOLD 3
P22	65	Laki-laki	S1	Pensiunan	36	720	GOLD 3
P23	66	Laki-laki	SD	Petani	61	1224	GOLD 2
P24	65	Laki-laki	SMU	Swasta	16.8	336	GOLD 3
P25	65	Laki-laki	SMU	Pensiunan	16.8	240	GOLD 4
P26	45	Laki-laki	SMU	Sopir	9	180	GOLD 2
P27	62	Laki-laki	SMU	Pensiunan	24	936	GOLD 2
P28	62	Laki-laki	SMU	Pensiunan	24	480	GOLD 2
P29	61	Laki-laki	S1	Pensiunan	30	600	GOLD 1
P30	65	Laki-laki	SMU	Tidak bekerja	48	1056	GOLD 4
P31	65	Laki-laki	SD	Petani	34.8	696	GOLD 3
P32	58	Laki-laki	SD	Pensiunan	24	480	GOLD 1

Lampiran 4

REKAP DATA PASIEN PENELITIAN (lanjutan)

Nomor	Sebelum perlakuan								Sesudah perlakuan							
	Urut	Populasi	IMT	FFMI	CAT	TNF- α	TGF- β 1	DLCO	RV	Populasi	IMT	FFMI	CAT	TNF- α	TGF- β 1	DLCO
P1	D	20,30	12,3	18	309	138,083	53,25	4,35	D	20,1	13,7	15	145	74,583	52	4,49
P2	D	24,30	15,2	29	206	166,667	50	1,13	D	24,3	17,9	15	410	30,000	56	3,13
P3	D	21,10	15,3	21	350	125,750	32,00	2,93	D	23,4	11,4	26	315	209,833	25	3,4
P4	A	17,90	10,8	9	185	125,333	56,00	3,23	A	17,9	10,4	1	207	70,417	48	4,05
P5	D	16,30	12	28	287	128,250	82,00	3,77	D	18,3	11,5	10	202	44,333	82	3,69
P6	A	18,20	9,8	7	163	130,750	85,00	3,01	A	18	10	3	264	116,417	85	2,57
P7	B	26,10	15,4	21	218	209,583	71,00	2,97	C	27	14,8	4	69	120,333	58	3,46
P8	D	19,50	13,5	18	136	100,167	20	3,93	D	19,3	17,1	25	139	84,750	22	4,05
P9	D	27,00	12,1	15	88	126,167	82,00	2,43	B	26,5	12,8	15	137	186,833	89	2,9
P10	D	18,30	9,4	18	81	197,917	55,00	2,61	A	18,3	9	5	132	58,583	44	2,94
P11	B	17,30	13,6	30	87	120,250	47,00	3,86	B	19	15,7	29	193	135,917	63	3,7
P12	D	15,40	9,5	11	200	184,583	26,00	3,87	D	16,1	9,7	7	89	96,083	26	2,73
P13	D	16,40	9,5	13	224	192,167	64,00	3,62	C	16	9,6	8	127	69,833	52	3,63
P14	D	17,00	13,7	15	122	111,667	64,00	1,24	C	17	13,7	7	188	53,667	87	1,2
P15	D	19,00	10,1	12	172	165,667	17	4,83	C	19,6	10,5	3	99	89,500	33	4,62
P16	D	21,90	10,8	23	114	194,250	46,00	3,96	D	20,9	9,8	24	132	81,917	58	2,73
P17	B	17,10	13,4	19	390	202,917	48	3,54	B	19	13,2	19	131	21,083	43	2,79
P18	C	23,10	12	4	272	33,000	17	3,33	C	23,3	12	1	274	34,167	41	4,7
P19	A	16,30	9,7	8	178	37,750	49	2,65	A	29,9	11,2	5	234	122,917	49	2,65
P20	D	17,10	10,3	26	152	89,500	44,00	3,85	D	15,9	10,2	16	257	110,667	34	3,99
P21	C	22,40	11,8	3	136	51,417	52	3,08	A	22,4	11,6	4	149	86,000	39	2,87
P22	D	24,20	6,8	24	285	114,000	54	4,64	A	25,2	12,4	3	270	91,083	65	3,56
P23	B	21,00	11	27	141	113,167	80,00	3,57	B	21,5	10,9	10	250	51,167	89	2,67
P24	D	24,40	15,4	27	122	79,667	52,00	4,02	D	24,8	16,6	12	172	20,167	48	3,56
P25	D	19,50	12	19	259	85,833	17,00	2,97	D	20,1	12,5	13	81	57,417	14	1,56
P26	B	24,13	13,6	12	469	172,750	96	2,82	D	24,5	12,7	10	209	33,833	64	3,43
P27	B	18,40	10,4	21	183	154,917	82	3,12	B	17,6	10,6	12	172	83,417	87,2	2,65
P28	B	29,40	13	18	121	56,667	37	3,13	B	29,9	14,6	5	196	24,000	81	2,98
P29	B	22,80	11,9	33	154	97,500	91	2,74	B	22,4	12	19	199	57,917	81	1,32
P30	D	16,20	13,1	31	174	206,083	21	3,7	C	16	11,1	6	364	117,583	19	4,04
P31	D	20,70	10,7	13	132	113,417	28	3,66	C	21,9	10,8	6	202	58,750	33	4,9
P32	B	20,40	11,5	14	125	181,083	101	2,89	A	19,4	12,1	8	150	15,667	127	1,82

Lampiran 5

ANALISIS STATISTIK

Perubahan IMT sebelum dan sesudah perlakuan

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 IMT pre - IMT post	-,69906	2,50946	,44361	-1,60382	,20569	-1,576	31	,125

Perubahan FFMI sebelum dan sesudah perlakuan

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 FFMI pre - FFMI post	-,39063	1,63438	,28892	-,97988	,19863	-1,352	31	,186

Perubahan populasi PPOK sebelum dan sesudah perlakuan

Test Statistics^a

	Populasi post - Populasi pre
Z	-2,089 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,037

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Perubahan Skor CAT sebelum dan sesudah perlakuan

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 CAT pre - CAT post	6,656	8,388	1,483	3,632	9,681	4,489	31	,000

Perubahan Kadar TNF- α sebelum dan sesudah perlakuan

Test Statistics^a

	TNFpost - TNFpre
Z	-,411 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,681

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

Perubahan Kadar TGF- β 1 sebelum dan sesudah perlakuan

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 TGFpre - TGFpost	53,065156	67,672318	11,962889	28,666684	77,463629	4,436	31	,000

Perubahan DLCO sebelum dan sesudah perlakuan

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 DLCOpre - DLCOpost	-2,34219	14,52035	2,56686	-7,57733	2,89296	-,912	31	,369

**Korelasi antara TNF- α dengan DLCO****Correlations**

		TNFpre	DLCOpri
Spearman's rho	TNFpre	Correlation Coefficient	1,000
		Sig. (2-tailed)	-,017
		N	,925
DLCOpri		32	32
	DLCOpri	Correlation Coefficient	-,017
		Sig. (2-tailed)	1,000
		,925	.
	N	32	32

Korelasi antara TGF- β 1 dengan DLCO**Correlations**

		TGFpre	DLCOpri
TGFpre	Pearson Correlation	1	,200
		Sig. (2-tailed)	,272
		N	32
DLCOpri		32	32
	Pearson Correlation	,200	1
		Sig. (2-tailed)	,272
	N	32	32

Korelasi antara TNF- α dengan FFMI**Correlations**

		TNFpost	FFMI post
TNFpost	Pearson Correlation	1	,113
		Sig. (2-tailed)	,539
		N	32
FFMI post		32	32
	Pearson Correlation	,113	1
		Sig. (2-tailed)	,539
	N	32	32

Korelasi antara TGF- β 1 dengan FFMI**Correlations**

		TGFpost	FFMI post
TGFpost	Pearson Correlation	1	-,186
		Sig. (2-tailed)	,308
		N	32
FFMI post		32	32
	Pearson Correlation	-,186	1
		Sig. (2-tailed)	,308
	N	32	32

**Korelasi antara TNF- α dengan IMT****Correlations**

		TNFpost	BMI post
TNFpost	Pearson Correlation	1	,106
	Sig. (2-tailed)		,563
	N	32	32
IMT post	Pearson Correlation	,106	1
	Sig. (2-tailed)	,563	
	N	32	32

Korelasi antara TGF- β 1 dengan IMT**Correlations**

		TGFpost	BMI post
TGFpost	Pearson Correlation	1	,049
	Sig. (2-tailed)		,791
	N	32	32
IMT post	Pearson Correlation	,049	1
	Sig. (2-tailed)	,791	
	N	32	32

Korelasi antara TNF- α dengan Skor CAT**Correlations**

		TNFpost	CAT post
TNFpost	Pearson Correlation	1	,150
	Sig. (2-tailed)		,412
	N	32	32
CAT post	Pearson Correlation	,150	1
	Sig. (2-tailed)	,412	
	N	32	32

Korelasi antara TGF- β 1 dengan Skor CAT**Correlations**

		TGFpost	CAT post
TGFpost	Pearson Correlation	1	,191
	Sig. (2-tailed)		,296
	N	32	32
CAT post	Pearson Correlation	,191	1
	Sig. (2-tailed)	,296	
	N	32	32

**Korelasi antara DLCO dengan FFMI****Correlations**

		DLCOpost	FFMI post
DLCOpost	Pearson Correlation	1	,041
	Sig. (2-tailed)		,822
	N	32	32
FFMI post	Pearson Correlation	,041	1
	Sig. (2-tailed)	,822	
	N	32	32

Korelasi antara DLCO dengan IMT**Correlations**

		DLCOpost	BMI post
DLCOpost	Pearson Correlation	1	,143
	Sig. (2-tailed)		,433
	N	32	32
IMT post	Pearson Correlation	,143	1
	Sig. (2-tailed)	,433	
	N	32	32

Korelasi antara DLCO dengan skor CAT**Correlations**

		DLCOpost	CAT post
DLCOpost	Pearson Correlation	1	-,081
	Sig. (2-tailed)		,658
	N	32	32
CAT post	Pearson Correlation	-,081	1
	Sig. (2-tailed)	,658	
	N	32	32

Lampiran 6**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Vitri Iriani

NIM : 148070300111003

Program studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

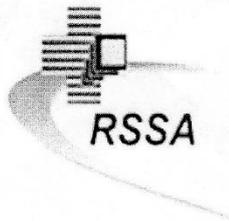
menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikirna saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 10 Juni 2017

Yang membuat pernyataan,

dr. Vitri Iriani
NIM 148070300111003

Lampiran 7

SURAT PERNYATAAN KELAIKAN ETIK**RUMAH SAKIT UMUM DAERAH****Dr SAIFUL ANWAR****Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2 Malang****KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN****TERAKREDITASI KARS VERSI 2012 TINGKAT PARI PURNA****24 Februari 2015 s.d. 23 Februari 2018****Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2 MALANG 65111****Telp. (0341) 362101, Fax. (0341) 369384****E-mail : staf-rsu-drsaifulanwar@jatimprov.go.id****Website : www.rsusaifulanwar.jatimprov.go.id****KETERANGAN KELAIKAN ETIK**

("ETHICAL CLEARANCE")

No: 400/41/K.3/302 /2016

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN RSUD Dr SAIFUL ANWAR MALANG, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

JUDUL : Pengaruh Pemberian ekstrak Ophiocephalus Striatus terhadap kadar TNF- α dan TGF β 1 Serta Kapasitas Difusi Paru pada Pasien PPOK Stabil yang Mengalami Muscle Wasting

PENELITI UTAMA: dr. Vitri Iriani

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN

RSUD Dr Saiful Anwar Malang

DINYATAKAN LAIK ETIK

MALANG, 29 Maret 2016

KETUA TIM KOMISI ETIK PENELITIAN

Dr. dr. Pudji Rahaju, SpTHT-KL (K)