# BAB I

# PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

*The Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (GOLD) tahun 2017 mendefinisikan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) sebagai penyakit yang dapat dicegah dan diobati, dengan ciri adanya hambatan aliran udara yang menetap yang biasanya progresif dan disertai peningkatan respon inflamasi kronik pada paru dan saluran pernapasan terhadap gas atau partikel yang berbahaya (*noxious*). Eksarsebasi dan faktor komorbid berpengaruh terhadap keparahan penyakit. Hambatan aliran udara pernapasan kronik pada PPOK merupakan gabungan dari kerusakan saluran nafas kecil dan destruksi parenkim dengan kontribusi yang berbeda pada setiap pasien.[1]

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan masalah kesehatan global. Data prevalensi, morbiditas, dan mortalitas berbeda tiap negara namun secara umum terkait langsung dengan prevalensi merokok dan polusi udara akibat pembakaran kayu, gas dan partikel berbahaya. Penelitian meta-analisis yang dilaksanakan di 28 negara antara 1990 sampai 2004, menunjukkan bahwa prevalensi PPOK lebih tinggi pada perokok dan bekas perokok dibanding pada yang bukan perokok, dan pada pria lebih banyak dibanding wanita.[1,2]

*The Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* memperkirakan bahwa PPOK sebagai penyebab kematian ke-6 pada tahun 1990 dan akan meningkat menjadi penyebab kematian ke-3 pada tahun 2030 diseluruh

dunia. Data yang ada menunjukkan bahwa morbiditas karena PPOK meningkat seiring bertambahnya usia dan lebih besar pada pria dibanding wanita.[1]

Penyakit Paru Obstruktif Kronik merupakan penyebab ke-12 hilangnya *Disability Adjusted Life Years* (DALYs) pada tahun 1990. Diperkirakan pada tahun 2020, PPOK menduduki urutan kelima hilangnya DALYs. Di Indonesia, PPOK merupakan masalah kesehatan umum dan menyerang sekitar 10% penduduk usia 40 tahun ke atas. Jumlah kasus PPOK memiliki kecenderungan untuk meningkat. Data di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar 2013 (RISKESDAS), prevalensi PPOK meningkat dengan bertambahnya usia dan lebih tinggi pada laki-laki (4,2%) dibanding perempuan (3,3%). Tingkat morbiditas dan mortalitas PPOK sendiri cukup tinggi di seluruh dunia. Hal ini di buktikan dengan tingginya angka kejadian PPOK, seperti di Amerika Serikat pada tahun 2000 terdapat 8 juta penderita PPOK rawat jalan dan sebesar 1,5 juta kunjungan pada Unit Gawat Darurat, serta 673.000 kejadian rawat inap.[1,3]

Beberapa penelitian terakhir menemukan bahwa PPOK sering disertai dengan kelainan ekstra paru yang disebut sebagai efek sistemik pada PPOK. Terdapat banyak bukti terhadap inflamasi sistemik pada PPOK dengan adanya peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi dan protein fase akut yang tampak pada pasien PPOK stabil, di mana sebelumnya memang sudah diketahui luas bahwa kedua faktor inflamasi itu terkait juga dengan eksaserbasi pada PPOK. Inflamasi ini kemudian akan mempengaruhi banyak sistem sehingga menelurkan pendapat bahwa PPOK adalah penyakit multi komponen.[4]

Respons inflamasi sistemik ditandai dengan aktivasi dan mobilisasi sel-sel inflamasi diantaranya neutrofil, monosit/ makrofag, dan limfosit ke dalam sirkulasi. Proses inflamasi sistemik juga ditandai dengan peningkatan sitokin yang beredar di sirkulasi diantaranya TNF-α, IL-6,IL-8, IL-18 dan protein fase akut seperti *c-reactive protein* (CRP), serum amyloid A dan fibrinogen.[4]

Salah satu sistem yang dipengaruhi oleh inflamasi sistemik pada PPOK adalah sistem muskuloskeletal. Inflamasi sistemik menyebabkan katabolisme protein otot melalui berbagai jalur sitokin, terutama TNF-α. Sitokin TNF-α mengaktifkan sistem *adenosin trifosfat (ATP)-ubiquitin independent* sehingga terjadilah degradasi protein otot dan penghambatan pada sintesis protein otot. *Tumor necrosis factor-α* juga merangsang apoptosis melalui fragmentasi *deoxyribonucleic acid* (DNA).[5]

Langen *et al* (2006) mengatakan bahwa sitokin pro-inflamasi khususnya *TNF-α* berperan dalam hilangnya massa otot melalui jalur ubiquitin-proteasom.[6] Carbo *et al* (2002) mengatakan bahwa TNF-α menginduksi apoptosis pada otot rangka.[7] Agusti *et al* (2002) merupakan yang pertama kali menemukan terjadinya penurunan massa otot melalui apoptosis nukleus pada otot quadrisep pasien dengan PPOK.[8] Pengaruh TNF-α pada sel otot rangka dapat juga berupa pengurangan kandungan protein total dan hilangnya *adult myosin heavy chain*. Agusti *et al* juga melaporkan bahwa TNF-α merangsang aktivasi *nuclear factor* κβ (NFκβ) untuk menghambat diferensiasi otot rangka dengan menekan myoD-mRNA pada saat pasca transkripsi.[9] *Tumor necrosis factor-α* mempengaruhi regulasi otot rangka melalui penghambatan terbentuknya serat-serat otot baru, degenerasi serat-serat otot yang baru dibentuk dan menyebabkan

ketidakmampuan memperbaiki kerusakan otot rangka. Reid *et al* (2002) mengemukakan bahwa TNF-α dapat menghambat kontraksi otot dengan menurunkan sensitivitas protein miofilamen otot terhadap kalsium dan memicu terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS).[10]

Pemecahan protein otot yang terjadi pada pasien PPOK menyebabkan hilangnya massa otot, suatu proses yang disebut sarkopenia. Sarkopenia merupakan sindrom yang ditandai dengan berkurangnya massa otot rangka serta kekuatan otot secara progresif dan menyeluruh.[11] Pada pasien PPOK di atas 50 tahun, ditemukan adanya pengurangan massa otot 1-2% per tahun dan penurunan kekuatan otot sebesar 1,5-3% per tahun. Sarkopenia terjadi sekitar 24 % pada pasien PPOK dan bertambah seiring dengan beratnya penyakit. Pada suatu penelitian didapatkan prevalensi sarkopenia pada pasien PPOK derajat I yaitu sebanyak 30,8%, 46,2 % pada pasien PPOK derajat II, dan 100% pada pasien PPOK derajat III dan IV. Sarkopenia dapat menyebabkan intoleransi latihan pasien PPOK yang menyebabkan penurunan kualitas hidup, gangguan status fungsional, peningkatan kunjungan ke rumah sakit, dan bahkan kematian dini.[12]

Sarkopenia merupakan fenomena kompleks dengan etiologi multifaktorial. Proses terjadinya sarkopenia melibatkan interaksi sistem saraf tepi dan sentral, hormonal, status nutrisi, imunologis, dan aktivitas fisik yang kurang. Pada tingkat molekuler, sarkopenia disebabkan oleh penurunan kecepatan sintesis protein otot dan/atau peningkatan pemecahan protein otot yang tidak proporsional. Menurut *The European Working Group on Sarcopenia in Older People (*EWGSOP*)*, diagnosis sarkopenia dapat ditegakkan bila didapatkan setidaknya dua dari tiga

kriteria berikut: massa otot rendah, kekuatan otot buruk, dan performa fisik yang kurang.[13]

Otot-otot rangka pasien PPOK mengalami perubahan panjang serat, massa, morfologi, dan bioenergi otot. Kehilangan massa otot ekstremitas paling sering ditemukan pada PPOK. Selain itu, kekuatan dan ketahanan otot juga ikut menurun pada pasien PPOK dengan sarkopenia. Kekuatan otot ekstremitas atas dan bawah dapat menurun hinga 15-25%, sehingga juga berdampak terhadap performa fisik.[14]

Penyakit paru obstruktif kronis merupakan penyakit paru kronik progresif dan nonreversibel, sehingga penatalaksanaan berupa edukasi dan obat-obatan seperti bronkodilator menjadi sangat penting. Nutrisi juga merupakan salah satu penatalaksanaan yang dianggap penting pada pasien PPOK. Penelitian mengenai nutrisi pada pasien PPOK selama ini berfokus pada diet tinggi kalori dan diet tinggi protein. Pemberian nutrisi yang agresif tidak akan mengatasi masalah, karena gangguan ventilasi pada PPOK tidak dapat mengeluarkan $CO_2$ yang terjadi akibat metabolisme karbohidrat. Untuk itu diperlukan keseimbangan antara kalori yang masuk dengan kalori yang dibutuhkan. Pemberian suplemen dan makanan tambahan pada pasien PPOK dapat meningkatkan berat badan, meningkatkan fungsi otot pernapasan dan otot perifer. Peningkatan fungsi otot yang berhubungan dengan peningkatan massa otot yang dihasilkan dari intervensi gizi perannya belum banyak diketahui.[15]

UNIVERSITAS ANDALAS
UNTUK KEDJAJAAN BANGSA

Omega-3 *polyunsaturated fatty acids* (PUFAs) merupakan salah satu suplemen yang dapat memodulasi proses inflamasi yang terjadi pada PPOK. Omega-3 *polyunsaturated fatty acids* (PUFAs) dapat mengurangi inflamasi dan meningkatkan massa otot. Galli *et al* mengemukakan bahwa omega-3 PUFAs dapat menurunkan aktivitas NFκβ sehingga proses inflamasi dapat ditekan.[16] Smith *et al* mengatakan bahwa omega-3 PUFAs dapat meningkatkan sintesis protein otot sekaligus meningkatkan fungsinya.[17] Suplemen omega-3 PUFAs dapat meningkatkan fungsi otot melalui efek stimulasi pada metabolisme oksidatif lemak otot.[18]

Studi *randomized controlled trial* oleh Broekhuizen (2005) mendapatkan bahwa tidak terjadi peningkatan kekuatan otot pasien PPOK yang mendapat suplemen omega-3 selama 8 minggu.[19] Sugawara *et al* memberikan suplemen omega-3 selama 12 minggu pada pasien PPOK dan terjadi efek positif pada massa otot, *6 minute walking distance*, dan sitokin inflamasi TNF-α.[20]

Saat ini suplemen omega-3 PUFAs belum banyak digunakan sebagai nutrisi tambahan pada pasien PPOK dengan sarkopenia. Dengan pertimbangan bahwa adanya sarkopenia pada PPOK dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas serta menurunkan kualitas hidup, dan telah diketahui adanya peran omega-3 PUFA terhadap sitokin katabolik seperti TNF-α dalam menimbulkan terjadinya sarkopenia, maka pada penelitian ini peneliti ingin mengetahui pengaruh pemberian suplemen omega-3 terhadap kadar TNF-α serum, massa otot, kekuatan otot, dan performa fisik pada pasien PPOK dengan sarkopenia.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian suplemen omega-3 dapat menurunkan kadar TNF-α serum, meningkatkan massa otot, kekuatan otot, dan performa fisik pada pasien PPOK dengan sarkopenia?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum :

Mengetahui pengaruh pemberian suplemen omega-3 terhadap kadar TNF-α serum, massa otot, kekuatan otot, dan performa fisik pada pasien PPOK dengan sarkopenia.

Tujuan Khusus :

1. Mengetahui pengaruh pemberian suplemen omega-3 terhadap kadar TNF-α serum pada pasien PPOK dengan sarkopenia.
2. Mengetahui pengaruh pemberian suplemen omega-3 terhadap massa otot pada pasien PPOK dengan sarkopenia.
3. Mengetahui pengaruh pemberian suplemen omega-3 terhadap kekuatan otot pada pasien PPOK dengan sarkopenia.
4. Mengetahui pengaruh pemberian suplemen omega-3 terhadap performa fisik pada pasien PPOK dengan sarkopenia.

UNIVERSITAS ANDALAS
UNTUK KEDJAJAAN BANGSA

## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data penelitian untuk ilmu kedokteran klinik tentang pengaruh pemberian suplemen omega-3 terhadap kadar TNF-α serum, massa otot, kekuatan otot, dan performa fisik pada pasien PPOK dengan sarkopenia.

2. Sebagai bahan pertimbangan untuk pemberian terapi tambahan suplemen omega-3 pada pasien PPOK dengan sarkopenia.

UNIVERSITAS ANDALAS
UNTUK KEDJAJAAN BANGSA