

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Gangguan Respirasi dan Faal paru pada Pemulung di Bantargebang, Bekasi

Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* Terhadap Kadar suPAR dan Neutrofil serta Kapasitas Difusi Paru pada Pasien PPOK Stabil yang mengalami *Mucscle Wasting*

Perbandingan Pengaruh Asap Rokok Elektrik dan Asap Rokok Konvensional Terhadap Histopatologi Pulmo Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Proporsi Pasien Kanker Paru dengan Riwayat Keterlambatan Diagnosis Akibat Didiagnosis sebagai Tuberkulosis Paru

Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin 8 dan Skor CAT Penderita PPOK Stabil

Hubungan Kadar Adiponektin Serum dan Nilai Volume Ekspirasi Paksa detik Pertama (VEP₁) pada Pasien Asma

Hubungan Kejadian Ansietas Dan Depresi Dengan Kualitas Hidup pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis

Hiperkoagulasi pada Kanker Paru

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

Irandi Putra Pratomo

Sekretariat

Yolanda Handayani

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

Email : editor@jurnalrespirologi.org

Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respirologi Indonesia

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 39, NOMOR 2, April 2019

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Gangguan Respirasi dan Faal paru pada Pemulung di Bantargebang, Bekasi
Dita Kurnia Sanie, Agus Dwi Susanto, Fahrial Harahap 70
- Perbandingan Pemberian Ekstrak *Ophioccephalus striatus* terhadap Kadar suPAR dan Neutrofil serta Kapasitas Difusi Paru (D_{LCO}) pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Stabil yang mengalami *Muscle Wasting*
Sasongko Adhi Nugroho, Teguh Rahayu Sartono, Susanthy Djajalaksana, Harun Al Rasyid 79
- Perbandingan Pengaruh Asap Rokok Elektrik dan Konvensional terhadap Histopatologi Paru Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)
Yoan Asri Triantara, Inggit Almira, Sarwan Adi Kusumo, Muhammad Fajar, Dicky Darmawan, Dwi Winarni 88
- Proporsi Pasien Kanker Paru dengan Riwayat Keterlambatan Diagnosis Akibat Didiagnosis sebagai Tuberkulosis Paru
Cut Yulia Indah Sari, Faisal Yunus, Elisna Sjahrudin 92
- Pengaruh Pemberian *Quercetin* Terhadap Kadar Interleukin 8 (IL8) Dan Nilai COPD Assessment Test (CAT) Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Stabil
Maratus Sholihah, Suradi, Jatu Aphridasari 103
- Korelasi Hubungan Kadar Adiponektin Serum dan Nilai Volume Ekspirasi Paksa detik Pertama (VEP_1) pada Pasien Asma
Mulyadi Subarjo, Muhammad Amin 113
- Hubungan Kejadian Ansietas dan Depresi dengan Kualitas Hidup pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis
Dessy Mizarti, Deddy Herman, Yessy S Sabri, Amel Yanis 121
- Tinjauan Pustaka**
- Hiperkoagulasi pada Kanker Paru
Annisa Dian Harlivasari, Elisna Syahrudin 130

Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Kadar suPAR dan Neutrofil serta Kapasitas Difusi Paru (D_{LCO}) pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Stabil yang mengalami Muscle Wasting

Sasongko Adhi Nugroho¹, Teguh Rahayu Sartono¹, Susanthy Djajalaksana¹, Harun Al Rasyid²

¹ Departmen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSU Dr. Saiful Anwar, Malang

² Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang.

Abstrak

Latar belakang: Muscle wasting adalah salah satu manifestasi ekstra paru yang mempengaruhi kualitas hidup pasien PPOK. Muscle wasting disebabkan oleh ketidakseimbangan metabolisme protein otot rangka. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada neutrofil, suPAR, kapasitas difusi paru (D_{LCO}) dan kualitas hidup pada pasien PPOK stabil dengan muscle wasting.

Metode: Penelitian klinis dengan metode quasi experimental pada 32 pasien PPOK stabil dengan muscle wasting di Poli Paru Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang, berdasarkan kriteria The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016, Bioelectrical impedance analysis (BIA) dengan fat-free mass (FFM) <14,6 kg/m dan Indeks Massa Tubuh (IMT) <18,5 kg/m². Pengukuran kadar soluble urokinase-type plasminogen activator (suPAR) dilakukan dengan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), neutrofil dengan analisis darah, D_{LCO} dengan body pletysmography, dan skor COPD assessment test (CAT) sebagai parameter kesehatan PPOK. Pemeriksaan kualitas hidup dilakukan sebelum dan sesudah intervensi ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu.

Hasil: Terjadi penurunan skor CAT yang bermakna ($18,34 \pm 8,031$ sampai $10,81 \pm 7,66$, $p = 0,000$), penurunan suPAR yang tidak bermakna ($3,93 \pm 2,04$ pg/mL menjadi $3,77 \pm 1,67$ pg/mL, $p = 0,67$), penurunan neutrofil tidak bermakna ($61,74 \pm 11,54\%$ sampai $60,86 \pm 10,46\%$, $p = 0,619$) dan peningkatan D_{LCO} yang tidak bermakna ($53,73 \pm 24,56\%$ sampai $56,06 \pm 25,93\%$, $p = 0,369$). Terdapat korelasi negatif yang lemah antara suPAR terhadap skor CAT ($r = -0,44$; $p = 0,813$) dan D_{LCO} ($r = -0,170$; $p = 0,352$), serta korelasi positif lemah antara suPAR terhadap neutrofil ($r = 0,167$; $p = 0,370$).

Kesimpulan: Pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK stabil dengan muscle wasting selama 12 minggu dapat menurunkan kadar suPAR dan neutrofil dan meningkatkan D_{LCO} secara tidak bermakna. Terjadi penurunan skor CAT yang bermakna. Tidak ada korelasi antara perubahan suPAR, neutrofil, D_{LCO} sampai nilai CAT. (J Respir Indo 2019; 39(2): 79-87)

Kata kunci: *Ophiocephalus striatus*, PPOK, muscle wasting, suPAR, neutrofil

The Effect of *Ophiocephalus Striatus* Extract on suPAR, Neutrophil Levels and Lung Diffusion Capacity (D_{LCO}) in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients with Muscle Wasting

Abstract

Background: Muscle wasting is one of the extrapulmonary manifestation which influence quality of life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients. It caused by imbalance of protein metabolism in skeletal muscle. This study aimed to evaluate the effect of *Ophiocephalus striatus* extract on neutrophil count, soluble urokinase-type plasminogen activator (suPAR) level, diffusion capacity of lung for carbon monoxide (D_{LCO}) and quality of life in stable COPD patients with muscle wasting.

Methods: Clinical pre and post quasi experimental study was conducted to 32 stable muscle-wasted COPD patients from Pulmonary Outpatient Clinic Saiful Anwar Hospital Malang, determined by The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016, Bioelectrical impedance analysis (BIA) dengan fat-free mass (FFM) <14.6 kg/m and Body Mass Index (BMI) <18.5 kg/m², measurements of suPAR levels by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), neutrophil count with blood analysis, D_{LCO} with bodyplethysmography and CAT score as health-parameters COPD quality of life were performed before and after intervention of 3000 mg *Ophiocephalus striatus* extract for 12 weeks.

Results: There were significant decreased of CAT score (18.34 ± 8.031 to 10.81 ± 7.66 , $p = 0.000$), insignificant decreased of suPAR (3.93 ± 2.04 pg/mL to 3.77 ± 1.67 pg/mL, $p = 0.67$), insignificant decreased of neutrophil ($61.74 \pm 11.54\%$ to $60.86 \pm 10.46\%$, $p = 0.619$), insignificant increased of D_{LCO} ($53.73 \pm 24.56\%$ to $56.06 \pm 25.93\%$ $p = 0.369$). There were weak negative correlations between suPAR to CAT score ($r = -0.44$; $p = 0.813$) and D_{LCO} ($r = -0.170$; $p = 0.352$), weak positive correlation between suPAR to neutrophil ($r = 0.167$; $p = 0.370$).

Conclusion: Twelve weeks supplementation of *Ophiocephalus striatus* extract in stable COPD patients with muscle wasting insignificantly decrease suPAR and neutrophil levels and increase D_{LCO} , but significant on CAT scores. No correlation between changes in suPAR, neutrofil, D_{LCO} to CAT scores. (J Respir Indo 2019; 39(2): 79-87)

Keywords: *Ophiocephalus striatus* extract, COPD, muscle wasting, suPAR, Neutrophil

PENDAHULUAN

Muscle wasting sebagai komorbid utama pada pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah manifestasi ekstra paru yaitu terjadi penurunan yang cukup bermakna pada struktur dan fungsi otot skeletal pasien PPOK dan berhubungan dengan komplikasi dan mortalitasnya. Penelitian oleh Schols dkk. tahun 2014 menunjukkan bahwa sekitar 50% dari pasien PPOK derajat ringan sampai berat mengalami penurunan berat badan yang berhubungan dengan *muscle wasting*. Kelemahan otot skeletal berhubungan dengan *wasting fat-free mass* (FFM) pada ekstremitas, otot-otot pernapasan, dan massa diafragma yang menyebabkan penurunan kekuatan dan ketahanan. Hal ini menyebabkan peningkatan *gas-trapping*, penurunan kapasitas difusi, dan kapasitas latihan pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.¹⁻³

Terkait dengan disfungsi otot rangka, penelitian yang dilakukan oleh Vogiatzis dkk. menemukan penurunan serat otot rangka tipe 1 dan 2a, peningkatan serat otot rangka tipe 2b, penurunan ukuran serat otot, serta menghilangnya kapiler dan enzim oksidatif pada pasien PPOK dengan *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) II-IV.⁴ Beberapa faktor yang berperan dalam terjadinya *muscle wasting* pada pasien PPOK yaitu obstruksi saluran napas, *disuse*, hipoksemia, malnutrisi, penggunaan glukokortikoid jangka panjang, stres oksidatif dan inflamasi sistemik. *Muscle wasting* tersebut terjadi akibat ketidakseimbangan antara sintesis protein dan degradasi protein. Beberapa penelitian tentang *muscle wasting* pada pasien PPOK umumnya terfokus kepada faktor degradasi protein, sedangkan penurunan sintesis protein pada *muscle wasting* yang diduga sebagai konsekuensi dari inflamasi kronik yang terjadi belum mendapat perhatian luas.^{5,6}

Pada PPOK terjadi peningkatan sel limfosit CD8+, neutrofil dan makrofag yang ketiganya mampu mengeluarkan sitokin proinflamasi. Peningkatan neutrofil pada inflamasi kronis akan mensekresi *urokinase plasminogen activator* (uPA) yang berikatan dengan *urokinase plasminogen activator receptor* (uPAR). uPAR yang larut disebut *Soluble Urokinase-*

type Plasminogen Activator Receptor (suPAR). Kadar suPAR akan meningkat pada inflamasi yang disebabkan infeksi maupun non infeksi yang dapat berpengaruh pada saluran napas dan otot rangka.⁸⁻¹⁰

Pada PPOK peningkatan suPAR dapat menyebabkan fibrosis saluran napas.^{8,10} Kondisi tersebut berpengaruh terhadap fungsi paru, yang dapat kita ukur dengan pemeriksaan kapasitas difusi paru dengan *Bodyplethysmography*. Kapasitas difusi karbon monoksida (DL_{CO}) merupakan pemeriksaan untuk mengukur kemampuan perpindahan gas melewati epitel alveolus dan endotel kapiler.¹¹

Kadar suPAR yang meningkat juga dapat menginduksi kerusakan otot (*muscle wasting*) melalui aktivasi matriks metaloproteinase (MMP) yang akan menyebabkan proteolisis *extra cellular matrix* (ECM) yang merupakan komponen otot rangka.⁷

Ekstrak ikan gabus (*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 adalah protein berupa albumin 30,2% (2,17 ± 0,14 mg/dL) dan kualitas albumin dari ikan gabus lebih baik daripada albumin dalam putih telur.^{12,13} Selain itu terdapat asam amino esensial Leusin bagian dari *branched chain amino acids* (BCAA), yang berperan dalam mencegah penyusutan otot dan merangsang sintesis otot skeletal serta pengaturan kadar gula darah.¹⁴ Kandungan lain yaitu *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) pada ekstrak ikan gabus diketahui dapat menurunkan sitokin inflamasi melalui aktivasi *peroxisome proliferators-activator receptor-gamma* (PPAR-γ) yang mencegah aktivitas NFκB sebagai faktor transkripsi sitokin pro inflamasi.¹⁵

Hubungan antara suPAR dan kapasitas difusi paru (DL_{CO}), suplemen nutrisi dalam sirkulasi dengan *muscle wasting* pada PPOK masih dalam penelitian. Penilaian terhadap *muscle wasting* tersebut penting dipahami dalam penatalaksanaan PPOK sehingga dapat dipertimbangkan strategi baru sebagai bagian dari evaluasi dan manajemen terapi yang memberikan hasil yang lebih baik.¹⁶

METODE

Penelitian dilakukan secara semi eksperimental terhadap 32 pasien PPOK stabil dengan komorbid *muscle wasting* yang berobat di poliklinik Paru RS dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang. Subjek penelitian dipilih secara konsekutif *sampling* berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi penelitian.

Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien laki-laki usia 40 hingga 65 tahun; penderita PPOK stabil yang memenuhi kriteria GOLD 2016 yaitu populasi A, B, C dan D yang didiagnosis di Poliklinik Paru RS dr. Saiful Anwar Malang dengan pemeriksaan foto toraks, spirometri dan pengisian beberapa kuesioner yang telah divalidasi dan berkaitan dengan penelitian; pasien tetap menggunakan terapi pemeliharaan dengan obat yang biasa digunakan oleh pasien; mempunyai komorbid *muscle wasting* dan bersedia mengikuti penelitian.

Kriteria inklusi yaitu pasien PPOK yang memiliki penyakit lain seperti diabetes melitus, gagal ginjal kronis, gagal jantung kronis, keganasan, diabetes, disfungsi tiroid, kelainan hati dan *cerebrovascular accident* (CVA); sedang mendapatkan terapi nutrisi atau steroid sistemik; Pasien PPOK yang mengalami eksaserbasi dalam 12 minggu terakhir atau terdapat gejala di saluran pernapasan. Kriteria eksklusi yaitu pasien yang dalam masa intervensi dan observasi menyatakan mundur dari penelitian ini atau yang tidak bisa dihubungi lagi; pasien yang tidak datang kembali selama masa intervensi dan observasi 12 minggu; dan mengalami eksaserbasi selama masa intervensi.

Subjek menjalani pemeriksaan spirometri, *bioelectrical impedance analysis* (BIA) dan mengisi kuisisioner *COPD Assesment Test* (CAT) di Poli Paru RSSA. Subjek penelitian kemudian menjalani pengambilan sampel darah untuk dikirim ke Laboratorium Sentral dan Laboratorium Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (FKUB) Malang dan menjalani pemeriksaan kapasitas difusi paru (DL_{CO}) di Ruang *Body Plethysmography* RSSA. Seluruh pemeriksaan dilakukan pada awal dan akhir suplementasi. Subjek penelitian diberikan suplementasi ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3x2 kapsul/hari

selama 12 minggu yang diberikan setiap bulan saat subjek kontrol rutin. Setiap bulan dievaluasi keluhan dan respons terhadap suplementasi. Subjek yang mengalami eksaserbasi selama perlakuan dieksklusi.

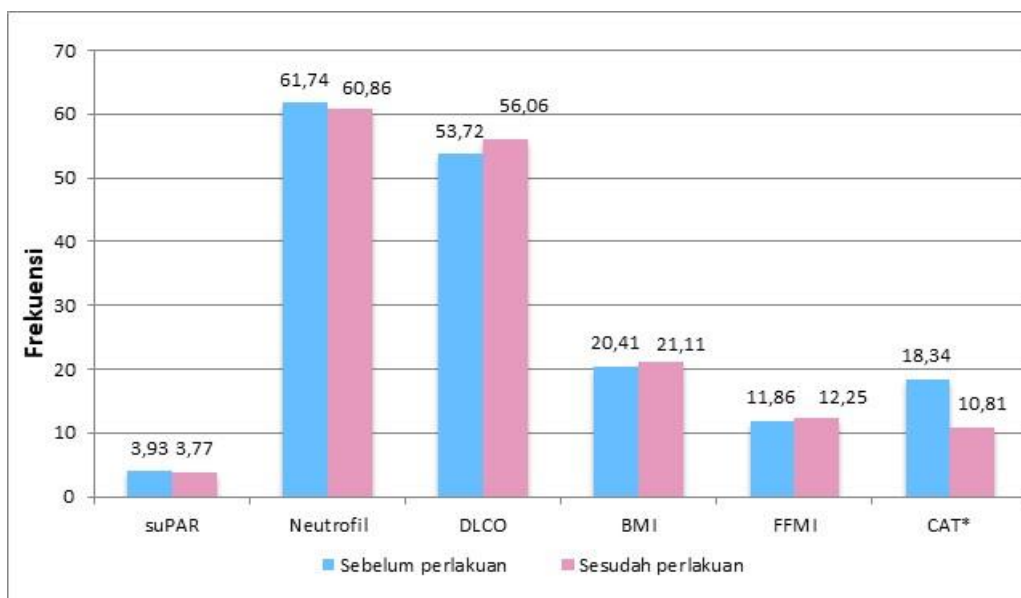
Seluruh data penelitian dilakukan uji distribusi normalitas data menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap kadar suPAR dan neutrofil digunakan uji T berpasangan (*paired T test*) dan uji *Wilcoxon*. Sementara untuk mengetahui hubungan antara variabel digunakan korelasi *Pearson* atau korelasi *Spearman*.

HASIL

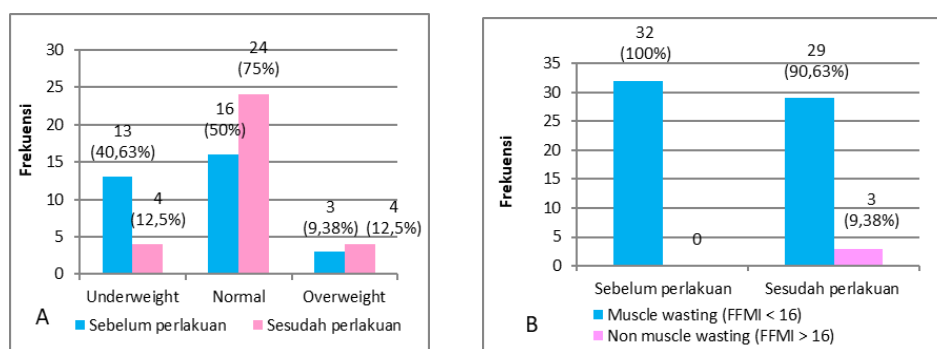
Sebanyak 32 dari total 34 pasien PPOK yang berobat rawat jalan di poliklinik paru RS. Dr. Saiful Anwar Malang bulan Januari–Maret 2017 diikutsertakan dalam penelitian ini. Hal ini disebabkan 2 pasien tidak memenuhi kriteria inklusi.

Tabel 1. Karakteristik Sosiodemografi dan Klinis Subjek

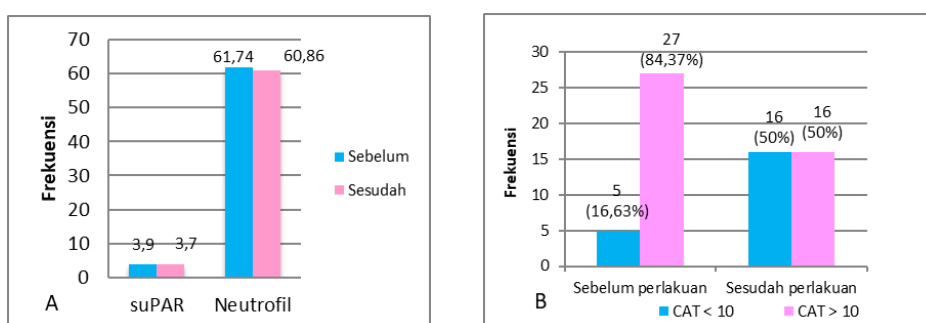
Karakteristik	N	Persentase (%)
Usia (tahun)		
•45-50	1	3,13
•51-60	6	18,75
•61-70	25	78,13
Pendidikan		
•Sekolah Dasar (SD)	6	18,75
•Sekolah Menengah Pertama (SMP)	2	6,25
•Sekolah Menengah Atas (SMA)/sederajat	21	65,63
•Diploma	1	3,13
•Sarjana	2	6,25
Pekerjaan		
•Pegawai Swasta	3	9,38
•Pensiunan PNS	17	53,13
•Petani	4	12,50
•Wiraswastawan	6	18,75
•Tidak bekerja	2	6,25
Indeks Brinkmann		
•Ringan (0-199)	4	12,5
•Sedang (200-599)	13	40,63
•Berat (≥ 600)	15	46,87
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 Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK)		
•A	3	9,38
•B	9	28,13
•C	2	6,25
•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)		
•Muscle wasting (≤ 16)	32	100
•Non muscle wasting (> 16)	0	0



Gambar 1. Pengaruh pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu terhadap sitokin inflamasi, fungsi paru, antropometri, dan skor CAT (* $p < 0,05$)



Gambar 2. A) Pengaruh ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap perubahan jumlah subjek berdasarkan kategori IMT; B) Pengaruh ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap perubahan jumlah subjek berdasarkan kategori FFMI



Gambar 3. A) Pengaruh ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap sitokin suPAR dan neutrofil; B) Pengaruh ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap perubahan skor CAT

Tabel 1 menunjukkan karakteristik sosio-demografi subjek penelitian. Dari 32 subjek penelitian, distribusi usia terbanyak adalah antara 61-70 tahun yaitu 25 orang (78,13%) dan seluruh subjek berjenis kelamin laki-laki (100%). Sebagian besar subjek adalah lulusan Sekolah Menengah Atas (SMA) sebanyak 21 orang (65,63%) dan

sebagian subjek adalah pensiunan Pegawai Negeri Sipil sebanyak 17 orang (53,13%).

Berdasarkan karakteristik klinis, mayoritas subjek penelitian adalah perokok berat (Indeks Brinkmann ≥ 600) sebanyak 15 orang (46,87%). Derajat hambatan aliran udara terbanyak adalah GOLD II sebanyak 14 orang (43,75%) dan populasi

D sebanyak 18 orang (56,25%). Menurut Indeks Massa Tubuh (IMT), mayoritas pasien masih berada pada kelompok *normoweight*, yaitu 16 orang (50%) tetapi bila diukur *fat free mass index* (FFMI), maka seluruh subjek penelitian sudah mengalami penurunan massa otot atau *muscle wasting* (100%).

Tabel 2. Pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu terhadap sitokin inflamasi, fungsi paru, antropometri, dan skor CAT

Variabel	Rerata		P
	Sebelum perlakuan	Setelah perlakuan	
suPAR (pg/mL)	3,93±2,04	3,77±1,67	0,67
Neutrophil (%)	61,74±11,54	60,86±10,46	0,619
D _{LCO} (% prediksi)	53,72±24,56	56,06±25,93	0,369
Volume residual (liter)	3,29±0,81	3,21±0,93	0,566
IMT (kg/m ²)	20,41±3,57	21,11±3,91	0,125
FFMI	11,86±2,04	12,25±2,27	0,186
Skor CAT	18,34±8,031	10,81±7,664	0,000*

Ket: *p<0,05; D_{LCO}:kapasitas difusi paru;
IMT: indeks massa tubuh; FFMI: *fat free mass index*;
suPAR: *soluble urokinase-type plasminogen activator*;
CAT: *COPD assessment test*

Tabel 3. Uji korelasi antara suPAR, neutrofil, DLCO, IMT, FFMI, dan CAT

Variabel		P	Korelasi (r)
suPAR	DLCO	Sebelum perlakuan	0,459
		Setelah perlakuan	0,136
Neutrofil	DLCO	Sebelum perlakuan	0,352
		Setelah perlakuan	-0,170
suPAR	FFMI	Sebelum perlakuan	0,597
		Setelah perlakuan	-0,097
suPAR	IMT	Sebelum perlakuan	0,795
		Setelah perlakuan	-0,049
Neutrofil	FFMI	Sebelum perlakuan	0,099
		Setelah perlakuan	-0,297
Neutrofil	IMT	Sebelum perlakuan	0,702
		Setelah perlakuan	0,070
suPAR	CAT	Sebelum perlakuan	0,081
		Setelah perlakuan	-0,313
Neutrofil	CAT	Sebelum perlakuan	0,333
		Setelah perlakuan	-0,177
DLCO	CAT	Sebelum perlakuan	0,123
		Setelah perlakuan	0,278
suPAR		Sebelum perlakuan	0,302
		Setelah perlakuan	0,188
Neutrofil		Sebelum perlakuan	0,981
		Setelah perlakuan	-0,004
DLCO		Sebelum perlakuan	0,439
		Setelah perlakuan	0,142
suPAR		Sebelum perlakuan	0,813
		Setelah perlakuan	0,44
Neutrofil		Sebelum perlakuan	0,239
		Setelah perlakuan	0,214
DLCO		Sebelum perlakuan	0,747
		Setelah perlakuan	-0,060
suPAR		Sebelum perlakuan	0,602
		Setelah perlakuan	0,096
Neutrofil		Sebelum perlakuan	0,633
		Setelah perlakuan	-0,088

Ket: D_{LCO}: kapasitas difusi paru; CAT: *COPD assessment test*
IMT: indeks massa tubuh; FFMI: *fat free mass index*;
suPAR: *soluble urokinase-type plasminogen activator*;

Tabel 2 menunjukkan efek pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3x2 kapsul selama 12 minggu terhadap subjek penelitian menyebabkan peningkatan IMT dan DLCO secara tidak bermakna dengan $P=0,125$ dan $P=0,369$ secara berurutan. Terjadi penurunan tidak bermakna pada FFMI ($p=0,186$), suPAR ($P=0,67$), neutrofil ($P=0,619$), dan volume residual ($P=0,566$), namun terjadi perbaikan skor CAT secara bermakna ($P=0,000$).

Tabel 3 menunjukkan hasil uji korelasi antar variabel sebelum dan setelah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu yang memperlihatkan bahwa korelasi antar variabel tidak berkorelasi secara bermakna.

PEMBAHASAN

Subjek pada penelitian ini seluruhnya berjenis kelamin laki-laki, berusia 45-65 tahun, terbanyak pada rentang usia 61-70 tahun dengan tujuan agar faktor hormonal serta proses *aging* tidak mempengaruhi hasil penelitian.¹⁶⁻¹⁹

Pajanan terhadap rokok diwakili dengan Indeks Brinkmann (IB). Pada penelitian ini didapatkan hasil terbanyak adalah pasien dalam rentang pajanan berat (IB berat) sebesar 46%. Hal ini seiring dengan data Kementerian Kesehatan yang menunjukkan peningkatan prevalens perokok dari 27% pada tahun 1995 menjadi 36,3% pada tahun 2013.²⁰ Pada populasi perokok terjadi peningkatan gejala gangguan pernapasan dan penurunan fungsi paru setiap tahun. Hal ini diikuti oleh peningkatan angka mortalitas dibandingkan pada populasi bukan perokok. Hal yang sama terjadi pada populasi perokok pasif/*environmental tobacco smoke* (ETS).¹⁶

Faktor ekonomi dan pendidikan dapat mempengaruhi terjadinya PPOK.²¹ Kemiskinan dapat menjadi faktor risiko terjadinya PPOK akibat pajanan polusi ruangan maupun diluar ruangan, perumahan yang padat, kejadian infeksi, kelengkapan nutrisi, dan lain-lain. Sebagian besar tingkat pendidikan pada subjek penelitian ini adalah setingkat SMA/ sederajat (65,63%) dan diikuti dengan setingkat SD (18,75%). Tingkat pendidikan akan mempengaruhi jenis pekerjaan, kemampuan mendapatkan informasi, dan upaya penerapan hidup sehat. Pada penelitian ini diperoleh data pekerjaan terbanyak adalah pensiunan pegawai negeri sipil (PNS) (53,13%). Hal ini terkait dengan jangkauan dari pelayanan kesehatan yang lebih mudah diperoleh sebagai PNS atau pensiunan PNS.

Penelitian ini menemukan bahwa pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu cenderung dapat menurunkan penanda

inflamasi suPAR ($P=0,67$) dan neutrofil ($P=0,619$). Penelitian yang dilakukan oleh Hosseini dkk. Menemukan bahwa pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu dapat memperbaiki penanda inflamasi neutrofil dan suPAR. Penelitian yang dilakukan oleh Schols dkk. tahun 2014 menemukan bahwa pemberian PUFA n-3 yang banyak terdapat pada minyak ikan dan berfungsi sebagai antiinflamasi dapat menyebabkan penurunan monosit, kemotaksis neutrofil dan menurunkan produksi sitokin proinflamasi, sehingga akan menghambat terjadinya *muscle wasting*.³

Penurunan kadar suPAR sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu pada penelitian ini seiring dengan penelitian yang dilakukan oleh Tavenier dkk. pada tahun 2017 yang memberikan intervensi nutrisi tinggi protein (1,7g/kgBB/hari) dan pemberian 18,8g protein/hr selama 3 minggu pada pasien yang mengalami gejala *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) selama perawatan. Pemberian intervensi tersebut menyebabkan penurunan bermakna kadar suPAR ($P<0,05$).²²

Sugawara dkk. melakukan penelitian dengan pemberian suplementasi berupa omega 3 PUFAs 0,6 gram dan vitamin A 24µg serta latihan rehabilitasi selama 12 minggu dengan intensitas rendah pada pasien dengan PPOK. Pemberian suplementasi dan latihan rehabilitasi tersebut menurunkan kadar CRP, TNFα, IL-6, IL-8 dan suPAR sehingga terjadi perbaikan pada otot rangka atau saluran napas.²³

Semua subjek (100%) dalam penelitian ini mengalami *muscle wasting* yang ditandai dengan berkurangnya massa non-lemak (*Fat Free Mass Index*/FFMI <16 kg/m²) dan peningkatan lemak tubuh namun IMT tidak berubah. 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.^{7,8}

Malnutrisi pada PPOK terjadi karena meningkatnya kebutuhan energi dari kerja otot

pernapasan, hipoksemia kronik dan hiperkapnia yang menyebabkan hipermetabolisme. Kehilangan berat badan 10 - 20% akan menurunkan kemampuan sistem kekebalan tubuh yang berakibat pada peningkatan morbiditas dan mortalitas, bahkan penurunan berat badan sebesar 40% dapat menyebabkan kematian.^{7,8} Kadar albumin serum berhubungan dengan aktifitas fisik, Katsura dkk, menemukan bahwa albumin serum yang rendah dapat menjadi faktor risiko untuk prognosis yang buruk pada penderita PPOK.²⁴

Ekstrak ikan gabus yang dikenal dengan nama ilmiah *Ophiocephalus striatus* 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.^{13,25}

Pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg suplementasi selama 12 minggu dapat meningkatkan IMT dan FFMI secara tidak bermakna, namun dapat memperbaiki kondisi *muscle wasting*. Hal ini ditunjukkan dengan data perubahan FFMI pada 9,38% (3 orang) subjek penelitian, yang keluar dari kondisi *muscle wasting*. Hal yang perlu diperhatikan dalam pemberian nutrisi pasien PPOK adalah kecenderungan peningkatan massa lemak daripada massa otot pada pasien PPOK, sehingga perlu diperhatikan komposisi makanan yang dibutuhkan. Dalam hal ini asam amino seperti leusin sebagai bagian dari asam amino rantai cabang/*branched chain amino acid* (BCAA) dapat merangsang sintesis protein otot dan menghambat proteolisis protein.

Pada pasien dengan PPOK, terjadi penurunan leusin dalam plasma. Leusin adalah bagian dari BCAA yang merupakan asam amino penting untuk sintesis protein, regenerasi jaringan dan proses metabolisme. Proses metabolisme leusin adalah melalui jalur *mammalian target of rapamycin* (mTOR) dan *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) pada sintesis protein otot.^{26,27}

Fungsi paru pada subjek penelitian meningkat secara tidak bermakna. Hal ini senada dengan

penelitian yang dilakukan oleh Thomashow pada tahun 2014 dengan suplementasi nutrisi Omega-3 PUFA selama 6 bulan. Pemberian Omega-3 PUFA selama 6 bulan tidak meningkatkan fungsi paru secara bermakna, yang diukur dengan kemampuan VEP₁ dan difusi paru.²⁸ Berbeda dengan keduanya, hasil penelitian yang dilakukan oleh Hsieh dkk pada tahun 2015 menunjukkan perubahan yang signifikan dalam perbaikan fungsi paru dengan memberikan nutrisi lemak tinggi pada pasien PPOK dengan hiperkapnia.²⁹

Ketidakseimbangan dari faktor-faktor, metabolisme protein, stress oksidatif serta proses inflamasi turut berperan dalam terjadinya *muscle wasting*. Proses ini lebih lanjut mempengaruhi struktur dan fungsi otot. Pada pasien PPOK, *muscle wasting* tidak hanya terjadi di otot rangka, tetapi juga di otot pernapasan, sehingga mempengaruhi proses respirasi dan fungsi paru.³⁰ Penurunan massa tubuh berhubungan erat dengan fungsi paru, penurunan kekuatan otot pernapasan, serta kapasitas difusi paru.³¹

Suplementasi nutrisi PUFA Omega-3 tidak terbukti memperbaiki fungsi paru, baik yang diukur dengan VEP₁ maupun kapasitas difusi paru.²⁸ Hal ini diduga karena kelainan fungsi paru, terutama hambatan aliran udara yang terjadi pada PPOK bersifat ireversibel sehingga terapi yang tidak bertujuan bukanlah untuk memperbaiki fungsi paru, tetapi untuk memperlambat progresivitasnya.³²

Menurut Gea dkk. pemberian *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu terbukti dapat memperbaiki kondisi *muscle wasting* serta menurunkan sitokin inflamasi sehingga dapat menghambat progresivitas kerusakan saluran napas yang didukung oleh perbaikan D_{LCO} seperti pada penelitian ini yang menemukan peningkatan D_{LCO} dengan nilai ($P=0,36$).³⁰

Dalam penelitian ini, tidak ada hubungan yang bermakna antara semua variabel. Hal ini mungkin disebabkan oleh banyaknya proses yang berperan dalam terjadinya *muscle wasting*. Sitokin lain yang berperan dalam terjadinya *muscle wasting* antara lain: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TGF- β dan suPAR sehingga sulit untuk melihat korelasi hanya dari satu

sitokin saja. Peran nutrisi, dan aktifitas fisik juga berpengaruh terhadap *muscle wasting*.

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg/hari selama 12 minggu pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting* dapat menurunkan secara tidak bermakna penanda inflamasi suPAR dan neutrofil, (D_{LCO}), serta kondisi *muscle wasting* (FFMI dan IMT) namun dapat meningkatkan secara bermakna kualitas hidup dari subjek penelitian yang ditunjukkan dengan penurunan skor CAT. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan intervensi berupa kombinasi pemberian suplementasi nutrisi dengan rehabilitasi medis berupa latihan fisis. 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

1. Debigare R, Cote CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164:1712-17.
2. Wüst RC, Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD Patients. Int J Chron Obstruct Pulmo Dis. 2007; 2:289-300.
3. Schols AMJW, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr. 2005;82:53-9.
4. Vogiatzis I, Terzis G, Nanas S, Stratakis G, Simoes DC, Gerogiadou O, et al. Skeletal muscle adaption to interval training in patients with advanced COPD. Chest. 2005;128:3838-45
5. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta analysis. Thorax. 2004;59:574-80.

6. Langen RC, Schols AM, Kelders MC, van der Velden JL, Wouters EF, Janssen-Heininger YM. Muscle wasting and impaired muscle regeneration in a Murine model of Chronic Pulmonary Inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35:689-96.
7. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:1165-85.
8. Barnes PJ. Nutritional effects in COPD. *Clinics in chest medicine: Chronic obstructive pulmonary disease*. National Heart and Lung Institute, London. 2014; 118: 3546-56.
9. Xie J, Yang X, Shi J. A new inflammation marker of chronic obstructive pulmonary disease-adiponectin. *World J Emerg Med*. 2010;1:190-5
10. Vanaudenaerde BM, Verleden SE, Vos R, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Geenens R, et al. Innate and adaptive interleukin-17 producing lymphocytes in chronic inflammatory lung disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:977-86.
11. Rachel and Booker. *Vital Lung Function: Your Essential References on Lung Function Testing*. London: GBR. Class Publishing. 2007, p.75-84.
12. Munfatahatin N. Pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus terhadap kenaikan berat badan pasien rawat jalan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) di Rumah Sakit Paru Jember (Penelitian eksperimental). [Skripsi]. Jember: Bagian Farmasi Komunitas Fakultas Farmasi Universitas Jember; 2010.
13. Mustafa A, Widodo MA, Kristianto Y. Albumin and zinc content of snakehead fish (*Channa striata*) extract and its role in health. *International Journal of Science and Technology*. 2012;1:1-8.
14. Yang YC, Zhang N, Van Crombruggen K, Hu GH, Hong SL, Bachert C. Transforming growth factor beta 1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling. *Allergy*. 2012; 67:1193-202.
15. Draper E, Reynolds CM, Canavan M, Mills KH, Loscher CE, Roche HM. Omega-3 fatty acids attenuate dendritic cell function via NF-κB independent of PPARγ. *J Nutr Biochem*. 2011;22:784-90.
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. 2016: 1-17.
17. Lim S, Lam DCL, Muttalif AR, Yunus F, Wongtim S, Lan LTT, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Asia-Pacific region: the EPIC Asia population-based survey. *Asia Pac Fam Med*. 2015;14:1-11.
18. Iriani V, Muktiati NS, Djajalaksana S, Renata R, Nugroho SA. Pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap kadar TNF-α dan TGF-β1 serta kapasitas difusi paru dan kualitas hidup pada pasien PPOK stabil yang mengalami Muscle wasting [Tesis]. Malang: Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya; 2017.
19. British Lung Foundation. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Statistics*. <https://statistics.blf.org.uk/copd>. 2017.
20. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. HTTS 2016: Suarakan kebenaran jangan bunuh dirimu dengan candu rokok. [Internet]. 2016. Available from: <http://www.depkes.go.id/article/view/16060300002/https-2016-suarakan-kebenaran-jangan-bunuh-dirimu-dengan-candu-rokok.html>
21. Peabody JW, Schau B, Lopez-Vidriero M, Vestbo J, Wade S, Iwbal A. COPD: A prevalence estimation model. *Respirology*. 2005;10:594–602.
22. Tavenier, Elraheem SE, Shidfar F. Energy and protein intake and its relationship with pulmonary function in sepsis patients. *Acta Medica Iranica*. 2017;48:274-9.
23. Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, Kiyokawa N, Watanabe T, Fujii S, et al. Effects of nutritional supplementation combined with

- low-intensity exercise ini malnourished patients with COPD. *Respir Med.* 2010;104:1883-9.
24. Zaky DSE, Naiem M, Eid HA, Adawy ZR, Abd-Elraheem SE, Mohamed ZAZ. Circulating surfactant protein-D as a biomarker of severity in stable chronic obstructive pulmonary diseases. *Egyp J Chest Dis Tuberc.* 2014;63:533-59.
 25. PT Royal Medicalink Pharmalab. Produk PT Royal Medicalink Pharmalab VipAlbumin. [cited March 15th 2016]. Available from: <http://www.royalmedica.com/Produk/Vip1.html>.
 26. Layman DK, Walker DA. Potential importance of leucine in treatment of obesity and the metabolic syndrome. *J Nutr.* 2006;136:319S-23S.
 27. Du M, Shen QW, Zhu MJ, Fors SP. Leucine stimulates mammalian target of rapamycin signaling in C2C12 myoblasts in part through inhibition of adenosine monophosphate activated protein kinase. *J Anim Sci.* 2007; 85:919-27.
 28. Tomashow MA, Yip NH, Parikh M, Burkart KM, Lo Cascio CM, Shimbo D, et al. Randomization to omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and endothelial function in chronic obstructive pulmonary disease: The COD-fish pilot randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;189:53-63.
 29. Hsieh MJ, Yang TM, Tsai YH. Nutritional supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc.* 2016;115:595-601.
 30. Gea J, Agusti A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol* 2013;114:1222-34.
 31. Jagoe RT, Engelen MP. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;46:52s-63s.
 32. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012:80-5.