

Pengaruh Omega 3 *Polyunsaturated Fatty Acids* terhadap Kadar IL-8 Serum, %VEP₁, dan Skor COPD Assessment Test Penderita PPOK Stabil

Nisfi Angriani¹, Suradi¹, Yusup Subagio Sutanto²

¹SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta/
RSUD dr. Moewardi Surakarta

²Pascasarjana Minat Kedokteran Keluarga Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta/
RSUD dr. Moewardi Surakarta

Abstrak

Latar Belakang: Inhalasi asap rokok dan pajanan lainnya dapat menyebabkan inflamasi saluran napas dan merupakan penyebab terbanyak penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Inflamasi saluran napas akan melepaskan sitokin proinflamasi, salah satunya adalah interleukin (IL)-8. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) memiliki efek anti inflamasi dan dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi.

Metode: Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh Omega-3 PUFA terhadap IL-8 serum, persentase volume ekspirasi paksa detik pertama (%VEP₁) dan skor COPD assessment test (CAT) pada penderita PPOK stabil. Uji klinis eksperimental dengan desain pre-test dan post-test pada 32 penderita PPOK stabil yang datang ke poliklinik paru Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Desember 2016-Februari 2017. Teknik pengambilan sampel dengan cara consecutive sampling. Subjek penelitian dibagi dalam dua kelompok. Kelompok perlakuan (n=16) mendapatkan terapi PPOK stabil Omega-3 PUFA 600mg/hari sedangkan kelompok kontrol (n=16) hanya mendapatkan terapi PPOK stabil selama 28 hari.

Hasil: Penurunan kadar IL-8 serum pada kelompok perlakuan (-3,56±5,32pg/ml) berbeda bermakna (P=0,0001) dibandingkan dengan kelompok kontrol (8,90±9,98pg/ml). Peningkatan nilai %VEP₁ pada kelompok perlakuan (7,02±7,17pg/ml) tidak berbeda bermakna (P=0,473) dibandingkan dengan kelompok kontrol (5,32±5,97pg/ml). Penurunan skor CAT kelompok perlakuan (-16,13±3,03pg/ml) berbeda bermakna (P=0,0001) dibandingkan dengan kelompok kontrol (-4,75±4,17pg/ml).

Kesimpulan: Penambahan Omega-3 PUFA 600 mg/hari selama 28 hari dapat menurunkan kadar IL-8 serum dan skor CAT pada penderita PPOK stabil secara bermakna sedangkan peningkatan %VEP₁ tidak bermakna. (*J Respir Indo.* 2017; 37(4): 265-77)

Kata kunci: IL-8 serum, Omega-3 PUFA, PPOK stabil, skor CAT, %VEP₁.

Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids to The Serum Level of Interleukin-8, Percentage of Forced Expiratory Volume in 1 Second (%FEV₁), and COPD Assesment Test Scores in Stable COPD Patients

Abstract

Background: Cigarette smoke inhalation and the other exposure can cause of airway inflammatory and it was the most cause of chronic obstruction pulmonary disease (COPD) pathogenesis. The airway inflammatory will release cytokines proinflammation, one of them was interleukin (IL)-8. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) have anti-inflammatory effect and its can decrease cytokines production in COPD pathogenesis.

Methods: This study aimed to analyze effects of omega 3 PUFAs on serum IL-8, %FEV₁, and CAT score in stable COPD patients. Clinical trials of experimental with pretest and posttest designs were conducted of 32 stable COPD patients came to clinic in Dr. Moewardi Hospital Surakarta from December 2016 until February 2017. Samples were taken by consecutive sampling. Subjects were divided into two groups include the treatment group (n=16) received standard COPD therapy omega 3 PUFA 600mg/day and the control group (n=16) received only standard COPD therapy for 28 days.

Results: There were significant difference (P=0.0001) towards decreased of serum IL-8 between treatment group (-3.56+5.32pg/ml) and control group (8.90+9.98pg/ml), increase difference were no significantly of %VEP₁ value (P=0.473) between treatment group (7.02+7.17pg/ml) and control group (5.32+5.97pg/ml), decrease difference of CAT scores significantly (P=0.0001) between treatment group (-16.13+3.03pg/ml) and control group (-4.75+4.17pg/ml).

Conclusions: Omega-3 PUFA may decrease airway inflammation with decrease serum IL-8 level significantly, increase of %FEV₁ no significantly and improve the clinical symptoms of stable COPD by decreased CAT scores significantly in stable COPD patients. (*J Respir Indo.* 2017; 37(4): 265-77)

Keywords: IL-8 serum, Omega-3 PUFA, COPD stable, CAT scores, %FEV₁.

Korespondensi: Nisfi Angriani

Email: nisfiangriani22@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia yang menimbulkan morbiditas, mortalitas, dan memburuknya beban sosioekonomi akibat dari biaya perawatan yang meningkat seiring dengan meningkatnya progresifitas penyakit terutama di negara berkembang.^{1,2} *World Health Organization* (WHO) menyebutkan tahun 2020 PPOK menempati urutan kelima sebagai penyebab kematian di dunia dan diperkirakan tahun 2030 akan menjadi penyebab kematian ketiga setelah penyakit kardiovaskuler dan kanker.^{3,4} Prevalensi PPOK di Asia Pasifik masih cukup tinggi tahun 2012 yaitu sebesar 6,2%, sekitar 19,1% merupakan penderita PPOK derajat berat, prevalensi di Indonesia sebesar 4,5%.⁵

Penyakit paru obstruktif kronik adalah penyakit yang umum, dapat dicegah, dan diobati yang ditandai dengan gejala respirasi dan hambatan aliran udara persisten, yang disebabkan abnormalitas saluran napas dan/atau alveoli akibat pajanan partikel atau gas berbahaya.¹ Perubahan struktur saluran napas terjadi akibat mekanisme kompleks yang terlibat dalam patogenesis meliputi inflamasi, stres oksidatif, ketidakseimbangan protease-antiprotease, dan apoptosis.^{1,6-8}

Inhalasi asap rokok dan bahan berbahaya lainnya mengaktifkan makrofag alveolar menimbulkan inflamasi menyebabkan destruksi saluran napas dan parenkim paru sehingga terjadi hambatan saluran napas. Mediator inflamasi yang dihasilkan makrofag antara lain TNF- α , IL-8, dan LTB₄. Interleukin-8 merupakan kemoatraktan paling kuat yang akan menarik neutrofil ke dalam paru.^{1,9,10} Grup kemokin *family chemokine* (CXC), dibuat dan dikeluarkan oleh sel epitel bronkus, monosit/makrofag dan neutrofil, dan menginduksi neutrofil untuk menghasilkan protease.⁹⁻¹² Regulasi sekresi IL-8 diatur terutama melalui peningkatan transkripsi NF- κ B dan dihambat oleh NF- κ B *activating* kinase IKK2 (inhibitor NF- κ B kinase-2).^{13,14}

Proses inflamasi yang kompleks pada PPOK melibatkan berbagai macam sel-sel inflamasi dan bisa menjadi pemikiran untuk ditemukannya target

baru pada penatalaksanaan PPOK.^{15,16} Pendekatan terapi PPOK yaitu terapi farmakologi dan terapi non farmakologi. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* telah menyusun panduan terapi standar PPOK dan saat ini telah banyak dilakukan.¹ Terapi standar yang diterapkan saat ini masih memiliki kelemahan yaitu tidak menghentikan progresivitas penyakit sehingga kasus PPOK semakin meningkat dari tahun ke tahun sehingga menjadi alasan untuk memberikan tambahan terapi melengkapi terapi panduan yang sudah dipergunakan. Pemberian terapi tambahan bertujuan untuk menghambat progresivitas penyakit, meningkatkan kualitas hidup, meningkatkan kapasitas latihan, dan memperbaiki *survival* dan mengurangi angka kematian.^{17,18}

Omega 3 *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) merupakan keluarga asam lemak biologis aktif yang memiliki efek anti inflamasi melalui mekanisme kerja dengan cara menghambat aktivasi NF- κ B.^{19,20} Matsuyama tahun 2005 di Jepang selama 2 tahun meneliti efek omega 3 PUFA dapat menurunkan kadar LTB₄, TNF- α , dan IL-8 dalam sputum. Omega 3 PUFA dosis 9 gram perhari dapat meningkatkan kapasitas latihan, memeriksa kadar CRP, IL-6, dan TNF- α pasien PPOK derajat II-IV yang dirawat di pusat rehabilitasi.^{21,22} Omega 3 PUFA mudah didapatkan, murah harganya, dan memiliki efek antiinflamasi. Studi eksperimental tentang peran omega 3 PUFA pada penderita PPOK masih terbatas, dan peneliti merasa tertarik melakukan penelitian untuk melihat pengaruh omega 3 PUFA pada penderita PPOK stabil grup C dan D hanya dengan waktu yang relatif singkat (28 hari) menggunakan dosis kecil atau minimal (600 mg/ hari) melalui pemeriksaan kadar IL-8 serum, nilai %VEP₁, dan untuk melihat perbaikan klinis melalui penilaian skor *COPD assesment test*, sehingga dengan penelitian ini dapat mengetahui, menganalisis, dan membuktikan pengaruh omega 3 PUFA sebagai antiinflamasi terhadap penurunan proinflamasi saluran napas penderita PPOK stabil.

Melalui penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat omega 3 PUFA sebagai terapi tambahan pada penderita PPOK dalam menurunkan

inflamasi, memperbaiki gejala obstruksi saluran napas. Penurunan inflamasi dapat dibuktikan dengan penurunan kadar IL-8 serum yang merupakan kemoatraktan paling kuat. Penurunan inflamasi akan mengurangi obstruksi saluran napas melalui perbaikan persentase volume ekspirasi paksa detik pertama terhadap nilai prediksi (%VEP₁) yang akan diteliti pada PPOK stabil grup C dan D (berat dan sangat berat). Perbaikan klinis berkaitan dengan meningkatkan fungsi paru, sehingga meningkatkan *quality of life* (QoL) penderita PPOK bisa dibuktikan dengan adanya penurunan skor *COPD assesment test* (CAT).

METODE

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Desember 2016 sampai dengan Februari 2017. Metode yang dilakukan adalah uji klinis eksperimental dengan *pretest and post-test design*. Sampel diambil secara *consecutive sampling* sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. Sampel terdiri dari 32 penderita PPOK stabil yang datang ke poli paru RSUD. Dr. Moewardi Surakarta yang terdiri dari kelompok perlakuan (n=16) yang mendapatkan terapi standar dan tambahan kapsul lunak Omega 3 PUFA 600 mg/hari dan kelompok kontrol (n=16) hanya mendapat terapi standar PPOK stabil.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah penderita yang telah terdiagnosis PPOK stabil grup C dan D rawat jalan laki-laki dan perempuan, umur lebih dari 40 tahun, tidak merokok selama penelitian, bersedia ikut dalam penelitian dan menanda tangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah penderita PPOK stabil yang mempunyai penyakit saluran napas selain PPOK, penderita PPOK dengan riwayat penyakit hati, penderita PPOK dengan riwayat penyakit diabetes melitus, penderita PPOK yang saat ini menderita penyakit *gastrointestinal*. Kriteria diskontinyu adalah penderita mengundurkan diri atau meninggal dunia, muncul efek samping yang ditimbulkan setelah pemberian kapsul lunak omega 3 PUFA seperti mual, muntah sehingga memerlukan rawat inap selama penelitian berlangsung.

Penderita PPOK stabil yang telah terdiagnosis sebagai penderita PPOK berdasarkan klinis, pemeriksaan penunjang (foto toraks dan spirometri) kemudian dicatat identitasnya, dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi dijelaskan maksud dan tujuan penelitian. Penderita yang setuju diminta menandatangani *informed consent*. Penderita dinilai jumlah skor CAT dan diambil darah vena ±10 mL untuk diperiksa kadar IL-8 serum, dan dilakukan pemeriksaan spirometri. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi standar PPOK stabil dan kapsul lunak omega 3 PUFA dosis 600 mg/hari yang diminum selama 28 hari dan kelompok kontrol yang hanya mendapatkan terapi standar PPOK stabil. Kemudian semua penderita di pantau keadaannya tiap hari melalui telp untuk memastikan pasien minum obat dan untuk mengetahui apakah ada atau terjadi efek samping dari pemberian obat omega 3 PUFA. Kemudian Penderita disuruh kembali kontrol ke poliklinik paru RSUD. Dr. Moewardi Surakarta pada hari ke-29 untuk dilakukan pengambilan darah vena kembali sebanyak 10 ml untuk diperiksa kadar IL-8 serum *post*, dilakukan pengisian skor CAT kembali oleh penderita (*post*), dan dilakukan pemeriksaan spirometri (*post*).

Analisis data dilakukan. Dilihat apakah data tersebut homogen atau tidak. Kemudian dilakukan analisis data untuk uji normalitas (uji *Shapiro-Wilk*). Jika didapatkan data dengan berdistribusi normal maka masuk kedalam uji parametrik dengan uji beda *paired t-test* dan *independent sample t-tests*. Jika data yang diperoleh berdistribusi tidak normal maka masuk kedalam uji non parametrik yang jika berpasangan dilakukan uji t berpasangan adalah uji *Wilcoxon* namun jika tidak berpasangan dilakukan uji t tak berpasangan yaitu uji *Mann-Whitney*.

HASIL

Penelitian dilakukan pada penderita PPOK stabil rawat jalan yang datang ke poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Desember 2016 sampai dengan Februari 2017. Penelitian melibatkan 34 subjek penderita PPOK stabil yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok perlakuan (pasien

mendapatkan kapsul lunak omega 3 PUFA 1x600 mg/hr selama 28 hari dan tetap mendapatkan terapi standar PPOK) dan kelompok kontrol (pasien tidak mendapatkan omega 3 PUFA, hanya mendapatkan terapi standar PPOK). Diantara 34 subjek penelitian masing-masing terdapat 1 subjek kelompok perlakuan dan 1 subjek kelompok kontrol dikeluarkan dari penelitian karena eksaserbasi dan dirawat di rumah sakit sehingga jumlah sampel yang mengikuti penelitian adalah 32 subjek yang terdiri dari 16 orang kelompok perlakuan dan 16 orang kelompok kontrol. Pembagian kelompok dilakukan secara *consecutive*

sampling. Semua pasien dilakukan pemeriksaan darah vena untuk dinilai kadar IL-8 serum, spirometri untuk mengukur nilai %VEP₁, dan skor CAT pada penderita PPOK stabil *pre* dan *post*.

Tabel 1 merupakan karakteristik dasar subjek penelitian. Karakteristik jenis kelamin sebagian besar laki-laki yaitu 16 orang (100,0%) pada kelompok perlakuan sedangkan kelompok kontrol sebanyak 15 orang (93,8%) dengan nilai $P=0,310$. Rerata umur (tahun) subjek pada kelompok perlakuan ($63,19 \pm 6,61$), sedangkan pada kelompok kontrol ($67,50 \pm 6,31$).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok		P
	Perlakuan (n=16)	Kontrol (n=16)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	16 (100,0%)	15 (93,8%)	0,310
Perempuan	0 (0,0%)	1 (6,3%)	
Umur	63,19 ±6.61	67,50 ±6,31	0,069
Pendidikan			
Tidak Sekolah	0 (0,0%)	1 (6,3%)	
SD	6 (37,5%)	6 (37,5%)	0,875
SMP	4 (25,0%)	2 (12,5%)	
SMA	4 (25,0%)	5 (31,3%)	
Perguruan Tinggi	2 (12,5%)	2 (12,5%)	
Pekerjaan			
Ibu rumah tangga	0 (0,0%)	1 (6,3%)	
Pensiunan pns	4 (25,0%)	3 (18,8%)	0,740
Petani	2 (12,5%)	3 (18,8%)	
ASN	1 (6,3%)	0 (0,0%)	
Tidak bekerja	1 (6,3%)	2 (12,5%)	
Wiraswasta	8 (50,0%)	7 (43,8%)	
Derajat eksaserbasi			
1	5 (31,3%)	5 (31,3%)	1,000
≥2	11 (68,8%)	11 (68,8%)	
Lama Merokok	35,94 ±6,95	34,31 ±17,11	0,729
Status merokok, Indeks Brinkman (%)			
Tidak Merokok	0 (0,0%)	2 (12,5%)	
Ringan	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,094
Sedang	11 (68,8%)	12 (75,0%)	
Berat	5 (31,3%)	2 (12,5%)	
IMT			
Kurang	9 (56,3%)	6 (37,5%)	0,465
Normal	5 (31,3%)	9 (56,3%)	
Lebih	2 (12,5%)	1 (6,3%)	
IL-8 serum	67,39± 4,28	57,37 ±12,62	0,0001
Nilai %VEP ₁	34,19± 9,69	33,31 ± 9,80	0,800
Skor CAT	24,25±3,55	21,94±3,13	0,060

Keterangan: SD: Sekolah Dasar; SMP: Sekolah Menengah Pertama; SMA; Sekolah Menengah Atas; ASN: Aparatur Sipil Negara; IMT: Indeks massa tubuh

Tabel 2. Deskripsi dan perbandingan kadar IL-8 serum, %VEP₁ dan skor CAT antara sebelum (*pre*) dan sesudah (*post*) pada kelompok perlakuan dan kontrol, dan selisih antara kedua kelompok.

Kelompok	Pre-test (mean±SD)	Post-test (mean±SD)	Selisih (mean±SD)	P
Kadar IL-8 serum				
Perlakuan (n=16)	67,39±4,28	63,82±5,14	-3,56±5,32 (Penurunan)	0,017
Kontrol (n=16)	57,37±12,62	66,26±6,16	8,90±9,98 (Peningkatan)	0,001
P	0,0001	0,233	0,0001	
Nilai %VEP₁				
Perlakuan (n=16)	34,19±9,69	41,20±11,39	7,02±7,17 (Peningkatan)	0,001
Kontrol (n=16)	33,31±9,80	38,63±10,24	5,32±5,97 (Peningkatan)	0,003
P	0,800	0,506	0,473	
Skor CAT				
Perlakuan (n=16)	24,25±3,55	8,13±2,31	-16,13±3,03 (penurunan)	0,0001
Kontrol (n=16)	21,94±3,13	17,19±3,78	-4,75±4,17 (penurunan)	0,0001
P	0,060	0,0001	0,0001	

Tingkat pendidikan subjek penelitian pada kelompok perlakuan paling banyak adalah sekolah dasar (SD) sebesar 6 orang (37,5%) dan pada kelompok kontrol paling banyak adalah sekolah dasar (SD) sebesar 6 orang (37,5%). Riwayat pekerjaan subjek penelitian terbanyak adalah wiraswasta yaitu sebesar 8 orang (50,0%) pada kelompok perlakuan dan 7 orang (43,8%) pada kelompok kontrol.

Derajat eksasebasi pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol paling banyak dengan >2 yaitu masing-masing 11 orang (68,8%). Status merokok subjek penelitian paling banyak dengan indeks brinkman (IB) sedang pada kelompok perlakuan sebesar 11 orang (68,8%) sedangkan kelompok kontrol sebesar 12 orang (75,0%). Indeks massa tubuh (IMT) subjek penelitian sebagian besar pada kelompok perlakuan memiliki nilai kurang sebanyak 9 orang (56,3%) dan pada kelompok kontrol dengan nilai normal sebanyak 9 orang (56,3%), sehingga dapat disimpulkan karakteristik dasar subjek penelitian antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna, jadi bersifat homogen.

Rerata kadar IL-8 serum (*pre*) subjek penelitian pada kelompok perlakuan (67,39±4,28) dan kelompok kontrol (57,37±12,62) dengan nilai $P=0,000$ berarti secara statistik bermakna, namun data tidak homogen). Rerata nilai %VEP₁ (*pre*) subjek penelitian pada kelompok perlakuan (34,19±9,69) dan kelompok kontrol (33,31±9,80) dengan nilai $P=0,800$ secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna, jadi bersifat homogen. Rerata skor CAT (*pre*) subjek penelitian pada kelompok perlakuan (24,25±3,55) dan pada kelompok kontrol (21,94±3,13) dengan nilai $P=0,060$ secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna, jadi bersifat homogen.

Tabel 2 memperlihatkan kadar IL-8 serum antara sebelum (*pretest*) dan sesudah (*posttest*) pada masing-masing kelompok serta perbandingan kadar IL-8 serum antara kedua kelompok. Kadar IL-8 serum *pre test* (67,39±4,28) mengalami penurunan menjadi 63,82±5,14 (*posttest*), $P=0,017$. Selisih *post-pre* (-3,56±5,32) kelompok perlakuan dibandingkan *pre-post* kelompok kontrol (8,90±9,98) dengan $P=0,0001$

adalah bermakna. Penelitian ini melakukan analisis uji normalitas (uji *Shapiro-Wilk*). Untuk mengetahui pengaruh omega 3 PUFA terhadap kadar IL-8 serum dilakukan uji *Mann-Whitney* antara rerata besar perubahan kadar IL-8 serum kelompok perlakuan (-3,56±5,32) dan kelompok kontrol (8,90±9,98), nilai $P=0,0001$. Berdasarkan uraian diatas maka dapat diketahui bahwa terdapat pengaruh pemberian omega 3 PUFA terhadap penurunan IL-8 serum penderita PPOK stabil dan bermakna secara statistik ($P=0,0001$).

Tabel 2 memperlihatkan perbandingan nilai %VEP₁ antara sebelum (*pre*) dan sesudah (*post*) pada kelompok perlakuan dan kontrol serta selisih nilai %VEP₁ antara kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 3. Nilai %VEP₁ pada kelompok perlakuan (*pre*) sebesar 34,19±9,69 mengalami peningkatan (*post*) sebesar 41,20±11,39 dengan $P=0,003$. Pada kelompok kontrol (*pre*) sebesar 33,31±9,80 kemudian terjadi peningkatan pada *post* sebesar 38,63±10,24 dengan $P=0,003$. peningkatan yang terjadi pada kelompok kontrol *pre-post* sebesar 5,32±5,97. Pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol terlihat bahwa peningkatan %VEP₁ pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibanding kelompok kontrol, namun perbedaan perubahan nilai %VEP₁ tersebut secara statistik tidak bermakna ($P=0,473$). Analisis statistik menggunakan uji normalitas (uji *Shapiro-Wilk*). Berdasarkan Uji *Shapiro-Wilk*, distribusi data nilai %VEP₁ *pre-post* dan selisih pada kelompok perlakuan dan kontrol memenuhi syarat normalitas maka uji *independent sampel t-test*. Perbandingan nilai %VEP₁ antar kedua kelompok yaitu nilai %VEP₁ *pre* kelompok perlakuan (34,19±9,69) dan kelompok kontrol (33,31±9,80), serta dilakukan uji *independent sampel t-test* didapatkan nilai $P=0,800$ sehingga dinyatakan nilai %VEP₁ *pre* antar kedua kelompok dinyatakan homogen.

Kemudian untuk mengetahui pengaruh omega 3 PUFA terhadap nilai %VEP₁ dilakukan uji *independent sampel t-test* antar rerata nilai %VEP₁ *post* kelompok perlakuan (41,20±11,39) dan kelompok kontrol (38,63±10,24) didapatkan nilai $P=0,506$. Kemudian dilakukan uji *independent sampel t-test*

antara rerata besar perubahan nilai %VEP₁ kelompok perlakuan (7,02±7,17) dan kelompok kontrol (5,32±5,97), didapatkan nilai $P=0,473$. Berdasarkan uraian diatas maka dapat diketahui bahwa terdapat pengaruh pemberian omega 3 PUFA terhadap penurunan nilai %VEP₁ penderita PPOK stabil akan tetapi tidak bermakna secara statistik ($P=0,473$).

Perbandingan skor CAT antara sebelum (*pre*) dan sesudah (*post*) pada kelompok perlakuan dan kontrol serta perbandingan skor CAT antara kedua kelompok. Pada kelompok perlakuan (*pre*) didapatkan rerata skor CAT sebesar 24,25±3,55 kemudian terjadi penurunan skor CAT (*post*) sebesar 8,13±2,31 dengan $P=0,0001$ dan memiliki selisih sebesar -16,13±3,03. Pada kelompok kontrol *pre* maka rerata skor CAT sebesar 21,94±3,13 kemudian saat *post* mengalami penurunan skor CAT rerata sebesar 17,19±3,78 dengan $P=0,0001$. Penelitian yang dilakukan terhadap skor CAT dilakukan melalui analisis uji normalitas (uji *Shapiro-Wilk*). Berdasarkan Uji *Shapiro Wilk*, distribusi data Skor CAT *pre* pada kelompok perlakuan dan kontrol memenuhi syarat normalitas maka uji *independent sampel t-test*.

Skor CAT *post* dan selisih skor CAT tidak berdistribusi normal sehingga dilakukan uji *Mann-Whitney*. Perbandingan skor CAT antar kedua kelompok yaitu skor CAT *pre* kelompok perlakuan (24,25±3,55) dan kelompok kontrol (21,94±3,13), dan dilakukan uji *Mann-Whitney* didapatkan nilai $p=0,060$ sehingga dinyatakan skor CAT *pre* antar kedua kelompok dinyatakan homogen. Untuk mengetahui pengaruh Omega 3 PUFA terhadap skor CAT dilakukan uji *independent sampel t-test* antar rerata skor CAT *post* kelompok perlakuan (8,13±2,31) dan kelompok kontrol (17,19±3,78) didapatkan nilai $P=0,0001$. Kemudian dilakukan uji *independent sampel t-test* antara rerata besar perubahan skor CAT kelompok perlakuan (-16,13±3,03) dan kelompok kontrol (-4,75±4,17), didapatkan nilai $P=0,000$. Berdasarkan uraian diatas maka dapat diketahui bahwa terdapat pengaruh pemberian omega 3 PUFA terhadap penurunan skor CAT penderita PPOK stabil dan bermakna secara statistik ($P=0,0001$).

PEMBAHASAN

Inflamasi saluran napas pasien PPOK merupakan modifikasi respons inflamasi terhadap iritasi kronik.^{7,8,23} Saluran napas dan paru selalu terpajan oksidan baik eksogen maupun endogen sehingga sangat rentan terhadap stres oksidatif. Contoh oksidan eksogen adalah asap rokok dan polusi udara sedangkan oksidan endogen berasal dari reaksi metabolik fisiologis dan patologis berupa inflamasi.^{1,6,8,23-25} Pengeluaran berbagai sitokin dari saluran napas merupakan tanda awal respons inflamasi akibat kontak dengan partikel dan gas beracun.¹⁵ Keterlibatan berbagai faktor terhadap patogenesis PPOK meliputi inhalasi partikel gas, inflamasi, stres oksidatif, ketidakseimbangan protease dan anti protease, dan kerusakan jaringan/*tissue damage*. Keterlibatan faktor-faktor tersebut bermanifestasi terhadap kejadian PPOK berupa hambatan aliran udara.²⁴⁻²⁶

Omega 3 *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) merupakan keluarga asam lemak biologis aktif meliputi *α-linolenic acid* (ALA), *eicosapentaenoic acid* (EPA), dan *docosahexaenoic acid* (DHA). Omega 3 PUFA mempunyai efek anti inflamasi.²⁰ Mekanisme kerja omega 3 PUFA sebagai antiinflamasi dapat menurunkan sitokin proinflamasi dengan mekanisme aksi salah satunya melalui penghambatan aktivasi *NF-κβ*.¹⁹ Omega 3 PUFA ini mudah didapatkan dan murah harganya namun memiliki efek antiinflamasi.

Manfaat omega 3 PUFA sebagai terapi tambahan pada penderita PPOK dalam menurunkan inflamasi akan memperbaiki gejala obstruksi saluran napas. Penurunan inflamasi dapat dibuktikan dengan penurunan kadar IL-8 serum. Penurunan inflamasi akan mengurangi obstruksi saluran napas melalui perbaikan persentase volume ekspirasi paksa detik pertama terhadap nilai prediksi (%VEP₁) dari hasil pemeriksaan spirometri. Perbaikan klinis penderita PPOK bisa dibuktikan dengan adanya penurunan skor COPD *assesment test* (CAT), meningkatkan fungsi paru, dan dapat meningkatkan *quality of life* (QoL) sehingga omega 3 PUFA dapat menjadi terapi tambahan pada penderita PPOK stabil.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan pada 32 subjek terdiri dari 16 subjek penelitian masuk dalam kelompok perlakuan dan 16 subjek penelitian masuk kedalam kelompok kontrol. Penelitian yang telah dilakukan menghasilkan berbagai macam data, yaitu didapatkan data karakteristik dasar subjek penelitian yang meliputi data jenis kelamin, umur, pendidikan, pekerjaan, derajat eksaserbasi, lama merokok, status merokok, IB, IMT, pemeriksaan kadar IL-8 serum, pemeriksaan nilai %VEP₁, dan skor CAT yang akan dibandingkan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol (*pre* dan *post*).

Berdasarkan tabel yang didapatkan pada tabel satu tentang karakteristik subjek penelitian, maka didapatkan bahwa jenis kelamin sebagian besar laki-laki yaitu 16 orang (100,0%) pada kelompok perlakuan dan 15 orang (93,8%) pada kelompok kontrol. Berdasarkan data ini, didapatkan kebanyakan yang diteliti adalah laki-laki. Menurut PDPI tahun 2016 mengatakan bahwa risiko terjadinya PPOK salah satunya adalah asap rokok. Asap rokok dan partikel berbahaya lainnya menyebabkan inflamasi paru yang kemudian berkembang menjadi PPOK. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia tahun 2016, mengatakan prevalensi penderita PPOK banyak terjadi pada laki-laki karena berhubungan dengan kebiasaan merokok, namun saat ini angka kejadian PPOK antara laki-laki dan perempuan hampir sama terkait dengan bertambahnya jumlah perokok pada perempuan.⁴

Dalam penelitian ini diketahui bahwa rerata umur (tahun) subjek pada kelompok perlakuan ($63,19 \pm 6,61$), sedangkan pada kelompok kontrol ($67,50 \pm 6,31$). Dilihat dari data ini mayoritas penderita PPOK yang diteliti berumur diatas 60 tahun, hal ini sesuai dengan teori yang terdapat dalam buku pedoman PPOK terbitan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia tahun 2016 dan GOLD 2017 mengatakan bahwa PPOK terjadi pada usia pertengahan yaitu umur diatas 40 tahunan, GOLD tahun 2017 juga menerangkan bahwa risiko untuk menderita PPOK meningkat seiring dengan bertambahnya usia akan tetapi mekanismenya belum jelas dipahami.^{1,4}

Status merokok subjek penelitian paling banyak dengan IB sedang pada kelompok perlakuan sebesar 11 orang (68,8%) dan kontrol sebesar 12 orang (75,0%). Hal ini sesuai dengan teori yang terdapat pada buku pedoman PDPI tahun 2016 yang mengatakan pajanan polusi di dalam dan diluar ruangan, pemukiman yang padat, nutrisi yang buruk dapat menjelaskan faktor risiko terjadinya PPOK. Kebiasaan merokok merupakan penyebab kausal PPOK yang terpenting. Asap rokok mempunyai prevalens yang tinggi sebagai penyebab gejala respirasi dan gangguan fungsi paru. Hubungan antara merokok dengan PPOK merupakan hubungan dosis dan respons, semakin banyak jumlah batang rokok yang dihisap dan semakin lama kebiasaan merokok dilakukan maka akan semakin tinggi risiko untuk menderita PPOK.⁴

Indeks massa tubuh (IMT) subjek penelitian sebagian besar pada kelompok perlakuan memiliki nilai kurang yaitu 9 orang (56,3%) dan pada kelompok kontrol dengan nilai normal yaitu ada 9 orang (56,3%). Perbedaan ini terjadi karena pengambilan sampel dilakukan menurut urutan ganjil dan genap, sehingga penderita yang memiliki IMT kurang banyak masuk kedalam kelompok perlakuan. Tingkat pendidikan dan riwayat pekerjaan menggambarkan status sosioekonomi seseorang. Menurut PDPI tahun 2016 menyebutkan sosial ekonomi merupakan salah satu faktor risiko terjadinya PPOK.⁴

Penyakit paru obstruktif kronik adalah penyakit yang umum, dapat dicegah, dan diobati yang ditandai dengan gejala respirasi dan hambatan aliran udara persisten, yang disebabkan abnormalitas saluran napas dan/atau alveoli akibat pajanan partikel atau gas berbahaya.¹ Perubahan struktur saluran napas terjadi akibat mekanisme kompleks yang terlibat dalam patogenesis pada PPOK meliputi inflamasi, stres oksidatif, ketidakseimbangan protease-antiprotease, dan apoptosis.^{1,6-8}

Penderita PPOK memiliki gejala sesak napas bersifat progresif (bertambah berat seiring berjalannya waktu), bertambah berat dengan aktivitas, dan menetap sepanjang hari menyebabkan penurunan status kesehatan dan fungsi faal paru, batuk kronik,

batuk kronik berdahak, riwayat terpajan faktor risiko.^{3,27,28} Proses inflamasi yang kompleks dan melibatkan berbagai macam sel-sel inflamasi pada PPOK bisa menjadi pemikiran untuk ditemukannya target baru pada penatalaksanaan PPOK.^{15,16} Dalam penelitian ini diteliti pengaruh omega 3 PUFA terhadap penderita PPOK.

Omega 3 PUFA merupakan keluarga asam lemak biologis aktif. Omega 3 PUFA meliputi *α-linolenic acids* (ALA), *eicosapentaenoic acids* (EPA), dan *docosahexaenoic acids* (DHA).^{20,30,31} Risiko terjadinya PPOK akan menurun dengan peningkatan asupan omega 3 PUFA.³² Omega 3 *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) merupakan keluarga asam lemak biologis aktif yang memiliki efek anti inflamasi melalui mekanisme kerja dengan cara menghambat aktivasi NF-κβ.^{19,20}

Pengaruh terhadap Kadar IL-8 Serum

Inhalasi asap rokok dan bahan berbahaya lainnya menimbulkan inflamasi menyebabkan destruksi saluran napas dan parenkim paru sehingga terjadi hambatan saluran napas merupakan penyebab utama PPOK yang dalam patogenesisnya akan mengaktifkan makrofag alveolar. Makrofag teraktivasi akan menghasilkan sitokin inflamasi yang salah satunya adalah interleukin (IL)-8.^{1,9,10}

Interleukin-8 merupakan kemoatraktan neutrofil yang kuat grup kemokin *family chemokine* (CXC), dibuat dan dikeluarkan oleh sel epitel bronkus, monosit/makrofag dan neutrofil. Interleukin-8 menyebabkan induksi dari neutrofil untuk menghasilkan protease.^{9,10} Asap rokok merupakan sumber rangsangan yang kuat terhadap dilepaskannya IL-8 dari sel epitel melalui induksi dari faktor transkripsi *nuclear factor kappa Beta* (NF-κβ). Sekresi IL-8 diatur dengan transkripsi oleh beberapa faktor transkripsi di antaranya didominasi NF-κβ.¹³ Mediator inflamasi IL-8 akan menginduksi neutrofil meninggalkan pembuluh darah dan bermigrasi ke jaringan.^{11,12}

Pelepasan IL-8 diatur terutama melalui peningkatan transkripsi dalam merespons faktor transkripsi NF-κβ dan hambatan melalui

penghambatan NF-κβ *activating* kinase IKK2 (inhibitor NF-κβ kinase-2).¹⁴ Inflamasi dapat menimbulkan hambatan saluran napas. Obstruksi saluran napas dan kerusakan parenkim pada PPOK menyebabkan hambatan aliran udara yang bervariasi pada setiap individu.¹

Omega 3 PUFA merupakan keluarga asam lemak biologis aktif.²⁸ Omega 3 *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) merupakan keluarga asam lemak biologis aktif yang memiliki efek anti inflamasi melalui mekanisme kerja dengan cara menghambat aktivasi NF-κβ.^{19,20} Pemberian omega 3 PUFA yang mengandung *eicosapentaenoic* (EPA) dan *docosahexaenoic* (DHA) dapat mengubah produksi protein inflamasi termasuk sitokin. Efek ini dimediasi oleh perubahan aktivasi faktor transkripsi utama yang terlibat dalam pengaturan ekspresi gen inflamasi. Omega 3 PUFA sebagai anti inflamasi dapat menurunkan sitokin pro inflamasi (TNF α, IL-1β, IL-6) dan IL-8 dengan mekanisme aksi melalui hambatan NF-κβ (melalui penurunan fosforilasi Iκβ), menghambat aktivasi PPARγ.³³

Eicosapentaenoic dan DHA menghambat IL-8 yang distimulasi oleh endotoksin pada kultur sel endotel manusia. Pelepasan IL-8 diatur terutama melalui peningkatan transkripsi dalam merespons faktor transkripsi NF-κB dan melalui penghambatan NF-κβ *activating* kinase IKK2 (inhibitor NF-κβ kinase-2). Sekresi IL-8 diatur melalui p38 MAP kinase dan jalur ERK. *Eicosapentaenoic* dan DHA minyak ikan dapat menurunkan aktivasi NF-κβ. Proses ini berhubungan dengan penurunan fosforilasi Iκβ karena penurunan aktivasi protein kinase yang diaktifkan oleh mitogen. Observasi ini menunjukkan bahwa efek omega 3 PUFA pada ekspresi gen inflamasi melalui inhibisi terhadap aktivasi faktor transkripsi NF-κβ. Dengan demikian disimpulkan omega 3 PUFA dapat berpengaruh menurunkan kadar IL-8 serum pada penderita PPOK.

Pada penelitian dilihat pengaruh omega 3 PUFA terhadap kadar IL-8 serum pada pasien PPOK stabil. Hasil penelitian menunjukkan hasil bahwa terdapat pengaruh pemberian omega 3 PUFA terhadap penurunan kadar IL-8 serum secara bermakna

penderita PPOK stabil ($P=0,0001$). Pemberian omega 3 mampu menurunkan kadar IL-8 serum dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kadar IL-8 serum pada kelompok perlakuan ($n=16$). Pada kelompok perlakuan kadar IL-8 serum sebelum (*pre*) perlakuan didapatkan nilai kadar IL-8 serum sebesar $67,39 \pm 4,28$, namun setelah perlakuan (*post*) yaitu dengan pemberian kapsul lunak omega 3 PUFA dengan dosis 600 mg yang diminum sekali perhari selama 28 hari didapatkan hasil kadar IL-8 serum sebesar $63,82 \pm 5,14$. Hasil ini menunjukkan telah terjadi penurunan yang bermakna pada kadar IL-8 serum pada penderita PPOK stabil yang mendapat omega 3 PUFA ($P=0,017$). Pada kelompok kontrol ($n=16$) didapatkan kadar IL-8 serum sebelum (*pre*) sebesar $57,37 \pm 12,62$ dan setelah (*post*) sebesar $66,26 \pm 6,16$. Hasil ini menunjukkan terjadi peningkatan kadar IL-8 serum penderita PPOK stabil pada kelompok kontrol dengan $P=0,001$.

Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan dapat kita lihat bahwa dengan pemberian omega 3 PUFA dapat menurunkan kadar IL-8 dalam serum. Suradi tahun 2007; Bruno dan Penque tahun 2012 menyebutkan Keterlibatan berbagai faktor terhadap patogenesis PPOK meliputi inhalasi partikel gas, inflamasi, stres oksidatif, ketidakseimbangan protease dan anti protease, dan kerusakan jaringan/*tissue damage*.^{23,25} Keterlibatan faktor-faktor tersebut akan bermanifestasi terhadap kejadian PPOK berupa adanya hambatan aliran udara. Dari keterangan diatas dapat dilihat bahwa salah satu petogenesis terjadinya PPOK karena faktor inflamasi. Inflamasi melibatkan berbagai macam sel inflamasi dan mediator inflamasi. Mediator inflamasi yang dihasilkan makrofag antara lain TNF- α , IL-8, dan LTB₄. Interleukin-8 merupakan kemoatraktan paling kuat yang akan menarik neutrofil ke dalam paru. Neutrofil akan mensekresi *serine protease* berupa netrofil elastase yang menyebabkan destruksi alveolus dan hipersekresi mukus menimbulkan hambatan aliran udara dan klinis PPOK.

Menurut Calder (2006), Omega 3 PUFA berpotensi sebagai agen anti-inflamasi kuat dan digunakan dalam terapi berbagai inflamasi kronik.¹⁸

Menurut penelitian Matsuyama (2005) mengatakan Omega 3 PUFA mempunyai efek anti inflamasi, dan dapat menurunkan produksi sitokin yang berhubungan dengan patogenesis PPOK.¹⁹ Li dkk tahun 2014 menyebutkan diit yang mengandung omega 3 PUFA sumber laut jangka pendek secara bermakna dapat mengurangi inflamasi sistemik penderita PPOK berupa penurunan kadar CRP, IL-6, dan TNF- α .³⁴ Toraldo tahun 2013 mengatakan nutrisi mengandung omega 3 PUFA akhir-akhir ini diteliti ternyata memiliki efek sebagai antiinflamasi dan antioksidan penderita PPOK.²¹

Batile dkk tahun 2012 menyebutkan pasien PPOK stabil setelah mengkonsumsi makanan tinggi omega 3 PUFA maka terjadi penurunan konsentrasi sitokin pro-inflamasi TNF- α dalam serum.³⁵ Pemberian suplementasi omega 3 PUFA minyak ikan pada hewan percobaan menghambat aktivasi NF κ B dan menurunkan produksi sitokin inflamasi. Fanning dkk tahun 2011, Calder tahun 2012, dan Catherine dkk tahun 2002 menyebutkan penelitian yang dilakukan secara secara *invivo* pada tikus yang diberikan omega 3 PUFA dapat menurunkan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1 β dan IL-6).^{29,36,37}

Pemberian kapsul lunak omega 3 PUFA dosis 600 mg sekali sehari yang diberikan dalam 28 hari dapat dipakai sebagai terapi tambahan pada penderita PPOK stabil yang dibuktikan dengan terjadinya penurunan kadar IL-8 serum penderita PPOK stabil, dengan hasil yang bermakna.

Pengaruh terhadap Nilai %VEP₁

Pemberian omega 3 PUFA sebagai antiinflamasi terhadap penurunan proinflamasi saluran napas penderita PPOK stabil. Melalui penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat omega 3 PUFA sebagai terapi tambahan pada penderita PPOK dalam menurunkan inflamasi dengan memperbaiki gejala obstruksi saluran napas yang terjadi. Penurunan inflamasi dapat dibuktikan dengan penurunan kadar IL-8 serum. Penurunan inflamasi akan mengurangi obstruksi saluran napas melalui perbaikan persentase volume ekspirasi paksa detik pertama terhadap nilai prediksi (%VEP₁) dari hasil

pemeriksaan spirometri. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa omega 3 mampu meningkatkan nilai %VEP₁ lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa omega 3 yang hanya menggunakan terapi standar PPOK stabil, akan tetapi secara statistik tidak berbeda bermakna sehingga dengan demikian pemberian tambahan terapi omega 3 PUFA dan terapi standar PPOK sama-sama dapat meningkatkan nilai %VEP₁.

Pengaruh omega 3 PUFA terhadap nilai %VEP₁ pada pasien PPOK stabil yang telah dilakukan penelitian dapat dilihat pada Tabel 3. Nilai %VEP₁ pada kelompok perlakuan (n=16). Pada kelompok perlakuan nilai %VEP₁ sebelum (*pre*) perlakuan didapatkan nilai %VEP₁ sebesar 34,19±9,69 namun setelah perlakuan (*post*) yaitu dengan pemberian kapsul lunak omega 3 PUFA dengan dosis 600 mg yang diminum sekali perhari selama 28 hari didapatkan hasil nilai %VEP₁ sebesar 41,20±11,39. Hasil ini menunjukkan telah terjadi peningkatan nilai %VEP₁ secara bermakna pada penderita PPOK stabil yang mendapat omega 3 PUFA ($P=0,001$). Pada kelompok kontrol (n=16) didapatkan nilai %VEP₁ sebelum (*pre*) sebesar 33,31±9,80 dan setelah (*post*) sebesar 38,63±10,24. Hasil ini menunjukkan terjadi peningkatan nilai %VEP₁ secara bermakna penderita PPOK stabil pada kelompok kontrol ($P=0,003$).

Penelitian yang telah dilakukan terhadap penderita PPOK stabil, bahwa dengan pemberian kapsul lunak omega 3 PUFA dengan dosis 600 mg satu kali sehari selama 28 hari dapat meningkatkan %VEP₁. Hal ini sesuai dengan teoritis ataupun penelitian yang telah ada. Menurut GOLD tahun 2017 menyebutkan inflamasi dapat menimbulkan hambatan saluran napas. Menurut Calder tahun 2006, Omega 3 PUFA berpotensi sebagai agen anti-inflamasi kuat dan digunakan dalam terapi berbagai inflamasi kronik.¹⁸ Penelitian Matsuyama dkk tahun 2005 mengatakan omega 3 PUFA dapat menurunkan inflamasi saluran napas pada penderita PPOK.¹⁹ Broekhuizen dkk tahun 2005 dan Toraldo dkk al tahun 2013 menyebutkan Omega 3 PUFA dapat meningkatkan kapasitas fungsional

pasien PPOK group II-IV.^{20,21} Berdasarkan teori dan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa omega 3 PUFA dapat dipakai sebagai terapi tambahan pada penderita PPOK stabil hal ini dibuktikan dengan terjadinya peningkatan %VEP₁ yang terjadi setelah pemberian omega 3 PUFA, walaupun hasil yang diperoleh tidak bermakna/ tidak bermakna.

Pengaruh terhadap Skor CAT

Penyakit paru obstruktif kronik memiliki karakteristik terjadinya obstruksi pada saluran napas kecil yang bersifat tidak sepenuhnya *reversible* dan *remodelling* struktur paru.¹⁵ Skor CAT merupakan skor untuk mendeteksi dan mengukur gejala PPOK terhadap status kesehatan penderita secara klinis, tingginya skor CAT menandakan tingginya tingkat keparahan PPOK. Omega 3 PUFA merupakan keluarga asam lemak biologis aktif meliputi *α-linolenic acid* (ALA), *eicosapentaenoic acid* (EPA), dan *docosahexaenoic acid* (DHA).

Pengaruh omega 3 PUFA terhadap skor CAT pada pasien PPOK stabil yang telah dilakukan penelitian dapat dilihat pada Tabel 4. Skor CAT pada kelompok perlakuan (n=16). Pada kelompok perlakuan sebelum (*pre*) didapatkan sebesar 24,25±3,55 namun setelah perlakuan (*post*) yaitu dengan pemberian kapsul lunak omega 3 PUFA dengan dosis 600 mg yang diminum sekali perhari selama 28 hari didapatkan hasil skor CAT sebesar 8,13±2,31. Hasil ini menunjukkan telah terjadi penurunan skor CAT secara bermakna pada penderita PPOK stabil yang mendapat omega 3 PUFA ($P=0,0001$). Pada kelompok kontrol (n=16) didapatkan nilai skor CAT sebelum (*pre*) sebesar 21,94±3,13 dan setelah (*post*) sebesar 17,19±3,78. Hasil ini menunjukkan telah terjadi penurunan skor CAT secara bermakna penderita PPOK stabil pada kelompok kontrol ($P=0,0001$).

Jika dilihat dari hasil skor CAT pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol yang sama-sama mengalami penurunan nilai skor CAT, maka penurunan yang paling banyak terjadi pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol dengan selisih

penurunan pada kelompok perlakuan *post* dikurangi *pre* 16,13±3,03 sedangkan selisih penurunan skor CAT pada kelompok kontrol *post* dikurangi *pre* sebesar 4,75±4,17. Hal ini dibuktikan dengan pemberian omega 3 PUFA mampu menurunkan skor CAT penderita PPOK stabil dan bermakna secara statistik ($P=0,0001$). Dimana perubahan skor CAT pada kelompok perlakuan (Omega 3) mengalami perubahan penurunan skor CAT lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil Penelitian menunjukkan dapat diketahui bahwa terdapat pengaruh pemberian omega 3 PUFA terhadap penurunan skor CAT penderita PPOK stabil dan bermakna secara statistik ($P=0,0001$). Dimana perubahan skor CAT pada kelompok perlakuan (Omega 3) mengalami penurunan skor CAT lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Berdasarkan teori yang telah ada, hasil penelitian ini sesuai dengan teori yang dikemukakan. Menurut Matsuyama dkk tahun 2005 meneliti tentang efek omega 3 PUFA pada penderita PPOK, dan menghasilkan kesimpulan bahwa omega 3 PUFA mempunyai efek anti inflamasi.¹⁹ Calder tahun 2006 menyebutkan omega 3 PUFA memiliki aksi kerja sebagai antiinflamasi yang dapat menurunkan sitokin proinflamasi dengan mekanisme aksi salah satunya melalui menghambat aktivasi NF- κ B. Penurunan sitokin proinflamasi akan menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas dan hipersekresi mukus sehingga akan mengurangi hambatan aliran udara dan penurunan gejala yang dapat dinilai dengan penurunan skor CAT.¹⁸

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka pemberian omega 3 PUFA dengan dosis 600 mg yang diberikan selama 28 hari pada penderita PPOK stabil dapat menurunkan skor CAT secara bermakna. Perbaikan klinis penderita PPOK bisa dibuktikan dengan adanya penurunan skor COPD assessment test (CAT), meningkatkan fungsi paru, dan dapat meningkatkan *quality of life* (QoL) sehingga omega 3 PUFA dapat menjadi terapi tambahan pada penderita PPOK stabil.

Secara deskriptif pada kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar IL-8 serum dan skor CAT

yang secara statistik dinyatakan bermakna. Perbedaan besarnya penurunan kadar IL-8 serum dan skor CAT pada kelompok perlakuan dan kontrol secara statistik dinyatakan bermakna, dengan demikian pemberian Omega 3 PUFA pada pasien PPOK berpengaruh terhadap penurunan kadar IL-8 serum dan skor CAT, sedangkan pengaruh pemberian omega 3 PUFA terhadap penurunan nilai %VEP₁ penderita PPOK stabil tidak bermakna secara statistik.

Keterbatasan penelitian ini adalah penilaian skor CAT yang bersifat subjektivitas penderita dapat mempengaruhi hasil penelitian

KESIMPULAN

Terapi tambahan omega 3 PUFA selama 28 hari berpengaruh menurunkan kadar IL-8 serum secara bermakna, meningkatkan nilai %VEP₁ tidak bermakna, dan menurunkan skor CAT secara bermakna pada penderita PPOK stabil.

Pemberian Omega 3 PUFA 1x600 mg/hari selama 28 hari dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan/supportif untuk mempercepat perbaikan klinis penderita PPOK stabil, perlu dipertimbangkan melakukan penelitian dengan membatasi tingkat pendidikan sehingga subjektivitas terhadap penilaian skor CAT dapat dikurangi, dan perlu adanya penelitian selanjutnya terhadap pengaruh pemakaian omega 3 PUFA.

DAFTAR PUSAKA

1. Global Initial for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2017; Global Initial for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Portland: MCR Vision Inc; 2017. p.1-123.
2. Rosenberg SR, Kalhan R, Mannino D. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease:Prevalence, morbidity, mortality, and risk factors. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;36:457-69.
3. World Health Organisation (WHO). Burden of COPD. [cited on 2017 April 26th] Available

from:

<http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>

4. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Penyakit Paru Obstruktif Kronik. Diagnosis dan Penatalaksanaan. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2016. p. 1-111.
5. Lim S, Lam DC, Muttalif AR, Yunus F, Wongtim, S, Lan LT. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in the Asia-Pacific Region: The EPIC Asia Population-Based Survey. *Asia Pacific Family Medicine*. 2015;14:1-11.
6. Devereux GS. Definition, epidemiology, and risk factors. In: Currie GP, editor. *ABC of COPD*. 1st ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2006. p. 1142-498.
7. Rahman I. Reactive oxygen species and antioxidant therapeutic approaches In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard SI, Thomson NC, editors. *Asthma and COPD*. 2nd ed. San Diego: Elsevier Ltd; 2009. p. 293-312.
8. Calvacante AG, Bruin PF. The role of oxidative stress in COPD: current concepts and perspectives. *J Bras Pneumol*. 2009;35:1227-37.
9. Wood AM, Stockley RA. The genetic of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2006;7:1-14.
10. Rennard SI, Barnes PJ. Pathogenesis of COPD. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC, editors. *Asthma and COPD Basic Mechanism and Clinical Management*. 1st ed. London: Elsevier Science Ltd; 2002. p. 361-79.
11. Shapiro SD, Ingenito EP. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *AM J Respir Cell Mol Biol*. 2005;32:367-72.
12. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2004;56:515-48.
13. Macnee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:258-66.
14. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanism in COPD: Inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J*. 2008;31:1334-56.
15. Larsson K. Aspect on pathophysiological mechanism in COPD. *Journal of Internal Medicine*. 2007;262:311-40.
16. Barnes JP. *New antiinflammatory targets for COPD*. Macmillan Publishers Limited. 2013:543-57.
17. Wise RA. Chronic obstructive pulmonary disease: chronical course and management. In: Fishman. 2008. P. 737-46.
18. Calder. Omega-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83:1505-19.
19. Matsuyama W, Mitsuyama H, Watanabe M, Onakahara K, Higashimo I, Osame M, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammatory markers in COPD. *Chest*. 2005;128:3817-27.
20. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Weling-Scheepers CA, Schols AM. Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:376-82.
21. Toraldo DM, Nuccio FD, Scoditti E. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease may diet play a therapeutic role. *J Aller Ther*. 2013;:2-12.
22. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease, cellular and molecular mechanism. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2005;43:167-88.
23. Bruno MA, Penque D. Chronic obstructive pulmonary disease and proteomics a match for success. *J Aller Ther*. 2012:71-6.
24. Demedts IK, Demoor T, Bracke KR, Joos GF, Brusselle GG. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respiratory Research*. 2006;7:2-10.

25. Suradi. Pengaruh rokok pada penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), tinjauan patogenesis, klinis dan sosial (Pidato Pengukuhan Guru Besar Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Universitas sebelas Maret). Surakarta: Universitas Sebelas Maret; 2007.
26. Senior RM, Atkinson JJ. Chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology, pathophysiology, and pathogenesis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 4th ed. New York: McGraw- Hill Inc; 2008. p. 707-27.
27. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease 6 the aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58:73-80.
28. Rotondo D, Earl CR, Laing KJ, Kaimakamis D. Inhibition of cytokine- stimulated thymic lymphocyte proliferation by fatty acids: the role of eicosanoids. *Biochim Biophys Acta*. 1994;2:185-94.
29. Calder. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *The Journal of Nutrition*. 2012;142:592-9.
30. Boutroos C, Samasundar C, Razzah A. Omega 3 fatty acids. *Arch Surg*. 2010;145:515-20.
31. Baratawidjaja KG. Sistem imun nonspesifik. In: Baratawidjaja KG, editor. *Imunologi Dasar*. 10th ed. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2012. p. 57-93.
32. Shahar E, Folsom AR, Melnick SL, Tockman MS, Comstock GW, Gennaro V, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and smoking related chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1994;331:228-33.
33. Frederic G. Long chain polyunsaturated fatty acids influence the immune system of infants. *The Journal of Nutrition* 2008;138:807-12.
34. Li K, Huang T, Zheng J, Wu K, Li D. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha: a meta-analysis. *Plos One*. 2014;9:1-28.
35. Batile J, Sauleda J, Balcells E, Gomez FP, Mendez M. Association between n-3 dan n-6 fatty acid intake and serum inflammatory markers in COPD. *J Nutr Biochem*. 2012;23:817-21
36. Fanning H, Boissonnealt, Lennie T. Polyunsaturated fatty acids, immunomodulators in older adults. *Journal of Gerontological Nursing*. 2011;37:20-7.
37. Catherine. Nutrients and their role in host resistance to infection. *Journal of Leukocyte Biology*. 2002;71:16-27.