

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**EFKARUH PEMBERIAN EKSTRAK *Ophiocephalus striatus*
TERHADAP KADAR IL-17 DAN NEUTROFIL SERTA
KAPASITAS DIFUSI PARU (DLCO) PADA PASIEN PPOK
STABIL YANG MENGALAMI *MUSCLE WASTING***

Oleh :

**dr. Ratih Renata
NIM 138070300011003**

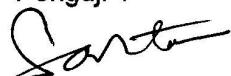
Telah diuji pada :

Hari : Selasa

Tanggal : 14 November 2017

Dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji 1



**Dr. Teguh Rahayu Sartono, SpP(K)
NIP. 195409061982031017**

Pembimbing I,

**Dr. Nunuk Sri Muktiati, SpP(K)
NIP. 19511205 198103 2 003**

Pembimbing II,

**DR. DR. Susanty Djajalaksana, SpP(K)
NIP. 19620507198903 2 007**

**Abstrak**

Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Kadar IL-17 dan Neutrofil serta Kapasitas Difusi Paru pada Pasien PPOK Stabil yang mengalami *Muscle Wasting*.

Ratih Renata, Nunuk Sri Muktiati, Susanthy Djajalaksana, Harun Al Rasyid,
Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Latar belakang : *Muscle wasting* merupakan salah satu manifestasi ekstra paru yang mempengaruhi kualitas hidup pasien PPOK, terjadi akibat gangguan keseimbangan dalam metabolisme protein otot rangka. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap komposisi tubuh, kadar Neutrofil, IL-17, kapasitas difusi paru (DLCO) dan kualitas hidup 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 GOLD 2016 dan BIA (*Bioelectrical impedance analysis*) dengan FFM (*fat-free mass*) < 14,6 kg/m dan BMI (*Body Mass Index*) < 18,5 kg/m², pengukuran kadar IL-17 dengan metode ELISA, Neutrofil dengan analisa darah, DLCO dengan *Bodyplethysmography*, dan skor CAT sebagai parameter kualitas hidup pasien PPOK dilakukan sebelum dan setelah intervensi nutrisi ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg sehari selama 12 minggu.
Hasil : Terdapat penurunan skor CAT secara signifikan (18.34 ± 8.03 menjadi 10.81 ± 7.66 p=0,000), penurunan tidak signifikan IL-17 (20.521 ± 14.526 pg/mL menjadi 17.841 ± 9.658 pg/mL, p=0,275), penurunan tidak signifikan Neutrofil ($61.74 \pm 11.53\%$ menjadi $60.89 \pm 10.49\%$ p=0.619), peningkatan tidak signifikan dari DLCO ($53.73 \pm 24.56\%$ menjadi $56.09 \pm 25.93\%$ p=0.369). Terdapat korelasi yang lemah antara IL-17 dengan CAT ($r=-0.196$; p=0,281) ; IL-17 dengan DLCO ($r=-0.161$; p=0,379), dan IL-17 dengan Neutrofil ($r=0.85$; p = 0,64).
Kesimpulan : Pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* selama 3 bulan dapat menurunkan IL-17 dan Neutrofil, meningkatkan DLCO secara tidak signifikan. Namun terjadi perbaikan secara signifikan dalam skor CAT. Tidak ada korelasi yang signifikan antara IL-17, Neutrofil, dan DLCO terhadap skor CAT.

Kata kunci : ekstrak *Ophiocephalus striatus*, PPOK, *muscle wasting*, IL-17, Neutrofil, DLCO, dan CAT

Abstract

Effect of *Ophiocephalus striatus* Extract on IL-17 and Neutrophil Levels and Lung Diffusion Capacity (DLCO) in Stable COPD Patients with Muscle Wasting.

Ratih Renata, Nunuk Sri Muktiati, Susanthy Djajalaksana, Harun Al Rashid
Pulmonology and Respiratory Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University

Background : Muscle wasting is one of extrapulmonary manifestation that influence quality of life in COPD patients, caused by imbalance of protein metabolism in skeletal muscle. We aimed to evaluate the effect of *Ophiocephalus striatus* extract on body composition, IL-17, Neutrophil, pulmonary diffusion capacity (DLCO) and health-related quality of life in muscle-wasted COPD patients. **Methods :** Clinical pre and post quasi-experimental study to 32 stable *muscle-wasted* COPD patients from Pulmonary Outpatient Clinic Saiful Anwar Hospital Malang, determined by GOLD 2016 and BIA measurement (FFM < 14,6 kg/m²; BMI < 18,5 kg/m²). Measurements of IL-17 levels by ELISA, Neutrophil by blood analysis, DLCO by Bodyplethysmography, and CAT score as health-parameters COPD quality of life were performed before and after nutritional intervention *Ophiocephalus striatus* extract 3000 mg daily were given for 12 weeks. **Results :** There were significant decreased of CAT score (18.34 ± 8.03 to 10.81 ± 7.66 p = 0,000), unsignificant decreased of IL-17 (20.521 ± 14.526 pg/mL to 17.841 ± 9.658 pg/mL, p=0,275), unsignificant decreased of Neutrophil ($61.74 \pm 11.53\%$ to $60.89 \pm 10.49\%$ p = 0,619), unsignificant Increased of DLCO ($53.73 \pm 24.56\%$ to $56.09 \pm 25.93\%$ p = 0,369). There were weak correlations between IL-17 to CAT ($r=-0.196$; $p=0,281$) and DLCO ($r=-0.161$; $p=0,379$), between IL-17 to Neutrophil ($r=0.85$; $p = 0,64$). **Conclusion :** Three months supplementation of *Ophiocephalus striatus* extract in stable COPD patients with muscle wasting unsignificantly decrease IL-17 and Neutrophil levels and increase DLCO, but significant on CAT scores. Unsignificantly correlation changes between IL-17, Neutrophil, DLCO to CAT scores.

Keywords : *Ophiocephalus striatus* extract, COPD, muscle wasting, IL-17, Neutrophil, DLCO, and CAT

DAFTAR ISI	
Lembar Pengesahan	ii
Lembar Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Gambar	x
Daftar Tabel	xii
Daftar Singkatan	xiii
Daftar Lampiran	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan masalah	4
1.3 Tujuan	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat	6
1.4.1 Teoritik	6
1.4.2 Praktis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK)	8
2.2 Patogenesis PPOK	9
2.3 Diagnosis PPOK	12
2.3.1 Penilaian Gejala	13
2.3.2 COPD Assessment Test (CAT)	13
2.3.3 Penilaian Spirometri	14
2.3.4 Penilaian Risiko Eksaserbasi	15
2.3.5 Penilaian Komorbid	15
2.3.6 Penilaian PPOK Kombinasi	15
2.3.7 Pemeriksaan Penunjang	16
2.3.7.1 Radiologi	16
2.3.7.2 Computed Tomography (CT)	16
2.3.7.3 Volume Paru dan kapasitas difusi (DL _{CO})	17
2.4 Peranan IL-17 pada PPOK	17
2.4.1 Pengaruh IL-17 terhadap Kapasitas difusi Paru	20
2.4.2 Pengaruh IL-17 terhadap Muscle wasting	21
2.5 Muscle wasting pada PPOK	22
2.6 Pengaruh Muscle wasting terhadap Kapasitas Difusi	27
2.7 Terapi Nutrisi	29
2.7.1 Pengaruh Nutrisi terhadap Fungsi Paru	31
2.7.2 Pengaruh Nutrisi terhadap Muscle wasting	32
2.7.3 Pengaruh Nutrisi terhadap IL-17	35
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
3.1 Kerangka Konsep	37
3.2 Hipotesis	39

BAB IV METODE PENELITIAN	40
4.1 Rancangan Penelitian	40
4.2 Populasi Penelitian	40
4.3 Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan Drop Out	41
4.4 Lokasi Penelitian	42
4.5 Waktu Penelitian	42
4.6 Variabel Penelitian	43
4.7 Definisi Operasional	43
4.8 Instrumen Data	45
4.9 Bagan Alur Penelitian	46
4.10 Analisis Statistik	47
BAB V HASIL PENELITIAN	48
5.1 Karakteristik Sosiodemografi Subjek Penelitian	48
5.2 Pengaruh pemberian Ekstrak <i>Ophiocelphalus striatus</i> terhadap IMT dan FFMI	50
5.3 Pengaruh Pemberian Ekstrak <i>Ophiocelphalus striatus</i> terhadap Kualitas Hidup Berdasarkan CAT	52
5.4 Pengaruh pemberian Ekstrak <i>Ophiocelphalus striatus</i> terhadap Perubahan Kelompok Populasi PPOK	53
5.5 Pengaruh Pemberian Ekstrak <i>Ophiocelphalus striatus</i> terhadap Kadar IL-17 dan Neutrofil	54
5.6 Pengaruh Pemberian Ekstrak <i>Ophiocelphalus striatus</i> terhadap Kapasitas Difusi Paru (DLCO) dan Volume Residu	55
5.7 Korelasi antara Kadar IL-17 dan Neutrofil dengan Fungsi Paru	57
5.8 Korelasi antara Kadar IL-17 dan Neutrofil dengan FFMI dan IMT	57
5.9 Korelasi antara Kadar IL-17 dan Neutrofil serta Fungsi Paru dengan Kualitas Hidup berdasarkan CAT	58
5.10 Korelasi antara Fungsi Paru dengan FFMI dan IMT	58
BAB VI PEMBAHASAN	60
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian	60
6.2 Pengaruh Ekstrak <i>Ophiocelphalus striatus</i> terhadap sitokin inflamasi IL-17 dan Neutrofil	62
6.3 Pengaruh Ekstrak <i>Ophiocelphalus striatus</i> terhadap <i>Muscle wasting</i>	65
6.4 Pengaruh Ekstrak <i>Ophiocelphalus striatus</i> terhadap Kapasitas Difusi (DLCO)	65
6.5 Korelasi antara Status Antropometri, Kadar Sitokin, Kapasitas Difusi Paru, dan Kualitas Hidup	66
BAB VII PENUTUP	67
7.1 Kesimpulan	67
7.2 Saran	68
Daftar Pustaka	69

DAFTAR GAMBAR	
Gambar 2.1	Patobiologi PPOK 9
Gambar 2.2	Jaringan Sel dan Sitokin pada PPOK 11
Gambar 2.3	Kuesioner mMRC untuk menilai sesak pada pasien PPOK 13
Gambar 2.4	Kuesioner CAT bahasa Indonesia yang telah divalidasi untuk penilaian gejala pasien PPOK 14
Gambar 2.5	Penilaian Populasi PPOK dengan menggabungkan gejala, klasifikasi spirometri dan resiko eksaserbasi 16
Gambar 2.6	Fenotip sel Th17 dengan reseptor permukaan yang berperan dalam diferensiasi dan stabilisasi sel 18
Gambar 2.7	Skema keseimbangan produksi Th17 dan Treg pada PPOK 19
Gambar 2.8	Mekanisme respon imun IL-17 dan neutrofil mengakibatkan terjadinya fibrosis pada penyakit paru kronis 21
Gambar 2.9	Beragam mekanisme yang terkait dengan IL-6 dalam patogenesis penyakit inflamasi kronis 22
Gambar 2.10	Mekanisme faktor-faktor yang terlibat dalam muscle wasting pada PPOK 27
Gambar 2.11	Pengaruh PPOK dan <i>muscle wasting</i> terhadap fungsi paru 29
Gambar 2.12	Peranan Leusin pada sintesa protein dan pertumbuhan otot 34
Gambar 3.1	Kerangka Konsep 37
Gambar 4.1	Bagan Alur Penelitian 46
Gambar 5.1	Pengaruh Ekstrak <i>Ophicephalus striatus</i> terhadap IMT 50
Gambar 5.2	Pengaruh Ekstrak <i>Ophicephalus striatus</i> terhadap perubahan jumlah subjek berdasarkan kategori IMT 51
Gambar 5.3	Pengaruh Ekstrak <i>Ophicephalus striatus</i> terhadap FFMI 51
Gambar 5.4	Pengaruh Ekstrak <i>Ophicephalus striatus</i> terhadap perubahan jumlah subjek berdasarkan kategori FFMI 52
Gambar 5.5	Pengaruh Ekstrak <i>Ophicephalus striatus</i> terhadap CAT 53

Gambar 5.6 Pengaruh Ekstrak <i>Ophicephalus striatus</i> terhadap perubahan jumlah subjek berdasarkan CAT	53
Gambar 5.7 Grafik pengaruh Ekstrak <i>Ophicephalus striatus</i> terhadap Populasi PPOK	54
Gambar 5.8 Grafik pengaruh Ekstrak <i>Ophicephalus striatus</i> terhadap Kadar IL-17 dan suPAR	55
Gambar 5.9 Pengaruh Ekstrak <i>Ophicephalus striatus</i> terhadap DLCO ..	56
Gambar 5.10 Pengaruh Ekstrak <i>Ophicephalus striatus</i> terhadap Volume Residu	56



DAFTAR TABEL		
Tabel 2.1	Klasifikasi beratnya keterbatasan aliran udara pada PPOK	14
Tabel 2.2	Perbedaan Serat Otot Skeletal	27
Tabel 2.3	Komposisi VipAlbumin dalam kapsul	35
Tabel 5.1	Karakteristik Sosiodemografi dan Klinis Subjek Penelitian	49
Tabel 5.2	Korelasi antara Kadar IL-17 dan Neutrofil dengan Fungsi Paru	58
Tabel 5.3	Korelasi antara Kadar IL-17 dan Neutrofil dengan status Antropometri	59
Tabel 5.4	Korelasi antara Kadar IL-17 dan Neutrofil dengan CAT	59
Tabel 5.5	Korelasi antara Fungsi Paru dengan status Antropometri	60

	DAFTAR SINGKATAN
ASMM	<i>Appendicular Sceletal Muscle Mass</i>
BAL	<i>Bronchoalveolar Lavage</i>
BALT	<i>Bronchus-associated lymphoid tissue</i>
BIA	<i>Bioelectrical impedance analysis</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BCAA	<i>Branched-chain Amino Acids</i>
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
CTGF	<i>Connective Tissue Growth Factor</i>
CVA	<i>Cerebrovascular Attack</i>
DEXA	<i>Dual-energy X-ray analysis</i>
DLCO	<i>Diffusion Capacity of the Lung for Carbonmonoxide</i>
DNA	<i>Deoxyribo Nucleid Acid</i>
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
FEV1	<i>Forced Expiration Volume 1 second</i>
FFM	<i>Fat Free Mass</i>
FVC	<i>Forced Expiration Capacity</i>
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HIF	<i>Hypoxia Inducible Factor</i>
IFN	<i>Interferon</i>
IGF	<i>Insuline-like Growth Factor</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IMT	<i>Indeks Massa Tubuh</i>
MMP	<i>Matriks metaloproteinase</i>
mMRC	<i>Modified British Medical Research Council</i>
MPO	<i>Myeloperoxidase</i>
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
PPOK	<i>Penyakit Paru Obstruktif Kronis</i>
PUFA	<i>polyunsaturated fatty acid</i>
PPAR- γ	<i>peroxisome proliferators-activator receptor-gamma</i>
REE	<i>Resting energy expenditure</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SUPAR	<i>soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
TLR	<i>Toll Like Receptor</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
UPS	<i>Ubiquitin proteasom system</i>
VEP1	<i>Volume Ekspirasi Paksa dalam 1 detik</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>



	DAFTAR LAMPIRAN	
Lampiran 1	Surat Pernyataan Kelaikan ETIK	76
Lampiran 2	Jadwal kegiatan	77
Lampiran 3	Penjelasan untuk mengikuti penelitian	78
Lampiran 4	Surat persetujuan untuk mengikuti penelitian	81
Lampiran 5	Rekap data pasien penelitian	82
Lampiran 6	Analisis Statistik	84



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

PPOK atau Penyakit Paru Obstruktif Kronik adalah penyakit yang ditandai

dengan hambatan aliran udara yang persisten, progresif, dan berhubungan dengan

respon inflamasi kronis terhadap partikel atau gas beracun. Saat ini merupakan

penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, dengan perkiraan tahun

2020 akan menempati urutan ketiga sebagai penyebab kematian setelah Penyakit

Jantung Koroner dan Stroke. Peningkatan tersebut berkaitan dengan meluasnya

epidemik merokok serta proses penuaan (Ochsner dan Rabe, 2011; GOLD, 2016).

Muscle wasting sebagai komorbid utama pada pasien PPOK adalah

manifestasi ekstra paru dimana terjadi penurunan yang cukup signifikan pada

struktur dan fungsi otot skeletal pasien PPOK, yang juga berhubungan dengan

komplikasi dan mortalitasnya. 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 (Ezzel dan Jensen, 2000). Penelitian

yang dilakukan oleh Schols menunjukkan hasil bahwa sekitar 50% dari pasien PPOK

derajat ringan sampai berat terjadi penurunan berat badan yang berhubungan

dengan *muscle wasting* dan jaringan lemak (De Benedetto, 2000). Terkait dengan

disfungsi otot rangka, dalam penelitian yang dilakukan oleh Vogiatzis dkk. ditemukan

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 GOLD II-IV. Otot rangka tipe 1 bertanggung jawab terhadap aktivitas

fisik yang bersifat aerob dan berlangsung dalam waktu lama, dengan ketahanan selama beberapa jam. Sedangkan otot rangka tipe 2 bergerak dengan aktivitas metabolisme anaerob, dengan ketahanan <30 menit (Vogiatzis *et al.*, 2011). Beberapa faktor yang berperan dalam terjadinya *muscle wasting* pada pasien PPOK diantaranya adalah: obstruksi jalan 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 (Gan, 2004; Langen, 2013).

Proses inflamasi kronis pada PPOK melibatkan berbagai macam sitokin proinflamasi yang berperan secara simultan dalam tubuh dipicu oleh paparan gas serta zat toksik dalam waktu lama. Respon inflamasi yang teraktivasi berupa reaksi imun *innate* dan *adaptive*. Salah satu sitokin pro inflamasi penting yang berperan pada

PPOK adalah Interleukin-17 (IL-17) yang diproduksi oleh sel limfosit T subset Th17. Saat ini telah diketahui bahwa IL-17 sebagai komponen pro-inflamasi dapat menginduksi kerusakan otot (*muscle wasting*) melalui aktivasi neutrofil bersama dengan IL-6, TGF- β 1 dan IL-23. Pada penelitian terhadap atlit menunjukkan peningkatan kadar IL-17 pada sirkulasi setelah latihan berat yang menyebabkan peningkatan inflamasi neutrofilik pada otot (Suzuki, 2012).

Selain itu, IL-17 berperan juga pada terjadinya proses fibrosis saluran napas akibat inflamasi kronis yang berhubungan dengan derajat keparahan pasien PPOK serta penyakit kronis lainnya (Bart *et al.*, 2010; Barnes, 2015). Kondisi ini sangat berpengaruh terhadap fungsi paru, dimana dapat kita ukur secara akurat dengan pemeriksaan kapasitas difusi paru (DL_{CO}) dengan *Bodyplethysmography*. Kapasitas difusi karbon monoksida (DL_{CO}) merupakan pemeriksaan untuk mengukur

kemampuan transfer gas melewati epitel alveoli dan endotel kapiler (Rachel dan Booker, 2007). Tingginya prevalensi *muscle wasting* pada pasien PPOK memerlukan tindakan preventif dan kuratif. Terjadinya penurunan massa otot tersebut menyebabkan kelemahan dan cepatnya timbul kelelahan otot. Faktor penting yang dapat mempengaruhi kondisi *muscle wasting* salah satunya adalah faktor nutrisi. Dalam penelitian meta analisis menunjukkan adanya perbaikan status antropometri dan kekuatan otot pasien PPOK dengan pemberian suplemen oral dengan komposisi protein, lemak dan karbohidrat yang diberikan dalam 8 minggu (Collins, et al. 2012). Pemberian terapi nutrisi -terutama kalori protein- diharapkan dapat menurunkan mortalitas pasien PPOK melalui perbaikan fungsi paru, peningkatan berat badan, dan kekuatan otot pernapasan. Sehingga terjadi peningkatan terhadap kualitas hidup penderita PPOK (Hsieh et al., 2015).

Kondisi malnutrisi pada penderita PPOK secara umum mencapai angka 10-45%, dan akan meningkat pada kondisi eksaserbasi sebesar 70%. Parameter malnutrisi yang digunakan adalah BMI ($<20 \text{ kg/m}^2$), *fat-free mass* ($<16 \text{ kg/m}^2$), plasma albumin ($<3 \text{ g/dL}$). Penderita PPOK dengan malnutrisi akan berpengaruh pada progresifitas penyakit, penurunan berat badan, kelemahan otots (*muscle wasting*), serta penurunan kualitas hidup secara umum. Bahkan pada kondisi eksaserbasi dapat meningkatkan resiko penggunaan ventilator mekanis (Giron et al., 2009; Hsieh et al., 2015).

Ekstrak ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*) mengandung albumin cukup tinggi yang sangat dibutuhkan tubuh, terutama sebagai protein transport. Selain itu terdapat juga asam amino esensial Leusin (bagian dari *Branched-chain Amino Acids/BCAA*), yang berperan dalam mencegah penyusutan otot dan merangsang sintesa otot skeletal serta pengaturan kadar gula darah (Yang et al., 2010).

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 NFkB sebagai faktor transkripsi sitokin pro inflamasi (Draper *et al.*, 2010). Hubungan antara IL-17, kapasitas difusi paru (DLco), suplemen nutrisi dalam sirkulasi dengan hilangnya massa otot (*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 (GOLD, 2016).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka permasalahan utama yang muncul adalah bagaimana pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocelphalus striatus* terhadap kadar IL-17, Neutrofil, dan DL_{CO}, yang dapat dijabarkan sebagai berikut :

1. Apakah terdapat penurunan kadar IL-17 dan Neutrofil secara bermakna setelah pemberian ekstrak *Ophiocelphalus striatus*?
2. Apakah terdapat kenaikan nilai DL_{CO} secara bermakna setelah pemberian ekstrak *Ophiocelphalus striatus*?
3. Apakah terdapat hubungan antara kadar IL-17, Neutrofil, dan nilai DL_{CO} setelah pemberian ekstrak *Ophiocelphalus striatus*?

1.3 Tujuan :

1.3.1 Tujuan Umum :

Membuktikan pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocelphalus striatus* sebagai suplemen nutrisi oral terhadap kadar biomarker inflamasi dan nilai DL_{CO} pada pasien PPOK stabil dengan komorbid *muscle wasting*.

1.3.2 Tujuan Khusus :

1. Menganalisis perbedaan kadar IL-17 sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
2. Menganalisis perbedaan kadar Neutrofil sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
3. Menganalisis perbedaan kapasitas difusi paru sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
4. Menganalisis hubungan antara kadar IL-17 dan Neutrofil dengan kapasitas difusi paru sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
5. Menganalisis hubungan antara kadar IL-17 dan Neutrofil dengan FFMI sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
6. Menganalisis hubungan antara kapasitas difusi paru dengan FFMI sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.

1.4 Manfaat :

1.4.1 Teoritik :

Memberikan pengetahuan tentang pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap biomarker inflamasi sistemik IL-17 dan Neutrofil pasien PPOK stabil yang mengalami *muscle wasting* dan fungsi paru pasien yang diukur dengan DL_{co}.

1.4.2 Praktis :



1. Mengetahui karakteristik IL-17, Neutrofil, dan DL_{CO} pada populasi pasien PPOK A, B, C, dan D yang mengalami *muscle wasting*.
2. Memberikan informasi tentang pentingnya menentukan faktor yang mendasari terjadinya komorbid *muscle wasting* pada pasien PPOK sebagai bagian dari upaya penatalaksanaan PPOK misalnya tentang status nutrisi pasien, tingkat aktifitas pasien, derajat hipoksemia dan lain-lain.
3. Merekomendasikan pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* oral pada pasien PPOK sedini mungkin.



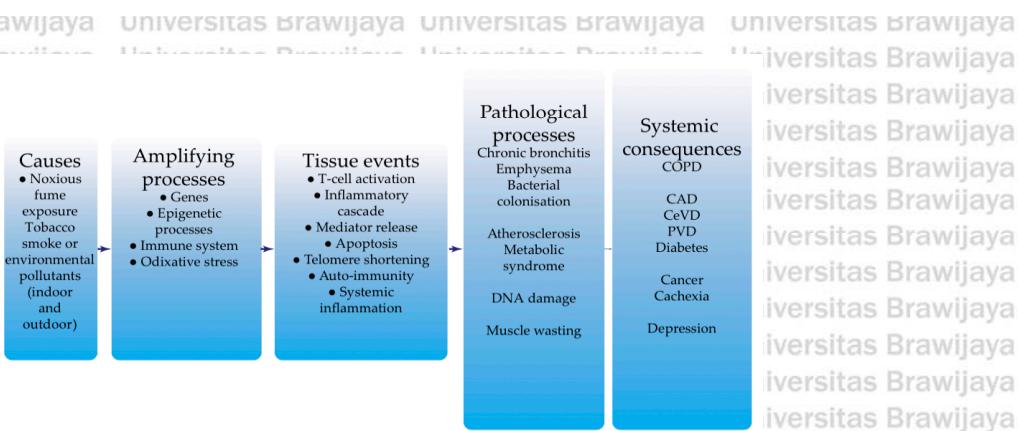
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

PPOK merupakan penyakit paru yang dapat dicegah dan diobati yang ditandai oleh adanya hambatan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel, bersifat progresif, berhubungan dengan respon inflamasi terhadap partikel atau gas yang beracun yang disertai dengan efek ekstra paru yang berkontribusi terhadap derajat berat penyakit. Selain bermanifestasi pada saluran pernapasan, PPOK juga bermanifestasi sistemik diantaranya *muscle wasting*, disfungsi muskuloskeletal, depresi, kelainan kardiovaskuler, osteoporosis, Diabetes Melitus dan kelainan metabolismik lainnya (Barnes, 2008; GOLD, 2016).

Manifestasi sistemik yang terjadi pada PPOK disebabkan oleh beragam faktor, antara lain : kondisi hipoksia yang berlangsung kronis mengaktifkan *hypoxia-inducible factor 1* (HIF-1) untuk beradaptasi terhadap kondisi hipoksia, hormon leptin yang meningkat menyebabkan penurunan fungsi paru, *anti-elastin antibodies* sebagai faktor autoimun menyebabkan proses inflamasi terus terjadi meskipun paparan terhadap zat beracun sudah berhenti, dan percepatan proses aging pada paru akibat pemendekan telomer pada kromosom disebabkan oleh stress oksidatif (Wust dan Degens, 2007; Singh, 2010; Mohan *et al.*, 2012). Kelainan ekstraparu yang dapat terjadi pada pasien PPOK akibat adanya inflamasi sistemik tersebut antara lain gangguan kardiovaskular (*ischaemic heart disease, pulmonary hypertension, Congestive Heart Failure*), kanker paru, disfungsi otot rangka perifer (*muscle wasting*), gangguan nutrisi, osteoporosis, depresi, serta gangguan metabolismik (Diabetes Mellitus). Patobiologi PPOK dengan berbagai komorbid dan komplikasi sistemik dapat dilihat pada gambar 2.1 (Mohan *et al.*, 2012).



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

Body mass index (BMI) yang rendah, faktor usia dan rendahnya kadar

oksigen pada arteri diketahui sebagai prediktor yang signifikan terhadap mortalitas pada PPOK. Hal ini membawa dampak pada fungsi otot pernapasan dan otot perifer,

kapasitas latihan dan kualitas hidup pasien. Penurunan berat badan dan massa

tubuh tersebut muncul sebagai dampak dari peningkatan metabolisme yang terjadi pada pasien PPOK (Ezzel and Jensen, 2000).

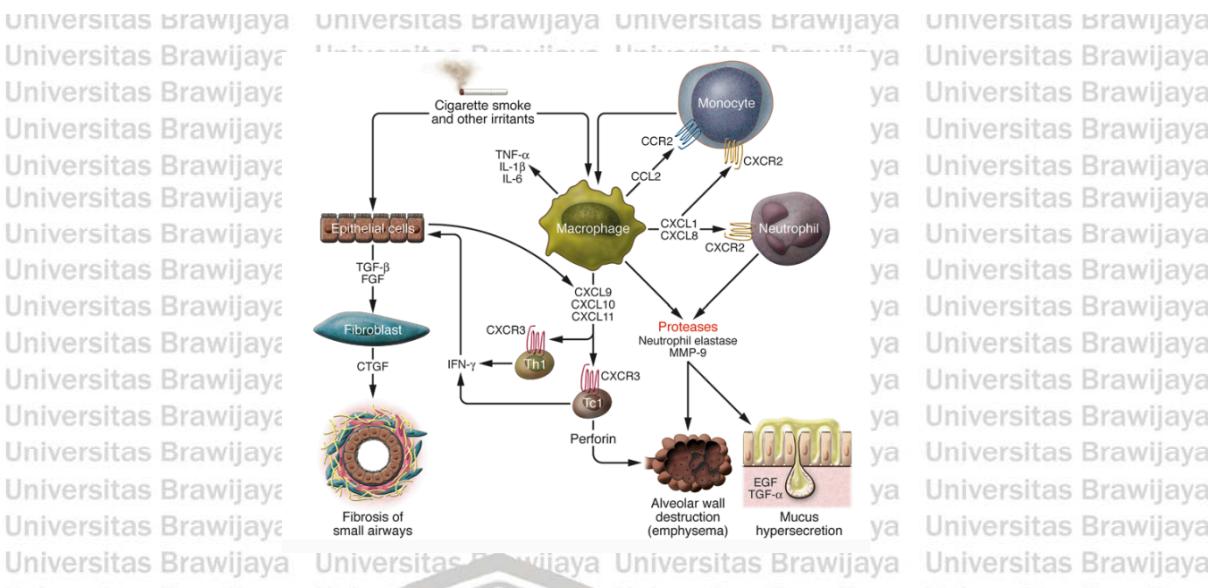
2.2 Patogenesis PPOK

Inflamasi pada PPOK terjadi akibat inhalasi kronis bahan iritan seperti asap rokok, faktor genetik, stres oksidatif dan ketidakseimbangan *proteinase*. Pola inflamasi yang terjadi melibatkan peningkatan jumlah sel limfosit CD8+, neutrofil dan makrofag yang ketiganya mampu mengeluarkan sitokin proinflamasi yang berinteraksi dengan sel struktur saluran napas dan parenkim paru. Sitokin inflamasi tersebut mampu menarik sel-sel inflamasi dari sistem sirkulasi menuju fokus inflamasi yang akan menyebabkan perubahan struktural. Sitokin tersebut diantaranya IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-8, CRP, TNF- α , TGF- β , dan leptin. Sitokin ini lebih banyak ditemukan pada pasien PPOK dan perokok dibandingkan pada bukan perokok yang sehat (Barnes, 2009; Xie, 2010; Bart *et al.*, 2010; Barnes, 2015).

Patofisiologi PPOK melibatkan proses inflamasi dari saluran napas proksimal dan perifer, kerusakan parenkim paru, serta vaskular paru. Kerusakan saluran napas menyebabkan perubahan fisiologis yang signifikan yaitu keterbatasan aliran udara ekspirasi dan pertukaran gas yang abnormal. Kondisi emfisema berperan dalam keterbatasan aliran udara dengan menurunkan rekoil elastisitas dari parenkim paru. Proses inflamasi tersebut berlangsung persisten dan progresif walaupun sudah berhenti merokok (PDPI, 2016; GOLD 2016).

Terdapat 3 tahap inflamasi yang terjadi pada PPOK, yaitu: (1). Respon awal terhadap paparan asap rokok atau gas toksik. Pada tahap ini terjadi paparan kronis dan konstan zat iritan yang merangsang respon imun *innate*. Respon imun *innate* menghasilkan respon inflamasi non spesifik pada saluran napas dan parenkim paru dengan efek menarik dan mengaktifasi sel-sel inflamasi seperti makrofag, CD8+, CD4+, sel epitel, sel endotel, eosinofil dan fibroblas akibat peran CCL2 melalui reseptor CCR2. CXCL1 dan CXCL8 melalui CXCR2 menarik neutrofil dan monosit.

(2) Proliferasi sel T menjadi Th1 dan Tc1. Pada proses inflamasi PPOK terjadi proses migrasi sel dendrit ke limfonodi regional yang menyebabkan terjadinya proliferasi yang signifikan dari sel limfosit T yang menghasilkan ekspresi sitokin pro inflamasi dan interferon gamma (IFN- γ). (3). Respon imun *adaptive*. Terdapat CD8+ di seluruh bagian saluran napas dan parenkim paru yang berfungsi dalam apoptosis dan destruksi jaringan. Selain CD8+, juga didapatkan sel CD4+ dan limfosit B pada saluran napas pasien PPOK. Aktivasi sel epitel dan makrofag juga menstimulasi faktor pertumbuhan seperti TGF- β dan FGFs kemudian menyebabkan proliferasi fibroblas dan pada akhirnya terjadi fibrosis saluran napas, terutama pada *small airways*. Secara skematis dapat dilihat pada gambar 2.2 (Barnes, 2008; Cosio, 2009).



Gambar 2.2 Jaringan Sel dan Sitokin pada PPOK (dikutip dari Barnes, 2008)

Seperti halnya respon inflamasi lokal yang terjadi pada saluran napas, pada PPOK juga terjadi proses inflamasi sistemik. Beberapa data menyebutkan proses ini terjadi pada kondisi stabil dan eksaserbasi, bahkan pada saat eksaserbasi proses inflamasi tersebut mengalami perburukan (Tonstad dan Cowan, 2009). Efek sistemik yang terjadi pada PPOK dikatakan kemungkinan merupakan suatu patobiologi dari sejumlah efek kerusakan yang terjadi di ekstra paru. Penelitian metaanalisis yang telah dilakukan oleh Gan tahun 2004 mengenai inflamasi sistemik memberikan hasil bahwa terdapat peningkatan dari lekosit, fibrinogen, CRP, sitokin IL6 dan TNF- α pada penderita PPOK stabil, yang menginduksi terjadinya apoptosis pada otot skeletal (Barnes, 2003, 2008).

Efek inflamasi sistemik pada PPOK dapat diketahui melalui pemeriksaan organ ekstra paru seperti otot skeletal atau secara umum dapat digunakan pengukuran terhadap komposisi tubuh, berat badan atau pengukuran yang setara lainnya. Kelainan pada otot skeletal yang terjadi pada PPOK juga dapat terjadi pada penyakit lain yang secara umum merupakan proses kronis seperti gagal jantung, gagal ginjal kronis, CVA, kanker, Diabetes Melitus dan lain-lain (Andreassen, 2003; Mohan *et al.*, 2012).



2.3 Diagnosis PPOK

Diagnosis PPOK, klasifikasi derajat keparahan serta progresifitas penyakit dapat dimonitor dengan menggunakan spirometri, suatu tes yang sederhana dan non invasif. Rasio FEV₁/FVC, menunjukkan rerata pengosongan paru, digunakan untuk menetapkan adanya defek obstruksi ventilasi, umumnya ditetapkan jika didapatkan rasio kurang dari 0,7. Ketika obstruksi ditetapkan, beratnya penyakit diklasifikasikan dengan penurunan FEV₁ dibandingkan acuan populasi sehat sesuai dengan umur, tinggi badan, jenis kelamin, dan ras (Fishman, 2008; GOLD, 2016).

Tujuan diagnosis PPOK untuk menetapkan beratnya penyakit, efeknya pada

status kesehatan pasien serta resiko kejadian dimasa datang (seperti eksaserbasi, rawat inap atau kematian), dengan tujuan untuk menuntun terapi. Untuk mencapai tujuan ini, penilaian PPOK harus mempertimbangkan beberapa aspek penyakit seperti: tingkat gejala pasien PPOK saat ini, beratnya abnormalitas spirometri, resiko eksaserbasi, dan adanya komorbiditas (GOLD, 2016).

2.3.1 Penilaian Gejala

Pada masa lalu, PPOK dilihat sebagai penyakit yang ditandai dengan sesak nafas. Suatu pengukuran sesak yang sederhana seperti kuisioner *Modified British Medical Research Council* (mMRC) dipertimbangkan sebagai penilaian gejala yang adekuat, karena mMRC berhubungan baik dengan pengukuran lain dari status kesehatan, dan prediksi resiko mortalitas masa depan. Namun, saat ini PPOK memiliki efek simptomatis multipel. Untuk alasan inilah suatu penilaian gejala yang komprehensif direkomendasikan lebih dari pengukuran sesak nafas saja (GOLD, 2016; PDPI, 2016).

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

Gambar 2.3 Kuesioner mMRC untuk menilai sesak pada pasien PPOK

2.3.2 COPD Assessment Test (CAT)

COPD Assessment Test (CAT) merupakan pengukuran unidimensional

dengan 8 hal mengenai gangguan status kesehatan pasien PPOK. CAT

dikembangkan untuk bisa diaplikasikan diseluruh dunia dan terjemahan tervalidasi

telah tersedia dalam berbagai bahasa. Nilai skor berkisar dari 0-40, berhubungan

sangat dekat dengan SGRQ, serta telah didokumentasikan secara luas pada

sejumlah publikasi (GOLD, 2016).

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

Gambar 2.4 Kuesioner CAT bahasa Indonesia yang telah divalidasi untuk

penilaian gejala pasien PPOK (Catestonline.com)

2.3.3 Penilaian Spirometri

Klasifikasi beratnya keterbatasan aliran udara pada PPOK ditunjukkan pada

tabel 2.1. Spirometri harus dilakukan setelah pemberian bronkodilator inhalasi kerja

singkat dengan dosis yang adekuat dengan tujuan untuk meminimalisasi variabilitas.

Namun terdapat hubungan yang lemah antara FEV₁, gejala, dan menurunnya

Kualitas hidup pasien sehingga penilaian gejala yang formal juga diperlukan (GOLD, 2016; PDPI, 2016).

Tabel 2.1 Klasifikasi beratnya keterbatasan aliran udara pada PPOK (berdasarkan FEV₁ post bronkodilator)

		Pada pasien dengan FEV1/FVC < 0,70
GOLD 1	Ringan	FEV1 ≥ 80% prediksi
GOLD 2	Sedang	50% ≤ FEV1 ≤ 80% prediksi
GOLD 3	Berat	30% ≤ FEV1 ≤ 50% prediksi
GOLD 4	Sangat berat	FEV1 < 30% prediksi

Dikutip dari GOLD 2016

2.3.4 Penilaian Risiko Eksaserbasi

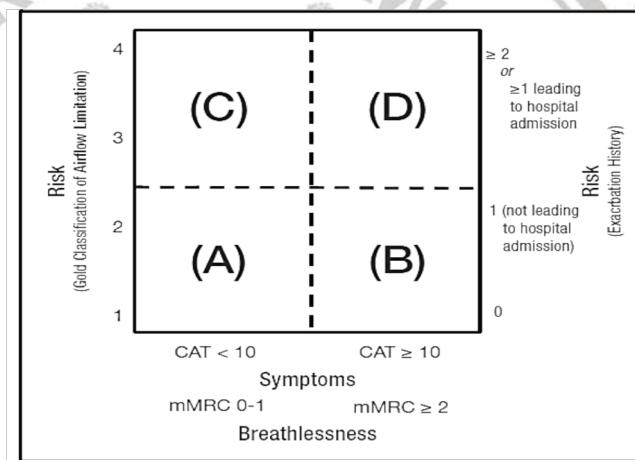
Eksaserbasi didefinisikan sebagai kejadian akut yang ditandai dengan memburuknya gejala pernafasan pasien diluar variasi normal hari ke hari dan mengawali perubahan terapi. Rata-rata dimana eksaserbasi muncul bervariasi sangat besar pada setiap pasien. Prediktor yang terbaik dalam mengetahui adanya eksaserbasi yang sering (2 atau lebih eksaserbasi per tahun) adalah riwayat kejadian sebelumnya yang telah diterapi. Memburuknya keterbatasan aliran udara berhubungan dengan peningkatan prevalensi eksaserbasi dan meningkatnya prevalensi eksaserbasi. Rawat inap untuk eksaserbasi PPOK berhubungan dengan prognosis yang buruk dengan peningkatan risiko kematian (GOLD, 2016; PDPI, 2016).

2.3.5 Penilaian komorbid

Komorbiditas yang sering muncul pada pasien PPOK meliputi penyakit kardiovaskuler, osteoporosis, disfungsi otot rangka, sindrom metabolik, depresi dan kanker paru. Komorbiditas dapat muncul pada pasien dengan keterbatasan aliran udara ringan, sedang atau berat, mempengaruhi mortalitas dan rawat inap secara independen dan memerlukan terapi spesifik (GOLD, 2016; Mohan *et al.*, 2012).

2.3.6 Penilaian PPOK kombinasi

Pengertian mengenai pengaruh PPOK secara individual pada tiap pasien menggabungkan penilaian simptomatis dengan klasifikasi pasien berdasarkan spirometri dan atau resiko eksaserbasi seperti terlihat pada gambar 2.5 (GOLD, 2016)



Gambar 2.5 Penilaian populasi PPOK dengan menggunakan gejala, sesak nafas, klasifikasi spirometri, dan resiko eksaserbasi (GOLD, 2016).

2.3.7 Pemeriksaan Penunjang

2.3.7.1 Foto toraks

Pemeriksaan foto toraks kurang bermanfaat dalam menegakkan diagnosis PPOK, namun bermanfaat dalam mengeksklusi diagnosis alternatif dan menegakkan adanya komorbiditas signifikan seperti respiratoria konkomitan (fibrosis paru, bronkiektasis, penyakit pleura), kelainan tulang (misalnya cifosis), dan penyakit jantung (kardiomegali). Gambaran radiologi yang berhubungan dengan PPOK

meliputi tanda-tanda hiperinflasi (medatarnya diafragma pada foto lateral, dan peningkatan volume ruang retrosternal), hiperlusensi paru, dan meningkatnya tanda vaskuler (GOLD, 2016).

2.3.7.2 Computed Tomography (CT)

CT dada tidak direkomendasikan untuk dilakukan secara rutin, namun jika terdapat keraguan mengenai diagnosis PPOK, CT scan dapat membantu dalam menentukan diagnosis banding ketika terdapat penyakit penyerta (Wise, 2008; GOLD, 2016).

2.3.7.3 Volume paru dan kapasitas difusi

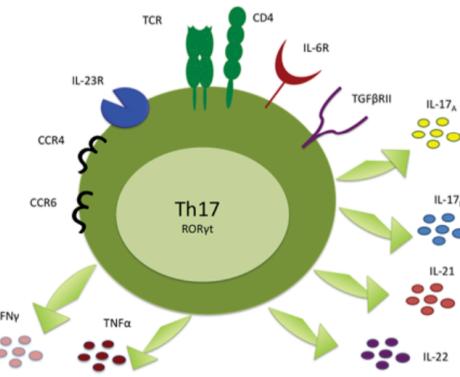
Pasien PPOK menunjukkan *gas trapping* (peningkatan volume residu) pada awal kejadian sakit, dan saat keterbatasan aliran udara yang diperburuk hiperinflasi statis (peningkatan kapasitas total paru) muncul. Perubahan ini dapat didokumentasikan pada *body plethysmography* atau dengan pengukuran volume dilusi helium paru. Pengukuran ini akan membantu mengetahui keparahan PPOK (GOLD, 2016).

2.4. Peranan IL-17 pada PPOK

Sejak ditemukan pada tahun 1993, IL-17 yang terutama dihasilkan oleh Th17 disebut sebagai sitokin yang unik karena sifatnya yang berbeda dengan subset limfosit T (*adaptive immunity*) yang lain yaitu Th1 dan Th2. Dikenal dengan sebutan CTLA8. Termasuk dalam sistem pertahanan *innate* dan *adaptive*, yang dapat memicu produksi dan berkumpulnya beragam sitokin inflamasi lain pada area inflamasi, sehingga berperan dalam pertahanan dan inflamasi tubuh. Selain IL-17, Th17 juga memproduksi sitokin TNF- α , IL-21 dan IL-22. Anggota famili IL-17 antara lain : IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E/IL-25, IL-17F. Fenotip Th17 ditunjukkan

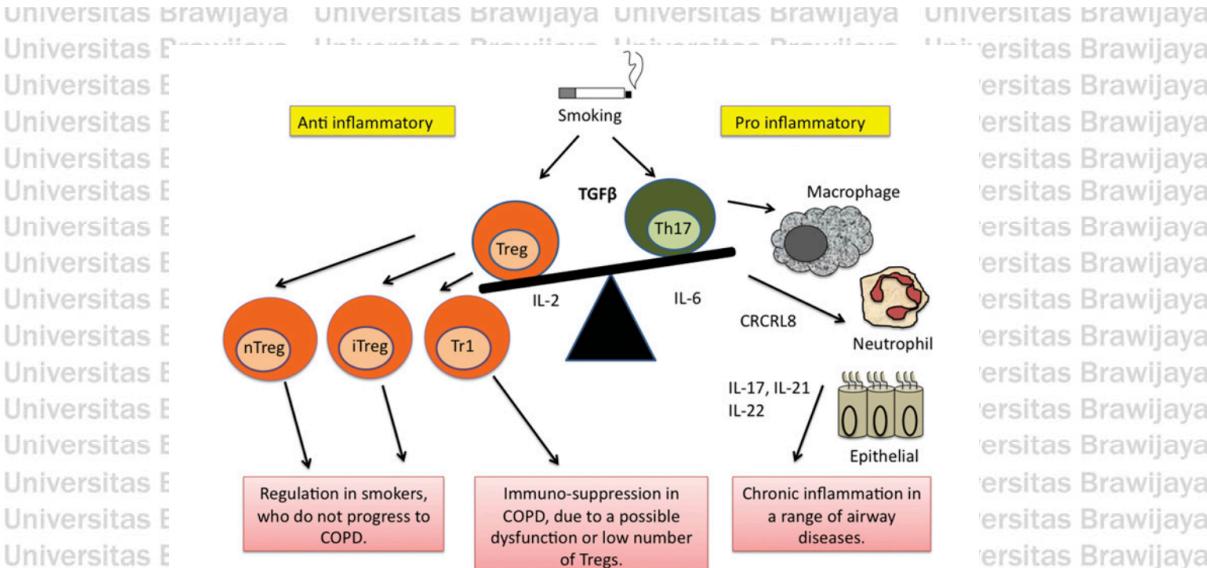


dalam gambar 2.6, dimana berbagai reseptor permukaan sel berpengaruh dalam proses diferensiasinya (Ivanov dan Linden, 2007; Lane *et al.*, 2010).



Gambar 2.6 Fenotip sel Th17 dengan reseptor permukaan yang berperan dalam diferensiasi dan stabilisasi sel (dikutip dari Lane *et al.*, 2010).

Sebagaimana sel inflamasi yang lain, diferensiasi sel sangat dipengaruhi oleh *microenvironment*, berupa beragam sitokin dan kemokin disekitarnya. Dalam proses diferensiasi sel T menjadi Th17 sangat dipengaruhi oleh adanya sitokin TGF- β dan IL-6. Sel T naif dipengaruhi oleh TGF- β bersama IL-6 meningkatkan ekspresi IL-23R, dimana IL-23 yang berasal dari APC akan terikat pada IL-23R permukaan Th17 yang nantinya akan bertanggung jawab untuk memprogram, ketahanan, dan ekspansi dari IL-17. TGF- β dan IL-6 dalam jumlah yang adekuat akan memicu diferensiasi sel T naif menjadi Th17, menekan Th1 dan Th2, melalui jalur SMADS dan STAT-3 dipicu ekspresi faktor transkripsi ROR γ t. Apabila jumlah IL-6 tidak adekuat, sel T akan berdiferensiasi menjadi Treg. Treg berperan dalam menurunkan aktivitas inflamasi dengan mensekresi sitokin anti inflamasi oleh subset nTreg, iTreg, dan Tr1. Sitokin antiinflamasi yang terutama adalah IL-10 dan IL-35. Ilustrasi keseimbangan produksi Th17 dan Treg dapat dilihat pada gambar 2.7. Produksi Th17 akan dihambat oleh Th1 melalui sitokin IL-27 jalur STAT-1 dan T-bet. (Ivanov dan Linden, 2007).



Gambar 2.7 Skema keseimbangan produksi Th17 dan Treg pada PPOK (dikutip dari Lane et al., 2010)

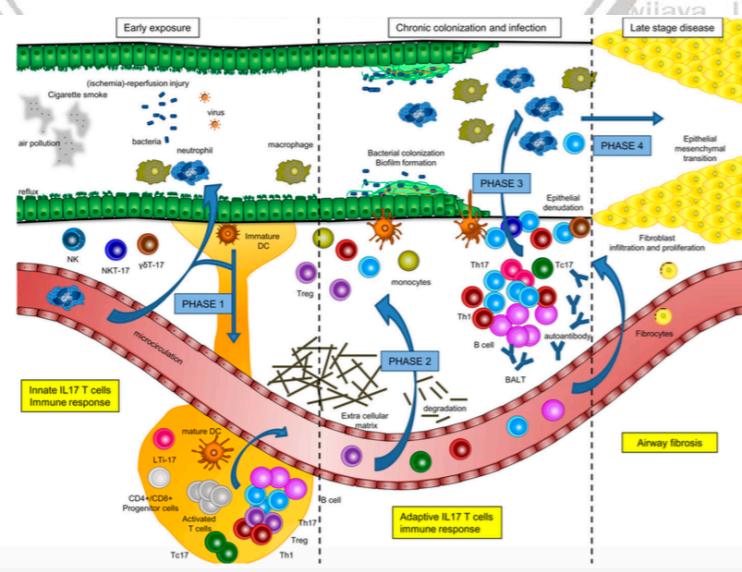
Sebagai sistem pertahanan *innate*, IL-17 tidak langsung diproduksi oleh sel T CD8 $^{+}$, sel T $\gamma\delta$, sel NK (*natural killer*), eosinofil, neutrofil, bahkan makrofag. Jaringan yang mengalami kerusakan akan menarik sel inflamasi dari vaskuler, yang selanjutnya akan terus meningkat dengan produksi IL-17 dari sel inflamasi tersebut. Jaringan limfoid yang tersebar diberbagai organ, seperti sel bronkoalveolar (paru), usus, kulit, rongga mulut, organ reproduksi, juga dapat memproduksi IL-17 (Ivanov dan Linden, 2007; Song dan Qian, 2013). IL-17 diketahui juga berperanan pada proses remodeling jaringan. Peningkatan IL-17 secara lokal menyebabkan peningkatan neutrofil elastase, *matrix metalloproteinase* (MMP)-9, dan *myeloperoxidase* (MPO) didalam ruang bronkoalveolar. Namun perannya sangat dipengaruhi oleh keberadaan IL-23. Hal ini menyebabkan aktifitas proteolitik meningkat. Proses ini dapat terjadi pada penyakit-paru kronis, antara lain : PPOK, asma bronkial, fibrosis paru, dan perokok dengan klinis emfisema (Ivanov dan Linden, 2007).

2.4.1 Pengaruh IL-17 terhadap Kapasitas difusi Paru (DL $_{CO}$)

Peran sitokin proinflamasi IL-17 pada PPOK melalui jalur imun *innate* (aktivasi makrofag, neutrofil, dan sel NK) dan *adaptive* (diferensiasi limfosit

T \rightarrow Th17). Diawali dengan inflamasi akut akibat rokok, bakteri, virus, reflux, dan luka iskemia yang meningkatkan produksi limfosit T $\gamma\delta$, *Natural Killer Cells-17 (NKT-17)*, *Limloid tissue induced by IL-17 (LTI-17)*, menyebabkan influks neutrofil dan makrofag kedalam saluran napas. Peningkatan neutrofil dalam saluran napas diikuti dengan produksi elastase, suatu enzim poten penyebab hiperresponsif saluran napas dan remodeling jaringan. Aktivitas neutrofil mempengaruhi hipersekresi kelenjar, konstriksi dan hiperreaktivitas otot polos bronkus. Lebih jauh disebutkan peningkatan neutrofil berpengaruh secara negatif terhadap fungsi paru (Linden dan Adachi, 2002).

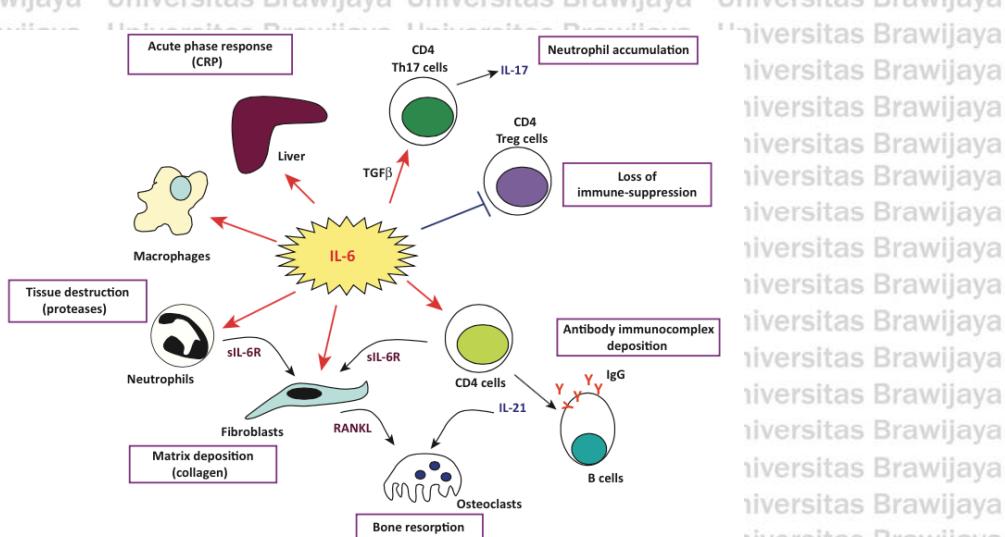
Respon imun adaptif diawali dengan respon sel dendritik plasma yang memicu produksi Th17 dan Tc17. Jika paparan inflamasi berlangsung lama, akan terjadi kolonisasi bakteri membentuk biofilm, hilangnya silia, diikuti dengan respon inflamasi dengan membentuk *bronchus-associated lymphoid tissue (BALT)* dan sel B akan mengaktifkan autoimun antibodi. Dalam jangka panjang terjadi proliferasi dan remodeling melibatkan fibroblast yang menyebabkan fibrosis saluran napas. Akibatnya terjadi penyempitan dari saluran napas. Apabila tidak diatasi, dapat menyebabkan terjadinya obliterasi (penutupan) saluran napas (Bart *et al.*, 2010; Vanaudenaerde *et al.*, 2010). Ilustrasi berikut menggambarkan aktivitas Interleukin 17 dalam saluran napas :



Gambar 2.8 Mekanisme respon imun IL-17 dan neutrofil mengakibatkan terjadinya fibrosis pada penyakit paru kronis. (Vanaudenaerde *et al.*, 2010) Proses remodeling berupa fibrosis pada saluran napas menyebabkan terganggunya proses pertukaran gas pada paru yang meningkat seiring dengan beratnya penyakit. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Kitaguchi *et al.* selama lima tahun, di dapatkan penurunan kapasitas difusi (DL_{CO}) pasien PPOK sebesar 0,5 ml/menit/mmHg/tahun. Hal ini terkait dengan proses fibrosis jaringan paru (Kitaguchi *et al.*, 2013).

2.4.2 Pengaruh IL-17 terhadap Muscle wasting

Sitokin inflamasi yang berhubungan dengan muscle wasting adalah IL-6, IL-8, BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*), LIF (*Leukemia inhibitory factor*), dan IL-15. IL-6 dan IL-15 diekspresikan oleh otot rangka manusia akibat peningkatan aktivitas fisik, penyakit kronis, sepsis, stres jaringan, dan keganasan. Selama limfosit berdiferensiasi, IL-6 bersama TGF β memicu produksi IL-17, Treg dan IL-21. Sehingga IL-17 dikenal juga ikut berperan pada penyakit autoimun, seperti *Rheumatoid Arthritis* (RA) dan psoriasis. IL-17 akan mengaktifkan produksi neutrofil yang berakibat inflamasi kronis di berbagai jaringan yang berakhis dengan remodeling (Gambar 2.9) (Pedersen, 2010; Rincon, 2012). Th17 yang diinduksi oleh IL-6 menghasilkan IL-17 bersama dengan IL-23 meningkat akibat aktivitas fisik yang berat dan inflamasi kronis, keduanya dapat memicu kerusakan otot melalui aktifitas sRANKL yang menginduksi NF κ B dan enzim myeloperoxidase (MPO), menghambat produksi Myoglobin, dan meningkatkan proteolisis. Jalur NF κ B menyebabkan penurunan MyoD dan aktivasi *Ubiquitin proteasom system* (UPS). Akibatnya terjadi penghambatan sintesa protein dan peningkatan proteolisis, yang berakhir dengan **muscle wasting** (Mourkioti, 2008; Sugama *et al.*, 2012).



Gambar 2.9 Beragam mekanisme yang terkait dengan interleukin 6 (IL-6) dalam patogenesis penyakit inflamasi kronis. Selama limfosit T CD4 berdiferensiasi, IL-6 memicu produksi IL-17 dan IL-21, dan menekan Treg (Rincon, 2012).

2.5 Muscle wasting pada PPOK

Beberapa faktor yang diduga menentukan terjadinya perubahan struktur otot skeletal pada pasien PPOK diantaranya (ilustrasi pada gambar 2.10) :

1. **Disuse** : Tingkat aktivitas pasien PPOK lebih rendah dibandingkan orang sehat, terutama pada kondisi selama dan pasca eksaserbasi. Pembatasan aktivitas ini disebabkan oleh kekhawatiran pasien terjadinya sesak jika beraktivitas lebih (Wust and Degens, 2007). Inaktivitas dapat meningkatkan stress oksidatif dan mengaktifkan jalur NF κ B yang memicu *ubiquitin proteasom system* (UPS) menyebabkan proteolisis (Langen et al., 2013).

2. **Hipoksemia dan asidosis** : gangguan uptake oksigen akibat sesak napas menyebabkan penurunan saturasi oksigen pada hemoglobin dan gangguan perfusi jaringan. Hipoksia memicu *Hypoxia-inducible factor-1 α* (HIF-1 α) bekerja dengan meningkatkan enzim glikolisis dan menurunkan enzim oksidatif.

Menyebabkan penghambatan diferensiasi mioblas akibat degradasi MyoD melalui jalur aktifasi NF κ B. Terjadi penurunan kekuatan otot, penurunan power output, *maximum shortening velocity*, dan ketahanan otot. Hipoksia

menghambat mTOR sebagai faktor transkripsi dan translasi pada sintesa protein otot. Pada akhirnya terjadi *muscle wasting* (Wust and Degens, 2007; Langen *et al.*, 2013). Hipoksia otot dapat menyebabkan kerusakan membran otot dan terjadi pengeluaran kalsium yang mengaktifkan *Ca-dependent protease proteolytic enzymes*. Enzim ini memicu proteolisis otot, terutama pada serat otot tipe IIb dan IIx. Asidosis dapat memicu proteolisis otot melalui jalur ubiquitin-proteasom dan meningkatkan oksidasi *Branched-chain amino acids* (BCAA), asam amino pembentuk otot (Jagoe and Engelen, 2003).

3. Malnutrisi dan keseimbangan negatif dari energi (*negative energy balance*):

beberapa pasien PPOK mengalami peningkatan kadar leptin dalam sirkulasi yang berefek negatif pada intake makanan, massa otot dan fungsinya. Metabolisme basal (REE/*Resting energy expenditure*) pada PPOK meningkat sebesar 15-20% sebagai konsekuensi dari peningkatan upaya bernapas dan proses inflamasi sistemik yang berlangsung. Hipermetabolisme ini disertai turunnya kadar asupan makanan menyebabkan keseimbangan nutrisi yang negatif sehingga terjadi penurunan berat badan, penurunan massa otot diafragma dan otot pernapasan, penurunan kekuatan serta ketahanan otot (Ezzel and Jensen, 2000; Wust and Degens, 2007). Peningkatan intake nutrisi lebih sering meningkatkan massa lemak dibandingkan massa otot pada pasien PPOK, sehingga perlu diperhatikan komposisi diet yang diperlukan. Dalam hal ini asam amino seperti Leusin sebagai bagian dari BCAA dapat menstimulasi sintesa protein otot dan menghambat proteolisis protein (Jagoe and Engelen, 2003). Malnutrisi juga menyebabkan penghancuran protein (proteolisis) untuk menyediakan energi jaringan dan organ lain (glukoneogenesis), hal ini meningkatkan ekspresi cortisol namun menurunkan ekspresi insulin pada otot.

Akibatnya IGF-1 menurun, mengaktifkan jalur *muscle-specific ring finger 1* (MuRF 1) dan *muscle atrophy F-box-1* (Atrogin-1) meningkatkan ekspresi

- ubiquitin-preteasom system* (UPS) sehingga terjadi protein degenerasi (Langen et al., 2013).
4. Inflamasi sistemik : sitokin yang keluar dalam proses inflamasi PPOK juga berperan dalam proses *muscle wasting*. Peningkatan sitokin pro inflamasi seperti IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, TNF- α , leptin dan CRP berhubungan dengan kondisi berkurangnya massa otot, peningkatan *Resting Energy Expenditure* dan berkurangnya respon terhadap intervensi nutrisi mendukung asumsi bahwa sitokin pro inflamasi pada PPOK berperan dalam hubungannya dengan kondisi *cachexia* (Wust and Degens, 2007; Rincon, 2012). Dalam kondisi eksaserbasi, sitokin inflamasi meningkat dalam jumlah besar. Hal ini dapat mengaktifasi jalur NF κ B menyebabkan penurunan MyoD dan aktifasi UPS. Akibatnya terjadi penghambatan sintesa protein dan peningkatan proteolisis. Jalur inflamasi lain yang terlibat adalah ekspresi IL-17 dengan TLR-4 dan IL-6/STAT3 (Langen et al., 2013).
5. Stres oksidatif : *Reaktif oksigen spesies* (ROS) dan reaktif nitrogen meningkat di dalam parenkim paru dan otot pernapasan pada pasien PPOK baik saat aktivitas maupun istirahat pada kondisi hipoksia dan merokok. Sumber ROS utama metabolisme adalah mitokondria dan neutrofil. Stres oksidatif mempengaruhi fungsi otot skeletal melalui hambatan aktivitas pompa natrium/kalium, fungsi retikulum sarkoplasma, myosin ATPase dan respirasi mitokondria, dan pada akhirnya menyebabkan *muscle wasting* dan disfungsi otot pernapasan serta otot skeletal perifer (Wust and Degen, 2007).
6. Resistensi Insulin : Insulin berperan dalam metabolisme protein. Memicu sintesa protein dan menurunkan degradasi protein. Resistensi insulin merupakan penanda pada beberapa kondisi antara lain penyakit kronis, sepsis, trauma, inaktivitas (*prolonged bed rest*) dan terapi steroid. Patogenesa yang terjadi adalah gangguan dalam *downregulation* pada reseptor insulin (IRS-1) dan PI3K.

sehingga menyebabkan penurunan transport glukosa, terhambatnya fosforilasi glukosa, gangguan sintesa lipid, protein dan glikogen. Pada akhirnya memicu terjadinya *muscle wasting* (Jagoe and Engelen, 2003; Ghani and DeFronzo, 2009).

7. Terapi steroid : beberapa mekanisme yang terkait penghambatan sintesa protein yaitu (Gupta and Gupta, 2013; Langen et al., 2013):

(A). Peningkatan degradasi protein melalui tiga jalur :

- (1). *Ubiquitin-proteasom system (UPS)*
- (2). *Lysosomal System (cathepsins)*
- (3). *Calcium-dependent system (calpains)*

(B). Penurunan Sintesa Protein melalui :

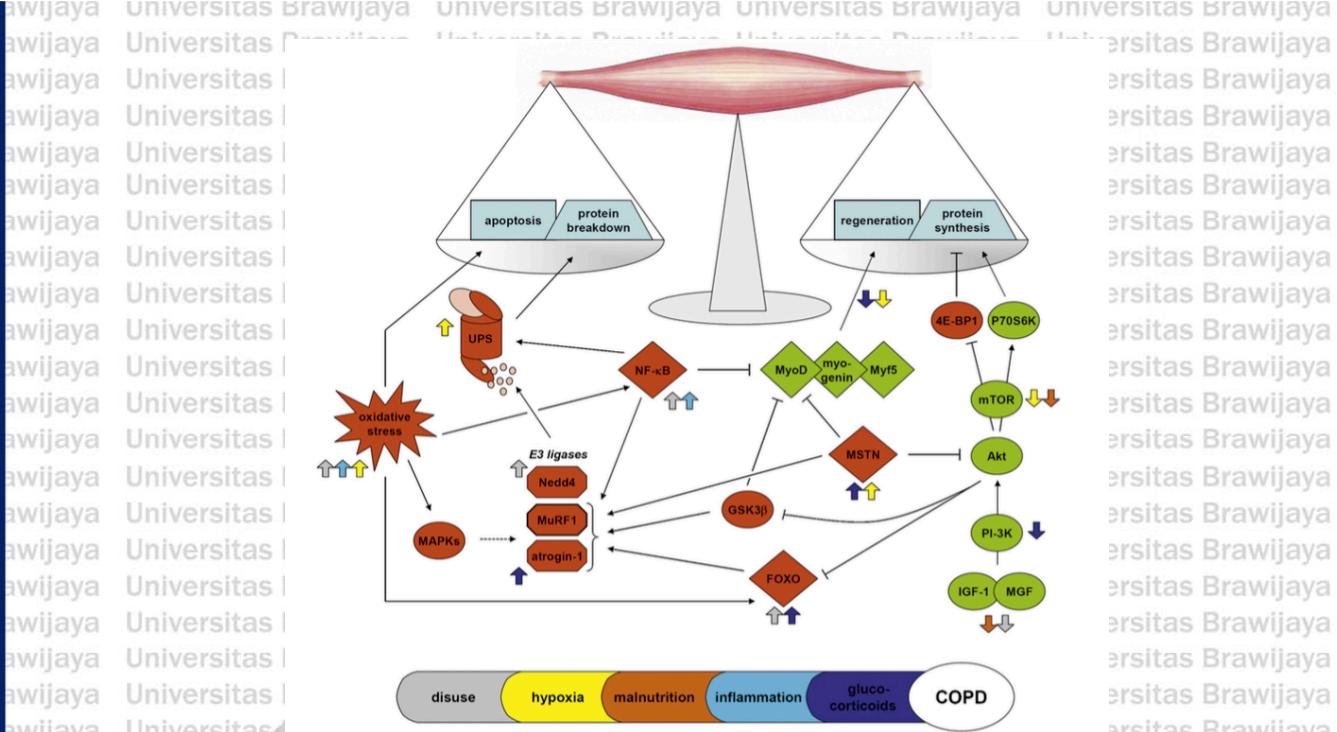
- (1). Steroid menghambat transport asam amino ke otot
- (2). Steroid menghambat IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) dan asam amino, sehingga tidak terjadi fosforilasi faktor 4E-BP1 dan S6K1 yang bertanggungjawab dalam sintesa protein,

(3). Menurunkan peran Myogenin sebagai faktor transkripsi untuk diferensiasi sel satelit menjadi sel otot

(C). Perubahan produksi faktor pertumbuhan yaitu IGF-1 dan Myostatin, yang mengatur sintesa massa otot

(D). Disfungsi mitokondria

(E). Penurunan potassium dan fosfat



Gambar 2.10 Mekanisme faktor-faktor yang terlibat dalam muscle wasting pada PPOK.

Warna mewakili keterlibatan faktor-faktor pemicu tersebut. (Langen et al., 2013).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Vogiatzis dkk., terkait dengan *muscle wasting* ditemukan penurunan serat otot rangka tipe 1 dan 2a, peningkatan serat otot rangka tipe 2b, penurunan ukuran serat otot, menghilangnya kapiler dan enzim oksidatif pada pasien PPOK GOLD II-IV. Otot rangka tipe 1 bertanggung jawab terhadap aktivitas fisik aerob dan berlangsung lama, dengan ketahanan selama beberapa jam. Sedangkan otot rangka tipe 2 bergerak dengan dengan aktivitas metabolisme anaerob, dengan ketahanan < 30 menit (Vogiatzis et al., 2011). Berikut ini adalah beberapa perbedaan karakteristik otot rangka yang ditampilkan dalam tabel 2.2.

Tabel 2.2 Perbedaan Serat Otot Skeletal

	Type I fibers	Type II a fibers	Type II x fibers	Type II b fibers
Contraction time	Slow	Moderately Fast	Fast	Very fast
Resistance to fatigue	High	Fairly high	Moderate	Low
Activity Used for	Aerobic activity	Long-term anaerobic activity	Short-term anaerobic activity	Short-term anaerobic activity
Maximum duration of use	Hours	Less than 30 minutes	Less than 5 minutes	Less than 1 minute
Power produced	Low	Medium	High	Very high
Mitochondrial density	Very High	High	Medium	Low
Capillary density	High	Intermediate	Low	Low
Oxidative capacity	High	High	Moderate	Low
Major storage fuel	Triglycerides	Creatine phosphate, glycogen	ATP, Creatine phosphate, glycogen (little)	ATP, Creatine phosphate
Properties	Consumes lactic acid	Produce lactic acid and Creatine phosphate	Consume Creatine phosphate	Consume Creatine phosphate

2.6 Pengaruh Muscle wasting terhadap Kapasitas Difusi

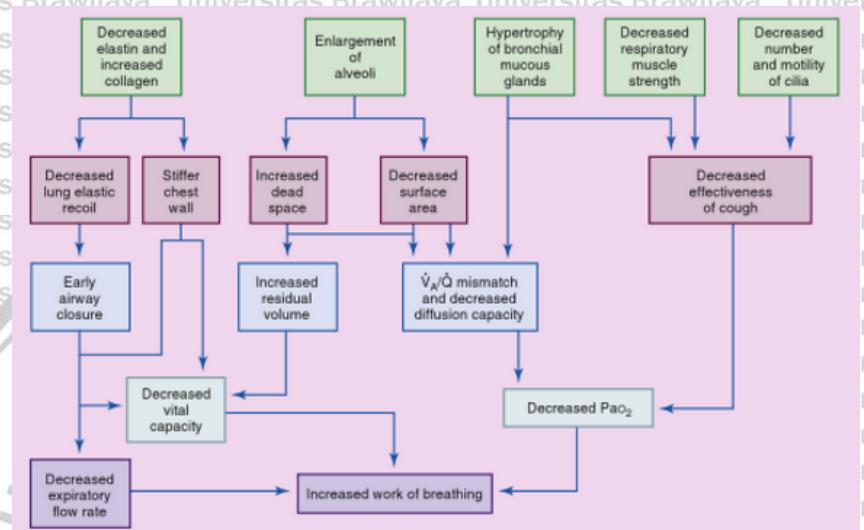
Buruknya status nutrisi pada pasien PPOK berhubungan dengan berbagai *adverse effect* yang berkontribusi terhadap komplikasi dan peningkatan mortalitas.

Pasien dengan berat badan rendah memiliki *gas trapping* pada paru yang lebih banyak, kapasitas difusi yang lebih rendah, dan kemampuan beraktivitas yang lebih rendah dibandingkan pasien dengan berat badan normal. Hilangnya massa sel tubuh berhubungan dengan penurunan massa diafragma dan otot pernapasan sehingga berpengaruh terhadap kekuatan dan ketahanan tubuh (Ezzel dan Jensen, 2000).

Penurunan massa otot berhubungan dengan keparahan PPOK secara umum, dan secara spesifik terhadap kondisi emfisema seperti penurunan kapasitas difusi, VEP1 yang rendah, dan kondisi hiperinflasi. Pasien PPOK dengan tipe emfisema memiliki BMI dan kapasitas difusi yang lebih rendah dibandingkan tipe bronkitis kronis (Verhage *et al.*, 2011).

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

cardiac output sehingga terjadi penurunan aliran darah arteri yang melewati pembuluh darah paru. Pelebaran alveoli, penurunan aliran darah arteri, dan penutupan jalan nafas yang lebih dini mengakibatkan penurunan kapasitas difusi dan jumlah gas yang mengalami pertukaran, sehingga memperberat *air trapping* (Schumann, 2010). Pengaruh kondisi saluran napas dan *muscle wasting* pada PPOK terhadap fungsi paru dapat dilihat pada gambar 2.11.



Gambar 2.11 Pengaruh PPOK dan *muscle wasting* terhadap fungsi paru (dikutip dari Schumann, 2010).

2.7 Terapi Nutrisi

Kondisi malnutrisi pada penderita PPOK secara umum mencapai angka 10-45%, dan akan meningkat pada kondisi eksaserasi sebesar 70%. Parameter malnutrisi yang digunakan adalah BMI (<20), *fat-free mass* (<16), dan plasma albumin (<3). Penderita PPOK dengan malnutrisi akan berpengaruh pada progresifitas penyakit, penurunan berat badan, kelemahan otot (*muscle wasting*), serta penurunan kualitas hidup secara umum. Bahkan pada kondisi eksaserasi dapat meningkatkan resiko penggunaan ventilator mekanis (Giron et al., 2009; Hsieh et al., 2015).

Pada penelitian tentang ketahanan hidup pasien PPOK menunjukkan bahwa angka mortalitas cukup tinggi pada pasien-pasien yang *underweight* dan *normal weight* dibandingkan dengan pasien yang *overweight* ataupun *obese* (Gan, 2008).

Massa non lemak (*Fat Free Mass*) berkurang dan lemak tubuh meningkat namun indeks massa tubuh (BMI) tetap tidak berubah. Hubungan antara FFM yang rendah dengan prognosis PPOK menunjukkan bahwa BMI dan FFMI (*Fat Free Mass Index*) sebagai prediktor mortalitas yang cukup signifikan. Schols *et al.*, 2005 memeriksa hubungan antara komposisi tubuh (yang diukur dengan *bioelectric impedance*) dengan mortalitas PPOK pada pasien stabil. Dalam penelitian tersebut dibagi 4 kelompok sampel yaitu *Cachexia* (pasien dengan BMI rendah dan FFMI rendah), *semistarvation* (BMI rendah dan FFMI normal), *muscle atrophy* (BMI normal dan FFMI rendah) dan pasien normal (BMI dan FFMI normal). Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa FFMI dapat berperan sebagai prediktor bebas untuk survival pasien PPOK. Malnutrisi pada pasien dengan PPOK berhubungan dengan pengeluaran energi yang meningkat karena hipometabolisme, yang pada gilirannya disebabkan oleh upaya yang lebih besar oleh pernapasan otot, kebutuhan oksigen, peradangan dan asupan makanan yang rendah (Schols *et al.*, 2005; Ischaki *et al.*, 2007).

Malnutrisi ditentukan apabila didapatkan berat badan kurang dari 90% berat badan ideal atau nilai BMI kurang dari 20 kg/m² berdasarkan WHO, atau kurang dari 18,5 kg/m² berdasarkan penelitian pada orang Asia. Pengukuran lebih lanjut untuk komposisi tubuh dilakukan pemeriksaan seperti *bioelectrical impedance analysis* (BIA) atau *dual-energy X-ray analysis* (DEXA), karena penurunan suatu komposisi tubuh seperti *fat-free mass* dapat terjadi pada seseorang dengan berat badan normal (Schols *et al.*, 2005). FFMI untuk subjek dengan BMI normal berkisar 16,7-19,8 kg/m² untuk Laki-laki, 14,6-16,8 kg/m². Evaluasi terhadap komposisi tubuh tersebut penting dilakukan untuk membantu menjelaskan pada proses mana terjadi kehilangan massa tubuh, apakah ketidakseimbangan tersebut dominan karena asupan yang tidak adekuat karena faktor sesak napas dan *fatigue* atau terjadi peningkatan kebutuhan energi karena proses peningkatan usaha napas (Kyle *et al.*, 2003).



Terapi nutrisi pada PPOK sangat diperlukan dan berperan penting dalam proses pernapasan yang terjadi terutama pada pasien PPOK dan sebagai sumber energi untuk aktivitas sehari-hari. Hampir sebagian besar pasien PPOK mengalami penurunan berat badan selama proses penyakitnya, sekitar 20-30% pada pasien PPOK stabil dan 50% pada pasien yang mengalami gagal napas (Collins, 2012). Beberapa bentuk suplemen yang telah diberikan berupa vitamin A,C, D dan E, magnesium, selenium. Efek positif pada pemberian suplemen nutrisi pada pasien PPOK telah banyak diamati baik berupa suplemen tunggal maupun sebagai tambahan pada program latihan fisik (GOLD, 2016).

2.7.1 Pengaruh Nutrisi terhadap Fungsi Paru

Beberapa penelitian menilai hubungan status nutrisi pasien PPOK dan efek penurunan fungsi pernapasan yang terjadi. Malnutrisi dikatakan memberikan efek penurunan fungsi normal dari otot skeletal baik pada kondisi terdapat penyakit paru maupun tidak. Malnutrisi menurunkan massa otot diafragma sehingga berkontribusi terhadap penurunan kekuatan dan ketahanan otot-otot pernapasan, sehingga pada pasien yang mengalami malnutrisi akan cenderung lebih mudah sesak napas, mengalami tingkat *trapping* udara yang lebih tinggi dan penurunan ketahanan aktivitas bila dibandingkan dengan pasien yang tidak malnutrisi meskipun pada derajat obstruksi yang sama. Kondisi tersebut tidak hanya terjadi pada otot pernapasan saja, namun pada otot skeletal lain seperti ekstremitas dan memiliki risiko lain yang juga berhubungan yaitu osteoporosis dan infeksi (Ezzel and Jensen, 2000; Collins, 2012).

Beberapa penelitian meta analisis terkait perbaikan fungsi paru setelah pemberian suplementasi nutrisi menunjukkan perbaikan dalam Berat Badan, FFM, massa lemak, 6MWT, kekuatan otot, serta kualitas hidup pasien secara umum. Salah satu penelitian yang dilakukan oleh Hsieh dkk menunjukkan perubahan yang signifikan dalam perbaikan fungsi paru dengan memberikan nutrisi lemak tinggi pada



pasien PPOK dengan hiperkapnia. Nutrisi tinggi lemak akan menghasilkan lebih sedikit metabolit CO_2 dan lebih kecil *Respiratory Quotient* (RQ) yaitu perbandingan antara CO_2 yang dihasilkan dibandingkan dengan O_2 yang digunakan. Hal yang sebaliknya ditunjukkan oleh metabolisme karbohidrat. Sehingga nutrisi tinggi lemak lebih dianjurkan untuk pasien PPOK dengan hiperkapnia yang sering mengalami sesak napas. Perbaikan fungsi paru diukur dengan analisa gas darah dan spirometri (Hsieh *et al.*, 2015). Di sisi lain, Thomashow melakukan studi dengan suplementasi nutrisi Omega-3 PUFA selama 6 bulan pada pasien PPOK, namun tidak berhasil meningkatkan fungsi paru secara signifikan, yang diukur dengan kemampuan FEV1 dan difusi paru (Tomashow *et al.*, 2014).

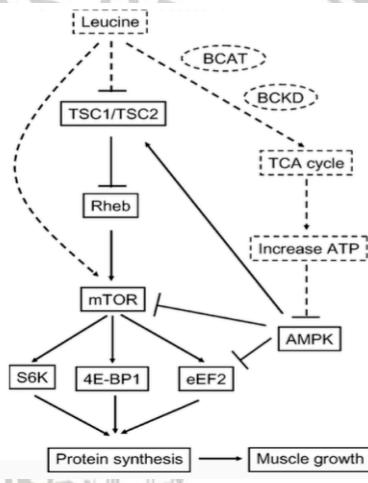
2.7.2 Pengaruh Nutrisi terhadap *Muscle Wasting*

Penelitian tentang pemberian asam amino pada pasien PPOK yang *cachexia* dapat memberikan energi dan bahan untuk sintesis protein tubuh, namun dilaporkan tidak terjadi perbaikan terhadap massa otot (Hart *et.al.*, 2002). Hal demikian juga terjadi pada pasien yang lain seperti luka bakar dan pasien sepsis. Dengan demikian, massa lemak dapat meningkat pada pasien yang *cachexia dengan adanya intervensi protein*, namun tidak dapat meningkatkan massa otot (Jagoe and Engelen, 2003).

Hipoalbuminemia dapat diakibatkan oleh kekurangan gizi, gangguan sintesis atau katabolisme yang berlebihan. Malnutrisi pada pasien PPOK terjadi karena bertambahnya kebutuhan energi akibat kerja otot respiratorik yang meningkat karena hipoksemia kronik dan hiperkapni menyebabkan terjadinya hipermetabolisme. Penurunan berat badan 10 - 20% dari semula akan sangat mengurangi kemampuan daya tahan tubuh dan meningkatkan morbiditas serta mortalitas, bahkan 40% kehilangan berat badan dapat menyebabkan kematian (Ezzel dan Jensen, 2000). Peningkatan intake nutrisi lebih sering meningkatkan massa lemak dibandingkan massa otot pada pasien PPOK, sehingga perlu diperhatikan komposisi



diet yang diperlukan. Dalam hal ini asam amino seperti Leusin sebagai bagian dari BCAA dapat menstimulasi sintesa protein otot dan menghambat proteolisis protein. Pada pasien PPOK terjadi penurunan Leusin dalam plasma (Ezzel dan Jensen, 2000; Jagoe and Engelen, 2003). Leusin adalah bagian dari BCAA (Branched-chain amino acid) merupakan asam amino esensial untuk sintesa protein, regenerasi jaringan, dan proses metabolisme. Proses metabolisme Leusin melalui jalur mTOR (*mammalian target of rapamycin*) dan AMPK (*adenosine monophosphate –activated protein kinase*) dalam sintesa protein otot. Ilustrasi peranan Leusin terhadap pertumbuhan otot ditampilkan pada gambar 2.12 (Layman and Walker, 2006; Du et al., 2007; Pedroso et al., 2015).



Gambar 2.12 Peranan Leusin pada sintesa protein dan pertumbuhan otot (dikutip dari Du et al., 2007)

Ekstrak ikan gabus mengandung albumin cukup tinggi yang sangat dibutuhkan tubuh, mengingat fungsi albumin adalah sebagai protein transport. Albumin berperan dalam mengangkut molekul-molekul kecil yang kurang larut air seperti asam lemak, mengikat obat-obatan, anion dan kation kecil serta unsur-unsur runutan. Dengan adanya albumin ini tentunya akan memperlancar distribusi zat-zat makanaan di dalam tubuh sehingga metabolisme berjalan lancar. Penelitian yang dilakukan oleh Nur tahun 2010 pada PPOK rawat jalan untuk menilai peningkatan berat badan, didapatkan bahwa terjadi peningkatan berat badan yang signifikan

sebelum dan sesudah pemberian ekstrak ikan gabus tiga kali sehari 0,47 gram selama 14 hari (Nur, 2010).

Ikan gabus yang dikenal dengan nama imiah *Ophiocephalus striatus* atau *Channa striata* mengandung berbagai nutrien seperti asam amino dan asam lemak, berbagai vitamin dan mineral, imunoglobulin, omega 3, omega 6, dan omega 9. Fraksi utama yang terkandung dalam ekstrak ikan gabus adalah protein dengan 30,2% albumin di mana kualitas albumin dari ekstrak ikan gabus lebih baik dibandingkan albumin pada putih telur. Kadar albumin dalam ekstrak ikan gabus itu sendiri sangat tinggi, yaitu $2,17 \pm 0,14$ mg/dL, di mana jumlah ini cukup untuk digunakan sebagai asupan tambahan bagi anak dalam masa pertumbuhan dan pasien dalam masa pemulihan. Secara fisiologis, albumin dalam serum dapat menghambat produksi radikal bebas oleh leukosit polimorfonuklear. Ekstrak ikan gabus yang diambil dari 2 kg ikan gabus dan dikonsumsi selama 5 hari terbukti secara signifikan meningkatkan kadar albumin serum dari 1,8 mg/dL menjadi dapat mencapai nilai normal hingga $> 3,5$ mg/dL. Kompleksnya kandungan nutrisi alami ini membuat ekstrak *Ophiocephalus striatus* merupakan sumber asupan nutrisi tambahan yang sangat penting bagi pasien terutama dalam kondisi malnutrisi sebagai bagian dari integral keseluruhan pengobatan. Komposisi kapsul VipAlbumin dapat dilihat pada tabel 2.3 (Mustafa, 2012; Royal Medikalink Pharmalab, 2015).;

Tabel 2.3 Komposisi VipAlbumin dalam kapsul

Universitas Brawijaya	VipAlbumin merupakan produk hasil ekstraksi dari ikan gabus diproses dengan teknologi tinggi dengan suhu rendah untuk menghindari terjadinya Denaturasi Protein. Kandungan VipAlbumin sangat kompleks. Komposisi VipAlbumin sbb :
Universitas Brawijaya	1. Protein 85%
Universitas Brawijaya	2. Albumin 30,20 %
Universitas Brawijaya	3. Lemak 5,10 %
Universitas Brawijaya	4. Omega 3 2,03 %
Universitas Brawijaya	5. Omega 6 2,11 %
Universitas Brawijaya	6. Omega 9 0,92 %
Universitas Brawijaya	7. Vitamin :
Universitas Brawijaya	A 1500 iu/100 gram
Universitas Brawijaya	B1 0,90 mg/100 gram
Universitas Brawijaya	B2 1,11 mg/100 gram
Universitas Brawijaya	B6 0,70 mg/100 gram
Universitas Brawijaya	B12 0,76 mg/100 gram
Universitas Brawijaya	E 9,11 mg/100 gram
Universitas Brawijaya	D3 51,50 mg/100 gram
Universitas Brawijaya	8. Mineral : 186 mg/100 gram
Universitas Brawijaya	• Kalsium (Ca) 126 mg/100 gram
Universitas Brawijaya	• Posfor (F) 39 mg/100 gram
Universitas Brawijaya	• Magnesium (Mg) 3 mg/100 gram
Universitas Brawijaya	• Zink (Zn) 2,11 iugram
Universitas Brawijaya	9. Imunoglobulin (Ig+)
Universitas Brawijaya	10. Asam Arakidonat 20,11 mg/100 gram
Universitas Brawijaya	11. Asam amino :
Universitas Brawijaya	• Aspartat 1,04 gram/100 gram
Universitas Brawijaya	• Glutamat 15,0 gram/100 gram
Universitas Brawijaya	• Serin 1,00 gram/100 gram
Universitas Brawijaya	• Glisin 1,11 gram/100 gram
Universitas Brawijaya	• Alanin 2,11 gram/100 gram
Universitas Brawijaya	• Leusin 1,60 gram/100 gram
Universitas Brawijaya	• Valin 2,11 gram/100 gram
Universitas Brawijaya	• Triptofan 3,00 gram/100 gram
Universitas Brawijaya	• Hidroksi prolin 8,10 gram/100 gram
Universitas Brawijaya	• Prolin 1,00 gram/100 gram
Universitas Brawijaya	• Phenilalanin 0,81 gram/100 gram
Universitas Brawijaya	• Histidin 1,00 gram/100 gram
Universitas Brawijaya	• Sistein 1,07 gram/100 gram
Universitas Brawijaya	• Lisin 1,45 gram/100 gram
Universitas Brawijaya	• Tirozin 0,29 gram/100 gram
Universitas Brawijaya	• 0,29 gram/100 gram

(dikutip dari Royal-medica.com, 2015)

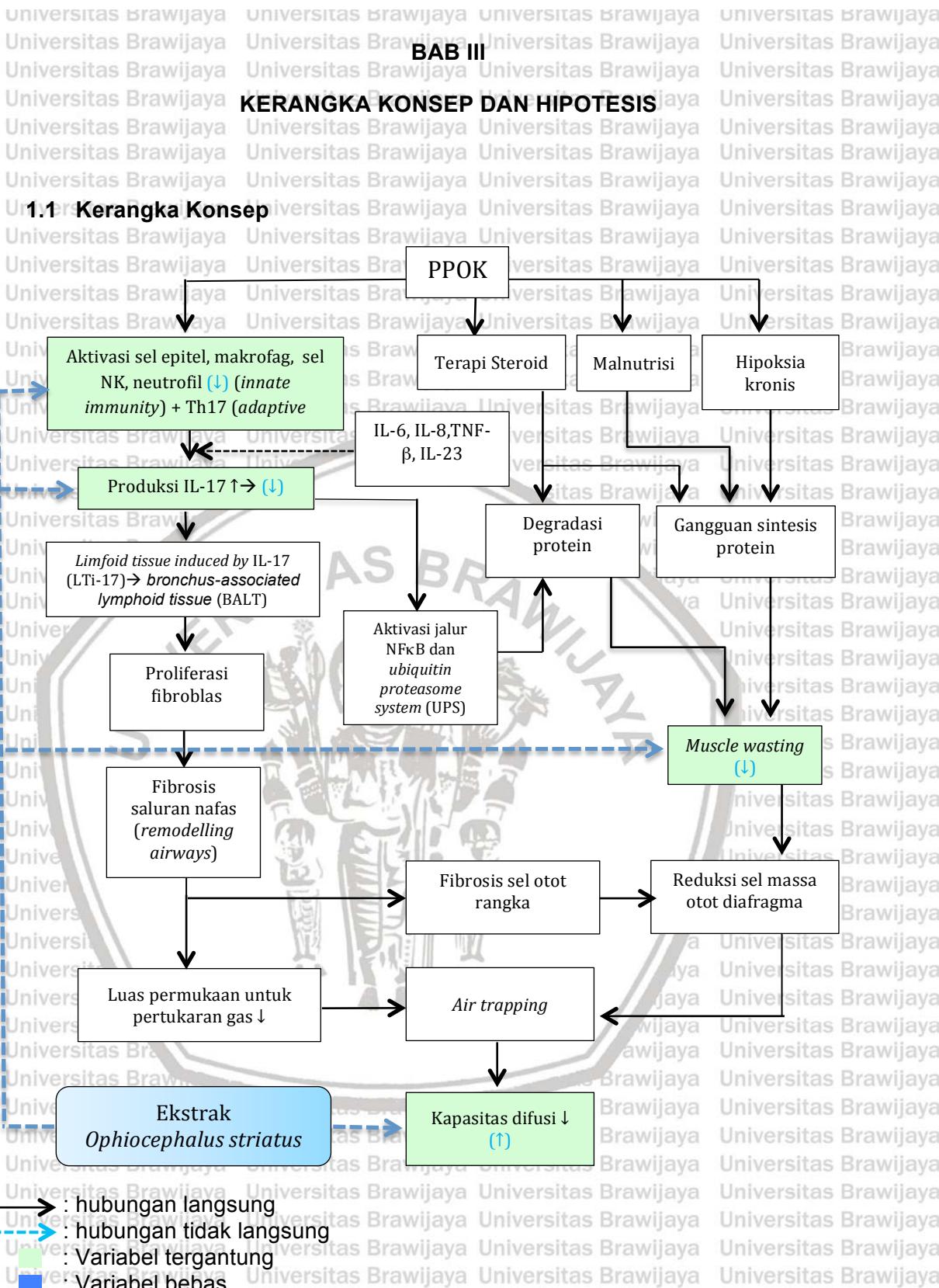
2.7.3 Pengaruh Nutrisi terhadap IL-17

Penelitian dengan pemberian suplemen tambahan terhadap perubahan mediator inflamasi masih sangat terbatas. Sampai saat ini lebih banyak ditemukan penelitian pada pasien dengan keganasan untuk memperbaiki status imunologi penderita. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Mochelin *et al.*, berupa pemberian fish oil sebanyak 2g/hari (tersedia dalam kapsul 600 mg eicosapentaenoic acid/EPA + docosahexaenoic acid/DHA) selama 9 minggu dapat merubah marker inflamasi : TNF- α , IL-1 β , IL-10, dan IL-17A pada pasien tumor colon. Namun perubahan tersebut tidak bermakna. Mekanisme *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) pada ekstrak ikan gabus menurunkan sitokin inflamasi adalah melalui aktivasi *peroxisome proliferators-activator receptor-gamma* (PPAR- γ) yang mencegah aktivitas NF κ B sebagai faktor transkripsi sitokin pro inflamasi (Draper *et al.*, 2010; Mochelin *et al.*, 2013). PPAR- γ adalah reseptor penting yang diekspresikan oleh sel imun. Berpengaruh negatif dalam pengaturan produksi sel imun (*innate maupun adaptive*), penghentian aktivitas makrofag dan monosit, menekan serangan oksidatif jaringan,



menekan produksi sel inflamasi, mengatur respon sel Thelper, menahan aktivasi dan maturasi sel Dendritik, dan menekan produksi IL-12. Akibat penekanan maturasi sel APC menyebabkan terhentinya diferensiasi sel T naif menjadi Th1, Th2, Th17, maupun Treg. Sehingga produksi sitokin inflamasi akan tertekan. Pada penelitian lain disebutkan bahwa fish oil (dengan PUFA sebagai salah satu zat aktif) secara langsung dapat menghambat produksi IL-17 dengan penghambatan pada faktor transkripsi penting untuk diferensiasi sel T menjadi Th17 yaitu *retinoic acid receptor-related orphan receptor* (ROR) γ T dan *signal transducer and activator of transcription* 3 (STAT3). Sehingga tidak terjadi proliferasi pada sel Th17 (Draper et al., 2010; Monk et al., 2013).



**Gambar 3.1 Kerangka Konsep**

PPOK merupakan suatu penyakit kronis di mana terjadi respon inflamasi (innate immunity). Apabila inflamasi terus terjadi secara kronis, akan terhadap asap rokok dan partikel beracun lain melalui aktivasi sel epitel, makrofag, neutrofil (innate immunity). Apabila inflamasi terus terjadi secara kronis, akan

menginduksi juga sel limfosit T (awal dari *adaptive immunity*). Limfosit T akan berdiferensiasi menjadi Th17 dipengaruhi oleh IL-6, IL-8, TGF- β , dan IL-23. Th17 akan memproduksi sitokin pro inflamasi IL-17 yang mengaktifkan *Limfold tissue induced by IL-17* (LTi-17), menyebabkan influks neutrofil dan makrofag kedalam saluran napas. Sel neutrofil dan makrofag juga terus memproduksi IL-17. Jika paparan inflamasi berlangsung lama, akan terjadi kolonisasi bakteri membentuk biofilm, hilangnya silia, diikuti dengan respon inflamasi dengan membentuk *bronchus-associated lymphoid tissue* (BALT) dan sel B akan mengaktifkan autoimun antibodi (*adaptive immunity*). Dalam jangka panjang terjadi proliferasi dan remodeling melibatkan fibroblast yang menyebabkan fibrosis saluran napas. Akibatnya terjadi penyempitan dari saluran napas dan penurunan luas permukaan yang tersedia untuk pertukaran gas. Hal ini juga turut berperan dalam terjadinya *air trapping* serta penurunan kapasitas difusi paru (DL_{CO}). Fibrosis saluran napas juga menurunkan massa diafragma, menyebabkan air trapping serta penurunan kapasitas difusi paru (DL_{CO}). Selain itu IL-17 bersama sitokin *cachectic* lainnya yaitu IL-6, TGF- β , IL-8 dan IL-23 melalui aktifasi NF κ B dan *ubiquitin proteasome system* (UPS) menyebabkan disfungsi produksi protein Myoglobin serta memicu terjadinya proteolisis yang berakhir dengan atrofi otot. Proteolisis ini terjadi secara sistemik, mengakibatkan penurunan massa otot atau *muscle wasting* yang terjadi selain pada otot rangka juga pada otot pernafasan utama, yakni otot diafragma. Hal ini menyebabkan peningkatan *air trapping* pada paru.

Pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* yang mengandung berbagai nutrien seperti asam amino dan asam lemak diharapkan dapat memperbaiki respon inflamasi baik lokal maupun sistemik melalui penurunan kadar sitokin proinflamasi IL-17 serta menyeimbangkan proses degradasi protein melalui peningkatan sintesis protein. Suplementasi nutrisi yang kaya protein ini diharapkan memperbaiki kondisi



muscle wasting dengan memperbaiki massa otot rangka dan otot pernafasan sehingga meningkatkan kapasitas difusi paru.

3.2 Hipotesis :

Hipotesis penelitian ini adalah:

1. Terdapat perbedaan kadar IL-17 dan Neutrofil sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
2. Terdapat perbedaan kapasitas difusi paru sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
3. Terdapat hubungan antara kadar IL-17 dan Neutrofil dengan kapasitas difusi paru sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
4. Terdapat hubungan antara kadar IL-17, Neutrofil, dan Kapasitas Difusi Paru dengan FFMI setelah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Desain penelitian dilakukan secara semi eksperimental pada pasien PPOK

stabil untuk mengetahui efek pemberian ekstrak *Ophiocelus striatus* pada pasien

yang memiliki komorbid *muscle wasting* yang dihubungkan dengan kadar IL-17,

Neutrofil dan DLCO.

4.2 Populasi Penelitian

Populasi sampel adalah pasien PPOK stabil yang mengalami *muscle wasting*

yang berobat di poliklinik Paru RS dr. Saiful Anwar Malang. Cara pengambilan

sampel diperoleh secara konsekutif pada pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan

eksklusi di Poliklinik Paru RS dr. Saiful Anwar Malang. Setiap prosedur disetujui oleh

komite etik terlebih dahulu. Pasien secara sukarela berpartisipasi dalam penelitian

dan menandatangani *informed consent*.

Jumlah sampel dihitung dengan menggunakan rumus :

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

Keterangan :

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

P: Proporsi PPOK yang mengalami *cachexia* = 4,3%

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

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

Maka diperoleh sampel:

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

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

= 28,11

$n = 28$ orang dalam 1 tahun

Menurut data pencatatan kunjungan pasien PPOK selama tahun 2014 di Poliklinik Paru RSSA Malang diketahui jumlah kunjungan penderita PPOK sebanyak 740 orang. Dari kunjungan tersebut 4,3% pasien yang mengalami *cachexia*.

Berdasarkan rumus diatas diperoleh sampel sebesar 28 orang dalam waktu 1 tahun.

Sampel diperoleh dengan menggunakan *purposive sampling*.

4.3 Kriteria Inklusi, Eksklusi dan Drop Out

Kriteria inklusi :

Laki-laki usia di atas 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 spirometri, foto toraks, pengisian beberapa kuesioner yang berkaitan dengan penelitian yang telah divalidasi dan tetap mempergunakan terapi pemeliharaan dengan obat yang biasa digunakan oleh pasien, yang mempunyai komorbid *muscle wasting*.

- Bersedia mengikuti penelitian.

Kriteria Eksklusi :

- Pasien PPOK yang memiliki penyakit lain seperti diabetes melitus, gagal ginjal kronis, gagal jantung kronis, keganasan, diabetes, disfungsi tiroid, kelainan hati dan CVA.

- Pasien PPOK yang saat ini mendapatkan terapi nutrisi atau steroid sistemik.

- Pasien PPOK yang mengalami eksaserbasi dalam 12 minggu terakhir atau terdapat gejala di saluran pernapasan.

Kriteria Drop Out :

- Pasien yang dalam masa intervensi dan observasi menyatakan mundur dari penelitian ini atau yang tidak bisa dikontak lagi.

- Pasien yang tidak datang kembali selama masa intervensi dan observasi 12 minggu.

- Pasien yang mengalami eksaserbasi selama masa intervensi

4.4 Lokasi Penelitian

- Poliklinik Paru RS dr. Saiful Anwar Malang : anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan spirometri, DL_{CO}, pengisian kuesioner mMRC (*modified Medical*

Research Council Questionnaire), CAT (*the COPD Assessment Test*),

pengukuran FFM (*Fat Free Mass*), pengambilan sampel darah serta pemberian ekstrak *Ophiocedalus striatus*.

Ruang Body Plethysmography RS dr. Saiful Anwar Malang : pemeriksaan kapasitas difusi dengan DL_{CO} (*Diffusion capacity of the Lung for Carbon Monoxide*)

- Laboratorium Faal FK Universitas Brawijaya Malang untuk mengukur kadar IL-

17

4.5 Waktu penelitian

Persiapan dan Pembuatan proposal : Oktober – Desember 2015

Pelaksanaan : Januari 2016 – Maret 2016

Analisis dan Pengolahan Data : April 2016

Penyusunan Laporan : Mei 2016

4.6 Variabel Penelitian

Variabel Bebas (*independent variable*) : pemberian ekstrak *Ophiocedalus striatus*

Variabel Tergantung (*dependent variable*) : IL-17, Neutrofil, dan nilai DL_{CO}



4.7 Definisi Operasional

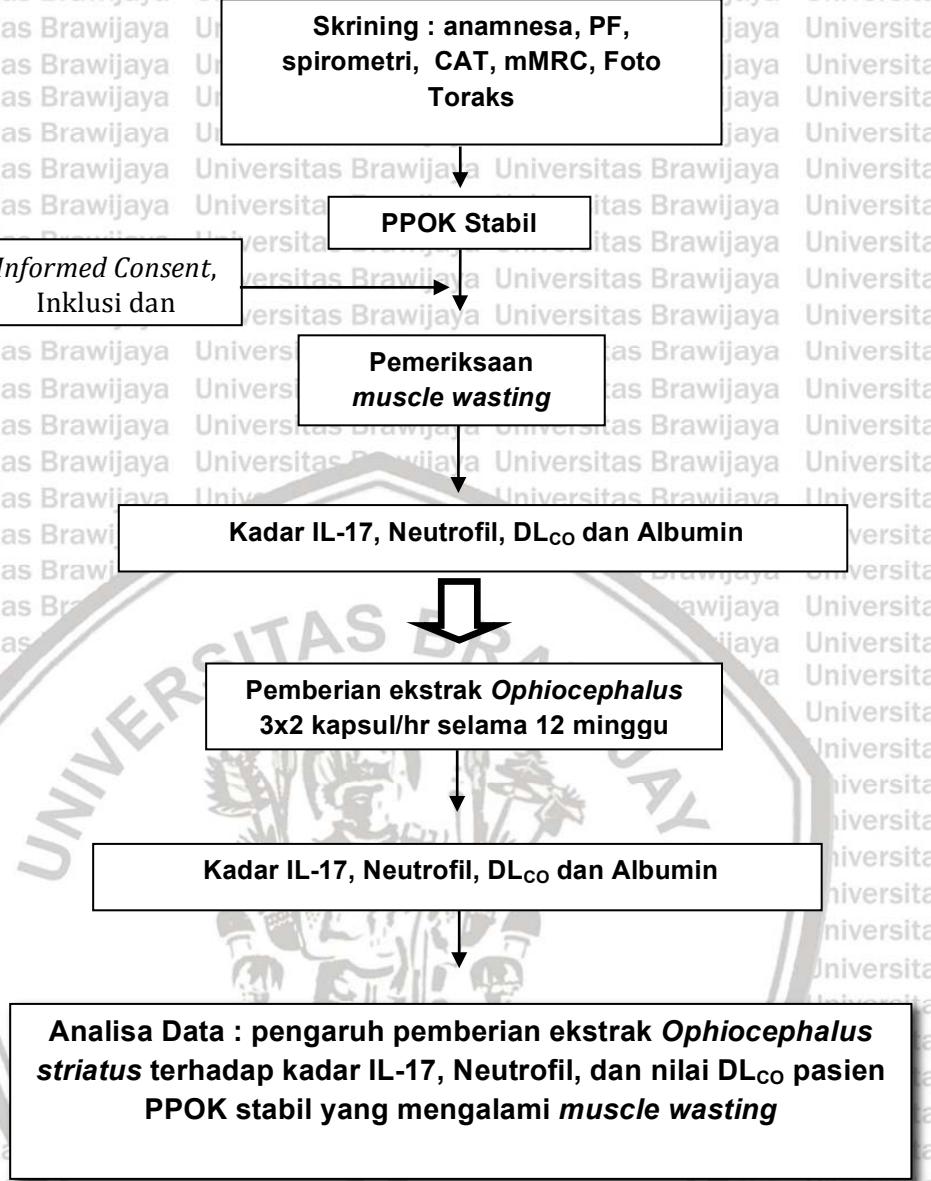
- Populasi PPOK stabil : Pasien PPOK stabil yang telah didiagnosis di poliklinik Paru RS dr. Saiful Anwar Malang yang sesuai dengan klasifikasi menurut GOLD 2016 dan menjalani terapi pemeliharaan dengan obat yang biasa digunakan oleh pasien.
- Populasi PPOK sesuai GOLD 2016 :
 1. Populasi PPOK A (resiko rendah, gejala kurang) GOLD 1 atau GOLD 2 (Hambatan aliran napas ringan atau sedang) dan/atau eksaserbasi 0 – 1 kali per tahun dan skala mMRC 0 -1 atau skor CAT < 10.
 2. Populasi PPOK B (resiko rendah, gejala sering) GOLD 1 atau GOLD 2 (Hambatan aliran napas ringan atau sedang) dan/atau eksaserbasi 0 – 1 kali per tahun dan skala mMRC ≥ 2 atau skor CAT ≥ 10 .
 3. Populasi PPOK C (resiko tinggi, gejala kurang) GOLD 3 atau GOLD 4 (Hambatan aliran napas berat atau sangat berat) dan/atau eksaserbasi ≥ 2 kali per tahun dan skala mMRC 0 – 1 atau skor CAT < 10.
 4. Populasi PPOK D (resiko tinggi, gejala sering) GOLD 3 atau GOLD 4 (Hambatan aliran napas berat atau sangat berat) dan/atau eksaserbasi ≥ 2 kali per tahun dan skala mMRC ≥ 2 atau skor CAT ≥ 10 .
- Spirometri : Alat untuk mengukur fungsi paru dengan merk *Chest multi functional HI-801*.
- CAT : kuesioner yang dapat menggambarkan kondisi kesehatan pasien PPOK yang sudah divalidasi, berupa 8 poin pertanyaan. Nilai skor kuesioner CAT 0-10

- menginterpretasikan efek klinis yang ringan, 11-20 sedang, 21-30 berat dan 31-40 sangat berat.
- **DL_{CO}** (*Diffusion capacity of the Lung for Carbon Monoxide*) : kapasitas difusi paru terhadap gas karbon monoksida yang diukur dengan alat *body plethysmograph Powercube Body* dengan merk *Ganshorn Medizin Electronic*, nilai normal DL_{CO} 80% hingga 120% prediksi.
 - **IL-17** : konsentrasi larutan *Interleukin 17* yang diukur dengan metode *ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)*
 - **Neutrofil** : konsentrasi Neutrofil dalam darah yang diukur dalam Darah lengkap
 - **Muscle wasting** : kondisi penurunan massa dan fungsi otot skeletal, yang diketahui dengan mengukur *bio electrical impedance*, nilai *Fat Free Mass (FFM)* < 16 kg/m².
 - Pemberian ekstrak : Pemberian suplemen nutrisi berupa *Ophiocelphalus striatus extract* 500 mg (nama dagang VIP Albumin, diproduksi oleh PT Royal Medika), 3x2 kapsul selama 12 minggu.

4.8 Instrumen Data :

- Formulir penelitian dan formulir *informed consent*.
- Kuesioner *mMRC*, *CAT*.
- Spirometer
- Body plethysmograph
- Tensimeter, *pulse oximeter*, *timer* (pengukur waktu), pengukur tinggi badan, timbangan berat badan, dan *spacer*.
- *Bioelectric impedance*
- Box pendingin.
- Suplemen ekstrak *Ophiocelphalus striatus*.

4.9 Bagan Alur Penelitian



Gambar 4.1 Bagan Alur Penelitian

Untuk mendapatkan populasi pasien PPOK stabil, dilakukan skrining terhadap pasien yang datang ke Poli Paru RSSA melalui anamnesa, pemeriksaan fisik, spirometri, dan foto toraks. Setelah didapatkan pasien yang memenuhi kriteria PPOK stabil, dilakukan pemeriksaan *Bioelectrical Impedance Analysis* (BIA) untuk mencari pasien yang mengalami *muscle wasting*. Setelah didapatkan pasien yang memenuhi syarat PPOK stabil dan *muscle wasting*, dilakukan pencarian sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan kemudian diberikan penjelasan mengenai

penelitian yang akan dilakukan. Sampel penelitian adalah yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan atau *informed consent*. Sebagai data awal penelitian, dilakukan pengambilan sampel darah terhadap pasien untuk pemeriksaan IL-17 dan Neutrofil serta pemeriksaan kapasitas difusi paru sebelum diberikan perlakuan. Perlakuan yang diberikan terhadap sampel penelitian adalah pemberian kapsul ekstrak *Ophiocelphalus striatus* dengan cara diminum 3x sehari sebanyak 2 kapsul setiap kali minum selama 12 minggu. Kapsul diambil setiap bulan saat pasien kontrol ke Poli Paru dengan menukar botol kosong dengan botol yang baru. Setelah 12 minggu, dilakukan pemeriksaan yang sama seperti saat sebelum perlakuan untuk mendapatkan data marker inflamasi dan kapasitas difusi paru sesudah perlakuan. Data-data tersebut kemudian dianalisa untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocelphalus striatus* terhadap kadar marker inflamasi tersebut di atas dan kapasitas difusi paru.

4.10 Analisis Statistik

Uji distribusi normalitas data menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocelphalus striatus* terhadap kadar IL-17, Neutrofil, dan kapasitas difusi paru digunakan uji T berpasangan (*paired T test*) dan uji Wilcoxon. Sementara untuk mengetahui hubungan antara variabel digunakan korelasi Pearson dan korelasi Spearman.

BAB V

HASIL PENELITIAN

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

5.1 Karakteristik Sosiodemografi Subjek Penelitian

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

Karakteristik	n	Percentase (%)
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

	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Pekerjaan	Pegawai Swasta	3	9,38	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	Pensiunan PNS	17	53,13	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	Petani	4	12,50	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	Wiraswastawan	6	18,75	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	Tidak bekerja	2	6,25	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Indeks Brinkmann				Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	Ringan (0-199)	4	12,5	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	Sedang (200-599)	13	40,63	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	Berat (≥ 600)	15	46,87	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Derajat hambatan aliran udara				Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	GOLD I	2	6,25	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	GOLD II	14	43,75	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	GOLD III	12	37,50	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	GOLD IV	4	12,50	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Populasi PPOK				Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	A	3	9,38	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	B	9	28,13	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	C	2	6,25	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	D	18	56,25	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Indeks Massa Tubuh (BMI)				Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	Underweight ($\leq 18,5$)	13	40,63	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	Normoweight (18,5-24,9)	16	50,00	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	Overweight (≥ 25)	3	9,38	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Fat Free Mass Index (FFMI)				Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	Muscle wasting (≤ 16)	32	100	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
	Non muscle wasting (> 16)	0	0	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya

Tabel 5.1 Karakteristik Sosiodemografi dan Klinis Subjek Penelitian

Sumber : Hasil penelitian

Berdasarkan karakteristik klinis, seluruh subjek penelitian memiliki riwayat

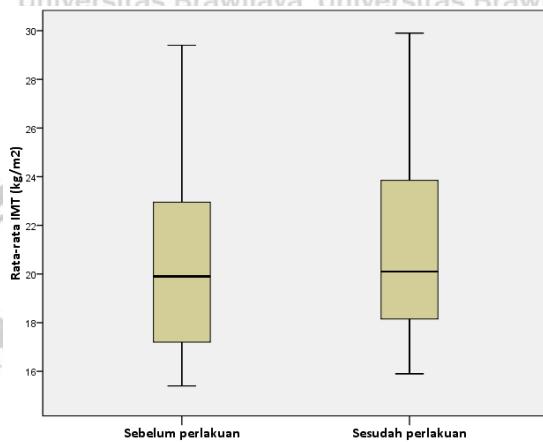
merokok dengan berbagai derajat. Diukur dengan Indeks Brinkmann, mayoritas subjek penelitian atau 15 orang merupakan perokok berat, yaitu 46,87%. Derajat hambatan aliran udara pada subjek penelitian berdasarkan klasifikasi menurut GOLD paling banyak adalah GOLD II, sebanyak 14 orang (43,75%), sementara setelah dilakukan diagnosis PPOK secara kombinasi untuk menentukan populasi, maka didapatkan 56,25% subjek penelitian atau 18 orang berada pada populasi D.

Berdasarkan status gizi menurut Indeks Massa Tubuh (IMT), mayoritas pasien masih berada pada kelompok *normoweight*, yaitu 16 orang atau 50%, tetapi bila diukur *fat free mass index* (FFMI), maka seluruh subjek penelitian sudah mengalami penurunan massa otot atau *muscle wasting*.

5.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocelus striatus* terhadap IMT dan

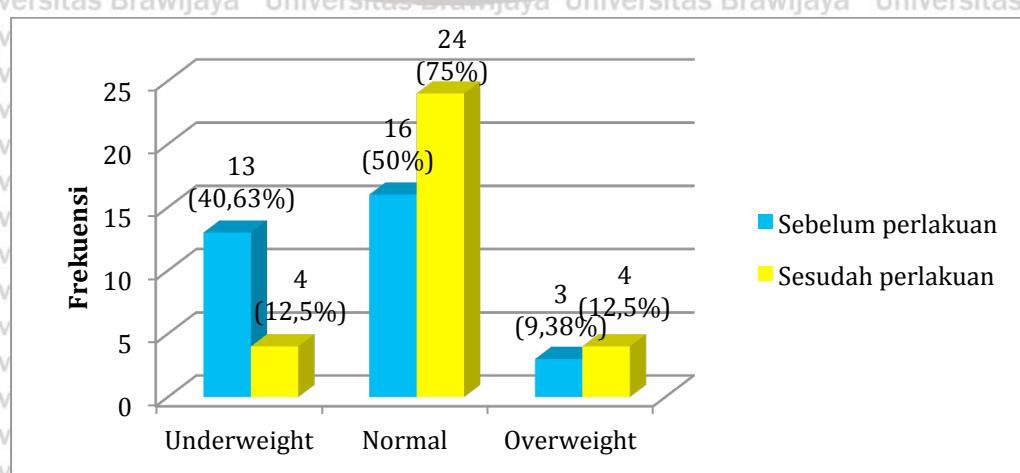
FFMI

Pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* sebanyak 3x2 kapsul selama 3 bulan terhadap subjek penelitian memberikan perubahan terhadap IMT. Nilai rata-rata IMT sebelum perlakuan adalah $20,41 \pm 3,57$ dan meningkat menjadi $21,11 \pm 3,91$ sesudah perlakuan seperti yang terlihat pada gambar 5.1. Analisa statistik dengan menggunakan uji T berpasangan menunjukkan perubahan yang tidak signifikan ($p=0,125$).



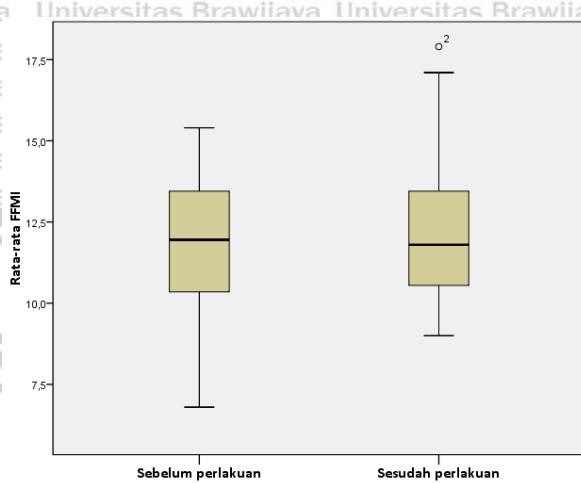
Gambar 5.1 Pengaruh EKSTRAK *Ophiocephalus striatus* terhadap IMT
(Sumber : Data Penelitian)

Perubahan jumlah subjek pada masing-masing kategori IMT tampak jelas pada gambar 5.2 di mana subjek penelitian yang termasuk kategori *underweight* ($IMT < 18,5 \text{ kg/m}^2$) sebelum pemberian ekstrak berjumlah 13 orang (40,63%). Sesudah pemberian ekstrak, jumlah ini menurun menjadi hanya 4 orang saja (12,5%). Sementara subjek penelitian yang termasuk dalam kategori *normoweight* mengalami peningkatan dari 16 orang (50%) menjadi 24 orang (75%).



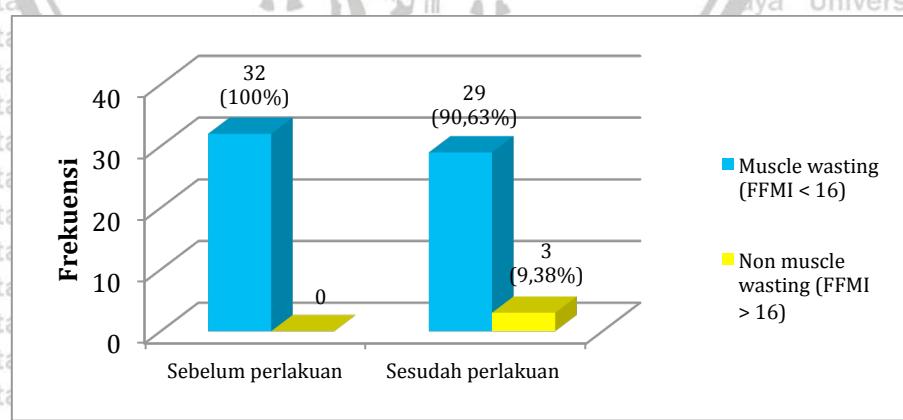
Gambar 5.2 Pengaruh Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Perubahan Jumlah Subjek Berdasarkan Kategori IMT (Sumber : Data Penelitian)

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



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

Pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* selama 3 bulan berpengaruh terhadap perubahan FFMI pada 9,38% subjek penelitian seperti yang terlihat pada gambar 5.4.

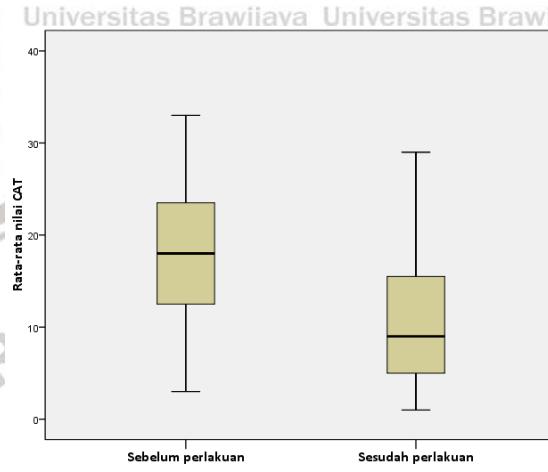


Gambar 5.4 Pengaruh Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Perubahan Jumlah Subjek berdasarkan Kategori FFMI
(Sumber : Data Penelitian)

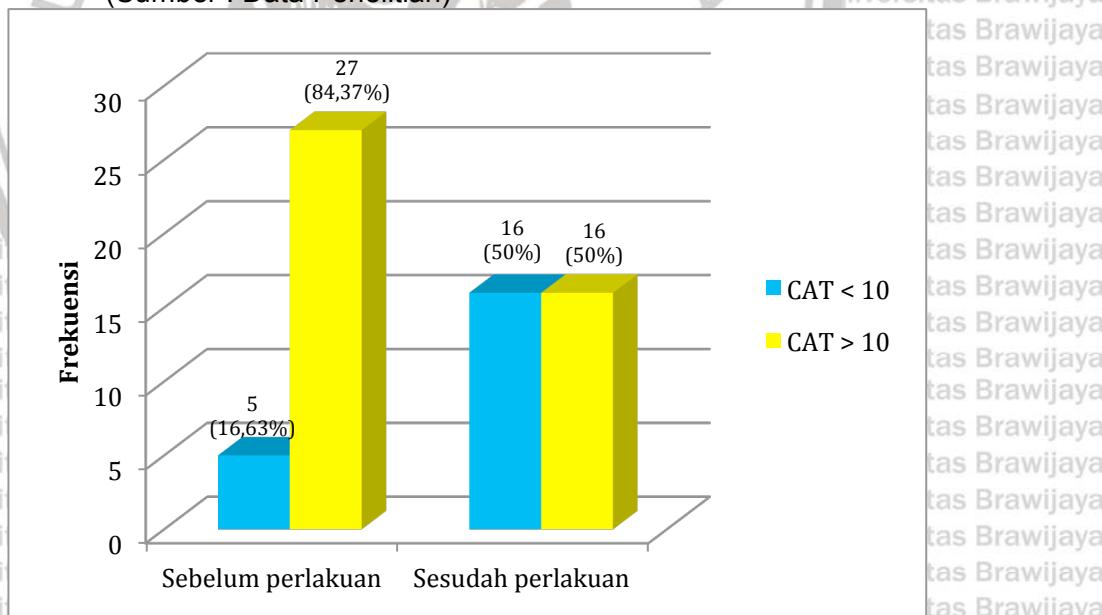
5.3 Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap

Kualitas Hidup Berdasarkan COPD Assessment Test (CAT)

Pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* selama 3 bulan terbukti dapat memperbaiki skor CAT secara signifikan dari skor CAT rata-rata $17,91 \pm 7,81$ menjadi $11,25 \pm 8,28$ ($p=0,000$). Jumlah subjek penelitian yang memiliki skor $CAT \leq 10$ mengalami penurunan 50% seperti yang terlihat pada gambar 5.5 dan 5.6.



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



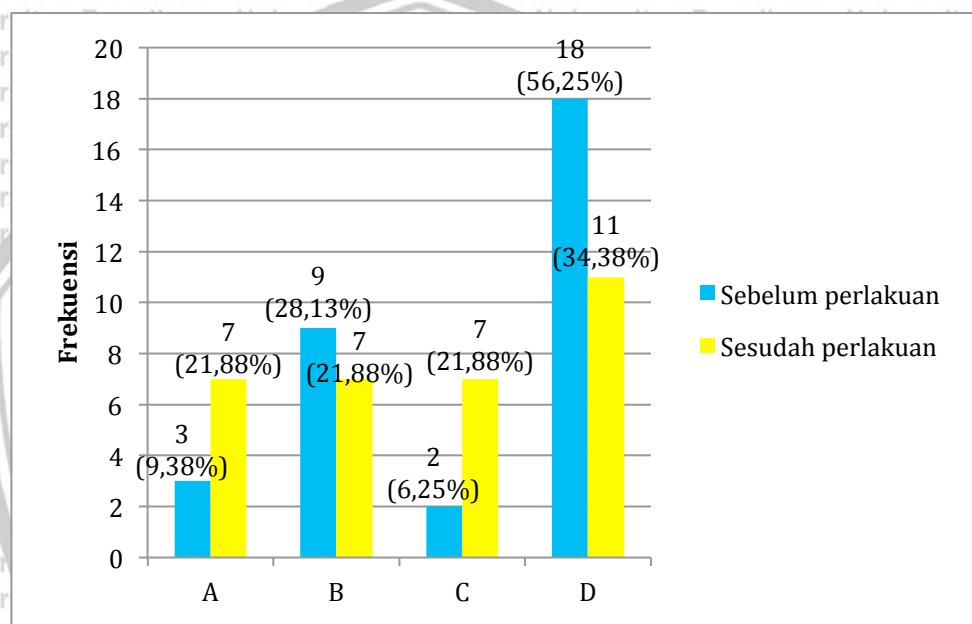
Gambar 5.6 Pengaruh Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Perubahan Jumlah Subjek berdasarkan Skor CAT (Sumber : Data Penelitian)

5.4 Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap

Perubahan Kelompok Populasi PPOK

Seperti yang terlihat pada rekapitulasi data dasar karakteristik klinis subjek penelitian, maka mayoritas subjek penelitian sebanyak 18 orang (56,25%), merupakan pasien PPOK populasi D. Sesudah pemberian ekstrak *Ophiocelphalus striatus*, terjadi pergeseran populasi pasien PPOK ini sehingga pasien yang berada di populasi D berkurang menjadi 11 orang (34,38%) dan sisanya berada pada populasi A, B, dan C dengan jumlah yang seimbang seperti tampak pada gambar.

5.7. Pergeseran populasi menjadi lebih baik ini secara statistik juga bermakna dengan nilai $p=0,037$.

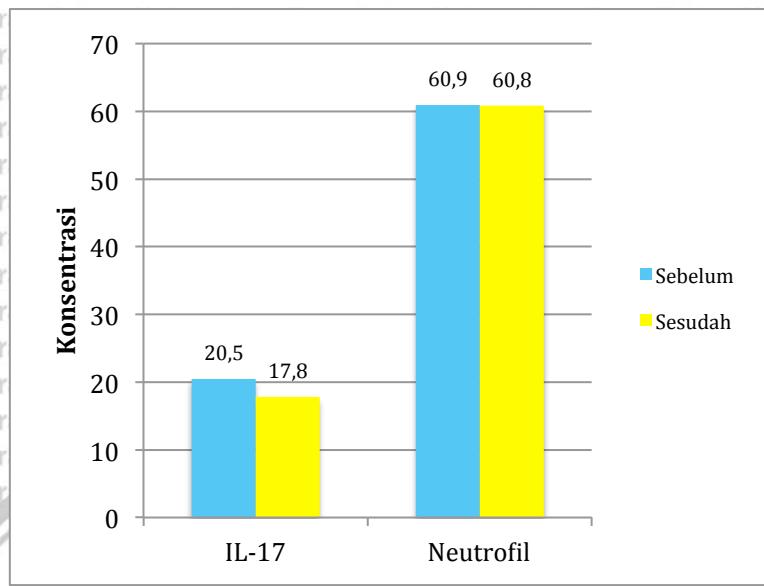


Gambar 5.7 Grafik Pengaruh Ekstrak *Ophiocelphalus striatus* terhadap Populasi PPOK (Sumber : Data Penelitian)

5.5 Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocelphalus striatus* terhadap Kadar IL-17 dan Neutrofil

Kadar IL-17 yang terukur sebelum pemberian ekstrak *Ophiocelphalus striatus* adalah $20,521 \pm 14,526$ pg/mL. Kemudian sesudah pemberian ekstrak *Ophiocelphalus striatus* selama 3 bulan mengalami penurunan menjadi $17,841 \pm 9,658$ pg/mL. Demikian pula nilai prosentase Neutrofil sebelum perlakuan sebesar $60,90 \pm 12,28$ %, kemudian menurun menjadi $60,86 \pm 10,49$. Hasil uji *paired-t test* untuk kedua variabel menunjukkan hasil tidak bermakna secara statistik dengan

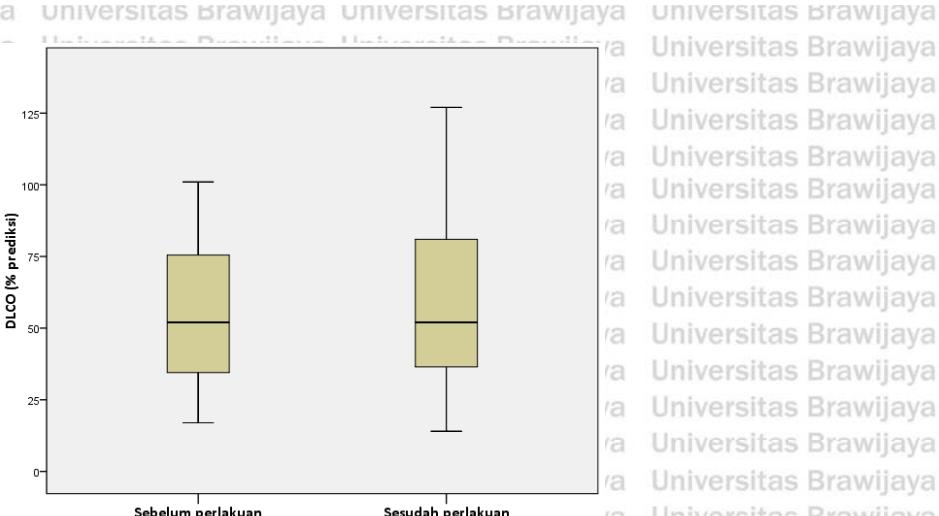
p=0,275 dan p=0,619. Perbandingan kadar IL-17 dan Neutrofil sebelum dan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocelphalus striatus* terlihat pada gambar 5.8



Gambar 5.8 Grafik Pengaruh Ekstrak *Ophiocelphalus striatus* terhadap Konsentrasi IL-17 dan Neutrofil (Sumber : Data Penelitian)

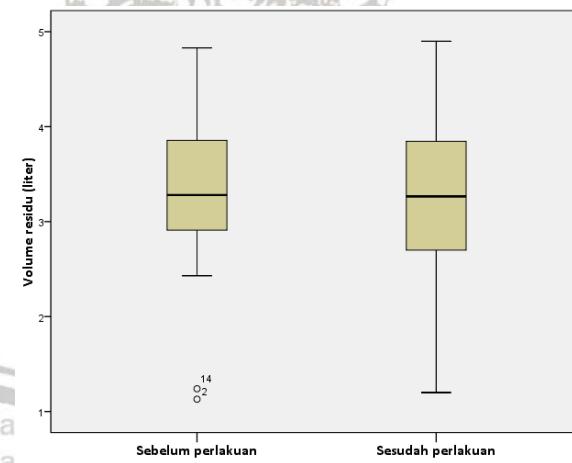
5.6 Pengaruh Pemberian Ekstrak *Ophiocelphalus striatus* terhadap Kapasitas Difusi Paru (DLCO) dan Volume Residu

Seluruh subjek penelitian memiliki nilai kapasitas difusi paru terhadap karbonmonoksida (DLCO) di bawah nilai normal, yaitu berkisar nilai rata-rata $53,72 \pm 24,56\%$ prediksi. Rata-rata kapasitas difusi paru ini mengalami perbaikan menjadi $56,01 \pm 25,93\%$ prediksi sesudah pemberian ekstrak *Ophiocelphalus striatus* seperti yang tampak pada gambar 5.9, namun perubahan ini secara statistik tidak bermakna ($p=0,369$). Nilai DLCO terendah setelah pemberian ekstrak adalah 14% prediksi dan nilai tertinggi 127% prediksi.



Gambar 5.9 Pengaruh Ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap DLCO
(Sumber : Data Penelitian)

Volume residu subjek pada awal penelitian berkisar antara 1,13 liter hingga 4,83 liter dengan rata-rata $3,29 \pm 0,81$ liter. Sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*, terdapat penurunan volume residu yang tidak bermakna secara statistik ($p=0,566$) dengan nilai volume residu rata-rata sesudah pemberian ekstrak adalah $3,21 \pm 0,93$ liter seperti yang dapat dilihat pada gambar 5.10.



Gambar 5.10 Pengaruh ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Volume Residu
(Sumber : Data Penelitian)

5.7 Korelasi Antara Kadar IL-17 dan Neutrofil dengan Fungsi Paru

Berdasarkan uji korelasi antara kadar IL-17 dan Neutrofil dengan fungsi paru, dalam hal ini adalah kapasitas difusi paru terhadap karbonmonoksida (DLCO) dan volume residu, didapatkan seluruh korelasi baik sebelum maupun sesudah

pemberian ekstrak *Ophiocelus striatus* tidak bermakna secara statistik. Kekuatannya juga berkisar antara korelasi lemah dan sangat lemah yang semakin menegaskan bahwa tidak terdapat korelasi bermakna antara sitokin inflamasi IL-17 dan Neutrofil dengan fungsi paru. Hubungan antar variabel-variabel tersebut dapat dilihat pada tabel 5.2.

Tabel 5.2 Korelasi Antara Kadar IL-17 dan Neutrofil dengan Fungsi Paru

Variabel		Nilai <i>p</i>	Korelasi (<i>r</i>)
IL-17	DLCO	Sebelum perlakuan Setelah perlakuan	0,370 -0,164 0,258 -0,206
	Volume residu	Sebelum perlakuan Setelah perlakuan	0,146 0,263 0,074 0,320
Neutrofil	DLCO	Sebelum perlakuan Setelah perlakuan	0,597 -0,097 0,795 -0,049
	Volume residu	Sebelum perlakuan Setelah perlakuan	0,171 0,248 0,344 0,176
IL-17	Neutrofil	Sebelum perlakuan Setelah perlakuan	0,868 0,031 0,829 0,040

Sumber : Hasil penelitian

5.8 Korelasi Antara Kadar IL-17 dan Neutrofil dengan FFMI dan IMT

Seperti halnya dengan fungsi paru, korelasi antara IL-17 dan Neutrofil dengan status antropometri yang diukur dengan *fat free mass index* (FFMI) dan indeks massa tubuh (IMT) juga seluruhnya menunjukkan hubungan yang sangat lemah dan tidak bermakna secara statistik seperti yang terlihat pada tabel 5.3.

Tabel 5.3 Hubungan Antara Kadar IL-17 dan Neutrofil dengan Status Antropometri

Variabel		Nilai <i>p</i>	Korelasi (<i>r</i>)
IL-17	FFMI	Sebelum perlakuan Setelah perlakuan	0,591 0,099 0,142 -0,266
	BMI	Sebelum perlakuan Setelah perlakuan	0,241 -0,213 0,661 -0,081
Neutrofil	FFMI	Sebelum perlakuan Setelah perlakuan	0,123 0,278 0,511 -0,123
	BMI	Sebelum perlakuan Setelah perlakuan	0,302 0,188 0,981 -0,004

Sumber : Hasil penelitian

5.9 Korelasi Antara Kadar Sitokin IL-17 dan Neutrofil serta Fungsi Paru dengan Kualitas Hidup Berdasarkan CAT

Uji korelasi antara kadar sitokin inflamasi IL-17 maupun Neutrofil dengan kualitas hidup yang diukur dengan skor *COPD Assessment Test* (CAT) menunjukkan hasil korelasi yang sangat lemah dan tidak bermakna secara statistik. Hal serupa

juga didapatkan dari uji korelasi antara fungsi paru yang diukur dengan DLCO dan volume residu dengan skor CAT yang secara jelas terangkum pada tabel 5.4.

Tabel 5.4 Korelasi Antara Kadar Sitokin Inflamasi dan Fungsi Paru dengan Skor CAT

Variabel		nilai p	Korelasi (r)
IL-17	CAT Sebelum perlakuan	0,367	-0,165
	CAT Setelah perlakuan	0,172	-0,247
Neutrofil	CAT Sebelum perlakuan	0,239	0,214
	CAT Setelah perlakuan	0,747	-0,060
DLCO	CAT Sebelum perlakuan	0,559	0,107
	CAT Setelah perlakuan	0,658	-0,081
Volume Residu	CAT Sebelum perlakuan	0,188	0,239
	CAT Setelah perlakuan	0,592	-0,099

Sumber : Hasil penelitian

5.10 Korelasi Antara Fungsi Paru dengan FFMI dan IMT

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

Secara lengkap korelasi antara fungsi paru dan status antropometrik dapat dilihat pada tabel 5.5.

Tabel 5.5 Korelasi Antara Fungsi Paru dengan Status Antropometrik

Variabel		Nilai p	Korelasi (r)
DLCO	FFMI sebelum perlakuan	0,844	-0,036
	FFMI sesudah perlakuan	0,822	0,041
DLCO	IMT sebelum perlakuan	0,426	0,146
	IMT sesudah perlakuan	0,433	0,143
Volume residu	FFMI sebelum perlakuan	0,043	-0,036
	FFMI sesudah perlakuan	0,877	0,028
Volume residu	IMT sebelum perlakuan	0,376	-0,162
	IMT sesudah perlakuan	0,922	-0,018

Sumber : Hasil penelitian

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1ersi Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek pada penelitian ini adalah laki-laki berusia antara 45 hingga 65 tahun dengan sebaran menurut rerata usia adalah 62,72 tahun. Secara keseluruhan, usia terbanyak adalah pada kelompok usia 61-70 tahun (78,13%). Selaras dengan penelitian yang dilakukan di RS Saiful Anwar Malang oleh Iriani dkk pada tahun 2017 mendapatkan hasil rerata usia pasien PPOK 66,08 tahun dengan usia terbanyak adalah pada rentang usia 61-70 tahun (Iriani dkk, 2017). Pada penelitian terhadap pasien PPOK di wilayah Asia Pasifik oleh *The Epidemiology and Impact of COPD* (EPIC) terbesar pasien PPOK ada pada rentang usia 40-49 tahun (Lim et al., 2015).

Berbeda dengan prevalensi PPOK yang terjadi di negara maju seperti UK dengan sebaran usia terbanyak penderita PPOK adalah 71-80 tahun, dengan usia termuda yang terdiagnosis adalah 31 tahun dalam survei yang dilakukan pada tahun 2004-2012 (British Lung Foundation, 2015). Usia merupakan faktor resiko penting pada PPOK, dimana prevalensi akan meningkat seiring dengan peningkatan usia > 40 tahun, puncaknya pada usia > 60 tahun (GOLD, 2016).

Subjek penelitian seluruhnya berjenis kelamin laki-laki (100%) dengan tujuan agar faktor hormonal tidak mempengaruhi hasil penelitian (Wijayanto dkk, 2016). Secara keseluruhan di Indonesia, pasien terbanyak PPOK adalah laki-laki sebesar 51%, serupa dengan hasil di UK sebanyak 54% (British Lung Foundation, 2015). Hal ini terkait dengan kebiasaan merokok sebagai salah satu faktor risiko PPOK yang lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan, dimana prevalensi kebiasaan merokok pada laki-laki berkisar antara 27-73% yang jauh lebih tinggi dibandingkan perempuan yang hanya 2-21% (Regional COPD Working Group, 2003; Peabody et al., 2005). Hasil yang berbeda ditunjukkan oleh survei yang dilakukan oleh EPIC (Asia-Pasifik) dan PLATINO (Amerika Latin) bahwa pasien

terbanyak penderita PPOK adalah wanita (56% dan 55,8%). Diperkirakan bahwa wanita lebih rentan terhadap paparan asap rokok maupun gas toksik dalam rumah tangga. Secara global, faktor jenis kelamin tidak mempunyai nilai yang bermakna (Lim *et al.*, 2015; Menezes *et al.*, 2005; GOLD, 2016). Paparan terhadap rokok diwakili dengan Indeks Brinkmann (IB), dimana pada penelitian ini didapatkan hasil terbanyak adalah pasien dalam rentang paparan berat (*severe IB*) sebesar 46%. Data Kementerian Kesehatan menunjukkan peningkatan prevalensi perokok dari 27% pada tahun 1995, meningkat menjadi 36,3% pada tahun 2013. Artinya, jika 20 tahun yang lalu dari setiap 3 orang Indonesia 1 orang di antaranya adalah perokok, maka dewasa ini dari setiap 3 orang Indonesia 2 orang di antaranya adalah perokok (Kemenkes RI, 2016). Merokok sebagai faktor resiko utama dari PPOK meningkatkan resiko penyakit sebesar 15% didalam populasi (Peabody *et al.*, 2005). Data yang menarik ditampilkan dalam studi EPIC dimana prevalensi pasien PPOK yang tidak merokok lebih tinggi yaitu antara 45-69% yang tersebar di negara-negara Asia Pasifik. Hal ini menjelaskan bahwa selain merokok, paparan terhadap debu atau gas toksik di tempat kerja dan proses memasak di rumah juga menjadi faktor resiko yang penting dalam patogenesis PPOK (Lim *et al.*, 2015; Menezes *et al.*, 2005). Pada populasi perokok terjadi peningkatan gejala gangguan pernapasan dan penurunan fungsi paru setiap tahun. Diiringi dengan peningkatan angka mortalitas dibandingkan pada populasi bukan perokok. Hal yang sama terjadi pada populasi perokok pasif/ETS (*environmental tobacco smoke*) (GOLD, 2016).

Faktor ekonomi dan pendidikan dapat mempengaruhi terjadinya PPOK (Peabody *et al.*, 2005). Kemiskinan dapat menjadi faktor resiko terjadinya PPOK akibat paparan polusi ruangan maupun diluar ruangan, perumahan yang padat, kejadian infeksi, kelengkapan nutrisi, dan lain-lain. Tingkat pendidikan pada subjek penelitian ini terbanyak adalah setingkat SMA/sederajat (65,63%), diikuti dengan 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 PNS (53,13%). Hal ini terkait dengan jangkauan dari pelayanan kesehatan yang lebih mudah diperoleh sebagai PNS/pensiunan PNS.

6.2 Pengaruh ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap sitokin inflamasi IL-

17 dan Neutrofil

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% ($2,17 \pm 0,14$ mg/dL) dimana kualitas albumin dari ikan gabus lebih baik daripada albumin dalam putih telur (Nur, 2010; Mustafa, 2012).

Pada penelitian ini pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu cenderung dapat menurunkan marker inflamasi IL-17 ($p= 0,275$) dan Neutrofil ($p=0,619$). Hasil ini seiring dengan penelitian yang dilakukan oleh Mochelin dkk, dengan pemberian fish oil sebanyak 2g/hari (tersedia dalam kapsul 600 mg eicosapentaenoic acid/EPA + docosahexaenoic acid/DHA) selama 9 minggu dapat menurunkan marker inflamasi : TNF- α , IL-1 β , IL-10, dan IL-17A, pada pasien tumor colon. Demikian juga yang ditemukan oleh Monk *et al.*, dengan pemberian n3 PUFAAs dapat menurunkan respon diferensiasi menjadi Th17 pada mencit secara signifikan. Penelitian yang dilakukan oleh Hosseini *et al.*, dengan suplementasi Omega3 3000 mg selama 8 minggu menurunkan kadar IL-17, C-Reactive Protein, and Creatine Kinase secara signifikan. Untuk Neutrofil, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Matsuyama *et al.*, penggunaan Omega3 PUFA 400 kkal /hari pada pasien PPOK selama 2 tahun menyebabkan peningkatan Neutrofil serum namun menurun pada sputum (Mochelin *et al.*, 2013; Monk *et al.*, 2013; Hoesseini *et al.*, 2015; Matsuyama *et al.*, 2005).

Mekanisme polyunsaturated fatty acid (PUFA) pada ekstrak ikan gabus menurunkan sitokin inflamasi adalah melalui aktivasi peroxisome proliferators-

activator receptor-gamma (PPAR- γ) yang mencegah aktivitas NF κ B sebagai faktor transkripsi sitokin pro inflamasi (Draper *et al.*, 2010; Mochelin *et al.*, 2013). PPAR- γ adalah reseptor penting yang diekspresikan oleh sel imun. Berpengaruh negatif dalam pengaturan produksi sel imun (*innate* maupun *adaptive*), penghentian aktivitas makrofag dan monosit, menekan serangan oksidatif jaringan, menekan produksi sel inflamasi, mengatur respon sel Thelper, menahan aktivasi dan maturasi sel Dendritik, dan menekan produksi IL-12. Akibat penekanan maturasi sel APC menyebabkan terhentinya diferensiasi sel T naif menjadi Th1, Th2, Th17, maupun Treg. Sehingga produksi sitokin inflamasi akan tertekan. Pada penelitian lain disebutkan bahwa fish oil secara langsung dapat menghambat produksi IL-17 dengan penghambatan pada faktor transkripsi penting untuk diferensiasi sel T menjadi Th17 yaitu *retinoic acid receptor-related orphan receptor* (ROR) γ T dan *signal transducer and activator of transcription* 3 (STAT3). Fish oil dengan salah satu zat aktifnya adalah PUFA berperan sebagai ligan yang menempati reseptor (ROR) γ T kemudian menginaktivasi STAT3. Sehingga tidak terjadi proliferasi pada sel Th17 (Draper *et al.*, 2010; Monk *et al.*, 2013).

6.3 Pengaruh ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap *Muscle wasting*

Semua subjek dalam penelitian ini mengalami *muscle wasting* (100%). Ditandai dengan berkurangnya massa non-lemak (Fat Free Mass Index / FFMI <16) dan peningkatan lemak tubuh namun indeks massa tubuh (BMI) tidak berubah. Malnutrisi pada PPOK terjadi karena meningkatnya kebutuhan energi dari kerja otot pernafasan, hipoksemia kronis dan hypercapnia 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 (Ezzel and Jensen, 2000).

awijaya universitas Brawijaya universitas Brawijaya universitas Brawijaya universitas Brawijaya
awijaya U Ekstrak *Ophiocephalus striatus* 3000 mg suplementasi selama 12 minggu
awijaya U dapat meningkatkan BMI dan FFMI secara tidak signifikan, namun dapat
awijaya U memperbaiki kondisi *muscle wasting*. Hal ini ditunjukkan dengan data perubahan
awijaya U FFMI pada 19,38 % (3 orang) subjek penelitian, yang menjadikannya keluar dari
awijaya U kondisi *muscle wasting*. Hal yang perlu diperhatikan dalam pemberian nutrisi pasien
awijaya U PPOK adalah kecenderungan peningkatan massa lemak daripada massa otot pada
awijaya U pasien PPOK, sehingga perlu diperhatikan komposisi makanan yang dibutuhkan.
awijaya U Dalam hal ini asam amino seperti Leusin sebagai bagian dari asam amino rantai
awijaya U cabang/BCAA (*branched chain amino acid*) dapat merangsang sintesis protein otot
awijaya U dan menghambat proteolisis protein. Pada pasien dengan COPD ada penurunan
awijaya U *Leucine* dalam plasma. Leusin adalah bagian dari BCAA yang merupakan asam
awijaya U amino penting untuk sintesis protein, regenerasi jaringan, dan proses metabolisme.
awijaya U Proses metabolisme Leusin adalah melalui jalur mTOR (*mammalian target of rapamycin*) dan AMPK (*adenosine monophosphate-activated protein kinase*) pada
awijaya U sintesis protein otot (Layman and Walker, 2006; Du *et al.*, 2007; Pedroso *et al.*,
awijaya U 2015).

6.4 Pengaruh ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap Kapasitas Difusi Paru (DLCO)

Fungsi paru pada subyek penelitian meningkat secara tidak signifikan.

Senada dengan penelitian yang dilakukan oleh Thomashow pada tahun 2014 dengan suplementasi nutrisi Omega-3 PUFA selama 6 bulan, tidak berhasil meningkatkan fungsi paru secara signifikan, yang diukur dengan kemampuan FEV1 dan difusi paru (Tomashow *et al.*, 2014). 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 COPD dengan hiperkapnia (Hsieh *et al.*, 2015).

Ketidakseimbangan metabolisme protein, stres oksidatif, proses inflamasi turut berperan dalam terjadinya *muscle wasting* yang lebih lanjut mempengaruhi



struktur dan fungsi dari otot. Pada pasien PPOK, *muscle wasting* tidak hanya terjadi di otot rangka, tetapi juga di otot pernapasan, sehingga mempengaruhi proses respirasi dan fungsi paru (Gea et al., 2013). Penurunan massa tubuh berhubungan erat dengan fungsi paru, penurunan kekuatan otot pernafasan, serta kapasitas difusi paru (Jagoe and Engelen, 2003). Pemberian *Ophiocephalus striatus* 3000 mg selama 12 minggu terbukti dapat memperbaiki kondisi *muscle wasting* serta menurunkan sitokin inflamasi sehingga dapat menghambat progresifitas dari kerusakan saluran napas, namun tidak dapat memperbaiki kerusakan yang telah terjadi. Peningkatan yang tidak signifikan pada DLCO terjadi melalui perbaikan dari kondisi *muscle wasting*, ditandai dengan peningkatan IMT, FFMI (Gea et al., 2016).

6.5 Korelasi Antara Status Antropometri, Kadar Sitokin, Kapasitas Difusi paru, dan Kualitas Hidup

Dalam penelitian ini, tidak ditemukan hubungan yang signifikan 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, dan TGF- β sehingga tidak mungkin untuk melihat korelasi hanya dari satu sitokin saja. Selain itu, peran nutrisi dan aktifitas fisik juga berpengaruh terhadap terjadinya *muscle wasting*.

Keterbatasan Penelitian

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

1. Tidak ada kontrol terhadap aktivitas fisik sehari-hari yang dilakukan oleh subjek penelitian.
2. Pemeriksaan kapasitas difusi paru merupakan pemeriksaan yang bersifat baru untuk pasien dengan manuver yang cukup sulit untuk dilakukan. Sehingga manuver yang dilakukan sering kali kurang maksimal, terlebih dengan kondisi pasien yang rata-rata usia lanjut dengan derajat PPOK yang cukup berat.

BAB VII

PENUTUP

7.1ersita Kesimpulan

Dari penelitian ini, maka dapat diambil kesimpulan:

1. Terdapat penurunan kadar IL-17 dan Neutrofil yang tidak signifikan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
2. Terdapat peningkatan kapasitas difusi paru yang tidak signifikan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* pada pasien PPOK yang mengalami *muscle wasting*.
3. Tidak terdapat korelasi antara kadar IL-17 dan Neutrofil dengan kapasitas difusi paru baik sebelum maupun sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.
4. Tidak terdapat korelasi antara kadar IL-17 dan Neutrofil dengan FFMI baik sebelum maupun sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.
5. Tidak terdapat korelasi antara kapasitas difusi paru dengan FFMI baik sebelum maupun sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.
6. Terdapat peningkatan kualitas hidup yang ditandai dengan penurunan skor COPD Assessment Test (CAT) secara signifikan sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.
7. Tidak terdapat korelasi antara kadar IL-17 dan Neutrofil serta kapasitas difusi paru dengan kualitas hidup berdasarkan skor CAT baik sebelum maupun sesudah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*.

7.2 Saran

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

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan intervensi berupa kombinasi pemberian suplementasi nutrisi dengan rehabilitasi medik berupa latihan fisik
2. 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**
- Andreassen JV. 2003. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a systemic disease : an epidemiological perspective*. Eur Respir J: 22, 2s – 4s.
- Barnes PJ, 2008. *The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. Review Article. *J. Clin. Invest.* **118**:3546–3556
- Barnes PJ and Celli BR. 2009. *Review, Systemic manifestations and comorbidities of COPD*. *Eur J* (2009) **33**: 1165-1185.
- Barnes PJ. 2015. *Therapeutic approach to asthma - chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes*. *J Allergy Clin Immunol* **2015**; **136** : 531-545.
- Bart MV, Stijn EV, Robin Vos et al., 2010. *Innate and adaptive Interleukin-17 producing Lymphocytes in chronic inflammatory lung disorders*. *Am J Respir Crit Care Med* Vol **138**; 977-986.
- Borg Brigitte, Bruce R. Thomson, Robyn E. O'Hehir, 2014. *Interpreting Lung Function Tests*. Wiley Blackwell Ltd. P 53-61
- Booker dan Rachel, 2007. *Vital Lung Function : Your Essential References on Lung Function Testing*. London, GBR : Class Publishing, 2007. P 75-84.
- Bruno A, Alessi M, Soresi S et al., 2011. *Increased Leptin/leptin receptor pathway affects systemic and airway inflammation in COPD former smokers*. *Journal of Inflammation Research* : 4 51-59.
- British Lung Foundation, 2017. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Statistics*. <https://statistics.blf.org.uk/copd>
- Can Ummugulsum, MD, Asuman Guzelant, MD, Fatma Humeira Yerlikaya, PhD et al., 2014. *The Role of Serum Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *J Investig Med* **2014**;**62**: 938-943
- Casaburi R. 2001. *Skeletal muscle dysfunction in Chronic obstructive Pulmonary Disease*. *Med Sci Sports Excerc*, **33** : 662-70.
- Collins PF, Stratton RJ and Elia M., 2012. *Nutritional Support in chronic obstructive pulmonary disease : a systematic review and meta-analysis*. *Am J Clin Nutr* **95**: 1385-95.
- Cosio MG, Saetta M, Agusti A., 2009. *Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med* **360** : 2445-54.
- Chung Hung KF. 2005. *The Role of Airway Smooth Muscle in The Pathogenesis of Airway Wall Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Proc Am Thorac Soc*. Vol **2**: 347-354.

- Degens H, Ramirez GG, Hees HWH. 2014. Smoking-induced Skeletal Muscle Dysfunction from Evidence to Mechanisms. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol 191(6): 620-625.
- Dodd JW, Hogg L, Nolan J. 2011. *The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation*. A multicentre, prospective study. *Thorax*; 66: 425-9.
- Donesky DM. 2012. Integrative Therapies for People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In Chlan L, Hertz MI. *Integrative Therapies in Lung Health and Sleep*. Humana Press, London, p.289-291
- Draper Eve, Clare M. Reynolds, Mary Canavan, et al., 2010. *Omega-3 fatty acids attenuate dendritic cell function via NF- κ B independent of PPAR*. *Journal of Nutritional Biochemistry* (2010). Available online at www.sciencedirect.com. P1-9
- Du M, Shen QW, Zhu MJ, Ford SP, 2007. *Leucine stimulates mammalian target of rapamycin signaling in C2C12 myoblasts in part through inhibition of adenosine monophosphate-activated protein kinase*. *J. Anim. Sci.* 2007. 85:919–927
- Ezzel L and Jensen GL., 2000. *Malnutrition in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Am J Clin Nutr* (2000) Col 72: 1415-1416.
- Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. 2012. Nutritional Supplementation for Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Cochrane Collaboration*, p.80-85.
- Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, 2005. *Limb muscle dysfunction in COPD : effect of muscle wasting and exercise training*. *Med Sci Sports Exerc*, 37 : 2-9.
- Gan WQ, Man SF, Senthil Selvan A, 2004. *Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Systemic inflammation : a systemic review and a meta analysis*. *Thorax*, 59 : 574-80.
- Gan WQ dan Man SFP, 2008. *Systemic effects and mortality in chronic obstructive pulmonary disease*. *BC Medical Journal* vol 50 no. 3 : 148-51.
- Gea J, Agusti A, Roca J. 2013. Pathophysiology of Muscle Dysfunction in COPD. *J Appl Physiol*. Vol 114: 1222-1234.
- Ghani MAA dan de Fronzo RA, 2009. *Pathogenesis of Insulin Resistance in Skeletal Muscle*. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* (2010)
- Girón R, Matesanz, García-Río, et al., 2009. *Nutritional State during COPD Exacerbation: Clinical and Prognostic Implications*. *Ann Nutr Metab*

- awijaya universitas Brawijaya universitas Brawijaya universitas Brawijaya universitas Brawijaya universitas Brawijaya
awijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
awijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
awijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
awijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
awijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
awijaya 2009;54: 52–58
awijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
awijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
awijaya Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute :1-17
awijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
awijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
awijaya Gultart AA, Munari AB, deQueiroz APA, Cani KC, Matte DL, Mayer AF. 2017. *Does The COPD Assessment Test Reflect Functional Status in Patients with COPD*. Chronic Respiratory Disease. Vol 14(1): 37-44.
awijaya Gupta Anu and Gupta Yashdeep, 2013. *Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment*. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism / Sep-Oct 2013 / Vol 17 | Issue 5. P913-916
awijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
awijaya Hart DW, Wolf SE, Herndon DN., 2002. *Energy expenditure and caloric balance after burn : increased feedingleads to fat rather than lean mass accretion*. Ann Surg; 235 : 152-61.
awijaya Hosseini Hossaini Ali, Maghsoud Peeri, Mohammad Ali Azarbajani, et al., 2015. *Effect of Resistance Training and omega3 supplementation on markers of muscle damage and inflammation in trained men*. CIBTech 2015 Vol. 5 (2) April-June, pp.122-132.
awijaya Hsieh Meng-Jer, Tsung-Ming Yang, Ying-Huang Tsai, 2015. *Nutritional supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Journal of the Formosan Medical Association (2015), p1-7
awijaya Iriani Vitri, Nunuk SM, Susanty Dj, dkk, 2017. Pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap kadar TNF- α dan TGF- β 1 serta Kapasitas difusi Paru dan Kualitas hidup pada Pasien PPOK stabil yang mengalami Muscle wasting. Tugas akhir, Tidak diterbitkan. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang
awijaya Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, et al., 2007. *Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables expressing disease severity*. Chest 132:164-169.
awijaya Jagoe RT, Engelen MPKJ. 2003. *Muscle Wasting and Changes in Muscle Protein Metabolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Eur Respir J. Vol 22 Suppl 46: 52s-63s.
awijaya Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2016. *Suarakan Kebenaran jangan bunuh dirimu dengan candu rokok*. www.depkes.go.id
awijaya Kitaguchi Yoshiaki, Keisaku Fujimoto, Ryoichi Hayashi, et al., 2015. *Annual changes in pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema: Over a 5-year follow-up*. Respiratory Medicine (2013) 107, 1986-1992.

- Kyle Ursula, Yves Schutz, Yves M, et al., 2003. *Body Composition Interpretation: Contributions of the Fat-Free Mass Index and the Body Fat Mass Index*. Nutrition 19:7/8, 2003; 597-604
- Lane Nina, Adrian Robins, Jonathan Corne, et al., 2010. *Regulation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of regulatory T-cells and Th17 cells*. Clinical Science (2010) 119, 75–86
- Langen RC, Schols AM, Kelders MC, 2006. *Muscle wasting and impaired muscle regeneration in a Murine model of Chronic Pulmonary Inflammation*. Am J Respir Cell Mol Biol, P1-12
- Layman DK and Denise A Walker, 2006. *Potential Importance of Leucine in Treatment of Obesity and the Metabolic Syndrome*. The Journal of Nutrition (2006) 136:319s-323s
- Lim, Abdul Razak Muttalif, Faisal Yunus, et al., 2015. *Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Asia-Pacific region: the EPIC Asia population-based survey*. Asia Pacific Family Medicine (2015) 14:4
- Li X, Moody MR, Engel D. 2000. *Cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha causes oxidative stress and contractile dysfunction in mouse diaphragm*. Circulation, 102: 1690-6.
- Matsuyama Wataru, Hideo Mitsuyama, Masaki Watanabe, et al., 2005. *Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Inflammatory Markers in COPD*. CHEST 2005; 128:3817–3827
- Menon MK, Houchen L, Harrison S, et al., 2012. *Ultrasound assessment of lower limb muscle mass in response to resistance training in COPD*. Respiratory Research 13:1 19.
- Menezes AMB, José Roberto Jardim, Rogelio Pérez-Padilla, et al., 2005. *Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil*. Cad. Saude Publica, Rio de Janeiro, 21(5):1565-1573, set-out, 2005.
- Mocellin MC, Juliana de Aguiar Pastore e Silva, Carolina de Quadros, et al., 2013. *Fish Oil Decreases C-Reactive Protein/Albumin Ratio Improving Nutritional Prognosis and Plasma Fatty Acid Profile in Colorectal Cancer Patients*. Lipids (2013) 48:879–888
- Mohan BVM, Tiyas Sen, R Ranganatha', 2012. *Systemic Manifestation of COPD*. Supplement to JAPI, February 2012, Vol 60.: 44-47
- Monk Jennifer M., Tim Y. Hou, Harmony F. Turk, et al., 2013. *n3 PUFA Reduces Mouse CD4 T-Cell Ex Vivo Polarization into Th17 Cells*. American Society for Nutrition. P1-8
- Mourkoti Foteini and Nadia Rosenthal, 2008. *NF- κ B signaling in skeletal muscle*.

- prospects for intervention in muscle diseases. *J Mol Med* (2008) 86:747-759.

Munfatahatin Nur, 2010. Pengaruh Pemberian Ekstrak Ikan Gabus terhadap Kenaikan Berat Badan Pasien Rawat Jalan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) di Rumah Sakit Paru Jember (Penelitian Eksperimental). (<http://hdl.handle.net/123456789/15343>):

Musclewanted.com, 2015. Muscle Fiber Type. <http://www.musclewanted.com>

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

Nagaraj, Chandrakanth KH, Anand P, et al., 2011. Oxidative Stress and Antioxidant Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Int J Pharm Bio Sci*.eISSN : 2230-7605.

Ochsner YN and Klaus F Rabe, 2011. Systemic Manifestations of COPD. *Chest* 2011;139;165-173.

Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al., 2003. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease : role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*; 167 : 544-9.

Peabody JW, Brigitte SCHAU, Maite Lopez, et al., 2015. COPD: A prevalence estimation model. *Respirology* (2005) **10**, 594–602

Pedersen BK and Febbraio MA, 2008. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev* (2008) 88: 1379–1406.

Pedroso JAB, Zampieri TT, Donato J, 2015. Reviewing the Effects of L-Leucine Supplementation in the Regulation of Food Intake, Energy Balance, and Glucose Homeostasis. *Nutrients* 2015, 7, 3914-3937

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2016. PPOK: Diagnosis dan Penatalaksanaan. Penerbit Universitas Indonesia.

Petty TL. 2006. The history of COPD. *International Journal of COPD*, 1 : 3-14.

Puttucherry Z. 2012. New technique helps determine degree of muscle wasting in critically ill patients. *Eur Respir J*; 40 : suppl. 56

Ramires BR, Oliveira EP, Pimentel GD, et al. 2012. Resting energy expenditure and carbohydrate oxidation are higher in elderly patients with COPD : a case control study. *Nutritional Journal* 11: 37

Reid MB, LannergrenJ, Westerblad H, 2002. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor-alpha : involvement of muscle myofilaments. *Am J Respir Crit Care Med*, 166 : 479-84.

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

Schols AMWJ, Jos Slangen, Lex Volovics, et al., 1998. Weight Loss Is a Reversible Factor in the Prognosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1791-1797

Schols AMJW, Broekhuizen R, Scheepers CAW, et al., 2005. *Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Clin Nutr 2005; 82:53-9.

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

Senior RM dan Atkinson JJ. 2008. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease : Epidemiology, Pathophysiology and Pathogenesis*. Fishman's Pulmonary disease and Disorders, edition 4, chapter 41 : 707-726.

Sugama Kaoru, Katsuhiko Suzuki, Kayo Yoshitani, 2012. *IL-17, neutrophil activation and muscle damage following endurance exercise*. Exercise Immunology Review (2012) 18: 116-127

Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, et al., 2010. Effect of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir Med*. 2010;104(12): 1993-1889

Tomaschow MA, Yip NH, Parikh M, et al., 2014. Randomization to Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation and Endothelial Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The COD-Fish Pilot Randomized Controlled Trial. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine. Vol 189: A6016.

Tonstad S, Cowan JL. 2009. C-reactive protein as a predictor of disease in smokers : a review. Int J Clin Pract 2009; 63: 1550-3.

Van Helvoort HA, Heijdra YF, Thijss HM. 2006. Exercise-induced systemic effect in muscle wasted patients with COPD. Med Sci Sports Exerc, 38 : 1543-52.

Verhage TL, Heijdra Y, Molema J, et al., 2011. Associations of Muscle Depletion with Health Status, Another Gender Difference in COPD? *Clinical Nutrition*. Vol 30: 332-338.

Vogiatzis I, Terzis G, Nanas S, et al., 2005. *Skeletal Muscle Adaption to Interval Training In Patients with Advanced COPD*. Chest 128 (6) : 3838-3845.

Wagner PD, 2008. Possible mechanism underlying the development of cachexia in COPD. Eur Respir J, 31: 492-501.

- WHO. 2003. *Diet, Nutrition and The Prevention of Chronic Disease. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and Prevention of Chronic disease.* Geneva- SwitzerlandA. P30-58.
- Wijayanto Andi, Teguh R, Susanty Dj, dkk., 2016. *Kadar Leptin, Adiponektin dan Nilai SGRQ pada pasien PPOK stabil yang mengalami dan tidak mengalami Muscle Wasting.* Tugas akhir, Tidak diterbitkan. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang
- Wise Robert, 2008. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease : Clinical Course and Management.* Fishman's Pulmonary disease and Disorders, edition 4, chapter 41 : 729-746.
- Wouters EFM. 2002. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systemic Effects of COPD. Thorax. Vol 57: 1067-1070.
- Wust RC and Degens H, 2007. *Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients.* International Journal of COPD 2007;2(3) 289–300.
- Xie J, Yang X, Shi J, et al., 2010. *A new inflammation marker of chronic obstructive pulmonary disease-adiponectin.* World J Emerg Med. Vol 1, No 3. P190-195.
- Yang YC, Zhang N, Crombruggen KV, et al., 2012. *Transforming Growth Factor Beta 1 in Inflammatory Airway Disease: A Key for Understanding Inflammation and Remodeling.* European Journal of Allergy and Clinical Immunology. Vol 67: 1193-1202.