

## PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMEN OMEGA 3 TERHADAP KADAR TNF-A SERUM, MASSA OTOT, KEKUATAN OTOT, DAN PERFORMA FISIK PADA PASIEN PPOK DENGAN SARKOPENIA

Hani SZ<sup>1</sup>, Fauzar<sup>2</sup>, Zulkarnain A<sup>2</sup>, Roza M<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNAND/RSUP M.Djamil

<sup>2</sup>Divisi Pulmonologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNAND/RSUP M.Djamil

<sup>3</sup>Divisi Geriatri Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNAND/RSUP M.Djamil

### ABSTRACT

**Background:** The inflammatory response to COPD does not only occur in the lungs but also occurs systemically. Systemic inflammation causes muscle protein catabolism through various cytokine pathways, especially TNF (tumor necrosis factor)- $\alpha$ . The breakdown of muscle protein that occurs in COPD patients causes loss of muscle mass, decreased muscle strength, and decreased physical performance called sarcopenia. In COPD patients over 50 years, there was a reduction in muscle mass of 1-2% per year and decrease in muscle strength of 1.5-3% per year. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) is a supplement that can modulate the inflammatory processes that occur in COPD and increase muscle mass. At present the omega-3 PUFAs supplement has not been widely used as an additional nutrient in COPD patients with sarcopenia.

**Objective:** To determine the effect of omega-3 supplementation on serum TNF- $\alpha$  levels, muscle mass, muscle strength, and physical performance in COPD patients with sarcopenia.

**Methods:** This research is a double-blind randomized clinical controlled trial. The samples was 40 people consisting of 20 the treatment group and 20 the control group. The subjects were followed for 12 weeks, then the treatment effect consisting of TNF- $\alpha$ , muscle mass, muscle strength, and physical performance were measured, analyzed, and compared between pre and post treatment in the treatment group and the control group.

**Results:** In the treatment group the mean difference of serum TNF- $\alpha$  levels was -45,22 pg/ml while in the control group was 31,92 pg/ml ( $p < 0,001$ ). In the treatment group, the mean difference in muscle mass was 8,1 kg while in the control group was -1,06 kg ( $p < 0,001$ ). In the treatment group, the mean difference of muscle strength was 15,07 while in the control group was -0,57 kg ( $p < 0,001$ ). In the treatment group the median difference of 6MWT was 27 meters while in the control group was 1 meter ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Providing omega-3 supplements can reduce serum TNF- $\alpha$  levels, increase muscle mass, muscle strength, and physical performance in COPD patients with sarcopenia after using for 12 weeks.

**Keywords:** COPD, sarcopenia, omega 3 supplementation, serum TNF- $\alpha$ , muscle mass, muscle strength, and six minute walking test

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Respon inflamasi pada PPOK tidak hanya terjadi pada paru tetapi juga terjadi secara sistemik. Inflamasi sistemik menyebabkan katabolisme protein otot melalui berbagai jalur sitokin, terutama TNF- $\alpha$ . Pemecahan protein otot yang terjadi pada pasien PPOK menyebabkan hilangnya massa otot, penurunan kekuatan otot, dan penurunan performa fisik yang disebut sarkopenia. Pada pasien PPOK di atas 50 tahun, ditemukan

#### Address for correspondence :

Hani SZ

Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNAND/RSUP  
M.Djamil

email: hanisriwindazikra94@gmail.com

#### How to cite this article :

PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMEN OMEGA 3 TERHADAP KADAR TNF-A SERUM, MASSA OTOT, KEKUATAN OTOT, DAN PERFORMA FISIK PADA PASIEN PPOK DENGAN SARKOPENIA

adanya pengurangan massa otot 1-2% per tahun dan penurunan kekuatan otot sebesar 1,5-3% per tahun. Omega-3 *polyunsaturated fatty acids* (PUFAs) merupakan salah satu suplemen yang dapat memodulasi proses inflamasi yang terjadi pada PPOK dan meningkatkan massa otot. Saat ini suplemen omega-3 PUFAs belum banyak digunakan sebagai nutrisi tambahan pada pasien PPOK dengan sarkopenia.

**Tujuan:** Mengetahui pengaruh pemberian suplemen omega-3 terhadap kadar TNF- $\alpha$  serum, massa otot, kekuatan otot, dan performa fisik pada pasien PPOK dengan sarkopenia.

**Metodologi:** Penelitian ini merupakan suatu uji klinis acak terkontrol tersamar ganda. Jumlah sampel adalah 40 orang masing-masing sebesar 20 untuk kelompok perlakuan dan 20 untuk kelompok kontrol. Subjek penelitian diikuti selama 12 minggu, kemudian efek perlakuan yang terdiri dari TNF- $\alpha$ , massa otot, kekuatan otot, dan performa fisik diukur, dianalisis, dan dibandingkan antara pre dan *post* perlakuan pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol.

**Hasil:** Pada kelompok perlakuan didapatkan rerata selisih kadar TNF- $\alpha$  serum -45,22 pg/ml sedangkan rerata selisih kadar TNF- $\alpha$  serum pada kelompok kontrol 31,92 pg/ml ( $p < 0,001$ ). Pada kelompok perlakuan didapatkan rerata selisih massa otot 8,1 kg sedangkan rerata selisih massa otot pada kelompok kontrol -1,06 kg ( $p < 0,001$ ). Pada kelompok perlakuan didapatkan rerata selisih kekuatan otot 15,07 sedangkan rerata selisih kekuatan otot pada kelompok kontrol -0,57 kg ( $p < 0,001$ ). Pada kelompok perlakuan didapatkan nilai median selisih 6MWT adalah 27 meter sedangkan pada kelompok kontrol nilai median selisih 6MWT adalah 1 meter ( $p < 0,001$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian suplemen omega-3 dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$  serum, meningkatkan massa otot, kekuatan otot, dan performa fisik pada pasien PPOK dengan sarkopenia setelah 12 minggu pemakaian.

**Kata kunci :** PPOK, sarkopenia, suplemen omega-3, TNF- $\alpha$  serum, massa otot, kekuatan otot, *six minute walking test*.

## PENDAHULUAN

*The Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (GOLD) tahun 2017 mendefinisikan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) sebagai penyakit yang dapat dicegah dan diobati, dengan karakteristik adanya hambatan aliran udara yang menetap yang biasanya progresif dan disertai peningkatan respon inflamasi kronik pada paru dan saluran pernapasan terhadap gas atau partikel yang berbahaya (*noxious*). Penelitian meta-analisis yang dilaksanakan di 28 negara antara 1990 sampai 2004 menunjukkan bahwa prevalensi PPOK lebih tinggi pada perokok dan bekas perokok dibanding pada yang bukan perokok, dan pada pria lebih banyak dibanding wanita. *The Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* memperkirakan bahwa PPOK sebagai penyebab kematian ke-6 pada tahun 1990 dan akan meningkat menjadi penyebab kematian ke-3 pada tahun 2030 di seluruh dunia.<sup>1,2</sup>

Beberapa penelitian terakhir menemukan bahwa PPOK sering disertai dengan kelainan ekstra paru yang disebut sebagai efek sistemik pada PPOK. Respons inflamasi sistemik ditandai dengan aktivasi dan mobilisasi sel-sel inflamasi diantaranya neutrofil, monosit/makrofag, dan limfosit ke dalam sirkulasi. Proses inflamasi sistemik juga ditandai dengan peningkatan sitokin yang beredar di sirkulasi diantaranya TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-18 dan protein fase akut antara lain *c-reactive protein* (CRP), serum amyloid A dan fibrinogen.<sup>3</sup>

Salah satu sistem yang dipengaruhi oleh inflamasi sistemik pada PPOK adalah sistem muskuloskeletal. Inflamasi sistemik menyebabkan katabolisme protein otot melalui berbagai jalur sitokin, terutama TNF- $\alpha$ . Sitokin TNF- $\alpha$  mengaktifkan sistem *adenosin trifosfat (ATP)-ubiquitin independent* sehingga terjadilah degradasi protein otot dan penghambatan pada sintesis protein otot. *Tumor necrosis factor- $\alpha$*  juga merangsang apoptosis melalui fragmentasi *deoxyribonucleic acid* (DNA).<sup>4</sup>

Pemecahan protein otot yang terjadi pada pasien PPOK menyebabkan hilangnya massa otot, suatu proses yang disebut sarkopenia. Sarkopenia merupakan sindrom yang ditandai dengan berkurangnya massa otot rangka serta

kekuatan otot secara progresif dan menyeluruh.<sup>5</sup> Menurut *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), diagnosis sarkopenia dapat ditegakkan bila didapatkan setidaknya dua dari tiga kriteria berikut: massa otot rendah, kekuatan otot buruk, dan performa fisik yang kurang.<sup>6</sup>

Pada pasien PPOK di atas 50 tahun, ditemukan adanya pengurangan massa otot 1-2% per tahun dan penurunan kekuatan otot sebesar 1,5-3% per tahun. Sarkopenia terjadi sekitar 24 % pada pasien PPOK dan bertambah seiring dengan beratnya penyakit. Pada suatu penelitian didapatkan prevalensi sarkopenia pada pasien PPOK derajat I yaitu sebanyak 30,8%, 46,2 % pada pasien PPOK derajat II, dan 100% pada pasien PPOK derajat III dan IV. Sarkopenia dapat menyebabkan intoleransi latihan pasien PPOK yang menyebabkan penurunan kualitas hidup, gangguan status fungsional, peningkatan kunjungan ke rumah sakit, dan bahkan kematian dini.<sup>7</sup>

Penyakit paru obstruktif kronis merupakan penyakit paru kronik progresif dan nonreversibel, sehingga penatalaksanaan berupa edukasi dan obat-obatan seperti bronkodilator menjadi sangat penting. Nutrisi juga merupakan salah satu penatalaksanaan yang dianggap penting pada pasien PPOK. Penelitian mengenai nutrisi pada pasien PPOK selama ini berfokus pada diet tinggi kalori dan diet tinggi protein. Pemberian makanan yang agresif tidak akan mengatasi masalah, karena gangguan ventilasi pada PPOK tidak dapat mengeluarkan CO<sub>2</sub> yang terjadi akibat metabolisme karbohidrat. Untuk itu diperlukan keseimbangan antara kalori yang masuk dengan kalori yang dibutuhkan. Pemberian suplemen dan makanan tambahan pada pasien PPOK dapat meningkatkan berat badan, meningkatkan fungsi otot pernapasan dan otot perifer. Peningkatan fungsi otot yang berhubungan dengan peningkatan massa otot yang dihasilkan dari intervensi gizi perannya belum banyak diketahui.<sup>8</sup>

Omega-3 *polyunsaturated fatty acids* (PUFAs) merupakan salah satu suplemen yang dapat memodulasi proses inflamasi yang terjadi pada PPOK. Omega-3 *polyunsaturated fatty acids* (PUFAs) dapat mengurangi inflamasi dan meningkatkan massa otot. Galli *et al*

mengemukakan bahwa omega-3 PUFAs dapat menurunkan aktivitas NFκβ sehingga proses inflamasi dapat ditekan.<sup>9</sup> Smith *et al* mengatakan bahwa omega-3 PUFAs dapat meningkatkan sintesis protein otot sekaligus meningkatkan fungsinya.<sup>10</sup> Suplemen omega-3 PUFAs dapat meningkatkan fungsi otot melalui efek stimulasi pada metabolisme oksidatif lemak otot.<sup>11</sup>

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

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu uji klinis acak terkontrol tersamar ganda. Populasi pada penelitian ini adalah pasien PPOK stabil yang telah terbukti secara klinis dan spirometri. Sampel penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang diambil secara konsekutif. Kriteria inklusi adalah pasien PPOK dengan sarkopenia. Kriteria eksklusi adalah pasien PPOK dengan TB paru aktif, penyakit ginjal kronik, penyakit jantung kronik, penyakit hati kronik, dan keganasan. Jumlah sampel adalah 40 orang masing-masing sebesar 20 untuk kelompok perlakuan dan 20 untuk kelompok kontrol. Subjek penelitian diikuti selama 12 minggu, kemudian efek perlakuan diukur, dianalisis, dan dibandingkan antara pre dan *post* perlakuan pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. *Drop Out* adalah sampel yang mengalami eksaserbasi dalam kurun waktu 12 minggu perlakuan.

Pemeriksaan kadar TNF-α serum dilakukan dengan metode ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*). Massa otot diukur dengan *Bioelectrical Impedance Analysis* (BIA). Kekuatan otot diukur dengan *Jamar handgrip dynamometer*. Performa fisik diukur dengan *six*

*minute walking test* (6MWT). Pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$  serum, massa otot, kekuatan genggaman tangan, dan *6 minute walking test* dilakukan sebanyak 2 kali, saat sebelum perlakuan dan setelah 12 minggu perlakuan. Dengan bantuan pihak ketiga, pasien secara acak dikelompokkan kedalam kelompok perlakuan (suplemen omega 3 + obat standar) atau kelompok kontrol (obat standar + plasebo (sakarini)). Asupan makanan pasien dinilai dengan *food record*.

## HASIL PENELITIAN

Pada tabel 1 disajikan gambaran karakteristik 40 orang subjek penelitian yang dibagi atas dua kelompok yaitu kelompok perlakuan yang mendapatkan terapi standar ditambah suplemen omega-3 dan kelompok kontrol yang mendapatkan terapi standar ditambah plasebo (sakarini). Pada penelitian ini, pada awal pengamatan variabel penelitian diuji secara statistik dengan *levene's test for equality of variances*, dan bila didapatkan nilai  $p > 0,05$  menunjukkan bahwa variabel penelitian sebelum diberikan perlakuan tidak berbeda bermakna antara dua kelompok (homogen).

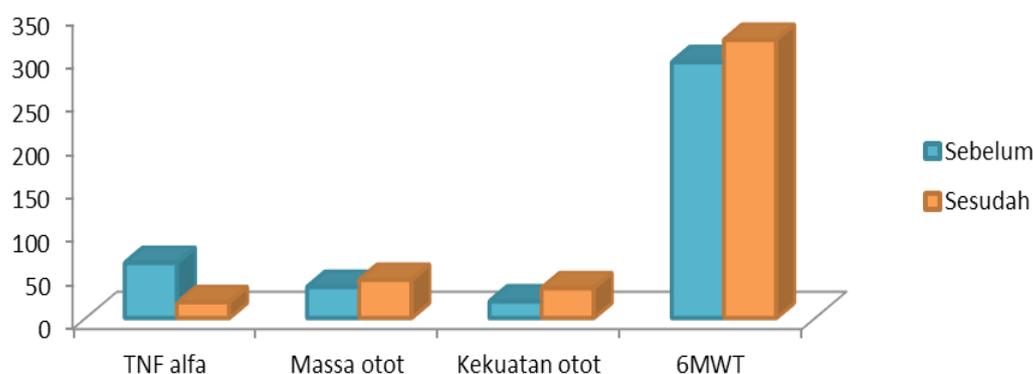
Pada penelitian ini, variabel umur dan indeks massa tubuh didapatkan nilai  $p = 0,57$

dan  $p = 0,53$  yang dapat dikatakan bahwa umur dan indeks massa tubuh subjek penelitian sebelum diberikan perlakuan adalah homogen. Demikian juga dengan kadar TNF- $\alpha$ , massa otot, kekuatan otot, dan *6 minute walking test* tidak berbeda bermakna antara dua kelompok. Hasil ini menunjukkan secara garis besar variabel-variabel tersebut terdistribusi rata (homogen) pada kedua kelompok. Kemudian selanjutnya dilakukan pengamatan selama 12 minggu dan dilakukan pengukuran ulang terhadap kadar TNF- $\alpha$ , massa otot, kekuatan otot, dan 6MWT setelah 12 minggu perlakuan.

Pada kelompok yang mendapatkan suplemen omega-3, kadar TNF- $\alpha$  serum mengalami penurunan yang bermakna dari rerata 63,51 pg/ml menjadi 18,28 pg/ml ( $p < 0,001$ ). Massa otot mengalami peningkatan dari rerata 35,89 kg menjadi 43,97 kg ( $p < 0,001$ ). Kekuatan otot meningkat dari rerata 19,25 kg menjadi 34,32 kg ( $p < 0,001$ ). *Six minute walking test* meningkat dari rerata 294,75 meter menjadi 320,40 meter ( $p < 0,001$ ). Pada gambar 1 dapat dilihat perubahan kadar TNF- $\alpha$  serum, massa otot, kekuatan otot, dan six minute walking test pada kelompok perlakuan yaitu kelompok yang diberikan suplemen omega-3.

**Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian**

Karakteristik	Perlakuan	Kontrol	p
Jenis kelamin (laki-laki)	20	20	
Umur (tahun)	65,20(6,99)	63,90(7,57)	0,57
Indeks massa tubuh (kg/m <sup>2</sup> )	17,85(2,83)	18,42(2,91)	0,53
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	63,51(57,23)	32,48(60,99)	0,10
Massa otot (kg)	35,89(5,21)	33,85(4,76)	0,20
Kekuatan otot (kg)	19,25(6,93)	19,38(5,63)	0,94
6MWT (meter)	294,74(44,18)	282,60(64,86)	0,25



**Gambar 1. Perubahan kadar TNF- $\alpha$  serum, massa otot, kekuatan otot, dan 6MWT kelompok perlakuan**

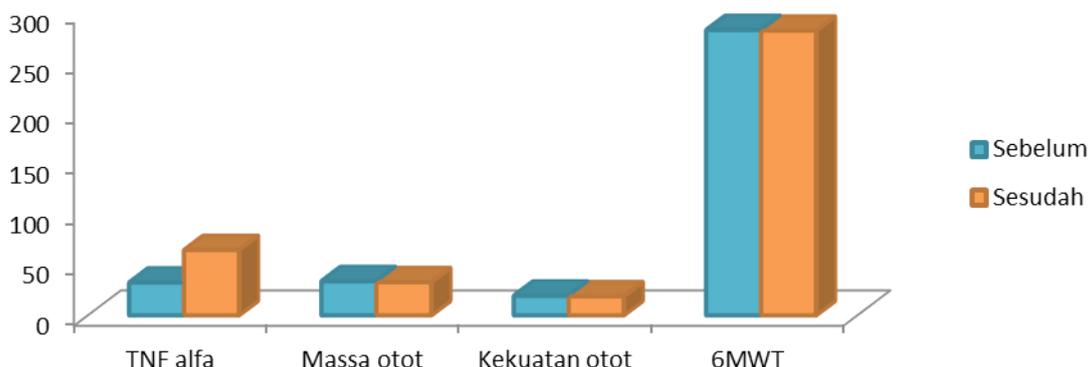
Pada kelompok yang mendapatkan plasebo, kadar TNF- $\alpha$  mengalami peningkatan yang bermakna dari rerata 32,48 pg/ml menjadi 64,59 pg/ml ( $p<0,001$ ). Massa otot mengalami penurunan dari rerata 33,85 kg menjadi 32,8 kg ( $p=0,005$ ). Kekuatan otot mengalami penurunan yang tidak bermakna dari rerata 19,39 kg menjadi 18,82 kg ( $p=0,211$ ). *Six minute walking test* juga mengalami penurunan yang tidak bermakna dari rerata 282,6 meter menjadi 281,9 meter ( $p=0,643$ ). Pada gambar 2 dapat dilihat perubahan kadar TNF- $\alpha$  serum, massa otot, kekuatan otot, dan *six minute walking test* pada kelompok kontrol yaitu kelompok yang diberikan plasebo

Pada gambar 3 dapat dilihat perbedaan selisih kadar TNF- $\alpha$  serum, massa otot, kekuatan otot, dan *six minute walking test* antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Pada kelompok perlakuan didapatkan rerata selisih kadar TNF- $\alpha$  serum -45,22 pg/ml sedangkan

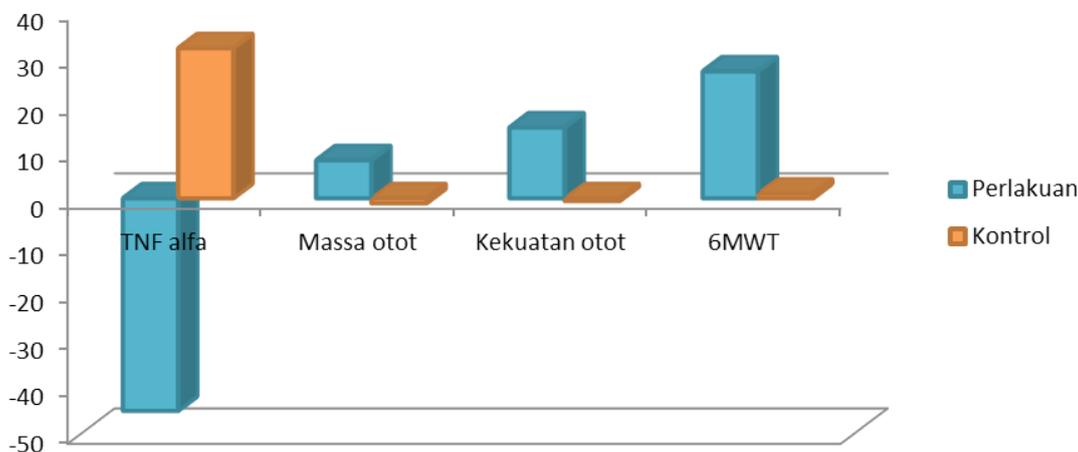
rerata selisih kadar TNF- $\alpha$  serum pada kelompok kontrol 31,92 pg/ml ( $p<0,001$ ). Pada kelompok perlakuan didapatkan rerata selisih massa otot 8,1 kg sedangkan rerata selisih massa otot pada kelompok kontrol -1,06 kg ( $p<0,001$ ). Pada kelompok perlakuan didapatkan rerata selisih kekuatan otot 15,07 sedangkan rerata selisih kekuatan otot pada kelompok kontrol -0,57 kg ( $p<0,001$ ). Pada kelompok perlakuan didapatkan nilai median selisih 6MWT adalah 27 meter sedangkan pada kelompok kontrol nilai median selisih 6MWT adalah 1 meter ( $p<0,001$ )

### DISKUSI

Subjek penelitian pada penelitian ini adalah 40 pasien PPOK stabil dengan sarkopenia yang semuanya berjenis kelamin laki-laki. (homogen). Secara statistik tidak didapatkan perbedaan rerata umur yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Hal ini



**Gambar 2. Perubahan kadar TNF- $\alpha$  serum, massa otot, kekuatan otot, dan 6MWT kelompok kontrol**



**Gambar 3. Perbedaan selisih kadar TNF- $\alpha$  serum, massa otot, kekuatan otot, dan 6MWT antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol**

menunjukkan dari segi umur subjek penelitian ini homogen. Hal yang sama ditemukan pada indeks massa tubuh, kadar TNF- $\alpha$  serum, massa otot, kekuatan otot, dan *6 minute walking test*. Dari segi makanan yang dikonsumsi pasien sehari-hari yang diperoleh dari *food record* didapatkan bahwa rata-rata konsumsi energi perhari adalah 3664 kalori pada kelompok perlakuan dan 3658 kalori pada kelompok kontrol ( $p=0,65$ ). Konsumsi karbohidrat perhari didapatkan 371,1 gram pada kelompok perlakuan dan 360,5 gram pada kelompok kontrol ( $p=0,79$ ). Konsumsi protein perhari didapatkan 96,76 gram pada kelompok perlakuan dan 93,44 gram pada kelompok kontrol ( $p=0,67$ ). Konsumsi lemak perhari didapatkan 120,1 gram pada kelompok perlakuan dan 118,5 gram pada kelompok kontrol ( $p=0,33$ ). Hal tersebut menunjukkan bahwa makanan yang dikonsumsi oleh kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol tidak berbeda bermakna (homogen).

### **Perubahan Kadar TNF- $\alpha$ Serum Kelompok Perlakuan dan Kontrol Setelah 12 Minggu Pemberian Terapi pada Pasien PPOK dengan Sarkopenia**

Hasil penelitian ini tidak berbeda jauh dengan penelitian yang dilakukan oleh Battle (2012) yang meneliti tentang pengaruh pemberian asupan makanan yang kaya akan omega-3 pada pasien PPOK stabil. Pada penelitian tersebut didapatkan terjadinya penurunan pada kadar TNF- $\alpha$  serum yang bermakna ( $p=0,049$ ).<sup>12</sup> Hal tersebut terjadi karena omega-3 PUFA dapat mengaktifkan *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR $\gamma$ ) sehingga mengganggu aktivasi NF $\kappa$ B dan mengurangi produksi sitokin inflamasi TNF- $\alpha$ .<sup>13</sup>

Cotogni (2011) meneliti mengenai rasio pemberian  $\omega$ -3 *polyunsaturated fatty acids* (PUFAs) dan  $\omega$ -6 PUFAs pada sel alveolar terhadap produksi sitokin TNF- $\alpha$ . Dari penelitian didapatkan penurunan kadar TNF- $\alpha$  yang diproduksi oleh sel alveolar pada pemberian 1:1 dan 1:2 ( $p=0,01$  dan  $p=0,001$ ).<sup>14</sup> Sugawara (2010) yang meneliti tentang pengaruh pemberian 0,6 gram omega-3 PUFA terhadap kadar TNF- $\alpha$  serum selama 12 minggu pada 17 pasien PPOK dan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada penelitian ini didapatkan

penurunan kadar TNF- $\alpha$  serum pada kelompok perlakuan, sedangkan terjadi peningkatan pada kelompok kontrol ( $p=0,003$ ).<sup>15</sup>

Peran omega-3 PUFA pada inflamasi adalah ditemukannya *pro-resolving lipid mediator* yang diproduksi dari EPA (*Eicosapentaenoic acid*) dan DHA (*Docosahexaenoic acid*). Salah satunya adalah RvD1 (*Resolvin D1*). Efek penghambatan RvD1 pada ekspresi TNF- $\alpha$  dikaitkan dengan peningkatan homodimer p50/p50 dan pengurangan penggabungan heterodimer p65/p50 ke dalam nukleus. Adanya RvD1 memicu fosforilasi dan degradasi proteasomal faktor nuklear  $\kappa$ B1 (NF $\kappa$ B1) p105 untuk menghasilkan p50, yang kemudian ditranslokasi ke nukleus sebagai homodimer p50/p50. Penggantian homodimer p65/p50 dengan homodimer p50/p50 yang bertranslokasi ke dalam nukleus dapat menekan produksi TNF- $\alpha$ .<sup>16</sup>

Penelitian Massaro (2008) menyebutkan bahwa omega-3 PUFA secara langsung dapat memodulasi ekspresi gen inflamasi. Omega-3 PUFA mencegah degradasi dan translokasi kompleks NF- $\kappa$ B ke nukleus dimana ia menginduksi transkripsi sitokin inflamasi pada makrofag sehingga mengurangi produksi sitokin inflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-6.<sup>17</sup>

Sel-sel yang terlibat dalam proses inflamasi (limfosit, makrofag, sel kupffer) kaya akan asam lemak n-6 asam arakhidonat (pro-inflamasi) dan sedikit asam lemak n-3 (anti-inflamasi) pada membran sel fosfolipid-nya, tetapi kandungan omega-3 EPA dan DHA dapat dipengaruhi oleh pemberian EPA dan DHA secara oral. Perubahan pada komposisi asam lemak n-3 dan asam lemak n-6 pada membran sel berpengaruh terhadap produksi peptida pro-inflamasi termasuk sitokin TNF- $\alpha$ . Selain itu, perubahan komposisi tersebut juga berpengaruh terhadap produksi resolvin yang berperan dalam proses resolusi inflamasi.<sup>18</sup>

Rees (2006) meneliti tentang pemberian suplemen omega-3 yang terdiri dari 2,1 gram EPA dan 1,1 gram DHA selama 12 minggu pada partisipan sehat, kemudian sel-sel mononuklear diisolasi dan komposisi asam lemak pada membran sel-nya dievaluasi dengan *gas chromatography*. Dari penelitian ini didapatkan bahwa kandungan asam lemak omega-3 pada membran sel fosfolipid lebih tinggi dibandingkan dengan kandungan asam arakhidonat.<sup>19</sup>

### **Perubahan Nilai Massa Otot Kelompok Perlakuan dan Kontrol Setelah 12 Minggu Pemberian Terapi pada Pasien PPOK dengan Sarkopenia**

Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Sugawara (2010) yang meneliti tentang pengaruh pemberian 0,6 gram omega-3 PUFA terhadap massa otot selama 12 minggu pada 17 pasien PPOK dan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sugawara mendapatkan bahwa terjadi perubahan yang bermakna pada massa otot dari sebelum dan sesudah pemberian suplemen omega-3 pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu rerata nilai massa otot kelompok perlakuan 2,4(3,9) dan rasio nilai rerata kelompok kontrol -0,3(2,0) dengan  $p=0,01$ .<sup>15</sup>

Noreen (2010) meneliti tentang pengaruh pemberian suplemen minyak ikan terhadap massa otot pada orang dewasa sehat yang terdiri dari 4 gram omega-3 PUFA, 1.600 mg *eicosapentaenoic acid* (EPA) and 800 mg *docosahexaenoic acid* (DHA) perhari selama 6 minggu dan dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diberikan minyak nabati. Pada penelitian ini didapatkan massa otot mengalami peningkatan yang bermakna pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $p=0,03$ ).<sup>20</sup>

Smith (2011) juga meneliti tentang pengaruh pemberian suplemen omega-3 terhadap massa otot pada pasien geriatri ( $\geq 65$  tahun) yang terdiri dari 4 gram suplemen omega-3, 1,86 gram *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan 1,50 gram *docosahexaenoic acid* (DHA) per hari selama 8 minggu dan dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diberikan minyak jagung. Pada penelitian ini didapatkan peningkatan pada sintesis protein otot pada kelompok yang diberi suplemen omega 3 dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $p < 0,01$ ).<sup>21</sup>

Kamolrat (2013) meneliti tentang pengaruh pemberian 50  $\mu\text{M}$  EPA dan 50  $\mu\text{M}$  DHA pada sel *myotube* otot dibandingkan dengan pemberian 0,1% etanol dan diinkubasi selama 24 jam. Dari penelitian ini didapatkan bahwa sintesis protein otot meningkat 25% ( $p < 0,05$ ) dan terjadi penurunan pemecahan protein otot sebesar 22% ( $p < 0,05$ ) pada kelompok yang mendapat EPA dan DHA. Selain itu terdapat juga peningkatan

pada p70s6k *phosphorylation* ( $p < 0,05$ ) dan FOXO3a *phosphorylation* ( $p < 0,05$ ).<sup>22</sup>

Langen (2002) menyebutkan bahwa TNF- $\alpha$  memiliki peran yang penting dalam proses hilangnya massa otot. Terdapat dua mekanisme peran TNF- $\alpha$  terhadap hilangnya massa otot yaitu menghambat miogenesis pada *myoblasts* dan merangsang apoptosis *myoblasts* dan *myotube*. Pada studi in vitro didapatkan bahwa TNF- $\alpha$  secara langsung berpengaruh pada tahap diferensiasi *myotube* yaitu dengan menghambat ekspresi *myosin heavy chain* (MyHC).<sup>23</sup>

Omega-3 PUFA diduga memiliki efek protektif terhadap kerusakan otot skeletal yang diinduksi oleh TNF- $\alpha$ . Magee (2008) melakukan penelitian in vitro terhadap sel mioblas C2C12 yang akan berdiferensiasi membentuk *myotube* dalam medium *low-serum culture*. Magee membandingkan pemberian TNF- $\alpha$  20 ng/ml dengan pemberian TNF- $\alpha$  ditambah dengan 50  $\mu\text{M}$  EPA. Pembentukan *myotube* secara nyata dihambat pada sel yang hanya mendapat TNF- $\alpha$ , sementara pada sel yang ditambah dengan EPA terjadi penghambatan terhadap kerja TNF- $\alpha$  sehingga proses diferensiasi *myotube* berjalan lebih baik.<sup>24</sup>

Ketika sel otot mengalami kerusakan, sel satelit yang merupakan *stem cell* sel otot akan teraktivasi. Sel tersebut akan berdiferensiasi menjadi mioblas, berproliferasi dan mengalami fusi dengan sel otot yang mengalami kerusakan. TNF- $\alpha$  telah terbukti menimbulkan efek negatif pada diferensiasi mioblas dan menyebabkan penurunan ukuran dan jumlah *myotube*. Namun, EPA mencegah efek sitotoksik TNF- $\alpha$ . Efek protektif dari EPA ini terkait dengan ekspresi PPAR $\gamma$  pada sel satelit. Temuan ini menunjukkan bahwa n-3 PUFA mampu meningkatkan ekspresi PPAR $\gamma$  dan mengurangi ekspresi NF $\kappa$ B pada otot skelet yang mengakibatkan meningkatnya massa otot.<sup>25</sup>

### **Perubahan Nilai Kekuatan Otot Kelompok Perlakuan dan Kontrol Setelah 12 Minggu Pemberian Terapi pada Pasien PPOK dengan Sarkopenia**

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Broekhuizen (2005) yang meneliti tentang pengaruh pemberian 3,4 gram omega-3 PUFA pada pasien

PPOK stabil selama 8 minggu dan dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diberikan minyak sawit. Broekhuizen mendapatkan bahwa tidak terjadi perbedaan nilai kekuatan otot yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ( $p = 0,051$ )<sup>26</sup>

Smith (2015) meneliti tentang pengaruh pemberian suplemen omega-3 pada pasien geriatri dengan sarkopenia. Pada penelitian ini diberikan 1 gram omega-3 PUFA yang dikonsumsi 4x sehari selama 6 bulan dan dibandingkan dengan minyak jagung. Smith mendapatkan bahwa terjadi peningkatan yang bermakna pada kekuatan otot kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $p < 0,01$ ).<sup>27</sup>

Lee (2019) meneliti tentang pengaruh pemberian minyak ikan yang mengandung 2,1 gram EPA and 0.72 gram DHA terhadap kekuatan otot partisipan dewasa muda selama 12 minggu dan dibandingkan dengan kontrol yang diberi minyak nabati. Dari penelitian ini didapatkan terjadi peningkatan kekuatan otot pada kelompok yang mendapat minyak ikan dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan minyak nabati ( $p < 0,001$ ).<sup>28</sup>

Sementara itu penelitian yang dilakukan oleh Krzyminska (2015) mendapatkan tidak adanya pengaruh pemberian suplemen omega-3 terhadap kekuatan otot pada pasien geriatri ( $\geq 60$  tahun) dengan massa otot yang rendah. Pada penelitian ini diberikan 1300 mg suplemen omega-3 selama 12 minggu yang dikonsumsi 2x sehari pada kelompok perlakuan dan vitamin E pada kelompok kontrol. Perubahan nilai kekuatan otot pada kedua kelompok setelah perlakuan didapatkan tidak jauh berbeda dengan  $p = 0,12$ .<sup>29</sup> Robinson (2008) mendapatkan bahwa terdapat peningkatan pada kekuatan genggaman tangan pada pria dan wanita yang sering mengonsumsi ikan yang kaya omega-3 (salmon dan mackerel) dalam makanan sehari-hari ( $p < 0,01$ ).<sup>30</sup>

### **Perubahan Nilai Six Minute Walking Test Kelompok Perlakuan dan Kontrol Setelah 12 Minggu Pemberian Terapi pada Pasien PPOK dengan Sarkopenia**

Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Matsuyama (2005) yang meneliti tentang pengaruh pemberian suplemen

kaya omega-3 (600 mg) dibandingkan dengan pemberian suplemen kaya omega 6 (900 mg) pada pasien PPOK selama 2 tahun. Dari penelitian ini didapatkan bahwa jarak yang dapat ditempuh oleh partisipan yang mendapat suplemen kaya omega-3 lebih jauh dibandingkan pada partisipan yang mendapat suplemen kaya omega 6 ( $p < 0,05$ ).<sup>31</sup>

Fulton (2017) meneliti tentang pengaruh pemberian minyak ikan yang mengandung 3,6 gram omega-3 PUFA dan dibandingkan dengan pemberian minyak jagung pada pasien PPOK. Dari penelitian ini didapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada *six minute walking test* antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ( $p = 0,50$ ).<sup>32</sup>

*Six minute walking test* sering digunakan untuk memperkirakan kapasitas latihan fungsional pada pasien dengan penyakit kronik termasuk PPOK. Troosters (2008) mengadakan penelitian untuk mengevaluasi faktor-faktor yang mempengaruhi 6MWT. Dari penelitian ini didapatkan bahwa 6MWT dipengaruhi oleh jenis kelamin ( $p = 0,001$ ), umur ( $p < 0,01$ ), tinggi ( $p < 0,01$ ) dan juga berat badan.<sup>33</sup>

Pooja (2017) mendapatkan bahwa 6MWT dan oksigen *uptake* menurun seiring dengan memburuknya penyakit PPOK yang dapat dilihat dari *Borg dyspneic scale* dengan  $p < 0,001$ .<sup>34</sup> Bautmans (2004) meneliti jarak yang dapat ditempuh oleh 156 partisipan usia lanjut dengan *six minute walking test*. Jarak yang dapat ditempuh rata-rata adalah 603 meter. Jarak tempuh secara signifikan menurun dengan bertambahnya usia ( $p = 0,0001$ ) dan jarak tempuh juga menurun seiring dengan menurunnya status kesehatan.<sup>35</sup>

*Six minute walking test* sering digunakan sebagai alat evaluasi pada pusat rehabilitasi paru, namun data mengenai nilai referensinya masih terbatas. Camarri (2005) melakukan 6MWT pada 70 partisipan berumur 55-75 tahun. Camarri mendapat bahwa jarak tempuh 6MWT berkorelasi kuat dengan tinggi badan ( $p < 0,01$ ), berat badan ( $p < 0,05$ ), dan FEV1 ( $p < 0,001$ ).<sup>36</sup>

### **Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian**

Kelebihan penelitian ini adalah merupakan penelitian pertama yang menggabungkan pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$  serum, massa otot,

kekuatan otot dan performa fisik pada pasien PPOK dengan sarkopenia. Keterbatasan penelitian ini adalah kriteria sarkopenia tidak disamakan jumlah dan jenisnya pada kelompok perlakuan dan kontrol karena keterbatasan jumlah pasien PPOK dengan sarkopenia pada tempat dilakukannya penelitian.

## KESIMPULAN

Pemberian suplemen omega-3 dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$  serum, meningkatkan massa otot, kekuatan otot, dan performa fisik pada pasien PPOK dengan sarkopenia setelah 12 minggu pemakaian. Suplemen omega-3 dapat dipertimbangkan sebagai pengobatan tambahan pada pasien PPOK dengan sarkopenia. Selain itu, diperlukan juga penelitian lanjutan dengan subjek penelitian berasal dari multisenter.

## DAFTAR PUSTAKA

- Global initiative for chronic obstructive lung disease pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention. A Guide for Health Care Professional. 2017.
- Antariksa B, Djajalaksana S, Pradjanaparamita, Riyadi J, Yunus F, dkk. Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) diagnosis dan penatalaksanaan. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.. Jakarta. 2011. Hal.2-4
- Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *European Respiratory Journal*. 2006;27(2):397-412.
- Argiles JM, Alvarez B, Carbo N, Busquets S, Van Royen M, Lopez- Soriano F *et al*. The divergent effects of tumour necrosis factor-alpha on skeletal muscle: implications in wasting. *Eur Cytokine Netw*. 2011;11:552-9.
- Narici M, Mafulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanism, and functional significance. *British Med Bulletin*. 2010;95:139-59.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39: 412-23.
- Kudo S, Ariga M, Kato J, Ohta K, Ohnishi M. Study of sarcopenia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Department of Internal Medicine. JapanRespirology*(2017)22(Suppl.3),4-87
- PDGKI (Perhimpunan Dokter Spesialis Gizi Klinik Indonesia), Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK), dalam: Pedoman Tata Laksana Gizi Klinik, PDGKI, Jakarta, 2008: 89-91.
- Galli C, Calder PC. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann Nutr Metab* 2009;55:123-39.
- Smith GI, Atherton P, Reeds DN. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:402-412.
- Keller H, Dreyer C, Medin J. Fatty acids and retinoids control lipid metabolism through activation of peroxisome proliferator-activated receptor- retinoid X receptor heterodimers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 90:2160- 2164.
- Batlle J, Sauleda J, Balcells E, Gomeza F, Mendez M, Rodriguez E, *et al*. Association between  $\Omega$ 3 and  $\Omega$ 6 fatty acid intakes and serum inflammatory markers in COPD. *Journal of Nutritional Biochemistry* 23. 2012;817-821.
- Vanden W, Vermeulen L, Delerive P, De Bosscher K, Staels B, Haegeman G. A paradigm for gene regulation: Inflammation, NF-kappaB and PPAR. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2003;544, 181-196.
- Cotogni P, Muzio G, Trombetta A, Ranieri V, Canuto R. Impact of the omega-3 to omega-6 polyunsaturated fatty acid ratio on cytokine release in human alveolar cells. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011 Jan;35(1):114-21.
- Sugawara K, Takahashi H, Kasai C. Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir Med* 2010; 104:1883-1889.
- Lee H, Kundu J, Cha Y, Surh Y.J. Resolvin D1 stimulates efferocytosis through p50/

- p50-mediated suppression of tumor necrosis factor- $\alpha$  expression. *J Cell Sci* 2013; 126: 4037-4047
17. Massaro M, Scoditti E, Carluccio M, De Caterina R. Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008 Sep-Nov;79(3-5):109-15
  18. Calder, PC. Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes. *Nutrients* 2010; 2: 355-374
  19. Rees, D.; Miles, E.A.; Banerjee, T.; Wells, S.J.; Roynette, C.E.; Wahle, K.W.J.W.; Calder, P.C. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 83, 331-342.
  20. Noreen EE, Sass MJ, Crowe ML, Pabon VA, Brandauer J, Averil LK. Effects of supplemental fish oil on resting metabolic rate, body composition, and salivary cortisol in healthy adults. *J Int Soc Sports Nutr.* 2010 Oct 8;7:31
  21. Smith G, Atherton P, Reeds D, Mohammed B, Rankin D, Rennie M, *et al.* Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:402–12
  22. Kamolrat T, Gray S. The effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on protein synthesis and breakdown in murine C2C12 myotubes. *Elsevier* 2013; 432: 593-598.
  23. Langen RC, Schols AM, Kelders MC, Wouters EF, Janssen-Heininger YM: Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor-kappaB. *Faseb J.* 2001, 15 (7): 1169-1180.
  24. Magee P, Pearson S, Allen J. The omega-3 fatty acid, eicosapentaenoic acid (EPA), prevents the damaging effects of tumour necrosis factor (TNF)-alpha during murine skeletal muscle cell differentiation. *BioMed central Lipids in Health and Disease*.2008, 7:24
  25. Tachtsis B, Camera D, Lacham O. Potential Roles of n-3 PUFAs during Skeletal Muscle Growth and Regeneration. *Nutrients*. 2018;10, 309.
  26. Broekhuizen R, Wouters E, Creutzberg E. Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:376–382.
  27. Smith G, Julliard S, Reeds D, Sinacore D, Klein S, Mittendorfer B. Fish oil–derived n–3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 115-122
  28. Lee S, Jo E, Khamoui A. Chronic Fish Oil Consumption with Resistance Training Improves Grip Strength, Physical Function, and Blood Pressure in Community-Dwelling Older Adults. *Sports* 2019, 7, 167.
  29. Krzyminska R, Czepulis N, Lewandowicz M, Zasadzka E, Suwalska A, Witowski J, *et al.* The Effect of a 12-Week Omega-3 Supplementation on Body Composition, Muscle Strength and Physical Performance in Elderly Individuals with Decreased Muscle Mass. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2015, 12, 10558-10574
  30. Robinson SM, Jameson KA, Batelaan SF, Martin HJ, Syddall HE, Dennison EM, *et al.* Diet and its relationship with grip strength in community-dwelling older men and women: the Hertfordshire cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Jan;56(1):84-90
  31. Matsuyama W, Mitsuyama H, Watanabe M, Oonakahara K, Higashimoto I, Osame M *et al.* Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Inflammatory Markers in COPD. *CHEST* 2005; 128:3817–3827.
  32. Fulton A, Hill A, Williams M, Howe P, Frith P, Wood L, *et al.* Feasibility of omega-3 fatty acid supplementation as an adjunct therapy for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed central.* 2013;14:107
  33. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 2008; 14: 270–274.
  34. Pooja P, Vinita A. Significance of six minute walk test (6MWT) in COPD patients. *Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861 Issue 7 Ver. VII. 2017; 16 :18-20

35. Bautmans I, Lambert M, Mest T. The six-minute walk test in community dwelling elderly: influence of health status. *BMC Geriatr.* 2004; 4: 6
36. Camarri B, Eastwood P, Cecins M, Thompson P, Jenkins S. Six minute walk distance in healthy subjects aged 55–75 years. *Respiratory Medicine.* 2006; 100: 658–665