

PERAN ASAM LEMAK OMEGA-3 DALAM MEMODULASI FIBROSIS PADA PENYAKIT PARU INTERSTISIAL

Patricia Andriani¹, Elfina Rachmi², Nurul Ratna Mutu Manikam³, Fariz Nurwidya⁴

¹ Program Pendidikan Dokter Spesialis, Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

² Departemen Ilmu Gizi, RSUP Persahabatan, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

³ Departemen Ilmu Gizi, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

⁴ Divisi Imunologi Respirasi, Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, RSUP Persahabatan, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

ABSTRACT

Pulmonary fibrosis is a pathological condition characterized by excessive extracellular matrix deposition, resulting in structural lung damage, reduced tissue elasticity, and impaired respiratory function. Although currently available anti-fibrotic therapies can slow disease progression, their clinical benefits remain limited and are frequently accompanied by adverse effects that may compromise treatment adherence. Consequently, additional strategies are needed to support the control of pulmonary inflammation and fibrotic remodeling. Omega-3 polyunsaturated fatty acids have attracted increasing attention because of their anti-inflammatory and pro-resolving properties mediated through bioactive lipid mediators, including resolvins, protectins, and maresins. Evidence from experimental and observational studies suggests that higher omega-3 levels are associated with better preservation of lung function, reduced inflammatory activity, and slower decline in respiratory capacity. In animal models of pulmonary fibrosis, omega-3 supplementation, has been shown to suppress inflammatory responses, decrease collagen accumulation, and attenuate fibrotic progression. In addition, omega-3 fatty acids contribute to maintaining a balanced omega-6/omega-3 ratio, modulating gut microbiota through the gut–lung axis, and promoting the generation of mediators involved in inflammation resolution. Despite these promising findings, clinical evidence regarding the role of omega-3 in ILD remains limited. Further studies are required to establish the optimal dosage, duration of supplementation, and therapeutic efficacy of omega-3 fatty acids as an adjunctive approach for the prevention and management of pulmonary fibrosis.

Keywords: pulmonary fibrosis, interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis, omega-3 fatty acids, inflammation

ABSTRAK

Fibrosis paru merupakan proses patologi yang ditandai oleh akumulasi matriks ekstraseluler berlebihan sehingga menyebabkan kerusakan struktur paru, penurunan elastisitas jaringan, serta gangguan fungsi respirasi. Meskipun terapi antifibrotik yang tersedia saat ini mampu memperlambat progresivitas penyakit, efektivitasnya masih terbatas dan sering disertai efek samping yang memengaruhi kepatuhan terapi. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan tambahan yang dapat mendukung pengendalian inflamasi dan fibrosis paru. Omega-3 merupakan asam lemak tak jenuh ganda yang memiliki sifat antiinflamasi dan pro-resolusi melalui pembentukan berbagai mediator bioaktif, seperti resolvin, protectin, dan maresin. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa kadar omega-3 yang lebih tinggi berhubungan dengan pemeliharaan fungsi paru yang lebih baik, penurunan inflamasi, serta perlambatan penurunan kapasitas respirasi. Pada model eksperimental fibrosis paru, suplementasi omega-3, terbukti mampu menekan respons inflamasi, mengurangi deposisi kolagen, dan menghambat perkembangan fibrosis. Selain itu, omega-3 berperan dalam menjaga keseimbangan rasio omega-6 dan omega-3, memperbaiki komposisi mikrobiota usus melalui mekanisme gut–lung axis, serta meningkatkan produksi mediator

yang mendukung resolusi inflamasi. Meskipun hasil penelitian menunjukkan potensi manfaat yang menjanjikan, bukti klinis pada pasien ILD masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan dosis optimal, durasi pemberian, serta efektivitas omega-3 sebagai terapi pendukung dalam pencegahan dan pengelolaan fibrosis paru.

Kata kunci: fibrosis paru, penyakit paru interstisial, fibrosis paru idiopatik, omega-3, inflamasi

Correspondence :

Patricia Andriani

Program Pendidikan Dokter Spesialis, Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Universitas Indonesia, Jl. Salemba Raya No.6, Jakarta 10430, Indonesia

Email: patriandrian@gmail.com

How to cite this article :

PERAN ASAM LEMAK OMEGA-3 DALAM MEMODULASI FIBROSIS PADA PENYAKIT PARU INTERSTISIAL

Pendahuluan

Penyakit paru interstisial (*interstitial lung disease*, ILD) mencakup berbagai gangguan respirasi kronis yang ditandai oleh kerusakan jaringan interstisial paru yang dapat berkembang menjadi fibrosis. Kondisi ini ditandai oleh akumulasi matriks ekstraseluler yang berlebihan menyebabkan penebalan dan pembentukan jaringan parut pada paru-paru yang pada akhirnya menyebabkan penurunan fungsi respirasi. Fibrosis paru idiopatik (*idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF) merupakan bentuk fibrosis paru yang paling sering dijumpai dari seluruh kasus ILD dengan insidensi berkisar antara 0,57 hingga 4,51 kasus per 100.000 penduduk di Asia. IPF lebih sering ditemukan pada laki-laki dan jarang terjadi pada individu berusia di bawah 50 tahun.¹⁻³

Fibrosis dan proses remodeling jaringan paru dapat menurunkan kapasitas vital paksa (KVP) dan kapasitas difusi paru terhadap karbon monoksida (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, DLCO). Perubahan tersebut menyebabkan gangguan pertukaran gas yang semakin memburuk seiring perkembangan penyakit dan dapat berujung pada gagal napas kronis. Kondisi ini berhubungan dengan penurunan kualitas hidup, peningkatan angka rawat inap, serta risiko mortalitas yang tinggi. Terapi antiinflamasi dan antifibrotik yang tersedia saat ini dapat memperlambat perjalanan penyakit namun efek samping pengobatan sering menyebabkan penggunaan terapi tidak optimal.²⁻⁴

Bukti yang terus berkembang menunjukkan bahwa faktor nutrisi berkontribusi secara signifikan terhadap insidensi dan keparahan penyakit paru. Sejumlah studi klinis menunjukkan bahwa omega-3 memiliki kemampuan untuk mengatur respons inflamasi. Oleh karena itu, omega-3 diperkirakan dapat memberikan efek protektif terhadap paru dengan menekan inflamasi yang berlebihan, mengurangi produksi mediator profibrotik, serta berpotensi memperlambat progresi fibrosis paru. Pembahasan mengenai pengaruh omega-3 dengan proses fibrosis paru masih belum banyak dibahas. Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini dibuat untuk membahas pengaruh omega-3 terhadap perkembangan fibrosis paru.^{1,4,5}

Fibrosis Paru

ILD termasuk dalam penyakit paru restriktif yang terjadi akibat gangguan ekspansi paru sedangkan penyakit paru obstruktif terjadi akibat penyempitan jalan napas. Variasi genetik yang memengaruhi pemeliharaan telomer, fungsi

sawar epitel paru, dan regulasi respons imun berisiko menyebabkan cedera paru. Faktor lingkungan, seperti paparan iritan yang menetap (alergen, bahan kimia toksik, radiasi, polusi udara, asap rokok), dapat menyebabkan inflamasi dan ketidakseimbangan mikrobiota paru yang berlangsung terus menerus. Selain itu, proses penuaan menyebabkan pemendekan telomer, disfungsi mitokondria, penurunan kapasitas regenerasi sel punca alveolus, serta peningkatan senesens sel yang meningkatkan mediator proinflamasi dan profibrotik yang memperkuat proses fibrosis. Fibroblas yang menua menjadi lebih resisten terhadap apoptosis dan terus memproduksi matriks ekstraseluler secara berlebihan.⁴⁻⁷

Jika terjadi cedera pada paru, tubuh akan mengaktifkan proses penyembuhan untuk memperbaiki jaringan yang rusak dan mengembalikan fungsi paru. Pada fase awal, respons inflamasi berperan penting dalam membersihkan jaringan yang rusak dan mempersiapkan proses regenerasi. Jika proses rekrutmen sel inflamasi, deposisi matriks ekstraseluler, dan pembentukan jaringan sementara yang diperlukan untuk regenerasi jaringan berjalan dengan baik, struktur dan fungsi jaringan paru umumnya dapat pulih melalui apoptosis dan fagositosis sel yang sudah tidak diperlukan oleh makrofag. Pada penyakit fibrosis paru, proses penyembuhan tersebut tidak sempurna.^{4,6,7}

Respons perbaikan jaringan yang seharusnya bersifat protektif pada akhirnya berubah menjadi proses patologis. Pada IPF, mutasi gen yang berperan dalam fungsi dan integritas epitel paru, perubahan ekspresi gen yang berhubungan dengan gangguan klirens mukosilier, dan polutan lingkungan menyebabkan disfungsi sawar mukosa epitel paru. Kondisi ini diperberat oleh stres oksidatif dan stres retikulum endoplasma yang semakin mengganggu integritas epitel paru. Selain itu, kemampuan regenerasi sel epitel alveolus juga menurun akibat disfungsi dan berkurangnya jumlah sel alveolar tipe II (AT2) yang merupakan sel punca pada alveolus.^{4,6,7}

Hubungan erat antara kesehatan usus dan paru melalui konsep *gut-lung axis*. Gangguan komposisi mikrobiota usus ditemukan pada berbagai penyakit paru kronik. Studi eksperimental menunjukkan bahwa perbaikan mikrobiota usus dapat mengurangi inflamasi paru dan memperbaiki kerusakan jaringan paru. Omega-3 diketahui mampu memodulasi komposisi mikrobiota usus dengan meningkatkan

populasi bakteri menguntungkan, seperti *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*. Perubahan ini berkaitan dengan peningkatan produksi *short-chain fatty acids* (SCFA) serta penurunan inflamasi paru.⁵

Proses fibrosis terus berkembang dengan aktivasi fibroblas oleh berbagai mediator profibrotik, terutama *transforming growth factor-beta* (TGF- β), mendorong diferensiasi menjadi miofibroblas yang menghasilkan kolagen dan matriks ekstraseluler dalam jumlah besar. Miofibroblas resisten terhadap apoptosis sehingga tetap bertahan dan terus menghasilkan jaringan fibrotik. Selain fibroblas, perubahan pada sel basal juga berkontribusi terhadap remodeling epitel paru. Peningkatan aktivitas *matrix metalloproteinase* (MMP) menyebabkan diferensiasi epitel yang abnormal dan memperburuk perubahan struktur paru sehingga elastisitas paru menurun dan pertukaran gas menjadi kurang efektif.^{4,6}

Omega-3 dan Kesehatan Paru

Saat ini, intervensi nutrisi sebagai strategi pencegahan dan pengelolaan penyakit paru, baik restriktif maupun obstruktif, semakin menjadi perhatian. Hal ini terutama melibatkan asam lemak tak jenuh ganda omega-3, terdiri dari *docosahexaenoic acid* (DHA) dan *eicosapentaenoic acid* (EPA), yang diketahui memiliki sifat antiinflamasi. Hubungan paling kuat ditemukan pada kandungan asam lemak omega-3 yang berada pada tahap akhir metabolisme seperti DHA. Sebuah penelitian longitudinal yang melibatkan lebih dari 15.000 orang dewasa sehat dari National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) menunjukkan bahwa kadar omega-3 yang lebih tinggi dalam darah berhubungan dengan pemeliharaan fungsi paru yang lebih baik, penurunan risiko obstruksi jalan napas, dan perlambatan kapasitas respirasi yang semakin menurun seiring penambahan usia.^{5,8}

Dukungan biologis terhadap temuan ini juga berasal dari studi eksperimental. Berbagai studi *in vitro* menunjukkan bahwa mediator bioaktif turunan omega-3, seperti *specialized pro-resolving mediators* (SPM), termasuk *resolvin*, *protectin*, *maresin*, dan *maresin conjugates in tissue regeneration* (MCTR), mampu menekan produksi sitokin proinflamasi, mengurangi stres seluler, menurunkan hiperresponsivitas bronkus, serta mengakhiri proses inflamasi. Pada model hewan, suplementasi omega-3 terbukti mengurangi inflamasi saluran napas, memperbaiki kerusakan jaringan paru, dan mempercepat proses

pemulihan setelah cedera paru. Selain itu, pada pasien dengan cedera paru akut, pemberian omega-3 dilaporkan dapat menurunkan inflamasi paru dan mempercepat perbaikan fungsi respirasi.^{5,8}

Salah satu manfaat utama peningkatan asupan omega-3 adalah perbaikan keseimbangan rasio antara asam lemak omega-6 dan omega-3. Asam arakidonat, yang termasuk kelompok omega-6, merupakan prekursor berbagai mediator inflamasi seperti leukotrien, prostaglandin, dan tromboksan. Senyawa-senyawa tersebut berperan dalam patogenesis sejumlah penyakit paru melalui peningkatan bronkospasme dan rekrutmen sel inflamasi. Oleh karena itu, strategi potensial untuk meningkatkan asupan omega-3 secara alami dengan cara menerapkan pola makan Mediterania, lebih banyak konsumsi ikan berlemak seperti salmon, tuna, sarden, atau suplementasi. Signifikansi dari suplementasi omega-3 masih belum sepenuhnya dipahami karena terdapat perbedaan kadar komponen bioaktif antarsuplemen yang dapat memengaruhi respons biologis yang dihasilkan. Namun demikian, konsumsi omega-3 terbukti dapat menurunkan kadar interleukin-6 (IL-6), peningkatan kadar *low-density lipoprotein* (LDL), serta peningkatan berat badan.^{5,8}

Penelitian terbaru menunjukkan adanya hubungan dua arah antara usus dan paru melalui konsep *gut-lung axis*. Inflamasi kronis pada paru dapat memicu respons inflamasi sistemik yang mengganggu perfusi usus, merusak integritas sawar epitel intestinal, dan menyebabkan disbiosis. Kondisi ini meningkatkan permeabilitas usus sehingga berbagai komponen mikroba, termasuk lipopolisakarida (LPS), lebih mudah memasuki sirkulasi sistemik dan memperberat inflamasi paru. Sebaliknya, perbaikan komposisi mikrobiota usus berpotensi memodulasi respons imun paru melalui berbagai metabolit imunomodulator, sehingga konsep *gut-lung axis* menjadi salah satu target potensial dalam pendekatan *precision nutrition* pada penyakit paru kronik.^{5,8,9}

Omega-3 diketahui mampu memodulasi komposisi mikrobiota usus dengan meningkatkan populasi bakteri menguntungkan, seperti *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*. Perubahan tersebut meningkatkan produksi *short-chain fatty acids* (SCFA) dan metabolit triptofan yang berperan dalam mempertahankan integritas sawar usus serta mengatur respons imun. Metabolit tersebut memasuki sirkulasi portal maupun limfatik, kemudian mencapai jaringan paru dan

berinteraksi dengan berbagai sel imun, termasuk makrofag alveolar. Oleh karena itu, omega-3 disimpulkan dapat membantu mengurangi inflamasi paru dan berpotensi menekan proses fibroproliferasi.^{5,8,9}

Omega-3 dan Fibrosis pada ILD

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pola makan berperan dalam perkembangan sejumlah penyakit paru, seperti pada kanker paru dan asma. Namun, hubungan kausal antara asupan makanan dan ILD terutama IPF masih belum sepenuhnya dipahami. Walaupun demikian, berbagai penelitian eksperimental pada hewan menunjukkan hasil yang menjanjikan. Pemberian omega-3 secara oral terbukti mampu mengurangi cedera paru akibat paparan silika, sedangkan pemberian DHA dapat menekan fibrosis yang diinduksi bleomisin. DHA oral juga dilaporkan mampu mengurangi fibrosis paru akibat paparan paraquat. Selain itu, hewan percobaan dengan asupan omega-3 yang tinggi menunjukkan penurunan penanda cedera paru serta pembentukan fibrosis yang lebih ringan dibandingkan kelompok kontrol.^{5,10}

Efek antiinflamasi dan antifibrotik omega-3 dimediasi oleh EPA dan DHA yang memiliki mekanisme saling melengkapi. EPA berperan menurunkan pembentukan proinflamasi melalui kompetisi dengan asam arakidonat serta menghasilkan *E-series resolvins* yang membantu menghambat sel inflamasi. Sementara itu, DHA merupakan prekursor *D-series resolvins*, *protectin*, dan maresin yang berperan dalam resolusi inflamasi, perbaikan sawar epitel paru, serta penghambatan proses fibroproliferasi. Selain itu, resolvin D1 yang berasal dari DHA dapat berikatan dengan reseptor *lipoxin A₄ receptor* (ALX)/*formyl peptide receptor 2* (FPR2) dan *G protein-coupled receptor 32* (GPR32) pada monosit, makrofag, serta neutrofil sehingga menurunkan ekspresi TGF- β 1, IL-1 β , dan kolagen tipe I yang berperan penting dalam patogenesis fibrosis paru. Omega-3 diperkirakan berkontribusi terhadap homeostasis vaskular melalui integrasi ke dalam membran sel endotel, peningkatan bioavailabilitas *nitric oxide*, penurunan pembentukan peroksinitrit, serta perbaikan fungsi vasomotor.¹

Penelitian yang dilakukan oleh Zhang dkk. menunjukkan bahwa modifikasi pola makan berpotensi menjadi salah satu strategi pencegahan IPF pada individu dengan risiko tinggi. Pada kelompok pasien fibrosis paru, kadar omega-3 yang lebih tinggi dalam plasma berhubungan

dengan progresivitas penyakit yang lebih lambat dan angka kelangsungan hidup tanpa transplantasi yang lebih baik. Selain itu, kadar DHA yang tinggi dikaitkan dengan risiko rawat inap yang lebih rendah serta temuan radiologi yang lebih ringan pada ILD. Omega-3 juga berperan dalam menjaga homeostasis surfaktan paru yang berkontribusi terhadap proses inflamasi dan fibroproliferasi paru. Oleh karena itu, asupan omega-3 diperkirakan dapat membantu mempertahankan fungsi paru dan menekan perkembangan fibrosis.^{5,10}

Asam lemak omega-3 berpotensi memberikan manfaat penting pada populasi lanjut usia yang rentan mengalami penurunan fungsi paru dan peningkatan risiko penyakit paru kronik. Proses penuaan sering disertai kondisi inflamasi sistemik derajat rendah yang dikenal sebagai *inflammaging*. Kondisi ini berkontribusi terhadap penurunan fungsi respirasi, gangguan pertukaran gas, serta meningkatnya kerentanan terhadap infeksi dan penyakit paru seperti IPF. Sel-sel yang menua cenderung memiliki kadar omega-3 yang lebih rendah, sehingga suplementasi atau peningkatan asupan omega-3 diperkirakan dapat membantu mengurangi kerusakan paru. Selain ikan berlemak, konsumsi buah kering bermanfaat untuk mengurangi risiko IPF. Stres oksidatif pada patogenesis IPF dapat ditekan dengan mengonsumsi buah kering yang memiliki konsentrasi nutrisi dan mikronutrien lebih tinggi serta kaya akan antioksidan, terutama vitamin C dan vitamin E.¹⁰

Perbedaan hasil antarstudi kemungkinan dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk desain penelitian, rasio EPA terhadap DHA yang digunakan, kadar omega-6 dasar pada peserta, durasi intervensi, kualitas produk suplemen, status omega-3 sebelum intervensi, serta parameter klinis yang dievaluasi. Berdasarkan berbagai bukti yang tersedia, diperkirakan perlu asupan dengan total omega-3 sekitar 2 gram per hari, setara dengan 100 gram ikan laut berlemak, untuk menghasilkan efek biologis yang bermakna. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut masih diperlukan guna menentukan dosis optimal, komposisi EPA dan DHA yang paling efektif, serta durasi intervensi yang tepat dalam upaya memanfaatkan omega-3 sebagai terapi pendukung pada berbagai penyakit paru kronik, termasuk ILD.⁵

Kesimpulan

Fibrosis paru, khususnya IPF, merupakan penyakit paru restriktif progresif yang ditandai

oleh inflamasi kronis, gangguan perbaikan jaringan, dan akumulasi matriks ekstraseluler yang menyebabkan penurunan fungsi paru. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa omega-3 berpotensi memberikan efek protektif melalui penghambatan inflamasi, penurunan mediator profibrotik, serta modulasi *gut-lung axis*. Kadar omega-3 yang lebih tinggi dikaitkan dengan fungsi paru yang lebih baik, progresi penyakit yang lebih lambat, dan perbaikan luaran klinis pada ILD. Namun, bukti yang tersedia masih didominasi oleh penelitian eksperimental dan observasional dengan hasil yang belum konsisten, sehingga hubungan kausal, dosis optimal, serta efektivitas klinis suplementasi omega-3 belum dapat dipastikan. Saat ini, omega-3 menunjukkan potensi sebagai terapi pendukung dalam fibrosis paru tetapi efektivitas klinisnya pada pasien ILD masih memerlukan konfirmasi melalui uji klinis terkontrol yang lebih besar.^{1,5,8,9}

Referensi

- Kim JS, Ma SF, Ma JZ, Huang Y, Bonham CA, Oldham JM, et al. Associations of plasma omega-3 fatty acids with progression and survival in pulmonary fibrosis. *CHEST*. 2024;165:621–31.
- Bindu S, Yasmin H, Barman U, Pandit S, Masmoudi K, Kishore U. Immunobiology of pulmonary fibrosis. *Front Immunol*. 2025;16:1708716.
- Wang J, Li K, Hao D, Li X, Zhu Y, Yu H, et al. Pulmonary fibrosis: Pathogenesis and therapeutic strategies. *MedComm*. 2024;5:e744.
- Wilson MS, Wynn TA. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal Immunol*. 2009;2:103–21.
- Yaeger MJ, Leuenberger L, Shaikh SR, Gowdy KM. Omega-3 fatty acids and chronic lung diseases: a narrative review of impacts from womb to tomb. *J Nutr*. 2025;155:453–64.
- Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic pulmonary fibrosis: An Update on pathogenesis. *Front Pharmacol*. 2022;12:797292.
- Jiang M, Bu W, Wang X, Ruan J, Shi W, Yu S, et al. Pulmonary fibrosis: From mechanisms to therapies. *J Transl Med*. 2025;23:515.
- Patchen BK, Balte P, Bartz TM, Barr RG, Fornage M, Graff M, et al. Investigating associations of omega-3 fatty acids, lung function decline, and airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208:846–57.
- Liu J, Hong W, Sun Z, Zhang S, Xue C, Dong N. The gut-lung axis: effects and mechanisms of gut microbiota on pulmonary diseases. *Front Immunol*. 2025;16:1693964.
- Zhang Y, Gan Y, Zhang H. Retraction note: Dietary intake and incidence risk of idiopathic pulmonary fibrosis: a Mendelian randomization study. *BMC Pulm Med*. 2024;24:131.