

**HUBUNGAN KADAR ADIPONEKTIN SERUM DENGAN FAAL PARU DAN
KEMAMPUAN EXERCISE PADA PENDERITA PENYAKIT PARU
OBSTRUKSI KRONIK (PPOK)**

**THE RELATIONSHIP OF SERUM ADIPONECTIN LEVELS WITH
PULMONARY FUNCTION AND EXERCISE ABILITY IN PATIENTS WITH
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)**



**SYAHRIANTI SAREA
P062211033**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**HUBUNGAN KADAR ADIPONEKTIN SERUM DENGAN FAAL PARU
DAN KEMAMPUAN EXERCISE PADA PENDERITA PENYAKIT PARU
OBSTRUKSI KRONIK (PPOK)**

**THE RELATIONSHIP OF SERUM ADIPONECTIN LEVELS WITH
PULMONARY FUNCTION AND EXERCISE ABILITY IN PATIENTS
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)**

**SYAHRIANTI SAREA
P062211033**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**HUBUNGAN KADAR ADIPONEKTIN SERUM DENGAN FAAL PARU DAN
KEMAMPUAN EXERCISE PADA PENDERITA PENYAKIT PARU
OBSTRUksi KRONIK (PPOK)**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik Konsentrasi Fisiologi

Disusun dan Diajukan oleh

SYAHRIANTI SAREA

P062211033

Kepada

**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA UNIVERSITAS
HASANUDDIN MAKASSAR
2024**

TESIS
**HUBUNGAN KADAR ADIPONEKTIN SERUM DENGAN FAAL PARU
DAN KEMAMPUAN EXERCISE PADA PENDERITA PENYAKIT PARU
OBSTRUksi KRONIK (PPOK)**

SYAHRIANTI SAREA
Nomor Pokok : P062211033

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada Tanggal Dua Puluh Empat
Bulan Juli Tahun Dua Ribu Dua Puluh Empat dan dinyatakan telah memenuhi syarat
kelulusan

Pada
Program Studi Ilmu Biomedik
Departemen Fisiologi
Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin
Makassar

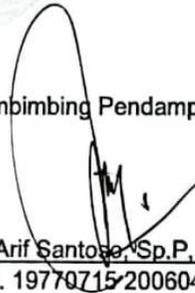
Mengesahkan :

Pembimbing Utama



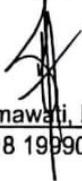
Dr. dr. Irfan Idris, M.kes
NIP. 19671103 199802 1 001

Pembimbing Pendamping



dr. Arif Santoso, Sp.P, P.hD, FAPSR
NIP. 19770715 200604 1 012

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik



Prof. dr. Rahmawati, Ph.D, Sp.PD-KHOM, FINASM
NIP. 19680218 199903 2 002



**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Hubungan Kadar Adiponektin Serum Dengan Faal Paru Dan Kemampuan Exercise Pada Penderita Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK)" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes sebagai Pembimbing Utama dan dr. Aarif Santoso, Sp.P.,Ph.D., FAPSR sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini telah dipublikasikan di Jurnal (Community Practitioner, Volume 21, Halaman 92-96, DOI: 10.5281/zenodo.10669238) sebagai artikel dengan judul Correlation Between Serum Adiponectin Levels and Lung Function In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku..

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin

Makassar, 12 Agustus 2024



Syahrianti Sarea

NIM : P062211033

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim, Assalamualaikum wr.wb

Puji syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah Subhanahu wa Ta'ala dengan segala limpahan Rahmat dan Karunia-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan tesis yang berjudul "**Hubungan Kadar Adiponektin Serum Dengan Faal Paru Dan Kemampuan Exercise Pada Penderita Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK)**". Shalawat dan salam juga penulis haturkan kepada baginda Rasulullah Shallallahu 'Alaihi wa Sallam, keluarga dan para sahabatnya.

Tesis ini diajukan dalam rangka menyelesaikan studi strata dua untuk mencapai gelar magister pada program studi Ilmu Biomedik Konsentrasi Fisiologi, Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis ingin menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang turut memberikan dukungan dan doa selama proses penyusunan sehingga tesis ini dapat terselesaikan dengan baik, kepada:

1. Alm. kedua orang tua, Bapak **H. Sarea, S.Pd., M. Pd** dan Ibu **Hj. Saripa, S.Pd** serta kakak-kakak tercinta yang selalu memberikan motivasi, dukungan, doa, pengertian, dan kasih sayang dalam setiap proses penyusunan tesis ini, Semoga beliau selalu diberi kesehatan dan lindungan Allah Ta'ala.
2. Alm. **Prof. Dr.dr. Andi Wardihan Sinrang., MS**, selaku pembimbing utama yang telah memberikan kontribusi besar dari awal penulisan tesis ini hingga penelitian berlangsung beliau memberikan bimbingan, arahan dan bantuan kepada penulis serta memberikan masukan dan solusi dalam setiap permasalahan-permasalahan dalam proses penulisan tesis ini.
3. Bapak **Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes** selaku pembimbing utama selanjutnya yang telah memberikan kontribusi besar dalam meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan bimbingan, arahan dan bantuan kepada penulis dalam proses penulisan tesis ini sampai akhir.
4. Bapak **dr. Arif Santoso, Sp.P ., Ph.D., FAPSR** selaku pembimbing pendamping yang juga telah memberikan kontribusi besar dalam meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam membimbing dan membantu penulis serta memberikan masukan dan solusi dalam setiap permasalahan-permasalahan dalam proses penulisan tesis ini sampai akhir.
5. Bapak **dr. M. Aryadi Arsyad, M.BiomedSc., Ph.D**, Bapak **dr. Aminuddin, M.Nut.Diet, Ph.D, Sp.Gk** dan Ibu **Dr. dr. Irawati Djaharuddin., Sp.P (K)** selaku penguji tesis yang telah bersedia meluangkan waktu dan memberikan masukan, kritik dan saran dalam penyusunan dan penyelesaian tesis ini.
6. Ibu **Prof. dr.Rahmawati Minhajat, Ph.D., Sp.PD-KHOM.,FINASIM.** selaku ketua program studi Ilmu Biomedik Pascasarjana Universitas Hasanuddin dan juga selaku penasehat akademik yang telah banyak membantu penulis selama perkuliahan.
7. Bapak/Ibu Dosen Pascasarjana beserta Staf Sekolah Pascasarjana atas bantuan, pelayanan, dan ilmu yang telah diberikan selama penulis menempuh Pendidikan di Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

8. Teman-teman seperjuangan Biomedik konsentrasi Fisiologi 2021 (1) yang telah memberikan semangat, dukungan dan masukan selama menempuh pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
9. Semua pihak yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penyelesaian tesis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, semoga Allah membalasnya.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa dalam penulisan tesis ini masih banyak kekurangan, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan tesis dimasa mendatang. Semoga tesis ini dapat bermanfaat bukan hanya untuk penulis tetapi juga bagi para pembaca.

Makassar, Agustus 2024

Syahrianti Sarea

ABSTRAK

SYAHRIANTI. Hubungan Kadar Adiponektin Serum dengan Faal Paru dan Kemampuan Exercise pada Penderita Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK). (dibimbing oleh Irfan Idris dan Arif Santoso.)

Adanya interaksi potensial antara jaringan adiposa abnormal dan fungsi paru memberikan pandangan baru terhadap patogenesis PPOK. Adiponektin (APN) dapat digunakan sebagai biomarker untuk tingkat keparahan dan perkembangan penyakit pada pasien PPOK. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan kadar adiponektin serum dengan faal paru dan kemampuan *exercise* pada pasien PPOK. Penelitian ini menggunakan metode cross-sectional. Dengan teknik pengambilan sampel purposive sampling dengan beberapa kriteria, terdiri atas 48 subjek. Data di peroleh dengan pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kadar serum adiponektin dan dilakukan pemeriksaan fungsi paru menggunakan spirometri serta melakukan six minutes walking test (6MWT) untuk mengukur kapasitas latihan pada penderita PPOK. Dalam penelitian ini, terdapat 14 subjek yang memiliki fungsi paru derajat ringan-sedang (VEP1 >80%-50%) dan masing-masing 17 subjek memiliki fungsi paru derajat berat (VEP1 50%-30%) dan sangat berat (VEP1 <30%), sementara untuk latihan 6MWT terdapat 37 subjek yang mampu melakukan latihan dengan baik dan 11 subjek mendapatkan hasil yang kurang. Uji Kruskal Wallis digunakan untuk menguji hubungan kadar adiponektin dengan fungsi paru, diperoleh nilai $p=0,009<0,05$; Uji Fisher Exact Test digunakan untuk menguji hubungan kadar adiponektin dengan kemampuan 6MWT, diperoleh nilai $p=0,327>0,05$. Hasil penelitian menunjukkan semakin tinggi kadar adiponektin serum maka semakin berat derajat fungsi paru pada pasien PPOK. Hal ini membuktikan adanya hubungan antara kadar adiponektin serum dengan fungsi paru, namun tidak antara kadar adiponektin dengan kemampuan 6MWT.

Kata Kunci : PPOK, adiponektin, fungsi paru, 6MWT.

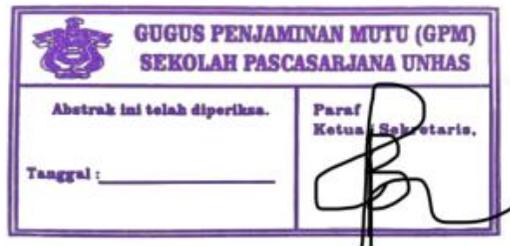
 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua Sekretaris.
Tanggal : _____	

ABSTRACT

SYAHRIANTI. The Relationship of Serum Adiponectin Levels with Pulmonary Function and Exercise Ability in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). (Supervised by Irfan Idris and Arif Santoso).

The potential interaction between abnormal adipose tissue and lung function provides new insights into the pathogenesis of COPD. Adiponectin (APN) can be used as a biomarker for disease severity and progression in COPD patients. This study aims to evaluate the relationship between serum adiponectin levels and lung function and exercise ability in COPD patients. This study used a cross-sectional method. Purposive sampling technique with several criteria, consisting of 48 subjects. Data was obtained by taking a blood sample for serum adiponectin levels and pulmonary function examination using spirometry and doing a six-minute walking test (6MWT) to measure exercise capacity in COPD patients. In this study, there were 14 subjects who had mild-moderate lung function ($FEV_1 >80\%-50\%$) and 17 subjects each had severe lung function ($FEV_1 50\%-30\%$) and very severe ($FEV_1 <30\%$), while for 6MWT ability, there were 37 subjects who were able to do the exercise well and 11 subjects had poor results. The Kruskal-Wallis test was used to analyze the relationship between adiponectin levels and lung function, with $p = 0.009 < 0.05$; the Fisher Exact Test was used to analyze the relationship between adiponectin levels and 6MWT ability, with $p = 0.327 > 0.05$. The results of this study showed that the increase in serum adiponectin levels, the more severe the lung function degree in COPD patients. This indicates a relationship between serum adiponectin levels and lung function, but not between adiponectin levels and 6MWT ability.

Keywords: COPD, adiponectin, lung function, 6MWT.



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tinjauan Umum Tentang Faal Paru	4
2.2 Tinjauan Umum Tentang PPOK	9
2.3 Tinjauan Umum Tentang Kemampuan Exercise Pada PPOK	12
2.4 Tinjauan Umum Tentang Adiponectin.....	14
2.5 Kerangka Teori.....	16
2.6 Kerangka Konsep.....	17
2.7 Defenisi Operasional	18
2.8 Hipotesis	19
BAB III METODE PENELITIAN	20
3.1 Rancangan Penelitian	20
3.2 Tempat Dan Waktu Penelitian	20
3.3 Populasi Dan Teknik Sampel	20
3.4 Teknik sampling dan besar sampling	20
3.5 Instrument Pengumpulan Data	20
3.6 Prosedur Penelitian Dan Pengumpulan Data	21
3.7 Analisis Data	24

3.8 Etika Penelitian	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHSAN	26
4.1 Hasil Penelitian	26
4.2 Pembahasan	31
4.3 Keterbatasan Penelitian	36
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	37
5.1 Kesimpulan	37
5.2 Saran	37
DAFTAR PUSTAKA	38
LAMPIRAN	43

DAFTAR TABEL

Table 2.1 Klasifikasi PPOK Derajat Obstruksi GOLD	9
Table 2.2 Defenisi Operasional	18
Tabel 4.1 Karakteristik Responden	26
Tabel 4.2 kadar adiponektin, fungsi paru dan kemampuan exercise	27
Tabel 4.3 Hubungan kadar adiponectin serum dengan fungsi faal paru pada pasien PPOK di Balai Besar Kesehatan Paru Makassar.....	28
Tabel 4.4 Hubungan kadar adiponectin serum dengan kemampuan exercise pada pasien PPOK di Balai Besar Kesehatan Paru Makassar	29
Tabel 4.5 Hubungan indeks massa tubuh (IMT) dengan kadar adiponektin serum pada pasien PPOK di Balai Besar Kesehatan Paru Makassar	30

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kerangka Teori	16
Gambar 2.2 Kerangka Konsep	17
Grafik 4.1 scatter plot	29
Grafik 4.2 scatter plot	31

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) adalah *non communicable disease* yang mempengaruhi sekitar 300 juta orang, atau 4% dari populasi dunia. (GOLD, 2023). Berdasarkan data WHO mengenai situasi penyakit tidak menular secara global pada tahun 2022, PPOK menempati urutan ketiga penyakit tidak menular dengan angka kematian yang tinggi di dunia (4,1 juta kematian) setelah penyakit kardiovaskular dan kanker paru.

National Institute for Health Research (NIHR) melaporkan tingginya prevalensi PPOK di wilayah Pasifik Barat dan Asia Tenggara sebesar 137.0 juta dan 109.3 juta. *Global Health Epidemiology Research Group* (GHERG) memperkirakan peningkatan kasus PPOK di Cina dari tahun 1990 sampai 2010 sebesar 31 juta menjadi 52 juta. Sementara peningkatan kasus PPOK di India sebesar 28 juta pada tahun 1990 dan 55 juta pada tahun 2016. Di Indonesia kejadian PPOK juga semakin meningkat, pada tahun 2018 prevalensi PPOK di Indonesia sebanyak 3,7% dan lebih sering terjadi pada jenis kelamin laki-laki (Riset Kesehatan Dasar, 2018). Pada tahun 2019, PPOK masuk dalam 10 kasus tertinggi di BBKPM dengan 859 kasus (BBKPM, 2020).

PPOK didefinisikan sebagai penyakit paru kronik yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara sehingga menyebabkan disfungsi paru seseorang. Penurunan fungsi paru disebabkan oleh peradangan kronik pada saluran napas proksimal dan perifer serta pembuluh darah paru yang menyebabkan penderita mengalami peningkatan frekuensi napas akibat menurunnya fungsi ventilasi pada paru. (Black, M. J. & Hawks, 2014).

Berdasarkan pedoman GOLD (2022), manifestasi klinis pasien dan tingkat keparahan diukur berdasarkan pemeriksaan spirometri. Pemeriksaan spirometri merupakan pengukuran fungsi paru yang paling sering digunakan karena memiliki prosedur yang sederhana dan cepat (Harpreet R, Michael W, 2011). Persentase volume ekspirasi paksa dalam 1 detik (VEP1) adalah salah satu penanda keparahan dan perkembangan penyakit PPOK yang tersedia saat ini dan dilakukan pengukuran menggunakan spirometri (GOLD guideline, 2023). Selain itu berdasarkan *American thoracic society* (ATS) merekomendasikan *Six Minutes Walking Test* (6MWT) untuk mengukur kapasitas fungsi paru orang dewasa dengan PPOK (ATS, 2002).

Gangguan komposisi dan Indeks Massa Tubuh (IMT) sering terjadi pada pasien PPOK. Obesitas (yaitu IMT > 30 kg/m²) telah dilaporkan pada 18–54% pasien PPOK, terutama pada pasien dengan penyakit ringan, sedangkan cachexia (IMT < 21 kg/ m²) terjadi pada sekitar 20-40% pasien, terutama pada pasien dengan keterbatasan aliran udara yang parah. Kedua kondisi tersebut secara signifikan dapat berdampak pada patogenesis dan riwayat alami PPOK. Di satu sisi, peradangan sistemik yang persisten nampaknya lazim terjadi pada pasien obesitas dengan PPOK, namun disisi lain diketahui bahwa IMT rendah dikaitkan

dengan peningkatan risiko kematian dan penurunan fungsi paru-paru yang lebih cepat, sehingga hubungan antara adipositas/cachexia, adipokin, dan PPOK sangatlah kompleks dan masih belum dipahami dengan baik. (Agusti et al., 2013)

Interaksi potensial antara jaringan adiposa abnormal dan fungsi paru-paru dapat dikaitkan dengan peradangan sistemik, sehingga memberikan pandangan baru terhadap patogenesis keterlibatan sistemik PPOK. Penelitian yang dilakukan oleh Jaswal (2018) menunjukkan bahwa adiponektin (APN) sebagai biomarker dalam menilai tingkat keparahan dan perkembangan penyakit PPOK. Penelitian oleh Jaswal (2018) menunjukkan bahwa APN berhubungan dengan proses inflamasi PPOK seperti yang ditunjukkan oleh hubungan terbalik yang signifikan dengan FEV1% dan korelasi positif dengan penanda inflamasi seperti IL-8 (Jaswal et al., 2018).

Adiponektin (APN) adalah modulator penting dari proses inflamasi dan memiliki peran potensial sebagai biomarker dalam perkembangan PPOK. Peningkatan kadar serum dan ekspresi reseptor adiponektin yang berlebihan telah diidentifikasi pada parenkim paru penderita PPOK (Gayed & Raafat, 2018). Adiponektin adalah protein hormon yang disintesis dan disekresikan oleh jaringan adiposa. APN juga memainkan peran potensial dalam mengatur respon inflamasi melalui autokrin atau parakrin (Xie et al., 2010). Kadar adiponektin plasma berhubungan erat dengan kadar TNF- α plasma pada pasien PPOK. Dalam hal ini, kadar adiponektin plasma yang tinggi dapat memainkan peran penting dalam pengaturan balik sitokin proinflamasi yang disertai dengan peradangan sistemik (Yoshikawa & Kanazawa, 2012). Selain itu, kadar adiponektin yang bersirkulasi dikaitkan dengan kadar C-reactive protein (CRP), kadar interleukin-8 (IL-8) dan interleukin-6 (IL-6) pada pasien PPOK. Hasil penelitian ini menunjukkan peningkatan adiponektin dapat berperan dalam peradangan sistemik pada PPOK (Lin et al., 2020).

Berdasarkan uraian tersebut peneliti tertarik untuk melaksanakan penelitian terkait hubungan kadar adiponektin serum dengan faal paru dan kemampuan *exercise* pada pasien PPOK.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana hubungan kadar adiponektin serum dengan faal paru dan kemampuan *exercise* 6MWT pada pasien PPOK.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan kadar adiponektin serum dengan faal paru dan kemampuan *exercise* 6MWT pada pasien PPOK.

1.3.2 Tujuan khusus

Tujuan khusus pada penelitian ini meliputi:

1. Mengukur kadar serum adiponektin pada pasien PPOK
2. Mengukur fungsi paru pada pasien PPOK
3. Mengukur kemampuan pasien dalam melakukan 6MWT
4. Menganalisis hubungan kadar serum adiponektin dengan faal paru berdasarkan nilai VEP1 pada pasien PPOK
5. Menganalisis hubungan kadar serum adiponektin dengan kemampuan *exercise* 6MWT pada pasien PPOK.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi peneliti

Menambah wawasan dalam penanganan pasien PPOK dan menjadi dasar untuk penelitian lainnya yang berhubungan dengan Penanganan PPOK dan kadar adiponectin.

1.4.2 Manfaat institusi

Memberikan gambaran bagaimana pelayanan dan penanganan pada pasien PPOK.

1.4.3 Bagi manajemen BBKPM

Untuk menyusun kebijakan dalam manajemen penanganan PPOK dan sebagai sumber data dan informasi dalam upaya perbaikan mutu pelayanan dan sebagai data dasar untuk penelitian untuk mewujudkan pelayanan paripurna.

1.4.4 Bagi subjek penelitian

Memperoleh pemahaman terkait penanganan penyakit PPOK sehingga meningkatkan semangat pasien untuk menjalani pengobatan hingga sembuh.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Umum tentang Faal Paru

2.1.1 Anatomi sistem pernapasan

Organ yang termasuk dalam sistem pernapasan adalah traktus respiratorius dan alveolus. Traktus respiratorius merupakan pipa atau saluran yang berfungsi sebagai tempat aliran udara antara atmosfer dan paru. Alveolus merupakan lokasi terjadinya pertukaran udara antara paru dengan pembuluh darah kapiler. Adapun struktur organ yang terlibat dalam terjadinya PPOK (K.L. Moore, 2010) antara lain:

1. Bronkus
Bronkus terdiri atas bronkus kanan dan kiri yang masing-masing bertujuan untuk mengalirkan udara ke paru kanan dan kiri. (Moore K et al., 2017)
Bronkus kanan berukuran lebih lebar, pendek, dan lebih vertikal dibanding bronkus kiri dan memiliki panjang 2,5 cm. Bronkus memasuki paru melalui hilus dan bercabang menjadi lebih kecil disebut bronkus lobaris (Wibowo & Paryana, 2009).
2. Bronkiolus
Bronkiolus merupakan cabang bronkus yang lebih kecil yang terdiri atas bronkiolus non respiratorius dan Bronkiolus Respiratorius. (Moore K et al., 2017)
3. Alveolus
Alveolus adalah kumpulan kantong yang mirip anggur berdinding tipis yang merupakan tempat terjadinya pertukaran karbon dioksida dan oksigen. (Moore K et al., 2017)
4. Paru
Paru terletak di samping kanan dan kiri mediastinum. Kedua paru terdiri atas beberapa lobus dan satu bronkus. Paru berbentuk kerucut dan ditutupi oleh pleura visceralis. Setiap paru dipisahkan dari dinding toraks dan struktur lain di sekitarnya oleh suatu kantong tertutup berdinding rangkap, yaitu kantong pleura. (Wibowo & Paryana, 2009).

2.1.2 Fisiologi sistem pernapasan

Fungsi utama respirasi yaitu untuk mendapatkan oksigen yang digunakan oleh sel tubuh dan mengeluarkan karbon dioksida (Hall, 2020). Udara yang dihirup, masuk ke paru-paru melalui traktus respiratorius hingga ke alveolus yang merupakan kantong udara, tempat pertukaran oksigen dan karbon dioksida. (Yunus, 2007).

Menurut Guyton (2020) terdapat empat mekanisme dasar dalam proses pernafasan, yaitu :

1. Ventilasi, yaitu proses masuk dan keluarnya udara antara alveoli dan atmosfer.
2. Difusi, yaitu proses pertukaran oksigen di alveolus dan karbon dioksida dalam darah.
3. Transport, yaitu penyaluran oksigen dan karbon dioksida dalam darah dan cairan tubuh dari dan ke dalam sel.
4. Pengaturan ventilasi pada sistem pernapasan.

Aliran udara pada saluran pernapasan bergerak mengikuti penurunan gradien tekanan. Pada saat inspirasi (menarik napas) tekanan intraalveolus harus lebih kecil dari pada tekanan atmosfer agar udara mengalir masuk kedalam paru-paru. Sebaliknya, tekanan intraalveolar harus lebih besar daripada tekanan atmosfer agar udara mengalir keluar paru sewaktu ekspirasi (menghembuskan napas). (Algasaff, 2015) Inspirasi merupakan proses aktif kontraksi otot-otot. Sedangkan ekspirasi merupakan gerakan pasif akibat elastisitas dinding dada dan paru-paru. (Miller et al, 2011). Selanjutnya adalah difusi, proses pertukaran oksigen dan karbon dioksida yang terjadi di antara alveolus dan kapiler pembuluh darah paru yang dipengaruhi oleh faktor membran, faktor darah dan faktor sirkulasi. (Hall, 2020)

2.1.3 Volume dan kapasitas paru

Volume dan kapasitas paru berkaitan dengan pengembangan dan pengempisan paru yang terjadi saat proses bernapas. Volume dan kapasitas paru yang dapat diukur (L. Sherwood, 2014) :

1. Volume tidal (VT) merupakan volume udara selama satu kali bernapas baik masuk ataupun keluar dengan rata-rata 500 ml pada saat istirahat.
2. Volume cadangan inspirasi (VCI) merupakan volume udara tambahan yang secara maksimal dihirup di atas VT dengan menggunakan kontraksi maksimal diafragma, otot interkostalis eksternal, dan otot inspirasi tambahan. Nilai rata-ratanya adalah 3000 mL.
3. Kapasitas inspirasi; volume udara maksimal yang dapat dihirup pada akhir ekspirasi tenang normal ($KI = VCI + VT$). Nilai rata-ratanya adalah 3500 mL.
4. Volume cadangan ekspirasi (VCE) merupakan volume udara tambahan yang dikeluarkan secara aktif dengan kontraksi otot-otot ekspirasi secara maksimal melebihi udara yang secara normal dihembuskan secara pasif pada akhir VT. Adapun Nilai rata-ratanya adalah 1000 mL.
5. Volume residu (VR) merupakan volume udara yang tertinggal di paru setelah ekspirasi maksimal. Volume udara didapatkan dengan teknik pengenceran gas yang melibatkan gas penjejak yang tak berbahaya misalnya helium, tidak dengan Spirometri. Nilai rata-rata volume residu adalah 1200 mL.

6. Kapasitas residu fungsional (KRF); volume udara di paru pada akhir ekspirasi pasif normal ($KRF = VCE + VR$). Nilai rata-ratanya adalah 2200 mL.
7. Kapasitas vital; volume udara maksimal yang dapat dikeluarkan selama satu kali bernapas setelah inspirasi maksimal ($KV = VCI + VT + VCE$). Nilai rata-rata adalah 4500 mL.
8. Kapasitas total paru (KPT); volume udara maksimal yang dapat ditampung paru ($KPT = KV + VR$). Nilai rata-ratanya adalah 5700 mL.
9. Volume ekspirasi paksa dalam satu detik (VEP1); volume udara yang dapat dihembuskan selama detik pertama ekspirasi dalam suatu penentuan KV. Nilai VEP1 berkisar 80% dari KV. Dalam keadaan normal 80% udara yang dapat dihembuskan secara paksa dari paru yang telah mengembang maksimal dapat dihembuskan dalam satu detik.

2.2 Tinjauan Umum tentang PPOK

2.2.1 Definisi PPOK

PPOK merupakan penyakit kronik pada paru yang menyebabkan gangguan aliran udara pada paru. Pada PPOK terjadi gangguan perfusi dan ventilasi akibat penurunan elastisitas (*elastic recoil*) yaitu kemampuan mengempiskan paru dan menghembuskan napas secara pasif saat bernapas tenang (Black, M. J. & Hawks, 2014).

2.2.2 Epidemiologi PPOK

Prevalens PPOK diperkirakan sebanyak 1% dan semakin meningkat pada usia di atas 40 tahun, mencapai hingga lebih dari 10% pada papulasi umum. (Papi A, Luppi F, Franco F, 2006). Di Indonesia diperkirakan terdapat 4,8 juta penderita PPOK dan angka ini dapat terus meningkat seiring dengan bertambahnya jumlah perokok di Indonesia. (Rasyid L, Fachri M, 2014).

2.2.3 Faktor Risiko PPOK

Berdasarkan Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2020) terdapat beberapa faktor risiko pada PPOK yaitu:

1. Asap tembakau/ rokok
Asap rokok merupakan penyebab tertinggi gangguan fungsi paru dan gejala respirasi lainnya. Risiko terjadinya PPOK pada perokok tergantung dari jumlah rokok yang dihisap perhari, usia mulai merokok, dan lamanya merokok. Perokok pasif dapat juga berkembang menjadi PPOK, karena peningkatan jumlah inhalasi partikel dan gas.
2. Polusi di dalam ruangan
Polusi dalam ruangan menjadi faktor utama di negara-negara berkembang dan miskin. Asap kompor dan pemanas ruangan

dengan ventilasi yang kurang baik merupakan faktor risiko terpenting polusi di dalam ruangan timbulnya PPOK.

3. Polusi di luar ruangan
Polusi yang terdapat di luar ruangan memiliki kontribusi terhadap beban paru dari partikel yang dihirup, sehingga cukup berperan dalam mengembangkan PPOK meskipun efek yang ditimbulkan kecil.
4. Paparan di lingkungan kerja
Paparan lingkungan kerja umumnya kurang di perhitungkan, diantaranya termasuk debu organik, anorganik, bahan kimia serta asap.
5. Genetik
Faktor genetik mempengaruhi setiap individu dalam perkembangan PPOK. Proses inflamasi paru termasuk pada PPOK dapat disebabkan oleh defisiensi alpha 1 antitripsin yang merupakan protein yang berperan sebagai penetral enzim proteolitik.
6. Umur dan jenis kelamin
Salah satu faktor risiko terjadinya PPOK yakni usia lanjut. Selain itu, Laki-laki lebih beresiko mengalami PPOK dengan riwayat polusi asap rokok.
7. Status sosial ekonomi
Faktor risiko yang berhubungan dengan sosial ekonomi dikaitkan dengan pemenuhan nutrisi terutama pada bayi baru lahir. Adanya gangguan pada pertumbuhan dan perkembangan pada organ paru akibat malnutrisi mengakibatkan rentannya kejadian PPOK di kemudian hari.
8. Infeksi saluran napas bawah berulang
Infeksi virus dan bakteri memiliki kontribusi dalam patogenesis PPOK. Terjadinya eksaserbasi pada PPOK disebabkan oleh kolonisasi bakteri pada saluran napas. Anak yang mengalami infeksi saluran napas berat memiliki risiko tinggi terjadinya gangguan fungsi paru saat dewasa. Infeksi berulang yang terjadi saat usia muda menjadi penyebab timbulnya hiperresponsif saluran napas yang merupakan faktor risiko kejadian PPOK. Adanya riwayat infeksi tuberkulosis juga dapat menyebabkan obstruksi jalan napas pada usia lebih dari 40 tahun.

2.2.4 Patofisiologi PPOK

Mekanisme dasar terjadinya PPOK mencakup peradangan dan penyempitan saluran napas perifer yang menyebabkan penurunan VEP1 serta gangguan transfer gas akibat kerusakan parenkim paru seperti yang terjadi pada emfisema. Keterbatasan aliran udara (*air trapping*) mengakibatkan hiperinflasi yang dapat mengurangi kapasitas inspirasi terutama saat latihan. Obstruksi saluran napas perifer juga

menghasilkan ketidakseimbangan ventilasi-perfusi sehingga menyebabkan kelainan hipoksia dan hiperkapnia.

Gejala batuk kronik yang dialami pada penderita bronkitis kronik tidak di kaitkan dengan keterbatasan aliran udara. Respon terhadap paparan asap rokok atau agen berbahaya lainnya secara terus menerus memicu beberapa mediator dan protease merangsang hiperekresi lendir melalui aktivasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR).

Hipertensi pulmonal sering terjadi pada pasien PPOK akibat perubahan struktural pada kapiler paru. Perubahan struktural yang terjadi akibat hipoksia kapiler pada paru meliputi hiperplasia intimal dan kemudian hipertropi otot polos/hiperplasia. Hipertensi pulmonal yang bersifat progresif dapat mengakibatkan hipertrofi ventrikel kanan dan akhirnya gagal jantung kanan.

PPOK dengan derajat berat menimbulkan dampak secara sistemik, salah satunya adalah kakeksia yang terjadi karena berkurangnya massa otot rangka. Selain itu peningkatan proses osteoporosis, depresi dan anemia kronik juga dapat dialami oleh pasien PPOK. Peningkatan konsentrasi mediator inflamasi, termasuk TNF- α , IL-6, dan radikal bebas oksigen dengan keturunannya, dapat mengakibatkan beberapa efek sistemik. Peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler, berkorelasi dengan peningkatan protein C-reaktif.

Eksaserbasi merupakan implikasi lebih lanjut dari respon inflamasi dalam saluran napas pasien PPOK, dapat dipicu oleh infeksi bakteri atau virus atau oleh polusi lingkungan. Selama eksaserbasi terlihat peningkatan hiperinflasi dan terperangkapnya udara, dengan aliran ekspirasi berkurang, sehingga terjadi sesak napas yang meningkat. Terdapat juga memburuknya abnormalitas VA/Q yang mengakibatkan hipoksemia berat.

2.2.5 Klasifikasi PPOK

1. **Klasifikasi PPOK Stabil Derajat Obstruksi GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease)**
Terdapat ketidaksesuaian antara nilai VEP1 dan gejala pasien, karena itu beberapa kondisi tertentu pasien perlu di perhatikan. Adapun Klasifikasi PPOK dibagi menjadi GOLD 1, 2, 3 dan 4 berdasarkan hasil pengukuran VEP1 dan KVP (Kapasitas Vital Paksa) dengan spirometri setelah pemberian bronkodilator. (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017; Amin M, et al, 2016).

Tabel 2.1 Klasifikasi PPOK Derajat Obstruksi GOLD

Pada pasien dengan FEV1/FVC<0.70		
	Tahap	Keterangan
GOLD 1	Ringan	FEV1≥80% predicted
GOLD 2	Sedang	50%≤FEV1≤80% predicted
GOLD 3	Berat	30%≤FEV1≤50% predicted
GOLD 4	Sangat berat	FEV1≤30% predicted

2. Klasifikasi Derajat PPOK Berdasarkan Gejala Klinis/ Tipe PPOK
Adapun Klasifikasi pasien PPOK berdasarkan gejala:
 - 1) Kelompok A – Risiko rendah,
Pada kelompok ini terdapat sedikit gejala Pasien dengan klasifikasi GOLD 1 atau 2, pasien juga mengalami eksaserbasi paling banyak 1 kali dalam setahun dan tidak pernah mengalami perawatan rumah sakit akibat eksaserbasi, serta hasil penilaian *COPD Assessment Test* (CAT) score < 10 atau *Modified British Medical Research Council* (mMRC) grade 0-1
 - 2) Kelompok B-Risiko rendah, banyak gejala Pasien dengan klasifikasi GOLD 1 atau 2 mengalami eksaserbasi paling banyak 1 kali dalam setahun dan tidak pernah mengalami perawatan rumah sakit akibat eksaserbasi, serta hasil penilaian CAT score >10 atau mMRC grade >2.
 - 3) Kelompok E- Risiko tinggi, mengalami eksaserbasi sebanyak > 2 kali pertahun atau > 1kali mengalami perawatan rumah sakit akibat eksaserbasi, tanpa mempertimbangkan hasil CAT score atau mMRC.

2.2.6 Diagnosis PPOK

1. Tanda dan gejala PPOK
Berdasarkan Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) tanda dan gejala dari PPOK adalah :
 - 1) Dispnea
 - 2) Produksi sputum berlebih
 - 3) Batuk kronis
 - 4) Wheezing dan sesak di dada (GOLD, 2020)
 Sementara American Lung Association menyebutkan tanda dan gejala dari PPOK antara lain :
 - 1) Batuk Kronis
 - 2) Dispnea
 - 3) Sering mengalami infeksi saluran pernafasan
 - 4) Sianosis pada bibir dan kuku
 - 5) Fatigue
 - 6) Produksi sputum berlebih
 - 7) Suara nafas Wheezing (American Lung Association, 2021)

2. Pemeriksaan fisik pada PPOK

1) Inspeksi

- a) Penderita PPOK tampak bernapas dengan mulut mencucu (pursed-lips breathing) sebagai mekanisme untuk mengurangi gejala akibat hambatan aliran udara.
- b) Memiliki bentuk dada barrel chest disertai pelebaran sela iga
- c) Menggunakan otot-otot pernapasan tambahan saat bernapas normal
- d) Peningkatan tekanan vena jugularis pada pasien PPOK dengan komplikasi gagal jantung.

2) Palpasi

Hasil palpasi menunjukkan taktil fremitus melemah dan sela iga melebar pada pasien yang mengalami emfisema.

3) Perkusi

Hasil perkusi menunjukkan terdapat ketukan hipersonor dan batas jantung mengecil, letak diafragma rendah, hepar terdorong ke bawah pada pasien yang mengalami emfisema.

4) Auskultasi

Pada auskultasi ditemukan suara napas vesikuler normal atau melemah. Selain itu terdapat juga ronki dan wheezing pada waktu bernapas biasa atau ekspirasi paksa.

PPOK secara klinis dapat didiagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan foto thoraks. Jika dilakukan pemeriksaan spirometri maka dapat menentukan diagnosis PPOK sesuai dengan derajat penyakitnya.

3. Pemeriksaan Penunjang PPOK

1) Uji Faal Paru dengan Spirometri

Spirometri adalah tes fungsi paru yang dapat digunakan untuk mengukur presentase dan derajat obstruksi aliran udara. Pengukuran spirometri pada PPOK meliputi volume udara ketika ekspirasi dari inspirasi maksimal dan volume udara ketika ekspirasi selama satu detik pertama serta rasio dari kedua pengukuran ini (Djojodibroto, 2016).

2) X-Ray

Gambaran radiologi yang khas pada bronchitis kronik adalah adanya corakan paru yang menebal. Sementara pada emfisema tampak gambaran defisiensi arteri, terjadi overinflasi, pulmonary oligoemia dan bula. Keadaan ini lebih sering terdapat pada emfisema panlobular dan pink puffer (Danusantoso H, 2013).

3) Analisis Gas Darah Arteri

Peningkatan tekanan karbondioksida (PaCO_2) terjadi pada bronchitis. pembentukan eritropoetin yang berdampak

polisitemia di rangsang oleh terjadinya hipoksia. (Djojodibroto, 2016).

- 4) Pemeriksaan Sputum.
Pemeriksaan sputum diperlukan untuk mengetahui pencetus eksesbasi PPOK pada infeksi non spesifik. Pada pemeriksaan ini dilakukan pewarnaan gram dan kultur serta perlu dilakukan adanya resistensi antibiotic untuk memilih antibiotik yang tepat.

2.2.7 Penatalaksanaan PPOK

Penatalaksanaan pada PPOK dapat dilakukan dengan terapi farmakologis dan nonfarmakologis (Ikawati, 2016). Terapi non farmakologi antara lain pemberian edukasi penghentian merokok, melakukan aktivitas fisik, dan pemberian vaksinasi. Sedangkan terapi farmakologi pada penderita PPOK antara lain:

1. Bronkodilator
Bronkodilator merupakan terapi utama pada PPOK. Obat ini memiliki ungsi untuk melebarkan saluran nafas ketika terjadi serangan atau secara regular untuk mencegah terjadinya eksaserbasi.
2. Antibiotik
Adanya inveksi virus dan bakteri berulang dapat menyebabkan terjadinya ekserbasi akut pada PPOK. Oleh karena itu, pemberian antibiotik menjadi pilihan terapi pada penderita PPOK.
3. Terapi oksigen jangka panjang
Penggunaan oksigen di iindikasikan pada pasien dengan kegagalan respirasi kronis, untuk memperbaiki tekanan arteri pulmonal, polisitemia (hematokrit > 55%), mekanik paru, dan status mental.
4. Mukolitik
Pemberian mukolitik bersifat simptomatik yang hanya diberikan pada pasien dengan gejala batuk disertai lendir yang banyak dan kental. Contohnya: glycerylguaiacolate, acetylcysteine, ambroksol (Ikawati, 2016).
5. Anti inflamasi
Untuk penggunaan jangka panjang metilprednisolom atau prednisone pada PPOK stabil bila ujisteroid positif yang dapat diberikan dalam bentuk oral atau sistemik pada pasien yang mengalami ekserbasi (Ikawati, 2016).

2.2.8 Perubahan Fisiologi Paru pada PPOK

1. Disfungsi saluran napas kecil
Saluran napas kecil (berdiameter <2 mm) diyakini sebagai lokus awal peradangan pada PPOK. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan adanya bukti peradangan aktif saluran napas perifer pada PPOK ringan.(Hogg et al., 2004) Hipersekresi lendir sebagai

akibat dari bronkitis kronis (CB) juga dapat mengakibatkan disfungsi jalan napas perifer yang luas. Peningkatan resistensi dan penurunan konduktansi aliran udara terjadi karena efek gabungan dari penyempitan saluran napas (karena edema mukosa, sumbatan lendir, remodeling saluran napas, dan fibrosis peribronkial), berkurangnya rekoil elastis paru dan gangguan perlekatan alveolar yang menjadi predisposisi terjadinya kolaps jalan napas dinamis. (O'Donnell et al., 2016)

2. Volume Paru.

Volume residu (RV) meningkat pada PPOK yang disebabkan oleh hambatan jalan napas karena hilangnya rekoil elastis paru yang lebih cepat selama ekspirasi, serta karena ketidakstabilan dinamis saluran udara kecil akibat akumulasi cairan berlebihan pada saluran napas. Peningkatan kapasitas paru total (TLC) sering diamati pada pasien PPOK karena dikaitkan dengan hilangnya rekoil elastis paru karena emfisema difus. (Barisione et al., 2015)

Dengan meningkatnya keparahan obstruksi aliran udara, kapasitas residu fungsional (FRC) hampir selalu meningkat pada PPOK melalui mekanisme statis atau dinamis. Hiperinflasi statis terjadi sebagai akibat hilangnya rekoil elastis paru, seperti yang terjadi pada emfisema paru, sedangkan yang dinamis hiperinflasi terjadi setiap kali aliran ekspirasi berkurang sehingga volume relaksasi sistem pernapasan tidak tercapai pada akhir ekspirasi tidal. (Barisione et al., 2015)

3. Distribusi ventilasi

Pada paru normal, meskipun terdapat gradien tekanan vertikal yang besar, distribusi ventilasi pada kompartemen yang berbeda bersifat sinkron. Sementara pada PPOK ditemukan adanya distribusi ventilasi tidak merata pada tahap awal perkembangan obstruksi aliran udara. Ketidaksetaraan ventilasi dapat meningkat karena distribusi sifat elastis yang tidak merata antara daerah paru yang berdekatan. (Barisione et al., 2015) beberapa bagian paru memiliki ventilasi yang baik dan sebagian lainnya buruk, hal ini disebabkan oleh proses obstruktif yang tidak menyeluruh. (Hall, 2020)

2.3 Tinjauan Umum tentang Kemampuan Exercise pada PPOK

Toleransi fisik atau toleransi aktivitas adalah ukuran apakah seseorang memiliki cukup energi psikologis atau fisiologis untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Kemampuan seseorang melakukan aktivitas pada penyakit PPOK dapat dinilai dengan melakukan pengukuran *Six Minuts Walking Test* (6MWT). (Morales-Blanhir et al., 2011)

2.3.1 Definisi

Six Minuts Walking Test (6MWT) merupakan tes yang sederhana dan praktis, yang membutuhkan jalan sepanjang 100 kaki (30 meter)

tanpa peralatan olahraga atau latihan sebelumnya. (American Thoracic Society, 2002)

2.3.2 Tujuan

Tujuan pengukuran *Six Minuts Walking Test* (6MWT) adalah untuk menilai jarak yang dapat di tempuh pasien saat berjalan pada lintasan dengan permukaan datar dalam waktu 6 menit. Tes ini juga dapat mengevaluasi sistem organ tubuh lainnya meliputi sistem pulmoner, sistem kardiovaskuler, sirkulasi sistemik, sirkulasi perifer, darah, unit neuromuskuler dan metabolisme otot. (American Thoracic Society, 2002) Pemeriksaan ini bisa mencerminkan tingkat kapasitas fungsional yang lebih baik dari aktivitas fisik. Indikasi utama 6MWT adalah untuk mengukur respon terhadap intervensi medis pada pasien dengan penyakit jantung atau paru sedang hingga berat. Selain itu 6MWT juga telah digunakan sebagai ukuran satu kali status fungsional pasien, serta prediktor morbiditas dan mortalitas. (Polkey et al., 2013a)

2.3.3 Prosedur pelaksanaan

Berdasarkan rekomendasi ATS, prosedur 6MWT sebagai berikut(American Thoracic Society, 2002) :

1. Perlengkapan
 - 1) Stopwatch
 - 2) Marker untuk perputaran
 - 3) Kursi yang dapat dipindahkan dengan mudah sepanjang jalur berjalan
 - 4) Form test jalan 6 menit
 - 5) Pulse oximetri
 - 6) Tensi meter
 - 7) Automatic electronic Defibrillator (jika di perlukan)
2. Persiapan Pasien
 - 1) Mengenakan Pakaian yang nyaman.
 - 2) Memakai alas kaki yang nyaman.
 - 3) Menggunakan alat bantu yang biasa digunakan (tongkat, walker, dll).
 - 4) Regimen obat pasien yang biasa dikonsumsi dapat dilanjutkan.
 - 5) Pasien tidak boleh melakukan aktivitas fisik berat dalam waktu 2 jam sebelum tes.
3. Pengukuran
 - 1) Pasien tidak boleh melakukan pemanasan sebelum tes.
 - 2) Pasien harus duduk diam di kursi yang terletak di dekat posisi awal, setidaknya 10 menit sebelum tes dimulai. Selama waktu ini, ukur denyut nadi dan tekanan darah, dan pastikan pakaian dan sepatu sesuai.
 - 3) Jika menggunakan pulse oximeter, ukur dan catat saturasi oksigen dan denyut jantung sebelum tes dilakukan.

- 4) Instruksikan pasien untuk berjalan sejauh mungkin selama 6 menit mengikuti jalur yang telah dibuat. Pasien diperbolehkan untuk beristirahat dan berhenti bila di perlukan, apabila pasien sudah merasa kuat pasien dapat melanjutkan jalan.
- 5) Setelah tes selesai catat jarak yang di tempuh pasien. Ucapkan selamat kepada pasien atas usahanya yang baik.

2.4 Tinjauan Umum tentang Adiponektin

2.4.1 Definisi adiponektin

Adiponektin (APN) adalah hormon protein sekretori, disintesis oleh adipocytes dan memiliki efek anti-inflamasi, anti-obesitas dan anti-aterosklerotik yang penting (Breyer et al., 2012).

APN memberikan efek anti-inflamasi, dengan mengurangi sitokin inflamasi dan menginduksi sitokin anti-inflamasi melalui aktivasi semua reseptor. Beberapa patogenesis telah disarankan, termasuk tindakan langsung pada sel-sel inflamasi (penghambatan produksi IL-6 disertai dengan induksi sitokin anti-inflamasi IL-10 dan antagonis reseptor IL-1 (Fésüs et al., 2007), penghambatan endotel faktor nuklir kappa beta (NF-K β), Efeknya juga meluas hingga menghambat produksi sitokin pro-inflamasi TNF-a (Wolf et al., 2004).

Adiponektin juga memiliki efek endokrin (sebagai hormon sirkulasi yang bekerja pada pembuluh darah, hati, dan otot rangka) dan efek auto/parakrin (diferensiasi preadiposit menjadi adiposit). Adiponektin dan semua reseptor yang dikenal untuk adiponektin seperti AdipoR1, AdipoR2, T-cadherin dan calreticulin diekspresikan pada beberapa tipe sel di paru-paru dan APN telah diisolasi dari cairan BAL (Miller et al., 2013)

Konsentrasi APN serum yang lebih rendah dapat dikaitkan dengan penurunan fungsi paru-paru pada manusia. Oleh karena itu mungkin bahwa paru-paru adalah organ target untuk pensinyalan APN dan akibatnya, gangguan adiponektin dapat dikaitkan dengan penyakit paru-paru (Oraby et al., 2014) (Oraby et al., 2014).

2.4.2 Struktur adiponectin

Adiponektin adalah protein dengan 224 asam amino yang diproduksi oleh jaringan adiposa putih. Struktur adiponektin terdiri dari trimer rantai tunggal, yaitu, domain N-terminal variable, sebuah domain kolagen, dan domain globular C-terminal yang homolog dengan komplemen imun C1q. Trimer rantai tunggal ini ditutupi oleh struktur berbentuk lonceng, dan setiap bagian bola mengandung sekitar 10 string yang dipilin. Struktur ini menyerupai struktur membran protein yang termasuk dalam keluarga C1q dan struktur tiga dimensi protein dari keluarga tumor necrosis factor (TNF). Adiponektin memiliki bentuk trimer (sekitar 90 kDa; *Low Molecular Weight* (LMW)), heksamer (sekitar 180 kDa, *Medium Molecular Weight* (MMW)), atau multimer (*High Molecular Weight* (HMW), dengan berat lebih dari 400 kDa) (Kuroki et al., 2007).

Adiponektin memiliki dua reseptor utama, AdipoR1 dan AdipoR2. Keduanya merupakan protein membran permukaan yang diekspresikan di hati, otot, dan jaringan adiposa pada manusia. AdipoR1 adalah reseptor dengan afinitas tinggi untuk adiponektin globular, serta reseptor dengan afinitas rendah untuk full-length adiponektin pada otot rangka. Sebaliknya, AdipoR2 adalah reseptor afinitas menengah untuk bentuk globular dan full length adiponektin dengan berat molekul tinggi di hati. Dua reseptor (AdipoR1 dan AdipoR2), yang diekspresikan di beberapa organ, termasuk paru-paru, memediasi efek adiponektin. Efek biologis adiponektin dimediasi oleh jalur sinyal yang berbeda yang melibatkan molekul-molekul berikut: AMPK, ERK, AKT dan P38 . Secara khusus, dilaporkan bahwa AdipoR1 terutama terlibat dalam fungsi metabolisme, sedangkan AdipoR2 lebih terlibat dalam aktivitas anti-inflamasi dan anti stres-oksidatif.

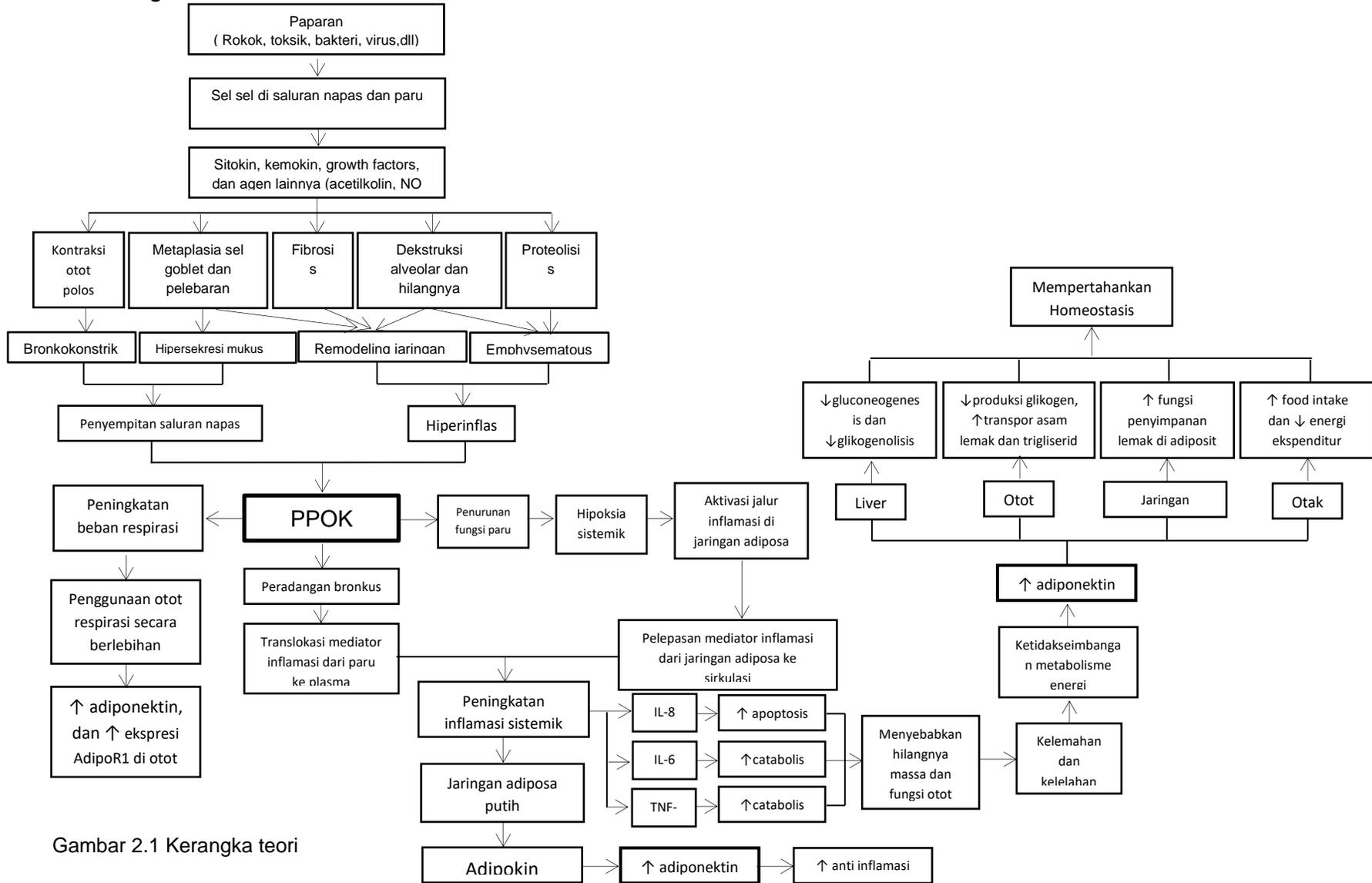
2.4.3 Ekspresi gen dan sekresi adiponectin

Kadar adiponektin yang bersirkulasi dalam plasma memiliki konsentrasi yang sangat tinggi (IMT <25: laki-laki 4-26 $\mu\text{g/mL}$, perempuan 5-37 $\mu\text{g/mL}$ - Mayo Medical Libraries), merupakan sekitar 0,01% hingga 0,05% dari total protein serum. Jumlah ini kira-kira tiga kali lipat lebih besar daripada kebanyakan hormon, termasuk leptin dan insulin, pada manusia. Perempuan memiliki konsentrasi adiponektin yang lebih tinggi daripada laki-laki, hal ini terutama disebabkan oleh penghambatan produksi adiponectin dengan sirkulasi testosteron pada pria (Fang & Judd, 2018).

Adiponektin memiliki waktu paruh yang relatif lama dalam serum (2,5-6 jam), dan level ini ditentukan sebagian oleh pola ultradian. Konsentrasi adiponektin plasma dipengaruhi oleh sejumlah faktor yang mengatur ekspresi dan sekresi gen adiponektin. *Insulin Like Growth Factor* (IGF-1) dan *Growth Hormone* (GH) secara positif mengatur ekspresi dan sekresi gen adiponektin pada jaringan adiposa tikus dan manusia. Leptin juga telah terbukti meningkatkan mRNA dan protein adiponektin dengan cara menggunakan preadiposit putih manusia. Sebaliknya, TNF- α dan interleukin-6 (IL-6) menghambat ekspresi gen adiponektin dan sekresi dari adiposit 3T3-L1 (Takeda et al., 2012).

Tidak seperti kebanyakan adipokin lainnya, ekspresi gen adiponektin dan konsentrasi plasma berbanding terbalik dengan massa lemak dan obesitas. mRNA adiponektin dan konsentrasi plasma menurun pada tikus obesitas dan manusia dibandingkan dengan kontrol normal. Penurunan berat badan ($\approx 10\text{-}20\%$) karena pembatasan kalori pada manusia obesitas secara dramatis meningkatkan ekspresi gen jaringan adiponektin adiposa dan konsentrasi plasma hingga mencapai normal. Asupan kalori yang rendah terkait dengan anoreksia nervosa juga terkait dengan peningkatan konsentrasi adiponektin plasma, menunjukkan bahwa asupan energi memainkan peran penting dalam pengaturan ekspresi gen adiponectin (Takeda et al., 2012).

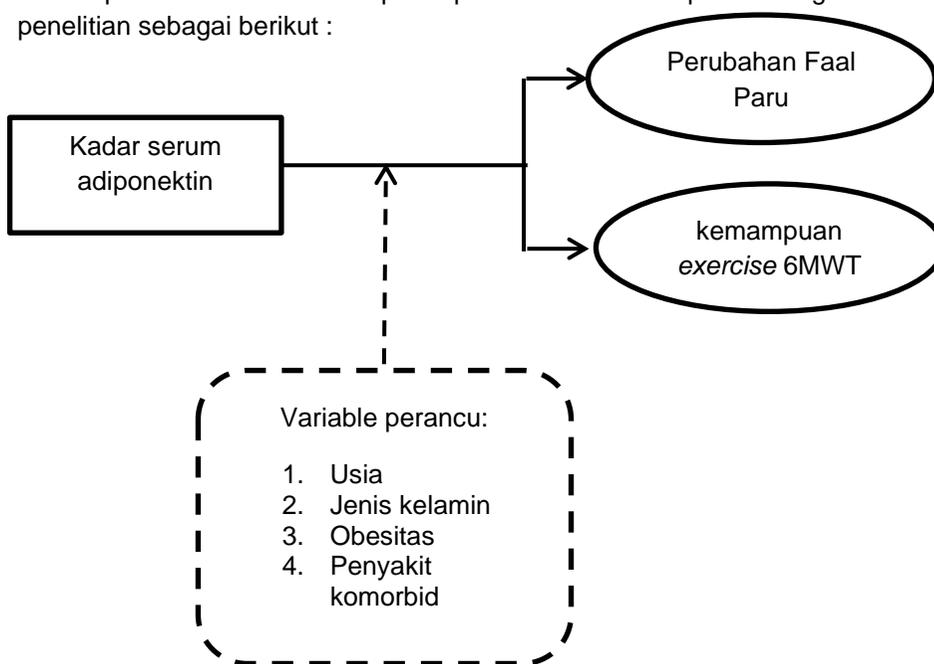
2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka teori

2.6 Kerangka Konseptual

Variabel pada penelitian ini adalah kadar serum adiponektin dan derajat obstruksi pada pasien PPOK. Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan antara kadar serum adiponektin dengan perubahan faal paru dan kemampuan *exercise* 6MWT pada pasien PPOK. Adapun kerangka konsep penelitian sebagai berikut :



Gambar 2.2 Kerangka konsep

Keterangan

-  : Variabel independen
-  : Variabel dependen
-  : Variabel perancu

2.7 Definisi Operasional

Tabel 2.2 Definisi Operasional

Variabel/ Sub Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Penderita PPOK	Pasien PPOK stabil yang datang berobat jalan di poli BBKPM dan terkonfirmasi PPOK oleh dokter ahli paru			
Variabel dependen				
Faal Paru	Nilai Volume ekspirasi paksa pada detik pertama (FEV1) yang menunjukkan tingkatan keterbatasan aliran udara pada saluran pernapasan pasien PPOK, yang di kategorikan berdasarkan klasifikasi GOLD.	Diukur dengan menggunakan spirometri	Ringan-Sedang jika FEV1 $\geq 80\%$ - 50 % Berat jika FEV1 50% - 30% Sangat Berat jika FEV1 < 30%	Nominal
Kemampuan <i>exercise</i> 6MWT	Kemampuan pasien dapat berjalan secepat mungkin pada permukaan datar dan keras dalam waktu 6 menit	Di ukur dengan menggunakan pengukur jarak (meter)	Baik jika sesuai dengan rentang nilai prediksi 6mwt Kurang jika dibawah batas minimal nilai prediksi 6mwt Laki-laki Nilai prediksi : (7,57xTB) – (5,02x U) – (1,76xBB) – 309m Batas minimal : Nilai prediksi – 153 m Perempuan Nilai prediksi : (2,11xTB) – (5,78x U) – (2,29xBB) + 667m	Nominal

			Batas minimal : Nilai prediksi – 139 m	
Variabel independen				
Kadar adiponectin	Jumlah adiponectin yang terdapat dalam darah perifer pada pasien PPOK	Diukur dengan metode ELISA	Normal jika kadar adiponectin 4-26 µg/mL tinggi jika kadar adiponektin pada laki-laki > 26 µg/mL	Nominal

2.8 Hipotesis

- Kadar adiponectin berkaitan dengan fungsi faal paru pada pasien PPOK.
- Kadar adiponectin berkaitan dengan dengan kemampuan *exercise* pada pasein PPOK.