

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah suatu kondisi pernapasan kronis yang umum terjadi dan ditandai dengan kerusakan paru yang berlangsung secara bertahap serta gejala yang semakin memburuk.^{1,2} Kondisi ini terutama disebabkan oleh paparan asap, khususnya dari produk tembakau.³ PPOK merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Berdasarkan studi *Global Burden of Disease* (GBD), PPOK terus meningkat dan menempati peringkat kedelapan hingga kelima sebagai penyebab utama beban penyakit global dari tahun 1990 hingga 2013. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2017, diperkirakan terdapat sekitar 251 juta kasus PPOK pada tahun 2016.^{4,5}

Prevalensi PPOK di Indonesia sendiri tercatat sebesar 3,7%.⁶ PPOK telah dikaitkan dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi serta memberikan beban signifikan terhadap fasilitas pelayanan kesehatan. Kondisi ini meningkatkan penggunaan sumber daya dan biaya perawatan kesehatan secara berkelanjutan. Oleh karena itu, diperlukan penanganan yang cepat dan tepat.⁷

Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian terhadap peran jaringan adiposa dalam patogenesis PPOK semakin meningkat. Jaringan adiposa diketahui terlibat dalam peradangan sistemik melalui sekresi hormon bioaktif yang dikenal sebagai adipokin, yaitu mediator yang berperan dalam regulasi proses metabolisme dan inflamasi. Jaringan adiposa, yang sebelumnya hanya dianggap sebagai tempat penyimpanan energi, kini dipahami sebagai organ metabolik dan endokrin yang kompleks, esensial, dan sangat aktif.^{7,8}

Salah satu adipokin penting yang berperan dalam proses inflamasi adalah adiponektin (APN), yaitu sitokin yang terutama disekresikan oleh adiposit.⁸ Penelitian terbaru menunjukkan bahwa adiponektin mengatur proses inflamasi pada PPOK melalui mekanisme autokrin dan parakrin.⁹ Bukti yang semakin banyak menunjukkan bahwa adiponektin berkaitan erat dengan PPOK.⁹ Nigro dkk. (2023) menemukan bahwa pasien PPOK memiliki kadar adiponektin yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat. Selain itu, kadar ekspresi IL-2, IL-4, IL-8, IFN- γ , dan GM-CSF secara signifikan lebih tinggi pada pasien PPOK, sedangkan ekspresi IL-10 justru lebih rendah dibandingkan dengan kontrol.⁷

Adiponektin memiliki berbagai efek biologis yang penting, termasuk efek antiinflamasi, antiaterosklerotik, dan antiobesitas.⁸ Efek antiinflamasi adiponektin ditunjukkan melalui kemampuannya mengurangi produksi sitokin proinflamasi dan meningkatkan sitokin antiinflamasi melalui aktivasi semua reseptornya. Beberapa mekanisme yang telah dikemukakan mencakup aksi langsung pada sel-sel

inflamasi, seperti penghambatan produksi IL-6 dan induksi IL-10 serta antagonisme reseptor IL-1. Selain itu, adiponektin juga menghambat aktivasi faktor transkripsi NF- κ B (NF- κ B) melalui jalur yang bergantung pada protein kinase A dan MAPK. Efek lainnya termasuk penghambatan produksi TNF- α . Meski begitu,



mekanisme pasti keterlibatan APN dalam inflamasi PPOK masih menjadi bahan perdebatan.¹⁰

Daniele dkk. (2012) melaporkan bahwa kadar APN serum pada pasien PPOK mampu menghambat pelepasan TNF- α , yang menunjukkan adanya peran protektif adiponektin dalam patogenesis PPOK sebagai agen antiinflamasi.¹¹ Defisiensi adiponektin yang terjadi pada PPOK, aspergilosis, infeksi virus, atau tuberkulosis (TB) dapat menyebabkan peningkatan ekspresi TNF- α dan IL-6, yang semakin memperkuat dugaan bahwa APN memiliki fungsi penting sebagai agen antiinflamasi.¹²

Penelitian oleh Chwalba dkk. (2019) pada tikus menunjukkan bahwa hewan coba yang kekurangan adiponektin memperlihatkan fenotipe yang menyerupai PPOK progresif, yang ditandai dengan emfisema progresif, peningkatan apoptosis endotel, dan peningkatan aktivitas TNF- α . Selain itu, makrofag alveolar dari tikus tersebut melepaskan lebih banyak matriks metalloproteinase dan TNF- α , yang dapat ditekan dengan pemberian awal adiponektin. Makrofag paru juga diketahui mengekspresikan kedua reseptor adiponektin, yaitu AdipoR1 dan AdipoR2. Perlakuan menggunakan adiponektin atau agonis reseptor AdipoR1/R2 (AdipoRon) pada makrofag paru menyebabkan penurunan produksi TNF- α , IL-6, CXCL1, dan CXCL8 yang diinduksi oleh lipopolisakarida (LPS).¹³

Adiponektin memainkan peran ganda dalam perkembangan dan progresivitas PPOK. Namun, peran APN dalam PPOK secara spesifik masih belum banyak dieksplorasi.⁸ Selain itu, penelitian mengenai hubungan antara kadar adiponektin dengan tingkat keparahan PPOK berdasarkan klasifikasi *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) masih sangat terbatas. Penelitian lebih lanjut mengenai peran APN dalam patogenesis PPOK dapat memberikan kontribusi penting dalam upaya pencegahan dini dan pengobatan, serta memiliki nilai aplikatif dan prospek penelitian yang kuat. Berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul “Hubungan Kadar Adiponektin dengan Keparahan Penyakit Paru Obstruktif Kronik.”

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah yang ditemukan:

“Apakah terdapat hubungan antara kadar adiponektin dengan tingkat keparahan Penyakit Paru Obstruktif Kronik ?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar adiponektin dengan tingkat keparahan Penyakit Paru Obstruktif Kronik

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Mengetahui karakteristik klinis (usia, jenis kelamin, status gizi, riwayat merokok, kepatuhan terapi dan derajat obtruksi) pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)



2. Mengetahui hubungan karakteristik klinis (jenis kelamin, usia, status gizi, status merokok dan kepatuhan terapi) dengan tingkat keparahan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)
3. Mengetahui hubungan karakteristik klinis (jenis kelamin, usia, status gizi, status merokok dan kepatuhan terapi) dengan kadar adiponektin penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)
4. Mengetahui hubungan kadar adiponektin dengan tingkat keparahan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)
5. Mengetahui hubungan antara kadar adiponektin dengan tingkat obstruksi Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

1.4 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah kadar adiponektin yang rendah, meningkatkan derajat keparahan PPOK.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara kadar adiponektin dengan tingkat keparahan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), sehingga dapat menambah referensi di bidang ilmu kedokteran.

1.5.2 Manfaat Klinis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang bermanfaat dalam praktik klinis, khususnya dalam mempertimbangkan kadar adiponektin sebagai biomarker potensial untuk memprediksi tingkat keparahan PPOK dan sebagai dasar pertimbangan dalam penatalaksanaan pasien.

1.5.3 Manfaat Pelayanan / Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi masyarakat, terutama pasien PPOK dalam upaya pencegahan komplikasi dan penurunan angka morbiditas. Dengan demikian, hasil penelitian ini dapat berkontribusi dalam meningkatkan derajat kesehatan masyarakat di masa mendatang.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 PPOK

2.1.1 Definisi PPOK

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan penyakit yang umum dan dapat diobati, yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara secara progresif serta kerusakan jaringan paru. Menurut *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) tahun 2023, PPOK didefinisikan sebagai kondisi paru yang bersifat heterogen, ditandai dengan gejala pernapasan kronik seperti sesak napas, batuk, dahak, dan/atau eksaserbasi, yang diakibatkan oleh kelainan pada saluran napas (bronkitis, bronkiolitis) dan/atau alveoli (emfisema). Kelainan ini menyebabkan penyakit yang persisten dan sering kali progresif. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) berkaitan dengan perubahan struktural paru akibat peradangan kronik yang disebabkan oleh paparan partikel atau gas berbahaya dalam jangka waktu lama, terutama asap rokok. Peradangan kronik tersebut menyebabkan penyempitan saluran napas dan penurunan elastisitas (recoil) paru. Secara klinis, penyakit ini sering ditandai dengan gejala batuk kronik, sesak napas dan produksi dahak.^{10,14,15}

2.1.2 Epidemiologi PPOK

Studi *Global of Burden Disease* (GBD) memperkirakan bahwa Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) menyebabkan setidaknya 2,9 juta kematian setiap tahunnya. *The Global of Burden Disease* (GBD) juga menyoroti bahwa PPOK merupakan penyebab kematian keenam pada tahun 1990, naik menjadi penyebab kematian keempat sejak tahun 2000, dan menempati peringkat ketiga sebagai penyebab kematian utama di dunia pada tahun 2020. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) terutama terjadi pada perokok serta individu berusia di atas 40 tahun, dan prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia. Pada tahun 2015, jumlah penderita PPOK diperkirakan mencapai 174 juta jiwa, dengan angka kematian sekitar 3,2 juta kasus secara global. Namun, angka ini kemungkinan belum merepresentasikan data sebenarnya, karena banyak kasus PPOK yang tidak terdiagnosis.^{12,13,19}

2.1.3 Etiologi Dan Faktor Risiko PPOK

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) disebabkan oleh paparan partikel atau gas berbahaya dalam jangka waktu yang lama. Merokok merupakan penyebab paling umum PPOK di seluruh dunia. Penyebab lain dapat mencakup paparan asap rokok secara pasif, paparan lingkungan dan pekerjaan, serta defisiensi alfa-1 antitripsin.¹⁵⁻¹⁷

Terdapat beberapa faktor risiko yang berkontribusi terhadap terjadinya PPOK, yang secara umum dibagi menjadi dua kelompok, yaitu faktor internal dan faktor eksternal.¹⁵⁻¹⁷

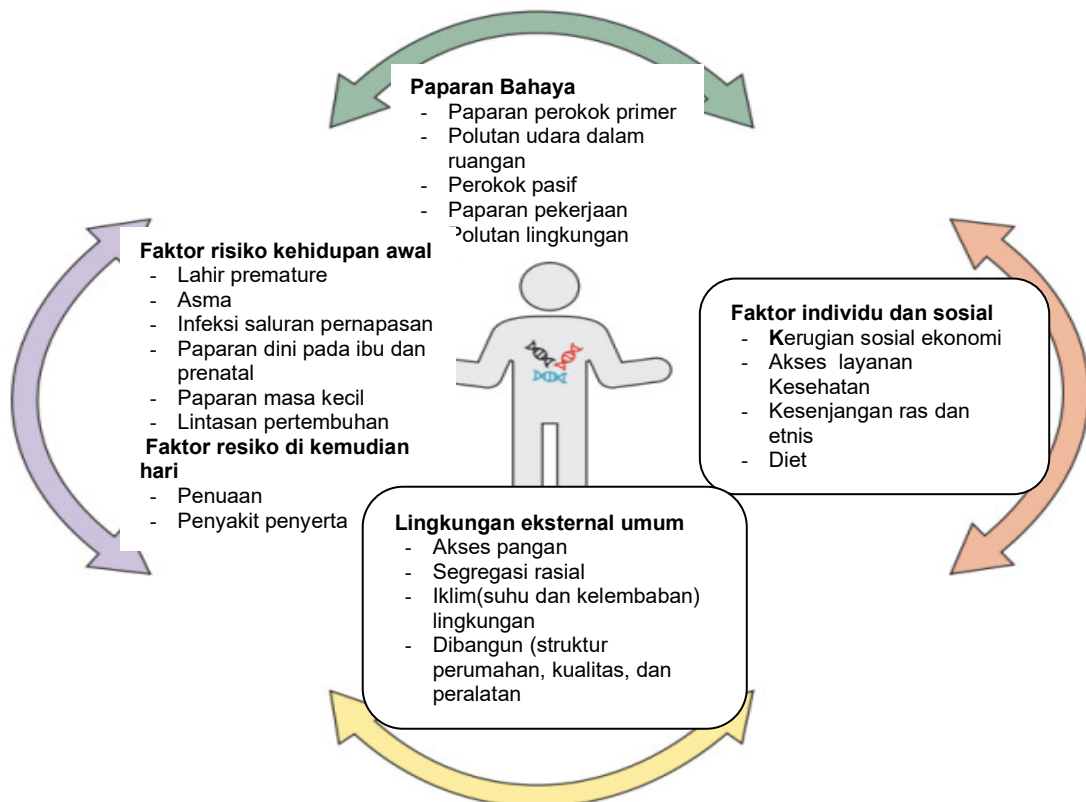
Faktor internal meliputi:

- Faktor genetik (misalnya defisiensi alfa-1 antitripsin)
- Jenis kelamin



- Hipersekresi mukus kronik
- Hiperreaktivitas saluran pernapasan
- Peningkatan kadar imunoglobulin E (IgE)
- Riwayat asma
- Faktor eksternal meliputi:
 - Merokok aktif maupun pasif
 - Status sosial ekonomi rendah
 - Paparan di lingkungan kerja (misalnya debu, bahan kimia)
 - Polusi udara atau lingkungan
 - Kejadian perinatal yang merugikan (seperti kelahiran prematur)
 - Riwayat penyakit masa kanak-kanak
 - Infeksi bronkopulmoner berulang
 - Pola makan atau status nutrisi yang buruk

Faktor-faktor ini dapat dilihat lebih lanjut pada Tabel 1 dan Gambar 1.^{15,16,17,18}



Gambar 1 Faktor risiko PPOK.

Dikutip dari (20)



Tabel 1 Faktor Risiko PPOK

Faktor Internal	Faktor Eksternal
Faktor genetik	Merokok
Jenis kelamin	Status sosial-ekonomi
Hipersekresi mukus yang kronik	Pajanan di lingkungan
Hiperreaktivitas saluran napas	Polusi udara/lingkungan
Peningkatan IgE	Kejadian perinatal dan penyakit masa anak-anak
Asma	Infeksi bronkopulmoner berulang
	Diet/nutrisi

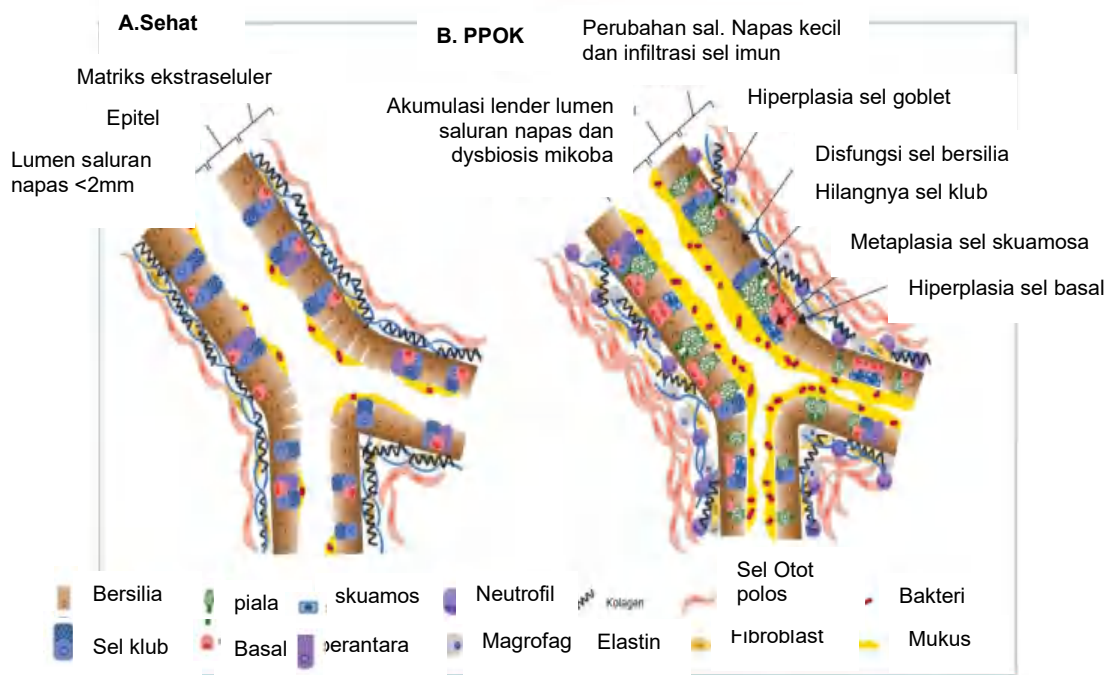
Dikutip dari (21)

2.1.4 Patofisiologi PPOK

Ciri utama Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah keterbatasan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel. Perubahan struktur (remodeling) pada saluran napas kecil serta hilangnya elastisitas paru akibat kerusakan parenkim yang bersifat emfisematosa menyebabkan penurunan volume ekspirasi paksa detik pertama (FEV_1) secara progresif. Hal ini mengakibatkan pengosongan paru yang tidak adekuat selama fase ekspirasi, yang kemudian berujung pada hiperinflasi statis maupun dinamis. Secara patologis, paparan terhadap asap (terutama asap rokok) memicu infiltrasi mukosa, submukosa, dan jaringan kelenjar oleh sel-sel inflamasi. Gambaran utama PPOK juga mencakup peningkatan produksi mukus, hiperplasia sel epitel, dan gangguan proses perbaikan jaringan yang ditandai dengan penebalan dinding saluran napas kecil. Proses penyempitan, obliterasi, hingga destruksi bronkiolus terminal ini umumnya disertai dengan perkembangan emfisema, yang biasanya bermula dari bronkiolus pernapasan.⁹

Saluran udara kecil (<2 mm) terletak pada tingkat bronkiolus pernapasan terminal dan bronkiolus transisi. Gambar A menunjukkan saluran napas kecil yang sehat, yang epiteliumnya sebagian besar terdiri dari sel bersilia, sel gada, sel basal serta sel-sel perantara sebagai transisi antara jenis-jenis sel yang terdiferensiasi. Gambar B memperlihatkan perubahan patologis akibat paparan asap tembakau dan zat inhalasi lainnya yang memicu hiperplasia sel basal dan diferensiasi ke arah sel skuamosa serta sel goblet penghasil lendir. Akumulasi lendir pada lumen saluran napas terjadi karena hiperplasia sel goblet yang disertai kerusakan sistem mukosiliar yang diperparah oleh immunosupresi akibat merokok. Hal ini menyebabkan disbiosis mikrobiota saluran napas serta infiltrasi sel-sel inflamasi. Sel-sel imun yang terinfiltrasi menghasilkan protease yang berperan dalam remodeling matriks ekstraseluler, menyebabkan penurunan elastin dan gangguan regulasi kolagen, sehingga berkontribusi terhadap kerusakan struktur jaringan paru (lihat Gambar 2).²⁰





Gambar 2 Perbedaan saluran napas pada individu sehat dengan PPOK.

Dikutp dari (20)

Makrofag dan neutrofil merupakan sel imun bawaan yang berperan penting dalam patogenesis PPOK. Keduanya berkontribusi terhadap peradangan kronik dan perkembangan emfisema. Peningkatan jumlah makrofag patologis pada PPOK sebagian besar disebabkan oleh resistensi terhadap apoptosis yang diinduksi oleh paparan oksidan akibat merokok. Makrofag pada pasien PPOK menunjukkan kemampuan fagositosis yang terganggu, baik terhadap bakteri maupun sel-sel apoptosis yang mengakibatkan akumulasi debris seluler dan meningkatkan proses inflamasi. Hal ini memperburuk kondisi peradangan karena penurunan kemampuan sistem imun dalam melakukan pembersihan sel. Disfungsi tersebut berkaitan dengan perubahan imunometabolisme makrofag, termasuk disfungsi mitokondria dan penurunan glikolisis kompensasi sebagai sumber energi. Selain itu, makrofag juga memproduksi matriks metalloproteinase (MMP), terutama MMP-12 yang merupakan enzim proteolitik berperan penting dalam proses destruksi jaringan elastik paru dan berkontribusi terhadap perkembangan emfisema.²⁰⁻²⁴

Peningkatan jumlah neutrofil, makrofag, sel T dan juga meningkatkan mediator kemotaktik pada PPOK di paru. Selain inflamasi paru, terdapat juga inflamasi sistemik dengan peningkatan kadar fibrinogen, C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA) dan sitokin proinflamasi *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) dan IL-8 dalam serum. Asap rokok merupakan sumber utama agen oksidan di paru, namun sel inflamasi dan fagosit yang berada di saluran pernapasan juga menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) di paru. Peningkatan aktivitas nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH) pada sel epitel, fagosit dan mieloperoksidase pada neutrofil bertanggung jawab terhadap produksi ROS pada pasien PPOK.^{20,24}

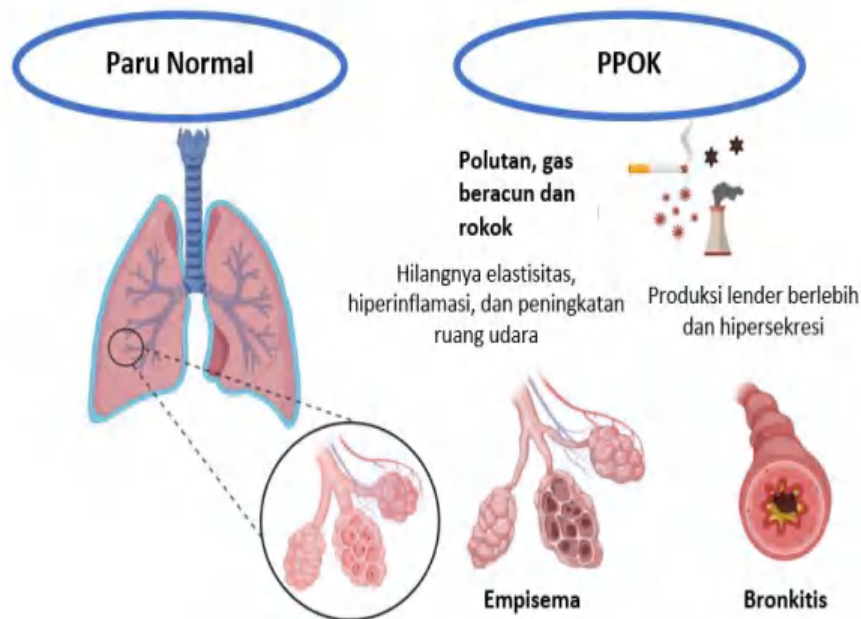


Stres oksidatif yang dihasilkan oleh asap rokok menghasilkan aktivasi nuklear faktor kappa B (NF- κ B), yang menghasilkan mediator inflamasi yang mendorong kerusakan jaringan. Aktivasi NF- κ B menginduksi sitokin, kemokin dan molekul adhesi sel yang dipicu oleh infeksi bakteri atau virus, sehingga memperburuk gejala penyakit. Stres oksidatif merupakan penyebab utama patogenesis PPOK, memicu apoptosis, remodeling matriks ekstraseluler, inaktivasi protease inhibitor, sekresi mukus, aktivasi NF- κ B, aktivasi mitogen-activated protein kinase (MAPK), remodeling kromatin dan transkripsi gen proinflamasi.^{20,24} Peningkatan jumlah neutrofil, makrofag dan sel T, serta peningkatan mediator kemotaktik, ditemukan di jaringan paru pada pasien PPOK. Selain peradangan lokal di paru, PPOK juga ditandai oleh inflamasi sistemik yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar fibrinogen, C-reactive Protein (CRP), Serum Amyloid A (SAA), serta sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) dan interleukin-8 (IL-8) dalam serum.^{20,24}

Asap rokok merupakan sumber utama agen oksidan di paru. Namun, sel-sel inflamasi dan fagosit yang berada di saluran pernapasan juga berkontribusi dalam memproduksi Spesies Oksigen Reaktif (Reactive Oxygen Species/ROS). Peningkatan aktivitas Nikotinamida Adenin Dinukleotida Fosfat (NADPH) oksidase pada sel epitel dan fagosit, serta mieloperoksidase pada neutrofil bertanggung jawab terhadap peningkatan produksi ROS pada pasien PPOK.^{20,24} Stres oksidatif yang dihasilkan oleh asap rokok dan aktivitas sel imun mengakibatkan aktivasi Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) yang memicu produksi mediator inflamasi dan berkontribusi terhadap kerusakan jaringan paru. Aktivasi NF- κ B juga menginduksi produksi sitokin, kemokin dan molekul adhesi sel yang diperparah oleh adanya infeksi bakteri atau virus. Secara keseluruhan, stres oksidatif memainkan peran kunci dalam patogenesis PPOK, melalui beberapa mekanisme, antara lain:^{20,24}

- Induksi apoptosis sel epitel
- Remodeling matriks ekstraseluler
- Inaktivasi protease inhibitor
- Hipersekresi mukus
- Aktivasi jalur NF- κ B dan Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)
- Remodeling kromatin dan
- Transkripsi gen-gen proinflamasi.





Gambar 3 Fenotip PPOK

Perbedaan morfologi antara paru normal dan paru pada PPOK menunjukkan dua karakteristik utama, yaitu emfisema dan bronkitis kronik. Emfisema ditandai dengan destruksi alveolar yang menyebabkan hilangnya permukaan pertukaran gas, sehingga mengurangi fungsi paru secara signifikan. Bronkitis kronik ditandai dengan peningkatan produksi mukus, penyempitan saluran napas kecil, serta penurunan aliran udara, yang secara keseluruhan memperburuk obstruksi jalan napas.

Dikutip dari (24)

Kerusakan serat elastis yang dikenal sebagai elastolisis merupakan salah satu ciri khas emfisema, fenotipe penting yang berkontribusi terhadap perkembangan PPOK. Emfisema menyebabkan penurunan pertukaran gas, perluasan ruang udara secara permanen, hilangnya elastisitas paru serta hiperinflasi akibat penghancuran serat elastis oleh matriks metalloproteinase. Perubahan pada struktur serat kolagen dan elastin berdampak langsung terhadap stabilitas jaringan dan karakteristik mekanik paru yang pada akhirnya mempercepat penurunan fungsi paru dan progresivitas penyakit.^{14, 16, 19}

Defisiensi Alfa-1 Antitripsin (DAAT) merupakan kelainan genetik yang disebabkan oleh kesalahan pelipatan protein, sehingga protein bermutasi menumpuk di hati. Defisiensi Alfa-1 Antitripsin (DAAT) perlu dicurigai pada pasien PPOK yang juga mengalami kerusakan hati. Kondisi ini umumnya menyerang bus bawah paru, di mana respons inflamasi dan obstruksi saluran napas menyebabkan penurunan *Forced Expiratory Volume* (FEV) dan kerusakan ringan yang pada akhirnya menyebabkan keterbatasan aliran udara serta gangguan pertukaran gas. Hiperinflasi paru sering terlihat pada pemeriksaan pencitraan, akibat udara yang terperangkap karena kolapsnya saluran napas saat



ekspirasi. Ketidakmampuan untuk mengeluarkan napas secara adekuat menyebabkan retensi karbon dioksida (CO_2). Seiring perkembangan penyakit, gangguan pertukaran gas akan tampak lebih nyata, disertai penurunan ventilasi, peningkatan ruang mati fisiologis, dan retensi CO_2 . Selain itu, hipertensi pulmonal dapat terjadi akibat vasokonstriksi difus yang dipicu oleh hipoksemia.¹⁴

2.1.5 Manifestasi Klinis

Gejala dan tanda klinis PPOK sangat bervariasi, mulai dari yang ringan hingga berat. Pada pemeriksaan fisik, temuan dapat berkisar dari tidak adanya kelainan hingga kelainan yang mencolok, termasuk tanda-tanda hiperinflasi paru. Pasien umumnya datang dengan keluhan utama sesak napas kronik yang bersifat progresif, disertai batuk kronik dan peningkatan produksi sputum. Gejala tambahan yang mungkin dijumpai adalah mengi dan rasa sesak napas yang memburuk saat aktivitas. Pada pemeriksaan klinis, dapat ditemukan berbagai tanda seperti:^{14,25}

- Distres pernapasan,
- Pengecilan massa otot (terutama otot pernapasan dan ekstremitas),
- Wheezing,
- Ekspirasi yang memanjang,
- Barrel chest (dada membulat akibat hiperinflasi paru),
- Sianosis sentral pada kondisi hipoksemia,
- Digital clubbing (pembesaran ujung jari),
- Edema ekstremitas bawah yang mengarah pada gagal jantung kanan (cor pulmonale).

Tabel 2 Klasifikasi diagnosis dan keparahan keterbatasan aliran udara pada PPOK

Diagnosis dan klasifikasi keparahan keterbatasan aliran udara pada PPOK			
Stage GOLD		Rasio setelah bronkodilator FEV1/FVC	Setelah bronkodilator FEV1 (%prediksi)
GOLD 1	Ringan	<0,7	≥80%
GOLD 2	Sedang	<0,7	50-79%
GOLD 3	Berat	<0,7	30-49%
GOLD 4	Sangat berat	<0,7	<30% (atau <50% dengan gagal napas)

Gagal napas didefinisikan sebagai tekanan parsial oksigen dalam darah arteri <8,0 kPa (60mmHg) dengan atau tanpa tekanan parsial karbon dioksida dalam darah arteri >6,7 kPa (50 mmHg) saat menghirup udara

Dikutip dari (26)

Berdasarkan faktor risiko dan gejala klinis, pasien dikategorikan ke dalam kelompok risiko rendah apabila dalam satu tahun terakhir tidak terdapat eksaserbasi, atau hanya mengalami satu kali eksaserbasi yang tidak memerlukan perawatan inap. Sebaliknya, pasien dikategorikan dalam kelompok risiko tinggi



apabila mengalami lebih dari satu kali eksaserbasi ringan, atau satu kali eksaserbasi berat yang memerlukan rawat inap. Penilaian gejala dilakukan menggunakan dua instrumen yang telah divalidasi, yaitu modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale dan COPD Assessment Test (CAT). Gejala diklasifikasikan sebagai ringan apabila skor mMRC < 2 dan/atau skor CAT < 10, serta berat apabila skor mMRC ≥ 2 atau skor CAT ≥ 10.¹⁸

Tabel 3 Skala Sesak menurut Modified Medical Research Council (MMRC Dyspnea Scale)

Grade	Keluhan sesak berdasarkan aktivitas
0	Sesak napas baru timbul jika melakukan kegiatan berat
1	Sesak napas timbul bila berjalan cepat pada lantai yang datar atau jika berjalan di tempat yang sedikit landai
2	Jika berjalan bersama teman seusia di jalan yang datar, selalu lebih lambat; atau jika berjalan sendirian di jalan yang datar sering beristirahat untuk mengambil napas
3	Perlu istirahat untuk menarik napas setiap berjalan 100 meter atau setelah berjalan beberapa menit
4	Timbul sesak napas ketika memakai atau melepaskan baju

Dikutip dari (18)

Tabel 4 COPD Assessment Test (CAT)

Saya tidak pernah batuk	①②③④⑤	Saya selalu batuk
Tidak ada dahak sama sekali	①②③④⑤	Dada saya penuh dengan dahak
Tidak ada rasa berat (tertekan) di dada	①②③④⑤	Dada saya terasa berat (tertekan) sekali
Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya tidak sesak	①②③④⑤	Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya sangat sesak
Aktifitas sehari-hari saya di rumah tidak terbatas	①②③④⑤	Aktifitas sehari-hari saya di rumah sangat terbatas
Saya tidak khawatir keluar rumah meskipun saya menderita penyakit paru	①②③④⑤	Saya sangat khawatir keluar rumah meskipun saya menderita penyakit paru
Saya dapat tidur dengan nyenyak	①②③④⑤	Saya tidak dapat tidur dengan nyenyak karena kondisi paru saya
Saya sangat bertenaga		Saya tidak punya bertenaga sama sekali

TAL SKOR

Dikutip dari (18)



Penilaian gejala/risiko eksaserbasi

Riwayat eksaserbasi sedang
atau berat

≥ 2x eksaserbasi atau 1x Riwayat rawat inap
0 atau 1 x eksaserbasi moderat (tidak pernah dirawat inap)

E	
A	B

mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥2 CAT ≥10
----------------------	--------------------

Gejala

Gambar 4 Penilaian Grup ABE PPOK

Dikutip dari (18)

2.2 Adiponektin

2.2.1 Sifat umum adiponektin

Adiponektin merupakan salah satu jenis adipokin yaitu sitokin yang disintesis oleh sel adiposit dan bekerja melalui reseptor AdipoR1, AdipoR2 serta T-cadherin. Adiponektin memiliki dua peran biologis utama yakni sebagai mediator proinflamasi dan antiinflamasi, tergantung pada kondisi fisiologis dan lingkungan seluler. Penelitian terbaru telah mengidentifikasi keberadaan Adapter Protein Containing Pleckstrin Homology Domain 1 (APPL1), suatu protein endosomal yang berikatan dengan AdipoR dan memediasi transduksi sinyal adiponektin. Ekspresi reseptor AdipoR diketahui dipengaruhi oleh fenotipe aktivasi makrofag: aktivasi klasik (M1) menekan ekspresi AdipoR, sedangkan aktivasi alternatif (M2) mempertahankannya.^{27,28}

Adiponektin dikenal sebagai adipokin protektif karena perannya dalam meningkatkan sensitivitas insulin serta menunjukkan aktivitas antiinflamasi, antiaterogenik dan antidiabetik. Efek metabolik adiponektin diperantarai melalui aktivasi reseptor AdipoR1 dan AdipoR2, yang berkontribusi terhadap peningkatan oksidasi asam lemak dan pengambilan glukosa pada jaringan otot serta penurunan glukoneogenesis di hati. Aktivitas antiaterogenik adiponektin berkaitan erat dengan efek antiinflamasinya. Selain itu, adiponektin juga menunjukkan fungsi protektif terhadap gangguan metabolik dan kerusakan organik melalui interaksi dengan T-cadherin yang berperan dalam pelepasan eksosom dan pelipatan protein yang tidak sempurna, pengaturan stres seluler, penurunan kadar ceramide serta pemeliharaan homeostasis seluler.²⁷

Fungsi penting lainnya dari adiponektin adalah kemampuannya dalam melindungi sel terhadap apoptosis akibat stres retikulum endoplasma, serta dalam menekan peradangan pada berbagai jenis sel seperti adiposit, hepatosit, sel endotel dan sel beta pankreas. Mekanisme ini terjadi melalui penghambatan jalur apoptosis mitokondria yang dimediasi oleh aktivasi sinyal protein kinase. Oleh karena itu, adiponektin dianggap sebagai biomarker biokimia potensial yang



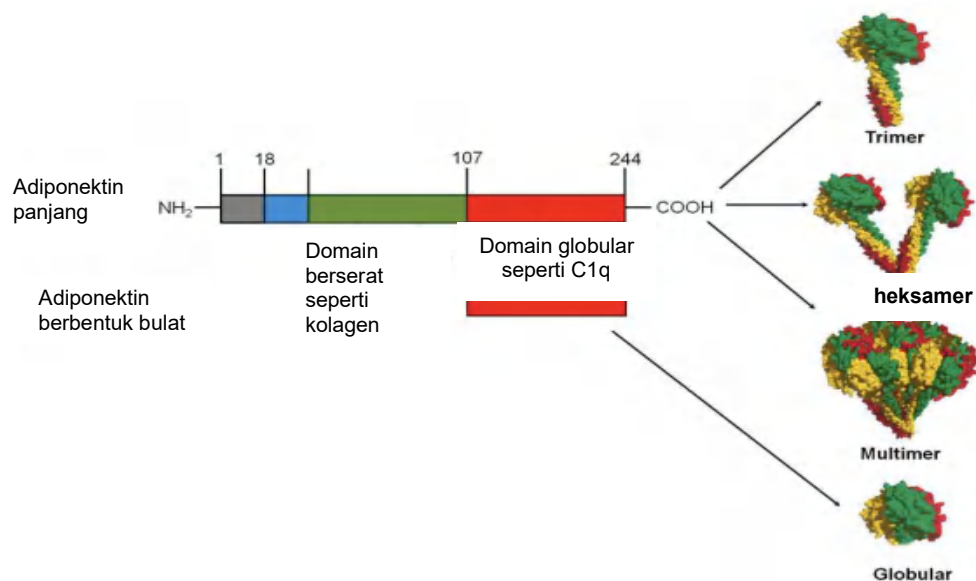
bersifat antiinflamasi dalam gangguan metabolik, serta berperan penting dalam prognosis dan intervensi terapeutik, terutama pada kondisi kelebihan berat badan dan diabetes melitus tipe 2.^{27,28}

2.2.2 Struktur Adiponektin

Adiponektin manusia terdiri dari 244 residu asam amino dan memiliki struktur domain yang khas. Awalnya, adiponektin diperkirakan hanya disintesis oleh jaringan adiposa. Namun, penelitian dari berbagai kelompok ilmiah telah membuktikan bahwa ekspresi adiponektin juga ditemukan pada jaringan lain, termasuk osteoblas manusia dan murin, sel parenkim hati, miosit, sel epitel serta jaringan plasenta. Protein ini memiliki dua domain struktural utama, yaitu domain mirip kolagen dan domain globular mirip C1q. Bagian mirip kolagen terdiri atas tiga molekul adiponektin yang saling berinteraksi membentuk struktur triple heliks melingkar, menyerupai struktur kolagen. Sementara itu, domain mirip C1q berperan sebagai “kepala” globular dari adiponektin dan menunjukkan kesamaan struktural yang signifikan dengan komponen sistem komplemen C1q.^{27,29} Adiponektin yang bersirkulasi dalam plasma terdapat dalam beberapa bentuk oligomer yang diklasifikasikan berdasarkan berat molekulnya sebagai berikut:²⁹

- Trimer (berat molekul rendah atau *low molecular weight*, LMW)
- Heksamer (berat molekul sedang atau *medium molecular weight*, MMW)
- Multimer orde tinggi (berat molekul tinggi atau *high molecular weight*, HMW)

Tiga monomer adiponektin membentuk unit trimer, yang selanjutnya dapat bergabung melalui ikatan disulfida menjadi heksamer. Struktur pasti dari bentuk adiponektin HMW belum sepenuhnya diketahui. Namun, diduga bahwa bentuk ini merupakan hasil dari kombinasi beberapa unit heksamer dan/atau trimer yang membentuk struktur oligomerik kompleks.^{29,30}



Gambar 5 Domain dan struktur adiponektin

Dikutip dari (31)

Adiponektin full-length terdiri dari 244 residu asam amino yang terdiri atas dua domain utama, yaitu domain berserat mirip kolagen pada bagian terminal-N



dan domain globular mirip C1q pada bagian terminal-C. Dalam sirkulasi sistemik, adiponektin membentuk berbagai bentuk oligomer termasuk homotrimer dan heksamer dengan berat molekul rendah (low molecular weight, LMW), serta multimer dengan berat molekul tinggi (high molecular weight, HMW) yang terdiri atas 12 hingga 18 monomer. Selain itu, bentuk adiponektin berukuran lebih kecil yang hanya mengandung domain globular juga ditemukan dalam plasma, tetapi dalam jumlah yang sangat rendah sehingga dianggap dapat diabaikan.^{30,31}

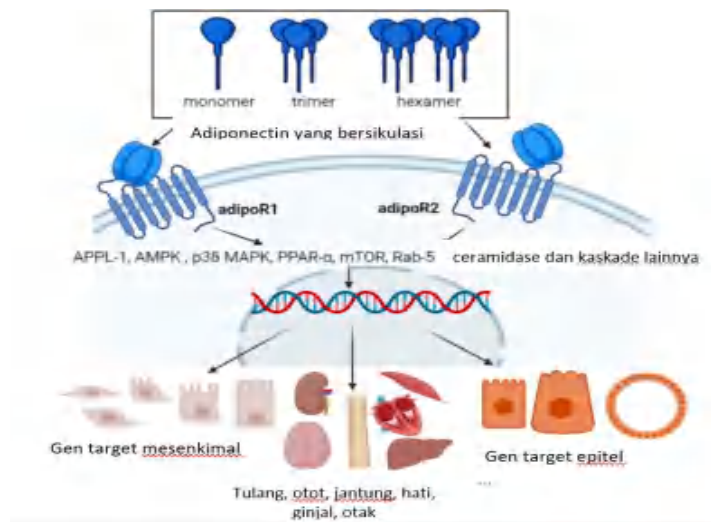
Setiap subunit adiponektin dalam struktur dasar trimerik diwakili oleh warna yang berbeda (pada representasi visual) dan bergabung membentuk struktur oligomer melalui ikatan disulfida serta berbagai interaksi spesifik antara residu asam amino yang telah mengalami modifikasi pascatranslasi dalam domain kolagen. Proses ini memungkinkan pembentukan bentuk adiponektin HMW yang stabil secara struktural. Oligomer adiponektin memiliki kemampuan untuk berikatan dengan ion kalsium (Ca^{2+}), yang diduga berperan penting dalam mempertahankan stabilitas konformasional protein tersebut. Modifikasi pascatranslasi adiponektin yang ekstensif terbukti sangat penting dalam proses pematangan, oligomerisasi, sekresi serta stabilitas adiponektin dalam sirkulasi sistemik.^{30,32}

2.2.3 Reseptor Adiponektin

Adiponektin memiliki dua reseptor utama, yaitu AdipoR1 dan AdipoR2. Keduanya merupakan protein membran permukaan dengan tujuh domain transmembran, memiliki struktur molekul yang serupa dan diekspresikan di hati, otot serta jaringan adiposa pada manusia. AdipoR1 merupakan reseptor dengan afinitas tinggi terhadap adiponektin globular, serta afinitas rendah terhadap adiponektin bentuk penuh (full-length) yang diekspresikan di otot rangka. Sebaliknya, AdipoR2 memiliki afinitas menengah terhadap adiponektin dengan berat molekul tinggi, baik dalam bentuk globular maupun full-length dan diekspresikan di hati.^{31,32}

Adiponektin berikatan dengan reseptor AdipoR1 dan AdipoR2 untuk mengatur keseimbangan energi tubuh, respons inflamasi, sensitivitas insulin serta proses oksidasi asam lemak. Masing-masing reseptor dikodekan oleh gen yang berbeda. Pada manusia dan tikus, gen AdipoR1 terletak pada kromosom 1p36.13q41 dan 1 E4, sedangkan gen AdipoR2 terletak pada kromosom 12p13.31 dan 6 F1. AdipoR1 dan AdipoR2 merupakan reseptor membran dengan tujuh domain transmembran, namun memiliki orientasi yang berbeda dibandingkan dengan reseptor protein G (G protein-coupled receptor/GPCR) pada umumnya.^{31,32}





Gambar 6 Adiponektin dan reseptornya serta representasi skema jalur pensinyalan yang diinduksi adiponektin.

Dikutip dari (32)

Adiponektin berinteraksi dengan ujung karboksil (ujung C) dari reseptornya yang kemudian berikatan dengan protein adaptor APPL1 (*Adaptor Protein, Phosphotyrosine Interacting with PH Domain and Leucine Zipper 1*) melalui sebagian besar dari tujuh domain transmembran dengan ujung amino (ujung N) yang terletak di sisi intraseluler. Salah satu reseptor adiponektin lainnya adalah T cadherin yang memiliki afinitas tinggi terhadap isoform adiponektin dengan berat molekul tinggi (*high molecular weight/HMW*) dan memediasi rangkaian peristiwa biologis kompleks (Gambar 4). Adiponektin berikatan pada ujung C ekstraseluler dari reseptor, sementara ujung N reseptor berinteraksi dengan APPL1 di sisi intraseluler.³²

AdipoR1 diekspresikan secara luas pada jaringan otot rangka, fibroblas sinovial, sel endotel dan jaringan atrium, sedangkan AdipoR2 terutama diekspresikan di hati. AdipoR2 diketahui terlibat dalam regulasi reseptor *peroxisome proliferator-activated receptor alpha* (PPAR- α) yang berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin. Selain itu, kadar insulin dalam darah turut mengatur tingkat ekspresi gen AdipoR. AdipoR1 memiliki afinitas tinggi terhadap adiponektin dalam bentuk globular, sementara AdipoR2 memiliki afinitas lebih tinggi terhadap bentuk longitudinal dan isoform adiponektin lainnya.³²

2.2.4 Fungsi Adiponektin

1. Adiponektin sebagai Imunitas

Adiponektin memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan sel-sel imun, termasuk makrofag dan monosit. Pada makrofag, adiponektin diketahui dapat menekan produksi dan sekresi sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6), serta menghambat pembentukan sel busa (*foam cell*). Adiponektin juga mencegah diferensiasi prekursor monosit dan menghambat adhesi monosit pada dinding pembuluh darah. Selain itu, adiponektin meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi oleh monosit, makrofag dan sel dendritik. Adiponektin juga berperan sebagai



pengatur proliferasi sel B, melalui mekanisme yang melibatkan kerja sama dengan hormon leptin.^{30,33,34}

2. Adiponektin menurunkan hiperinsulinemia

Hubungan antara kadar APN dalam plasma dan kadar insulin bersifat kontradiktif. Meskipun secara teori adiponektin berperan dalam menurunkan hiperinsulinemia, beberapa penelitian tidak menunjukkan korelasi yang signifikan antara kedua hormon tersebut. Adiponektin diketahui mengaktivasi jalur *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK), sedangkan jalur pensinyalan insulin diaktifkan dalam kondisi ketersediaan nutrisi. Sebaliknya, jalur AMPK diaktifkan ketika sel mengalami kekurangan sumber karbon atau energi. Pada mamalia, insulin merangsang sintesis lipid, protein dan glikogen, sedangkan AMPK justru menghambat jalur biosintesis tersebut.^{30,34}

3. Adiponektin sebagai metabolisme tulang

Meskipun APN terbukti memiliki peran dalam metabolisme tulang, mekanisme kerja pastinya masih belum sepenuhnya dipahami. Adiponektin serta reseptornya AdipoR1 dan AdipoR2, diketahui diekspresikan dan disekresikan oleh sel pembentuk tulang. Penambahan APN pada kultur osteoblas dilaporkan dapat merangsang proliferasi sel. Namun demikian, beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa pemberian APN justru dapat menekan proses osteogenesis dalam kultur sel, menunjukkan bahwa efek APN terhadap tulang bersifat kontekstual dan mungkin bergantung pada kondisi mikro lingkungan seluler.³⁰

4. Adiponektin dan Jaringan adiposa

Jaringan adiposa berperan sebagai organ endokrin yang menghasilkan berbagai faktor bioaktif, termasuk adipokin yang berfungsi dalam komunikasi antarorgan dan modulasi berbagai jalur metabolisme. Menariknya, jaringan adiposa juga merupakan target utama dari aktivitas adiponektin itu sendiri.^{30,32}

5. Adiponektin mengaktifkan adenosin monofosfat protein kinase

Adiponektin di hati mengaktivasi *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) dan *peroxisome proliferator-activated receptor alpha* (PPAR α), yang berperan dalam meningkatkan oksidasi asam lemak serta menekan sintesis asam lemak. Selain itu, adiponektin juga meningkatkan sensitivitas insulin pada hepatosit primer yang diisolasi, sehingga menurunkan produksi glukosa. Hubungan negatif antara kadar serum adiponektin dan kadar enzim hati telah dilaporkan pada subjek sehat.³⁰

2.2.5 Peran Adiponektin Dengan Tingkat Keparahan PPOK

Penelitian menunjukkan bahwa kadar APN berhubungan dengan tingkat keparahan PPOK. Adiponektin memiliki dua efek utama, yaitu sebagai molekul proinflamasi dan antiinflamasi, tergantung pada konteks dan lingkungan seluler. Caspersen dkk. (2018) melaporkan adanya korelasi positif antara kadar APN dan volume ekspirasi paksa detik pertama (*forced expiratory volume in one second* / FEV₁) pada pasien PPOK, di mana kadar APN ditemukan lebih tinggi pada kelompok pasien dengan rerata FEV₁ yang lebih tinggi.^{35,36}

Sebaliknya, studi oleh Thyagarajan dkk. (2010) mengamati adanya hubungan terbalik antara kadar adiponektin dan fungsi paru. Hurst dkk. (2006) dalam penelitiannya yang melibatkan kuantifikasi PPOK menggunakan CT

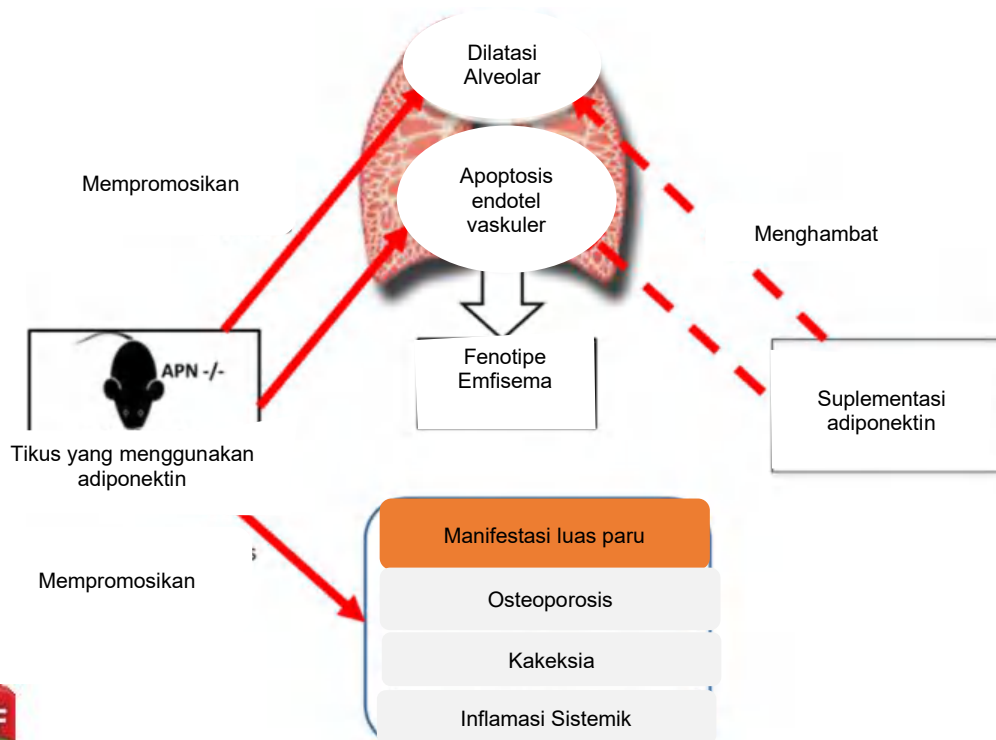


scan toraks, analisis biomarker dan evaluasi kualitas hidup, menemukan bahwa penurunan fungsi paru berkaitan dengan rasio leptin terhadap adiponektin. Temuan tersebut menunjukkan adanya korelasi negatif antara kadar adiponektin dan tingkat keparahan PPOK—semakin rendah kadar adiponektin, semakin parah derajat keparahan penyakit.³⁷⁻³⁹

Gayed dkk. (2018) meneliti kadar adiponektin serum sebagai biomarker potensial untuk PPOK dan kanker paru. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa kadar adiponektin meningkat secara signifikan pada pasien dengan PPOK dan kanker paru, serta ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar APN, nilai FEV₁ dan status kinerja pasien. Kadar APN serum juga cenderung lebih tinggi pada kasus dengan tingkat keparahan yang lebih tinggi.³⁵

Penelitian lain oleh Krommidas dkk. (2010) yang melibatkan 63 pasien PPOK dengan eksaserbasi akut, mengamati hubungan kadar leptin dan adiponektin dengan proses inflamasi sistemik. Hasilnya menunjukkan bahwa kedua adipokin tersebut berperan dalam respons inflamasi selama fase eksaserbasi PPOK.^{40,41}

Adiponektin merupakan adipositokin yang disekresikan oleh sel adiposit dan berperan dalam regulasi peradangan. Adiponektin diketahui menghambat ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF α serta menginduksi perubahan fenotip makrofag dari tipe proinflamasi menjadi antiinflamasi. Ekspresi adiponektin juga ditemukan pada jaringan paru manusia dan dilaporkan meningkat pada mukosa bronkus pasien PPOK dibandingkan dengan individu sehat, sebagai respons terhadap inflamasi saluran napas dan obstruksi aliran udara.³⁸



Gambar 7 Representasi skematis dari peran yang disarankan untuk adiponektin pada emfisema murine

Dikutip dari (42)



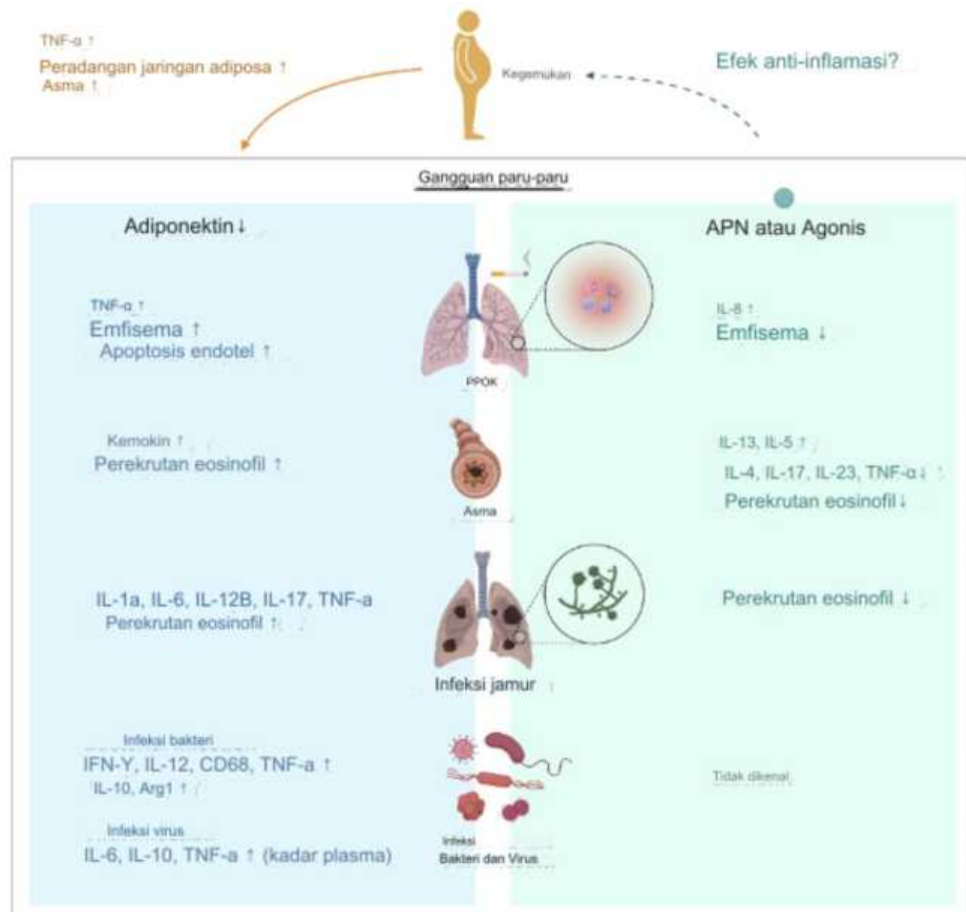
Pasien dengan penyakit paru PPOK menunjukkan peningkatan jumlah sel inflamasi paru, termasuk neutrofil, makrofag, dan sel T CD8⁺, yang disertai dengan peningkatan produksi kemokin dan sitokin. Pada model hewan PPOK dengan paparan asap tembakau, ditemukan peningkatan produksi adiponektin dalam cairan bilasan bronkoalveolar serta peningkatan ekspresi gen adiponektin oleh sel epitel saluran napas. Temuan ini mengindikasikan bahwa APN memiliki potensi dalam memodulasi respons inflamasi pada PPOK.³⁵

Perubahan konsentrasi leptin, TNF- α , dan prealbumin juga diamati selama episode eksaserbasi PPOK. Namun, meskipun kadar leptin dan TNF- α tercatat lebih tinggi secara signifikan pada pasien yang mengalami eksaserbasi, biomarker ini belum terbukti konsisten sebagai penanda eksaserbasi yang andal. Pada kondisi eksaserbasi, ditemukan korelasi positif yang signifikan antara kadar leptin dan TNF- α , yang kemungkinan berkaitan dengan peningkatan peradangan sistemik secara keseluruhan. Selain itu, defisiensi adiponektin pada PPOK, aspergilosis, infeksi virus, maupun tuberkulosis (TBC) juga dikaitkan dengan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, yang memperkuat dugaan bahwa APN memiliki fungsi antiinflamasi.¹³

Obesitas dan proses penuaan turut berkontribusi terhadap hilangnya massa otot, resistensi insulin, dan perkembangan sindrom metabolik. Aktivitas adiponektin berkaitan erat dengan regulasi metabolisme dan penghambatan peradangan. Penurunan kadar APN plasma, termasuk akibat obesitas, dapat menyebabkan inflamasi pada jaringan adiposa, induksi asma, serta peningkatan produksi TNF- α pada jaringan adiposa maupun non-adiposa seperti paru-paru. Adiponektin diketahui memainkan peran penting dalam regulasi peradangan tidak hanya pada PPOK, tetapi juga pada asma, serta infeksi jamur, bakteri, dan virus.¹²

Pengobatan dengan adiponektin atau agonisnya dilaporkan mempengaruhi profil produksi sitokin, seperti penurunan kadar IL-13 dan IL-5 pada model asma, peningkatan IL-8 pada PPOK, serta peningkatan IL-4, IL-17, IL-23, dan TNF- α pada model asma. Selain itu, pengobatan adiponektin juga menghambat rekrutmen eosinofil ke jaringan paru sebagai respons terhadap paparan kitin, menunjukkan peran potensialnya dalam pengendalian inflamasi saluran napas.¹⁴





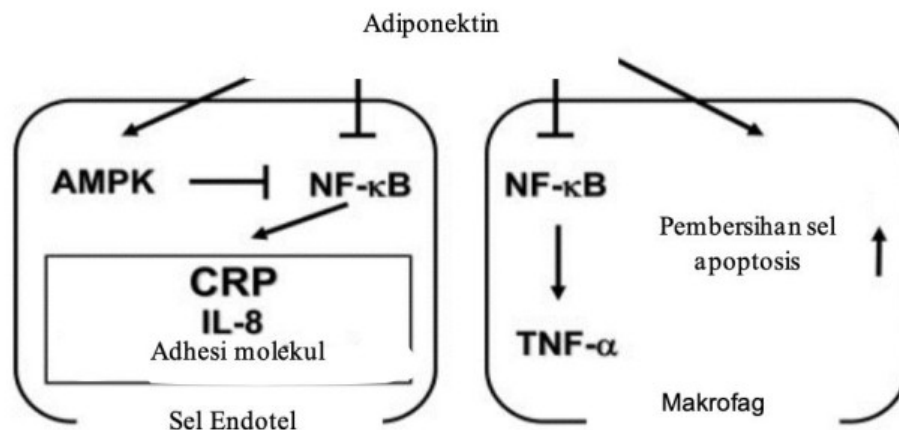
Gambar 8 Efek adiponektin pada penyakit paru

Dikutip dari (14)

2.2.6 Peran Adiponektin Pada Inflamasi

Adiponektin secara langsung memengaruhi respons inflamasi dengan mengatur produksi dan aktivitas sitokin, serta berperan sebagai agen antiapoptosis pada berbagai jenis sel. Efek antiinflamasi adiponektin berkontribusi dalam melindungi organ terhadap perkembangan peradangan dan cedera seluler. Adiponektin menghambat aktivasi NF-κB pada sel endotel, setidaknya sebagian melalui mekanisme aktivasi AMPK. Penghambatan NF-κB oleh adiponektin menyebabkan penurunan regulasi C-reactive protein (CRP), interleukin-8 (IL-8), serta ekspresi molekul adhesi. Pada makrofag, adiponektin menurunkan produksi tumor necrosis factor-α (TNF-α) melalui mekanisme supresi aktivasi NF-κB, dan juga meningkatkan efisiensi fagositosis terhadap sel apoptosis oleh makrofag (Gambar 41).⁴¹





Gambar 9 Tingkat anti-inflamasi adiponektin.

Dikutip dari (41)

2.2.7 Aktivitas anti-inflamasi adiponektin pada sel paru

1. Adiponektin pada sel imun paru

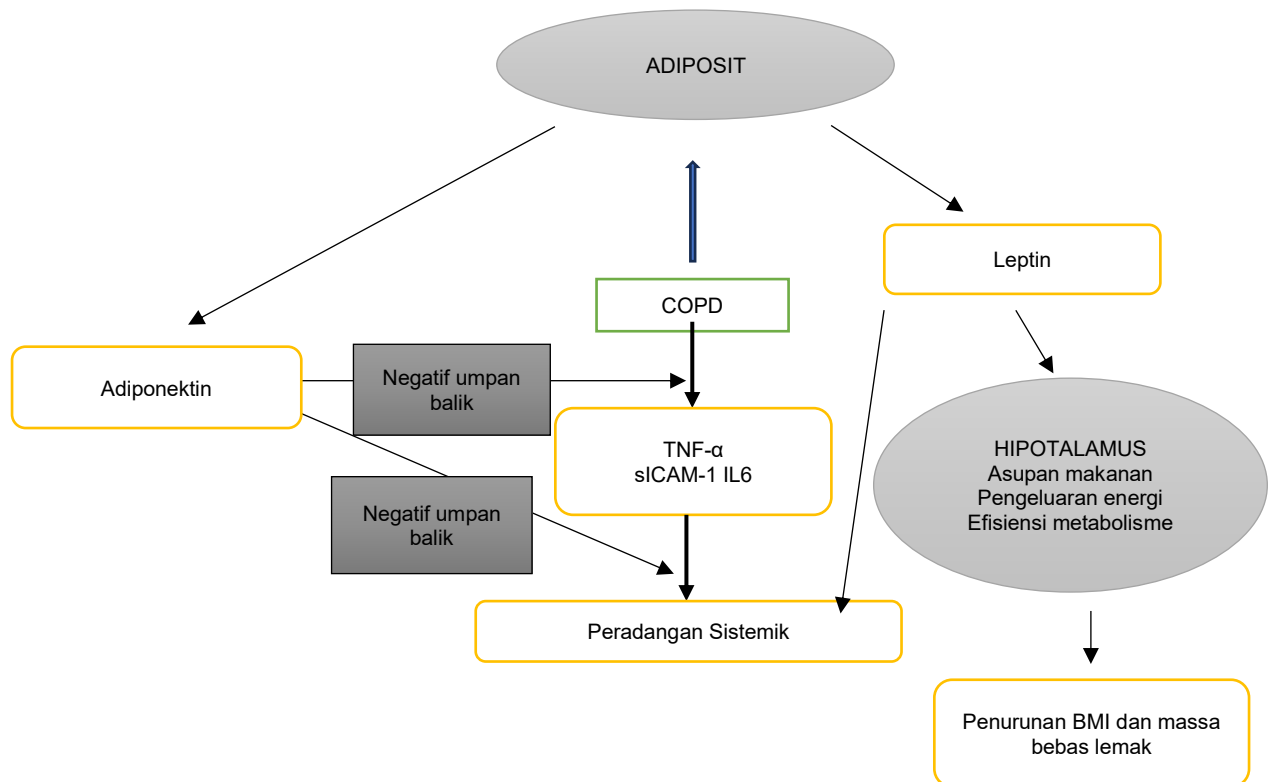
Adiponektin dan reseptornya (AdipoR) diekspresikan di jaringan paru yang menunjukkan peran penting jalur adiponektin dalam berbagai proses biologis paru.³⁸ Temuan penelitian menunjukkan bahwa adiponektin memiliki sifat antiinflamasi dengan cara menghambat berbagai mediator proinflamasi, seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), molekul adhesi endotel (ICAM-1) dan faktor transkripsi nuklir- κ B (NF- κ B), serta meningkatkan mediator antiinflamasi, seperti interleukin-10 (IL-10) dan antagonis reseptor interleukin-1 (IL-1Ra).⁴²

Leptin dan adiponektin tampaknya berperan penting dalam proses inflamasi sistemik, seperti pada penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), terutama selama fase eksaserbasi akut. Leptin berperan utama dalam mengatur keseimbangan energi melalui mekanisme di hipotalamus dengan menurunkan asupan makanan dan efisiensi metabolisme, serta meningkatkan pengeluaran energi. Namun, leptin juga berperan dalam peradangan sistemik melalui stimulasi kemotaksis dan aktivasi neutrofil serta makrofag, serta memengaruhi aktivitas limfosit T.^{43–46}

Leptin menstimulasi proses peradangan dan penurunan berat badan, sedangkan adiponektin menghambat produksi tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), dan molekul adhesi endotel (ICAM-1), serta dapat menekan aktivitas proinflamasi dari sitokin-sitokin tersebut. Oleh karena itu, adiponektin memiliki sifat antiinflamasi. Namun, kondisi patologis yang berkaitan dengan peningkatan aktivitas neutrofil elastase (NE), termasuk pada penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) dapat menyebabkan penurunan aktivitas antiinflamasi adiponektin, karena NE mampu memecah molekul adiponektin. Dengan



demikian, ketidakseimbangan regulasi antara leptin dan adiponektin ini dapat terus berlangsung pada individu dengan PPOK.⁴⁴

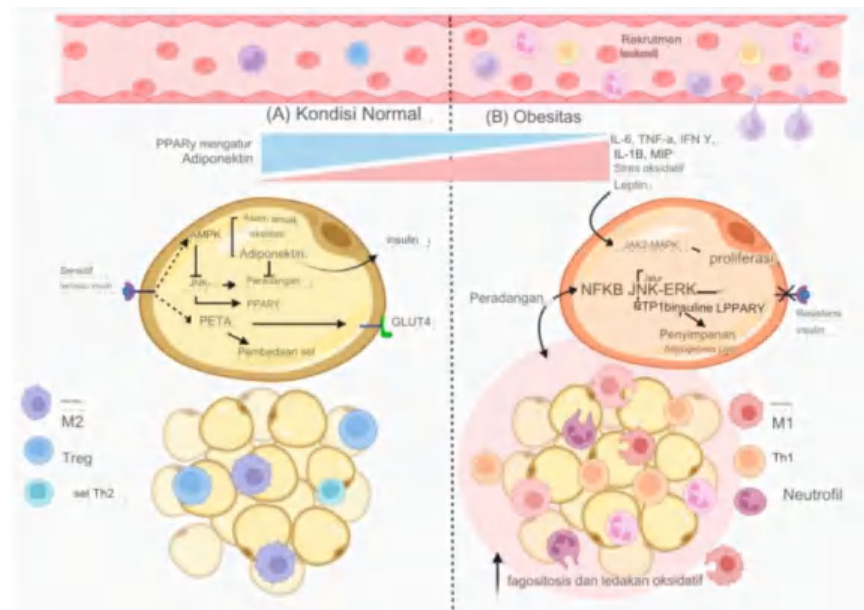


Gambar 10 Peran inflamasi adiposit

Dikutip dari (44)

Gambar 11A: Pada kondisi normal di jaringan adiposa, makrofag tipe M2 tersebar merata di seluruh jaringan. Jaringan adiposa juga mengandung sel T CD4+, sel T helper 2 (Th2), sel T regulatorik (Treg), dan preadiposit yang secara kolektif berperan dalam menciptakan lingkungan antiinflamasi dan meningkatkan sensitivitas terhadap insulin.⁴⁴ Akibatnya, kadar adipokin seperti adiponektin meningkat, sedangkan kadar leptin menurun. Di dalam adiposit, proses diferensiasi dan proliferasi diatur melalui aktivasi reseptor insulin (insulin receptor/IR), yang juga mengontrol pengambilan glukosa. Selain itu, IR mengatur aktivasi adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) secara bergantung pada status energi sel, yang kemudian mendorong oksidasi β dan ekspresi adiponektin, sehingga berperan penting dalam pengendalian peradangan.⁴⁴





Gambar 11 Keadaan lingkungan dan perubahan adiposit

Dikutip dari (44)

Gambar 11B menunjukkan bahwa pada jaringan adiposa yang mengalami obesitas, sel imun spesifik seperti makrofag mengalami peningkatan jumlah melalui proliferasi lokal dan berkontribusi dalam sekresi sitokin proinflamasi serta reactive oxygen species (ROS). Selain itu, komposisi sel imun lainnya juga berubah, ditandai dengan peningkatan jumlah neutrofil, sel T CD4⁺ (Th1), sel T CD8⁺, penurunan jumlah sel T regulator (Treg), serta peningkatan jumlah preadiposit. Akibatnya, terjadi peningkatan produksi adipokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-1 β , dan MCP-1. Kondisi ini memicu peningkatan infiltrasi sel imun dan polarisasi fenotip sel imun. Pada kondisi adipositas, peningkatan status inflamasi juga mengganggu regulasi jalur sinyal seperti JNK-ERK, yang melibatkan penghambatan aktivitas reseptor insulin (IR) oleh protein tirosin fosfatase B1 (PTPB1), peningkatan regulasi PPAR- γ dan sintesis lipid, serta aktivasi jalur inflamasi NF- κ B yang semakin diperburuk oleh ekspresi berlebihan pada kondisi obesitas.⁴⁴

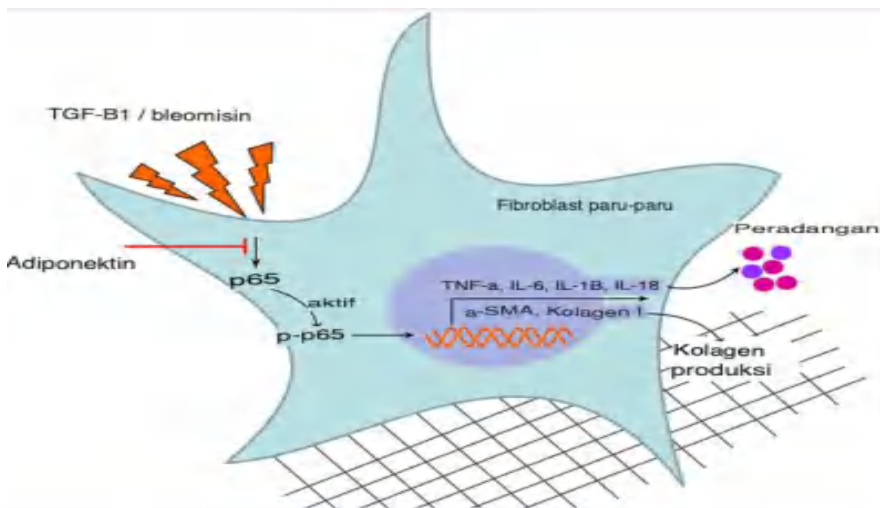
Pada sel mirip makrofag murine RAW264, domain globular adiponektin diketahui berikatan dengan AdipoR1 dan menghambat aktivasi NF- κ B yang diinduksi oleh reseptor toll-like (TLR). Pada tikus kurus, sel T regulator paru (CD3⁺ CD4⁺ Foxp3⁺) menunjukkan peningkatan ekspresi AdipoR1. Sebaliknya, pada tikus gemuk dengan inflamasi alergi, ekspresi AdipoR1 pada sel T regulator paru menurun, sementara ekspresi eosinofil dalam bronchoalveolar lavage fluid (BALF) meningkat. Dengan demikian, adiponektin memberikan efek antiinflamasi pada sel paru yang kemungkinan besar dimediasi melalui aktivasi reseptor adiponektin.¹³



2. Adiponektin pada sel endotel, sel epitel dan fibroblast paru

Pengobatan dengan adiponektin (APN) dapat memperlemah perubahan histopatologis yang diinduksi oleh bleomycin dan menghambat fibrosis yang dimediasi oleh transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) pada fibroblas paru manusia dengan menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-1 β dan IL-18. Dalam model fibrosis paru yang diinduksi oleh paraquat, adiponektin juga menurunkan derajat fibrosis melalui penurunan ekspresi TGF- β 1 dan α -smooth muscle actin, dengan mekanisme yang melibatkan pengaturan jalur NF- κ B. Fibroblas paru manusia diketahui mengekspresikan AdipoR1 dan AdipoR2; pengobatan dengan APN meningkatkan ekspresi AdipoR1 pada kondisi fibrosis, tetapi tidak memengaruhi ekspresi AdipoR2. Knockdown AdipoR1 menggunakan small interfering RNA (siRNA) membalikkan efek protektif adiponektin terhadap fibrosis yang dimediasi oleh paraquat, yang menunjukkan pentingnya jalur APN–AdipoR1 dalam perlindungan fibroblas terhadap fibrosis paru.⁴⁵

Sebaliknya, sel epitel saluran napas menunjukkan tingkat ekspresi APN dan AdipoR1 yang signifikan, tetapi tidak mengekspresikan AdipoR2, baik pada pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) maupun pada kultur sel epitel paru manusia. Adiponektin terbukti dapat menurunkan apoptosis pada sel epitel A549 dan memperbaiki efek sitotoksik yang disebabkan oleh TNF- α dan IL-1 β , melalui penghambatan transaktivasi NF- κ B yang dimediasi oleh AdipoR1. Selain itu, adiponektin juga meningkatkan ekspresi mRNA dari sitokin antiinflamasi interleukin-10 (IL-10) pada sel epitel paru A549.³⁹



Gambar 12 Adiponektin menghambat aktivasi fibroblast paru melalui NF- κ B

Dikutip dari (46)

3. Mekanisme molekular adiponektin pada cedera paru akut

Model tikus dengan asma yang berhubungan dengan obesitas, terapi adiponektin terbukti dapat meredakan peradangan dan meningkatkan aktivitas AMP-activated protein kinase (AMPK) yang



ditandai dengan penurunan kadar *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), Bcl-2 dan NF- κ B di jaringan paru. Namun, pemberian Senyawa C yang merupakan inhibitor AMPK, mampu membalikkan efek terapeutik dari adiponektin tersebut. Temuan ini menunjukkan bahwa adiponektin berinteraksi langsung dengan reseptor AdipoR1 dan memediasi pensinyalan intraseluler melalui aktivasi AMPK.^{46, 47}

Cedera paru akut yang diinduksi oleh lipopolisakarida (LPS), terjadi peningkatan aktivasi NF- κ B pada tikus dengan defisiensi adiponektin. Sebaliknya, pada tikus sehat, terapi adiponektin dapat menginduksi aktivasi p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) dalam sel T regulator Helios, disertai peningkatan ekspresi AdipoR1. Sementara itu, pada garis sel epitel paru manusia A549, aktivasi jalur adiponektin–AdipoR1 mampu mengurangi efek sitotoksik dengan cara menghambat aktivasi NF- κ B serta menurunkan ekspresi gen sitokin melalui jalur ERK1/2 dan AKT.³⁹

Tabel 5 Efek adiponektin pada tipe sel paru yang berbeda

Jenis Sel	Sumber Sel	Fungsi
Makrofag alveolar	Tikus defisiensi adiponektin	APN menekan metaloproteinase matriks tinggi dan TNF- α
Sel mirip makrofag murine RAW264	Saluran seluler	APN berikatan dengan AdipoR1 dan menghambat aktivitas NF- κ B yang diinduksi TLR
Sel T pengatur paru	Tikus obesitas di tantang dengan ovalbumin	Peradangan alergi mengurangi ekspresi AdipoR1
Fibroblas paru manusia HELF	Fibrosis yang diinduksi TGF- β 1 secara in vitro	APN menghambat produksi TNF- α , IL-6, IL-1 β dan IL-18
Fibroblas paru manusia WI-38	Fibrosis yang diinduksi paraquat secara in vitro	APN menginduksi pelepasan IL-8 dan IL-10
Sel epitel saluran napas A549	Saluran seluler	APN melemahkan apoptosis dan menghambat TNF- α dan IL-19 dengan menghambat aktivitas NF- κ B melalui AdipoR1
Sel endotel	Tikus defisiensi adiponektin dengan injeksi LPS	Peningkatan produksi IL-6, E-Selectin, dan Nox2 terdeteksi

Dikutip dari (39)

2.2.8 Peran adiponektin terhadap status gizi

Pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), penurunan kadar adiponektin sering kali berkaitan dengan status gizi yang buruk yang dapat memperburuk perjalanan penyakit. Adiponektin merupakan hormon yang disekresikan oleh jaringan adiposa dan berperan penting dalam regulasi metabolisme energi serta sensitivitas insulin. Penurunan kadar adiponektin pada kondisi malnutrisi dapat meningkatkan risiko terjadinya peradangan sistemik yang merupakan karakteristik utama PPOK, serta memperburuk fungsi paru. Selain itu, kadar adiponektin yang rendah pada pasien PPOK dengan status gizi yang buruk dapat memperparah stres

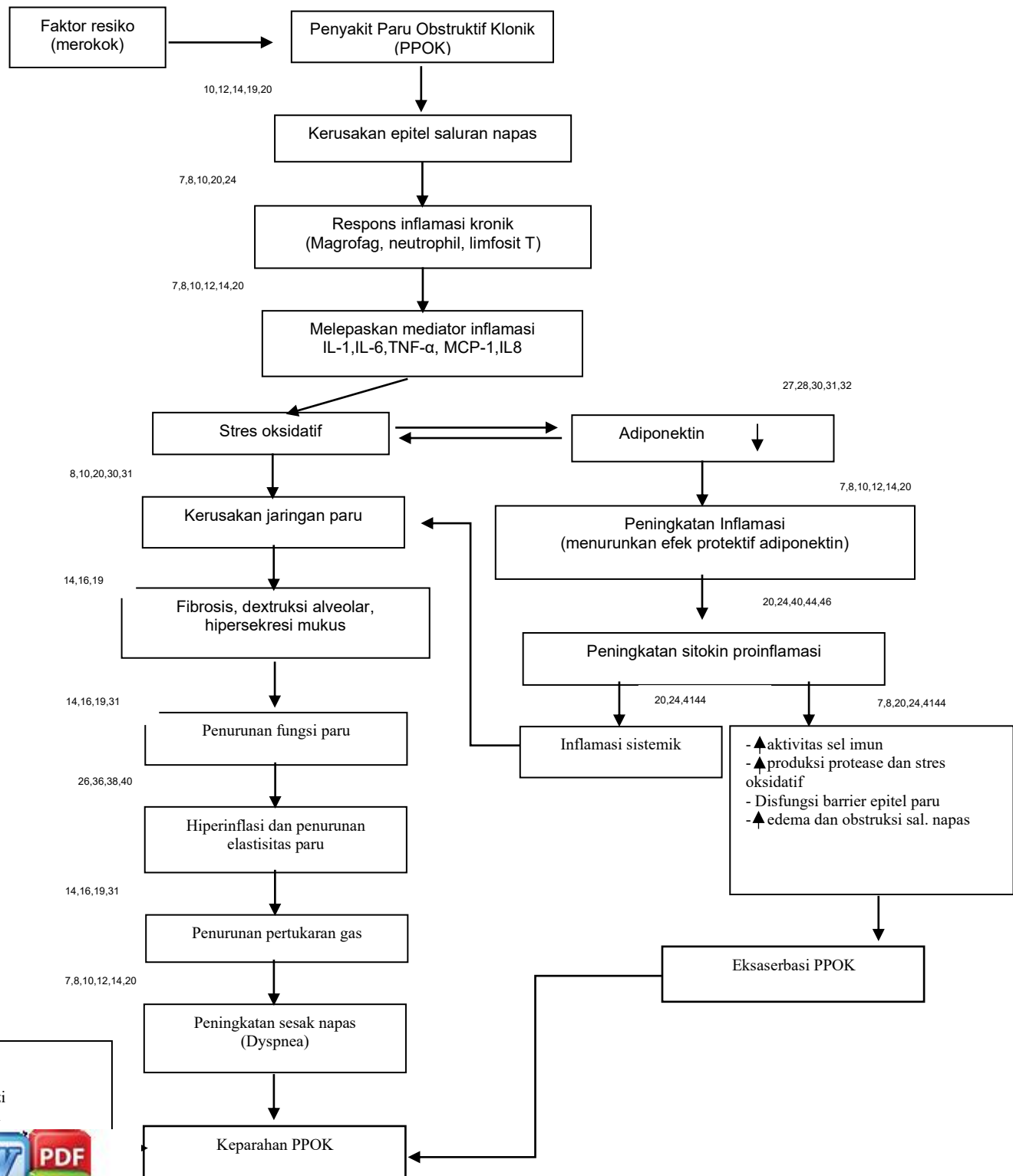


oksidatif dan respons inflamasi. Peradangan kronik pada pasien PPOK telah dikenal sebagai salah satu masalah utama, dan berkurangnya adiponektin dapat memperburuk proses inflamasi ini, sehingga meningkatkan risiko eksaserbasi, menurunkan kapasitas paru, dan menurunkan kualitas hidup pasien secara keseluruhan.^{8,41}

Adiponektin juga memiliki peran penting dalam regulasi metabolisme lemak dan protein yang esensial dalam pemeliharaan massa otot. Pada pasien PPOK dengan malnutrisi, penurunan massa otot (sarkopenia) dan penurunan kekuatan otot sering terjadi yang dapat memperburuk gejala sesak napas dan meningkatkan kelelahan. Kondisi ini membatasi aktivitas fisik pasien, yang kemudian berkontribusi pada penurunan status fisik secara progresif dan penurunan kualitas hidup. Oleh karena itu, pengelolaan kadar adiponektin melalui intervensi nutrisi dan terapi lainnya menjadi sangat penting untuk meningkatkan luaran klinis pada pasien PPOK dengan status gizi buruk. Optimalisasi asupan nutrisi yang mencakup protein, lemak sehat dan karbohidrat kompleks dapat membantu memulihkan kadar adiponektin dan memperbaiki fungsi metabolik secara menyeluruh.^{8,41}



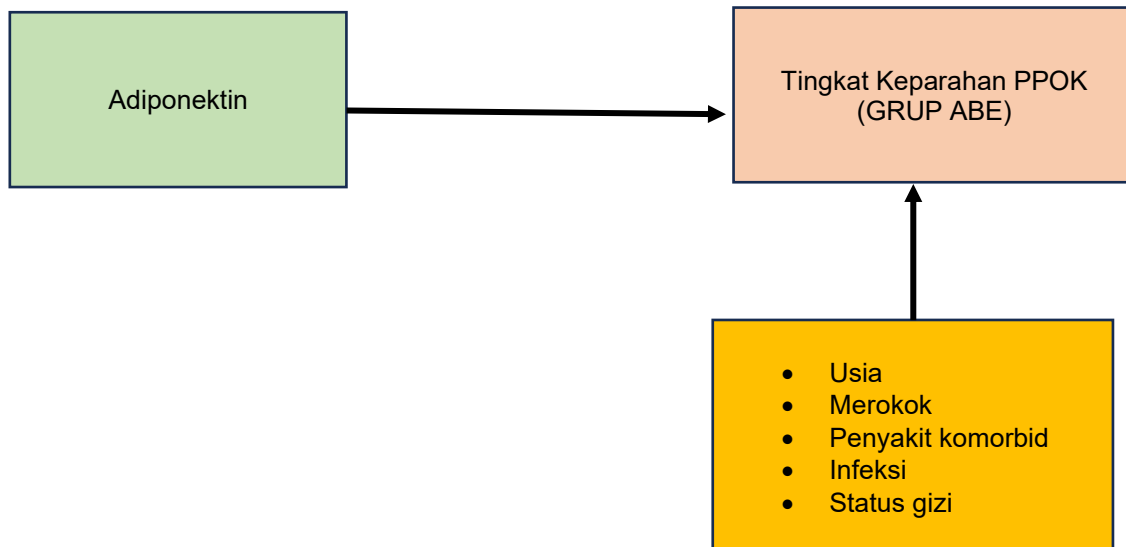
2.9 Kerangka Teori



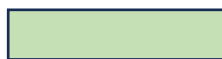
Gambar 13 Kerangka Teori



2.10 Kerangka Konsep



Keterangan:



Variabel independent



Variabel dependent



Variabel Perancu

Gambar 14 Kerangka Konsep

