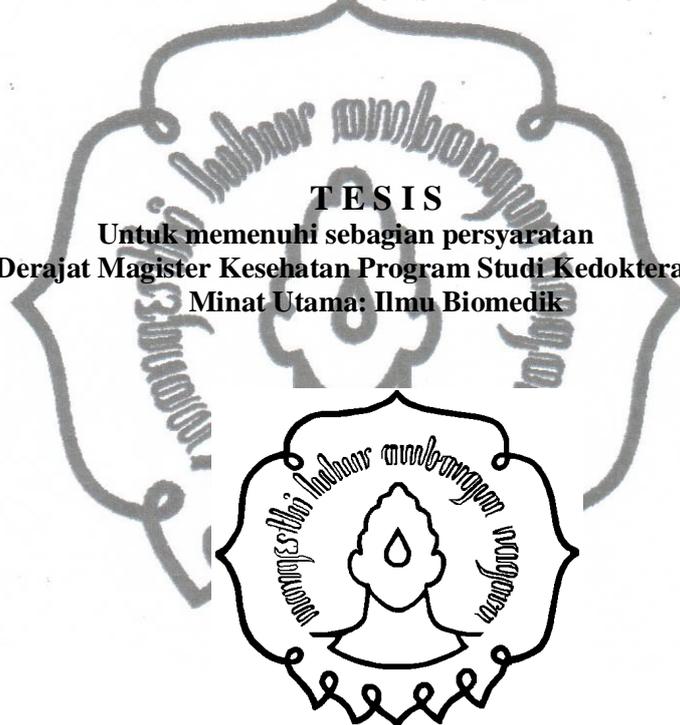


**KORELASI VOLUME EKSPIRASI PAKSA DETIK PERTAMA (VEP₁) DAN
TEKANAN PARSIAL OKSIGEN ARTERI (PaO₂) DENGAN *HOMEOSTASIS*
MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE (HOMA IR) DAN
HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT BETA (HOMA β)
PADA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK**

TESIS
Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai Derajat Magister Kesehatan Program Studi Kedokteran Keluarga
Minat Utama: Ilmu Biomedik



Oleh
Aprilludin
S. 600708002

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA
2012**

**KORELASI VOLUME EKSPIRASI PAKSA DETIK PERTAMA (VEP_1) DAN
TEKANAN PARSIAL OKSIGEN ARTERI (PaO_2) DENGAN *HOMEOSTASIS*
MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE (HOMA IR) DAN
HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT BETA (HOMA β)
PADA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK**

TESIS

Disusun oleh:

Aprilludin

S600708002

Komisi Pembimbing:

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pembimbing I	Prof. Dr. Suradi, dr., Sp.P(K), MARS NIP. 194705211976091001		4 - 1 - 2013
Pembimbing II	Dr. Reviono, dr., Sp.P(K) NIP. 195011041975111001		4 - 1 - 2013

Telah dinyatakan memenuhi syarat

pada tanggal 4 - 1 - 2013

Mengetahui

Ketua Program Studi Kedokteran Keluarga



Dr. Hari Wujoso, dr., SpF, MM
NIP. 196210221995031001

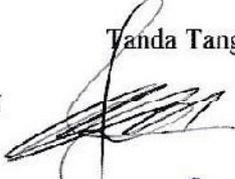
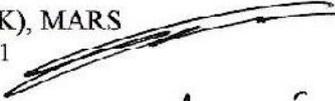
LEMBAR PENGESAHAN

**KORELASI VOLUME EKSPIRASI PAKSA DETIK PERTAMA (VEP₁) DAN
TEKANAN PARSIAL OKSIGEN ARTERI (PaO₂) DENGAN HOMEOSTASIS
MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE (HOMA IR) DAN
HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT BETA (HOMA β)
PADA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK**

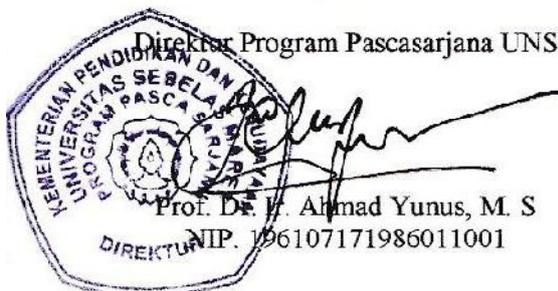
TESIS

Oleh
Aprilludin
S. 600708002

Tim Penguji:

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua	Dr. Hari Wujoso, dr., Sp.F., MM NIP. 196210221995031001		4 - 1 - 2013
Sekretaris	Prof. Dr. Muchsin D., dr., MARS, PFarK, AIFO NIP. 194805311976031001		4 - 1 - 2013
Anggota Penguji	1. Prof. Dr. Suradi, dr., Sp.P(K), MARS NIP. 194705211976091001		4 - 1 - 2013
	2. Dr. Reviono, dr., Sp.P(K) NIP. 196510302003121001		4 - 1 - 2013

Telah dipertahankan di depan penguji
Dinyatakan telah memenuhi syarat pada tanggal 4 - 1 - 2013



Ketua Program Studi Magister
Kedokteran Keluarga



Dr. Hari Wujoso, dr., Sp.F., M.M
NIP. 196210221995031001

PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI TESIS

Saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul **"KORELASI VOLUME EKSPIRASI PAKSA DETIK PERTAMA (VEP₁) DAN TEKANAN PARSIAL OKSIGEN ARTERI (PaO₂) DENGAN HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE DAN HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT BETA PADA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK"** adalah karya penelitian saya dan bebas plagiat, tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik, tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali secara tertulis digunakan sebagai acuan dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.
2. Apabila di kemudian hari terbukti terdapat plagiat dalam karya ilmiah ini, saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan (Permendiknas No 17, tahun 2010).
3. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi Tesis pada jurnal atau forum ilmiah lain harus seijin tim pembimbing sebagai *author* dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila dalam waktu sekurang-kurangnya enam bulan sejak pengesahan Tesis saya tidak melakukan publikasi, Prodi Kedokteran Keluarga UNS berhak mempublikasikan pada jurnal ilmiah Prodi Kedokteran Keluarga UNS.
4. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, November 2012



Aprilludin

KATA PENGANTAR

Penulis memanjatkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala anugerah-Nya sehingga tesis ini dapat terselesaikan sebagai bagian persyaratan akhir pendidikan spesialis di bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Penulis menyadari bahwa keberhasilan dalam menyelesaikan pendidikan dan tesis ini berkat anugerah Tuhan Yang Maha Esa dan kerjasama berbagai pihak. Bimbingan, pengarahan dan bantuan dari para guru, keluarga, teman sejawat residen paru, karyawan medis dan non medis, serta para pasien selama penulis menjalani pendidikan sangat berperan dalam keberhasilan menyelesaikan pendidikan dan tesis ini.

Penghargaan setinggi-tingginya dan ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, Drs. MS, selaku rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Prof. Dr. Ir. Ahmad Yunus, MS, selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.
3. Prof. Dr. Zaenal Arifin Adnan, dr., SpPD KR FINASIM, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
4. Prof. Dr. Suradi, dr., Sp.P(K), MARS

Ketua Program Studi Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta dan sebagai pembimbing I

penelitian ini yang telah memberikan petunjuk, bimbingan, saran, dan kritik yang membangun. Terima kasih atas ilmu dan pengetahuan yang telah beliau berikan kepada penulis dalam menjalani pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini.

5. Dr. Hari Wujoso, dr. SpF,MM, selaku Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret Surakarta.
6. Basoeki Soetardjo, drg.,MMR, selaku direktur Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta.
7. Dr. Eddy Surjanto, dr., Sp.P(K)
Kepala Bagian Pulmonologi RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang telah memberikan petunjuk, bimbingan, saran, dan kritik yang membangun. Terima kasih atas fasilitas dan kemudahan yang telah beliau berikan kepada penulis dalam menjalani pendidikan. Kesabaran dan perhatian beliau dalam mendidik memberikan kesan yang dalam buat penulis.
8. Afiono Agung Prasetyo, dr., PhD, selaku Ketua Minat Ilmu Biomedik Program Pascasarjana UNS.
9. Dr. Hadi Subroto, Sp.P(K),MARS
Penulis mengucapkan terima kasih atas nasehat dan saran beliau terhadap kemajuan ilmu Pulmonologi. Nilai moral pendidikan kedokteran khususnya di bidang Pulmonologi yang beliau selalu tanamkan memberikan makna yang dalam buat penulis.
10. Yusup Subagio Sutanto, dr., Sp.P(K)

Wakil Direktur Pelayanan RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan petunjuk, bimbingan, saran, dan kritik yang membangun. Terima kasih atas ilmu manajemen pelayanan yang telah beliau ajarkan kepada penulis serta kemudahan dan fasilitas yang telah diberikan kepada penulis.

11. Dr. Reviono, dr., Sp.P(K)

Pembantu Dekan II Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta dan pembimbing II penelitian ini yang senantiasa membimbing penelitian ini walaupun dalam keadaan sibuk. Terima kasih penulis ucapkan atas segala bimbingan, ilmu, dan petunjuk yang telah diberikan selama menjalani pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini.

12. Ana Rima Setijadi, dr., Sp.P (K)

Sekretaris Program Studi Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan motivasi dan kemudahan dalam menyelesaikan tesis ini. Terimakasih atas segala keramahan dan kesabarannya dalam membimbing dan memotivasi penulis selama menjalani pendidikan di bagian Pulmonologi.

13. Harsini, dr., Sp.P

Penulis mengucapkan terima kasih kepada beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan, dorongan, dan saran yang baik selama menjalani pendidikan. Terima kasih penulis ucapkan atas kritik

membangun yang telah disampaikan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

14. Jatu Aphridasari, dr., Sp.P

Penulis mengucapkan terima kasih kepada beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan, dorongan, dan saran yang baik selama menjalani pendidikan. Terima kasih penulis ucapkan atas kritik membangun yang telah disampaikan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

15. Dr. Sugiarto, dr. SpPD, FINASIM

Penulis mengucapkan terima kasih kepada beliau sebagai pengajar di bagian Ilmu Penyakit Dalam yang telah memberikan bimbingan dan saran selama penyusunan tesis ini.

16. Kepada orang tua tercinta: Amir Buchori, Bucek Dumanow, Hetty Yuniar, dan almarhum ibunda tercinta Siti Chotimah atas dukungannya atas setiap langkah dalam menyelesaikan tugas-tugas dalam proses penyusunan tesis ini

17. Kepada istri tercinta drg Prillia Budiawanty yang selalu setia dan mendukung setiap langkah penulis dalam menjalani pendidikan sehingga penulis mampu menyelesaikan tugas dengan baik.

18. Kepada putri tercinta: Naila Apsari, Amalia Ramadani, dan Audri Nurdilla yang selalu menjadikan semangat dan inspirasi ayah untuk tidak merasakan capek sehingga menjadi motivator untuk segera menyelesaikan tugas dengan baik.

19. Kepada seluruh keluarga tercinta, kalian merupakan kakak dan adik luar biasa yang mampu mendukung penulis sepenuh hati untuk menyelesaikan pendidikan ini.
20. Kepada BKPM Klaten yang telah membantu proses penelitian ini.
21. Kepada rekan-rekan residen baik senior maupun junior yang telah ikut membantu proses penelitian ini.
22. Kepada perawat poli paru, perawat bangsal anggrek 1, dan petugas laboratorium RSDM Surakarta yang telah ikut membantu proses penelitian ini.
23. Kepada karyawan SMF paru (mas Waluyo, mbak Yamti, mbak Anita, mbak Ira, dan mas Arif), juga kepada mas Harnoko atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.
24. Kepada semua pihak yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu yang telah membantu proses penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini masih banyak terdapat kekurangan, untuk itu penulis mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan penulisan tesis ini. Semoga dengan rahmat dan anugerah yang diberikan oleh Tuhan Yang Maha Esa atas ilmu dan pengalaman yang penulis miliki dapat bermanfaat bagi sesama.

Surakarta, November 2012

Penulis

Aprilludin. 2012. **Korelasi volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁) dan tekanan parsial oksigen arteri (PaO₂) dengan homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA IR) dan homeostasis model assessment beta (HOMA β) pada penyakit paru obstruktif kronik.** Tesis. Supervisor I: Prof. Dr. Suradi, dr., Sp.P(K),MARS, II: Dr. Reviono, dr., Sp.P(K). Program Studi Magister Kedokteran Keluarga, Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

RINGKASAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit tidak hanya berefek lokal diparu, tetapi dapat berefek sistemik. Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu efek sistemik PPOK yang dihubungkan dengan penurunan fungsi paru. DM dapat disebabkan resistensi insulin, disfungsi sel beta pankreas, atau kedua-duanya. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi VEP₁ dan PaO₂ dengan HOMA IR dan HOMA β pada penderita PPOK stabil

Penelitian ini jenis observasional dengan pendekatan potong lintang. Jumlah sampel penelitian adalah 31 penderita PPOK stabil di Poliklinik rawat jalan RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan BKPM Klaten pada bulan Mei-Agustus 2012 yang diambil secara *consecutive sampling*. Variabel bebas adalah VEP₁ dan PaO₂, variabel tergantung adalah HOMA IR dan HOMA β . Data VEP₁ diperoleh dari hasil pemeriksaan spirometri dan PaO₂ dari hasil pemeriksaan analisis gas darah. HOMA IR dan HOMA β diperoleh dari hasil pemeriksaan gula darah dan insulin puasa yang dimasukkan ke dalam rumus. Analisis yang digunakan adalah uji beda Kruskal Wallis dan uji korelasi Spearman.

Hasil penelitian didapatkan rerata umur $67,65 \pm 8,31$ tahun, 29 laki-laki (93,5 %) dan 2 perempuan (6,5 %). Rerata indeks massa tubuh $18,54 \text{ kg/m}^2$. Terdapat perbedaan bermakna antara HOMA β pada tiap derajat PPOK ($p = 0,002$), tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna antara HOMA IR pada tiap derajat PPOK ($p = 0,469$). Terdapat korelasi positif kuat dan bermakna antara VEP₁ dengan HOMA β ($r = 0,581$, $p = 0,001$) dan terdapat korelasi positif cukup kuat dan bermakna antara PaO₂ dengan HOMA β ($r = 0,380$, $p = 0,035$). Tidak terdapat korelasi antara VEP₁ dengan HOMA IR ($r = -0,010$, $p = 0,958$). Tidak terdapat korelasi antara PaO₂ dengan HOMA IR ($r = -0,0290$, $p = 0,875$).

Terdapat korelasi positif antara VEP₁ dengan HOMA β dan terdapat korelasi positif antara PaO₂ dengan HOMA β . Tidak ada korelasi antara VEP₁ dan PaO₂ dengan HOMA IR.

Kata kunci: VEP₁, PaO₂, HOMA IR, HOMA β , PPOK.

Aprilludin. 2012. **Correlation forced expiratory volume in one second (FEV₁) and a partial pressure of oxygen in arterial (PaO₂) with homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA IR) and homeostasis model assessment beta (HOMA β) in chronic obstructive pulmonary disease.** Thesis. Supervisor I: Prof. Dr. Suradi, dr., Sp.P(K),MARS, II: Dr. Reviono, dr., Sp.P(K). Master Program in Family Medicine, Post-Graduate Program, Sebelas Maret University Surakarta.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease that not only affects locally to the lungs but also sistemically. Diabetes mellitus (DM) is one of the systemic effect of COPD associated with pulmonary function impairment. DM could be caused by insulin resistance, dysfunction of the pancreatic beta cells, or both. The study was conducted to determine correlation between FEV₁ and PaO₂ with HOMA IR and HOMA β in patients with stable COPD.

The study design was cross sectional observational study. Total samples were 31 outpatients with stable COPD from clinic of Dr. Moewardi General Hospital Surakarta and BKPM Klaten observed during May to August 2012. Total samples were collected using consecutive sampling. The independent variables were FEV₁ and PaO₂, the dependent variables were HOMA IR and HOMA β. FEV₁ data was obtained from spirometry and PaO₂ from blood gas analysis. HOMA IR and HOMA β were calculated from fasting concentrations of insulin and glucose by using the equation. Kruskal Wallis was used to test for variables difference. Spearman rank was used to test for correlation.

The mean age of the patients was 67.65 ± 8.31 years consisted of 29 males (93.5 %) and 2 women (6.5 %). The mean body mass index was 18.54 kg/m^2 . There was significant difference in HOMA β values ($p = 0.002$) according to COPD stages, but there was no significant difference in HOMA IR values ($p = 0.479$) according to COPD stages. There was a significant positive correlation between FEV₁ and HOMA β ($r = 0.581$, $p = 0.001$) and a relatively significant positive correlation between PaO₂ and HOMA β ($r = 0.380$, $p = 0.035$). There was no correlation between FEV₁ and HOMA IR ($r = -0.010$, $p = 0.958$). There was no correlation between PaO₂ and HOMA IR ($r = -0.029$, $p = 0.875$).

There was a positive correlation between FEV₁ and HOMA β. There was a positive correlation between PaO₂ and HOMA β. There was no correlation between FEV₁ and HOMA IR. There was no correlation between PaO₂ and HOMA IR.

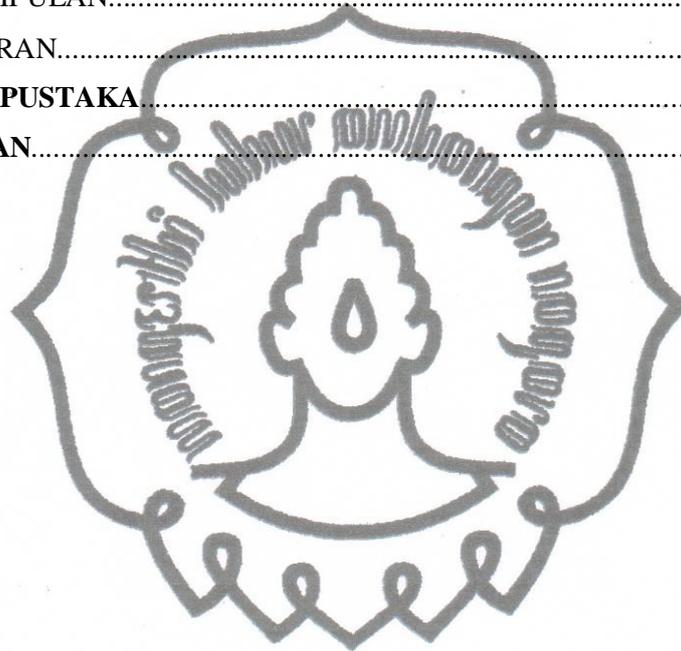
Keywords : FEV₁, PaO₂, HOMA IR, HOMA β, COPD.

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	I
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN ORISINILITAS DAN PUBLIKASI TESIS	iii
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR SINGKATAN KATA	xiv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar belakang masalah.....	1
B. Rumusan masalah.....	4
C. Tujuan penelitian.....	5
D. Manfaat penelitian.....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Kajian teori	
1. Patogenesis Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK).....	7
a. Inflamasi paru pada PPOK.....	7
b. Stress oksidatif.....	9
c. Ketidakseimbangan protease-antiprotease.....	11
d. Efek inflamasi sistemik pada PPOK.....	12
2. Patologi Penyakit Paru Obstruktif Kronik.....	14
3. Patofisiologi Penyakit Paru Obstruktif Kronik.....	16
a. Perlambatan udara dan <i>air trapping</i>	16

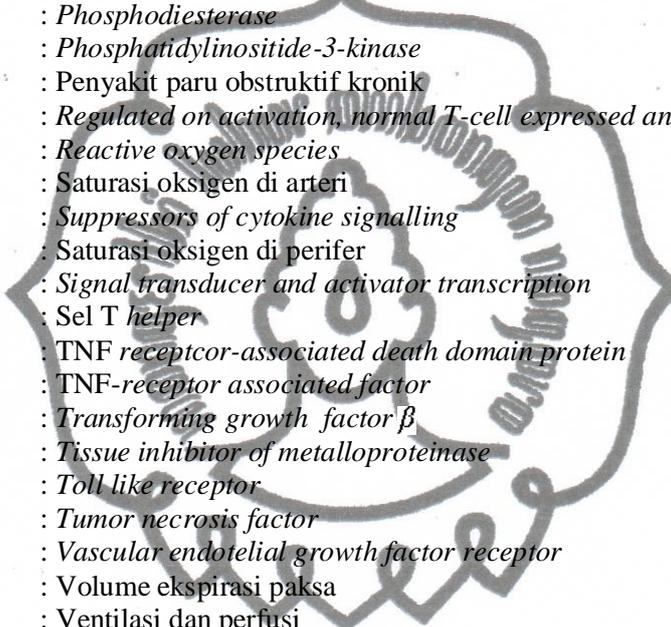
b. Hipoksemia pada PPOK.....	17
c. <i>Compliance</i> paru.....	20
d. Hipersekreasi mukus.....	20
4. Klasifikasi Penyakit Paru Obstruktif Kronik.....	21
5. Pengaruh PPOK terhadap Hiperglikemia.....	22
B. Kerangka pikir.....	29
C. Hipotesis.....	32
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	
A. Tempat dan waktu penelitian.....	33
B. Jenis penelitian.....	33
C. Populasi penelitian.....	33
D. Sampel.....	33
1. Teknik pengambilan sampel.....	33
2. Kriteria inklusi dan eksklusi.....	34
3. Besar sampel.....	34
E. Variabel penelitian.....	35
1. Variabel bebas.....	35
2. Variabel terikat.....	35
F. Definisi operasional.....	35
1. VEP ₁	35
2. PaO ₂	36
3. HOMA IR.....	36
4. HOMA β	36
G. Teknik pengumpulan data.....	37
H. Teknik dan alat untuk mengumpulkan data.....	38
I. Alur penelitian.....	40
J. Etika penelitian.....	40
K. Analisis data.....	41

BAB IV. HASIL PENELITIAN	
A. HASIL.....	42
B. PEMBAHASAN.....	53
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	
A. SIMPULAN.....	66
B. SARAN.....	66
DAFTAR PUSTAKA	68
LAMPIRAN	75



DAFTAR SINGKATAN KATA

AGD	: Analisa gas darah
AP	: <i>Activator protein</i>
APC	: <i>Antigen presenting cell</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
CD	: <i>Cluster of differentiaton</i>
CO ₂	: <i>Carbondyoxide</i>
CLdyn	: <i>Dynamic lung compliance</i>
CLstat	: <i>Static lung compliance</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CXCL	: <i>Chemokine ligand</i>
CXCR	: <i>Chemokine receptor</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
DLCO	: <i>Diffusion lung carbon monoxida</i>
DM	: <i>Diabetes mellitus</i>
EGFR	: <i>Epithelial growth factor receptor</i>
FEF	: <i>Force expiration flow</i>
GLUT	: <i>Glucose transporter</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte-macrophage colony stimulating factor</i>
HIF- α	: <i>Hypoxia inducible factor 1 α</i>
HOMA IR	: <i>Homoeostasis model assessment insulin resistance</i>
HRE	: <i>Hypoxia promotor element</i>
IB	: <i>Indeks brinkman</i>
ICAM	: <i>Intracellular adhesion molecule</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
Ig	: <i>Imunoglobulin</i>
I κ B	: <i>Inhibitor of κB</i>
IKK	: <i>Inhibitor IκB kinase</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-1RAcP	: <i>IL-1R accessory protein</i>
IRAK	: <i>IL-1R-associated-kinase</i>
IMT	: <i>Indeks massa tubuh</i>
IRS	: <i>Insulin receptor substrates</i>
KVP	: <i>Kapasitas vital paksa</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
LT	: <i>Leukotriene</i>
MAF	: <i>Macrophage activating factor</i>
MAP	: <i>Mitogen-activated protein</i>
MCP	: <i>Monocyte chemotactic protein</i>
MES	: <i>Matriks ekstraseluler</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
MMP	: <i>Matrix metalloproteinase</i>



NCF	: <i>Neutrophyl chemotacting factor</i>
NE	: <i>Netrofil elastase</i>
NIK	: <i>NFκB inducing kinase</i>
NFκβ	: <i>Nuclear factor kappa beta</i>
NK	: <i>Natural killer</i>
O ₂	: <i>Oksigen</i>
PaO ₂	: <i>Partial pressure of oxygen in arterial/ Tekanan parsial oksigen arteri</i>
PDE	: <i>Phosphodiesterase</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositide-3-kinase</i>
PPOK	: <i>Penyakit paru obstruktif kronik</i>
RANTES	: <i>Regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SaO ₂	: <i>Saturasi oksigen di arteri</i>
SOCS	: <i>Suppressors of cytokine signalling</i>
SpO ₂	: <i>Saturasi oksigen di perifer</i>
STAT	: <i>Signal transducer and activator transcription</i>
Sel Th	: <i>Sel T helper</i>
TRADD	: <i>TNF receptor-associated death domain protein</i>
TRAF	: <i>TNF-receptor associated factor</i>
TGFβ	: <i>Transforming growth factor β</i>
TIMP	: <i>Tissue inhibitor of metalloproteinase</i>
TLR	: <i>Toll like receptor</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
VEGFR	: <i>Vascular endotelial growth factor receptor</i>
VEP	: <i>Volume ekspirasi paksa</i>
V/Q	: <i>Ventilasi dan perfusi</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Mekanisme respons imunologi terjadinya PPOK.....	9
Gambar 2.2.	Pengaruh hipoksia terhadap aktifitas HIF dan NF κ β	13
Gambar 2.3.	Efek sistemik PPOK terhadap organ lain.....	23
Gambar 2.4.	Mekanisme apoptosis sel beta pankreas akibat sitokin inflamasi..	25
Gambar 2.5.	Gambaran kerangka pikir.....	31
Gambar 3.1.	Alur penelitian.....	40
Gambar 4.1.	Nilai kadar gula darah puasa tiap kelompok derajat PPOK stabil..	48
Gambar 4.2.	Nilai HOMA β tiap kelompok derajat PPOK.....	50

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Hubungan antara derajat PPOK dengan nilai ketidakseimbangan V/Q dan nilai arteri gas darah.....	18
Tabel 2.2.	Klasifikasi penyakit paru obstruktif kronik menurut GOLD 2010	21
Tabel 4.1.	Karakteristik dasar subyek penelitian.....	43
Tabel 4.2.	Uji normalitas sebaran data variabel penelitian.....	44
Tabel 4.3.	Karakteristik subyek penelitian berdasarkan derajat PPOK.....	47
Table 4.4	Hasil uji Kruskal Wallis terhadap gula darah puasa dan insulin puasa pada tiap derajat PPOK.....	49
Tabel 4.5.	Hasil uji Kruskal Wallis nilai HOMA IR dan HOMA β pada tiap derajat PPOK.....	50
Tabel 4.6.	Uji korelasi antara VEP1 dengan GDP, HOMA IR, dan HOMA β	52
Tabel 4.7.	Uji korelasi antara PaO ₂ dengan GDP, HOMA IR, dan HOMA β	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 :	Lembar penjelasan kepada penderita	75
Lampiran 2 :	Lembar persetujuan mengikuti penelitian.....	78
Lampiran 3 :	Lembar data penderita.....	79
Lampiran 4 :	Lembar isian kelaikan etik.....	81
Lampiran 5 :	Kelaikan etik.....	86
Lampiran 6:	Jadwal pelaksanaan	87
Lampiran 7:	Teknik pemeriksaan spirometri, analisa gas darah, gula darah puasa, dan insulin puasa.....	88
Lampiran 8:	Hasil rekapitulasi penelitian.....	94
Lampiran 9:	Hasil perhitungan SPSS.....	95

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit paru kronik yang dapat dicegah dan diobati, ditandai oleh hambatan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel, bersifat progresif, dan berhubungan dengan respons inflamasi paru terhadap partikel atau gas beracun/berbahaya disertai efek ekstra paru yang berkontribusi terhadap derajat berat penyakit (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia 2011). PPOK sering disertai dengan kelainan ekstra paru yang disebut sebagai efek sistemik pada PPOK. Diabetes melitus, inflamasi sistemik, penurunan berat badan, penyakit kardiovaskuler, osteoporosis, dan depresi merupakan manifestasi sistemik PPOK (Barnes dan Celli 2009, Fabri *et al.* 2008).

PPOK dan diabetes melitus (DM) termasuk masalah utama bidang kesehatan di Amerika Serikat. Penyakit paru obstruktif kronik menjadi urutan ke 4 penyebab morbiditas penyakit kronik. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan PPOK akan menduduki urutan ke 5 sebagai penyebab kematian di seluruh dunia pada tahun 2020 (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* 2010). Penyebab kematian pada PPOK sebagian besar bukan karena pernapasan, tetapi karena penyakit *comorbid* seperti penyakit kardiovaskuler, kanker, DM, dan lainnya (Fabri *et al.* 2008). Hasil survei penyakit tidak menular oleh Departemen Kesehatan

Republik Indonesia pada tahun 2004 di 5 rumah sakit provinsi Indonesia (Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Lampung, dan Sumatera Selatan) menunjukkan PPOK menempati urutan pertama penyumbang angka morbiditas 35 %, diikuti asma bronkial 33 %, kanker paru 30 %, dan lainnya 2 % (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia 2011).

Jumlah penderita DM di dunia dari tahun ke tahun mengalami peningkatan drastis. Penderita DM tahun 1985 sejumlah 30 juta meningkat menjadi 177 juta pada tahun 2000. Perkiraan tahun 2030 penderita DM mencapai > 360 juta (Power 2008). Survei yang dilakukan oleh WHO, jumlah penderita DM di Indonesia akan menempati peringkat nomer 5 sedunia dengan jumlah pengidap DM sebanyak 12,4 juta orang pada tahun 2025, naik 2 tingkat dibanding tahun 1995 dengan jumlah 4,5 juta. Urutan di atasnya adalah India (57,2 juta), Cina (37,6 juta), Amerika Serikat (21,9 juta), dan Pakistan (14,5 juta) (Suyono 2009). Penyakit DM dapat berefek sistemik seperti penyakit PPOK yang dapat menyebabkan komplikasi di berbagai organ tubuh sehingga hubungan kedua penyakit tersebut menarik untuk diteliti. Komplikasi yang sering timbul adalah neuropati, hipertriglisideridemia,, hipertensi, nefropati, penyakit jantung koroner, retinopati, dan hiperkolesterolemia (Power 2008)

Hiperglikemia merupakan tanda karakteristik DM. Hiperglikemia yang terjadi dapat karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin berlebihan akibat resistensi insulin, atau kedua-duanya (Power 2008). Resistensi insulin

dapat diukur dengan formula *homeostasis model assessment* (HOMA) IR sedangkan fungsi sel beta pankreas diukur dengan rumus HOMA β (Basir *et al.* 2010).

PPOK dapat menjadi faktor risiko DM. Rana *et al.* (2004) melaporkan wanita dengan PPOK meningkat risiko DM tipe 2 sekitar 1,8 kali. Penurunan fungsi paru dihubungkan dengan peningkatan risiko DM. Ford dan Mannino (2004) dalam penelitiannya melaporkan terdapat hubungan signifikan antara penurunan fungsi paru (volume ekspirasi paksa detik 1/VEP₁, kapasitas vital paksa/KVP, % VEP₁, % KVP) dengan insiden DM. Penelitian oleh Mannino *et al.* (2008) melaporkan PPOK derajat III atau IV meningkatkan risiko DM sekitar 1,5 %. Penurunan fungsi paru pada PPOK ditandai dengan penurunan VEP₁. Derajat PPOK berdasarkan nilai VEP₁ dibagi menjadi derajat I, derajat II, derajat III, dan derajat IV (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* 2010).

Obstruksi dapat mengakibatkan hipoksemia dan hipoksia jaringan. Eksaserbasi pada PPOK akan meningkatkan hipoksemia (Kent *et al.* 2011). Roisin *et al.* (2010) melaporkan hipoksemia terjadi pada penderita PPOK mulai derajat sedang-berat. Hipoksia merupakan salah satu penyebab terjadinya inflamasi sistemik (Barnes dan Celli 2009, Kent *et al.* 2011). Hipoksia dapat disebabkan oleh tekanan parsial oksigen di arteri (PaO₂) dibawah normal. Hipoksia dapat meningkatkan aktivitas *hypoxia inducible factor 1 α* (HIF-1 α) sehingga menginduksi terjadinya inflamasi sistemik

(Wouters 2005). Hipoksia akan menyebabkan HIF- α dan HIF- β bersatu dan masuk ke dalam nukleus menjadi *hypoxia promotor element* (HRE) yang akan menginduksi NF- κ B. *Nuclear factor- κ B* yang teraktivasi dapat bebas melakukan translokasi ke nukleus yang akan menginduksi keluarnya sitokin proinflamasi (Eltzchig dan Carmeliet 2011). Takabate *et al.* (2000) melaporkan terdapat peningkatan TNF- α yang signifikan pada pasien PPOK dengan hipoksemia.

Hipoksia dapat mengakibatkan gangguan kadar glukosa darah. Oltmans *et al.* (2004) melaporkan hipoksia dapat menyebabkan toleransi glukosa terganggu. Louis dan Punjabi (2009) juga melaporkan kondisi hipoksia akan menyebabkan gangguan sensitivitas insulin, toleransi glukosa terganggu, dan gangguan sekresi insulin. Kedua penelitian tersebut meneliti pengaruh hipoksia akut terhadap gangguan kadar glukosa darah pada pasien *obstructive sleep apnea*. Bansal *et al.* (2011) melaporkan PPOK mempunyai risiko untuk terjadi resistensi insulin. Penelitian tersebut belum menghubungkan antara penurunan VEP_1 dan PaO_2 pada PPOK dengan disfungsi sel beta pankreas sehingga peneliti tertarik untuk meneliti apakah terdapat korelasi VEP_1 dan PaO_2 dengan HOMA IR dan HOMA β pada PPOK?

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan HOMA IR pada tiap derajat PPOK?
2. Apakah terdapat perbedaan HOMA β pada tiap derajat PPOK?
3. Apakah terdapat korelasi VEP_1 dengan HOMA IR pada PPOK?
4. Apakah terdapat korelasi PaO_2 dengan HOMA IR pada PPOK?
5. Apakah terdapat korelasi VEP_1 dengan HOMA β pada PPOK?
6. Apakah terdapat korelasi PaO_2 dengan HOMA β pada PPOK?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Mengetahui korelasi VEP_1 dan PaO_2 dengan HOMA IR dan HOMA β pada PPOK.

2. Tujuan khusus

- a. Menganalisis perbedaan HOMA IR pada tiap derajat PPOK.
- b. Menganalisis perbedaan HOMA β pada tiap derajat PPOK.
- c. Menganalisis korelasi VEP_1 dengan HOMA IR pada PPOK.
- d. Menganalisis korelasi PaO_2 dengan HOMA IR pada PPOK.
- e. Menganalisis korelasi VEP_1 dengan HOMA β pada PPOK.
- f. Menganalisis korelasi PaO_2 dengan HOMA β pada PPOK.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat keilmuan

Dapat mengetahui korelasi VEP_1 dan PaO_2 dengan HOMA IR dan HOMA β pada penderita PPOK stabil

2. Manfaat praktis

Korelasi VEP_1 dan PaO_2 dengan HOMA IR dan HOMA β dapat dipergunakan sebagai parameter untuk mengetahui faktor risiko DM pada PPOK.

3. Manfaat kedokteran keluarga

Hasil penelitian ini diharapkan sebagai dasar untuk memberikan informasi praktis kepada masyarakat mengenai korelasi antara penurunan fungsi paru (penurunan VEP_1 dan PaO_2) pada penderita PPOK dengan resistensi insulin (peningkatan HOMA IR) dan disfungsi sel beta pankreas (penurunan HOMA β). Informasi tersebut dapat mengetahui faktor risiko DM pada PPOK sehingga dapat digunakan untuk deteksi dini efek PPOK terhadap penyakit DM.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Kajian teori

1. Patogenesis PPOK

PPOK adalah penyakit yang berhubungan dengan respons inflamasi paru terhadap partikel/gas beracun (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia 2011, Lacoma *et al.* 2009). Inflamasi paru akan menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan ketidakseimbangan protease-antiprotease sehingga mengakibatkan perubahan patologis yang khas pada PPOK (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* 2010).

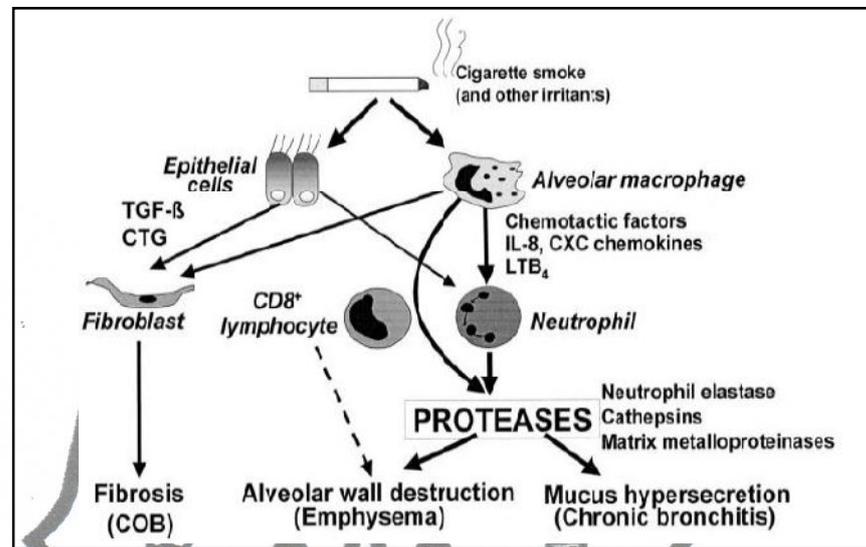
a. Inflamasi paru pada PPOK

Asap rokok atau partikel gas berbahaya lainnya akan merusak sel epitel sehingga sel epitel melepaskan ikatan ligan yang mengikat *toll-like receptors* (TLR) dengan epitel. Ikatan ligan (*danger signal*) yang berasal dari epitel cedera dengan TLR membuat sel dendrit menjadi matur sehingga terjadi ekspresi protein *major histocompatibility* (MHC) II untuk mempresentasikan sebagai antigen terhadap sel T. Sel dendrit matur menghasilkan *interleukin* (IL)-6 untuk meningkatkan jumlah sel T efektor dengan cara menghilangkan sinyal sel T regulator (Cosio dan Majo 2002). IL-12 yang dihasilkan sel dendrit matur akan mengaktifkan *signal transducer and activator transcription 4* (STAT4) kemudian

menginduksi diferensiasi sel T menjadi sel T *helper* 1 (Th₁) dan akan merangsang produksi *interferon-γ* (IFN- γ). Sel T kemudian berproliferasi menjadi sel efektor Th₁ *cluster of differentiation 4*⁺ (CD4⁺) dan sel sitolitik CD8⁺ (Barnes 2004).

Interferon- γ meningkatkan daya mobilisasi dan aktivasi makrofag alveolar (Suradi *et al.* 2005). Makrofag yang diaktivasi akan melepaskan mediator inflamasi seperti *tumour necrosis factor-α* (TNF- α), IL-8, IL-1 β , dan leukotrien B₄ (LTB₄). Sitokin tersebut berperan pada pengerahan neutrofil dari darah ke paru (Larsson 2007, Barnes dan Rennard 2002).

Peningkatan produksi IL-8 sebagai *neutrofil chemotacting factor* (NCF) akan mengaktifkan neutrofil untuk mengeluarkan *neutrophil elastase*, *serine protease* (chatepsin G dan proteinase), dan enzim proteolitik *matrix metalloproteinase* (MMP)-9 (Barnes dan Rennard 2002). Peningkatan kadar enzim proteolitik MMP-9 akan menyebabkan destruksi elastin. Destruksi serat elastin merupakan penyebab hilangnya daya elastisitas dinding alveolar sehingga terjadi pembesaran ruang udara pada emfisema (Suradi *et al.* 2005). *Serine protease* akan menginduksi terjadinya hipersekresi mukus. Mekanisme respons imunologi terjadinya PPOK tampak pada gambar 2.1 (Barnes *et al.* 2009).



Gambar 2.1. Mekanisme respons imunologi terjadinya PPOK
(Barnes dan Celli 2009)

Asap rokok atau gas berbahaya lainnya akan menyebabkan kerusakan sel epitel. Aksi ini memicu produksi kemokin dan sitokin menghasilkan respons inflamasi bawaan. Mediator inflamasi dan sitokin yang dikeluarkan sel epitel saluran napas adalah CXC *chemokine ligand 8* (CXCL8), IL-8, IL-17, CXCL-1, CXCL-5, CXCL-6, dan *regulated on activation normal T-cell expressed and secreted* (RANTES). Sel epitel bronkus juga mengeluarkan *transforming growth factor-β* (TGF-β) yang aktif dalam proses fibrosis saluran napas (Lacoma *et al.* 2009).

b. Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah peningkatan pajanan oksidan atau penurunan kapasitas anti oksidan. Sumber oksidan udara berupa asap rokok dan

polutan udara merupakan oksidan eksogen sedangkan sel inflamasi merupakan sumber oksidan endogen (Owen 2005). Monosit dan makrofag dapat mengeluarkan *reactive oxygen species* (ROS) (Chung *et al.* 2008).

Reactive oxygen species (ROS) seperti anion superoksida (O_2^-), dan radikal hidroksil (OH) adalah spesies tidak stabil (Barnes, 2004). *Reactive oxygen species* dapat menginisiasi respons inflamasi paru melalui aktivasi faktor transkripsi seperti *nuclear factor kappa beta* (NF- κ B) dan *activator protein* (AP)-1 serta jalur transduksi sinyal lainnya seperti *mitogen-activated protein* (MAP) kinase dan *phosphatidylinositide-3-kinase* (PI-3K), menyebabkan meningkatnya ekspresi gen mediator pro inflamasi (Rahman dan Adcock 2006).

Stres oksidatif pada PPOK dapat menyebabkan pelebaran *airspace*, inflamasi paru, dan hipersekresi mukus (Owen 2005). Stres oksidatif menyebabkan pelebaran *airspace* (ruang udara) melalui aktivasi pro-MMP dan inaktivasi inhibitor proteinase yang menyebabkan degradasi matriks ekstraseluler. Pelebaran *airspace* (ruang udara) disebabkan juga oleh apoptosis sel septal yang saling berinteraksi dengan stres oksidatif. Interaksi tersebut dapat secara langsung menyebabkan pelebaran ruang udara atau melalui pelepasan proteinases (Tuder *et al.* 2002).

Stres oksidatif memiliki peran sentral dalam regulasi fungsi sel dan pemeliharaan homeostasis sel. Stres oksidatif tingkat rendah memediasi pertumbuhan sel, tetapi apabila berlebihan akan menyebabkan kerusakan

sel. Sel yang mengalami apoptosis akan meningkatkan stres oksidatif yang selanjutnya akan memberikan kontribusi apoptosis sel (Tuder *et al.* 2002). Stres oksidatif dapat menyebabkan hipersekresi mukus melalui aktivasi kalikrein sehingga *epithelial growth factor receptor* (EGFR) teraktivasi (Owen 2005).

c. **Ketidakseimbangan protease-antiprotease**

Enzim proteolitik (protease) paru berperan pada metabolisme sel terutama proses hidrolisis protein dan polipeptida untuk menghasilkan asam amino (Suradi *et al.* 2005). Proteinase meliputi *serine*, *cysteine*, *aspartic*, dan *metalloproteinase* (Saphiro *et al.* 2005). Jenis *serine proteinase* lain adalah *cathepsin G* dan *proteinase 3*. Proteinase yang berperan penting pada paru adalah *serine proteinase neutrophil elastase* (NE) dan MMP. *Neutrophil elastase* terutama diproduksi oleh neutrofil, berperan dalam destruksi paru dengan atau tanpa defisiensi α_1 -*antitrypsin* sehingga menyebabkan emfisema (Larsson 2007). Fungsi lain dari *neutrophil elastase* adalah menyebabkan metaplasia sel epitel, hiperplasia kelenjar mukus, dan berperan dalam bronkitis kronik (Saphiro *et al.* 2005).

Matrix metalloproteinase yang berperan pada PPOK adalah MMP-1, dan MMP-9. Makrofag mempunyai kapasitas memproduksi MMP-1,-3,-7,-9, dan MMP-12. *Matrix metalloproteinase* terutama diproduksi oleh makrofag dan neutrofil (Barnes 2004). MMP bersifat elastolitik dan

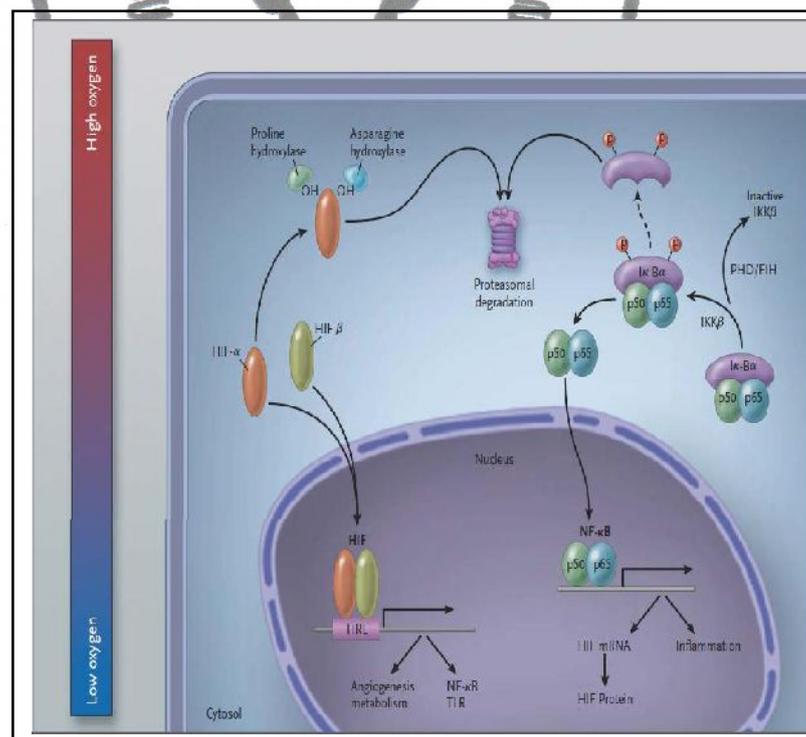
kolagenolitik sehingga menyebabkan degradasi protein membran basal alveoli yang berkembang menjadi emfisema (Larsson 2007).

d. Efek Inflamasi sistemik pada PPOK

Penyakit paru obstruktif kronik tidak hanya menyebabkan respons inflamasi paru yang abnormal, tetapi juga menimbulkan inflamasi sistemik termasuk stres oksidatif sistemik, aktivasi sel inflamasi di sirkulasi sistemik, dan peningkatan sitokin proinflamasi (Agusti *et al.* 2003). Proses inflamasi sistemik PPOK dapat diketahui dari peningkatan sitokin inflamasi di sirkulasi yaitu IL-6, CXCL8, IL-8, TNF- α , reseptor TNF (55-kDa dan 75-kDa), dan *acute phase protein* (C-reactive protein/CRP, serum amiloid A, dan fibrinogen) (Larsson 2007, Chung *et al.* 2008). Manifestasi inflamasi sistemik tersebut dapat menyebabkan kelainan ekstra paru yaitu sindrom metabolik, diabetes melitus, anemia, osteoporosis, penyakit kardiovaskuler, *cachexia*, kelemahan otot skeletal, dan depresi (Barnes dan Celli 2009).

Mekanisme inflamasi sistemik PPOK masih menjadi perdebatan. Teori *independent pathway* menyebutkan inflamasi di saluran napas dan inflamasi sistemik terjadi melalui proses yang bebas misalnya asap rokok dapat menyebabkan inflamasi sistemik PPOK. Teori hipoksia menyebutkan inflamasi sistemik berhubungan dengan hipoksia jaringan melalui aktivasi NF κ B dan *hypoxia inducible factor 1 α* (HIF-1 α)

(Wouters 2005). HIF-1 adalah faktor transkripsi yang memegang peranan penting dalam menanggapi perubahan oksigen tingkat sel terutama kondisi hipoksia. Molekul HIF-1 merupakan heterodimer yang terdiri dari HIF-1 α yang dipengaruhi keadaan hipoksia dan HIF-1 β yang tidak dipengaruhi keadaan hipoksia. *Nuclear factor kappa beta* merupakan faktor transkripsi yang berperan pada pengeluaran sitokin proinflamasi. Mekanisme respons HIF-1 terhadap perubahan oksigen seperti terlihat pada gambar 2.2 (Eltzchig dan Carmeliet 2011).



Gambar 2.2. Pengaruh hipoksia terhadap aktifitas HIF dan NF- κ B.

(Eltzchig dan Carmeliet 2011)

Hipoksia akan menyebabkan HIF- α dan HIF- β bersatu dan masuk ke dalam nukleus menjadi *hypoxia promotor element* (HRE) yang akan menginduksi NF- κ B dan *Toll-Like receptors* (TLRs). NF- κ B yang terinduksi akan mengeluarkan sitokin proinflamasi. Jalur lain aktivasi NF- κ B dapat melalui aktivasi kompleks I κ B kinase (IKK β). Kompleks NF- κ B terjaga di sitoplasma oleh suatu inhibitor NF- κ B yaitu I κ B α . Keadaan hipoksia akan terjadi fosforilasi I κ B α oleh IKK β menyebabkan degradasi I κ B α sehingga NF- κ B akan teraktivasi. NF- κ B yang teraktivasi dapat bebas melakukan translokasi ke nukleus yang menginduksi keluarnya sitokin proinflamasi (Eltzchig dan Carmeliet 2011). Takabate *et al.* (2000) dalam penelitiannya tentang hubungan hipoksemia kronik dengan aktivitas TNF- α pada pasien PPOK, didapatkan peningkatan TNF- α pada pasien PPOK yang mengalami hipoksemia.

Respons inflamasi sistemik ditandai dengan mobilisasi dan aktivasi sel inflamasi ke dalam sirkulasi. Gan *et al.* (2004) dalam penelitian metaanalisis dari 14 penelitian mendapatkan peningkatan kadar CRP, fibrinogen, TNF- α , dan jumlah leukosit di darah perifer pada pasien PPOK.

2. Patologi PPOK

Perubahan patologi PPOK disebabkan oleh inflamasi kronik yang disertai peningkatan sejumlah sel inflamasi spesifik di saluran napas sehingga menyebabkan perubahan struktur akibat cedera jaringan dan proses perbaikan

jaringan. Saluran napas yang mengalami perubahan struktur adalah saluran napas proksimal, saluran napas perifer, parenkim paru, dan vaskuler paru (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2010*).

Saluran napas proksimal (trakea dan bronkus dengan diameter > 2 mm) terjadi pembesaran kelenjar submukosa dan peningkatan sel goblet sehingga menyebabkan hipersekresi mukus. Epitel dinding saluran napas terjadi metaplasia skuamosa. Perubahan tersebut terjadi karena peningkatan sel inflamasi yaitu makrofag, CD8⁺, neutrofil, dan eosinofil (Saetta *et al.* 2001).

Saluran napas perifer (bronkiolus dengan diameter < 2 mm) dapat terjadi bronkiolitis obstruktif pada permulaan penyakit. Penebalan dinding saluran napas, fibrosis peribronkial, dan penumpukan eksudat di lumen saluran napas akibat peningkatan respons inflamasi pada penyakit lanjut. Perubahan tersebut terjadi karena peningkatan sel inflamasi yaitu makrofag, CD8⁺, limfosit B, fibroblast, folikel limfoid, neutrofil, dan eosinofil (Hogg *et al.* 2004).

Parenkim paru (bronkiolus respiratorius dan alveoli) terjadi destruksi dinding alveolar, apoptosis sel epitel, dan apoptosis sel endotel. Kondisi tersebut menyebabkan pelebaran permanen ruang udara yang disebut emfisema. Perubahan tersebut dihubungkan dengan peningkatan sel inflamasi makrofag dan CD8⁺ (Cosio dan Majo 2002).

Vaskuler paru mengalami penebalan tunika intima, disfungsi sel endotel, dan peningkatan otot polos. Akibat perubahan tersebut dapat menyebabkan hipertensi pulmonal. Peningkatan makrofag dan limfosit T dihubungkan dengan perubahan tersebut (Wright *et al.* 2005).

3. Patofisiologi Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Perubahan struktur jaringan paru PPOK berhubungan langsung dengan perubahan fisiologi. Perubahan fisiologi utama PPOK berupa perlambatan aliran udara, *air trapping*, kelainan pertukaran gas, dan hipersekresi mukus (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2010).

a. Perlambatan udara dan *air trapping*

Perlambatan aliran udara ditandai dengan penurunan volume ekspirasi paksa detik 1 (VEP₁) dan rasio VEP₁/KVP (kapasitas vital paksa). Percepatan penurunan nilai VEP₁ merupakan tanda khas PPOK. Keadaan tersebut berhubungan dengan proses inflamasi luas, fibrosis, dan penumpukan eksudat di saluran napas kecil (Hogg *et al.* 2004). Obstruksi saluran napas perifer yang progresif menyebabkan terjebaknya udara (*air trapping*) selama ekspirasi sehingga terjadi hiperinflasi. Hiperinflasi menyebabkan penurunan kapasitas inspirasi yang akan meningkatkan kapasitas residual inspirasi terutama saat latihan (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2010).

Tanda obstruksi saluran napas pada PPOK dapat diketahui dari bentuk spirogram dan kurva volume arus. Puncak kurva volume arus pasien PPOK

akan mengalami pendataran. Perubahan tersebut terjadi baik pada *force expiration flow* (FEF)₂₅₋₇₅ dan pada VEP₁. Bentuk kurva volume arus terlihat konkaf atau lebih melengkung. Jika penyakit bertambah berat, perubahan yang terjadi juga lebih besar (Clotier 2007).

b. Hipoksemia pada PPOK

Hipoksemia arterial terjadi apabila PaO₂ arterial berada di bawah rentang nilai normal. Kadar PaO₂ (tekanan O₂ arteri) kurang dari 80 mmHg pada orang dewasa yang bernapas dengan udara kamar dianggap abnormal. Pembagian derajat hipoksemia berdasarkan PaO₂ adalah sebagai berikut: ringan (nilai PaO₂ 60-80 mmHg), sedang (nilai PaO₂ 40-60 mmHg), dan berat (nilai PaO₂ kurang dari 40 mmHg) (Clotier 2007). Pembagian lain adalah penurunan PaO₂ berdasarkan umur. Setiap penambahan umur satu tahun, mulai di atas usia 60 tahun terjadi penurunan 1 mmHg dari tingkat PaO₂ minimal 80 mmHg. Umur 60 tahun (PaO₂ > 80 mmHg), 70 tahun (PaO₂ > 70 mmHg), 80 tahun (PaO₂ > 60 mmHg), dan 90 tahun (PaO₂ > 50 mmHg) merupakan nilai PaO₂ yang dapat diterima (tidak hipoksemia) sesuai umur (Shapiro BA *et al.* 1994)

Hipoksemia sering terjadi pada PPOK, bertambah berat sesuai dengan progresifnya penyakit (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* 2010). Kejadian hipoksemia lebih sering terjadi pada PPOK lanjut.

Hipoksemia tersebut dapat menyebabkan hipoksia jaringan sebagai kunci proses komorbid ekstrapulmoner pada PPOK (Kent *et al.* 2011).

Penyebab hipoksemia pada PPOK adalah ketidakseimbangan perbandingan ventilasi dan perfusi (V/Q). Ketidakseimbangan ventilasi dan perfusi (V/Q) akibat dari kelainan hambatan udara yang progresif, emfisema, dan penurunan vaskular bed. Pasien PPOK emfisematous didapatkan peningkatan ventilasi dengan sedikit perfusi (peningkatan perbandingan V/Q) dan peningkatan ruang rugi fisiologi, tetapi apabila penyakitnya bertambah berat dapat terjadi penurunan perbandingan V/Q. Kondisi tersebut disebabkan terjadinya hipoventilasi alveolar yang beragam dengan adanya perfusi pada daerah ventilasi di bawahnya. Konsekuensi kondisi tersebut dapat menyebabkan pintas fisiologis (Kent *et al.* 2010).

Gangguan ketidakseimbangan perbandingan V/Q dan hipoksemia pada PPOK dimulai dari derajat sedang dan meningkat sejalan dengan progresifnya penyakit sesuai dengan penelitian Roisin dkk. Hasil penelitiannya dapat dilihat pada tabel 2.1 (Roisin *et al.* 2009).

Tabel 2.1. Hubungan antara derajat PPOK dengan nilai ketidakseimbangan V/Q dan nilai arteri gas darah

Karakteristik	PPOK derajat I	PPOK derajat II	PPOK derajat III	PPOK derajat IV	Nilai p
V/Q tinggi	0,9±2,8	7,4±14,4	5,1±10,7	6,8±11,5	<0,05
Ruang rugi	21±12	28±15	31±12	34±14	<0,01
PaO ₂ mmHg	81±9	78±11	73±9	59±9	<0,001
PaCO ₂ mmHg	37±3	38±4	40±5	45±6	<0,001

Keterangan: PCO₂= tekanan karbondioksida (CO₂)

(Roisin *et al.* 2009)

Eksaserbasi pada PPOK akan meningkatkan hipoksemia. Hal tersebut disebabkan peningkatan kebutuhan oksigen jaringan dan penurunan tekanan oksigen pada waktu eksaserbasi (Kent *et al.* 2011). Peningkatan hipoksemia dapat terjadi pada pasien PPOK dengan obesitas. Obesitas akan menyebabkan disfungsi saluran napas kecil, penurunan *compliance* dinding dada, ketidakseimbangan perbandingan V/Q, dan peningkatan kebutuhan oksigen (Ora *et al.* 2009).

Disregulasi kontrol ventilasi merupakan faktor lain penyebab terjadinya hipoksemia persisten PPOK. Kondisi tersebut dapat dipengaruhi oleh hiperkapnia yang sering terjadi pada PPOK. Hiperkapnia dapat disebabkan karena obstruksi aliran udara, kelemahan otot inspirasi, dan hiperinflasi. Hiperkapnia kronik yang terjadi pada PPOK akan menyebabkan penurunan sensitivitas pusat kontrol pernapasan terhadap peningkatan karbondioksida (CO₂) sehingga terjadi hipoventilasi (Kent *et al.* 2011).

Pemeriksaan hipoksemia pada PPOK dapat digunakan *pulse oximetry* dan analisa gas darah (AGD), tetapi AGD masih sebagai standar pemeriksaan hipoksemia. *Pulse oximetry* adalah alat yang berguna sebagai pengukuran tidak langsung dari saturasi oksigen perifer (SpO₂). *Pulse oximetry* adalah pemeriksaan non-invasif, tetapi mempunyai kelemahan (Razi dan Akbari 2006). Kelemahan *pulse oximetry* adalah tidak akurat pada saturasi rendah karena apabila saturasi oksigen di arteri (SaO₂) menurun

menyebabkan bias akan meningkat dan presisi (perbedaan standar deviasi) akan menurun sehingga peningkatan SpO_2 melebihi perkiraan nilai SaO_2 . *Pulse oximetry* akurat pada kisaran SaO_2 70-100% (Ora *et al.* 2009).

Emfisema akan menimbulkan beberapa kontradiksi. Volume paru pada pasien emfisema akan meningkat, namun dinding alveolar dan kapiler mengalami kerusakan sehingga area permukaan pertukaran gas juga berkurang. Menurunnya kapasitas difusi karbon monoksida (D_{LCO}) pada pemeriksaan *single breath* digunakan untuk membedakan antara emfisema dengan bronkitis kronik pada individu dengan PPOK (Clotier 2007).

c. **Compliance paru**

Compliance paru dinamis (CL_{dyn}) pada PPOK menurun, tetapi *compliance* paru statis (CL_{stat}) meningkat. Alasan timbulnya perbedaan ini adalah karena terjadinya emfisema paru. Pasien dengan emfisema menyebabkan aliran udara lebih banyak masuk dibandingkan yang keluar akibat dari penurunan *recoil elastic* paru sehingga memberikan gambaran hiperinflasi paru. Akibat kondisi tersebut akan menyebabkan kompresi saluran napas dan menjadi kolaps sehingga menyebabkan obstruksi saluran napas (Clotier 2007).

d. **Hipersekresi mukus**

Hipersekresi mukus mengakibatkan batuk produktif kronik. Gejala hipersekresi mukus tidak terjadi pada semua pasien dengan PPOK, terutama

pada bronkitis kronik. Peningkatan jumlah sel goblet dan pembesaran kelenjar submukosa dalam respons iritasi saluran napas kronik oleh asap rokok dan agen berbahaya lainnya menyebabkan hipersekresi mukus. Protease menstimulasi hipersekresi mukus melalui aktivasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR) (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* 2010).

4. Klasifikasi Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Derajat PPOK dibuat berdasar hambatan jalan napas yang diukur dengan spirometri, beratnya gejala, dan komplikasi yang timbul. Karakteristik gejala PPOK adalah batuk, produksi sputum, dan sesak napas. Batuk kronik dan produksi sputum sering ditemukan beberapa tahun sebelum terjadi keterbatasan jalan napas meskipun tidak semua batuk dan produksi sputum berkembang menjadi PPOK. PPOK diklasifikasikan dalam 4 derajat, terlihat pada tabel 2.2.

Tabel 2.2. Klasifikasi penyakit paru obstruktif kronik menurut GOLD 2010

Derajat	Klinis	Faal paru
I (PPOK ringan)	dengan atau tanpa gejala klinis (batuk kronik, produksi sputum)	$VEP_1/KVP < 70\%$ $VEP_1 \geq 80\%$ prediksi
II (PPOK sedang)	dengan gejala klinis (batuk kronik, produksi sputum, sesak terutama saat aktivitas)	$VEP_1/KVP < 70\%$ $50\% \leq VEP_1 < 80\%$ prediksi
III (PPOK berat)	dengan gejala klinis (sesak berat, aktifitas berkurang, kelelahan, dan sering eksaserbasi akut)	$VEP_1/KVP < 70\%$ $30\% \leq VEP_1 < 50\%$ prediksi
IV (PPOK sangat berat)	Gejala di atas ditambah tanda gagal napas atau gagal jantung kanan	$VEP_1/KVP < 70\%$ $VEP_1 < 30\%$ prediksi

(*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* 2010)

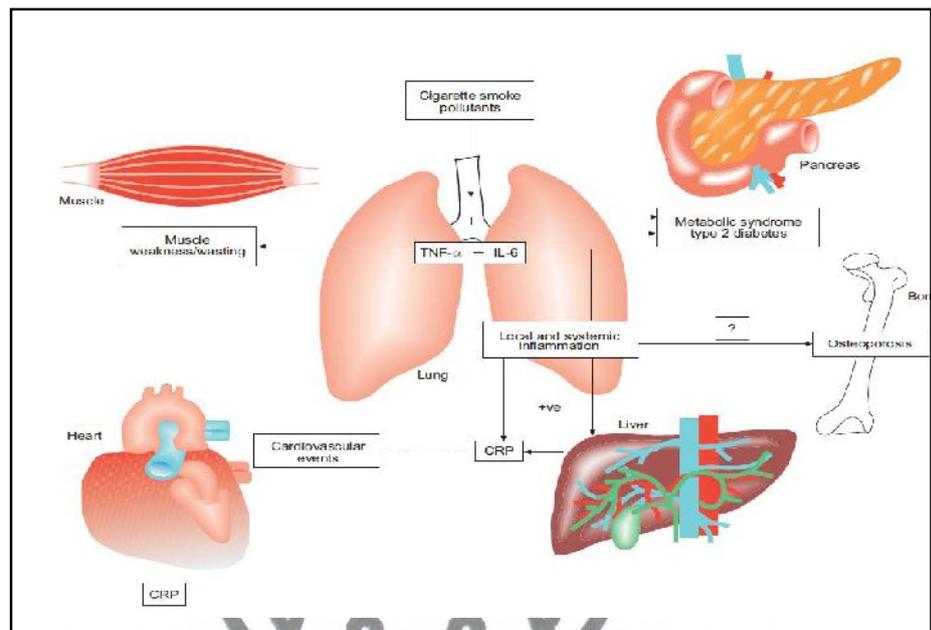
Klasifikasi berdasar volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁) setelah bronkodilator (contoh: 400 µg salbutamol). Gagal napas bila tekanan parsial oksigen arteri (PaO₂) kurang dari 60 mmHg dengan atau tanpa tekanan parsial karbondioksida (PaCO₂) lebih dari 50 mmHg (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* 2010).

5. Pengaruh PPOK Terhadap Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan tanda karakteristik penyakit DM. Hiperglikemia apabila kadar glukosa darah puasa lebih dari 100 mg/dl (darah vena). Kadar glukosa darah puasa antara 100-125 mg/dl (darah vena) disebut glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Pasien dengan GDPT juga disebut sebagai intoleransi glukosa yang merupakan tahapan menuju DM, keadaan tersebut dapat merupakan faktor risiko terjadinya DM sehingga perlu pemeriksaan penyaring (Persatuan Endokrinologi Indonesia 2011). Kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl (darah vena) dapat disebut DM apabila dalam pengulangan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa tetap ≥ 126 mg/dl (darah vena). Hiperglikemia yang terjadi dapat karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin berlebihan akibat resistensi insulin, atau kedua-duanya (Power 2008).

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit akibat manifestasi sistemik PPOK seperti terlihat pada gambar 2.3 (Fabri *et al.* 2008, Barnes dan Celli 2009). Song *et al.* (2010) melaporkan wanita yang menderita PPOK

mempunyai risiko DM tipe 2 adalah 1,38 (95% confidence interval, 1,14-1,67).



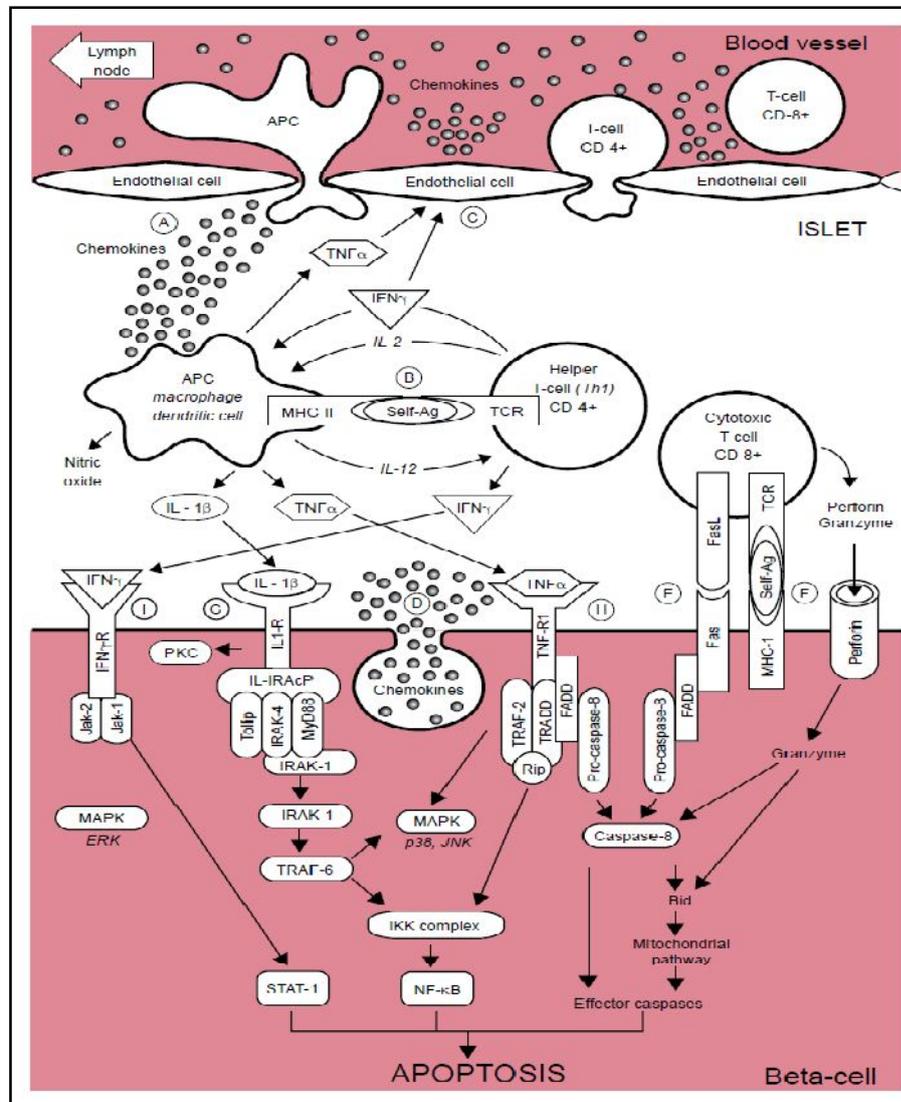
Gambar 2.3 . Efek sistemik PPOK terhadap organ lain.

(Fabri *et al.* 2008)

Penurunan fungsi paru dan hipoksia dihubungkan dengan terjadinya gangguan kadar glukosa darah. Ford *et al.* (2004) melaporkan terdapat hubungan signifikan antara penurunan fungsi paru (VEP1, KVP, %VEP1, %KVP) dengan insiden DM. Oltmans *et al.* (2004) melaporkan hipoksia dapat menyebabkan toleransi glukosa terganggu. Louis dan Punjabi (2009) melaporkan kondisi hipoksia akan menyebabkan gangguan sensitivitas insulin, toleransi glukosa terganggu, dan gangguan sekresi insulin.

Inflamasi sistemik PPOK berperan dalam peningkatan risiko DM (Rana *et al.* 2004). Sitokin proinflamasi termasuk IL-6 dan TNF- α dapat menginduksi terjadinya resistensi insulin (Barnes dan Celli 2009). IL-6 dan TNF- α akan mengaktifkan *suppressors of cytokine signalling* (SOCS) yang akan menghambat *insulin receptor substrates* (IRS)-1 and IRS-2 sehingga menyebabkan resistensi insulin (Larter dan Farel 2006). Kroder *et al.* (1996) dalam penelitiannya melaporkan terjadinya resistensi insulin akibat TNF- α menghambat fosforilasi tirosin pada *insulin receptor substrate-1*.

Mekanisme lain terjadinya hiperglikemia adalah akibat disfungsi sel beta pankreas karena terjadi apoptosis. Sitokin proinflamasi IL-1 β , TNF- α , dan IFN- γ dapat menginduksi kematian sel beta pankreas, mekanismenya dapat dilihat pada gambar 2.4. IL-1 β akan berikatan dengan reseptor *multiproteic complex* di domain sitoplasma. Reseptor *multiproteic complex* termasuk IL-1R *accessory protein* (IL-1RAcP), Tollip, MyD88, dan dua famili dari *serine/threonine kinase* IL-1R-*associated-kinase* (IRAK) yaitu IRAK-1 dan IRAK-4. Fosforilasi IRAK-1 dan IRAK-4 menyebabkan aktivasi dan keluarnya kompleks IL-1R. IRAK-1 akan mengaktifasi TNF-*receptor associated factor-6* (TRAF-6) yang akan mengaktifasi NF- $\kappa\beta$ dan jalur *mitogen activated protein* (MAP). TRAF-6 mengaktifasi kompleks I $\kappa\beta$ kinase (IKK β) melalui mekanisme *ubiquitination*. Komplek I $\kappa\beta$ kinase akan menghambat fosforilasi NF- $\kappa\beta$ sehingga menyebabkan degradasi NF- $\kappa\beta$ (Pirot dan Cardozo 2008).



Gambar 2.4. Mekanisme apoptosis sel beta pankreas akibat sitokin inflamasi (Pirot dan Cardozo 2008)

Ortis dan Pirot (2008) melaporkan TNF- α akan mengaktifkan NF- κ B dalam proses apoptosis sel beta pankreas. Mekanisme TNF- α mengakibatkan apoptosis sel beta pankreas dimulai dari ikatan TNF- α dengan TNF *receptor*

1 (TNF-R1). Akibat ikatan tersebut akan mengaktifkan adaptator protein yaitu TNF *receptor-associated death domain protein* (TRADD), TRAF-2, dan *serine threonine kinase* Rip sehingga kompleks IKK teraktivasi. Akibat aktivasi IKK menyebabkan degradasi NF- κ B sehingga terjadi apoptosis sel beta pankreas. Apoptosis sel beta pankreas akibat TNF- α dapat juga melalui aktivasi *caspase-8* (Pirot dan Cardozo 2008).

Pankreas merupakan organ yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan cara mengeluarkan hormon insulin. Hormon insulin merupakan hormon yang dibentuk oleh sel beta pankreas. Insulin akan disintesis dan disekresikan ke dalam darah sesuai dengan kebutuhan tubuh untuk regulasi glukosa darah pada keadaan normal. Insulin akan membawa glukosa dalam darah masuk ke sel-sel target yaitu sel lemak, otot, dan hati untuk melakukan fungsi fisiologisnya sehingga kadarnya dalam darah tidak berlebihan. Apabila glukosa dalam darah tidak dapat masuk ke dalam sel target, maka akan terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah (Belgardt *et al.* 2010).

Aspek penting dari kerja hormon insulin di hati adalah insulin akan menekan peran pelepasan glukosa endogen dari hati apabila kadar glukosa dalam darah meningkat sehingga kadar glukosa dalam darah tidak bertambah banyak. Keadaan homeostasis (normal) glukosa tubuh juga turut dipertahankan hati. Ketika kadar glukosa dalam darah menurun dari ambang normal maka hati akan melakukan proses glukoneogenesis dan glikogenolisis

menghasilkan glukosa endogen yang dikeluarkan ke dalam darah untuk meningkatkan kadarnya menuju batas normal. Apabila kadar glukosa dalam darah sudah tinggi dan insulin terstimulasi untuk keluar maka hati tidak mensekresikan glukosa endogen lagi sehingga kadar glukosa tidak bertambah tinggi (Scheingart *et al.* 2002).

Sintesis insulin dimulai dari bentuk preproinsulin (prekursor insulin) di retikulum endoplasma sel beta pankreas. Preproinsulin akan dipecah menjadi proinsulin dengan bantuan enzim peptidase kemudian dihimpun dalam gelembung-gelembung sekresi (*secretory vesicles*) dalam sel tersebut. Proinsulin akan diurai menjadi insulin dan *C-peptide* dengan bantuan enzim peptidase. Insulin dan *C-peptide* disekresikan secara bersamaan melalui membran sel apabila diperlukan (Wilcox 2005).

Produksi dan sekresi insulin oleh sel beta pankreas terutama dipengaruhi oleh meningkatnya kadar glukosa darah. Glukosa dalam darah agar dapat masuk ke sel melewati membran sel harus berikatan dengan senyawa lain sebagai kendaraan pembawanya. Senyawa ini disebut GLUT (*Glucose Transporter*). Sel beta pankreas terdapat GLUT 2 yang diperlukan untuk membawa glukosa dalam darah melewati membran sel dan masuk ke dalam sel. Proses tersebut merupakan langkah yang penting karena selanjutnya glukosa yang masuk ke dalam sel beta pankreas akan mengalami glikolisis dan fosforilasi sehingga menghasilkan *adenosine triphosphate* (ATP) (Cefalu 2001).

Pankreas selain mengeluarkan hormon insulin yang berfungsi menurunkan glukosa darah juga mengeluarkan glukagon. Glukagon adalah hormon yang meningkatkan kadar glukosa darah disekresi oleh sel-sel alfa pulau Langerhans. Hormon lain yang berfungsi meningkatkan kadar glukosa darah adalah epinefrin yang disekresi oleh medulla adrenal, glukokortikoid yang disekresi oleh korteks adrenal, dan *growth hormone* yang disekresi oleh hipofisis anterior. Glukagon, epinefrin, glukokortikoid, dan *growth hormone* merupakan regulator yang mencegah timbulnya hipoglikemia akibat pengaruh insulin (Scheingart 2002).

Fungsi sel beta pankreas dapat diketahui dengan pemeriksaan kadar insulin. Pengukuran langsung dari insulin endogen dengan *immunoassay* menjadi masalah pada pasien yang menjalani terapi insulin karena hasil tes dapat terjadi reaksi silang dengan analog insulin yang dipakai pasien. Hasil tes juga dipengaruhi hadirnya antibodi antiinsulin (Kim *et al.* 2011, Owen *et al.* 2004).

Hasil pemeriksaan kadar insulin puasa dapat untuk mengetahui resistensi insulin maupun fungsi sel beta pankreas. Untuk resistensi insulin diukur dengan formula *homeostasis model assessment* (HOMA) IR (*insulin resistance*) yaitu $HOMA\ IR = \frac{\text{insulin puasa } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glukosa puasa (mmol/l)}}{22,5}$. Untuk fungsi sel beta pankreas diukur dengan rumus $HOMA\ \beta = 20 \times \frac{\text{insulin puasa } (\mu\text{U/ml})}{\text{glukosa puasa (mmol/l)} - 3,5}$. Berdasarkan *cut off point* dari penelitian Tabata S *et al* tahun 2005 di Jepang dinyatakan

resistensi insulin apabila nilai HOMA IR $\geq 2,00$ sedangkan kriteria HOMA β menggunakan kriteria Ciampeli M *et al* pada tahun 2005 dinyatakan rendah apabila nilai HOMA $\beta < 107$ (Basir *et al.* 2010).

B. Kerangka Pikir

Berdasarkan tinjauan pustaka di atas dapat diambil intisari bahwa proses inflamasi kronik tersebut menyebabkan perubahan struktur akibat cedera jaringan dan proses perbaikan jaringan. Perubahan patologi tersebut adalah destruksi dinding alveoli (emfisema), fibrosis saluran napas, dan hipersekresi mukus. Perubahan struktur jaringan paru pada PPOK berhubungan langsung dengan perubahan fisiologi. Perubahan fisiologi utama pada PPOK dapat berupa perlambatan aliran udara dan hipoksemia (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* 2010).

Perlambatan aliran udara ditandai dengan penurunan VEP₁ dan rasio VEP₁/KVP. Penurunan nilai VEP₁ sebagai dasar menentukan derajat PPOK yang terdiri dari derajat I,II,III,dan IV. Keadaan tersebut berhubungan dengan proses inflamasi luas, fibrosis, dan penumpukan eksudat di saluran napas kecil (Hogg *et al.* 2004).

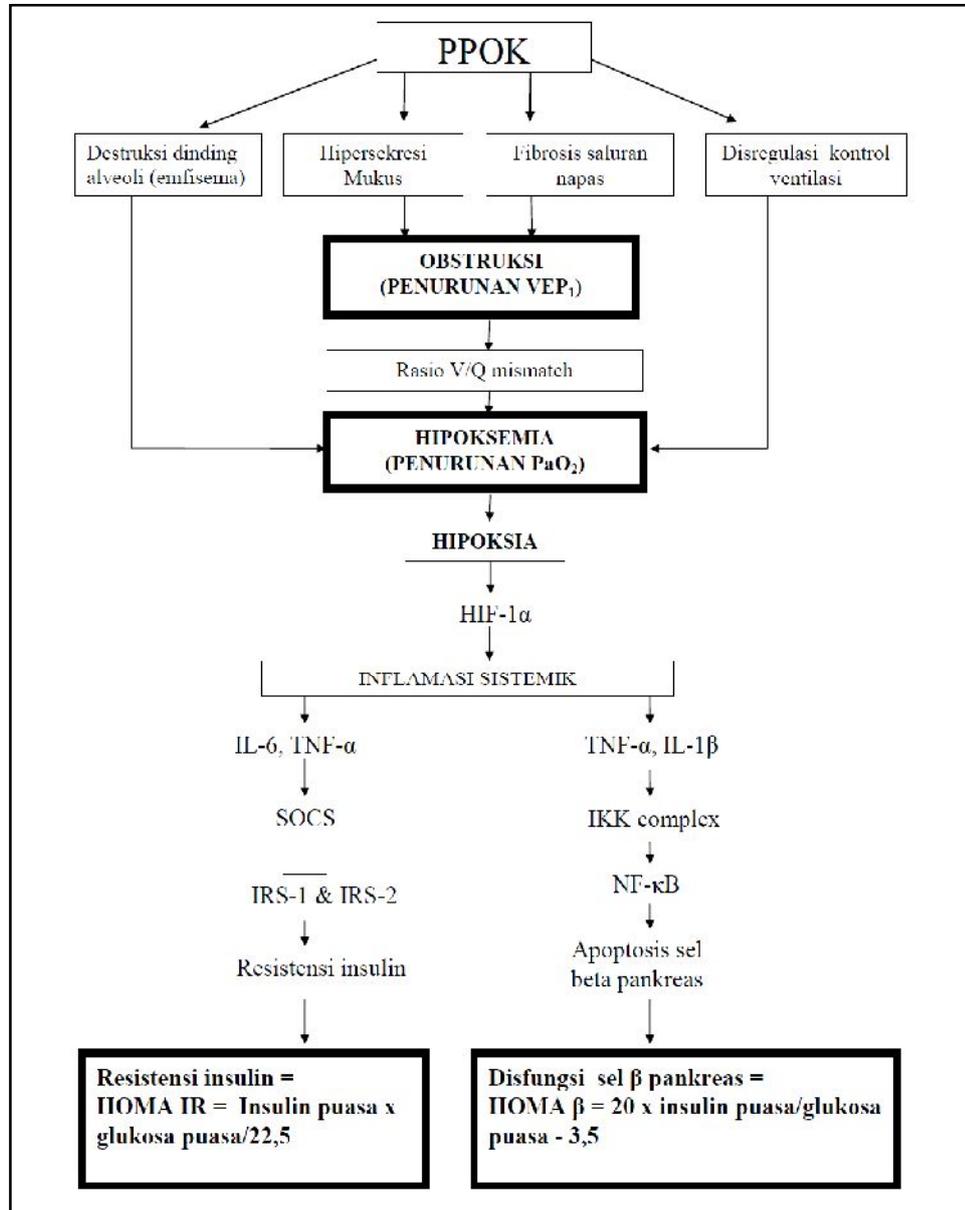
Hipoksemia sering terjadi pada PPOK. Penyebab hipoksemia pada PPOK adalah ketidakseimbangan perbandingan ventilasi dan perfusi (V/Q). Ketidakseimbangan ventilasi dan perfusi (V/Q) akibat dari kelainan hambatan udara yang progresif, emfisema, dan penurunan vaskular bed. Disregulasi kontrol

ventilasi akan menyebabkan terjadinya hipoksemia persisten PPOK (Kent *et al.* 2011).

Hipoksemia yang ditandai dengan penurunan PaO₂ akan menyebabkan hipoksia jaringan. Hipoksia jaringan akan mengaktivasi *hypoxia inducible factor 1α* (HIF-1 α) sehingga mengeluarkan sel-sel inflamasi (Wouters 2005). TNF- α meningkat pada pasien PPOK yang mengalami hipoksemia (Takabate *et al.* 2000).

Hipoksia dapat mengakibatkan peningkatan kadar glukosa 2 jam post prandial (Oltmans *et al.* 2004). Kondisi hipoksia akan menyebabkan resistensi insulin, peningkatan kadar glukosa 2 jam post prandial, dan gangguan sekresi insulin (Louis dan Punjabi 2009).

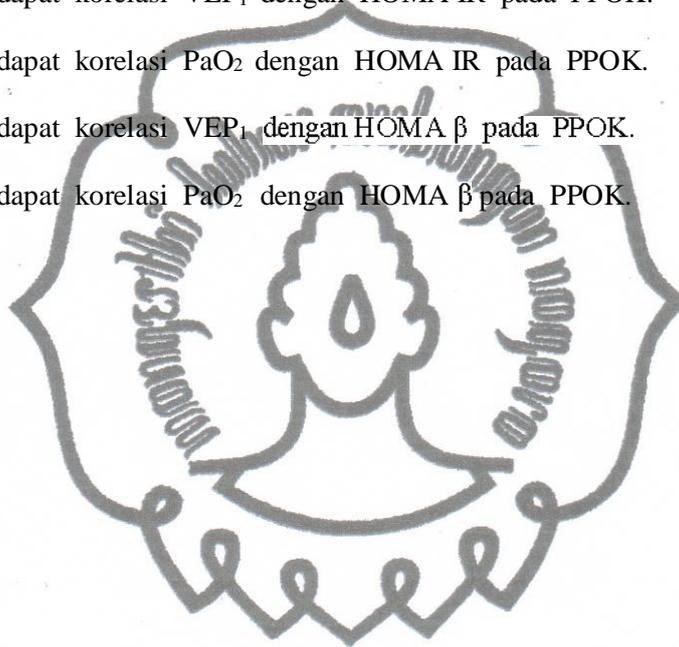
Hiperglikemia dapat karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin berlebihan akibat resistensi insulin, atau kedua-duanya. Resistensi insulin dapat diketahui dengan rumus HOMA IR sedangkan disfungsi sel beta pankreas dapat diketahui dengan rumus HOMA β (Persatuan Endokrinologi Indonesia 2011). Sitokin proinflamasi TNF- α dan IL-6 mempunyai perananan terhadap resistensi insulin. TNF- α menghambat fosforilasi tirosin pada *insulin receptor substrate-1* dan 2 sehingga menyebabkan resistensi insulin (Kroder *et al.* 1996). Apoptosis sel beta pankreas dapat disebabkan oleh TNF- α , IL-1 β , dan IFN- γ (Pirot dan Cardozo 2008). TNF- α akan menyebabkan degradasi NF- $\kappa\beta$ dalam proses apoptosis sel beta pankreas melalui *IKK complex* (Ortis dan Pirot 2008). Gambar 2.5 menerangkan ringkasan kerangka pikir.



Gambar 2.5. Gambaran kerangka pikir korelasi antara VEP_1 dan PaO_2 dengan HOMA IR dan HOMA β . Kotak dengan garis tebal merupakan variabel yang akan diteliti. Tanda \rightarrow = mempengaruhi Tanda \perp = menghambat. IKK complex = Komplek $I\kappa\beta$ kinase. SOCS = *suppressors of cytokine signaling*. IRS = *insulin receptor substrates*

C. HIPOTESIS

1. Terdapat perbedaan HOMA IR pada tiap derajat PPOK.
2. Terdapat perbedaan HOMA β pada tiap derajat PPOK.
3. Terdapat korelasi VEP_1 dengan HOMA IR pada PPOK.
4. Terdapat korelasi PaO_2 dengan HOMA IR pada PPOK.
5. Terdapat korelasi VEP_1 dengan HOMA β pada PPOK.
6. Terdapat korelasi PaO_2 dengan HOMA β pada PPOK.



BAB III. METODE PENELITIAN

A. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di poliklinik paru rumah sakit umum daerah (RSUD) Dr. Moewardi dan balai kesehatan paru masyarakat (BKPM) Klaten pada bulan Mei sampai Agustus 2012.

B. Jenis Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pendekatan potong lintang (*cross sectional*).

C. Populasi Penelitian

Populasi sasaran penelitian ini adalah penderita PPOK. Populasi terjangkau adalah penderita PPOK stabil yang menjalani rawat jalan di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi dan BKPM Klaten.

D. Sampel

1. Teknik pengambilan Sampel

Sampel penderita PPOK stabil diambil di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu pengumpulan sampel dilakukan berurutan sampai jumlah sampel terpenuhi sesuai perhitungan rumus.

2. Kriteria inklusi:

- a. Penderita terdiagnosis sebagai PPOK stabil.
- b. Umur > 45 tahun
- c. Bersedia diikutkan dalam penelitian.

3. Kriteria eksklusi:

- a. Menderita penyakit gangguan fungsi hati
- b. Riwayat menderita penyakit DM
- c. Mempunyai riwayat pankreatomi
- d. Mempunyai riwayat risiko terhadap DM
- e. Menggunakan obat golongan kortikosteroid inhalasi/ sistemik selama penelitian berlangsung
- f. Menggunakan obat diabetik (oral atau suntikan)

4. Besar Sampel

Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus memperkirakan kebutuhan ukuran sampel untuk menaksir mean sebuah populasi dengan variabel terikat dalam skala numerik menurut Lemeshow adalah:

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} \cdot \delta^2}{d^2}$$

n= besar sampel

$Z_{1-\alpha} = 1,96$, tingkat kepercayaan sebesar 95 %

d = selisih rerata minimal yang dianggap bermakna untuk indeks HOMA

IR: 2 (*judgement*)

δ = simpang baku indeks HOMA IR: 5,6 [dari pustaka (Bansal *et al.* 2011)]^{cc}

n = 30 sampel.

Berdasarkan hasil perhitungan tersebut besar sampel yang dibutuhkan adalah 30 (Murti 2010).

E. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas :

- a. VEP_1
- b. PaO_2

2. Variabel terikat

- a. HOMA IR
- b. HOMA β

F. Definisi Operasional

1. VEP_1

Volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP_1) adalah jumlah udara yang bisa diekspirasi maksimal secara paksa pada detik pertama. Pengukuran dengan spirometri. Hasil pemeriksaan spirometri kemudian dibandingkan dengan nilai dugaan berdasarkan nilai standar faal paru Pneumobile Project

Indonesia sehingga disebut persen VEP₁ dengan satuannya adalah %. Skalanya adalah interval.

2. PaO₂

PaO₂ adalah tekanan parsial oksigen di arteri sebagai parameter adanya hipoksemia (Shapiro BA *et al*, 1994). PaO₂ dapat diketahui dari hasil pemeriksaan analisa gas darah (AGD). Satuannya adalah milimeter air raksa (mmHg). Skalanya adalah interval.

3. HOMA IR

HOMA IR merupakan parameter untuk mengetahui resistensi insulin, dikatakan resistensi insulin apabila nilai HOMA IR ≥ 2 . Nilai HOMA IR diketahui setelah terdapat hasil pemeriksaan kadar gula darah puasa dan insulin puasa. Hasil pemeriksaan tersebut kemudian dimasukkan ke dalam rumus HOMA-IR yaitu nilai kadar glukosa puasa dikalikan kadar insulin puasa dibagi 22,5. Skalanya adalah interval.

4. HOMA β

HOMA β merupakan parameter untuk mengetahui disfungsi sel beta pankreas yang ditandai dengan penurunan nilai HOMA β . HOMA β rendah jika HOMA $\beta < 107$. Nilai HOMA β diketahui setelah terdapat hasil pemeriksaan kadar gula darah puasa dan insulin puasa. Hasil pemeriksaan

tersebut kemudian dimasukkan ke dalam rumus HOMA β yaitu nilai kadar insulin dikalikan 20 dibagi kadar glukosa puasa yang telah dikurangi 3,5.

G. Teknik Pengumpulan Data

Setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, penderita PPOK yang datang di poliklinik paru dimintai persetujuan tertulis (*informed consent*) untuk mengikuti penelitian. Apabila setuju, subyek dicatat identitasnya serta data lainnya meliputi: riwayat merokok, penyakit lain, pengobatan bronkodilator sebelumnya, lama menderita sakit, dan lain-lain pada formulir yang disediakan.

Data awal subyek diperoleh dengan anamnesis dan pemeriksaan yang meliputi pemeriksaan spirometri, tinggi badan, berat badan, tekanan darah, dan fungsi hati. Apabila dari anamnesis didapatkan riwayat menderita DM termasuk sedang memakai obat anti diabetik (oral atau suntikan), riwayat keluarga menderita DM atau riwayat melahirkan bayi dengan berat badan > 4 kg atau terdapat riwayat pengambilan pankreas atau 3 hari sebelum penelitian masih memakai obat kortikosteroid pasien dikeluarkan dari penelitian. Apabila dari pemeriksaan didapatkan hipertensi (tekanan darah > 140/90 mmHg) atau IMT > 23 kg/m² atau gangguan fungsi hati (nilai SGOT dan SGPT > 3 kali nilai normal) pasien dikeluarkan dari penelitian. Subyek yang masuk kriteria inklusi kemudian dilakukan pemeriksaan analisa gas darah di laboratorium RSUD dr Moewardi,

kadar glukosa darah puasa dan kadar insulin darah puasa diperiksa di laboratorium PRODIA Surakarta.

H. Teknik dan Alat Untuk Mengumpulkan Data

Media yang diteliti adalah darah yang diambil dari penderita PPOK stabil yang memenuhi kriteria inklusi. Pengambilan untuk analisa gas darah (AGD) dilakukan dengan cara pengambilan darah arteri (arteri radialis atau brakialis) dengan semprit 3 ml yang dinding dalamnya sudah dilapisi heparin. Pengambilan AGD dilakukan dalam udara ruangan. Tempat punksi arteri terlebih dahulu dilakukan tindakan aseptik dengan alkohol 70 %, kemudian dilakukan punksi dengan semprit 3 ml dengan posisi tegak lurus dengan arteri, sesudah 2 ml darah terhisap ke dalam alat suntik, udara dikeluarkan kemudian diperiksa gas darahnya dengan alat Opti R.

Pengambilan glukosa dan insulin puasa dilakukan setelah subyek penelitian berpuasa selama minimal 10 jam. Pasien diambil darah dari vena mediana cubiti. Tempat punksi vena terlebih dahulu dilakukan tindakan aseptik dengan alkohol 70% dan dibiarkan kering, kemudian dilakukan punksi. Pengambilan darah dilakukan dengan menggunakan semprit 10 ml sebanyak 7 ml tanpa antikoagulan, sebanyak 5 ml untuk pemeriksaan kadar insulin puasa dan 2 ml untuk kadar glukosa puasa.

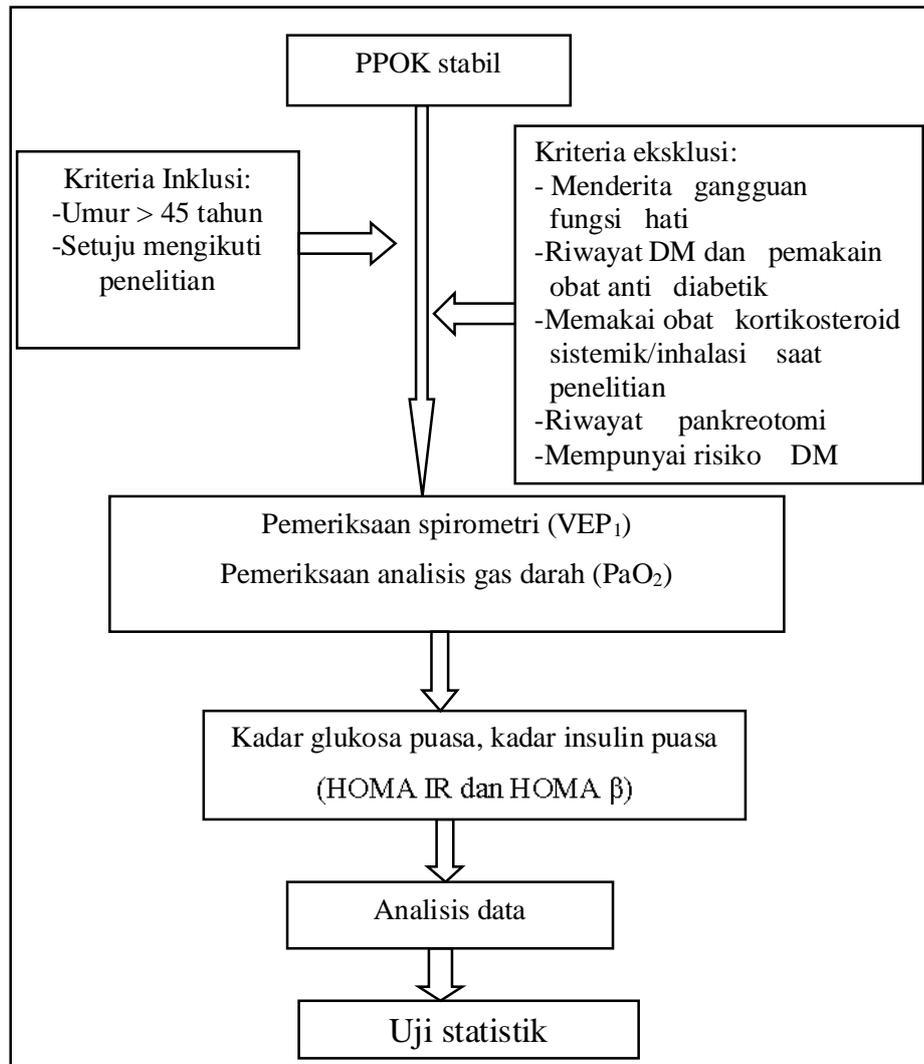
Darah vena sebanyak 5 ml dimasukkan ke dalam tabung tanpa koagulan untuk pemeriksaan kadar insulin puasa. Darah didiamkan selama 30 menit

sampai membeku kemudian diukur menggunakan metode *chemiluminescence* dengan alat *ADVIA Centaur*. Prinsip kerja instrumen ini menggunakan uji spesifik antibodi atau antigen berlapis polistiren. Sampel yang sudah diinkubasi dengan reagen fosfatase kemudian disentrifus dan diukur dengan menggunakan substrat *dioxetane* untuk menghasilkan cahaya. Emisi cahaya terdeteksi oleh tabung *photomultiplier* dan hasilnya dihitung untuk setiap sampel, hasil pembacaan dalam mikro unit per liter ($\mu\text{U/L}$).

Darah vena sebanyak 2 ml dimasukkan ke dalam tabung tanpa koagulan untuk pemeriksaan kadar glukosa puasa, diamkan selama 30 menit sampai darah membeku, tabung disentrifus dengan kecepatan 2000 rpm selama 15 menit, pisahkan 0,5 ml serum ke dalam tabung sampel, tabung di masukkan ke dalam alat *automatic analyzer COBAS C501*.

Hasil dari pemeriksaan kadar glukosa puasa dan kadar insulin puasa digunakan untuk perhitungan indeks HOMA IR dan HOMA β . Indeks HOMA IR untuk mengetahui resistensi insulin dan indeks HOMA β untuk mengetahui disfungsi sel beta pankreas.

I. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur penelitian

J. Etika Penelitian

Sebelum dilakukan penelitian, penulis mengajukan persetujuan penelitian ke Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran UNS Surakarta. Sebelum

dilakukan prosedur penelitian setiap subyek penelitian diberikan penjelasan yang benar dan terperinci tentang tujuan dan manfaat penelitian. Setelah subyek mengerti dan setuju mengikuti penelitian, subyek diminta menandatangani lembar persetujuan dan isian data penderita.

K. Analisis Data

Semua data disajikan dalam angka rerata (*mean*) dan deviasi standar. Data kuantitatif akan dihitung nilai *mean* dan standart deviasi (SD) beserta tingkat kepercayaan 95%. Data hasil penelitian akan diolah dengan uji Shapiro Wilk untuk mengetahui sebaran datanya. Uji beda antara dua variabel kualitatif dan variabel kuantitatif dilakukan dengan uji ANOVA *one way*. Apabila tidak memenuhi syarat parametrik pengujian dilakukan dengan uji Kruskal Wallis. Hubungan antara dua variabel kuantitatif dilakukan dengan analisis korelasi-regresi linier uji Spearman. Kekuatan hubungan antara dua variabel ditunjukkan oleh koefisien korelasi dengan simbol *r*. Besarnya koefisien korelasi berkisar antara +1 sampai dengan -1. Interpretasi nilai *r* adalah sangat lemah (0,00 – 0,199), lemah (0,20 – 0,399), cukup kuat (0,40 – 0,599), kuat (0,60 – 0,799), dan sangat kuat (0,80 – 1,000). Analisis data dilakukan dengan memakai SPSS 16. Tidak bermakna apabila nilai $p > 0,05$ dan bermakna apabila nilai $p < 0,05$ (Dahlan 2009).

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

Penelitian ini melibatkan 30 penderita PPOK stabil rawat jalan di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan 2 penderita PPOK stabil rawat jalan di poliklinik BKPM Klaten mulai bulan Mei 2012 sampai Agustus 2012. Satu penderita di eksklusi karena terdapat peningkatan SGOT dan SGPT > 3 kali nilai normal. Jumlah keseluruhan subyek yang dapat mengikuti penelitian dan dianalisis adalah 31 penderita PPOK stabil. Karakteristik dasar subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 4.1.

1. Karakteristik sampel menurut umur dan jenis kelamin.

Keseluruhan subyek penelitian yang dianalisis adalah 31 orang dengan rerata umur adalah 67,65 tahun dengan simpang baku $\pm 8,31$ tahun terdiri dari 29 orang (93,5 %) laki-laki dan 2 orang (6,5 %) perempuan.

2. Karakteristik sampel menurut status merokok.

Subyek penelitian sebagian besar adalah bekas perokok sebanyak 29 orang (93,5 %). Penelitian ini juga menemukan responden tidak pernah merokok yaitu 2 orang (6,5 %).

3. Karakteristik sampel menurut indeks massa tubuh.

Rata-rata indeks massa tubuh (IMT) responden penelitian ini adalah $18,54 \text{ kg/m}^2$ dengan simpang baku $\pm 2,67 \text{ kg/m}^2$.

Tabel 4.1. Karakteristik dasar subyek penelitian.

Variabel	f (%),n=31	Rerata,simpang baku
Umur (tahun)		67,65 ± 8,31
Jenis Kelamin		
Laki-laki	29 (93,5%)	
Perempuan	2 (6,5%)	
Status merokok		
Perokok	0 (0,0%)	
Bekas perokok	29 (93,5%)	
Tidak merokok	2 (6,5%)	
Pengobatan		
SABA	2 (6,5%)	
SABA+Xantin	24 (77,4%)	
SABA+Antikolinergik	2 (6,5%)	
SABA+Xantin+ Antikolinergik	3 (9,6%)	
Lama Sesak (tahun)		6,55 ± 4,02
IMT (kg/m²)		18,54 ± 2,67
SGOT (U/L)		20,42 ± 5,81
SGPT (U/L)		22,23 ± 18,58
Sistole (mmHg)		122,9 ± 7,83
Diastole (mmHg)		72,26 ± 8,05
VEP₁ (%)		59,76±34,37
PaO₂ (mmHg)		73,71±18,3
GDP (mg/dl)		117±34,37
Insulin puasa (μIU/ml)		6,53±5,39
HOMA IR		2,18±2,43
HOMA β		56,04±45,01
Derajat PPOK		
I	8 (25,8%)	
II	8 (25,8%)	
III	7 (22,6%)	
IV	8 (25,8%)	

Keterangan : SABA = *Short acting beta agonis*, f= frekuensi

Hasil uji normalitas data dengan *Shapiro-Wilk* terhadap variabel numerik terlihat bahwa variabel lama sesak, SGPT, tekanan darah sistole, GDP, insulin puasa, HOMA IR, HOMA β, dan tekanan darah diastole menunjukkan sebaran data tidak normal ($p < 0,05$) sedangkan untuk umur, IMT, dan SGOT menunjukkan sebaran data normal ($p > 0,05$) seperti terlihat pada tabel 4.2.

Tabel 4.2. Uji normalitas sebaran data variabel penelitian.

Variabel	Shapiro-Wilk		
	Statistik	f	p
Umur	0,976	31	0,690
Lama Sesak (tahun)	0,782	31	0,000*
IMT (kg/m ²)	0,955	31	0,209
SGOT (U/L)	0,958	31	0,253
SGPT (U/L)	0,671	31	0,000*
Sistole (mmHg)	0,851	31	0,001*
Diastole (mmHg)	0,856	31	0,001*
VEP ₁ (%)	0,923	31	0,029*
PaO ₂ (mmHg)	0,778	31	0,000*
GDP (mg/dl)	0,928	31	0,039*
Insulin puasa (μIU/ml)	0,827	31	0,000*
HOMA IR	0,759	31	0,000*
HOMA β	0,851	31	0,001*

Ket.: * sebaran data tidak normal $p < 0,05$

4. Karakteristik sampel menurut pengobatan yang digunakan.

Subyek penelitian yang memakai salbutamol *metered dose inhaler* (MDI) saja sebagai bronkodilator kerja singkat sebanyak 2 orang (6,5 %). Subyek penelitian yang memakai salbutamol MDI dan golongan xantin berupa aminofilin tablet sebanyak 24 orang (77,4 %). Subyek penelitian yang memakai salbutamol MDI dan sediaan antikolinergis berupa tiotropium bromida sebanyak 2 orang (6,5 %). Subyek penelitian yang memakai salbutamol MDI, aminofilin tablet, dan tiotropium bromide sebanyak 3 orang (9,7 %).

5. Karakteristik sampel menurut lama sesak.

Rerata responden penelitian mengalami lama sesak adalah 6,55 tahun dengan simpang baku $\pm 4,02$ tahun.

6. Karakteristik sampel menurut nilai tekanan darah.

Rerata responden penelitian memiliki nilai tekanan darah sistole 122,9 mmHg dengan simpang baku $\pm 7,83$ mmHg dan tekanan diastole 72,26 mmHg dengan simpang baku $\pm 8,05$ mmHg.

7. Karakteristik sampel menurut nilai SGOT dan SGPT

Rerata responden penelitian memiliki nilai SGOT 20,42 U/L dengan simpang baku $\pm 5,81$ U/L dan nilai SGPT 22,23 U/L dengan simpang baku $\pm 18,58$ U/L.

8. Karakteristik sampel menurut nilai gula darah puasa (GDP) dan insulin puasa

Rerata responden penelitian memiliki nilai GDP 117 dengan simpang baku $\pm 34,37$ dan rerata insulin puasa adalah 6,53 dengan simpang baku $\pm 5,39$ $\mu\text{IU/ml}$.

9. Karakteristik sampel menurut nilai HOMA IR dan HOMA β

Rerata nilai HOMA IR subyek penelitian ini adalah 2,18 dengan simpang baku $\pm 2,43$ dan rerata nilai HOMA β subyek penelitian ini adalah 56,04 dengan simpang baku $\pm 45,01$.

10. Karakteristik sampel menurut nilai VEP₁

Rerata nilai VEP₁ subyek penelitian ini adalah 59,76 dengan simpang baku $\pm 27,52$ %.

11. Karakteristik sampel menurut nilai PaO₂.

Rerata nilai PaO₂ subyek penelitian ini adalah 73,71 mmHg dengan simpang baku $\pm 18,3$ mmHg.

12. Karakteristik sampel berdasarkan derajat PPOK.

Hasil penelitian ini didapatkan PPOK stabil derajat I 8 orang (25,8 %), derajat II 8 orang (25,8 %), derajat III 7 orang (22,6 %), dan derajat IV 8 orang (41,9 %). Karakteristik masing-masing kelompok derajat PPOK seperti terlihat pada tabel 4.3.

Tabel 4.3. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan derajat PPOK

Variabel	Derajat PPOK				p
	I (n=8)	II (n=8)	III (n=7)	IV (n=8)	
Umur (mean,SB)	67,5 ± 7,63	69,1 ± 9,08	71,00 ± 8,31	63,38 ± 7,85	0,332**
Jenis Kelamin: n(%)					
Laki-laki	7 (87,5%)	7 (87,5%)	7 (100,0%)	8 (100,0%)	0,572*
Perempuan	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Status merokok : n (%)					
Tidak merokok	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,572*
Bekas perokok	7 (87,5%)	7 (87,5 %)	7 (100 %)	8 (100 %)	
Pengobatan: n (%)					
SABA	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)	0,572*
SABA+Xantin	4 (50 %)	6 (75,0 %)	7 (100,0 %)	7 (87,5 %)	0,113*
SABA+Antikolinergik	2 (25,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,105*
SABA+Xantin+ Antikolinergik	1 (12,5 %)	2 (25,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,281*
Lama Sesak (tahun) (mean,SB)	3,5 ± 1,2	5,25 ± 0,71	7,57 ± 3,26	10 ± 5,58	0,001#
IMT (mean,SB)	17,78 ± 2,45	18,9 ± 2,97	18,67 ± 2,34	18,8 ± 3,17	0,837**
VEP₁ (mean,SB)	98,2 ± 15,83	62,69 ± 7,90	40,52 ± 6,94	27,09 ± 11,37	
SGOT (mean,SB)	22,75 ± 5,7	19,1 ± 5,44	18 ± 4,08	21,5 ± 7,29	0,381**
SGPT (mean,SB)	27,25 ± 23,25	15,9 ± 4,45	27,86 ± 29,27	18,62 ± 7,98	0,967#
Tekanan darah					
Sistole (mean,SB)	122,5 ± 7,07	122,5 ± 7,1	128,57 ± 6,9	118,7 ± 8,35	0,107**
Diastole (mean,SB)	72,5 ± 7,07	72,5 ± 7,07	72,86 ± 11,13	71,25 ± 8,35	0,930#
PaO₂ (mean,SB)	88,82 ± 27,41	71,06 ± 8,58	67,89 ± 10,9	66,34 ± 11,96	0,078#

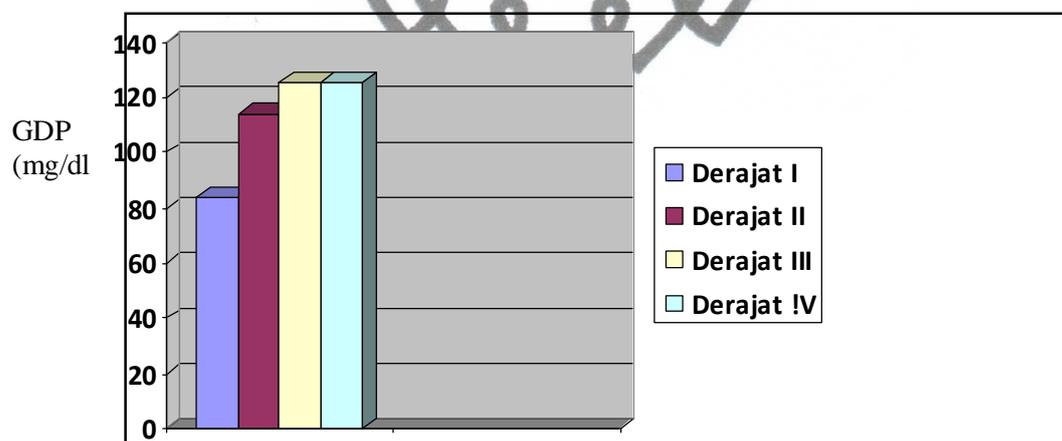
Keterangan: * = nilai p dihitung dengan uji *Chi-square*. # = nilai p dihitung dengan uji non parametrik *Kruskal-Wallis*. ** = nilai p dihitung dengan uji parametrik ANOVA *one way*. Nilai p bermakna jika $p < 0,05$. SB = simpang baku, mean = rata-rata, VEP₁ = volume ekspirasi paksa detik pertama (dalam persen)

Berdasarkan tabel 4.3 tentang karakteristik sampel pada tiap kelompok derajat PPOK menunjukkan bahwa variabel umur, jenis kelamin, status merokok, status pengobatan, IMT, SGOT, SGPT, tekanan darah, dan PaO₂ pada semua kelompok

tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) yang artinya secara statistik variabel tersebut adalah homogen pada tiap kelompok. Lama sesak merupakan variabel yang berbeda bermakna ($p = 0,001$) pada tiap kelompok derajat PPOK yang artinya secara statistik variabel tersebut tidak homogen pada tiap kelompok.

13. Nilai HOMA IR dan HOMA β pada setiap derajat PPOK.

Nilai HOMA IR dan nilai HOMA β ditentukan oleh hasil pemeriksaan gula darah puasa (GDP) dan insulin puasa. Rerata GDP pada PPOK derajat I adalah (84 dengan simpang baku $\pm 16,32$ mg/dl), derajat II (114,25 dengan simpang baku $\pm 41,7$ mg/dl), derajat III (125,29 dengan simpang baku $\pm 31,52$ mg/dl), dan derajat IV (125,52 dengan simpang baku $\pm 30,43$ mg/dl) seperti terlihat pada gambar 4.1 dan tabel 4.4.



Gambar 4.1. Nilai kadar gula darah puasa tiap kelompok derajat PPOK stabil

Data tersebut menunjukkan terjadi peningkatan GDP mulai PPOK derajat II kemudian bertambah meningkat pada derajat III dan IV. Uji statistik

menggunakan *Kruskal Wallis* untuk nilai GDP menunjukkan ada perbedaan bermakna ($p = 0,027$) tiap derajat PPOK.

Tabel 4.4. Hasil uji *Kruskal Wallis* terhadap gula darah puasa dan insulin puasa pada tiap derajat PPOK.

Variabel	Derajat PPOK				P
	I(mean,SB)	II(mean,SB)	III(mean,SB)	IV(mean,SB)	
GDP (mg/dl)	84 ± 16,32	114,25 ± 41,71	125,29 ± 31,52	125,52 ± 30,43	0,027
Insulin puasa (μIU/ml)	5,3 ± 4,27	9,62 ± 6,27	6,06 ± 6,53	5,07 ± 3,91	0,512

Rerata insulin puasa pada PPOK derajat I adalah (5,3 dengan simpang baku ± 4,27 μIU/ml), derajat II (9,62 dengan simpang baku ± 6,27 μIU/ml), derajat III (6,06 dengan simpang baku ± 6,53 μIU/ml), dan derajat IV (5,07 dengan simpang baku ± 3,91 μIU/ml). Uji statistik menggunakan *Kruskal Wallis* untuk kadar insulin puasa menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ($p = 0,512$) tiap derajat PPOK.

Nilai HOMA IR pada PPOK derajat I adalah (1,17 dengan simpang baku ± 1,12), derajat II (2,97 dengan simpang baku ± 2,26), derajat III (2 dengan simpang baku ± 2,27), dan derajat IV (2,56 dengan simpang baku ± 3,54).

Data tersebut menunjukkan nilai HOMA IR mulai meningkat pada PPOK derajat II kemudian bertambah meningkat pada PPOK derajat III dan IV.

Nilai HOMA IR pada tiap derajat PPOK dapat dilihat pada tabel 4.5. Uji

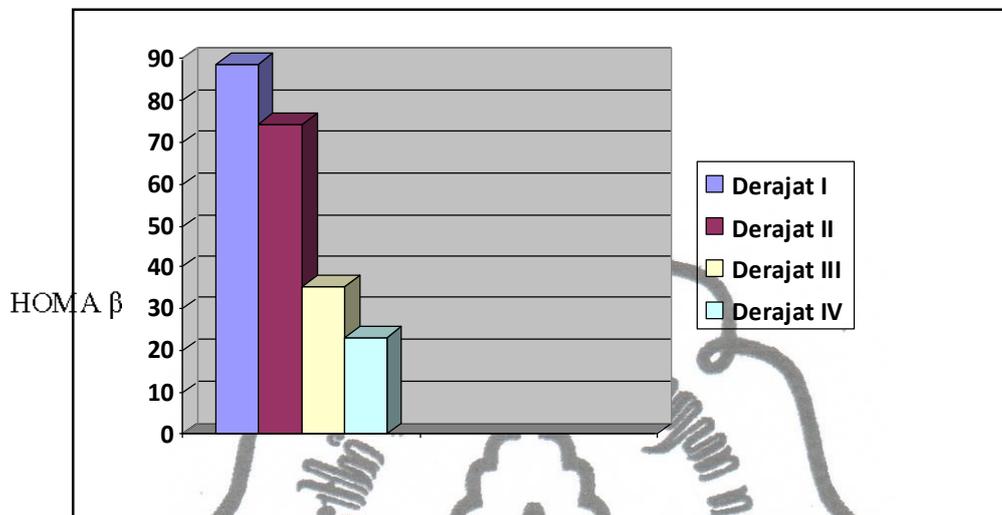
statistik menggunakan *Kruskal Wallis* untuk nilai HOMA IR menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ($p = 0,469$) tiap derajat PPOK.

Tabel 4.5. Hasil uji *Kruskal Wallis* terhadap nilai HOMA IR dan HOMA β pada tiap derajat PPOK

Variabel	Derajat PPOK				P
	I (mean,SB)	II(mean,SB)	III(mean,SB)	IV(mean,SB)	
HOMA IR	1,17 \pm 1,12	2,97 \pm 2,26	2 \pm 2,27	2,56 \pm 3,54	0,469
HOMA β	88,68 \pm 58,11	74,18 \pm 34,87	35,37 \pm 30,44	23,33 \pm 7,34	0,002

Keterangan: nilai p bermakna jika $p < 0,05$

Nilai HOMA β pada PPOK derajat I adalah (88,68 dengan simpang baku \pm 58,11), derajat II (74,18 dengan simpang baku \pm 34,87), derajat III (35,37 dengan simpang baku \pm 30,44), dan derajat IV (23,33 dengan simpang baku \pm 7,34). Uji statistik dengan *Kruskal Wallis* untuk nilai HOMA β menunjukkan ada perbedaan bermakna ($p = 0,002$) tiap derajat PPOK. Nilai HOMA β pada tiap kelompok derajat PPOK dapat dilihat pada tabel 4.5 dan gambar 4.2.



Gambar 4.2. Nilai HOMA beta tiap kelompok derajat PPOK

Lama sesak pada tiap kelompok derajat PPOK menunjukkan tidak homogen, tetapi setelah dilakukan analisis multivariat variabel tersebut tidak mempengaruhi hubungan antara derajat PPOK dengan HOMA β . Hasil analisis multivariat hubungan derajat PPOK dan HOMA β dengan lama sesak menunjukkan tidak ada keeratan hubungan ($p = 0,495$, $\beta = -0,133$), artinya adalah variabel lama sesak tidak berpengaruh terhadap hubungan derajat PPOK dengan HOMA β .

14. Uji korelasi antara VEP₁, PaO₂ dengan GDP, Insulin puasa, HOMA IR dan HOMA β

Untuk mengetahui keeratan hubungan antara VEP₁ (sebagai dasar menentukan derajat obstruksi pada PPOK) dan PaO₂ (sebagai dasar menentukan hipoksemia) dengan kadar GDP, HOMA IR, dan HOMA β memakai koefisien korelasi

Spearman. Korelasi antara variabel tersebut dapat dilihat pada tabel 4.6 dan tabel 4.7.

Terdapat korelasi negatif bermakna yang cukup kuat antara VEP₁ dengan kadar GDP ($p = 0,039$, $r = -0,373$) dan korelasi positif bermakna yang kuat antara VEP₁ dengan HOMA β ($r = 0,581$, $p = 0,001$) sedangkan antara VEP₁ dengan insulin puasa dan HOMA IR tidak menunjukkan korelasi yang bermakna ($r = -0,010$, $p = 0,958$) seperti terlihat pada tabel 4.6.

Tabel. 4.6. Uji korelasi *spearman's rank* antara VEP₁ dengan GDP, HOMA IR dan HOMA β

N0	Variabel X	Variabel Y	r	p	Keterangan
1	VEP ₁	GDP	-0,373	0,039*	Cukup kuat
2	VEP ₁	Insulin puasa	0,131	0,482	
3	VEP ₁	HOMA IR	-0,010	0,958	
4	VEP ₁	HOMA β	0,581	0,001*	Kuat

Keterangan: Uji korelasi dilakukan dengan teknik *spearman's rank* (koefisien korelasi disimbolkan dengan r). *= menunjukkan bahwa $p < 0,05$ artinya korelasi bermakna pada $\alpha = 0,05$.

Terdapat korelasi positif bermakna cukup kuat antara PaO₂ dengan HOMA β ($r = 0,380$, $p = 0,035$) sedangkan antara PaO₂ dengan GDP, insulin puasa, dan HOMA IR tidak ada korelasi bermakna seperti terlihat pada tabel 4.7.

Tabel. 4.7. Uji korelasi *spearman's rank* antara PaO₂ dengan GDP, HOMA IR, dan HOMA β

N0	Variabel X	Variabel Y	r	p	Keterangan
1	PaO ₂	GDP	-0,252	0,171	
2	PaO ₂	Insulin	0,094	0,615	
2	PaO ₂	HOMA IR	-0,029	0,875	
3	PaO ₂	HOMA β	0,380	0,035*	Cukup kuat

Keterangan: *= menunjukkan bahwa $p < 0,05$, artinya korelasi bermakna.

B. PEMBAHASAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) ditandai dengan hambatan kronik aliran udara dan perubahan patologik di paru. Beberapa efek ekstra paru yang signifikan dan komorbiditas berkontribusi terhadap keparahan penyakit pasien. PPOK dipandang sebagai penyakit paru, tetapi komorbiditas yang signifikan harus diperhitungkan dalam diagnostik keparahan yang komprehensif dan dalam menentukan pengobatan yang tepat. Nilai VEP₁ dapat digunakan untuk menentukan derajat PPOK sedangkan nilai PaO₂ dapat mengetahui adanya hipoksemia pada PPOK (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* 2010).

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit akibat manifestasi sistemik PPOK (Fabri *et al.* 2008, Barnes dan Celli 2009). Hiperglikemia merupakan tanda karakteristik penyakit DM. Hiperglikemia apabila kadar glukosa darah puasa lebih dari 100 mg/dl (darah vena). Kadar glukosa darah puasa antara 100-125 mg/dl (darah vena) disebut glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Pasien dengan GDPT juga disebut sebagai intoleransi glukosa yang merupakan tahapan menuju DM, keadaan tersebut dapat merupakan faktor risiko terjadinya DM sehingga perlu pemeriksaan penyaring (Persatuan Endokrinologi Indonesia 2011). Kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl (darah vena) dapat disebut DM apabila dalam pengulangan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa tetap ≥ 126 mg/dl (darah vena). Hiperglikemia yang terjadi dapat karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin berlebihan akibat resistensi insulin, atau kedua-

duanya (Power 2008). Resistensi insulin dapat diketahui dengan nilai HOMA IR dan disfungsi sel beta pankreas dapat diketahui dengan nilai HOMA β . Analisis hasil penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui korelasi VEP_1 dan PaO_2 dengan HOMA IR dan HOMA β pada PPOK stabil.

1. Karakteristik subyek penelitian

Subyek penelitian terdiri dari 29 (93,5 %) laki-laki dan 2 (6,5 %) perempuan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penderita laki-laki lebih banyak dibanding perempuan. Penelitian pada 33 subyek PPOK sebelumnya oleh Kurniawan (2011) di RSUD Dr. Moewardi Surakarta juga melibatkan lebih banyak subyek laki-laki (87,9 %) dibanding perempuan (12,1 %).

Rerata umur subyek penelitian ini secara keseluruhan adalah 67,65 dengan simpang baku $\pm 8,31$ tahun. Kurniawan (2011) dalam penelitiannya menemukan rerata umur subyek PPOK secara keseluruhan adalah 70,22 dengan simpang baku $\pm 9,025$ tahun. Rerata umur subyek pada penelitian ini lebih muda dibanding penelitian Kurniawan (2011).

Klasifikasi derajat PPOK stabil penelitian ini mengikuti panduan GOLD tahun 2010. Penelitian ini melibatkan 8 orang (25,8 %) PPOK stabil derajat I, 8 orang (25,8 %) derajat II, 7 orang (22,6 %) derajat III, dan 8 orang (25,8 %) derajat IV.

Rata-rata subyek penelitian ini mempunyai IMT 18,54 dengan simpang baku $\pm 2,67$ kg/m^2 , artinya rata-rata responden yang ikut dalam penelitian merupakan subyek dengan kategori *normoweight*. Penelitian

sebelumnya oleh Aphridasari (2008) didapatkan rerata IMT subyek penelitian adalah 22,29 kg/ m².

Subyek penelitian sebagian besar adalah bekas perokok 29 orang (93,5 %). Penelitian ini menemukan responden yang tidak pernah merokok yaitu 2 orang (6,5 %). Merokok merupakan faktor risiko utama terjadinya PPOK. Merokok berhubungan dengan penurunan VEP₁ tiap tahun dan peningkatan mortalitas penderita PPOK dibandingkan dengan bukan perokok. Bahan bakar memasak merupakan faktor risiko lain terjadinya PPOK terutama pada penderita wanita (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* 2010).

Tiga jenis obat bronkodilator diketahui dipergunakan oleh responden dalam penelitian ini, antara lain: golongan SABA yaitu salbutamol dalam sediaan MDI, antikolinergis yaitu tiotropium bromida dalam sediaan kapsul hisap *handy haler* dan golongan xantin yaitu aminofilin dalam sediaan tablet. Sebagian besar subyek menggunakan bronkodilator golongan SABA + Xantin 24 (77,4 %), sisanya memakai SABA + antikolinergik 2 (6,5 %), SABA + Xantin + antikolinergik 3 (9,6 %), dan yang memakai SABA saja 2 (6,5 %). Penggunaan salbutamol berupa sediaan MDI bukan berdasarkan efektifitasnya, tetapi karena memanfaatkan ketersediaan obat tersebut dari pihak asuransi (asuransi pegawai negeri atau asuransi jaminan kesehatan masyarakat).

Nilai gula darah puasa (GDP) dan insulin puasa menentukan nilai HOMA IR dan HOMA β . Hasil penelitian ini didapatkan adanya peningkatan rerata GDP seiring dengan peningkatan derajat PPOK. Rerata GDP pada PPOK derajat I masih normal 84 mg/dl dengan simpang baku $\pm 16,32$ mg/dl. Kenaikan rerata kadar GDP mulai terjadi pada PPOK derajat II (114,25 dengan simpang baku $\pm 41,7$ mg/dl), kemudian bertambah meningkat pada derajat III (125,29 dengan simpang baku $\pm 31,52$ mg/dl), dan derajat IV (125,52 dengan simpang baku $\pm 30,43$ mg/dl). Secara statistik perbedaan antara tiap kelompok derajat PPOK berbeda bermakna ($p = 0,027$). Korelasi VEP_1 dengan kadar GDP menunjukkan korelasi negatif cukup kuat dan bermakna ($r = -0,373$, $p = 0,039$), artinya penurunan VEP_1 akan diikuti kenaikan kadar GDP. Hasil tersebut sesuai dengan teori dan penelitian sebelumnya.

Penelitian yang dilakukan oleh Arliny (2010) melaporkan, rerata kadar gula darah puasa pada 43 subyek penelitian PPOK stabil adalah 101,67 dengan simpang baku $\pm 26,99$ mg/dl. Penelitian lain oleh Watz (2009) melaporkan terjadi peningkatan rerata gula darah puasa terutama pada PPOK derajat III (100 mg/dl simpang baku 28 mg/dl) dan PPOK derajat IV (114 mg/dl dengan simpang baku 50 mg/dl). Ford dan Mannino (2004) dalam penelitiannya melaporkan terdapat hubungan bermakna antara penurunan fungsi paru (volume ekspirasi paksa detik 1/ VEP_1 , kapasitas vital paksa/KVP, % VEP_1 , % KVP) dengan insiden DM.

Kadar insulin yang diperiksa pada penelitian ini merupakan kadar insulin basal dalam tubuh. Kadar insulin akan meningkat apabila terjadi peningkatan kadar gula darah pada orang dengan sel beta pankreas berfungsi baik. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Shea (2003) terhadap subyek yang sehat, terdapat korelasi positif bermakna yang cukup kuat antara kadar GDP dengan insulin puasa ($r = 0,37$, $p = 0,001$). Apabila fungsi pankreas mengalami penurunan akan menyebabkan kadar insulin tidak ikut naik walaupun terjadi peningkatan kadar gula darah.

Hasil penelitian ini didapatkan kadar insulin puasa pada PPOK derajat IV (5,07 dengan simpang baku $\pm 3,91$ $\mu\text{IU/ml}$) lebih rendah dibandingkan PPOK derajat II (9,62 dengan simpang baku $\pm 6,27$ $\mu\text{IU/ml}$) dan PPOK derajat III (6,06 dengan simpang baku $\pm 6,53$ $\mu\text{IU/ml}$) padahal nilai GDP pada PPOK derajat IV didapatkan nilai paling tinggi (125,52 dengan simpang baku $\pm 30,43$ mg/dl). Hal tersebut dapat diartikan adanya penurunan fungsi pankreas terutama pada PPOK derajat IV.

2. Perbedaan nilai HOMA IR dan HOMA β pada tiap kelompok derajat PPOK dan korelasi VEP_1 dengan HOMA IR dan HOMA β

2.1. Perbedaan nilai HOMA IR pada tiap kelompok derajat PPOK dan korelasi antara VEP_1 dengan HOMA IR

Nilai HOMA IR adalah nilai untuk mengetahui adanya resistensi insulin. Nilainya ditentukan oleh nilai gula darah puasa dan

insulin puasa. Berdasarkan *cut off point* dari penelitian Tabata tahun 2005 di Jepang dinyatakan resistensi insulin apabila nilai HOMA IR $\geq 2,00$ sehingga dapat dikatakan semakin tinggi nilai HOMA IR semakin tinggi resistensi insulinnya (Basir *et al.* 2010).

Hasil nilai HOMA IR pada penelitian ini adalah pada PPOK derajat I (1,17 dengan simpang baku $\pm 1,12$) lebih rendah dibandingkan pada PPOK derajat II (2,97 dengan simpang baku $\pm 2,26$), derajat III (2 dengan simpang baku $\pm 2,27$), dan derajat IV (2,56 dengan simpang baku $\pm 3,54$). Kenaikan nilai HOMA IR ≥ 2 terjadi pada PPOK derajat II (2,97 dengan simpang baku $\pm 2,26$), derajat III (2 dengan simpang baku $\pm 2,27$), dan derajat IV (2,56 dengan simpang baku $\pm 3,54$). Uji statistik untuk nilai HOMA IR menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ($p = 0,469$) terhadap empat kelompok derajat PPOK dan uji korelasi antara VEP₁ dengan HOMA IR tidak terdapat korelasi yang bermakna.

Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan Kawayama (2011) dalam penelitian mengenai hubungan inflamasi sistemik pada PPOK dengan resistensi insulin yang menyatakan adanya hubungan bermakna antara nilai HOMA IR dengan penurunan fungsi paru, peningkatan indeks massa tubuh, dan sistemik inflamasi. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan rerata IMT dalam penelitian ini adalah normal dan tidak memasukkan penderita PPOK

dengan $IMT > 23 \text{ kg/m}^2$, selain itu dalam penelitian ini tidak meneliti keterkaitannya dengan inflamasi sistemik yang terjadi.

Korelasi antara IMT dengan HOMA IR dibuktikan oleh penelitian Trigroff (2007) yang melaporkan terdapat korelasi positif kuat bermakna antara IMT dengan HOMA IR ($r = 0,496$, $p = 0,001$). Hubungan antara kenaikan IMT dengan risiko menjadi DM dibuktikan oleh penelitian Colditz (1995), melaporkan risiko mengalami diabetes mellitus lebih rendah pada mereka dengan $IMT < 24 \text{ kg/m}^2$ dan meningkat dengan bertambahnya IMT. Penelitian lain oleh Wannamethee (1999) memantau 6916 pria berumur antara 40-59 tahun selama 12 tahun teridentifikasi sebanyak 237 penderita DM. Hasil penelitian tersebut menemukan risiko kejadian DM tipe 2 meningkat secara bermakna sejalan dengan meningkatnya IMT dan lamanya menderita berat badan lebih atau obes. Hiller (2001) meneliti pada 2437 penderita DM tipe 2 yang baru didiagnosis, ternyata jumlah penderita DM tipe 2 lebih banyak pada penderita berat badan lebih dan obes. Diabetes mellitus tipe 2 dimulai dengan adanya resistensi insulin sehingga obesitas banyak dihubungkan adanya resistensi insulin (Power 2008).

Resistensi insulin adalah gangguan respons biologis terhadap insulin baik yang endogen maupun eksogen. Akibat resistensi insulin, sel beta pankreas akan memacu sekresi insulin lebih banyak daripada

normal (hiperinsulinemi) untuk mempertahankan keadaan normoglikemi (Power 2008).

Salah satu mekanisme resistensi insulin adalah kelainan fungsi reseptor insulin akibat pengaruh dari sitokin proinflamasi. Reseptor insulin terutama di jaringan adipose, hati, dan otot. Sitokin proinflamasi (IL-6 dan TNF- α) akan mengaktifkan *suppressors of cytokine signalling* (SOCS) yang akan menghambat *insulin receptor substrates* (IRS)-1 and IRS-2 sehingga menyebabkan resistensi insulin (Larter dan Farel 2006). Kroder *et al.* (1996) dalam penelitiannya melaporkan terjadinya resistensi insulin akibat TNF- α menghambat fosforilasi tirosin pada *insulin receptor substrate-1*.

Resistensi insulin pada PPOK dapat di induksi oleh faktor rokok, inflamasi sistemik, oksidative stress, dan pemakaian kortikosteroid (Laghi 2009). Kondisi tersebut sering terdapat pada PPOK. Rokok dan pemakaian kortikosteroid sudah diperhitungkan pada penelitian ini dengan cara eksklusi penderita PPOK yang menggunakan kortikosteroid dan riwayat pemakaian rokok homogen di setiap kelompok derajat PPOK. Keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak memperhitungkan faktor inflamasi sistemik dan stress oksidatif.

2.2. Perbedaan nilai HOMA β pada tiap kelompok derajat PPOK dan korelasi VEP₁ dengan HOMA β

Nilai HOMA β adalah nilai untuk mengetahui adanya disfungsi sel beta pankreas. Nilainya ditentukan oleh nilai gula darah puasa dan insulin puasa. Berdasarkan *cut off point* dari penelitian Ciampeli pada tahun 2005 dinyatakan rendah apabila nilai HOMA $\beta < 107$ sehingga semakin rendah nilai HOMA β akan semakin menurun fungsi sel beta pankreasnya (Basir *et al.* 2010).

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai HOMA β pada semua kelompok PPOK mengalami penurunan. Penurunan nilai HOMA β bertambah dengan meningkatnya derajat PPOK yaitu derajat I (88,68 dengan simpang baku $\pm 58,11$), derajat II (74,18 dengan simpang baku $\pm 34,87$), derajat III (35,37 dengan simpang baku $\pm 30,44$), dan derajat IV (23,33 dengan simpang baku $\pm 7,34$). Hasil penelitian ini memperlihatkan nilai HOMA β pada PPOK derajat III dan IV sangat menurun. Uji statistik untuk nilai HOMA β menunjukkan ada perbedaan bermakna ($p = 0,002$) tiap kelompok derajat PPOK. Uji korelasi antara VEP₁ dengan HOMA β menunjukkan terdapat korelasi positif kuat dan bermakna antara VEP₁ dengan HOMA β ($r = 0,380$, $p = 0,035$), artinya penurunan VEP₁ akan diikuti dengan penurunan nilai HOMA β . Hasil tersebut sesuai dengan teori.

Disfungsi sel beta pankreas merupakan salah satu mekanisme terjadinya DM. Gambaran klinis diabetes mellitus akan muncul apabila fungsi sel beta pankreas tinggal sekitar 20 %. Disfungsi insulin akibat

kerusakan sel beta pankreas merupakan hasil interaksi antara faktor genetik, lingkungan, dan imunologi (Power 2008). Kerusakan sel beta pankreas merupakan akibat dari apoptosis sel yang dapat diinduksi oleh faktor inflamasi. Sitokin proinflamasi IL-1 β , TNF- α , dan IFN- γ dapat menginduksi kematian sel beta pankreas (Pirot dan Cardozo 2008). Penyakit paru obstruktif kronik tidak hanya menyebabkan respons inflamasi di paru, tetapi juga menimbulkan inflamasi sistemik yang ditandai dengan peningkatan sitokin proinflamasi (Agusti *et al.* 2003). Sitokin inflamasi yang meningkat di sirkulasi yaitu IL-6, CXCL8, IL-8, TNF- α , reseptor TNF (55-kDa dan 75-kDa), dan *acute phase protein* (C-reactive protein/CRP, serum amiloid A, dan fibrinogen) (Larsson 2007, Chung *et al.* 2008).

Peneliti sampai saat ini belum pernah mendapatkan penelitian yang sama sehingga tidak dapat membandingkan hasil tersebut, tetapi hasil penelitian ini menguatkan penelitian Ford dan Mannino (2004) bahwa terjadi peningkatan insiden DM pada penderita PPOK derajat berat sampai sangat berat.

3. Korelasi antara PaO₂ dengan HOMA IR dan HOMA β

3.1. Korelasi antara PaO₂ dengan nilai HOMA IR

Hipoksemia pada PPOK dapat diketahui dari hasil pemeriksaan PaO₂ dan resistensi insulin dapat diketahui dari nilai HOMA IR. Hasil

penelitian ini tidak didapatkan korelasi antara PaO₂ dengan HOMA IR ($r = -0,029$, $p = 0,875$).

Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Bolton (2010) dalam penelitian mengenai hubungan inflamasi sistemik dengan resistensi insulin pada penderita PPOK, melaporkan terdapat hubungan bermakna antara IL-6, TNF- α , dan indeks massa tubuh penderita PPOK tidak hipoksemia dengan resistensi insulin. Kemungkinan perbedaan tersebut dapat disebabkan pada penelitian Bolton (2010) tidak membatasi indeks massa tubuh pada sampel penelitiannya sedangkan pada penelitian ini ada pembatasan IMT < 23 kg/m². Obesitas (IMT > 25 kg/m²) merupakan faktor risiko terjadinya resistensi insulin (Power 2008). Penelitian sebelumnya oleh Doucet (2007) juga melaporkan terdapat hubungan antara PPOK dengan resistensi insulin, tetapi pada penelitian tersebut sampel yang digunakan adalah pasien PPOK dengan obesitas (lingkar pinggang > 102 cm).

Faktor lain yang mungkin menjadi sebab tidak adanya korelasi antara PaO₂ dengan HOMA IR adalah sampel kurang besar, karakteristik sampel penelitian, dan faktor inflamasi sistemik belum diperhitungkan dalam penelitian ini. Besar sampel dapat meningkatkan ketelitian suatu penelitian karena akan lebih mampu menyingkirkan kesalahan dalam penelitian (Murti 2010).

Karakteristik sampel penelitian mungkin dapat menjadi penyebab perbedaan tidak signifikan karena rerata PaO₂ pada penelitian ini adalah 64,4 mmHg. Hipoksia jaringan terjadi apabila hipoksemia dengan PaO₂ dibawah 60 mmHg (Clotier 2007). Berdasar teori tersebut nilai PaO₂ pada subyek penelitian ini kemungkinan belum menyebabkan hipoksia yang dapat meningkatkan inflamasi sistemik sehingga tidak memberi korelasi bermakna terhadap nilai HOMA IR. Penelitian mengenai hubungan hipoksemia dengan inflamasi sistemik pada PPOK telah diteliti oleh Takabate pada tahun 2001. Hasil penelitian tersebut melaporkan nilai TNF- α (6,76 dengan simpang baku \pm 1,25) pada pasien PPOK dengan PaO₂ dibawah 60 mmHg lebih tinggi bermakna ($p = 0,031$) dibandingkan nilai TNF- α (5,79 dengan simpang baku \pm 0,80) pada PPOK dengan PaO₂ diatas 60 mmHg. Keterbatasan peneliti adalah tidak mendapatkan rerata nilai PaO₂ kurang dari 60 mmHg.

Inflamasi sistemik pada PPOK merupakan faktor penting yang dapat menyebabkan manifestasi kelainan di luar paru walaupun mekanismenya masih menjadi perdebatan (Barnes dan Celli 2009). Banyak teori yang menerangkan proses terjadinya inflamasi sistemik pada PPOK. Teori *independent pathway* menyebutkan inflamasi di saluran napas dan inflamasi sistemik terjadi melalui proses yang bebas misalnya asap rokok dapat menyebabkan inflamasi sistemik PPOK. Teori hipoksia menyebutkan inflamasi sistemik berhubungan dengan hipoksia jaringan

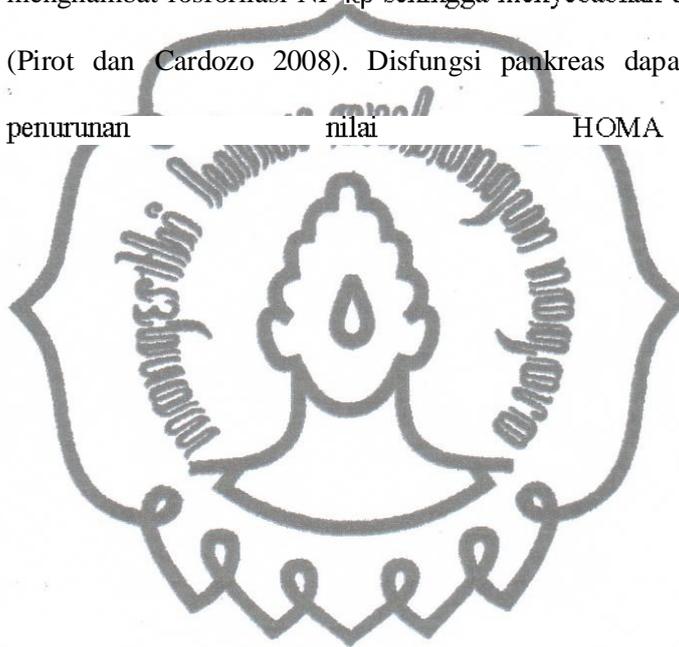
melalui aktivasi NF κ B dan *hypoxia inducible factor 1 α* (HIF-1 α) (Wouters 2005). Aktifasi NF- κ β dapat menginduksi keluarnya sitokin proinflamasi (Eltzchig dan Carmeliet 2011).

3.2. Korelasi antara PaO₂ dengan HOMA β .

Disfungsi sel beta pankreas dapat diketahui dari adanya penurunan nilai HOMA β . Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat korelasi positif cukup kuat dan bermakna antara PaO₂ dengan HOMA β ($r = 0,380$, $p = 0,035$), artinya penurunan PaO₂ akan diikuti penurunan nilai HOMA β . Hasil tersebut sesuai dengan teori, tetapi peneliti sampai saat ini belum pernah mendapatkan penelitian yang sama sehingga tidak dapat membandingkan hasil tersebut.

Teori yang ada menyebutkan penurunan PaO₂ akan menginduksi keluarnya sitokin proinflamasi melalui aktivasi NF κ B dan *hypoxia inducible factor 1 α* (HIF-1 α) (Wouters 2005). Sitokin proinflamasi IL-1 β , TNF- α , dan IFN- γ dapat menginduksi kematian sel beta pankreas. IL-1 β akan berikatan dengan reseptor *multiproteic complex* di domain sitoplasma. Reseptor *multiproteic complex* termasuk IL-1R *accessory protein* (IL-1RAcP), Tollip, MyD88, dan dua famili dari *serine/threonine kinase* IL-1R-*associated-kinase* (IRAK) yaitu IRAK-1 dan IRAK-4. Fosforilasi IRAK-1 dan IRAK-4 menyebabkan aktivasi dan keluarnya kompleks IL-1R. IRAK-1 akan mengaktivasi *TNF-receptor associated*

factor-6 (TRAF-6) yang akan mengaktifasi NF- κ B dan jalur *mitogen activated protein* (MAP). TRAF-6 mengaktifasi kompleks I κ B kinase (IKK β) melalui mekanisme *ubiquitination*. Komplek I κ B kinase akan menghambat fosforilasi NF- κ B sehingga menyebabkan degradasi NF- κ B (Pirof dan Cardozo 2008). Disfungsi pankreas dapat diketahui dari penurunan nilai HOMA β .



BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

A. SIMPULAN

Berdasarkan pengujian hasil penelitian dan pembahasannya dapat dirumuskan beberapa simpulan sebagai berikut:

1. Tidak terdapat perbedaan HOMA IR pada tiap derajat PPOK.
2. Terdapat perbedaan HOMA β pada tiap derajat PPOK
3. Tidak terdapat korelasi VEP_1 dengan HOMA IR.
4. Tidak terdapat korelasi PaO_2 dengan HOMA IR.
5. Terdapat korelasi VEP_1 dengan HOMA β .
6. Terdapat korelasi PaO_2 dengan HOMA β .

B. Saran

Dari hasil penelitian ini dapat disarankan :

1. Pemeriksaan untuk mengetahui nilai HOMA β perlu dilakukan pada penderita PPOK stabil sebagai deteksi dini terhadap risiko penyakit DM
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai korelasi VEP_1 dan PaO_2 dengan HOMA IR dan HOMA β yang melibatkan subyek PPOK stabil dengan $PaO_2 < 60$ mmHg.
3. Jika akan dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai korelasi VEP_1 dan PaO_2 dengan HOMA IR dan HOMA β , disarankan untuk dilakukan pemeriksaan terhadap inflamasi sistemik dan jumlah sampel yang lebih besar.