

Pengaruh Pemberian Ekstrak Ikan Gabus Terhadap Kadar Leptin, Adiponektin dan Skor *COPD Assessment Test* pada Pasien PPOK Stabil yang Mengalami *Muscle Wasting*

Komang Sri Rahayu Widiyasari, Susanthy Djajalaksana, Harun Al Rasyid

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

Abstrak

Latar Belakang: *Muscle wasting* merupakan salah satu manifestasi ekstra paru yang terjadi pada 20-40% pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). *Muscle wasting* terjadi akibat ketidakseimbangan sintesis dan degradasi protein yang diduga sebagai konsekuensi inflamasi kronik. Salah satu faktor yang mempengaruhi *muscle wasting* adalah faktor nutrisi. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan bahwa terapi nutrisi dapat memperbaiki kondisi inflamasi (kadar leptin, adiponektin) selanjutnya memperbaiki *muscle wasting* dan meningkatkan kualitas hidup pasien PPOK.

Metode: Uji klinis dengan desain pre and post auto control quasi experimental pada pasien PPOK stabil dengan komorbid *muscle wasting*. Penelitian dilaksanakan di Poliklinik Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dan Laboratorium Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya pada Januari-Desember 2015. Penegakan diagnosis PPOK berdasarkan kriteria GOLD 2015. Penegakan diagnosis *muscle wasting* dengan pemeriksaan bioelectrical impedance (BIA). Pengukuran kadar leptin dan adiponektin dengan metode ELISA. Kualitas hidup dinilai dengan skor CAT. Pada 32 pasien PPOK dengan *muscle wasting* diberikan suplemen ikan gabus 3x1000mg/hari selama 12 minggu kemudian dilakukan pemeriksaan BIA, leptin dan adiponektin pada awal dan akhir minggu ke 12.

Hasil: Terdapat peningkatan indeks massa tubuh (IMT) yang bermakna ($p=0,046$), peningkatan Free fat Mass Index (FFMI) yang tidak bermakna ($p=0,506$), penurunan kadar leptin ($p=0,000$) dan peningkatan kadar adiponektin yang bermakna ($p=0,048$) setelah pemberian ekstrak ikan gabus serta perbaikan kualitas hidup (skor CAT) ($p=0,000$) setelah pemberian ekstrak ikan gabus selama 12 minggu.

Kesimpulan: Pemberian ekstrak ikan gabus selama 12 minggu dapat memperbaiki IMT, menurunkan kadar leptin, meningkatkan kadar adiponektin sehingga terjadi perbaikan kualitas hidup pasien PPOK stabil dengan *muscle wasting*. (*J Respir Indo.* 2018; 38: 158-63)

Kata kunci: PPOK, *muscle wasting*, ekstrak ikan gabus, leptin, adiponektin, CAT

The Effect of Grapefruit Extract on Leptin, Adiponectin and COPD Assessment Test Scores on Stable COPD Patients Experiencing Muscle Wasting

Abstract

Background: *Muscle wasting* is one of extrapulmonary manifestations that occur in 20-40% of patients with COPD as a result of an imbalance of protein synthesis and degradation, where it is thought to be a consequence of chronic inflammation. One of the factor that affect *muscle wasting* is nutritional factor. The purpose of this study is to prove that nutrition therapy can improve inflammation (measured by levels of leptin, adiponectin) further improve *muscle wasting* and improve the quality of life of patients COPD with *muscle wasting*.

Method: The clinical study design is pre and post auto control quasi experimental in stable COPD patients with comorbid *muscle wasting*. The experiment was conducted in Pulmonary Outpatient Clinic Dr. Saiful Anwar Hospital and Physiology Laboratory of Medical Faculty Brawijaya University. Chronic obstructive pulmonary disease was diagnosed based on 2014 GOLD criteria. *Muscle wasting* was diagnosed through examination of the BIA. Levels of leptin and adiponectin was measured using ELISA method, and quality of life was assessed using CAT score. We measured BIA, Leptin, Adiponectin and CAT in 32 COPD patients with *muscle wasting*, before and after 12 weeks supplementation of *Opiocephalus striatus* extract 3x1000mg/day.

Results: There were significant increased of IMT ($p = 0.046$), no significant increase of FFMI ($p = 0.506$), a significant decrease in leptin levels ($p = 0.000$) and a significant increase in adiponectin levels ($p = 0.048$) and improvement of quality of life (score CAT) ($p = 0.000$) after administration of *opiocephalus striatus* extract for 12 weeks.

Conclusion: Supplementation of *Opiocephalus striatus* extract for 12 weeks can improve IMT, decrease levels of leptin and increase level of adiponectin resulting in improvement of quality of life in stable COPD patients with *muscle wasting*. (*J Respir Indo.* 2018; 38: 158-63)

Keywords: COPD, *muscle wasting*, *opiocephalus striatus* extract, leptin, adiponectin, CAT.

Korespondensi: Komang Sri Rahayu Widiyasari

Email: widia.hayu@gmail.com

PENDAHULUAN

Salah satu masalah utama pada pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah terjadi penurunan bermakna pada struktur dan fungsi otot skeletal pasien yang berhubungan dengan mortalitas penyakit. Manifestasi sistemik ini memiliki pengaruh besar terhadap toleransi latihan dan kualitas hidup pasien yang berhubungan dengan meningkatnya mortalitas pada pasien PPOK. Leptin merupakan hormon yang disekresikan dari adiposit muncul sebagai sitokin pleiotropik yang terlibat dalam aktivasi dan perekrutan sel-sel inflamasi. Kadar leptin berkorelasi positif dengan penanda inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP) dan *tumour necrosis factor* (TNF)- α . Hal ini menunjukkan bahwa leptin terlibat dalam respon inflamasi pada PPOK.^{1,2}

Adiponektin disintesis dan disekresikan oleh jaringan adiposa. Adiponektin penting dalam homeostasis energi, regulasi glukosa dan metabolisme lipid. Temuan penelitian mengindikasikan bahwa adiponektin mengeluarkan properti antiinflamasi dengan menghambat mediator proinflamasi (TNF- α , Interleukin (IL)-6, molekul adhesi endotel ICAM-1 dan *nuclear factor- κ B*) serta mempromosikan mediator antiinflamasi (IL-10 dan IL-1 reseptor antagonis).³

Tingginya prevalens *muscle wasting* pada pasien PPOK memerlukan tindakan preventif dan kuratif. Terapi nutrisi pada PPOK diharapkan dapat memberi perbaikan pada fungsi tubuh salah satunya terjadi peningkatan kekuatan otot. Ekstrak ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*) mengandung protein dan albumin cukup tinggi yang sangat dibutuhkan tubuh. Penelitian kami bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus terhadap kadar leptin, adiponektin dan kualitas hidup pasien dengan mengukur skor *COPD assessment test* (CAT) pada pasien PPOK stabil yang mengalami *muscle wasting*.⁴

METODE

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari-Desember 2015 dan merupakan penelitian pre-post quasi eksperimental pada pasien PPOK stabil untuk mengetahui efek pemberian ekstrak ikan gabus pada pasien yang memiliki komorbid *muscle wasting* yang

dihubungkan dengan kadar Leptin, adiponektin dan skor CAT. Populasi sampel adalah pasien PPOK stabil yang mengalami *muscle wasting* yang berobat di poliklinik Paru RS dr. Saiful Anwar Malang dengan jumlah sampel 32 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Setiap prosedur disetujui oleh komite etik terlebih dahulu dan pasien secara sukarela berpartisipasi dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria inklusi adalah pasien laki-laki 40 sampai 65 tahun yang memenuhi kriteria *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) 2015 dengan komorbid *muscle wasting* yang menjalani terapi pemeliharaan dengan obat standar PPOK. Kriteria eksklusi adalah pasien yang memiliki komorbid lain seperti diabetes, gagal ginjal kronik, gagal jantung kronik, keganasan, kelainan hati, penyakit kronik sistemik lain, stroke dan disfungsi tiroid. Pasien yang sedang menjalani terapi nutrisi lain atau mendapatkan terapi steroid sistemik dan pasien yang mengalami eksaserbasi dalam 3 bulan terakhir tidak diikuti dalam penelitian ini. Subjek yang mengalami eksaserbasi selama penelitian atau tidak datang kembali dinyatakan *drop out*.

Komorbid *muscle wasting* ditentukan berdasarkan nilai indeks *Fat Free Mass Index* (FFMI) < 16 kg/m² yang diukur menggunakan alat *bioelectrical impedance* (BIA) Omron Karada Scan HBF-375.8. Pemberian ekstrak ikan gabus diminum 3x2 kapsul selama 12 minggu. Sebelum dan sesudah pemberian kapsul ekstrak ikan gabus dilakukan pengukuran terhadap komposisi tubuh, skor CAT dan kadar leptin serta adiponektin. Kadar leptin dan adiponektin diukur menggunakan metode *eiasy leptin test kit* (ELISA) dan *LEGEND MAX human adiponectin precoated ELISA kit* (ELISA).

HASIL

Subjek penelitian berusia 46 sampai 65 tahun dengan nilai rerata usia 62,7 \pm 4 tahun, tingkat pendidikan bervariasi antara sekolah dasar hingga sarjana. Proporsi tingkat pendidikan terbanyak adalah SMU sebesar 20 orang (62,5%). Pekerjaan terbanyak adalah pensiunan sebesar 17 orang (53,12%). Semua pasien penelitian berstatus menikah, tinggal bersama pasangan dan atau keluarganya (Tabel 1).

Seluruh subjek adalah bekas perokok dengan Indeks Brinkman terbanyak pada kelompok kategori berat sebanyak 30 orang (93,75%) dan nilai *packyears* untuk rata-rata rokok yang dikonsumsi terbanyak pada kategori berat sebanyak 28 orang (87,5%). Pada penelitian ini, jumlah subjek berdasarkan pemeriksaan spirometri paling banyak menderita PPOK GOLD II (43,75%) dan terbanyak mengalami eksaserbasi maksimal 1 kali dalam setahun sebanyak 68,75%.

Berdasarkan pemeriksaan skala sesak napas menurut mMRC, didapatkan kelompok terbanyak dengan nilai ≥ 2 sebanyak 78,125% dan nilai CAT terbanyak didapatkan ≥ 10 yaitu 84,375%. Pada penelitian ini, subjek penelitian paling banyak pada populasi PPOK grup D sebesar 56,25% (Tabel 2).

Nilai kualitas hidup pada subjek penelitian ini diukur menggunakan skor CAT. Sebelum pemberian ekstrak didapatkan skor CAT terendah adalah 3 dan skor tertinggi adalah 33. Nilai rerata skor CAT pada subjek penelitian ini adalah $18,34 \pm 8,03$.

Tabel 1. Karakteristik sosiodemografi subjek Penelitian

Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)
Usia		
40-45 tahun	1	3,125
46-50 tahun	0	0
51-55 tahun	0	0
56-60 tahun	2	6,250
61-65 tahun	29	90,625
Tingkat pendidikan		
SD	6	18,750
SMP	2	6,250
SMA	21	65,625
D3	1	3,125
S1	2	6,250
Pekerjaan		
Tidak bekerja	1	3,125
Wiraswasta	7	21,875
Pegawai swasta	2	6,250
Pensiunan	17	53,125
Petani	3	9,375
Sopir	1	3,125
Pembayaran		
Umum	1	3,125
BPJS	31	96,875
Penghasilan		
< Rp 500.000	1	3,125
Rp 500.000 – 1.000.000	7	21,875
Rp 1.000.000– 2.000.000	20	62,500
> Rp 2.000.000	4	12,500

Tidak didapatkan hubungan yang bermakna rerata kadar FFMI sebelum pemberian ekstrak sebesar $11,862 \pm 2,044$ dan setelah pemberian ekstrak sebesar $12,378 \pm 2,357$ walaupun terjadi peningkatan nilai FFMI ($p=0,057$). Perubahan nilai rerata Indeks Massa Tubuh (IMT) sebelum pemberian ekstrak yaitu $20 \pm 3,570$ kg/m² menjadi $21 \pm 3,497$ setelah pemberian ekstrak ikan gabus. Jika dianalisis menggunakan uji t ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik setelah pemberian ekstrak ikan gabus ($p=0,046$) seperti terlihat pada Tabel 3.

Tabel 2. Karakteristik klinis subjek penelitian

Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)
Indeks Brinkman		
Ringan (1-50)	1	3,125
Sedang (51-100)	1	3,125
Berat (>100)	30	93,750
<i>Pack-years</i>		
Ringan (< 10)	4	12,500
Berat (> 10)	28	87,500
Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)		
< 18,5	13	40,625
18,5-24,9	16	50
25-29,9	3	9,375
Stadium PPOK		
GOLD I	2	6,250
GOLD II	14	43,750
GOLD III	12	37,500
GOLD IV	4	12,500
CAT		
< 10	5	15,625
≥ 10	27	84,375
mMRC		
0-1	7	21,875
≥ 2	25	78,125
Eksaserbasi per tahun		
0-1	22	68,750
≥ 2	10	31,250
Populasi PPOK		
A	3	9,375
B	9	28,125
C	2	6,250
D	18	56,250
Komorbid selain <i>muscle wasting</i>		
Ada	2	6,250
Tidak ada	30	93,750

GOLD: *Global initiative for chronic obstructive lung disease*

CAT: *COPD assessment test*

PPOK: *Penyakit paru obstruktif kronik*

Tabel 3. Uji t berpasangan perlakuan

Parameter	Mean \pm SD	Nilai p
FFMI sebelum suplementasi	$11,862 \pm 2,044$	0.057
FFMI setelah suplementasi	$12,378 \pm 2,357$	
IMT sebelum suplementasi	$20 \pm 3,570$	0.046
IMT setelah suplementasi	$21 \pm 3,497$	

FFMI= fat free mass index

IMT= indeks masa tubuh

Tabel 4. Perbandingan rerata kadar leptin dan adiponektin subjek penelitian sebelum dan setelah suplementasi ekstrak ikan gabus

	Rerata (simpang baku)		Nilai p
	Sebelum suplementasi	Setelah suplementasi	
Leptin	14,241 (14,484)	8,173 (6,890)	0,048
Adiponektin	9,297 (2,712)	11,800 (2,323)	0,000

Tabel 5. Hasil uji t berpasangan nilai CAT

Pasangan parameter	Mean±SD	Nilai p
CAT sebelum suplementasi	18,344±8,031	0,0005
CAT setelah suplementasi	10,813±7,664	

CAT= *COPD Assessment Test*

Nilai rerata kadar leptin dan adiponektin pada awal penelitian ini adalah 14±14,484 ng/mL dan 9±2,712 ng/mL. Pemberian suplementasi ekstrak ikan gabus selama 12 minggu didapatkan nilai rerata kadar leptin dan adiponektin yaitu 8±6,890 ng/mL dan 11 ± 2,323 ng/mL seperti yang terlihat pada Tabel 4. Jika dibandingkan dengan sebelum suplementasi ekstrak ikan gabus terdapat penurunan signifikan dari kadar leptin (p=0,000) serta peningkatan signifikan dari kadar adiponektin (p=0,048) setelah suplementasi.

Nilai kualitas hidup pasien pada subjek penelitian ini diukur menggunakan skor CAT. Rerata nilai skor CAT sebelum suplementasi adalah 18 ± 8,031. Nilai rerata skor CAT setelah suplementasi adalah 10 ± 7,664. Berdasarkan Tabel 5 hasil uji berpasangan didapatkan penurunan nilai rerata skor CAT yang bermakna (p=0,000) setelah suplementasi ekstrak ikan gabus.

PEMBAHASAN

Usia subjek penelitian ini memiliki rerata 62,71 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian pada pasien PPOK dengan *muscle wasting* di Turki didapatkan rata-rata usia 62,1 tahun dan 62,1± 8,7 tahun pada penelitian di Inggris.^{5,6} Pada penelitian ini, sebagian besar subjek memiliki rata-rata indeks massa tubuh (IMT) normal, meskipun ada kecenderungan bahwa semakin tinggi derajat PPOK, IMT pasien semakin rendah. Pasien PPOK stabil memiliki kecenderungan terjadi penurunan IMT. Penurunan berat badan dapat terjadi 10-15% pasien derajat PPOK ringan sampai sedang.^{7,8}

Pada awal penelitian ini didapatkan nilai CAT ≥ 10 sebesar 84,375%. Kondisi ini berhubungan dengan status fungsional yang jelek dan tingkat kualitas hidup yang kurang baik akibat kondisi penurunan jumlah dan fungsi otot skeletal subjek dengan *muscle wasting*.⁹ Pada penelitian ini juga didapatkan 9,3% subjek mempunyai komorbid lain selain *muscle wasting* yaitu hipertensi. Hal ini menunjukkan bahwa penting untuk mencari komorbid pada pasien PPOK. Lowie dkk menunjukkan 97,7% pasien PPOK memiliki satu atau lebih komorbid dan setengah dari pasien memiliki minimal 4 komorbidi.^{9,10}

Pada penelitian ini terjadi perubahan nilai rerata IMT dari 20 ± 3,570 kg/m² sebelum pemberian ekstrak menjadi 21 ± 3,497 setelah pemberian ekstrak ikan gabus (p=0,046). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Munfatahatin yang memperlihatkan peningkatan berat badan yang bermakna sesudah pemberian ekstrak ikan gabus tiga kali sehari 0,47 gram selama 14 hari pada pasien PPOK rawat jalan.¹¹ Penelitian lain yang dilakukan oleh Raizada dkk di New Delhi mendapatkan hasil terjadi peningkatan rata-rata IMT setelah pemberian suplemen nutrisi oral (*Nourish*) selama 3 minggu dan 6 minggu.¹² Demikian juga penelitian oleh Sugawara dkk di Jepang, melaporkan peningkatan rata-rata IMT setelah pemberian terapi nutrisi selama 12 minggu.^{11,12,13}

Perubahan IMT secara langsung ditimbulkan oleh efek perubahan berat badan yang terjadi setelah terapi nutrisi. Pada penelitian ini terjadi peningkatan rerata berat badan yaitu 51,94 kg menjadi 52,84 kg, Kemungkinan peningkatan IMT ini disebabkan oleh penurunan kadar leptin yang kemudian meningkatkan nafsu makan dan menurunkan *energy expenditure* sehingga terjadi peningkatan asupan makanan yang diikuti dengan peningkatan IMT. Massa lemak tubuh yang bertambah juga dapat menyebabkan peningkatan IMT.

Leptin merupakan sitokin pleiotropik yang terlibat dalam aktivasi dan perekrutan sel-sel inflamasi. Pada kondisi PPOK ekaserbasi konsentrasi leptin meningkat. Kadar leptin yang terdeteksi memiliki korelasi positif dengan penanda inflamasi seperti CRP dan TNF-α.

Hal ini menunjukkan bahwa leptin terlibat dalam respons inflamasi pada PPOK.^{1,2}

Adiponektin memiliki efek antiinflamasi yang kemungkinan dimediasi oleh berbagai jalur potensial termasuk kemampuannya menekan sintesis TNF dan menginduksi produksi sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan IL-1 reseptor antagonis. Makrofag merupakan kunci proinflamasi yang terlibat dalam patogenesis PPOK dan adiponektin memainkan peranan penting dalam menghambat aktivasi makrofag. Stres oksidatif, TNF dan asap rokok akan menghambat ekspresi adiponektin di adiposit. Summer dkk membuat hipotesis peranan protektif adiponektin di paru melalui hambatan fungsi makrofag alveolar dan regulasi homeostasis vaskuler.¹⁴ Nigro dkk menemukan pemberian adiponektin dengan dosis dan waktu tertentu akan menurunkan efek sitotoksik dari TNF- α dan/atau IL-1 β , memperbaiki viabilitas sel dan menurunkan apoptosis.¹⁵ Adiponektin juga menghambat trans-aktivasi NF- κ B dan menginduksi anti inflamasi IL-10 melalui ERK1/2 dan AKT melalui mediasi AdipoR1.^{3,16}

Ekstrak ikan gabus mengandung nutrisi yang kompleks secara alami yaitu protein, albumin, vitamin, mineral, asam lemak serta 15 macam asam amino termasuk 5 asam amino esensial. Jika dibandingkan dengan kadar sebelum pemberian ekstrak ikan gabus terdapat penurunan yang bermakna dari kadar leptin (p setelah pemberian ekstrak ikan gabus ($p=0,000$)). Kadar rerata adiponektin pada akhir penelitian ini adalah $11 \pm 2,323$ ng/mL. Jika dibandingkan dengan kadar serum sebelum suplementasi ekstrak ikan gabus terdapat peningkatan bermakna dari kadar adiponektin setelah suplementasi ekstrak ikan gabus ($p=0,048$). Penurunan kadar leptin dan peningkatan kadar adiponektin ini kemungkinan disebabkan oleh efek anti inflamasi dari ekstrak ikan gabus sehingga terjadi penurunan sitokin pro inflamasi sistemik CRP, TNF- α dan IL-6) yang berkorelasi positif dengan penurunan leptin di sirkulasi serta peningkatan kadar sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan IL-1 reseptor antagonis. Mekanisme mengenai pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus terhadap kadar leptin dan adiponektin masih belum diketahui dengan pasti.

Skor CAT dan volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁) merupakan metode yang bermanfaat untuk menilai respons terapi dan keparahan penyakit pasien PPOK. Terdapat korelasi antara skor CAT dengan VEP₁. Skor CAT memiliki hubungan dengan keterbatasan aliran udara dan klasifikasi GOLD pasien PPOK stabil. Status kesehatan yang dinilai dengan CAT memburuk sesuai dengan keparahan keterbatasan aliran udara.^{17,18} Pada penelitian ini pemberian ekstrak ikan gabus sebagai terapi nutrisi memberikan perubahan yang bermakna terhadap skor CAT dari $18 \pm 8,031$ menjadi $10 \pm 7,664$ ($p=0,000$). Perubahan ini bisa disebabkan oleh perbaikan nilai VEP₁ pasien.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan yaitu pemberian nutrisi berupa ekstrak ikan gabus selama 12 minggu dapat meningkatkan FFMI namun tidak bermakna meningkatkan IMT menurunkan kadar leptin meningkatkan kadar adiponektin dan menurunkan skor CAT secara bermakna sehingga terjadi perbaikan kualitas hidup pasien PPOK stabil dengan *muscle wasting*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bruno A, Alessi M, Soresi S, Bonanno A, Riccobono L, Montalbono AM. Increased leptin/leptin receptor pathway affects systemic and airway inflammation in COPD former smokers. *J Inflamm Res*. 2011;4:51-9.
2. Cingözler O, Özge C, Tamer L, Yıldırım H, Taşdelen B, Özgür ES. The relation of weight loss with hyperinflation, serum adiponektin, ghrelin and leptin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Eurasian J Pulmonol*. 2014;16:21-6.
3. Bianco A, Mazzarella G, Turchiarelli V, Nigro E, Corbi G, Scudiero O. Review: Adiponektin: An attractive marker for metabolic disorders in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Nutrients*. 2013;5:4115-25.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic

- J Respir Indo Vol. 37 No. 4 Oktober 2017 293 obstructive pulmonary disease. National Heart, Lung and Blood Institute.2015.p.9-16.
5. Yilmaz D, Capan N, Canbakan S, Besler HT. Dietary intake of patients with moderate to severe COPD in relation to fat free mass index: a cross sectional study. *Nutr J.* 2015;14:35. Doi : 10.1186/s12937-015-0020-5
 6. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, Edwards SM, Morris RH, Dunseath G. Insulin resistance and inflammation – a further systemic complication of COPD. *COPD Jun.* 2007;4:121-6.
 7. Agusti AGN, Sauleda J, Miralles C, Gomez C, Togores B, Sala E. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:485-9.
 8. Toraldo DM, De Nuccio F, Scoditti E. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may diet play a therapeutic role?. *J Aller Ther.* 2002;p. S2.
 9. Sevenoaks M, Stockley R.A. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory phenotype?. *Respir Res.* 2002;7:70.
 10. Vanfleteren L, Spruit MA, Franssen F, Groenen M, Wouters EFM. Objectified co-morbidities in patients with COPD: the CIROCO study. [Internet]. 2012. [Cited 2015 Juli 15]. Available from: www.thoracic.org/about/newsroom/.../2012/vanfletteren%20final.pdf.
 11. Munfatahatin N. Pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus terhadap kenaikan berat badan pasien rawat jalan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) di Rumah Sakit Paru Jember (Penelitian Eksperimental). [Internet]. 2010 [Cited 2014 Oktober 20]. Available from: <http://hdl.handle.net/123456789/15343>.
 12. Raizada N, Daga MK, Kumar N, Mathur S. Nutritional intervention in stable COPD patients and its effect on anthropometry, pulmonary function, and health-related quality of life (HRQL). *JACM.* 2014;15:100-5.
 13. Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, Kiyokawa N, Watanabe T, Fuji S. Effect of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patient with COPD. *Respir Med.* 2010;104:1883-9.
 14. Summer R, Little FF, Ouchi N, Takemura Y, Aprahamian T, Dwyer D. Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294:1035-42.
 15. Nigro E, Scudiero O, Samataro D, Mazzarella G, Sofia M, Bianco A. Adiponectin affects lung epithelial A549 cell viability counteracting TNF α and IL-1 β toxicity through AdipoR1. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45:1145-53.
 16. Miller M, Cho JY, Pham A, Ramsdell J, Brioides DH. Adiponectin and functional adiponectin receptor 1 are expressed by airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol.* 2009; 182:684-91.
 17. Ghobadi H, Ahari S, Kameli A, Lari SM. The relationship between COPD assessment test (CAT) scores and severity of airflow obstruction in stable COPD patients. *Tannafos.* 2012;11:22-6.
 18. Manihuruk D, Pandia P, Tarigan A, Eyanoe PC. Nilai COPD Assesment Test dan Modified Medical Research Council Dyspneu Scale dengan derajat Obstruksi dan Eksaserbasi Penyakit Paru Obstruksi Kronik. *J Respir Indo.*2015;35:218-22.