

## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR GAMBAR .....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
DAFTAR SINGKATAN .....	xii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI .....	xiv
KATA PENGANTAR .....	xv
ABSTRAK.....	xvii
ABSTRACT.....	xx
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Perumusan Masalah .....	7
C. Tujuan Penelitian .....	8
1. Tujuan Umum.....	8
2. Tujuan Khusus.....	8
D. Manfaat Penelitian .....	9
1. Manfaat Teori .....	9
2. Manfaat Praktis.....	10
3. Manfaat Pengembangan Penelitian .....	10
E. Keaslian/Originalitas Penelitian .....	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	15
A. Tinjauan Pustaka.....	15
1. Anatomi dan Histologi Paru .....	15
2. Hipoksia dan Gangguan Fisiologi Paru.....	16
3. Klasifikasi Hipoksia (Reinhart, Anon).....	17
4. Hipoksia Hipobarik .....	19
5. Respon Organ dan Selular Terhadap Hipoksia .....	22
6. Pemodelan HHI untuk hewan coba <i>Sprague Dawley</i> .....	36

7.	Beberapa Mekanisme pada HHI 25.000 kaki.....	37
8.	Gangguan Paru dan Mekanisme Iskemia Reperfusi.....	40
9.	HHI dan Disfungsi Mitokondria.....	41
10.	Disfungsi Mitokondria dan ROS.....	42
11.	PBM laser terapi pada HHI .....	43
12.	Titik Belakang Organ ( <i>Back-Shu</i> ) .....	49
13.	Disregulasi Mekanisme Purinergik Pada Paru dan Hepatosplanknik.....	51
14.	Jenis PBM Laser.....	52
B.	Landasan Teori .....	55
C.	Kerangka Teori .....	58
D.	Kerangka Konsep.....	59
E.	Hipotesis .....	60
1.	Hipotesis Umum.....	60
2.	Hipotesis Khusus.....	60
BAB III METODE PENELITIAN.....		60
A.	Rancangan Penelitian.....	60
B.	Populasi dan Subyek Penelitian.....	61
C.	Lokasi dan Waktu Penelitian .....	63
D.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	63
1.	Variabel Penelitian .....	63
E.	Pengumpulan Data dan Alat Ukur .....	67
1.	Pengumpulan Data .....	67
2.	Peralatan Intervensi dan Alat Ukur .....	68
F.	Pemberian PBM Laser pada Titik <i>Back Shu</i> .....	74
G.	Analisis Data.....	76
H.	Etika Penelitian .....	76
I.	Tahap Pelaksanaan Penelitian.....	76
1.	Pembagian Kelompok .....	76
2.	Adaptasi dan Protokol RUBR .....	78
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....		60

A.	Hasil Penelitian .....	60
1.	Aspek Makroskopis Paru.....	60
2.	Indikator Inflamasi dan Radikal Bebas .....	64
3.	Indikator Respon Hipoksia.....	66
4.	Indikator Sinyal Purinergik Pasca HHI dan Fotobiomodulasi Aktivitas Mitokondria, Adenosin, CD73 .....	69
5.	Histopatologi Pada Jaringan Paru Pneumosit tipe 1 dan 2.....	73
6.	Hubungan Kadar HIF-1 $\alpha$ dan Adenosin Pasca PBM Laser ...	75
7.	Korelasi HIF1 $\alpha$ dengan Mitokondria .....	76
8.	Korelasi Mitokondria dengan Adenosin.....	77
9.	Korelasi Mitokondria dengan ROS .....	78
10.	Korelasi Antar Variabel.....	79
B.	PEMBAHASAN.....	80
1.	Gambaran Kerusakan Makroskopis Paru dan Perbaikan PBM Laser .....	80
2.	Gambaran Edema Paru Akibat HHI dan Respon Pemberian PBMT Laser .....	84
3.	Respon Inflamasi Akibat HHI dan Proteksi PBM.....	86
4.	Respon Hipoksia Jaringan Paru Akibat HHI dan PBM laser: HIF-1 $\alpha$ , Mitokondria dan Adenosin intraseluler .....	90
5.	Indikator sinyal Purinergik Pasca HHI dan PBM Laser (aktivitas Adenosin ekstraseluler, CD73, HIF-1 $\alpha$ ).....	100
6.	Makroskopi dan Mikroskopi Pada Jaringan Paru Akibat HHI dan Laser: Edema Paru dan Pneumosit .....	102
	BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	123
A.	Kesimpulan .....	123
B.	Keterbatasan Penelitian.....	123
C.	Saran .....	124
	RINGKASAN DISERTASI.....	125
	<i>DISSERTATION SUMMARY</i> .....	131
	DAFTAR PUSTAKA .....	137



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

**Efektivitas Pemberian Fotobiomodulasi Laser /Low Level Laser Therapy 650nm Melalui Titik Akupunktur Paru pada Tikus Sprague Dawley yang Mendapatkan Pajanan Hipoksia Hipobarik Intermiten. (Kajian Sinyal Purinergik: Adenosin, CD73, Ratio Mitokondria Aktif/Mitokondria Tidak Aktif, Kadar ROS dan HIF1-?)**  
FLORA EKA SARI, Prof. Dr. dr. Dicky Moch Rizal, M. Kes, Sp.And, AIFM  
Universitas Gadjah Mada, 2024 | Diunduh dari <http://etd.repository.ugm.ac.id/>

LAMPIRAN .....	155
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	157

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Rangkuman Perbedaan Penelitian PBM LLLT: Dosis dan Tujuan .....	13
<b>Tabel 2.</b> Perbedaan Cara Menginduksi Hipoksia Hipobarik 25.000 kaki .....	15
<b>Tabel 3.</b> Korelasi antara Ketinggian, Tekanan Barometer dan Tekanan Oksigen Arteri .....	24
<b>Tabel 4.</b> Mekanisme Seluler dan Molekuler yang telah diusulkan untuk PBM LLLT terhadap <i>Preconditioning</i> IR .....	45
<b>Tabel 5.</b> Pembagian Kelompok Perlakuan pada Subjek Penelitian.....	62
<b>Tabel 6.</b> Definisi Operasional Variabel Penelitian .....	64
<b>Tabel 7.</b> Pembagian Kelompok Perlakuan .....	77
<b>Tabel 8.</b> Skor Makroskopis Kerusakan Paru Skoring .....	61
<b>Tabel 9.</b> Penilaian Kerusakan Paru dengan Pewarnaan HE .....	62
<b>Tabel 10.</b> Pengukuran Edema dengan Rasio Kering/Basah Paru Tikus antar Kelompok.....	63
<b>Tabel 11.</b> Perbandingan Ekspresi IL-6 pada Beberapa Kelompok.....	64
<b>Tabel 12.</b> Perbandingan Ekspresi ROS pada Semua Kelompok penelitian .....	65
<b>Tabel 13.</b> Perbandingan HIF-1 $\alpha$ antar Kelompok .....	66
<b>Tabel 14.</b> Perbandingan Ekspresi Mitokondria Aktif antar Kelompok.....	68
<b>Tabel 15.</b> Perbandingan Ekspresi Nukleosida Adenosin Intrasel Antar Kelompok .....	70
<b>Tabel 16.</b> Perbandingan Ekspresi Persentase CD73 Antar Kelompok.....	71
<b>Tabel 17.</b> Perbandingan pada beberapa kelompok rasio Pneumosit tipe 2/Pneumosit tipe1, kelompok HHI dan kelompok HHI plus laser berbeda pemberian .....	73
<b>Tabel 18.</b> Perbandingan Persentase Edema Paru Antar Kelompok.....	74

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Struktur dinding alveolus, septa intra alveolar .....	16
<b>Gambar 2.</b> Type I Chamber Flight Profile di Lakespra Saryanto TNI AU .....	20
<b>Gambar 3.</b> Panel Pengaturan Ketinggian, Tekanan udara, Kelembaban RUBR Hipoksia Hipobarik Merk ETC.....	21
<b>Gambar 4.</b> Type 1 Rapid Decompression profile di Lakespra Saryanto TNI AU... ..	22
<b>Gambar 5.</b> Rute Pensinyalan Faktor Induksi Hipoksia (HIFs).....	26
<b>Gambar 6.</b> Model metabolisme nukleotida terkoordinasi dan pensinyalan nukleosida pada hipoksia serta peradangan .....	35
<b>Gambar 7.</b> Protokol 25.000 kaki pada RUBR .....	37
<b>Gambar 8.</b> Pengaruh cara kerja Fotobiomodulasi terhadap biogenesis mitokondria dan metabolisme purinergik.....	49
<b>Gambar 9.</b> Laserpunktur di titik BL13 dan BL18 (Titik Back Shu pada hewan) ..	51
<b>Gambar 10.</b> Aplikasi sinar infra red (600–810 nm) diserap oleh enzim sitokrom c oksidase .....	53
<b>Gambar 11.</b> Alur sinar infra red (600–810 nm) diserap oleh enzim sitokrom c oksidase .....	54
<b>Gambar 12.</b> Kerangka Teori Penelitian .....	58
<b>Gambar 13.</b> Kerangka Konsep Penelitian.....	59
<b>Gambar 14.</b> Tahapan Penelitian.....	60
<b>Gambar 15.</b> Laserdiode Tipe GaAs 650 nm Buatan Biofisika Unair.....	68
<b>Gambar 16.</b> Bagan Bagian Lobus Paru Rodensia untuk Perfusi Paru Bilateral, .	70
<b>Gambar 17.</b> Pemberian PBM Laser Pada Titik Belakang Organ Paru (BL13) dan Hati (BL18).....	75
<b>Gambar 18.</b> Tikus Coba Sprague Dawley Dalam Ruang Hipoksia Hipobarik ...	79
<b>Gambar 19.</b> Alur Penelitian .....	80
<b>Gambar 20.</b> Hasil Pengamatan Makroskopik .....	61
<b>Gambar 21.</b> Skor Makroskopis Kerusakan Paru Tikus antar Kelompok .....	61
<b>Gambar 22.</b> Skor Mikroskopi kerusakan paru tikus antar kelompok.....	62

<b>Gambar 23.</b> Data Pengukuran Edema dengan Rasio Kering/Basah Paru antar kelompok.....	64
<b>Gambar 24.</b> Ekspresi IL 6 antar Kelompok.....	65
<b>Gambar 25.</b> Persentase ekspresi ROS pada parenkim paru.....	65
<b>Gambar 26.</b> Persentase ekspresi HIF 1- $\alpha$ pada parenkim paru antar kelompok..	66
<b>Gambar 27.</b> Hasil pewarnaan immunohistokimia terhadap HIF 1- $\alpha$ pada parenkim paru.....	67
<b>Gambar 28.</b> Persentase Proporsi Mitokondria aktif dan tidak aktif pada alveolar paru antar kelompok.....	68
<b>Gambar 29.</b> Pendaran mitokondria aktif antar kelompok dengan Pewarnaan imunofluoresen.....	69
<b>Gambar 30.</b> Perbandingan luas lapang alveolus paru yang diberikan perlakuan hipobarik HHI (A) dan setelah diterapi dengan laser (B dan C).....	69
<b>Gambar 31.</b> Perubahan Persentase Ekspresi Adenosin Intraseluler antar kelompok .....	70
<b>Gambar 32.</b> Hasil pewarnaan immunohistokimia terhadap ekspresi nukleosida adenosin intrasel paru tikus.....	71
<b>Gambar 33.</b> Ekspresi protein CD-73 pada parenkim paru antar kelompok tikus coba .....	72
<b>Gambar 34.</b> Ekspresi protein CD-73 antar kelompok.....	72
<b>Gambar 35.</b> Data indeks rasio pneumosit tipe 2/pneumosit tipe 1 antar kelompok .....	73
<b>Gambar 36.</b> Pajanan HHI 5x (A dan B) Peningkatan rasio pneumosit tipe 2/pneumosit tipe 1 dan peningkatan IL-6 (A) diikuti dengan penurunan ruang alveolar (B).....	74
<b>Gambar 37.</b> Perubahan Persentase Edema Paru antar kelompok .....	74
<b>Gambar 38.</b> Diagram rerata (A) dan grafik korelasi (B) hubungan antara HIF 1-a dan adenosin intraseluler.....	75
<b>Gambar 39.</b> Diagram rata-rata HIF-1 $\alpha$ dan adenosin .....	76
<b>Gambar 40.</b> Diagram rerata (A) dan grafik korelasi (B) antar kelompok HHI plus laser hubungan antara mitokondria dan HIF 1-a.....	76

<b>Gambar 41.</b> Diagram rerata (A) dan grafik korelasi (B) hubungan antara mitokondria dan adenosin intraseluler .....	77
<b>Gambar 42.</b> Diagram rata-rata rasio Mitokondria aktif/ mitokondria tidak aktif dan adenosin intraseluler.....	78
<b>Gambar 43.</b> Diagram rerata (A) dan grafik korelasi (B) hubungan antara mitokondria dan ROS.....	78
<b>Gambar 44.</b> Diagram korelasi kadar Mitokondria dan ROS .....	79
<b>Gambar 45.</b> Diagram Rerata Hubungan Antara ROS dan IL-6.....	79
<b>Gambar 46.</b> Grafik skoring paru-paru terhadap alveolus inflamasi, dan nekrosis dengan perbedaan jumlah paparan kondisi hipobarik 2 kali (H2), 3 kali (H3) dan 4 kali (H4) (preliminary study) .....	80
<b>Gambar 47.</b> Panel data grafik lapang paru (A) dan gambar lapang paru dengan analisa histopatologi (B). Histopatologi pewarnaan Hematoksilin dan Eosin, perbesaran 100X (preliminary study) .....	81
<b>Gambar 48.</b> Hubungan HIF 1- $\alpha$ dan sinyal adenosin pada penyakit paru akut dan kronis.....	99

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Bentuk Korelasi Antar Variabel .....	155
<b>Lampiran 2.</b> Persetujuan Kajian Etik Penelitian .....	156

## DAFTAR SINGKATAN

ADA	<i>Adenosine Deaminase</i>
ADORA2B	Reseptor adenosin A2B
ADP	<i>Adenosin Diphosphate</i>
AMP	<i>Adenosine Monophosphate</i>
AMPK	<i>Adenosine Monophosphate (AMP) – Activated Protein Kinase</i>
API	<i>Activator Protein 1</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ATII	Alveolar tipe II /Pneumosit tipe II
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i>
ATPase	<i>Adenosin Triphosphatase</i>
CBP	CREB Binding Protein
CCO	<i>Cytochrome C Oxidase</i>
COPD	<i>Chronic Obstruction Pulmonary Disease</i>
COX	<i>Cyclooxygenase/ Siklooksigenase</i>
ETC	<i>Electron Transfer Chain</i>
Ga As	Galium Arsen
HHI	Hipoksia Hipobarik Intermiten
HIFs	<i>Hypoxia-Inducible Factors</i>
HIF-1 $\alpha$	<i>Hypoxia Inducible Factor sub unit alpha</i>
HPV	<i>(Hypoxia Pulmonary Vasocostriction)</i>
HRE	<i>Hypoxia Response Element</i>
H/R	<i>Hipoksia Reperfusi</i>
ILA	Indoktrinasi Latihan Aerofisiologi
IPB	Institut Pertanian Bogor
IPF	<i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i>
IR	<i>Infrared</i>
I/R	Iskemia/Reperfusi
LLL	<i>Low Level Laser Therapy</i>
MMP	<i>Mitochondrial Membrane Potential</i>
MPTP	<i>Mitochondrial Permeability Transition Pore</i>
NADPH oksidase	Nikotinamid Adenin dinukleotida oksidase
Near Infra Red/ NIR	inframerah dekat
nm	Nano meter
NO	<i>Nitric Oxide</i>
OSA	<i>Obstructive Sleep Apnea</i>
OXPPOS	<i>Oxidative Phosphorylation / Fosforilasi Oksidatif</i>
PaO <sub>2</sub>	Tekanan Parsial Oksigen Arteri
PBM	Photobiomodulation/ Fotobiomodulasi
PC	<i>Preconditioning</i>
PHD	<i>Prolyl Hidroksilase Dioksigenase</i>
RUBR	Ruang Udara Bertekanan Rendah
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

**Efektivitas Pemberian Fotobiomodulasi Laser /Low Level Laser Therapy 650nm Melalui Titik Akupunktur Paru pada Tikus Sprague Dawley yang Mendapatkan Pajanan Hipoksia Hipobarik Intermiten. (Kajian Sinyal Purinergik: Adenosin, CD73, Ratio Mitokondria Aktif/Mitokondria Tidak Aktif, Kadar ROS dan HIF1-?)**  
FLORA EKA SARI, Prof. Dr. dr. Dicky Moch Rizal, M. Kes, Sp.And, AIFM  
Universitas Gadjah Mada, 2024 | Diunduh dari <http://etd.repository.ugm.ac.id/>

TCM

*Traditional Chinese Medicine*