

KARYA TULIS ILMIAH

**PREVALENSI PASIEN PPOK DENGAN PENYAKIT KOMORBID
KARDIOVASKULAR DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS MATARAM TAHUN 2022**

**Diajukan sebagai Syarat Meraih gelar Sarjana pada
Fakultas Kedokteran Universitas Mataram**



Oleh:

Nasyada Fadhila Rahmadini

H1A020073

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MATARAM

2023

**Prevalensi Pasien PPOK dengan Penyakit Komorbid Kardiovaskular di Rumah Sakit
Universitas Mataram Tahun 2022**

Nasyada Fadhila Rahmadini¹, Moulid Hidayat², Dini Suryani²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

²Departemen Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

Email correspondence: nasyadarahmadini@gmail.com

Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

Jumlah Tabel: 1

ABSTRAK

Prevalensi Pasien PPOK dengan Penyakit Komorbid Kardiovaskular di Rumah Sakit Universitas Mataram Tahun 2022

Nasyada Fadhila Rahmadini, Moulid Hidayat, Dini Suryani

Latar Belakang: PPOK penyakit paru kronik progresif yang disebabkan oleh adanya keterbatasan aliran udara persisten pada jalur pernafasan yang bersifat *irreversible*. Menurut WHO, PPOK merupakan penyebab kematian terbesar ketiga di dunia dengan angka kematian 3,23 juta jiwa, dengan 80% kematian berasal dari negeri berkembang. Adanya komorbid dapat meningkatkan resiko mortalitas dan morbiditas pasien. Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyakit komorbid yang paling banyak ditemukan pada pasien PPOK disebabkan adanya kesamaan faktor resiko

Metode: Desain penelitian observasional deskriptif dengan pendekatan *cross sectional study* menggunakan data sekunder responden melalui rekam medik. Metode pengambilan sampel menggunakan metode *consecutive sampling* dengan jumlah minimal sampel yang diperoleh sebanyak 42 orang. Jumlah responden dalam penelitian ini sebanyak 63 orang, sebanyak 42 orang pasien memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai subjek penelitian. Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 25

Hasil: Kelompok lanjut usia merupakan penderita PPOK terbanyak (71,4%). Pasien dengan jenis kelamin laki-laki (85,7%) diketahui lebih banyak menderita PPOK dibandingkan dengan perempuan (14,3%). Sebagian besar pasien PPOK di Rumah Sakit Universitas Mataram pada tahun 2022 memiliki penyakit komorbid. Penyakit kardiovaskular merupakan penyakit komorbid yang paling banyak ditemukan pada pasien PPOK yaitu sebesar (38,8%). Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular yang paling diderita yaitu sebesar (30,0%).

Kesimpulan: Penyakit komorbid kardiovaskular merupakan penyakit komorbid yang paling banyak diderita oleh pasien PPOK (38,8%). Salah satu penyebab utama adalah karena adanya kesamaan faktor resiko, seperti peningkatan usia, paparan iritan dan gas berbahaya dalam waktu yang lama, hingga gaya hidup yang buruk.

Kata Kunci: PPOK, Prevalensi, Komorbid, Penyakit Kardiovaskular

ABSTRACT

Prevalence of COPD Patients with Cardiovascular Comorbid Diseases in 2022 at Mataram University Hospital

Nasyada Fadhila Rahmadini, Moulid Hidayat, Dini Suryani

Background: COPD is a progressive chronic lung disease caused by persistent airflow limitation in the respiratory tract that is irreversible. According to WHO, COPD is the third leading cause of death in the world with 3.23 million deaths, with 80% of deaths coming from developing countries. The presence of comorbidities can increase the risk of patient mortality and morbidity. Cardiovascular disease is one of the most common comorbid diseases found in COPD patients due to the similarity of risk factors.

Methods: Descriptive observational research design with a cross sectional study approach using secondary data of respondents through medical records. The sampling method used consecutive sampling method with a minimum number of samples obtained as many as 42 people. The number of respondents in this study was 63 people, 42 patients met the inclusion and exclusion criteria as research subjects. Data analysis was performed using SPSS version 25

Results: The elderly group is the most patients with COPD (71.4%). Patients with male gender (85,7%) are known to suffer more from COPD than those with female gender (14,3%). Most COPD patients at Mataram University Hospital in 2022 had comorbid diseases (73.8%). Cardiovascular disease is the most common comorbid disease found in COPD patients. Hypertension is the most suffered cardiovascular disease, which is (30.0%).

Conclusion: Cardiovascular disease is the most common comorbid disease in COPD patients (38.8%). One of the main causes is due to the similarity of risk factors, such as increasing age, prolonged exposure to irritants and harmful gases, and poor lifestyle.

Keywords: COPD, Prevalence, Comorbidities, Cardiovascular Disease

Pendahuluan

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) atau *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD) merupakan penyakit paru kronik progresif yang disebabkan oleh adanya keterbatasan aliran udara persisten pada jalur pernafasan yang bersifat *irreversible*. Menurut *The Global Burden of Disease Study*, PPOK merupakan limitasi aliran udara yang disertai dengan kelainan saluran nafas dan gejala pernafasan yang persisten yang biasanya disebabkan oleh pajanan gas-gas berbahaya yang dipengaruhi oleh faktor host atau pejamu yang disertai dengan adanya respon inflamasi (Agusti and Vogelmeier, 2020). Penyakit utama yang kerap kali ditemukan pada pasien PPOK berupa emfisema serta bronkitis kronik. Adapun beberapa gejala utama yang seringkali ditemukan pada pasien dengan diagnosis PPOK berupa sesak nafas, batuk yang disertai dengan produksi sputum, *wheezing*, serta beberapa gejala tambahan seperti *fatigue*, penurunan berat badan, hingga anoreksia pada pasien dengan PPOK berat (Jardim, Camelier and Lundgren, 2020)

Dalam keparahan penyakit PPOK, komorbiditas juga menjadi salah satu faktor utama yang berpengaruh terhadap mortalitas dan morbiditas pasien. Komorbiditas yang paling banyak ditemukan pada pasien PPOK adalah penyakit kardiovaskular seperti aterosklerosis, gagal jantung kongestif, hingga atrial fibrilasi (Morgan AD, R and JK., 2018).

Berdasarkan riset yang dilakukan WHO, PPOK merupakan penyebab kematian nomor 3 didunia dengan total kematian 3,32 juta jiwa, dimana 90% kematian terjadi pada pasien berusia dibawah 70 tahun. Data dari WHO menyebutkan bahwa pada tahun 2019, PPOK menjadi penyebab kematian terbesar ketiga di dunia dengan jumlah angka kematian 3,23 juta jiwa, dimana 80% kematian berasal dari negara berkembang (Jarhyan *et al.*, 2022). Penelitian yang dilakukan oleh GOLD pada tahun 2023 menyebutkan bahwa prevalensi PPOK pada rentang usia ≥ 40 tahun menyentuh 10,3% dengan jumlah terbanyak ditemukan pada negara berpenghasilan rendah dan berkembang (GOLD, 2023). Prevalensi PPOK pada negara berkembang terus meningkat seiring dengan peningkatan usia dan dan ditemukan lebih banyak pada pasien dengan jenis kelamin laki-laki dengan prevalensi 14,1% dibandingkan perempuan dengan prevalensi 6,5% pada tahun 2019 (Adeloye *et al.*, 2022). Berdasarkan persentase ini, sekitar 319.9 juta orang pada rentang usia 30-70 tahun terdiagnosis PPOK (95%) dengan 85,5% atau 315,5 juta orang diantaranya berasal dari negara berpenghasilan rendah dan berkembang. Merujuk kepada data yang di terbitkan oleh *Global Burden Disease Report* pada tahun 2023, pada tahun 2017 diperkirakan 42/100.000 orang meninggal akibat PPOK. Dengan adanya angka tersebut, diperkirakan secara global terdapat sekitar 3 juta kematian akibat PPOK terjadi

setiap tahunnya. Selain itu, peningkatan prevalensi merokok di negara berkembang dan polusi udara di negara dengan penghasilan tinggi akan mengakibatkan lebih dari 5,4 juta kematian pertahun pada tahun 2060 mendatang (GOLD, 2023)

Pada PPOK, penyakit utama yang kerap kali ditemukan adalah bronkhitis kronis serta emfisema. Adanya hipersekresi mukus serta hipertrofi otot yang ditemukan pada bronkhitis kronik menyebabkan hipoksia pada alveolar yang memicu terjadinya hipoksia serta hiperkapnea pada paru-paru. Hipoksia yang terus-menerus menyebabkan vasokonstriksi hingga hipertensi pulmonal. Keadaan ini kemudian mempengaruhi suplai darah dari paru-paru ke jantung kanan yang pada komplikasinya dapat menyebabkan gagal jantung hingga *cor pulmonale*. Selain itu, pada emphysema, adanya respon inflamasi yang menyebabkan aktif dan terstimulasinya sitokin proinflamasi menyebabkan berkurangnya elastisitas alveolus. Keadaan ini kemudian memicu hipoperfusi pada paru-paru yang mengarah kepada hipoksemia serta hiperkapnea dan memicu *dyspnea* (GOLD, 2022).

Selain bronchitis kronis, emfisema juga merupakan salah satu penyakit yang sering ditemui pada PPOK. Penyakit ini ditandai dengan hilangnya elastisitas jaringan paru secara bertahap yang seringkali disebabkan oleh paparan zat-zat kimia beracun atau paparan jangka panjang terhadap asap rokok. Rusaknya elastisitas dalam alveolar menyebabkan terperangkapnya udara di dalam paru-paru dan pada kasus memburuk dapat menyebabkan rusaknya dinding alveolar secara permanen. Hal ini dapat mengurangi efektivitas fungsi paru dan berpengaruh terhadap jumlah oksigen yang mencapai aliran darah (Khan, Fell and James, 2014).

Selain menyebabkan kelainan pada paru, PPOK juga memberikan dampak pada berbagai organ lainnya yang memicu komplikasi dan komorbiditas. Karena memiliki faktor resiko yang sama, PPOK sering kali dikaitkan dengan penyakit kardiovaskular akibat adanya persamaan faktor resiko, salah satunya adalah gagal jantung (Rabe, Hurst and Suissa, 2018).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Andri Agus Wahyudi dkk. pada Januari tahun 2022 di RS Arifin Ahmad, kota Pekanbaru, ditemukan bahwa pasien dengan FEV1 <50% memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian dilatasi, disfungsi ventrikel kanan, hingga peningkatan probabilitas terjadinya hipertensi pulmonal. Pada studi ini, ditemukan bahwa 15.2% pasien dengan diagnosis PPOK memiliki penurunan fungsi ventrikel kanan dan penurunan fungsi ventrikel kiri sebesar 7,6% dari total 66 orang pasien dengan riwayat PPOK stabil. Selain itu, pasien PPOK dengan kadar FEV1 <50% serta riwayat eksaserbasi lebih dari dua kali dalam satu tahun memiliki hubungan yang signifikan dengan disfungsi ventrikel kanan hingga peningkatan probabilitas hipertensi pulmonal. Hal ini menunjukkan adanya hubungan

yang signifikan antara derajat keparahan PPOK dengan kejadian kardiovaskular sebagai komorbiditas utama (Agus *et al.*, 2022).

Merujuk kepada uraian diatas, peneliti selaku mahasiswa Fakultas Kedokteran berkeinginan untuk memberikan perhatian khusus mengenai besarnya prevalensi pasien terdiagnosis PPOK dengan komorbid penyakit kardiovaskular di Rumah Sakit Universitas Mataram dengan menyusun sebuah karya tulis mengenai Prevalensi Pasien PPOK Dengan Komorbid Kardiovaskular di RS Unram Tahun 2022 untuk masyarakat Indonesia pada umumnya, dan masyarakat NTB khususnya.

PPOK merupakan suatu penyakit yang bersifat kronik dan seringkali dikaitkan dengan berbagai penyakit komorbiditas diantaranya penyakit kardiovaskular. Sistem paru dan kardiovaskular memiliki kaitan yang sangat erat. Secara khusus, PPOK dan penyakit kardiovaskular memiliki beberapa faktor resiko yang hampir sama, seperti penuaan, riwayat merokok atau paparan gas berbahaya, dan gaya hidup yang tidak sehat (Rabe, Hurst and Suissa, 2018). Pasien PPOK dengan komorbid kardiovaskular memiliki tingkat mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi serta peningkatan resiko rawat inap. Selain itu terdapat beberapa patofisiologi yang berkaitan diantara PPOK dan penyakit kardiovaskular seperti hiperinflasi paru, hipoksemia, hipertensi pulmonal, inflamasi sistemik, dan stress oksidatif (Rabe, Hurst and Suissa, 2018; Aisanov and Khaltayev, 2020).

Respon inflamasi sistemik diketahui sebagai salah satu mekanisme yang menghubungkan PPOK dan peningkatan resiko penyakit kardiovaskular. Merokok dapat menginduksi berbagai respon inflamasi pada individu yang rentan. Hal ini berkontribusi terhadap terjadinya Peradangan kronis dan sistemik yang pada akhirnya akan menyebabkan berkembang dan pecahnya plak aterosklerosis. Yang dapat menjadi pemicu terjadinya penyakit jantung koroner serta gagal jantung. PPOK di definisikan sebagai rangkaian dari respon inflamasi yang meningkat terhadap asap rokok dan partikel berbahaya lainnya yang dapat menyebabkan terganggunya mekanisme pertahanan dan perbaikan paru-paru normal, penyempitan saluran nafas, dan kerusakan parenkim paru terutama pada pasien dengan emfisema. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa pasien PPOK dengan penyakit kardiovaskular memiliki marker inflamasi sistemik yang lebih tinggi seperti fibrinogen, interleukin (IL)-6 dan IL-8, dibandingkan pasien PPOK tanpa penyakit komorbid kardiovaskular. selain itu, beberapa penelitian juga menyebutkan bahwa PPOK dikaitkan dengan adanya peningkatan ketebalan medial intima karotis (CIMT) (Cavallès *et al.*, 2013; Morgan AD, R and JK., 2018).

Hiperinflasi ditandai dengan peningkatan gas residual yang abnormal di dalam paru setelah menghembuskan nafas secara spontan. Hiperinflasi secara signifikan dapat mengurangi efisiensi otot-otot pernafasan dan diketahui sebagai penyebab utama terjadinya sesak nafas. Selain itu, Keterbatasan aliran udara yang disebabkan oleh hiperinflasi paru dapat menyebabkan peningkatan tekanan sistem kardiopulmoner, disfungsi ventrikel kanan, gangguan pengisian ventrikel kiri, dan penurunan curah jantung (QT) .

Emfisema pada pasien PPOK dikaitkan dengan adanya hiperinflasi statis yang menjadi faktor resiko utama penyakit kardiovaskular pada pasien PPOK. Selain itu, keterbatasan aliran udara progresif pada pasien PPOK dapat menyebabkan ketidak sesuaian ventilasi dan perfusi. Kondisi ini merupakan kontributor utama berkembangnya hipoksemia pada pasien PPOK yang dapat diperburuk oleh olahraga dan gangguan pernafasan saat tidur. Hipoksemia pada pasien PPOK dapat menyebabkan vasokonstriksi paru dan remodeling pembuluh darah, yang dapat mengakibatkan disfungsi diastolik ventrikel kanan (Rabe, Hurst and Suissa, 2018; Trinkmann *et al.*, 2019).

Ketika terjadi penuaan, akan terjadi pemendekan telomer, penuaan sel endotel, dan berkurangnya proliferasi sel. Dimana hal ini diketahui terjadi pada pasien PPOK khususnya pasien PPOK dengan emfisema. Pemendekan telomer diketahui dapat meningkatkan kekakuan pada arteri yang dapat menimbulkan penyakit jantung koroner di masa depan. Selain itu penuaan sel endotel dapat menyebabkan disfungsi endotel dan aterogenesis (Morgan AD, R and JK., 2018).

Faktor lain yang dapat berkontribusi atau memperburuk resiko penyakit kardiovaskular pada penderita PPOK adalah hipoksia dan polusi udara. Selain itu beberapa obat-obatan tertentu yang dikonsumsi secara rutin oleh pasien PPOK dianggap memiliki efek samping terhadap jantung (Morgan AD, R and JK., 2018).

Pasien dengan PPOK dapat mengalami hipoksia yang bersifat sementara atau intermiten. Hipoksia dapat menginduksi peningkatan inflamasi sistemik, stress oksidatif, dan peningkatan regulasi molekul adhesi seluler pada sel endotel, yang dapat berkontribusi pada perkembangan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular lainnya. Hipoksia kronis dapat menginduksi remodeling vaskuler paru berupa penebalan intima dan medial serta disfungsi endotel arteri pulmonalis yang dapat diperparah dengan adanya inflamasi. *Air trapping* selama olahraga dapat menyebabkan kompresi arteri pulmonalis atau hiperinflasi dinamis sehingga menimbulkan hipertensi pulmonal yang diinduksi oleh olahraga (Morgan AD, R and JK., 2018; Rabe, Hurst and Suissa, 2018).

Bronkodilator terutama LABA dan LAMA diketahui menjadi salah satu tatalaksana farmakologis PPOK yang utama. Namun beberapa diantara obat-obatan pada pasien PPOK seperti beta adrenergic dapat meningkatkan aktivasi sistem saraf simpatis yang dapat menyebabkan gangguan irama jantung. Selain itu, kortikosteroid inhalasi (ICS) biasanya diberikan secara kombinasi dengan LABA pada pasien yang memiliki resiko tinggi eksaserbasi. Meskipun kortikosteroid inhalasi dianggap dapat mengurangi mortalitas kardiovaskular pada PPOK, obat ini juga diketahui dapat memperburuk fibrilasi atrium, aritmia ventrikel, dan gagal jantung (Hanania and Sharafkhaneh, 2011; Morgan AD, R and JK., 2018).

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan *Cross Sectional*. Penelitian *cross sectional* adalah pengukuran variable – variable penelitian yang dilakukan sekaligus pada saat yang bersamaan (Siyoto and Sidik, 2015). Berikut kriteria inklusi dan eksklusi dari penelitian ini:

Kriteria Inklusi

- a. Semua pasien yang telah terdiagnosis PPOK di Rumah Sakit Universitas Mataram tahun 2022.
- b. Semua pasien yang telah terdiagnosis PPOK dengan komorbid di Rumah Sakit Universitas Mataram tahun 2022

Kriteria Eksklusi

- a. Pasien terduga PPOK atau obstruksi selain PPOK di Rumah Sakit Universitas Mataram tahun 2022.

Sub Method

Metode pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *non-probability* yaitu *consecutive sampling*. *Consecutive sampling* merupakan metode yang dilakukan dengan mengikutsertakan semua individu yang memenuhi kriteria dan dapat diakses dalam interval waktu tertentu sampai memenuhi jumlah sampel yang dibutuhkan. Penelitian ini menggunakan sampel pasien yang telah terdiagnosis memiliki penyakit PPOK dengan komorbid kardiovaskular di Rumah Sakit Universitas Mataram pada tahun 2022 yang telah

memenuhi kriteria inklusi. Penentuan besar sampel yang digunakan pada penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel deskriptif kategorik (Dahlan, 2010):

$$n = \frac{Z\alpha^2 \cdot P \cdot Q}{d^2}$$

Keterangan :

N : Jumlah subjek

Alpha (α) : Kesalahan generalisasi = 5% = 0,05

Z α : nilai standar dari alpha = 1,96

P : proporsi dari kategori yang diteliti, jika tidak ada P maka 50% = 0,5

Q : 1-P = 0,5

d : presisi (ketepatan penelitian) = 15% = 0,15

Maka perhitungan besar sampel yang akan diteliti adalah:

$$n = \frac{Z\alpha^2 \cdot P \cdot Q}{d^2}$$

$$n = \frac{(1,96)^2(0,5)(0,5)}{(0,15)^2}$$

$$n = \frac{0,9604}{0,0225}$$

$$n = 42,684 \text{ (dibulatkan menjadi 43)}$$

Berdasarkan hasil perhitungan besar sampel yang akan diteliti adalah sebanyak 43 orang.

Hasil

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan *cross sectional study* yang digunakan untuk mengetahui prevalensi pasien PPOK di Rumah Sakit Universitas Mataram pada tahun 2022. Pengumpulan data pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data sekunder berupa rekam medik, meliputi usia, jenis kelamin, komorbiditas, kebiasaan merokok, PPOK *concomitant* asma, riwayat pengobatan, jumlah eksaserbasi dalam satu tahun, serta angka hospitalisasi pasien dalam satu tahun. Responden pada penelitian ini merupakan pasien PPOK yang telah melakukan pemeriksaan di Rumah Sakit Universitas Mataram pada bulan Januari-Desember tahun 2022. Adapun jumlah responden pada penelitian ini yaitu sebanyak 64 pasien, dengan total 42 pasien yang memenuhi kriteria inklusi.

| Karakteristik | Frekuensi n (%) | Median (Min-Maks) |
|--|------------------------|--------------------------|
| Usia | | |
| Usia (Numerik) | | 64 (24-83) |
| Usia (Kategorik) | | |
| Dewasa (19-45 tahun) | 2 (4,8%) | |
| Pra lanjut usia (46-59) | 10 (23,8%) | |
| Lanjut usia (≥ 60 tahun) | 30 (71,4%) | |
| Jenis Kelamin | | |
| Laki-laki | 36 (85,7%) | |
| Perempuan | 6 (14,3%) | |
| PPOK | | |
| Pasien dengan PPOK | 42 (3,3%) | |
| Pasien tanpa PPOK | 1281 (96,7%) | |
| Komorbiditas | | |
| Komorbid kardiovaskular | 19 (35,2%) | |
| Komorbid bukan kardiovaskular | 24 (44,4%) | |
| Tanpa komorbid | 11 (20,4%) | |
| Penyakit Komorbid | | |
| CVD | 19 (38,8%) | |
| Hipertensi | 9 (30,0%) | |
| <i>Congestif Heart Failure</i> | 7 (23,3%) | |
| <i>Coronary Artery Disease</i> | 7 (23,3%) | |
| <i>Hipertensive Heart Failure</i> | 1 (3,3%) | |
| <i>Hipertensive Heart Disease</i> | 5 (16,7%) | |
| <i>Acute Decompensated Heart Failure</i> | 1 (3,3%) | |
| Tuberkulosis | 8 (16,3%) | |
| Diabetes Mellitus | 6 (12,2%) | |
| Pneumonia | 4 (8,2%) | |
| GERD | 2 (4,1%) | |
| Bronkiektasis | 1 (2,0%) | |
| <i>Lower Back Pain</i> | 1 (2,0%) | |
| Stroke | 1 (2,0%) | |
| Autoimun | 1 (2,0%) | |
| <i>Basal Cell Carcinoma</i> | 1 (2,0%) | |
| Sepsis | 1 (2,0%) | |
| Ginjal | 1 (2,0%) | |
| Fibrosis | 1 (2,0%) | |
| Dispepsia | 1 (2,0%) | |

Data numerik tidak terdistribusi normal, disajikan dalam median (minimum-maksimum). Data kategorik disajikan dalam n (%).

Berdasarkan tabel 51, total pasien PPOK yang melakukan pemeriksaan di Rumah Sakit Universitas Mataram pada periode Januari-Desember 2022 sebanyak 42 pasien (3,3%) dari total 1.393 pasien. Pada tabel 5.1 diketahui jumlah penderita PPOK paling banyak ditemukan pada pasien kategori lanjut usia ≥ 60 tahun yaitu sebanyak 30 orang (71,4%), kemudian diikuti kategori pra lanjut usia 46-59 tahun yaitu sebanyak 10 orang (23,8%).

Berdasarkan tabel 5.1, diketahui prevalensi pasien dengan PPOK sebesar 3,3% (42 pasien) dan pasien tanpa PPOK sebesar 96,7% (1281 pasien). PPOK dapat disebabkan oleh berbagai faktor resiko, seperti riwayat merokok, penuaan, riwayat terpapar iritan dalam waktu yang lama, serta faktor genetik (Saminan, 2014). Pada tabel diatas, diketahui adanya jumlah pasien PPOK dengan penyakit komorbid kardiovaskular sebanyak 19 orang (35,2%), pasien PPOK dengan komorbid bukan kardiovaskular sebanyak 24 orang (44,4%) dan pasien PPOK tanpa penyakit komorbid sebanyak 11 orang (20,4%).

Berdasarkan tabel 5.1 di atas, diketahui penyakit komorbid yang paling banyak dijumpai pada pasien PPOK adalah penyakit komorbid kardiovaskular, sebanyak 19 orang pasien (38,8%), diikuti tuberkulosis sebanyak 8 orang pasien (16,3%), dan diabetes mellitus sebanyak 6 orang pasien (12,2%). Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyakit komorbid yang paling banyak ditemukan pada pasien PPOK. Hal ini disebabkan oleh adanya kesamaan faktor resiko, seperti merokok, terpapar gas-gas berbahaya dalam waktu yang lama, kebiasaan hidup yang tidak sehat, hingga peningkatan usia (Rabe, Hurst and Suissa, 2018).

Pembahasan

a) Karakteristik Data Pasien

Jumlah keseluruhan pasien yang dianalisis pada penelitian ini adalah 42 pasien PPOK dengan dan tanpa komorbid di Rumah Sakit Universitas Mataram periode Januari-Desember tahun 2022. Total pasien PPOK yang melakukan pemeriksaan di Rumah Sakit Universitas Mataram pada periode Januari-Desember 2022 sebanyak 42 pasien (3,3%) dari total 1.393 pasien. Pada table 5.1 diketahui jumlah penderita PPOK paling banyak ditemukan pada pasien kategori lanjut usia ≥ 60 tahun yaitu sebanyak 30 orang (71,4%), kemudian diikuti kategori pra lanjut usia 46-59 tahun yaitu sebanyak 10 Orang (23,8%).

Pada beberapa penelitian, peningkatan usia merupakan salah satu faktor resiko terjadinya PPOK. Namun, hal ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ahmad Asyrofi et.al 2021 bahwa PPOK lebih banyak ditemukan pada pasien dengan rentang usia 21-60 tahun (39,2-46,3%) (Asyrofy, Arisdiani and Aspihan, 2021). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Geraldo Gerungan et.al 2020, didapatkan proporsi penderita PPOK berdasarkan usia lebih banyak diderita oleh pasien berusia >60 tahun (72,7%) (Gerungan, Runtu and Bawiling, 2020).

Gejala PPOK umumnya ditemukan pada usia 50 tahun ke atas. PPOK merupakan penyakit yang muncul akibat paparan gas atau iritan dalam waktu yang lama (Gerungan, Runtu and Bawiling, 2020). Selain itu, peningkatan usia akan menyebabkan terjadinya pemendekan telomer, penuaan sel endotel, hingga berkurangnya proliferasi sel. Pemendekan telomer diketahui dapat meningkatkan kekakuan pada arteri yang dapat menimbulkan penyakit jantung koroner. Selain itu penuaan sel endotel dapat menyebabkan disfungsi endotel dan aterosclerosis (Morgan AD, R and JK., 2018).

Berdasarkan tabel 5.1 didapatkan bahwa pasien PPOK dengan jenis kelamin laki-laki (85,7%) memiliki prevalensi yang lebih tinggi dibandingkan pada perempuan 14,3%. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ahmad Asyrofi et.al 2021 yaitu PPOK paling banyak dialami oleh pasien dengan jenis kelamin laki-laki yaitu 57,1% (Asyrofy, Arisdiani and Aspahan, 2021). Selain itu, hasil dari penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Geraldo Gerungan et.al., 2020 yaitu pasien PPOK didominasi oleh laki-laki dengan jenis kelamin laki-laki dengan persentase 79,5% dari total 44 data (Gerungan, Runtu and Bawiling, 2020). Jenis kelamin dianggap berhubungan dengan PPOK dikaitkan dengan kebiasaan merokok dan resiko paparan di tempat kerja yang lebih besar (Ramadhani *et al.*, 2022).

PPOK pada laki-laki dan perempuan cenderung memiliki gejala dan faktor resiko yang berbeda. Penelitian yang dilakukan oleh Firas Kamil et.al., 2015 menyebutkan bahwa wanita dengan riwayat merokok dan riwayat PPOK pada keluarga memiliki penurunan fungsi paru yang lebih rendah dibandingkan dengan laki-laki dengan riwayat merokok. Penelitian tersebut menyebutkan adanya peningkatan resiko eksaserbasi dibandingkan pada laki-laki, penurunan kualitas hidup yang lebih buruk, serta peningkatan kecemasan dan depresi (Kamil, Pinzon and Foreman, 2015). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Tamara Perez et.al., 2020 menyebutkan bahwa wanita perokok memiliki penurunan fungsi paru yang lebih cepat dibandingkan laki-laki (Perez *et al.*, 2020).

Hormon seks memberikan pengaruh yang kompleks terhadap perkembangan paru-paru, *hiperresponsif* saluran nafas, serta perbedaan manifestasi klinis pada penyakit paru-paru kronis. Estrogen berperan dalam menginduksi diferensiasi dan pematangan paru-paru. Selain itu, estrogen juga terlibat dalam produksi sitokin, yang dapat memicu respon Th2. Terjadinya menopause pada wanita disebabkan oleh adanya penurunan kadar estrogen dan progesteron, dimana hal ini dapat memicu rusaknya sel-sel alveolar (Kamil, Pinzon and Foreman, 2015; Perez *et al.*, 2020).

Reseptor estrogen β merupakan reseptor estrogen utama pada paru-paru. Selain itu, reseptor ini juga berperan penting dalam sistem kardiovaskular dalam mengurangi stress oksidatif. Rangsangan yang disebabkan oleh estradiol dapat memicu terjadinya proliferasi sel kanker pada paru-paru. Stimulasi reseptor estrogen β di paru-paru dapat meningkatkan ekspresi enzim sitokrom P450 (CYP). Enzim sitokrom P450 (CYP) merupakan enzim yang berperan dalam metabolisme beberapa substrat obat dan bahan-bahan berbahaya seperti nikotin. Perempuan dengan konsumsi rokok dapat mengalami peningkatan ekspresi enzim CYP hingga dua kali lipat dibandingkan laki-laki dengan konsumsi rokok (Kamil, Pinzon and Foreman, 2015).

Pada table 5.1, hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien PPOK memiliki komorbiditas, dengan proporsi komorbid terbesar yaitu penyakit kardiovaskular (38,8%) diikuti tuberkulosis (16,3%). Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular yang paling banyak diderita oleh pasien PPOK, yaitu sebanyak 9 orang (30,0%), diikuti CHF sebanyak 7 orang (23,3%), dan CAD sebanyak 7 orang ((23,2%). Namun hal ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Tiara Chairunnisa et.al 2017 dimana sebagian besar pasien PPOK mengalami komorbid (75,28%) dengan proporsi penyakit komorbid terbesar merupakan penyakit kardiovaskular, yaitu CHF (27,14%), CAD (15,71%), dan HHD (10,00%) (Chairunnisa et al. 2017).

b) Pasien PPOK di Rumah Sakit Universitas Mataram Tahun 2022

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) atau Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) merupakan penyakit paru kronik progresif yang disebabkan oleh adanya keterbatasan aliran udara persisten pada jalur pernafasan yang bersifat *irreversible*. Berdasarkan tabel 5.2, diketahui prevalensi pasien dengan PPOK sebesar 3,3% (42 pasien) dan pasien tanpa PPOK sebesar 96,7% (1281 pasien). Berdasarkan data WHO, PPOK merupakan penyebab kematian ketiga didunia, dengan jumlah kematian mencapai 3,23 juta jiwa pada tahun 2019 (WHO 2019).

PPOK berasal dari interaksi kompleks antara genetik dan juga lingkungan. Selain itu, pajanan asap rokok, faktor genetik, usia, jenis kelamin, pajanan partikel-partikel berbahaya dari lingkungan rumah maupun pekerjaan seperti debu keramik, debu dari hasil pembakaran batu bara, debu silika, debu asbes, hingga debu pada lingkungan pertanian, perkembangan paru-paru selama fase kehamilan, kelahiran, hingga masa kanak-kanak turut serta menjadi faktor

resiko dalam perkembangan PPOK (Saminan, 2014; Jardim, Camelier and Lundgren, 2020; Firdausi, Artanti and Li, 2021).

c) PPOK dengan Komorbid Kardiovaskular

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, diperoleh hasil bahwa penyakit kardiovaskular merupakan penyakit komorbid yang paling banyak ditemukan pada pasien PPOK dengan jumlah penderita sebanyak 19 orang pasien (35,2%). Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular yang paling banyak diderita oleh pasien PPOK, yaitu sebanyak 9 orang (30,0%), diikuti CHF sebanyak 7 orang (23,3%), dan CAD sebanyak 7 orang ((23,2%). Namun hal ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Tiara Chairunnisa et.al 2017 dimana sebagian besar pasien PPOK mengalami komorbid (75,28%) dengan proporsi penyakit komorbid terbesar merupakan penyakit kardiovaskular, yaitu CHF (27,14%), CAD (15,71%), dan HHD (10,00%) (Chairunnisa et al. 2017).

Sistem paru dan kardiovaskular memiliki kaitan yang sangat erat. Secara khusus, PPOK dan penyakit kardiovaskular memiliki beberapa faktor resiko yang hampir sama, seperti penuaan, riwayat merokok atau paparan gas berbahaya, dan gaya hidup yang tidak sehat (Rabe, Hurst and Suissa, 2018). Pasien PPOK dengan komorbid kardiovaskular memiliki tingkat mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi serta peningkatan resiko rawat inap. Selain itu terdapat beberapa patofisiologi yang berkaitan diantara PPOK dan penyakit kardiovaskular seperti hiperinflasi paru, hipoksemia, hipertensi pulmonal, inflamasi sistemik, dan stress oksidatif (Rabe, Hurst and Suissa, 2018; Aisanov and Khaltaev, 2020).

Pasien dengan PPOK dapat mengalami hipoksia yang bersifat sementara atau intermiten. Hipoksia dapat menginduksi peningkatan inflamasi sistemik, stress oksidatif, dan peningkatan regulasi molekul adhesi seluler pada sel endotel, yang dapat berkontribusi pada perkembangan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular lainnya. Hipoksia kronis dapat menginduksi remodeling vaskuler paru berupa penebalan intima dan medial serta disfungsi endotel arteri pulmonalis yang dapat diperparah dengan adanya inflamasi.

Respon inflamasi sistemik diketahui sebagai salah satu mekanisme yang menghubungkan PPOK dan peningkatan resiko penyakit kardiovaskular. Merokok dapat menginduksi berbagai respon inflamasi pada individu yang rentan. Hal ini berkontribusi terhadap terjadinya Peradangan kronis dan sistemik yang pada akhirnya akan menyebabkan berkembang dan pecahnya plak aterosklerosis yang dapat menjadi pemicu terjadinya penyakit jantung koroner serta gagal jantung.

PPOK di definisikan sebagai rangkaian dari respon inflamasi yang meningkat terhadap asap rokok dan partikel berbahaya lainnya yang dapat menyebabkan terganggunya mekanisme pertahanan dan perbaikan paru-paru normal, penyempitan saluran nafas, dan kerusakan parenkim paru terutama pada pasien dengan emfisema. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa pasien PPOK dengan penyakit kardiovaskular memiliki marker inflamasi sistemik yang lebih tinggi seperti fibrinogen, interleukin (IL)-6 dan IL-8, dibandingkan pasien PPOK tanpa penyakit komorbid kardiovaskular. Selain itu, beberapa penelitian juga menyebutkan bahwa PPOK dikaitkan dengan adanya peningkatan ketebalan medial intima karotis (CIMT) (Cavaillès *et al.*, 2013; Morgan AD, R and JK., 2018).

Hiperinflasi ditandai dengan peningkatan gas residual yang abnormal di dalam paru setelah menghembuskan nafas secara spontan. Hiperinflasi secara signifikan dapat mengurangi efisiensi otot-otot pernafasan dan diketahui sebagai penyebab utama terjadinya sesak nafas. Selain itu, Keterbatasan aliran udara yang disebabkan oleh hiperinflasi paru dapat menyebabkan peningkatan tekanan sistem kardiopulmoner, disfungsi ventrikel kanan, gangguan pengisian ventrikel kiri, dan penurunan curah jantung (QT).

Peningkatan usia dan riwayat paparan gas berbahaya dalam waktu lama merupakan salah satu faktor resiko bagi PPOK serta penyakit kardiovaskular. Semakin bertambahnya usia, maka semakin tinggi resiko terjadinya penurunan fungsi paru, yang berakibat pada peningkatan kerentanan mengalami penyakit paru. Hal ini juga didukung oleh adanya gaya hidup yang buruk. Selain itu, peningkatan usia akan menyebabkan terjadinya pemendekan telomer, penuaan sel, dan berkurangnya proliferasi sel (Morgan AD, R and JK., 2018).

d) PPOK dengan Komorbid bukan Kardiovaskular

Selain penyakit kardiovaskular, beberapa penyakit lainnya diketahui menjadi komorbid yang sering ditemui pada pasien PPOK. Penyakit komorbid merupakan Penyakit tambahan baik fisik maupun psikis selain kondisi utama pasien, yang dapat memperburuk kondisi pasien. Berdasarkan penelitian diatas, tuberkulosis merupakan penyakit komorbid yang paling banyak ditemukan setelah penyakit kardiovaskular dengan total 8 orang penderita (16-3%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Halil Ibrahim Yakar *et.al* 2017, dimana TB merupakan salah satu penyakit komorbid yang banyak ditemukan pada 93 (15%) pasien PPOK. Adanya penyakit komorbid ini juga menyebabkan peningkatan resiko hospitalisasi, morbiditas, hingga mortalitas pasien (Yakar *et al.*, 2017).

Salah satu faktor resiko tuberkulosis merupakan riwayat terpapar asap rokok. Hal ini menyebabkan tuberkulosis memiliki kesamaan dalam hal faktor resiko dengan PPOK. Penelitian yang dilakukan oleh Halil Ibrahim Yakar et.al 2017 menyebutkan bahwa pasien dengan riwayat TB didiagnosis mengalami PPOK 4 tahun lebih awal, dan meninggal 5 tahun lebih awal dibandingkan dengan pasien tanpa TB (Yakar *et al.*, 2017).

Selain TB, penyakit komorbid lain yang banyak ditemukan di Rumah Sakit Universitas Mataram periode Januari-Desember 2022 adalah Diabetes mellitus dengan total 6 orang penderita (12,2%). Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit komorbid yang sering ditemui pada pasien PPOK. PPOK merupakan faktor resiko berkembangnya diabetes mellitus melalui inflamasi sistemik kebiasaan merokok, obesitas, serta penggunaan kortikosteroid inhalasi. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mariska Pangaribuan et.al 2020 bahwa ditemukan prevalensi DM pada pasien PPOK sebesar 21,9%. Hal tersebut menunjukkan prevalensi DM pada pasien PPOK lebih besar dibandingkan pada populasi umum (PDPI, 2015).

DAFTAR PUSTAKA

- GOLD (2023) *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung, A Guide for Health Care Professionals*.
- Gundry, S. (2019) 'COPD 1: pathophysiology, diagnosis and prognosis', 116(4), pp. 27–30.
- Hanania, N. A. and Sharafkhaneh, A. (2011) *COPD A Guide to Diagnosis and Clinical Management*.
- Hansel, N. N., McCormack, M. C. and Kim, V. (2016) 'The Effects of Air Pollution and Temperature on COPD', *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13(3), pp. 372–379. doi: 10.3109/15412555.2015.1089846.
- Jardim, J. R., Camelier, A. and Lundgren, F. (2020) 'Global strategy for diagnosis, management and prevntion of copd 2020 update', *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 1(s/n), pp. 1–141. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf.
- Jarhyan, P. *et al.* (2022) 'Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis in eight countries: a systematic review and meta-analysis', *Bulletin of the World Health Organization*, 100(3), pp. 216–230. doi: 10.2471/BLT.21.286870.
- Kamil, F., Pinzon, I. and Foreman, M. . (2015) 'Sex and race factors in early-onset COPD Firas', *J Neurochem*, 4(2), pp. 1–15. doi: 10.1097/MCP.0b013e32835d903b.Sex.
- Kelly, E. *et al.* (2011) 'Alpha-1 antitrypsin deficiency', *Respiratory Medicine CME*, 4(1), pp. 1–8. doi: 10.1016/j.rmedc.2011.04.001.
- Kemenkes RI (2019) *PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemenkes RI (2022) *PANDUAN PRAKTIK KLINIS BAGI DOKTER DI FASILITAS PELAYANAN KESEHATAN TINGKAT PERTAMA*.
- Keogan, S. *et al.* (2021) 'Lung function changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma exposed to secondhand smoke in outdoor areas', *Journal of Asthma*, 58(9), pp. 1169–1175. doi: 10.1080/02770903.2020.1766062.
- Kerwin, E. (2016) 'A new alphabet for COPD care', *European Respiratory Journal*, 48(4), pp. 972–975. doi: 10.1183/13993003.01242-2016.
- Khan, S., Fell, P. and James, P. (2014) 'CPD feature Smoking-related chronic obstructive pulmonary disease (COPD)', pp. 267–272.
- Kim, S. *et al.* (2013) 'Differences in classification of COPD group using COPD assessment

test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: A cross-sectional analyses', *BMC Pulmonary Medicine*, 13(1), pp. 0–4. doi: 10.1186/1471-2466-13-35.

Kokturk, N. *et al.* (2023) 'Lung Inflammation in alpha-1-antitrypsin deficient individuals with normal lung function', *Respiratory Research*, 24(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/s12931-023-02343-3.

Kristiningrum, E. (2019) 'Farmakoterapi Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK)', *Cermin Dunia Kedokteran (CDK-275)*, 46(4), pp. 262–263.

Liu, Y. *et al.* (2016) 'Impact of air quality guidelines on COPD sufferers', *International Journal of COPD*, 11(1), pp. 839–872. doi: 10.2147/COPD.S49378.

Mahmood, S. E. *et al.* (2023) 'Awareness of COPD and Its Risk Factors Among the Adult Population of the Aseer Region, Saudi Arabia', *International Journal of COPD*, 18(January), pp. 23–35. doi: 10.2147/COPD.S378064.

Miravittles, M., Kawayama, T. and Dreher, M. (2022) 'LABA/LAMA as First-Line Therapy for COPD: A Summary of the Evidence and Guideline Recommendations', *Journal of Clinical Medicine*, 11(22). doi: 10.3390/jcm11226623.

Mittal, R. and Chhabra, S. K. (2017) 'GOLD Classification of COPD: Discordance in Criteria for Symptoms and Exacerbation Risk Assessment', *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14(1), pp. 1–6. doi: 10.1080/15412555.2016.1230844.

Morgan AD, R, Z. and JK., Q. (2018) 'Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice?', *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 12, pp. 1–16. doi: 10.1177/https.

Mustofa, S., Zuya, C. S. and Soemarwoto, R. A. S. (2019) 'Polimorfisme Genetik dan Penyakit Paru Obstruktif Kronis', *Medula*, 9(3), pp. 1–9. Available at: [http://repository.lppm.unila.ac.id/18121/1/Polimorfisme Genetik dan Penyakit Paru Obstruktif Kronis.pdf](http://repository.lppm.unila.ac.id/18121/1/Polimorfisme%20Genetik%20dan%20Penyakit%20Paru%20Obstruktif%20Kronis.pdf).

Page, C. P. and Barnes, P. J. (2017) *Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD. Glucocorticoids*.

Pathak, U., Gupta, N. C. and Suri, J. C. (2020) 'Risk of COPD due to indoor air pollution from biomass cooking fuel: a systematic review and meta-analysis', *International Journal of Environmental Health Research*, 30(1), pp. 75–88. doi: 10.1080/09603123.2019.1575951.

PDPI (2015) *Jurnal Respirologi Indonesia*.

Perez, T. A. *et al.* (2020) 'Sex differences between women and men with COPD: A new analysis of the 3CIA study', *Respiratory Medicine*, 171(July). doi: 10.1016/j.rmed.2020.106105.

- Rabe, K. F., Hurst, J. R. and Suissa, S. (2018) 'Cardiovascular disease and COPD: Dangerous liaisons?', *European Respiratory Review*, 27(150). doi: 10.1183/16000617.5057-2018.
- Rahmawati, A. D. and Sulistyaningsih (2020) 'REVIEW ARTIKEL: PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK (PPOK) Afina', *Farmaka*, 18(2), pp. 37–41.
- Ramadhani, S. *et al.* (2022) 'Penerapan Pursed Lip Breathing Terhadap Penurunan Sesak Napas Pada Pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronik (Ppok) Di Ruang Paru Rsud Jend. Ahmad Yani Kota Metro', *Jurnal Cendikia Muda*, 2, pp. 276–284.
- Rodrigues, S. de O. *et al.* (2021) 'Mechanisms, pathophysiology and currently proposed treatments of chronic obstructive pulmonary disease', *Pharmaceuticals*, 14(10). doi: 10.3390/ph14100979.
- Russel, R. E., Ford, P. A. and Barnes, P. J. (2013) *Managing COPD*, Springer Healthcare.
- Samiran (2014) 'Efek Paparan Partikel Terhadap Kejadian Penyakit Paru Obstruktif Kronik (Ppok)', *Idea Nursing Journal*, 5(1).
- Sh. Badawy, M., El Qarn, A. F. and Mohamadeen, H. A. (2013) 'Clinical features of alpha1 antitrypsin deficiency in COPD', *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 62(1), pp. 71–77. doi: 10.1016/j.ejcdt.2013.05.007.
- Shaddock, E. and Richards, G. (2015) 'Pharmacological management of chronic obstructive pulmonary disease', *South African Medical Journal*, 105(9), p. 790. doi: 10.7196/SAMJnew.8426.
- Shetty, B. S. P., D'souza, G. and Anand, M. P. (2021) 'Effect of indoor air pollution on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) deaths in southern asia—a systematic review and meta-analysis', *Toxics*, 9(4), pp. 1–15. doi: 10.3390/toxics9040085.
- Theresia, M. and Lilyana, A. (2017) 'Manajemen Non Farmakoterapi bagi Pasien PPOK (Nonpharmacotherapy management for patient with COPD)', 5(2), pp. 178–182.
- Trinkmann, F. *et al.* (2019) 'Cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)—current considerations for clinical practice', *Journal of Clinical Medicine*, 8(1). doi: 10.3390/jcm8010069.
- Williams, N. (2017) 'The MRC breathlessness scale', *Occupational Medicine*, 67(6), pp. 496–497. doi: 10.1093/occmed/kqx086.
- Yakar, H. I. *et al.* (2017) 'The role of tuberculosis in COPD', *International Journal of COPD*, 12, pp. 323–329. doi: 10.2147/COPD.S116086.
- Yudhawati, R. and Prasetyo, Y. D. (2019) 'Imunopatogenesis Penyakit Paru Obstruktif Kronik', *Jurnal Respirasi*, 4(1), p. 19. doi: 10.20473/jr.v4-i.1.2018.19-25.