

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Penyakit Paru Obstruktif Kronis

2.1.1.1 Definisi

Penyakit Paru Obstruktif Kronis adalah penyakit yang umumnya dapat dicegah dan diobati, dikarakteristikan dengan adanya keterbatasan aliran pernapasan persisten yang biasanya progresif dan berhubungan dengan peningkatan respon inflamasi kronis dalam saluran pernapasan dan paru terhadap partikel atau gas berbahaya.²

2.1.1.2 Epidemiologi

Penyakit Paru Obstruktif Kronis dialami oleh 9,8% pria dan 5,6% wanita di seluruh dunia.¹² Berdasarkan estimasi terakhir dari *World Health Organization* (WHO), didapatkan sebanyak 64 jiwa menderita PPOK di dunia.³ Prevalensi PPOK di Asia Tenggara berjumlah 12,5%.¹³ Diperkirakan terdapat 4,8 juta (5,6%) penderita PPOK di Indonesia menurut *Jurnal Respirologi Indonesia*.⁴ Prevalensi PPOK berdasarkan hasil wawancara di Indonesia menurut Riset Kesehatan Dasar adalah 3,7%, dimana prevalensi PPOK lebih tinggi terjadi pada pria dibandingkan wanita. Hasil survei PTM oleh Direktorat Jenderal PPM & PL di lima rumah sakit provinsi di Indonesia (Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Lampung dan Sumatra Selatan) pada tahun 2004, menunjukkan PPOK menempati urutan

pertama penyumbang angka kesakitan (35%), diikuti asma bronkial (33%), kanker paru (30%) dan lainnya (2%).¹⁴

Berkaitan dengan tingkat kemarian akibat PPOK, penyakit ini membunuh lebih dari tiga juta jiwa setiap tahunnya dan menjadikan PPOK sebagai penyebab kematian keempat di dunia.¹⁵ *World Health Organization* memprediksikan PPOK akan menjadi penyebab kematian ketiga di dunia pada tahun 2020 setelah penyakit koroner dan penyakit serebrovaskular.³ PPOK merupakan penyebab kematian ke-empat di Amerika Serikat dengan jumlah lebih dari 120.000 kematian pertahun.¹⁶ Menurut WHO, jumlah kematian PPOK lebih banyak dibandingkan penyakit HIV-AIDS, Malaria, dan Tuberkulosis di wilayah Asia Tenggara.¹⁵ PPOK menempati peringkat ke-4 sebagai penyebab kematian utama di Indonesia.⁵

2.1.1.3 Faktor Risiko

Faktor risiko penyakit paru obstruktif kronis yaitu :

1) Faktor-faktor Genetik

Faktor genetik yang paling berhubungan dengan PPOK adalah defisiensi *serine protease $\alpha 1$ antitrypsin*, yang meningkat pada 1 – 3% pasien dengan PPOK. Konsentrasi rendah terhadap enzim ini, terutama dalam kombinasi dengan merokok atau paparan lain, meningkatkan risiko emfisema *panlobular*.¹⁷

Beberapa gen lain terlibat dalam PPOK, termasuk gen yang mengkode transformasi *growth factor $\beta 1$* , *tumour necrosis factor α* , dan *microsomal epoxide hydrolase 1*.¹⁷

2) Tembakau

Tembakau merupakan penyebab PPOK paling utama di seluruh dunia. *World Health Organization* mengestimasi bahwa di negara-negara dengan pendapatan tinggi, 73% mortalitas PPOK berhubungan dengan merokok, sedangkan 40% kematian berhubungan dengan merokok terjadi di negara-negara dengan pendapatan rendah dan menengah. Hubungan ini sangat dipengaruhi oleh gen, karena tidak semua perokok dapat berkembang menjadi PPOK. Bagaimanapun semakin tinggi proporsi perokok, sebanyak 50% perokok telah tercatat memungkinkan berkembang menjadi PPOK.¹⁷

3) Debu, Uap, dan Gas di Lingkungan Pekerjaan

Paparan terhadap berbagai macam debu, bahan kimia, uap, dan gas di tempat bekerja merupakan faktor terjadinya PPOK. Negara-negara dengan pendapatan rendah dan menengah dimana paparan pekerjaan terhadap debu dan gas dapat lebih besar dari negara dengan pendapatan tinggi akibat peraturan yang kurang ketat, paparan saat bekerja dapat diasumsikan sebagai faktor risiko tinggi. Data dari penelitian lain menunjukkan pasien yang dilaporkan dengan diagnosis PPOK atau bronkitis kronis pernah terpapar gas, debu, gas atau uap di tempat bekerja.¹⁷

4) Polutan Udara dalam Ruangan

Secara global, faktor risiko untuk perkembangan PPOK boleh jadi adalah paparan *biomass fuels* seperti batu bara, jerami, kotoran hewan, sisa hasil bumi, dan kayu yang digunakan untuk memanaskan dan memasak dengan ventilasi rumah yang buruk.¹⁷

5) Polutan Udara luar Ruangan

Risiko yang dianggap berasal dari polutan luar ruangan dikaitkan dengan perkembangan PPOK lebih kecil dibandingkan polutan udara dalam ruangan.¹⁷ Polusi udara juga berkaitan dengan infeksi pernapasan bagian bawah, penyakit kardiovaskular dan paru akut yang penting dalam perkembangan dan progresivitas PPOK.¹⁷

6) Penuaan

Prevalensi, morbiditas, dan mortalitas PPOK meningkat seiring usia. Fungsi paru mencapai level puncaknya ketika dewasa muda kemudian mulai menurun pada dekade ke-tiga dan ke-empat dalam kehidupan.¹⁷

7) Infeksi

Infeksi memiliki peran penting baik dalam perkembangan dan progresivitas PPOK. Paparan infeksi pada awal kehidupan dapat menjadi faktor predisposisi seseorang menjadi bronkiektasis atau perubahan responsivitas saluran pernapasan. Kebanyakan eksaserbasi PPOK berhubungan dengan infeksi bakteri atau virus.¹⁷

8) Asma

Berdasarkan hipotesis Dutch, peningkatan responsivitas bronkial, merupakan tanda asma berkembang menjadi PPOK meskipun masih dianggap kontroversial. Hasil penelitian *cross-sectional* menunjukkan sebanyak 30% orang didiagnosis secara klinis memiliki PPOK dan asma.¹⁷

9) Jenis Kelamin

Peran jenis kelamin dalam perkembangan dan progresivitas PPOK kontroversial dan menjadi topik yang baik untuk diteliti. Sejauh ini, PPOK

lebih sering terjadi pada pria dibandingkan wanita berhubungan dengan kebiasaan merokok dan paparan pekerjaan. Belakangan ini, prevalensi PPOK akan menjadi sama antara pria dan wanita dilihat dari kebiasaan merokok yang hampir sama di negara dengan pendapatan tinggi.¹⁷

10) Faktor Sosioekonomi dan Faktor-faktor yang Terkait

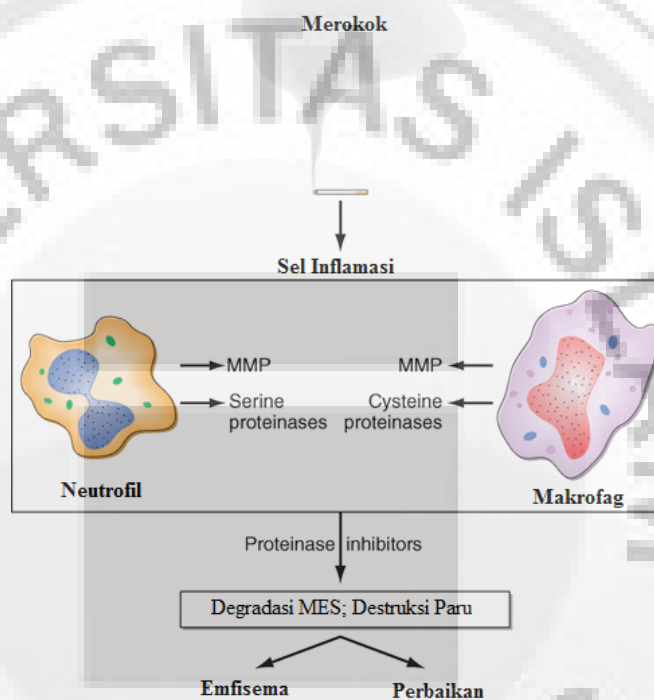
Populasi yang buruk menjadi risiko tinggi dalam perkembangan PPOK. Bagaimanapun, kemiskinan yang dinilai dari berbagai faktor dapat menjadi risiko tinggi PPOK seperti status nutrisi yang buruk, pemukiman sesak, paparan polutan termasuk pekerjaan dan tingginya tingkat perokok (di negara dengan pendapatan rendah – menengah), akses ke pelayanan kesehatan buruk dan infeksi pernapasan.¹⁷

2.1.1.4 Patogenesis

Keterbatasan aliran udara merupakan perubahan fisiologis utama pada PPOK yang merupakan hasil dari obstruksi saluran pernapasan kecil dan emfisema. Fibrosis disekitar saluran pernapasan kecil muncul sebagai kontributor signifikan. Mekanisme yang mendorong terjadinya akumulasi kolagen disekitar saluran pernapasan yang ditingkatkan melalui aktivitas kolagenase masih dianggap membingungkan. Meskipun terlihat bententangan, terdapat beberapa mekanisme potensial dimana proteinase dapat menjadi predisposisi fibrosis, termasuk aktivasi proteolitik dari *transforming growth factor* β (TGF- β).⁶

Paradigma dominan dari patogenesis emfisema terdiri atas empat peristiwa yang berkaitan : (1) Paparan kronis dari merokok akan menyebabkan rekrutmen sel inflamasi ke dalam ruang udara terminal di paru. (2) Sel-sel inflamasi ini

melepaskan *elastonic proteinases* yang merusak matriks ekstraseluler di paru. (3) Kematian sel secara struktural dihasilkan dari stres oksidatif dan hilangnya ikatan matriks sel. (4) Perbaikan elastin dan komponen matriks ekstraseluler yang tidak efektif menghasilkan pembesaran ruang udara yang didefinisikan sebagai emfisema pulmonal.⁶



Gambar 2.1 Patogenesis Emfisema

Dikutip dari : Harrison's⁶

Keterangan: MMP = *matrix metalloproteinase*; MES = matriks ekstraselular

2.1.1.5 Patologi

Paparan asap rokok dapat mempengaruhi saluran pernapasan besar, saluran pernapasan kecil (diameter ≤ 2 mm), dan alveoli. Perubahan di saluran pernapasan besar menyebabkan batuk dan sputum, sedangkan di saluran pernapasan kecil dan alveoli bertanggung jawab terhadap perubahan fisiologis. Patologi emfisema dan saluran pernapasan kecil muncul pada kebanyakan orang

dengan PPOK. Bagaimanapun patologi tersebut tidak tampak berhubungan satu sama lain secara mekanik dan kontribusi terhadap obstruksinya bervariasi dari satu individu ke individu lainnya.⁶

2.1.1.5.1 Saluran Pernapasan Besar

Merokok sering mengakibatkan pembesaran kelenjar mukus dan hiperplasia sel goblet yang mendorong terjadinya batuk dan produksi sputum sebagai definisi dari bronkitis kronis, tapi kelainan ini tidak berhubungan dengan keterbatasan aliran pernapasan. Jumlah sel-sel goblet tidak hanya meningkat tetapi penyebarannya mencapai *bronchial tree*. Bronkus juga mengalami metaplasia skuamosa dan menjadi predisposisi karsinogenesis serta mengganggu *mucocilliary clearance*. Meskipun tidak tampak khas seperti pada asma, pasien mungkin memiliki hipertropi otot polos dan hiperaktivitas bronkial yang mendorong terjadinya keterbatasan aliran pernapasan. Influks netrofil berhubungan dengan sputum purulen pada infeksi saluran pernapasan atas.⁶

2.1.1.5.2 Saluran Pernapasan Kecil

Lokasi utama peningkatan resistensi pada kebanyakan individu dengan PPOK terjadi di saluran pernapasan berdiameter $\leq 2\text{mm}$. Perubahan karakteristik seluler termasuk metaplasia sel goblet, dimana sel-sel yang mensekresikan mukus menggantikan sel-sel Clara yang mensekresikan surfaktan. Infiltrasi mononuklear juga terlihat dalam jumlah banyak. Hipertrofi otot polos mungkin juga terlihat. Abnormalitas ini dapat menyebabkan penyempitan lumen akibat fibrosis, peningkatan mukus, edema, dan infiltrasi seluler. Penurunan surfaktan mungkin

dapat meningkatkan tekanan permukaan antara udara-jaringan yang menjadi predisposisi penyempitan atau kolaps pada saluran pernapasan. Bronkiolitis respiratorius dengan akumulasi sel-sel inflamasi mononuklear di jaringan saluran pernapasan bagian distal dapat menyebabkan destruksi serat elastin pada bronkiolus respiratorius dan duktus alveolar dimana serat terkonsentrasi seperti cincin disekeliling jalan masuk alveolar.⁶

Akibat patensi saluran pernapasan kecil di sekitar parenkim paru yang mengakibatkan traksi radial bronkiolus pada lokasi perlekatan terhadap septum alveolus, kehilangan perlekatan sebagai hasil destruksi matriks ekstraseluler mungkin menyebabkan distorsi saluran pernapasan dan penyempitan pada PPOK.⁶

2.1.1.5.3 Parenkim Paru

Emfisema dikarakteristikan dengan destruksi ruang udara yang menjadi tempat pertukaran gas, seperti bronkiolus respiratorius, duktus alveolar, dan alveolus. Dindingnya mengalami perforasi kemudian berobliterasi dan menyatu dengan ruang udara sehingga menjadi abnormal dan lebih besar. Akumulasi makrofag di bronkiolus respiratorius terjadi umumnya pada seluruh perokok muda. Pengambilan cairan bronkoalveolar dari beberapa individu tersebut mengandung lima kali lebih banyak makrofag dibandingkan pengambilan cairan dari bukan perokok. Pengambilan cairan bronkoalveolar pada perokok didapatkan jumlah makrofag >95% dari total *cell count*, dan pada bukan perokok jumlah netrofil mendekati nol dengan jumlah 1 – 2% dari total sel. Limfosit T, sel-sel CD8+ juga meningkat dalam alveolar perokok.⁶

Emfisema diklasifikasikan menjadi tipe-tipe patologis yang berbeda, yang paling utama adalah tipe sentriasinar dan panasinar. Emfisema sentriasinar merupakan tipe yang paling sering berhubungan dengan merokok, dikarakteristikan dengan membesarnya ruangan udara pada bronkiolus respiratorius. Emfisema sentriasinar umumnya sering terjadi di lobus atas dan segmen superior dari lobus bawah. Emfisema panasinar merupakan abnormalitas ruang udara besar yang terdistribusi di dalam dan di sekitar unit asinar. Emfisema panasinar biasanya terjadi pada pasien defisiensi $\alpha 1$ anti tripsin, dimana memiliki predileksi di lobus bawah.⁶

2.1.1.6 Patofisiologi

Reduksi persisten terjadi pada kecepatan aliran pernapasan ekspirasi merupakan penemuan khas pada PPOK. Peningkatan volume residual dan rasio volume residual/kapasitas total paru, distribusi ventilasi tidak seragam dan *mismatching* ventilasi-perfusi juga sering terjadi.²

Patofisiologi khas yang terjadi pada PPOK yaitu :

1) Keterbatasan Aliran Pernapasan dan *Air Trapping*

Penyebaran inflamasi, fibrosis, eksudat di lumen pada saluran pernapasan kecil berhubungan dengan reduksi *Force Expiratory Volume₁* (FEV₁) dan rasio FEV₁/*Force Volume Capacity* (FVC). Obstruksi saluran pernapasan perifer secara progresif membuat udara tidak dapat keluar selama ekspirasi yang akan mengakibatkan hiperinflasi.²

2) Abnormalitas Pertukaran Udara

Abnormalitas pertukaran udara mengakibatkan hipoksemia, *hypercapnia* dan beberapa mekanisme pada PPOK. Umumnya, pertukaran oksigen dan karbondioksida memburuk seiring progresivitas penyakit.²

3) Hipersekreasi Mukus

Hipersekreasi mukus mengakibatkan batuk produktif kronis yang merupakan gejala pada bronkitis dan tidak secara langsung berhubungan dengan keterbatasan aliran pernapasan.²

2.1.1.7 Diagnosis

Diagnosis klinis pada PPOK dinilai dari pasien yang memiliki *dyspnea*, batuk kronis atau produksi sputum dan riwayat paparan faktor risiko PPOK.

Indikator di bawah ini tidak digunakan untuk diagnosis PPOK, tapi adanya faktor-faktor ini meningkatkan kemungkinan diagnosis PPOK. Diagnosis PPOK memerlukan pemeriksaan spirometri.¹⁸

Tabel 2.1 Indikator Penilaian Diagnosis PPOK

Indikator	Keterangan
Dyspnea :	Progresif (memburuk seiring waktu) <i>Dyspnea on exercise</i> Persisten
Batuk kronis :	Dapat bersifat <i>intermittent</i> dan mungkin tidak produktif
Produksi sputum kronis :	Berbagai macam pola produksi sputum kronis dapat menjadi indikasi PPOK
Riwayat paparan faktor risiko :	Asap rokok Polutan udara dalam ruangan Paparan pekerjaan
Riwayat keluarga PPOK	

Dikutip dari : GOLD¹⁸

Diagnosis banding PPOK diantaranya: ¹⁸

- 1) Gagal jantung kongestif
- 2) Asma
- 3) Bronkiektasis
- 4) Tuberkulosis
- 5) Bronkiolitis Obliteratif
- 6) Panbronkiolitis Difus

2.1.1.8 Assessment

Assessment PPOK ditujukan untuk menentukan tingkat keparahan penyakit ini. Tingkat keparahan PPOK berdampak pada status kesehatan penderita, risiko terjadinya eksaserbasi, perawatan rumah sakit, dan kematian sehingga *assessment* digunakan untuk panduan terapi. *Assessment* ini dibedakan dari beberapa aspek di bawah ini¹⁸ :

- 1) Gejala

Kuesioner yang valid seperti *COPD Assessment Test (CAT)*, *the Modified British Medical Research Council (mMRC) breathlessness scale*, atau *the Clinical COPD Questionnaire (CCQ)* dapat digunakan untuk penilaian gejala.¹⁸

- 2) Derajat keterbatasan aliran pernapasan dengan menggunakan spirometri

Tabel 2.2 Klasifikasi PPOK berdasarkan Tingkat Keparahan

Stadium GOLD	Keparahan	Gejala	Spirometri
0	<i>At Risk</i>	Batuk kronis, produksi sputum	Normal
I	<i>Mild</i>	Dengan atau tanpa batuk kronis atau produksi sputum	$FEV_1/FVC < 0.7$ dan $FEV_1 \geq 80\%$
IIA	<i>Moderate</i>	Dengan atau tanpa batuk kronis atau produksi sputum	$FEV_1/FVC < 0.7$ dan $50\% \leq FEV_1 < 80\%$
III	<i>Severe</i>	Dengan atau tanpa batuk kronis atau produksi sputum	$FEV_1/FVC < 0.7$ dan $< 30\%$
IV	<i>Very Severe</i>	Dengan atau tanpa batuk kronis atau produksi sputum	$FEV_1 < 50\%$ dengan kegagalan respirasi atau tanda-tanda gagal jantung kanan

Dikutip dari: GOLD²

Keterangan: FEV_1 = *Force Expiratory Volume*; FVC = *Force Volume Capacity*;

3) Risiko Eksaserbasi

Prediktor terjadinya eksaserbasi berulang (dua atau lebih pertahun) adalah riwayat eksaserbasi sebelumnya. Risiko eksaserbasi juga meningkat dengan memburuknya keterbatasan aliran pernapasan.¹⁸

4) Komorbiditas

Penyakit kardiovaskular, osteoporosis, depresi dan kecemasan, disfungsi otot rangka, sindrom metabolik, dan kanker paru sering terjadi bersamaan dengan PPOK. Komorbiditas ini mempengaruhi mortalitas dan lama perawatan di rumah sakit.¹⁸

Tabel 2.3 Assessment Kombinasi PPOK

Pasien	Karakteristik	Klasifikasi Spirometri	Eksaserbasi pertahun	mMRC	CAT
A	Risiko rendah Gejala kurang	GOLD 1 – 2	≤ 1	0 – 1	< 10
B	Risiko rendah Gejala lebih	GOLD 1 – 2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Risiko tinggi Gejala kurang	GOLD 3 – 4	≥ 2	0 – 1	< 10
D	Risiko tinggi Gejala lebih	GOLD 3 – 4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Dikutip dari: GOLD¹⁸

Keterangan: GOLD = *Global Initiative for Lung Disease*; mMRC = *the Modified British Medical Research Council*; CAT = *COPD Assessment Test*;

2.1.1.9 Manajemen PPOK Stabil

Saat seseorang didiagnosis PPOK, manajemen efektif harus segera dilakukan berdasarkan penilaian gejala yang dimiliki sekarang dan risiko ke depannya dengan dua prinsip¹⁸ :

- 1) Mengurangi gejala (meredakan gejala, meningkatkan *exercise tolerance*, meningkatkan status kesehatan)
- 2) Menurunkan risiko (mencegah progresivitas penyakit, mencegah dan mengobati eksaserbasi, dan menurunkan mortalitas)

Tujuan manajemen ini harus dicapai dengan efek samping minimal dari pengobatan.¹⁸

2.1.1.9.1 Pengobatan Non-Farmakologis

Pengobatan non-farmakologis dapat terbagi menjadi:

1) Penghentian kebiasaan merokok

Penghentian kebiasaan merokok merupakan pengaruh paling utama dalam kejadian PPOK. Tenaga kesehatan harus memberikan dorongan kepada seluruh penderita yang merokok untuk berhenti merokok.

2) Pencegahan merokok

Mendorong terbentuknya kebijakan komprehensif dan program dalam mengatur tembakau secara jelas, konsisten dan menyampaikan pesan untuk tidak merokok secara berulang. Kerjasama dengan pemerintah dibutuhkan untuk menerapkan aturan kawasan tanpa rokok di sekolah, fasilitas umum, dan lingkungan kerja serta mendorong pasien untuk tetap tidak merokok di rumah.

3) Paparan pekerjaan

Pencegahan primer merupakan cara terbaik yang dilakukan dengan mengeliminasi atau menurunkan paparan terhadap berbagai substansi di lingkungan kerja. Pencegahan sekunder dapat dilakukan melalui pengawasan dan deteksi awal secara berkala.

4) Polutan udara dalam ruangan dan luar ruangan

Penderita diharuskan untuk memperhatikan kualitas udara dan mencegah aktivitas di luar ruangan dan berdiam di dalam ruangan dalam jangka waktu yang lama. Batasan waktu terhadap paparan polutan udara dalam ruangan dan luar ruangan menyesuaikan dengan tingkat keparahan penyakit penderita.

5) Aktivitas fisik

Seluruh penderita PPOK harus melakukan aktivitas fisik (berolahraga) secara rutin.

Manajemen non-farmakologis PPOK dilakukan berdasarkan *assessment* gejala dan risiko eksaserbasi secara individual seperti pada Tabel 2.4.

Tabel 2.4 Manajemen Non-Farmakologis

Kelompok Penderita	Wajib	Direkomendasikan	Berdasarkan Panduan Lokal
A	Penghentian kebiasaan merokok	Aktivitas fisik	Vaksinasi flu, vaksinasi pneumonia
B, C, D	Penghentian kebiasaan merokok	Aktivitas fisik	Vaksinasi flu, vaksinasi pneumonia

Dikutip dari : GOLD¹⁸

2.1.1.9.2 Pengobatan Farmakologis

Resimen setiap pengobatan perlu diberikan berdasarkan kebutuhan penderita secara spesifik berkaitan dengan tingkat keparahan gejala, tingkat keparahan keterbatasan aliran pernapasan yang dipengaruhi faktor-faktor seperti, frekuensi dan keparahan eksaserbasi, adanya kegagalan pernapasan, komorbiditas (penyakit kardiovaskular, osteoporosis, dll), dan status kesehatan secara umum. Obat-obatan yang umumnya digunakan untuk mengobati PPOK terdapat pada Tabel 2.6. Pilihan dalam setiap kelas tergantung kepada ketersediaan obat-obatan dan respon penderita.

Manajemen farmakologis PPOK dilakukan berdasarkan *assessment* gejala dan risiko pada Tabel 2.3 yang dijabarkan pada Tabel 2.5.

1) Bronkodilator

- a) Bronkodilator inhalasi lebih disarankan.¹⁸
- b) Pilihan bronkodilator terdiri dari β_2 -agonis, anti kolinergik, *theophylline*, atau terapi kombinasi berdasarkan pengobatan yang tersedia dan respon individu setiap pasien dalam meringankan gejala dan minimalisasi efek samping.¹⁸
- c) Bronkodilator diberikan sesuai kebutuhan pengobatan atau digunakan dalam mencegah dan mengurangi gejala.¹⁸
- d) Bronkodilator inhalasi *long-acting* lebih efektif dalam meredakan gejala daripada bronkodilator inhalasi *short-acting*.¹⁸

2) Kortikosteroid

Penderita PPOK dengan FEV₁ <60%, penggunaan pengobatan kortikosteroid inhalasi mengurangi gejala, meningkatkan fungsi paru, dan kualitas hidup, serta menurunkan frekuensi eksaserbasi. Akan tetapi kortikosteroid inhalasi berhubungan dengan peningkatan risiko pneumonia. Pengobatan kortikosteroid dalam jangka panjang tidak direkomendasikan.¹⁸

3) Inhibitor Fosfodiesterase-4

Derajat penderita GOLD 3 dan GOLD 4 dengan riwayat eksaserbasi dan bronkitis kronis, inhibitor fosfodiesterase-4 dapat menurunkan tingkat eksaserbasi yang penggunaannya dikombinasikan dengan kortikosteroid oral.¹⁸

Penggunaan obat farmakologis lainnya yang terkait dengan PPOK diantaranya:

1) Vaksin

Vaksin influenza dapat menurunkan penyakit serius dan kematian pada penderita PPOK. Vaksin diberikan setiap tahun. Vaksin *pneumococcal polysaccharide* juga direkomendasikan untuk penderita PPOK berusia lebih dari 65 tahun, dan telah dibuktikan dapat menurunkan *community-acquired pneumonia*.¹⁸

2) *Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy*

Tidak direkomendasikan bagi penderita PPOK yang tidak berhubungan dengan defisiensi *alpha-1 antitrypsin*.¹⁸

3) Antibiotik

Tidak direkomendasikan kecuali untuk pengobatan eksaserbasi akibat infeksi dan infeksi bakteri lainnya.¹⁸

4) Agen Mukolitik

Penderita dengan sputum yang kental dapat menggunakan mukolitik (seperti *carbocysteine*), tetapi secara keseluruhan keuntungannya sangat kecil.¹⁸

5) Antitusif

Penggunaan tidak direkomendasikan.¹⁸

6) Vasodilator

Nitrit oxide merupakan kontraindikasi PPOK. Agen *endothelium-modulating* tidak direkomendasikan untuk hipertensi pulmonal yang berhubungan dengan PPOK¹⁸

Tabel 2.5 Terapi Farmakologis untuk PPOK Stabil

Kelompok Penderita	Recommended First Choice	Alternative Choice	Other Possible Treatment**
A	Antikolinergik SA <i>prn</i> atau B ₂ -agonis SA <i>prn</i>	Antikolinergik LA atau B ₂ -agonis LA atau B ₂ -agonis SA dan antikolinergik SA	Theophylline
			B ₂ -agonis SA dan/atau antikolinergik SA
B	Antikolinergik LA <i>prn</i> atau B ₂ -agonis LA <i>prn</i>	Antikolinergik LA dan B ₂ -agonis LA	Theophylline
			B ₂ -agonis SA dan/atau antikolinergik SA
C	ICS + B ₂ -agonis LA atau antikolinergik LA	Antikolinergik LA dan B ₂ -agonis LA atau Antikolinergik LA dan PDE-4 <i>inhibitor</i>	B ₂ -agonis SA dan/atau antikolinergik SA
		Atau B ₂ -agonis LA dan PDE-4 <i>inhibitor</i>	Theophylline
D	ICS + B ₂ -agonis LA dan/atau antikolinergik LA	ICS + Antikolinergik LA dan B ₂ -agonis LA atau ICS + B ₂ -agonis LA dan PDE-4 <i>inhibitor</i>	Carbocysteine
		atau Antikolinergik LA dan B ₂ -agonis LA atau Antikolinergik LA dan B ₂ -agonis LA dan PDE-4 <i>inhibitor</i>	B ₂ -agonis SA dan/atau antikolinergik SA
		atau Antikolinergik LA dan B ₂ -agonis LA atau Antikolinergik LA dan PDE-4 <i>inhibitor</i>	Theophylline

Dikutip dari : GOLD¹⁸

Keterangan : **Pengobatan pada kolom ini dapat digunakan secara *single* atau dikombinasikan dengan pengobatan di *first* dan *alternative choice*. SA= *short-acting*; LA= *long-acting*; ICS=*inhaled corticosteroid*; PDE-4= *phosphodiesterase-4*; *prn*= bila diperlukan

Tabel 2.6 Formula dan Dosis Tipikal Pengobatan PPOK

Obat	Inhalasi (mcg)	Solution for Nebulizer (mg/ml)	Oral	Vial untuk Injeksi (mg)	Durasi aksi (jam)
β₂-agonis					
Short-acting					
Fenoterol	100 – 200 (MDI)	1	0,05% (Sirup)		4 – 6
Levalbuterol	45 – 90 (MDI)	0,21, 0,42			6 – 8
Salbutamol (albuterol)	100, 200 (MDI & DPI)	5	5 mg (pil), 0,024% (sirup)	0,1; 0,5	4 – 6
Terbutalin	400, 500 (DPI)		2,5; 5 mg (pil)		4 – 6
Long-acting					
Formoterol	5,4 – 12 (MDI & DPI)	0,01			12
Arformoterol		0,0075			12
Indacaterol	75 – 300 (DPI)				24
Salmeterol	25 – 50 (MDI & DPI)				12
Tulobuterol				2 mg (transdermal)	24
Antikolinergik					
Short-acting					
Ipratropium bromide	20, 40 (MDI)	0,25 – 0,5			6 – 8
Oxipropium bromide	100 (MDI)	1,5			7 – 9
Long-acting					
Aclidinium bromide	322 (DPI)				12
Glycopyrronium bromide	44 (DPI)				24
Tiotropium	18 (DPI), 5 (SMI)				24
Kombinasi β₂-agonis Short-acting dan antikolinergik dalam satu inhaler					
Fenoterol/Ipratropium	200/80 (MDI)	1,25/0,5			6 – 8
Salbutamol/Ipratropium	75/15 (MDI)	0,75/0,5		12	6 – 8
Methylxanthines					
Aminophylline			200 – 600 mg (pil)	240	Bervariasi, sampai 24
Theophylline (SR)			100 – 600 mg (pil)		Bervariasi, sampai 24
Kortikosteroid inhalasi					
Beclomethasone	50 – 400 (MDI & DPI)	0,2 – 0,4			
Budesonide	100, 200, 400 (DPI)	0,20; 0,25; 0,5			
Fluticasone	50 – 500 (MDI & DPI)				
Kombinasi β₂-agonis long-acting dan antikolinergik dalam satu inhaler					
Formoterol/budesonide	4,5/160 (MDI)				
	9/320 (DPI)				
Formoterol/mometasone	10/200, 10/400 (MDI)				
Kortikosteroid sistemik					
Prednisone			5 – 60 mg (pil)		
Methyl-prednisolone			4, 8, 26 mg (pil)		
Inhibitors Phosphodiesterase-4					
Roflumilast			500 mcg (pil)		24

Dikutip dari : GOLD¹⁸

Keterangan: MDI= metered dose inhaler; DPI= dry powder inhaler; SMI= soft mist inhaler

2.1.1.9.3 Pengobatan Lainnya

Selain pengobatan non-farmakologis dan farmakologis terdapat pengobatan lainnya yang menunjang dalam pengobatan PPOK, diantaranya:¹⁸

1) Rehabilitasi

Program rehabilitasi dapat bermanfaat untuk meningkatkan *exercise tolerance* dan memperbaiki gejala *dyspnea*. Program rehabilitasi yang efektif minimal dilakukan selama 6 minggu, semakin lama program dilanjutkan maka semakin efektif hasilnya.

2) Terapi Oksigen

Terapi oksigen (>15 jam perhari) diberikan bagi penderita dengan kegagalan pernapasan kronis yang telah dibuktikan dapat meningkatkan harapan hidup penderita.

3) Bantuan Ventilasi

Kombinasi ventilasi non-invasif dengan pemberian oksigen jangka panjang dapat digunakan untuk penderita dengan *hypercapnia* sepanjang hari.

4) Operasi

Keuntungan *lung volume reduction surgery* (LVRS) lebih signifikan dilakukan pada penderita dengan emfisema lobus atas dan status kapasitas *exercise* yang rendah sebelum pengobatan. Penderita PPOK *very severe* dapat melakukan transplantasi paru yang telah terbukti dapat meningkatkan kualitas hidup dan kapasitas fungsional.

5) *Palliative Care, End-of-life Care, dan Hospice Care*

Berbagai komplikasi dan komorbiditas dimiliki oleh penderita PPOK, maka *palliative care, end-of-life care, dan hospice care* menjadi komponen penting dalam manajemen PPOK.

2.1.1.10 Komplikasi

Komplikasi yang mungkin terjadi pada PPOK meliputi :

- 1) Penurunan kemampuan beraktivitas
- 2) Kor pulmonal
- 3) Gagal napas yang berat
- 4) Kematian¹⁹

2.1.1.11 Prognosis

Penderita PPOK yang masuk ke unit gawat darurat rumah sakit akibat eksaserbasi memiliki kesempatan bagus untuk bertahan hidup sampai keluar dari rumah sakit.²⁰

Sebuah penelitian yang dilaksanakan di Spanyol kepada 304 pria selama 5 tahun menunjukkan bahwa frekuensi eksaserbasi mempengaruhi mortalitas. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa penderita PPOK dengan tiga atau lebih eksaserbasi memiliki *5 years survival rate* sebesar 30% dibandingkan penderita PPOK tanpa eksaserbasi dengan *5 years survival rate* sebesar 80%. *Survival rate* juga dipengaruhi oleh kebutuhan perawatan ulang, penderita yang membutuhkan perawatan ulang memiliki *5 years survival rate* sebesar 20%.¹²

2.1.2 Komorbiditas

2.1.2.1 Hubungan Komorbiditas dengan PPOK

Berdasarkan prevalensi komorbiditas pada PPOK dan hubungannya dengan tingkat keparahan PPOK ditemukan beberapa faktor yang saling mempengaruhi, diantaranya :

- 1) Faktor risiko yang saling berhubungan antara PPOK dan komorbiditasnya
- 2) PPOK terlambat didiagnosis
- 3) Komorbiditas terlambat didiagnosis
- 4) Tampakkan komorbiditas mungkin tumpang tindih dengan tampakan yang mendefinisikan tingkat keparahan PPOK⁸

Adanya komorbiditas pada PPOK dapat mempengaruhi hal-hal diantaranya adalah :

- 1) Menurunkan kualitas hidup

Prevalensi komorbiditas yang tinggi seperti gagal jantung, diabetes, artritis, dan *urinary incontinent*/penyakit prostat secara individual berhubungan dengan penurunan skor kualitas hidup yang signifikan sesuai usia, jenis kelamin, ras dan komorbiditas lain.⁸

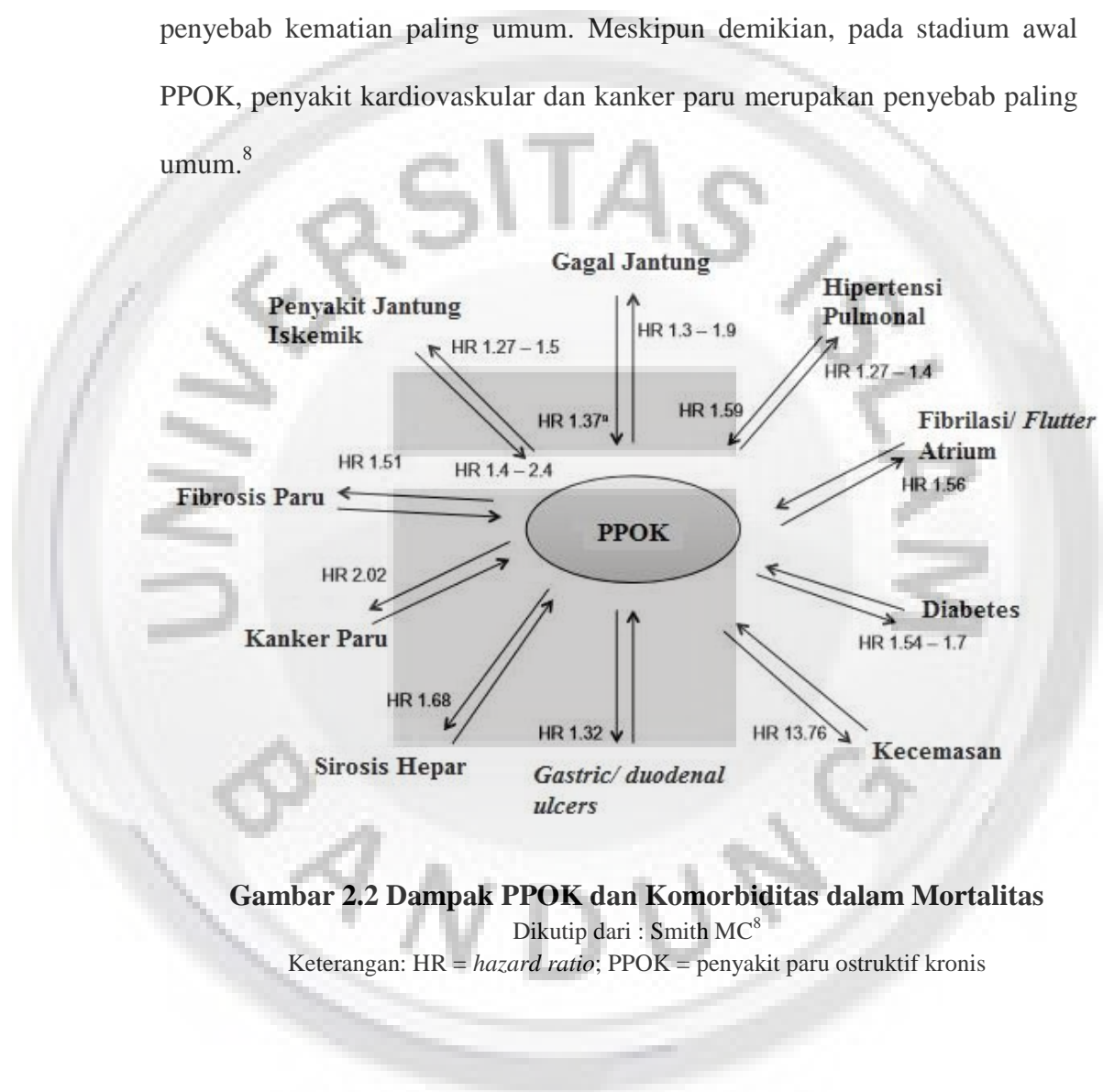
- 2) Meningkatkan eksaserbasi

Beberapa komorbiditas yang berhubungan dengan peningkatan eksaserbasi diantaranya adalah GERD, kecemasan, depresi, embolus pulmonal, hipertensi pulmonal, dan penyakit kardiovaskular. Selain itu, jumlah komorbiditas memiliki korelasi dengan peningkatan risiko eksaserbasi dan rawat inap. Apapun penyebabnya, peningkatan komorbiditas berhubungan dengan rawat

inap, lama rawat, dan mortalitas, baik saat di rumah sakit dan saat keluar rumah sakit.⁸

3) Meningkatkan mortalitas

Pada penderita dengan PPOK *severe*, kegagalan pernapasan merupakan penyebab kematian paling umum. Meskipun demikian, pada stadium awal PPOK, penyakit kardiovaskular dan kanker paru merupakan penyebab paling umum.⁸



Gambar 2.2 Dampak PPOK dan Komorbiditas dalam Mortalitas

Dikutip dari : Smith MC⁸

Keterangan: HR = *hazard ratio*; PPOK = penyakit paru obstruktif kronis

2.1.2.2 Penyakit Komorbiditas PPOK

Penyakit komorbid pada PPOK diantaranya adalah :

- 1) Kecemasan dan depresi^{2, 21}

Kecemasan dan depresi terjadi pada pasien dengan tingkat keparahan PPOK yang lebih atau kecemasan dan depresi dapat mendorong memburuknya PPOK.²²

- 2) *Stroke*²³
- 3) Penyakit Kardiovaskular²³ (penyakit arteri koroner²¹, aritmia²¹, penyakit jantung iskemik², gagal jantung², Hipertensi²³)
- 4) Diabetes Melitus²³
- 5) Keganasan²¹
- 6) Osteoporosis²
- 7) Anemia normolitik²
- 8) Sindrom metabolik²

2.1.2.3 Penyakit Kardiovaskular

2.1.2.3.1 Definisi

Penyakit kardiovaskular merupakan sekelompok penyakit dimana terjadi kelainan pada jantung dan pembuluh darah yang terdiri dari:⁹

- 1) Penyakit jantung koroner

Penyakit pada pembuluh darah yang mensuplai otot jantung.

- 2) Penyakit serebrovaskular

Penyakit pada pembuluh darah yang mensuplai otak.

- 3) Penyakit jantung rematik

Kerusakan otot jantung dan katup jantung dari demam rematik yang disebabkan bakteri streptokokus

4) Penyakit jantung kongenital

Malformasi struktur jantung sejak lahir

5) Trombosis *deep vein* dan emboli pulmonal

Pembekuan darah pada vena di kaki yang dapat berpindah ke jantung dan paru.

2.1.2.3.2 Faktor Risiko

Penyakit kardiovaskular secara utama disebabkan oleh faktor risiko yang bisa dikontrol, diobati atau dimodifikasi, seperti tekanan darah tinggi, kolesterol, berat badan berlebih atau obesitas, konsumsi tembakau, kurangnya aktivitas fisik dan diabetes. Bagaimanapun terdapat faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi.

Faktor-faktor yang dapat dimodifikasi²⁴:

- 1) Hipertensi (tekanan darah tinggi)
- 2) Konsumsi tembakau
- 3) Gula darah meningkat (diabetes)
- 4) Diet yang tidak sehat
- 5) Kolesterol/ Lipid
- 6) Berat badan lebih dan obesitas

Faktor-faktor yang tidak dapat dimodifikasi :

- 1) Usia
- 2) Jenis kelamin
- 3) Riwayat keluarga²⁴

2.1.2.3.3 Gagal Jantung

Prevalensi komorbiditas gagal jantung pada PPOK adalah 5 – 24 %.⁸ Faktor-faktor etiologi yang sama seperti peningkatan usia dan merokok berkaitan dengan tingginya prevalensi hipertensi dan penyakit jantung iskemik pada penderita PPOK, tetapi faktor-faktor tersebut lebih meningkatkan risiko gagal jantung pada penderita PPOK. Inflamasi sistemik dianggap mempercepat aterosklerosis dan dengan demikian meningkatkan risiko gagal jantung. Peningkatan inflamasi sistemik dan infark miokardium secara biologis menjadi perantara diantara PPOK tidak terkontrol dan peningkatan gagal jantung. Selain itu, penurunan pengisian ventrikel kiri akibat penurunan *cardiac output* memiliki korelasi dengan *computed tomography-based severity of emphysema*. Pada emfisema parah, hiperinflasi pulmonal (penurunan aliran balik vena sistemik dan *preload*), hipoksia alveolus (menginduksi peningkatan resistensi vaskular pulmonal), dan ketergantungan kedua ventrikel berkontribusi dalam penurunan pengisian ventrikel dan juga penurunan *cardiac output*. Mekanisme ini masih membutuhkan klarifikasi untuk memastikan bagaimana interaksi ini terjadi.⁸

2.1.2.3.4 Penyakit Jantung Iskemik

Mekanisme dimana prevalensi penyakit jantung iskemik meningkat pada penderita PPOK masih kompleks dan belum sepenuhnya dimengerti. Kombinasi dari peningkatan faktor-faktor risiko pada penderita PPOK, inflamasi kronik sistemik yang mempercepat aterosklerosis, disfungsi endotelial vaskular, stres fisiologis terhadap komorbiditas, dan inflamasi akut yang diikuti eksaserbasi

dapat dikatakan terlibat dalam mekanisme interaksi penyakit jantung iskemik dan PPOK.⁸ Penyakit jantung iskemik terjadi sebanyak 16 – 53 % pada PPOK.⁸

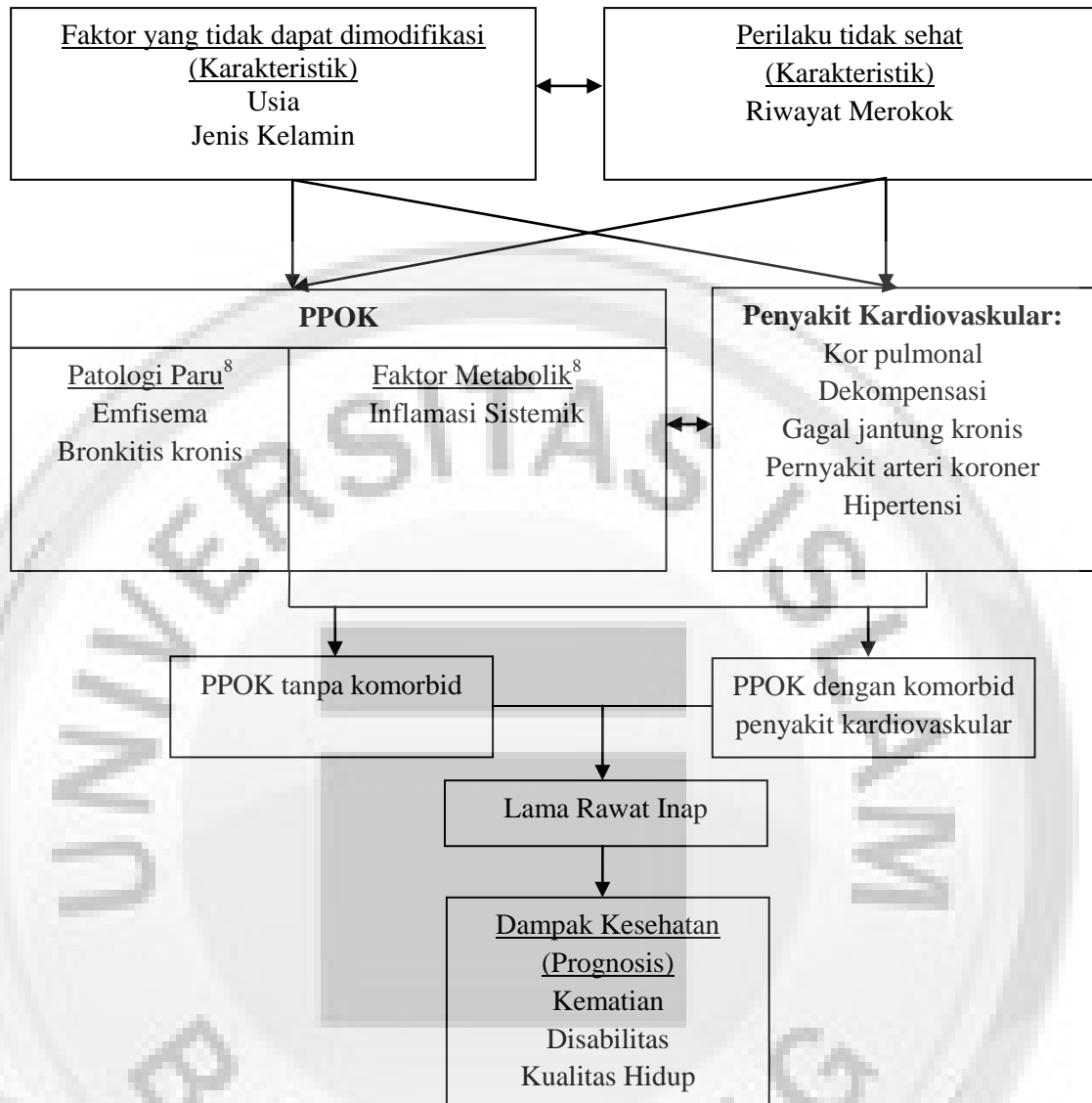
2.1.2.3.5 Sindrom Metabolik

PPOK meningkatkan risiko terjadinya diabetes (OR:1,4-1,5) dan hipertensi (OR:1,6). Pada penderita PPOK, prevalensi diabetes berkisar 10 – 25% dan 35.2 – 55% untuk hipertensi membuat sindrom metabolik sering terjadi pada penderita PPOK. Mekanisme yang tepat untuk peningkatan prevalensi sindrom metabolik pada penderita PPOK belum jelas. Akan tetapi, TNF- α dan interleukin (IL)-6 meningkat pada obesitas dan PPOK, dimana berkorelasi dengan peningkatan resistensi insulin.⁸

2.2 Kerangka Pemikiran

Berdasarkan prediksi WHO bahwa PPOK akan menjadi penyebab kematian ketiga di dunia menjadikan PPOK perlu banyak diketahui oleh masyarakat. Prediksi tersebut didukung dengan meningkatnya paparan terhadap faktor risiko utama PPOK yaitu merokok. Dalam interelasi antara PPOK dan komorbiditasnya dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya: (1) Faktor-faktor yang tidak dapat dimodifikasi, seperti usia dan jenis kelamin; (2) Perilaku tidak sehat, seperti merokok; Faktor-faktor tersebut saling mempengaruhi satu sama lain dan menjadi faktor risiko terjadinya PPOK dan penyakit komorbidnya terutama penyakit kardiovaskular.¹⁴

Penyakit paru obstruktif kronis ditandai dengan adanya kondisi patologis paru yang khas, yaitu emfisema dan bronkitis kronis. Selain itu terdapat faktor metabolik seperti inflamasi sistemik pada penderita PPOK yang berkontribusi dalam patogenesis penyakit kardiovaskular.⁸ Komorbiditas pada penderita PPOK berhubungan dengan peningkatan lama rawat inap yang dapat digunakan sebagai parameter prognosis bagi penderita.⁸ Prognosis ini dapat terlihat berdasarkan dampak bagi kesehatannya yaitu mempengaruhi kematian, disabilitas, kualitas hidup dan kesejahteraan penderita.¹⁴



Gambar 2.3 Bagan Kerangka Pemikiran

2.2.1 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara komorbid penyakit kardiovaskular dengan lama rawat inap pada penderita PPOK.

2.2.1.1 Uji Hipotesis Penelitian

- 1) Hipotesa 0 (H_0) : Tidak terdapat hubungan antara penyakit kardiovaskular dengan lama rawat inap pada penderita PPOK.
- 2) Hipotesa 1 (H_1) : Terdapat hubungan antara penyakit kardiovaskular dengan lama rawat inap pada penderita PPOK.