

# Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Eksaserbasi pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Yusalena S Indreswari<sup>1</sup>, Cleopas M Rumende<sup>2</sup>, Ceva W Pitoyo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

<sup>2</sup>Divisi Respirologi dan Perawatan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

## ABSTRACT

**Background:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation contributes to the severity and progression of COPD. It is necessary to study on the factors associated with exacerbation of COPD in Indonesia.

**Objective:** To determine the prevalence of COPD exacerbations in Cipto Mangunkusumo Hospital (CMH), Jakarta during 2010 until 2012 and to identify factors associated with COPD exacerbation of patients in CMH.

**Methods:** Cross-sectional study was carried on COPD patients in CMH during 2010-2012. Clinical, supportive, and outcome data were obtained from medical records. Bivariate analysis was performed on age, history of smoking, comorbidity, severity of COPD, corticosteroid treatment, and frequency of exacerbations in past year. Eligible variables were then included in the multivariate analysis using logistic regression.

**Results:** A total of 184 patients enrolled in this study. Prevalence of COPD exacerbation was 70.7%. From bivariate analysis, severity of COPD, history of smoking, frequency of exacerbation in past year, history of systemic corticosteroid treatment, age, and comorbidity were eligible for multivariate analysis. Significant independent risk factors included  $\geq 2$  times of COPD exacerbation in the previous year (OR 27.39; CI95% 3.30-227.29;  $p=0.002$ ), current smoker (OR 5.11; CI95% 1.07-24.35;  $p=0.04$ ), grade III and IV COPD (OR 4.71; CI95% 1.59-13.97;  $p=0.005$ ), and comorbidity with Charlson Comorbid Index  $>2$  (OR 4.09; CI95% 1.37-12.18;  $p=0.01$ ). Systemic corticosteroid is protective against COPD exacerbation (OR 0.12; CI95% 0.03-0.54;  $p=0.01$ ).

**Conclusion:** The prevalence of COPD exacerbations in RSCM during 2010-2012 is 70.7%. Risk factors for COPD exacerbation included exacerbation in the previous year, current smoker, grade III and IV COPD, and comorbidity, while systemic corticosteroid is protective factor.

**Keywords:** COPD exacerbation, risk factor, protective factor.

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Eksaserbasi penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) berkontribusi besar terhadap derajat keparahan dan progresivitas PPOK. Penelitian tentang faktor-faktor yang berhubungan dengan eksaserbasi PPOK di Indonesia perlu dilakukan.

**Tujuan:** Mengetahui prevalensi eksaserbasi pada pasien PPOK di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta serta mengidentifikasi faktor-faktor yang berhubungan dengan eksaserbasi PPOK pada pasien rawat jalan dan rawat inap di RSCM.

**Metode:** Studi potong lintang dilakukan pada pasien PPOK di RSCM dalam kurun 1 Januari 2010-31 Desember 2012.

Data klinis, penunjang, dan luaran diperoleh dari rekam medis. Analisis bivariat dilakukan pada kelompok usia, riwayat merokok, komorbiditas, derajat PPOK, penggunaan kortikosteroid, dan frekuensi eksaserbasi dalam satu tahun sebelumnya. Variabel yang memenuhi syarat disertakan pada analisis multivariat dengan regresi logistik.

**Hasil:** Sebanyak 184 pasien diikutsertakan dalam penelitian. Didapatkan prevalensi eksaserbasi PPOK sebesar 70,7%. Derajat PPOK, riwayat perokok, frekuensi eksaserbasi dalam satu tahun sebelumnya, pengobatan kortikosteroid sistemik, usia, dan komorbiditas memiliki hubungan bermakna dari analisis bivariat. Faktor risiko independen yang bermakna pada analisis multivariat adalah frekuensi eksaserbasi  $\geq 2$  kali dalam satu tahun sebelumnya (OR 27,39; IK95% 3,30-227,29;  $p=0,002$ ), perokok aktif (OR 5,11; IK95% 1,07-24,35;  $p=0,04$ ), PPOK derajat III dan IV (OR 4,71; IK95% 1,59-13,97;  $p=0,005$ ), dan komorbiditas dengan nilai *Charlson Comorbid Index*  $>2$  (OR 4,09; IK95% 1,37-12,18;  $p=0,01$ ). Pengobatan dengan kortikosteroid sistemik merupakan faktor protektif (OR 0,12; IK95% 0,03-0,54;  $p=0,01$ ).

Korespondensi:  
dr. Yusalena S. Indreswari, Sp.PD  
Email:  
yusalena@gmail.com

Indonesian Journal of  
**CHEST**

Critical and Emergency Medicine

Vol. 1, No. 4  
October-Dec 2014

**Kesimpulan:** Prevalensi eksaserbasi pasien PPOK di RSCM pada 2010- 2012 adalah 70,7%. Faktor risiko eksaserbasi PPOK adalah frekuensi eksaserbasi PPOK dalam satu tahun sebelumnya, merokok aktif, PPOK derajat III dan IV, serta komorbiditas. Kortikosteroid sistemik merupakan faktor proteksi.

**Kata kunci:** Faktor risiko, faktor proteksi, eksaserbasi PPOK.

---

## PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruksi kronik (PPOK) ditandai hambatan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel, bersifat progresif, dan melibatkan respons inflamasi kronis di saluran napas dan paru terhadap partikel atau gas yang berbahaya.<sup>1-3</sup> Penyakit paru obstruktif kronik meningkatkan morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia serta menimbulkan beban sosial dan ekonomi. Prevalensi, morbiditas, dan mortalitas PPOK diproyeksikan meningkat dalam dekade mendatang karena meningkatnya usia harapan hidup dan bertambahnya paparan faktor risiko PPOK, seperti rokok dan pencemaran udara.<sup>1,2</sup>

Di Amerika Serikat PPOK mengenai 5-10% populasi,<sup>4</sup> sedangkan di Indonesia 5,6% pada tahun 2006.<sup>5</sup> Yunus pada 2010 melaporkan bahwa PPOK menduduki peringkat kelima dari jumlah pasien yang berobat di RS Persahabatan.<sup>6</sup> Pada 2004 PPOK merupakan penyebab kematian keempat di dunia dan diperkirakan pada 2020 akan naik ke peringkat ketiga.<sup>7,8</sup> Risiko eksaserbasi pada PPOK derajat sedang adalah 0,7-0,9 kali per orang per tahun, pada PPOK berat 1,1-1,3 kali per orang per tahun, dan pada PPOK sangat berat 1,2-2 kali per orang per tahun.<sup>1</sup> Di RSCM, berdasarkan data rekam medis tahun 2012, insidens eksaserbasi pada pasien PPOK rawat inap maupun rawat jalan adalah 58%. Suissa dkk. pada 2012 melaporkan insidens eksaserbasi PPOK di *Jewish General Hospital*, Montreal, Kanada sebesar 37,8%.<sup>9</sup>

Berbagai penelitian tentang faktor-faktor yang berhubungan dengan eksaserbasi PPOK telah dilakukan di luar negeri. Akan tetapi, hasilnya berbeda-beda baik tentang faktor risiko maupun faktor protektif terhadap eksaserbasi PPOK.<sup>10</sup> Beberapa faktor yang tersering dihubungkan dengan eksaserbasi PPOK antara lain paparan asap rokok, peningkatan usia, beratnya penurunan fungsi paru, frekuensi eksaserbasi sebelumnya, pemakaian kortikosteroid, dan komorbiditas.<sup>1,10,11</sup> Dibandingkan dengan literatur di luar negeri, data mengenai faktor-faktor yang berhubungan dengan eksaserbasi PPOK di Indonesia masih sedikit. Selain itu, terdapat perbedaan karakteristik populasi pasien PPOK di Indonesia dan

di luar negeri. Pasien PPOK di Indonesia biasanya baru datang ke rumah sakit jika kondisinya sudah berat. Perbedaan perilaku tersebut menyebabkan perlunya identifikasi faktor-faktor yang berhubungan dengan eksaserbasi pada pasien PPOK di Indonesia.

---

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan desain potong lintang menggunakan data dari rekam medis. Penelitian dilakukan di Divisi Respirologi dan Perawatan Penyakit Kritis Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSCM dan Unit Rekam Medis RSCM. Penelitian dilakukan dari Juni 2013 sampai dengan Oktober 2013.

Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien PPOK. Populasi terjangkau adalah pasien PPOK yang berobat baik rawat jalan maupun rawat inap di RSCM selama kurun 1 Januari 2010 sampai dengan 31 Desember 2012. Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien dalam populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penerimaan, yakni pasien dengan diagnosis PPOK dalam rekam medis. Kriteria penolakan adalah pasien yang data rekam medisnya tidak lengkap. Sampel penelitian diambil secara konsekutif melalui penelusuran rekam medis.

Data dianalisis menggunakan program SPSS versi 17. Data deskriptif disajikan dalam bentuk jumlah dan persentase. Variabel faktor risiko diuji dengan analisis bivariat menggunakan uji *Chi-Square* atau Fischer. Variabel dengan nilai  $p < 0,25$  pada analisis bivariat akan diikutkan dalam analisis multivariat regresi logistik. Hasil analisis multivariat yang dianggap bermakna adalah variabel dengan nilai  $p < 0,05$ . Hasil akhir regresi logistik disajikan dalam bentuk *odds ratio* (OR) dan IK 95%.

---

## HASIL PENELITIAN

Dalam kurun 1 Januari 2010 sampai dengan 31 Desember 2012, didapatkan 327 pasien PPOK di RSCM, namun terdapat 63 pasien yang tidak ditemukan rekam medisnya dan 80 pasien tanpa data spirometri, sehingga terdapat 184 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Dari 184 pasien, didapatkan 70,7% kasus

PPOK eksaserbasi dan 29,3% kasus PPOK stabil. Dalam kurun waktu tersebut didapatkan 9,2% kasus meninggal.

**Tabel 1. Karakteristik Demografis dan Klinis Pasien PPOK (n=184)**

| Karakteristik                               |              |
|---|--------------|
| Jenis kelamin, n (%)                        |              |
| Laki-laki                                   | 161 (87,5)   |
| Perempuan                                   | 23 (12,5)    |
| Usia (tahun), median (min-maks)             | 64 (41-95)   |
| Usia, n (%)                                 |              |
| ≥60 tahun                                   | 122 (66,3)   |
| <60 tahun                                   | 62 (33,7)    |
| Keluaran, n (%)                             |              |
| Eksaserbasi                                 | 130 (70,7)   |
| Stabil                                      | 54 (29,3)    |
| Meninggal                                   | 17 (9,2)     |
| Hidup                                       | 167 (90,8)   |
| Frekuensi eksaserbasi, n (%)                |              |
| ≥2 kali/tahun                               | 47 (25,5)    |
| <2 kali/tahun                               | 137 (74,5)   |
| Riwayat merokok, n (%)                      |              |
| Perokok aktif                               | 30 (16,3)    |
| Bukan perokok aktif                         | 154 (83,7)   |
| Komorbidity, n (%)                          |              |
| Hipertensi                                  | 85 (46,19)   |
| Coronary artery diseases (CAD)              | 61 (33,15)   |
| Chronic heart failure (CHF)                 | 51 (27,71)   |
| Diabetes melitus (DM)                       | 30 (16,3)    |
| Cor pulmonale                               | 30 (16,3)    |
| Dislipidemia                                | 20 (10,87)   |
| Penyakit ginjal kronik                      | 11 (5,87)    |
| Komorbid, n (%)                             |              |
| ≥2 komorbid                                 | 89 (48,4)    |
| <2 komorbid                                 | 95 (51,6)    |
| Charlson Comorbid Index (CCI), n(%)         |              |
| CCI >2                                      | 152 (82,6)   |
| CCI ≤2                                      | 32 (17,4)    |
| IMT (kg/m <sup>2</sup> ), median (min-maks) | 20 (12,4-33) |
| Kelompok IMT, n (%)                         |              |
| <18,5                                       | 51 (27,7)    |
| 18,5-22,9                                   | 95 (51,6)    |
| >23   | 38 (20,7)    |
| Riwayat kortikosteroid, n (%)               |              |
| Dengan kortikosteroid sistemik              | 145 (78,8)   |
| Tanpa kortikosteroid sistemik               | 39 (21,2)    |
| Derajat PPOK, n (%)                         |              |
| Derajat I                                   | 23 (12,5)    |
| Derajat II                                  | 95 (51,6)    |
| Derajat III                                 | 50 (27,2)    |
| Derajat IV                                  | 16 (8,7)     |
| Jaminan kesehatan, n (%)                    |              |
| Askes                                       | 63 (34,23)   |
| Surat Keterangan Tidak Mampu                | 20 (10,87)   |
| Gakin                                       | 25 (13,59)   |
| Kartu Jakarta sehat                         | 4 (2,17)     |
| Jamkesmas                                   | 4 (2,17)     |
| Jamkesda                                    | 4 (2,17)     |
| Asuransi lain                               | 2 (1,09)     |
| Tidak ada asuransi                          | 62 (33,69)   |

Pada penelitian ini terdapat enam variabel yang diuji untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan eksaserbasi PPOK. Tabel 2 memperlihatkan proporsi pasien pada masing-masing

kelompok variabel bebas. Dari analisis bivariat, variabel

yang ditemukan berhubungan dengan eksaserbasi PPOK

adalah kelompok derajat PPOK, frekuensi eksaserbasi pada tahun sebelumnya, pengobatan kortikosteroid, komorbiditas, usia, dan riwayat merokok. Variabel dengan nilai  $p < 0,25$  pada analisis bivariat diikutsertakan

dalam analisis multivariat. Variabel tersebut adalah derajat PPOK, frekuensi eksaserbasi dalam tahun sebelumnya, riwayat kortikosteroid, komorbiditas, usia,

dan riwayat merokok.

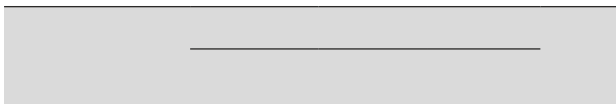
Hasil analisis multivariat dapat dilihat pada Tabel 3. Frekuensi eksaserbasi  $\geq 2$  kali pada tahun sebelumnya, perokok aktif, PPOK derajat III dan IV, serta komorbid dengan CCI  $>2$  merupakan variabel-variabel yang secara bermakna merupakan faktor risiko independen eksaserbasi PPOK. Sebaliknya, pemakaian kortikosteroid sistemik merupakan faktor proteksi terhadap kejadian eksaserbasi PPOK.

**Tabel 2. Hasil Analisis Bivariat Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Eksaserbasi PPOK**

| Variabel                       | Frekuensi            |                 | Total<br>n(%) | p      |
|--------------------------------|----------------------|-----------------|---------------|--------|
|                                | Eksaserbasi<br>n (%) | Stabil<br>n (%) |               |        |
| Derajat PPOK                   |                      |                 |               | <0,001 |
| Derajat I dan II               | 69 (37,5)            | 49 (26,6)       | 118 (64,1)    |        |
| Derajat III dan IV             | 61 (33,2)            | 5 (2,7)         | 66 (35,9)     |        |
| Frekuensi eksaserbasi          |                      |                 |               | <0,001 |
| ≥ 2                            | 46 (25)              | 1 (0,5)         | 47 (25,5)     |        |
| < 2                            | 84 (45,7)            | 53 (28,8)       | 137 (74,5)    |        |
| Riwayat kortikosteroid         |                      |                 |               | <0,001 |
| Dengan kortikosteroid Sistemik | 93 (50,5)            | 52 (28,3)       | 145 (78,8)    |        |
| Tanpa kortikosteroid Sistemik  | 37 (20,1)            | 2 (1,1)         | 39 (21,2)     |        |
| Komorbidity                    |                      |                 |               | 0,005  |
| CCI > 2                        | 114 (62)             | 38 (20,7)       | 152 (82,6)    |        |
| CCI ≤ 2                        | 16 (8,7)             | 16 (8,7)        | 32 (17,4)     |        |
| Usia                           |                      |                 |               | 0,10   |
| >60 tahun                      | 91 (49,5)            | 31 (16,8)       | 122 (66,3)    |        |
| <60 tahun                      | 39 (21,2)            | 23 (12,5)       | 62 (33,7)     |        |
| Riwayat merokok                |                      |                 |               | 0,003  |
| Perokok aktif                  | 28 (15,2)            | 2 (1,1)         | 30 (16,3)     |        |
| Bukan perokok aktif            | 102 (55,4)           | 52 (28,3)       | 154 (83,7)    |        |

**Tabel 3. Hasil Analisis Multivariat Faktor Risiko Independen Eksaserbasi PPOK**

| Variabel                       | p     | OR    | IK 95%      |
|--------------------------------|-------|-------|-------------|
| Frekuensi eksaserbasi $\geq 2$ | 0,002 | 27,39 | 3,30-227,29 |
| Perokok aktif                  | 0,041 | 5,11  | 1,07-24,35  |
| PPOK derajat III dan IV        | 0,005 | 4,87  | 1,68-14,15  |
| CCI >2                         | 0,011 | 4,09  | 1,37-12,18  |
| Kortikosteroid sistemik        | 0,006 | 0,12  | 0,03-0,54   |
| Usia $\geq 60$ tahun           | 0,928 | 0,963 | 0,42-2,19   |



-

-



|

## DISKUSI

Pada studi ini dilakukan identifikasi terhadap enam faktor yang dianggap berhubungan dengan eksaserbasi PPOK berdasarkan penelitian sebelumnya, yaitu derajat PPOK, frekuensi eksaserbasi sebelumnya, riwayat kortikosteroid, komorbiditas, usia, dan riwayat merokok. Derajat PPOK, frekuensi eksaserbasi, riwayat kortikosteroid, komorbid, dan riwayat merokok berhubungan secara bermakna dengan eksaserbasi PPOK pada analisis bivariat (Tabel 2). Dari analisis multivariat, faktor-faktor selain usia diketahui berhubungan secara independen dengan eksaserbasi PPOK. Frekuensi eksaserbasi  $\geq 2$  kali pada tahun sebelumnya, perokok aktif, PPOK derajat III dan IV, dan komorbiditas dengan CCI  $>2$  merupakan faktor risiko eksaserbasi PPOK, sedangkan pemakaian kortikosteroid sistemik merupakan faktor protektif.

### **Frekuensi Eksaserbasi PPOK dalam Setahun**

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa frekuensi eksaserbasi dua kali atau lebih dalam satu tahun sebelumnya merupakan faktor risiko independen yang paling kuat (OR 27,39; IK95% 3,30-227,29;  $p=0,002$ ). Penelitian Chao<sup>12</sup> tahun 2003 di Singapura mendapatkan bahwa 67,2% pasien mengalami sedikitnya satu kali serangan eksaserbasi dan 45,7% mengalami sedikitnya dua serangan eksaserbasi. Penelitian Soler dkk.<sup>13</sup> di Spanyol tahun 2005 mendapatkan kelompok pasien tanpa eksaserbasi sebanyak 163 (53,6%), pasien dengan satu atau dua kali eksaserbasi sebanyak 105 (34,5%), dan pasien dengan 3 kali atau lebih eksaserbasi sebanyak 36 (11,8%). Pasien dengan frekuensi serangan eksaserbasi lebih dari tiga kali setahun mempunyai angka kesakitan dan risiko kematian 4,3 kali lebih tinggi ( $p=0,001$ ; IK95% 2,62-7,02).

### **Riwayat Merokok**

Merokok aktif merupakan faktor risiko independen terhadap kejadian eksaserbasi PPOK (OR 5,11; IK95% 1,07-24,35;  $p=0,04$ ). Bukti kuat bahwa merokok merupakan penyebab PPOK telah berkembang sejak empat puluh tahun silam. Pada tahun 1984 di Amerika Serikat dilaporkan bahwa 80-90% PPOK diakibatkan merokok. Data saat ini pun mendapatkan bahwa kematian PPOK akibat merokok sebesar 54% untuk laki-laki berusia 30-60 tahun, 52% untuk laki-laki berusia 70 tahun atau lebih, 24% untuk

wanita berusia 30-60 tahun, dan 19% untuk wanita berusia 70 tahun atau lebih.<sup>4</sup>

Garcia dkk.<sup>14</sup> pada tahun 2003 di Barcelona mendapatkan bahwa riwayat merokok aktif merupakan faktor risiko independen eksaserbasi PPOK ( $p=0,002$ ). Merokok merupakan faktor risiko utama penurunan fungsi paru progresif (FEV<sub>1</sub>). Berhenti merokok pada pasien dengan PPOK derajat ringan akan memperbaiki fungsi paru dan memperlambat penurunan FEV<sub>1</sub>.<sup>15</sup> Simon<sup>16</sup> melaporkan bahwa perokok aktif merupakan faktor risiko eksaserbasi berat ( $p<0,01$ ), lamanya proses penyembuhan ( $p<0,05$ ), serta lamanya masa rawat di rumah sakit ( $p<0,001$ ).

### **Derajat PPOK**

Analisis multivariat menunjukkan bahwa PPOK derajat III dan IV secara bermakna merupakan faktor risiko independen eksaserbasi PPOK (OR 4,71; IK95% 1,59-13,97;  $p=0,005$ ). Hasil penelitian serupa ditunjukkan dalam penelitian Garcia-Aymerich dkk., Gudmundsson dkk., Cao dkk., dan Miravitlles dkk.<sup>10,12</sup> Beratnya derajat PPOK merefleksikan beratnya derajat eksaserbasi.<sup>17</sup>

### **Komorbiditas**

Komorbiditas dengan CCI  $>2$  secara bermakna merupakan faktor risiko independen eksaserbasi PPOK (OR 4,09; IK95% 1,37-12,18,  $p=0,01$ ). Soler dkk.<sup>13</sup> dan Marti dkk.<sup>18</sup> melaporkan bahwa CCI  $\geq 2$  secara bermakna merupakan faktor risiko terjadinya kematian pada pasien PPOK, masing-masing dengan HR 2,2 (IK95% 1,41-3,34;  $p=0,002$ ) dan HR 6,64 (IK95% 3,04-14,48;  $p<0,001$ ).

Komorbid terbanyak pada penelitian ini adalah hipertensi (46,19%), diikuti CAD (33,15%), CHF (27,71%), DM (16,3%), dan *cor pulmonale* (16,3%). Komorbid pada PPOK berhubungan dengan peningkatan eksaserbasi, morbiditas, dan mortalitas PPOK.<sup>19</sup> Dalam penelitian observasional longitudinal multisenter yang dilakukan Pedro,<sup>20</sup> didapatkan 63% kasus hipertensi, 35,8% kasus DM, 32,8% kasus CHF, dan 20,8% kasus penyakit jantung iskemik. Sebanyak 4,5% pasien meninggal dalam tiga bulan. Dari analisis didapatkan bahwa komorbiditas merupakan prediktor mortalitas independen dengan OR 1,23 (IK95% 1,07-1,4,  $p<0,003$ ).

Secara anatomis dan fungsional terdapat hubungan antara paru dan jantung sehingga disfungsi di salah satu organ akan berdampak pada organ

yang lain. Interaksi ini penting pada PPOK dan dapat diringkas dalam dua jenis asosiasi.

Pertama, asosiasi patologi oleh pajanan risiko yang sama, seperti asap rokok, usia tua, dan gaya hidup

*sedentary*. Secara klinis, terdapat hubungan yang kuat antara gangguan fungsi paru ( $FEV_1$ ) dengan angka kesakitan dan kematian kardiovaskular. Pasien dengan PPOK berat dan sangat berat mempunyai risiko dua kali

lebih tinggi untuk terkena penyakit kardiovaskular dan

1,6 kali untuk hipertensi. Inflamasi sistemik pada PPOK

mempengaruhi patogenesis penyakit jantung iskemik dan aterosklerosis. Plak aterosklerotik memperlihatkan

inflamasi derajat rendah dengan peningkatan jumlah makrofag, IFN- $\gamma$ , dan limfosit Th-1, seperti yang terjadi dalam kapiler paru pada pasien PPOK.<sup>21,22</sup>

Kedua, disfungsi jantung yang disebabkan penyakit paru primer, seperti hipertensi pulmonal sekunder dan disfungsi ventrikel akibat peningkatan beban mekanik intratorakal. Peradangan paru menyebabkan penyakit jantung dengan dua mekanisme: pertama, radang paru mengganggu kestabilan saraf otonom dan menjadi predisposisi aritmia, dan kedua, produksi sitokin inflamasi di paru seperti IL-6 dapat memicu hiperkoagulasi dan trombosis. Selain itu, hipertensi pulmonal dapat terjadi

pada PPOK akibat hilangnya *alveolar capillary bed* atau hipoksia alveolar kronik dengan vasokonstriksi sekunder. *Cor pulmonale* mempunyai karakteristik hipertrofi, dilatasi, dan akhirnya gagal jantung kanan sebagai akibat hipertensi pulmonal.<sup>23</sup>

Penelitian Baker<sup>40</sup> menunjukkan peningkatan prevalensi DM pada pasien PPOK, bahkan pada PPOK ringan. Sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada PPOK menyebabkan resistansi insulin dengan blok

sinyal melalui reseptor insulin. Peningkatan glukosa darah sebagai respons patofisiologis pada kondisi sakit

berat dilatarbelakangi peningkatan akut pemecahan glikogen hati dan resistansi insulin perifer yang dipicu peningkatan hormon dan sitokin proinflamasi.

### **Riwayat Kortikosteroid**

Berbeda dari variabel lain, kortikosteroid sistemik justru merupakan faktor protektif independen

terhadap kejadian eksaserbasi (OR 0,12; IK95% 0,03-0,54;  $p=0,006$ ). Efek antiinflamasi kortikosteroid

menurunkan mediator inflamasi sehingga mencegah eksaserbasi akut. Beberapa penelitian mendapatkan perbaikan fungsi paru dan respons terhadap terapi yang signifikan pada pasien-pasien PPOK eksaserbasi

yang mendapat injeksi metilprednisolon intravena dibandingkan plasebo. Walau demikian, manfaat penggunaan jangka lama dan pemberiannya pada kondisi PPOK stabil belum didukung banyak penelitian. Penelitian TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*) justru mendapatkan peningkatan insidens pneumonia pada pasien-pasien yang mendapat terapi kortikosteroid baik inhalasi maupun sistemik dibandingkan plasebo (19,6% dan 18,3% dibandingkan 12,3%;  $p=0,001$ ).<sup>25</sup>

### **Usia**

Pada penelitian ini didapatkan 66,3% pasien dengan usia lebih dari atau sama dengan 60 tahun. Analisis bivariat tidak menemukan hubungan bermakna antara kelompok usia dengan eksaserbasi PPOK ( $p=0,10$ ). Sementara itu, Soler dkk.<sup>13</sup> melaporkan bahwa usia lebih dari 65 tahun merupakan faktor risiko independen eksaserbasi PPOK dan prognosis buruk. Suissa dkk.<sup>9</sup> mendapatkan penurunan angka eksaserbasi sebesar 10% setiap peningkatan dekade usia, namun peningkatan angka kematian sebesar 66% setiap peningkatan dekade usia.

### **Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian**

Sepanjang pengetahuan penulis, belum ada penelitian lain yang menilai faktor-faktor yang mempengaruhi eksaserbasi PPOK pada populasi rumah sakit di Indonesia. Penelitian faktor risiko PPOK di Indonesia yang telah dilakukan adalah pada populasi khusus pasien-pasien PPOK yang melaksanakan ibadah haji. Keterbatasan penelitian ini adalah desain kohort retrospektif yang menyebabkan dieksklusinya sejumlah pasien karena rekam medis yang tidak lengkap.

### **Generalisasi Hasil Penelitian**

Sesuai dengan prinsip representasi sampel terhadap populasi dan teknik pengambilan sampel, penilaian generalisasi dilakukan terhadap validitas interna serta validitas eksterna I dan II. Penilaian terhadap validitas interna dilakukan dengan memperhatikan apakah subjek yang pada akhirnya diikutsertakan dalam penelitian (*actual study subjects*) sama atau dapat dianggap sama dengan subjek yang memenuhi kriteria pemilihan subjek (*intended sample*). Pada penelitian ini seluruh subjek yang memenuhi kriteria pemilihan dapat digunakan sebagai sampel penelitian dan dapat dianalisis pada

akhir penelitian (tidak ada subjek *drop out*). Dengan demikian validitas interna dari penelitian ini dapat dikatakan baik.

Untuk validitas eksterna I, penilaian dilakukan dengan melihat apakah subjek yang direkrut berdasarkan kriteria pemilihan (*intended sample*) mewakili populasi terjangkau (*accessible population*). Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien PPOK yang berobat di RSCM dalam kurun Januari 2010-Desember 2012. Teknik perekrutan subjek dilakukan dengan *consecutive sampling*. Teknik ini merupakan jenis *non-probability sampling* yang paling baik untuk merepresentasikan populasi terjangkau. Berdasarkan hal tersebut, maka validitas eksterna I dari penelitian ini dianggap cukup baik.

Untuk validitas eksterna II, penilaian dilakukan secara *common sense* untuk melihat apakah populasi terjangkau merupakan representasi dari populasi target (seluruh pasien PPOK). Dengan mempertimbangkan bahwa pasien PPOK yang dirawat di RSCM yang memiliki karakteristik serupa dengan pasien di pusat pelayanan kesehatan lain, peneliti menyatakan bahwa validitas eksterna II dari penelitian ini cukup baik. Dengan demikian, hasil penelitian ini dapat mewakili pasien-pasien PPOK yang dirawat di rumah sakit di Indonesia.

---

### KESIMPULAN

---

Prevalensi eksaserbasi pasien PPOK di RSCM pada tahun 2010 sampai dengan 2012 adalah 70,7%. Frekuensi eksaserbasi PPOK 2 kali atau lebih dalam satu tahun sebelumnya, perokok aktif, PPOK derajat III dan IV, serta komorbiditas dengan CCI lebih dari dua merupakan faktor risiko eksaserbasi PPOK, sedangkan kortikosteroid sistemik merupakan faktor protektif terhadap eksaserbasi PPOK.

---

### DAFTAR PUSTAKA

---

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2013.
2. Antariksa B, Djajalaksana S, Pradjanaparamita, Riyadi J, Yunus F, Suradi, et al. Diagnosis dan penatalaksanaan penyakit paru obstruktif kronik. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2011.
3. Rani A, Soegondo S. Panduan pelayanan medis departemen penyakit dalam: penyakit paru obstruksi kronik. Jakarta: RSCM; 2007. p.125-33.
4. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care*

5. *Med* 2010; 182:693-718.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2010.
6. Arliny Y. Kadar fibrinogen dan faktor-faktor risiko sindrom metabolik pada pasien penyakit paru obstruktif kronik stabil. Jakarta: Universitas Indonesia; 2010.
7. Longo DL. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18<sup>th</sup> ed. United State: McGraw-Hill; 2012.
8. Rennard SI. Chronic obstructive pulmonary disease: definition, clinical manifestation, diagnosis, and staging [cited 2011]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
9. Suissa S, Dell AS, Erns P. Long term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; 67(11):957-63.
10. Bahador K, Fitzgerald JM. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2(3):241-51.
11. Camilo C, Roa Jr. AECOPD: What are the causes and risk factors for frequent exacerbations? In: *Medicine U Co*. 2010.
12. Zhen YC. Factors associated with recurrent hospitalizations and quality of life in acute exacerbation of COPD. National University Of Singapore. 2003.
13. Soler JJ, Garcia MA, Sanchez PR, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925-31.
14. Garcia J, Ferrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *BMJ* 2003; 58:100-5.
15. Hunter MH, King DE. COPD: management of acute exacerbations and chronic stable disease. *Am Fam Physician* 2001; 64(4):603-13.
16. Bourne SC. The effect of smoking, and mechanisms of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). University of Southampton. 2008.
17. O'Donnell DE, Parker CM. Pathophysiology COPD exacerbations. *Thorax* 2006; 61(4):354-61.
18. Marti S, Munoz X, Rios J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 2006; 27:689-96.



