

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah keadaan penyakit yang dapat dicegah dan diobati yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara yang tidak dapat sepenuhnya pulih. Keterbatasan aliran udara biasanya bersifat progresif dan berhubungan dengan respons inflamasi paru yang abnormal terhadap partikel atau gas berbahaya, terutama yang disebabkan oleh merokok. Meskipun PPOK mempengaruhi paru, PPOK juga menghasilkan konsekuensi sistemik yang signifikan (ATS, 2004).

Menurut World Health Statistics, PPOK menjadi penyebab ketiga kematian di dunia pada tahun 2019 (WHO, 2020). World Health Organization (WHO) juga menyebutkan pada tahun 2014, penyakit pernapasan kronis, salah satunya adalah PPOK, menyumbang 5% dari total kematian akibat penyakit tidak menular di Indonesia (WHO, 2014). Berdasarkan data yang diperoleh dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) (Kemenkes-RI, 2013), PPOK memiliki prevalensi 3,7% (pada kelompok umur ≥ 30 tahun) per satu juta penduduk di Indonesia. Angka kejadian penyakit ini meningkat dengan bertambahnya usia dan lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan.

Distribusi penyebab kematian pada penderita PPOK berbeda-beda sesuai dengan tingkat keparahan penyakit. Pada PPOK, kanker paru, penyakit kardiovaskuler, dan penyakit pernapasan adalah penyebab kematian yang paling umum dibanding komorbid lainnya (Anthonisen et al.,

2005; Burge et al., 2000; McGarvey et al., 2007). Pada penelitian ini variable bebas yang digunakan untuk melihat faktor risiko kematian pada pasien PPOK adalah usia, kelamin, penyakit komorbid, dan *Modified Sequential Organ Failure Assessment* (MSOFA) score pasien.

Melalui pemaparan di atas serta hasil studi yang didapatkan, dapat diketahui bahwa PPOK merupakan penyakit yang masih banyak terjadi serta angka terjadinya kematian pun tidak sedikit. Penelitian mengenai faktor risiko kematian pasien PPOK belum banyak diteliti di Surabaya, khususnya di RSUD Dr. Soetomo. Sehingga penelitian ini dilakukan guna fungsinya dapat sebagai prevalensi, penanganan, serta penelitian selanjutnya.

1.2 Rumusan Masalah

Apa saja faktor risiko kematian pasien PPOK di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2019?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui faktor risiko kematian pasien PPOK di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2019.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui usia paling dominan pada kematian pasien PPOK di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2019.
2. Mengetahui perbandingan jenis kelamin pada kematian pasien PPOK di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2019.
3. Mengetahui jenis komorbid paling dominan pada kematian pasien PPOK di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2019.
4. Mengetahui *Modified Sequential Organ Failure Assessment* (MSOFA) *score* pada pasien PPOK yang meninggal di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2019.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberi informasi mengenai faktor risiko kematian pasien PPOK di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2019. Sehingga nantinya penelitian ini dapat digunakan sebagai awal penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

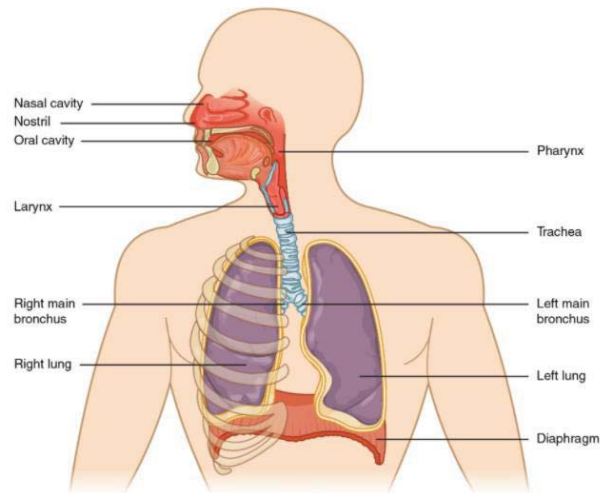
Memberi informasi mengenai faktor risiko kematian pasien PPOK di RSUD Dr. Soetomo periode 2019. Sehingga dapat digunakan oleh klinisi sebagai bahan evaluasi terapi agar meminimalisasi angka kematian pada pasien PPOK.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Dasar Paru

Sistem respirasi dipisah menjadi dua bagian yaitu *upper respiratory tract* dan *lower respiratory tract*. Pada *upper respiratory tract* terdiri dari hidung, dengan *nasal cavity*, sinus bagian frontal, sinus maksilari, laring, dan trakea. *Lower respiratory tract* terdiri dari bronkus, paru, dan alveolus (Mihaela, 2013).



Gambar 2.1 Struktur Anatomi Sistem Pernapasan Manusia

(Biga et al., 2021)

Paru terdiri dari sepasang organ yang berbentuk kerucut dengan tekstur seperti *sponge*, dan berupa jaringan berwarna merah muda keabu-abuan. Paru mengisi hampir seluruh rongga dada atau toraks. Kedua paru tersebut dipisahkan oleh mediastinum dari bagian lain yaitu jantung dan pembuluh darah besar, trakea, esofagus, timus, dan limpa node. Paru kanan terdiri dari tiga bagian yang disebut lobus. Sedangkan paru kiri terdiri hanya dua lobus. Ketika bernapas, udara akan masuk melewati hidung atau mulut, menuju

ke tenggorokan melalui laring dan trakea, lalu akan menuju ke paru melewati pipa yang disebut bronkus. Batang bronkus akan bercabang menuju paru kanan dan paru kiri. Di dalam paru, masing-masing bronkus tersebut akan terbagi menjadi bronkus yang lebih kecil yang disebut bronkiolus. Sistem tersebut akan berakhir pada alveolus, yaitu kantong-kantong kecil yang tipis. Pada bagian ini akan terjadi difusi atau pertukaran udara. Pada proses difusi, oksigen akan melewati alveolus dan masuk ke dalam darah sedangkan karbondioksida akan keluar dari pembuluh darah menuju alveolus (Mihaela, 2013).

Arteri pulmonalis adalah arteri yang muncul dari batang paru dan membawa darah arteri terdeoksigenasi ke alveoli. Arteri pulmonalis bercabang beberapa kali saat mengikuti bronkus, dan diameter masing-masing cabang semakin kecil. Satu arteriol dan suplai venula yang menyertainya dan tiriskan satu lobulus paru. Saat berada di dekat alveoli, arteri pulmonalis menjadi jaringan kapiler paru. Jaringan kapiler paru terdiri dari pembuluh darah kecil dengan dinding sangat tipis yang tidak memiliki serat otot polos. Cabang kapiler dan mengikuti bronkiolus dan struktur alveoli. Pada titik inilah dinding kapiler bertemu dengan dinding alveolar, menciptakan membran pernapasan. Setelah darah teroksigenasi, darah mengalir dari alveoli melalui beberapa vena pulmonalis, yang keluar dari paru melalui hilus (Biga et al., 2021).

Pelebaran dan penyempitan jalan napas dicapai melalui kontrol saraf oleh sistem saraf parasimpatis dan simpatik. Sistem parasimpatis menyebabkan bronkokonstriksi, sedangkan sistem saraf simpatik

merangsang bronkodilatasi. Refleks seperti batuk, dan kemampuan paru untuk mengatur kadar oksigen dan karbon dioksida, juga dihasilkan dari kendali sistem saraf otonom ini. Serabut saraf sensorik muncul dari saraf vagus, dan dari ganglia toraks kedua hingga kelima. Pleksus pulmonalis adalah daerah di akar paru yang dibentuk oleh pintu masuk saraf di hilus. Saraf kemudian mengikuti bronkus di paru dan bercabang untuk menginervasi serat otot, kelenjar, dan pembuluh darah (Biga et al., 2021).

2.2 Fisiologi Paru

Paru adalah organ dasar dari sistem pernapasan, yang fungsi utamanya adalah memfasilitasi pertukaran gas dari lingkungan ke aliran darah. Oksigen diangkut melalui alveoli ke jaringan kapiler, di mana ia dapat memasuki sistem arteri, akhirnya ke jaringan perfusi. Sistem pernapasan terutama terdiri dari hidung, orofaring, laring, trakea, bronkus, bronkiolus, dan paru. Paru selanjutnya membelah menjadi lobus individu, yang akhirnya terbagi menjadi lebih dari 300 juta alveoli. Alveoli adalah lokasi utama pertukaran gas. Diafragma adalah otot pernapasan primer dan menerima persarafan oleh akar saraf C3, C4, dan C5 melalui saraf frenikus. Interkostalis eksternal adalah otot inspirasi yang digunakan terutama selama latihan dan gangguan pernapasan (Haddad dan Sharma, 2021).

Untuk melaksanakan fungsi tersebut, pernapasan dapat dibagi menjadi empat mekanisme dasar, yaitu:

- 1) Ventilasi paru : Ventilasi adalah sirkulasi keluar masuknya udara atmosfer dan alveoli. Proses ini berlangsung di sistem pernapasan.

- 2) Difusi : Difusi adalah pertukaran dari oksigen dan karbon dioksida antara alveoli dan darah. Proses ini terjadi di sistem pernapasan.
- 3) Transpor gas : Transpor gas adalah pengangkutan oksigen dan karbondioksida dalam darah dan cairan tubuh ke dan dari sel. Proses ini terjadi di sistem sirkulasi.
- 4) Pengaturan ventilasi : Volume paru dan kapasitas fungsi paru merupakan gambaran fungsi ventilasi sistem pernapasan. Dengan mengetahui besarnya volume dan kapasitas fungsi paru dapat diketahui besarnya kapasitas ventilasi maupun ada atau tidaknya kelainan fungsi ventilasi paru (Hall dan Guyton, 2014).

2.3 PPOK

2.3.1 Definisi PPOK

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) atau *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD) merupakan suatu kondisi yang serius dan berkembang secara progresif. PPOK merupakan salah satu penyebab kematian utama pada pasien geriatrik. Kondisi ini ditandai dengan adanya obstruksi aliran udara kronik di paru. Obstruksi aliran udara kronik pada PPOK disebabkan oleh gabungan dari kerusakan saluran napas (bronkitis kronis) dan kerusakan parenkim paru (emphysema). Inflamasi kronik akan menyebabkan perubahan struktural, penyempitan saluran napas dan kerusakan parenkim paru (Mosenifar, 2020).

2.3.2 Etiologi PPOK

Etiologi pasien PPOK menurut Rab T (2010) dalam buku ilmu penyakit paru diantaranya adalah:

1. Kebiasaan merokok, pada perokok berat kemungkinan untuk mendapatkan PPOK menjadi lebih tinggi. Merokok merupakan penyebab PPOK terbanyak (95% kasus) di negara berkembang. Perokok aktif dapat mengalami hipersekresi mukus dan obstruksi jalan napas. Perokok pasif juga menyumbang terhadap simptom saluran napas dan PPOK dengan peningkatan kerusakan paru akibat menghisap partikel dan gas berbahaya.
2. Bertambahnya usia. Selama proses penuaan ini terjadi penurunan elastisitas alveoli, penebalan kelenjar bronkial dan penurunan kapasitas paru. Salah satu pembagian kelompok umur atau kategori umur dikeluarkan oleh Departemen Kesehatan RI (2009) dalam situs resminya yaitu sebagai berikut:
 - a. Masa dewasa Awal 26 – 35 tahun.
 - b. Masa dewasa Akhir 36 – 45 tahun.
 - c. Masa Lansia Awal 46 – 55 tahun.
 - d. Masa Lansia Akhir 56 – 65 tahun.
 - e. Masa Manula >66 tahun.
3. Polusi udara/lingkungan. Pasien dengan penurunan fungsi paru akan semakin memburuk dengan adanya polusi udara. Polusi ini bisa berasal dari luar rumah seperti asap pabrik, asap kendaraan bermotor, dll.

4. Pasien yang tinggal dikota kemungkinan untuk terkena PPOK lebih tinggi dari pada pasien yang tinggal di desa, sebab didesa kondisi lingkungan lebih terjaga dari pada di kota.
5. Pekerjaan, pekerja tambang yang bekerja di lingkungan berdebu akan lebih mudah terkena PPOK, hal tersebut akan memperburuk gejala PPOK.
6. Jenis kelamin, dimana pasien pria lebih banyak dari pada wanita. Di Indonesia, perokok pria sebanyak 54,5% dan hanya 1,2% wanita yang merokok (Kemenkes RI, 2008). Kualitas hidup terkait kesehatan berdasarkan perbedaan gender menunjukkan bahwa pasien PPOK pria memiliki kualitas hidup yang lebih buruk dari pada Wanita, terutama dalam mengelola dampak PPOK dan kemampuan melakukan aktivitas pada pria cenderung lebih buruk dari pada wanita.
7. Infeksi saluran napas berulang: infeksi saluran napas akut adalah infeksi akut yang melibatkan organ saluran pernapasan, hidung, sinus, faring, atau laring. Penyakit ini sering terjadi pada masa anak-anak dan dapat memberi kecacatan pada masa remaja.
8. Alergi maupun hipersensitif pada bronkus.
9. Faktor genetik, seperti defisiensi antitripsin-alfa yang merupakan protease serin inhibitor tetapi jarang terdapat di Indonesia.

2.3.3 Epidemiologi

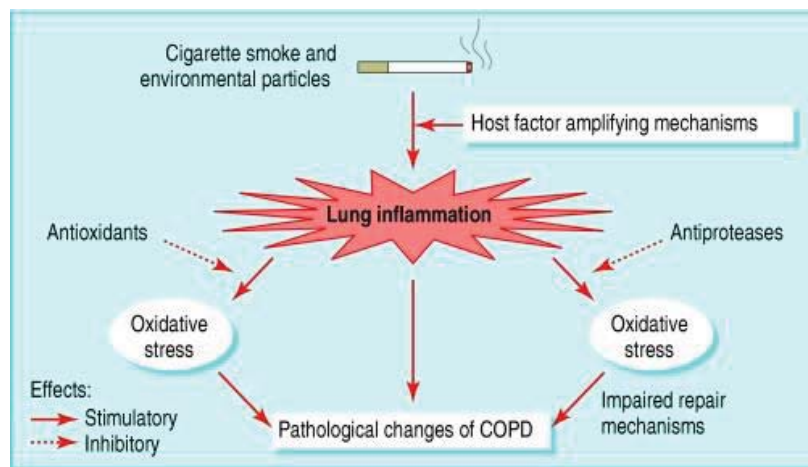
PPOK salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia dan menjadi sepuluh penyakit penyebab utama kematian di negara maju dan negara berkembang. Estimasi dengan permodelan di 12 negara Asia Tenggara diperkirakan prevalensi PPOK sebesar 6,3% dengan prevalensi terbesar ada di negara Vietnam (6,7%) dan Republik Rakyat Cina (RRC) (6,5%) (Oemiati, 2013). Tingkat keparahan atau *case Fatality Rate (CFR)* dari PPOK di Indonesia mengalami penurunan dari 5,1% pada tahun 2009 menjadi 4,88% pada tahun 2010 (Kemenkes RI, 2012). Menurut Riskesdas 2013 prevalensi PPOK di Indonesia adalah sebesar 3,7%. Angka kejadian penyakit ini meningkat dengan bertambahnya usia dan lebih tinggi pada laki-laki (4,2%) dibanding perempuan (3,3%) (Kemenkes RI, 2013).

2.3.4 Patogenesis dan Patofisiologi

Patogenesis terjadinya PPOK ada beberapa mekanisme utama, yaitu adanya proses inflamasi kronik pada saluran napas, stress oksidatif, gangguan keseimbangan antara proteolitik dan anti proteolitik (Yudhawati dan Prasetyo, 2018)

Peradangan hadir di paru, terutama saluran udara kecil, dari semua orang yang merokok. Respon protektif normal terhadap racun yang dihirup ini diperkuat pada PPOK, yang menyebabkan kerusakan jaringan, gangguan mekanisme pertahanan yang membatasi kerusakan tersebut, dan gangguan pada mekanisme perbaikan. Secara umum, perubahan inflamasi dan struktural pada

saluran udara meningkat seiring dengan keparahan penyakit dan bertahan bahkan setelah berhenti merokok. Selain peradangan, dua proses lain terlibat dalam patogenesis PPOK yaitu ketidakseimbangan antara protease dan antiprotease dan ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan (stres oksidatif) di paru-paru (MacNee, 2006).



Gambar 2.2 Patogenesis PPOK

(MacNee, 2006)

Mekanisme patogenik di atas menghasilkan perubahan patologis yang ditemukan pada PPOK. Hal ini pada gilirannya menyebabkan kelainan fisiologis yaitu hipersekresi mukus dan disfungsi siliaris, obstruksi aliran udara dan hiperinflasi, kelainan pertukaran gas, hipertensi paru, dan efek sistemik.

1. Hipersekresi mukus dan disfungsi siliaris

Hipersekresi mukosa menyebabkan batuk produktif kronis. Ini merupakan karakteristik bronkitis kronis tetapi tidak selalu terkait dengan obstruksi aliran udara, dan tidak semua

pasien PPOK memiliki gejala hipersekresi mukosa. Hipersekresi disebabkan oleh metaplasia skuamosa, peningkatan jumlah sel goblet, dan peningkatan ukuran kelenjar submukosa bronkus sebagai respons terhadap iritasi kronis oleh partikel dan gas berbahaya. Disfungsi silia disebabkan oleh metaplasia skuamosa dari sel epitel dan mengakibatkan eskalator mukosiliar yang abnormal dan kesulitan untuk meludah.

2. Obstruksi aliran udara dan hiperinflasi

Situs utama obstruksi aliran udara terjadi di saluran udara konduksi kecil yang berdiameter <2 mm. Ini karena peradangan dan penyempitan (airway remodelling) dan eksudat inflamasi di saluran udara kecil. Faktor lain yang berkontribusi terhadap obstruksi aliran udara termasuk hilangnya elastisitas paru (karena kerusakan dinding alveolar) dan kerusakan pendukung alveolar (dari perlekatan alveolar). Obstruksi jalan napas secara progresif memerangkap udara selama ekspirasi, mengakibatkan hiperinflasi saat istirahat dan hiperinflasi dinamis selama exercise. Hiperinflasi mengurangi kapasitas inspirasi dan oleh karena itu kapasitas residu fungsional selama exercise. Ciri-ciri ini menyebabkan sesak dan terbatasnya kapasitas exercise khas PPOK. Obstruksi aliran udara pada PPOK paling baik diukur dengan spirometri dan merupakan prasyarat untuk diagnosis.

3. Kelainan pertukaran gas

Ini terjadi pada penyakit lanjut dan ditandai dengan hipoksemia arteri dengan atau tanpa hiperkapnia. Distribusi ventilasi yang abnormal: rasio perfusi, karena perubahan anatomis yang ditemukan pada PPOK, adalah mekanisme utama pertukaran gas yang abnormal. Tingkat kerusakan kapasitas difusi karbon monoksida per liter volume alveolar berkorelasi baik dengan tingkat keparahan emfisema.

4. Hipertensi paru

Ini berkembang di akhir PPOK, pada saat terjadi kelainan pertukaran gas yang parah. Faktor yang berkontribusi termasuk penyempitan arteri pulmonalis (akibat hipoksia), disfungsi endotel, remodelling arteri pulmonalis (hipertrofi otot polos dan hiperplasia), dan kerusakan pulmonary capillary bed. Perubahan struktural pada arteriol pulmonalis menyebabkan hipertensi paru persisten dan hipertrofi ventrikel kanan atau pembesaran dan disfungsi (cor pulmonale).

5. Efek sistemik PPOK

Peradangan sistemik dan pengecilan otot rangka berkontribusi pada pembatasan kapasitas exercise pasien dan memperburuk prognosis terlepas dari derajat obstruksi aliran udara. Pasien juga memiliki peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, yang berhubungan dengan peningkatan protein reaktif C (MacNee, 2006).

2.3.5 Tingkat Keparahan

Tingkat keparahan PPOK diukur dari skala sesak napas. Menurut American Thoracic Society (ATS) penggolongan PPOK berdasarkan derajat obstruksi saluran napas yaitu ringan, sedang, berat dan sangat berat. Gejala ini ditandai dengan sesak napas pada penderita yang dirinci sebagai berikut:

1. Tidak ada sesak kecuali dengan aktivitas berat dengan skala 0.
2. Terganggu oleh sesak napas saat bergegas waktu berjalan atau sedikit mendaki nilai 1 skala ringan. Serta pengukuran spirometri menunjukkan nilai $VEP1 \geq 50\%$.
3. Berjalan lebih lambat dari pada orang lain yang sama usia karena sesak napas, atau harus berhenti sesaat untuk bernapas pada saat berjalan walau jalan mendatar nilai 2 skala sedang.
4. Harus berhenti bila berjalan 100 meter atau setelah beberapa menit berjalan nilai 3 skala berat.
5. Sesak napas tersebut menyebabkan kegiatan sehari-hari terganggu atau sesak napas saat menggunakan atau melepaskan pakaian, nilai 4 skala sangat berat.

Pada penderita PPOK derajat berat sudah terjadi gangguan fungsional sangat berat serta membutuhkan perawatan teratur dan spesialis respirasi (Oemiati, 2013).

2.3.6 Klasifikasi

1. PPOK ringan adalah pasien dengan atau tanpa batuk. Dengan atau tanpa produksi sputum dan dengan sesak napas derajat nol sampai satu. Sedangkan pemeriksaan spirometrinya menunjukkan $VEP1 \geq 80\%$ prediksi (normal) dan $VEP1 / KVP < 70\%$.
2. PPOK sedang adalah pasien dengan gejala klinis dengan atau batuk. Dengan atau produksi sputum dan sesak napas dengan derajat dua. Sedangkan pemeriksaan spirometrinya menunjukkan $VEP1 \geq 70\%$ dan $VEP1 / KVP < 80\%$ prediksi.
3. PPOK berat adalah pasien dengan gejala klinis sesak napas derajat tiga atau empat dengan gagal napas kronik. Eksaserbasi lebih sering terjadi. Disertai komplikasi kor pulmonum atau gagal jantung kanan. Adapun hasil spirometri menunjukkan $VEP1 / KVP < 70\%$, $VEP1 < 30\%$ prediksi atau $VEP1 > 30\%$ dengan gagal napas kronik. Hal ini ditunjukkan dengan hasil pemeriksaan analisa gas darah dengan kriteria hipoksemia dengan normokapnia atau hipoksemia dengan hiperkapnia (Oemiati, 2013).

2.4 Komorbiditas PPOK

2.4.1 Definisi Komorbiditas

Secara umum istilah komorbiditas memiliki tiga arti: 1. Dua atau lebih kondisi medis yang ada secara bersamaan tetapi berdiri

sendiri-sendiri; 2. Dua atau lebih kondisi medis yang terjadi secara bersamaan dan saling bergantung satu sama lain yang berarti bahwa satu kondisi medis menyebabkan, disebabkan, atau terkait dengan kondisi lain pada individu yang sama; 3. dua atau lebih kondisi medis yang ada secara bersamaan terlepas dari hubungan kasual mereka (Jakovljević dan Ostojić, 2013).

2.4.2 Komorbiditas pada PPOK

PPOK adalah salah satu penyakit yang memiliki banyak komorbiditas dan bisa terjadi pada semua derajat PPOK. Pada PPOK, inflamasi sistemik berperan penting dalam patogenesis komorbiditas. Penyebab inflamasi sistemik pada PPOK belum banyak diketahui. Penelitian tentang efek dari merokok menjelaskan perjalanan asap rokok menyebabkan inflamasi lokal pada paru, stres oksidatif sistemik, inflamasi sistemik yang melibatkan beberapa organ, perubahan fungsi endotel, perubahan vasomotor dan peningkatan kadar beberapa faktor prokoagulan. Efek sistemik perjalanan asap rokok disertai berbagai faktor risiko lain seperti usia, hipoksia kronik, penurunan aktivitas fisik, dan penggunaan kortikosteroid melatarbelakangi perkembangan berbagai komorbiditas pada pasien PPOK (Kulsum dan Yunus, 2016).

Prognosis pada PPOK sangat dipengaruhi oleh komorbiditas. Merokok merupakan faktor risiko yang umum dikaitkan dengan banyak komorbiditas pada PPOK seperti penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung dan kanker paru. Komorbiditas seperti

malnutrisi dan penyakit arteri pulmonari secara langsung disebabkan oleh PPOK. Penyakit lainya seperti *anxiety*, depresi, obesitas, diabetes, gangguan tidur, osteoporosis, sistemik *venous thromboembolism* (VTE) dan anemia tidak ada bukti hubungan patofisiologis dengan PPOK (Cavaillès et al., 2013).

Cavaillès *et al* (2013) menjelaskan bahwa terdapat komorbiditas utama yang dihadapi oleh pasien PPOK, diantaranya adalah :

1. Penyakit kardiovaskuler

Penyakit kardiovaskuler adalah komorbiditas PPOK yang paling sering terjadi. Wujud penyakit kardiovaskuler yang perlu dipertimbangkan diantaranya adalah (Cavaillès et al., 2013) :

- a. Gagal jantung

Prevalensi gagal jantung sistolik atau diastolik pada pasien PPOK berkisar antara 20-70% dan kejadian tahunan antara 3-4%. insiden gagal jantung adalah prediktor yang signifikan dan independen dari semua penyebab kematian. Gagal jantung yang tidak diketahui mungkin mirip dengan PPOK akut, 40% pasien PPOK yang diventilasi secara mekanis karena gagal napas hiperkapnik memiliki bukti disfungsi ventrikel kiri (GOLD, 2020).

- b. Hipertensi pulmonal

Hipertensi paru ringan sampai sedang adalah komplikasi umum dari penyakit paru obstruktif kronik

(PPOK); komplikasi semacam itu dikaitkan dengan peningkatan risiko eksaserbasi dan penurunan kelangsungan hidup. Hipertensi pulmonal biasanya memburuk selama olahraga, tidur dan eksaserbasi. Remodeling pembuluh darah paru pada PPOK adalah penyebab utama peningkatan tekanan arteri paru dan diperkirakan sebagai akibat dari efek gabungan hipoksia, peradangan dan hilangnya kapiler pada emfisema berat. Penentuan prevalensi hipertensi pulmonal pada PPOK telah terhambat oleh kesulitan mendapatkan data yang valid dari sampel PPOK berbasis populasi yang memadai. Alasan utamanya adalah kateterisasi jantung yang benar tidak dapat dilakukan dalam skala besar untuk alasan etis dan diketahui bahwa *echocardiography* saja sering mengalami beberapa kesalahan. Hanya studi tentang subyek yang dirawat di rumah sakit yang tersedia (Chaouat, Naeije dan Weitzenblum, 2008).

c. Penyakit jantung coroner

Pasien dengan PPOK juga berisiko tinggi untuk PJK dan penyakit terkait merokok lainnya. Dalam kohort besar yang terdiri dari hampir 400.000 veteran dengan PPOK, prevalensi PJK adalah 33,6%, secara signifikan lebih tinggi daripada prevalensi 27,1% yang terlihat pada kohort tanpa PPOK (Falk et al., 2008).

2. Kanker paru

Beberapa studi epidemiologi menunjukkan adanya hubungan antara PPOK dan kanker paru. Prevalensi PPOK di antara pasien kanker paru berkisar antara 40-70% berdasarkan beberapa penelitian. Pada penelitian yang telah dilakukan didapatkan bahwa prevalensi PPOK pada kasus kanker paru yang baru didiagnosis adalah enam kali lipat lebih besar dari pada perokok dan jauh lebih besar dari yang dilaporkan sebelumnya, sehingga kesimpulannya adalah PPOK merupakan faktor risiko independen yang umum dan penting untuk kanker paru (Young et al., 2009).

3. Sindrom metabolik dan diabetes

Sindrom metabolik dan diabetes melitus tipe 2 adalah komorbiditas yang umum pada PPOK (Cavailles et al., 2013). Sindrom metabolik bukanlah diagnosis penyakit spesifik, tetapi merupakan kumpulan kelainan metabolik yang kompleks lalu menjadi predisposisi berbagai penyakit kronik terutama penyakit kardiovaskular. Pasien dengan sindrom metabolik juga memiliki risiko diabetes melitus (DM) lima kali lebih tinggi (Kulsum dan Yunus, 2016).

Sindrom metabolik menjadi salah satu komorbiditas utama pada PPOK. Prevalensi sindrom metabolik adalah 21-53% pada pasien PPOK. Prevalensi sindrom metabolik pada pasien PPOK meningkat sampai 3 kali dibandingkan pada pasien tanpa

PPOK. Dilaporkan peningkatan risiko sindrom metabolik berbanding lurus dengan peningkatan derajat obstruksi dari PPOK (Kulsum dan Yunus, 2016).

4. Anemia

Anemia merupakan komorbiditas dari berbagai penyakit kronis, berhubungan dengan penurunan kualitas hidup (*health-related quality of life* – HRQL), meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada penyakit ginjal kronis, gagal jantung, dan kanker. Pada penelitian yang dilakukan oleh Cote *et al* terdapat keterbatasan informasi mengenai gambaran distribusi hemoglobin (Hb) dalam darah dengan dampaknya pada populasi PPOK (Cote et al., 2007).

Cote *et al* melakukan penelitian terhadap 683 pasien PPOK dan 116 pasien memiliki kadar hemoglobin <13 g/dL. Penelitian menunjukkan beberapa perbedaan signifikan pada pasien anemia dari usia, VEP1, BMI (*Body Mass Index*), dan komorbiditas lain. Skor *dyspnoea* pasien umumnya lebih tinggi, kapasitas latihan menurun ditunjukkan dengan jarak berjalan 6 menit. Sehingga, tingkat kelangsungan hidup pasien PPOK yang mengalami anemia secara signifikan lebih rendah (Cote et al., 2007).

5. Osteoporosis

Osteoporosis adalah *silent disease* kecuali jika dipersulit oleh patah tulang. Pasien dengan osteoporosis berisiko tinggi

mengalami patah tulang, terutama patah tulang yang rapuh. Fraktur kerapuhan disebabkan oleh cedera yang tidak cukup untuk mematahkan tulang normal. Dampak osteoporosis dan patah tulang akibat osteoporosis pada pasien PPOK sangat besar. Jenis yang paling umum dari patah tulang akibat osteoporosis adalah *vertebral compression fractures* (VCFs). VCFs berhubungan dengan sakit punggung dan kifosis. Kyphosis dapat menyebabkan hilangnya tinggi badan, yang mengakibatkan gangguan fungsi paru. Pasien dengan fraktur tulang rusuk dapat mengalami eksaserbasi PPOK karena hipoventilasi yang diinduksi oleh nyeri dada dan penurunan kemampuan untuk meludah (Sarkar, Bhardwaj, Madabhavi dan Khatana, 2015).

6. Obesitas

Obesitas merupakan komorbiditas umum pada pasien PPOK dan penelitian populasi menunjukkan bahwa, secara paradoks, obesitas menunjukkan keunggulan bertahan hidup. Meskipun kedua masalah kesehatan umum ini telah dipelajari secara ekstensif dalam isolasi, dampak kombinasi mereka terhadap patofisiologi pernapasan dan intensitas gejala selama latihan sebagian besar tidak diketahui dan merupakan fokus utama penelitian ini. Kombinasi efek mekanis dari obesitas dan PPOK mengurangi fungsi volume paru saat istirahat dan sepanjang olahraga dengan pengaruh positif pada persepsi

dyspnea dan pengambilan oksigen puncak saat siklus ergometri. Obesitas dan PPOK sering hidup berdampingan dan meningkat dalam prevalensi. Dampak obesitas pada mekanika pernapasan dinamis, *dyspnea*, dan intoleransi latihan pada pasien PPOK tidak diketahui (Ora et al., 2009).

7. Malnutrisi

Pasien dengan PPOK lanjut sering menunjukkan penurunan berat badan. Penurunan berat badan tercatat pada 25-40% dari semua pasien PPOK, dengan 25% pasien dengan penyakit sedang sampai berat dan 35% pasien dengan penyakit yang sangat parah menunjukkan indeks masa lemak bebas (*free fat mass*) berkurang. Penurunan berat badan diidentifikasi sebagai faktor prognostik yang buruk pada pasien PPOK dan waktu bertahan hidup dilaporkan hanya 2-4 tahun pada pasien dengan penyakit berat yang kurus dan memiliki volume ekspirasi paksa dalam satu detik (VEP1%) kurang dari 50%. Dilaporkan juga bahwa pasien PPOK dengan *Body Mass Index* (BMI) <20 memiliki risiko eksaserbasi akut lebih tinggi dibandingkan dengan pasien PPOK dengan BMI ≥ 20 . Pasien yang menunjukkan penurunan berat badan selama periode pengamatan 1 tahun lebih rentan terhadap eksaserbasi akut dibandingkan mereka yang tidak menunjukkan penurunan berat badan selama periode yang sama (Itoh et al., 2013).

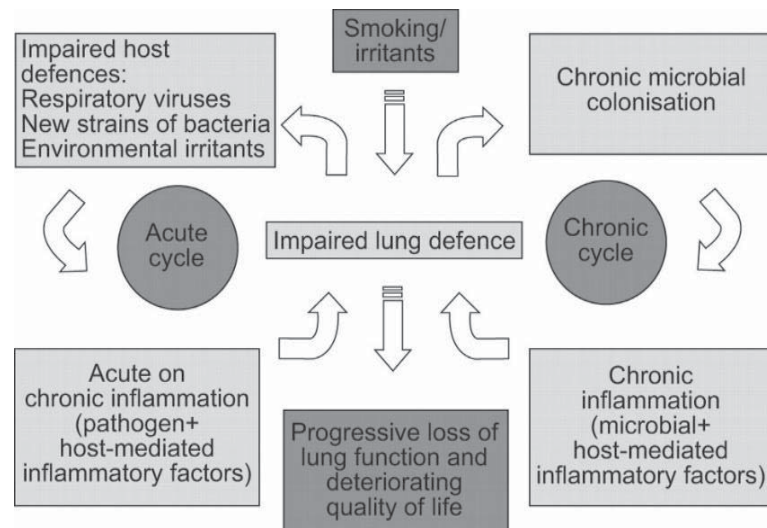
8. *Anxiety* dan depresi

Anxiety didefinisikan sebagai perasaan tidak aman yang tidak dapat digambarkan, yang menjadi ciri komponen psikologis dari gangguan *anxiety*. Manifestasi depresi utamanya adalah pada keadaan mental yang ditandai dengan kelesuan, penurunan harga diri dan pesimisme. Kelainan ini sering terjadi pada PPOK, *anxiety*, *dyspnoea* dan terkait erat. Depresi lebih sering terjadi pada PPOK dibandingkan pada penyakit kronis lainnya (Cavailles et al., 2013).

Review sistematis dan meta-analisis dari 25 penelitian dengan *follow-up* jangka panjang menunjukkan bahwa hubungan antara depresi dan PPOK cenderung dua arah, karena depresi dapat menjadi penyebab dan konsekuensi PPOK. Mekanisme yang tepat yang menghubungkan PPOK dengan depresi dan *anxiety* belum teridentifikasi. Keterkaitan antara merokok, depresi dan/atau *anxiety* dan PPOK belum jelas. Merokok meningkatkan risiko dan tingkat keparahan PPOK, membuat aktivitas sehari-hari menjadi sulit dan penuh tekanan sehingga meningkatkan risiko depresi atau *anxiety* pada pasien PPOK. Asosiasi antara gangguan PPOK dan *anxiety* tampaknya banyak dijelaskan oleh faktor perancu seperti riwayat merokok dan ketergantungan nikotin sebelumnya. Hubungan gangguan mood terhadap PPOK tampaknya sebagian besar disebabkan oleh ketergantungan nikotin (Yohannes dan Alexopoulos, 2014).

9. Infeksi

Dalam kondisi normal, paru manusia yang sehat memiliki kemampuan luar biasa untuk menjaga sterilitas, terlepas dari pajanan berulang terhadap mikroba dari aspirasi dan inhalasi. Namun, pada keadaan PPOK, pertahanan paru bawaan tersebut tampaknya terganggu akibat pajanan asap dan iritasi lingkungan lainnya. Gangguan pertahanan paru mengakibatkan dua siklus infeksi berbeda pada PPOK yang dapat berkontribusi pada hilangnya fungsi paru secara progresif (Sethi, 2010).



Gambar 2.3 Dua siklus infeksi pada penyakit paru obstruktif kronik

(Sethi, 2010)

Siklus akut sudah diketahui dengan baik. Paru pada PPOK menjadi rentan terhadap infeksi mukosa saluran napas akut berulang dengan virus dan patogen bakteri, yang menyebabkan episode peradangan yang meningkat dan gejala yang

memburuk, yang secara klinis didiagnosis sebagai eksaserbasi PPOK (Sethi, 2010).

Siklus infeksi yang kurang dikenal pada PPOK adalah siklus kronis di mana kolonisasi mikroba menyebabkan inflamasi kronis dan kerusakan paru. Hipotesis ini menyatakan bahwa sekali gangguan pertahanan paru bawaan karena merokok tembakau memungkinkan patogen mikroba menjadi mapan di saluran pernapasan bagian bawah, patogen mikroba selanjutnya merusak pembersihan mukosiliar dan pertahanan paru karena peningkatan sekresi lendir, gangguan aktivitas siliaris dan cedera epitel saluran napas. Dengan demikian, kolonisasi mikroba pada saluran napas bagian bawah pada pasien PPOK dapat berlanjut (Sethi, 2010).

2.5 Gangguan Fungsi Organ pada Eksaserbasi PPOK

2.5.1 Multiple organ dysfunction syndrome (MODS)

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit umum dan penyebab utama morbiditas pada pasien usia lanjut di seluruh dunia. Eksaserbasi PPOK yang parah telah dikaitkan dengan peningkatan mortalitas, yang telah dikaitkan dengan penyakit dasar yang kompleks yang lebih mungkin berkembang menjadi *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS) karena hubungannya dengan mediator inflamasi (Xiao et al., 2015).

Multiple organ dysfunction syndrome ditandai dengan lebih dari satu sistem organ yang gagal, terutama selama penyakit kritis.

Oleh karena itu, penting untuk menilai tingkat keparahan dan memprediksi hasil dari pasien PPOK lansia (usia ≥ 60 tahun) dengan MODS untuk meningkatkan pengobatan terapeutik dan prognosis penyakit ini. Model penilaian telah banyak digunakan di unit perawatan intensif (ICU) dan memberikan informasi yang obyektif kepada dokter untuk membantu membuat keputusan terkait dengan pengobatan dan prognosis PPOK. Salah satu model penilaian untuk pasien sakit kritis dengan PPOK adalah *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score* (Xiao et al., 2015).

2.5.2 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score

Skor SOFA yang semakin tinggi dikaitkan dengan peningkatan kemungkinan kematian. Skor tersebut menilai kelainan menurut sistem organ dan menjelaskan intervensi klinis. Namun, variabel laboratorium yaitu PaO₂, jumlah trombosit, kadar kreatinin, dan kadar bilirubin diperlukan untuk komputasi yang lengkap. Selanjutnya, pemilihan variabel dan nilai batas dikembangkan melalui konsensus, dan SOFA tidak dikenal di luar komunitas perawatan kritis. Ada sistem penilaian kegagalan organ lainnya, termasuk sistem yang dibangun dari model statistik, tetapi tidak ada yang umum digunakan (Singer et al., 2016).

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

Gambar 2.4 *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score*

(Singer et al., 2016)

Persyaratan spesimen darah arteri dan vena dari setiap pasien untuk menghitung skor SOFA mungkin terbukti tidak praktis dengan sejumlah besar pasien dan sumber daya yang terbatas. Mengingat keterbatasan ini, maka dibuatlah skor MSOFA yang lebih sederhana (Gambar 2.5) untuk meminimalkan ketergantungan pada sumber daya laboratorium. Skor MSOFA menghilangkan jumlah trombosit, menggantikan tekanan parsial oksigen arteri (PaO₂) dengan saturasi oksigen arteri yang diukur dengan pulse oxim-eter (SpO₂), dan menggantikan bilirubin serum dengan penilaian klinis ikterus sklera atau ikterus. Satu-satunya nilai laboratorium yang diperlukan untuk MSOFA adalah kreatinin, yang dapat diukur menggunakan perangkat pengujian titik perawatan di samping tempat tidur (Grissom et al., 2010).

Modified Sequential Organ Failure Assessment Score					
Organ System	0	1	2	3	4
Respiratory $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$	>400	≤ 400	≤ 315	≤ 235	≤ 150
Liver	No scleral icterus or jaundice			Scleral icterus or jaundice	
Cardiovascular, hypotension	No hypotension	MAP < 70 mm Hg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine, any dose	Dopamine > 5, epinephrine ≤ 0.1 , norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15, epinephrine > 0.1, norepinephrine > 0.1
CNS, Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal, creatinine, mg/dL	< 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	> 5.0

Dopamine, dobutamine, epinephrine, and norepinephrine doses in micrograms per kilogram per minute. CNS, central nervous system; MAP, mean arterial pressure.

Gambar 2.5 *Modified Sequential Organ Failure Assessment Score*

(Grissom et al., 2010).

Untuk hasil skoring MSOFA score menurut penelitian Grissom, dkk (2010) dibagi menjadi tiga kelompok yaitu 0-7, 8-11, 12-19 dengan interpretasi sebagai berikut :

- a. 0-7 : Kemungkinan mortalitas dalam 30 hari 4%
- b. 8-11 : Kemungkinan mortalitas dalam 30 hari 31%
- c. 12-19 : Kemungkinan mortalitas dalam 30 hari 58%