

FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN EKSASERBASI PADA PASIEN PENYAKIT PARU OBSTRUKSI KRONIK (PPOK) DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK

Finka Aprinova Ramadhanti^{1*)}, Nurul Irna Windari¹⁾, Nisa Yulianti Suprahman¹⁾

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Sains, Institut Teknologi Sumatera, Lampung Selatan 35365, Indonesia

*Email: aprinovafinka@gmail.com

ABSTRAK

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit paru kronik dengan gejala seperti sesak napas, batuk, dan produksi sputum yang bisa mengalami perburukan atau eksaserbasi. Identifikasi faktor risiko eksaserbasi PPOK penting untuk strategi pencegahan. Penelitian ini bertujuan menentukan prevalensi, karakteristik, dan faktor-faktor yang berkaitan dengan eksaserbasi. Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental dengan desain penelitian *cross-sectional*. Pengambilan sampel menggunakan teknik *total sampling* pada 90 pasien PPOK yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang memenuhi kriteria inklusi (pasien diagnosis PPOK/kode ICD J44 yang melakukan pengobatan rawat inap periode Juni-Agustus 2023; usia ≥ 40 tahun) dan eksklusi (rekam medis yang tidak dapat terbaca dan tidak lengkap). Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *total sampling*. Data sekunder berupa rekam medik dianalisis secara statistik menggunakan uji *Chi-square* dan regresi logistik. Hasil penelitian menunjukkan prevalensi eksaserbasi PPOK sebesar 58%. Karakteristik pasien PPOK yaitu berjenis kelamin laki-laki (79%), usia >60 tahun (56%), perokok (62%), memiliki komorbid (95%), tidak mengalami eksaserbasi dalam satu tahun terakhir (62%), dan tidak ada riwayat penggunaan kortikosteroid sistemik (53%). Variabel status merokok ($p=0,002$) dan riwayat eksaserbasi sebelumnya ($p=0,035$) menjadi dua dari lima variabel yang menunjukkan hubungan signifikan dalam analisis bivariat. Analisis multivariat menunjukkan status merokok sebagai faktor paling berhubungan dengan eksaserbasi PPOK ($p=0,003$; OR=12,137; 95% CI=2,312-63,714). Berdasarkan hasil penelitian, faktor risiko eksaserbasi PPOK mencakup status merokok dan riwayat eksaserbasi dalam satu tahun terakhir, dengan status merokok merupakan faktor yang paling berhubungan terhadap kejadian eksaserbasi PPOK.

Kata kunci: Eksaserbasi PPOK, Faktor risiko, RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Status Merokok

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a chronic lung disease characterized by symptoms such as dyspnea, cough, and sputum production that can worsen or exacerbate. Identifying risk factors for COPD exacerbation is crucial for prevention strategies. This study aimed to determine the prevalence, characteristics, and factors associated with exacerbations. It employed a nonexperimental cross-sectional design. A total sampling technique was used to select 90 COPD inpatients at Dr. H. Abdul Moeloek Regional General Hospital who met inclusion and exclusion criteria. Secondary data from medical records were statistically analyzed using *Chi-square* and logistic regression tests. The study found a COPD exacerbation prevalence of 58%. Patient characteristics included predominantly male gender (79%), age over 60 years (56%), smokers (62%), presence of comorbidities (95%), no exacerbations in the past year (62%), and no systemic corticosteroid use before (53%). Smoking status

($p=0.002$) and history of exacerbations in the past year ($p=0.035$) were two of five variables showing significant relationships in bivariate analysis. Multivariate analysis identified smoking status as the most strongly associated factor with COPD exacerbations ($p=0.003$; $OR=12.137$; $95\% \text{ CI}=2.312-63.714$). Based on the study findings, risk factors for COPD exacerbations include smoking status and history of exacerbations in the past year, with smoking status being the most significantly associated factor with COPD exacerbations.

Keywords: Dr. H. Abdul Moeloek Regional General Hospital, Exacerbation COPD, Risk factors, Smoking status

PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), yang mencakup emfisema dan bronkitis kronik, adalah salah satu penyakit paru kronik dengan dampak signifikan terhadap angka morbiditas dan mortalitas global [1]. Pada tahun 2019, PPOK menjadi penyebab kematian ketiga tertinggi di dunia, dengan total 3,23 juta jiwa meninggal akibat penyakit ini, dan diperkirakan angka kematian tahunan akan meningkat hingga lebih dari 5,4 juta jiwa pada tahun 2060, dengan 90% di antaranya terjadi di negara berkembang [1], [2]. Menurut studi BOLD dan penelitian epidemiologi berskala besar lainnya, prevalensi global PPOK diperkirakan mencapai 10,3% [3]. Prevalensi PPOK di Indonesia diperkirakan sebesar 9,2 juta individu (3,7%) dari total populasi dan termasuk dalam empat penyakit tidak menular yang menyumbang 60% kematian [4], [5]. Sementara itu, di Provinsi Lampung pada tahun 2017, prevalensi PPOK pada usia di atas 30 tahun sebesar 1,4% dan menempati peringkat ketujuh dari sepuluh besar penyakit di Provinsi Lampung [4].

Eksaserbasi PPOK ditandai dengan memburuknya gejala seperti sesak napas, peningkatan produksi dahak, dan penurunan fungsi paru-paru, yang sering kali memerlukan perawatan intensif [6]. Angka kematian akibat eksaserbasi yang membutuhkan rawat inap berkisar antara 4% hingga 30% [7]. Penelitian global dari 2010 hingga 2018 menunjukkan bahwa eksaserbasi PPOK meningkat hampir dua kali lipat [8]. Di Inggris, eksaserbasi PPOK menyumbang 0,9% dari 11,7 juta pasien rawat inap selama periode 2003–2004, sementara di Thailand, prevalensi rawat inap akibat eksaserbasi PPOK adalah 35,8 per 100 orang [9], [10]. Di Kanada, eksaserbasi PPOK menjadi penyebab utama pasien dirawat inap [11]. Faktor risiko eksaserbasi PPOK meliputi paparan asap rokok, usia tua, riwayat eksaserbasi sebelumnya, dan penyakit komorbid. Merokok merupakan faktor risiko utama, baik pada PPOK stabil maupun eksaserbasi, dan Indonesia adalah salah satu negara dengan prevalensi perokok tertinggi di dunia. Data WHO menunjukkan bahwa Indonesia adalah negara ketiga terbesar dalam jumlah pengguna rokok global [12]. Prevalensi perokok pasif sebesar 73,5%, sementara sisanya adalah perokok aktif [4], [13]. Hal ini mendorong peningkatan kejadian eksaserbasi yang dipengaruhi oleh paparan asap rokok. Penelitian juga menunjukkan bahwa usia yang lebih tua meningkatkan risiko eksaserbasi sedang hingga berat hingga 58,6% [14]. Pasien dengan eksaserbasi sebelumnya memiliki kemungkinan 85,5% mengalami pengulangan eksaserbasi di tahun berikutnya [15]. Pemberian kortikosteroid sistemik dianjurkan untuk mengelola eksaserbasi PPOK derajat sedang hingga berat, tetapi penggunaannya dapat menyebabkan efek samping, seperti masa rawat inap yang lebih panjang dan peningkatan risiko pneumonia, terutama dengan regimen penggunaan jangka panjang. Penelitian juga menunjukkan hubungan positif antara adanya komorbiditas dan frekuensi eksaserbasi pada pasien PPOK, dengan 97,1% pasien dengan PPOK sedang hingga berat mengalami eksaserbasi lebih sering [1], [16].

Penelitian diperlukan untuk memberikan dasar pengetahuan tentang faktor risiko eksaserbasi dan mengembangkan strategi pencegahan serta manajemen yang lebih efektif, terutama untuk pasien PPOK eksaserbasi. Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang merupakan rumah sakit

rujukan di Provinsi Lampung dan data terkait dengan penelitian ini masih terbatas. Penentuan faktor-faktor risiko menjadi langkah penting dalam pencegahan dan pengelolaan eksaserbasi PPOK. Identifikasi terhadap faktor risiko yang mempengaruhi eksaserbasi dapat menjadi fokus edukasi tenaga kesehatan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, sehingga diharapkan keberhasilan terapi dan penurunan kejadian eksaserbasi pada pasien PPOK dapat tercapai.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang (*cross-sectional study*) dengan pendekatan deskriptif analitik yang mana bertujuan untuk menganalisis hubungan sebab akibat antar variabel. Penelitian menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien yang diperoleh dari Ruang Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret sampai dengan Mei 2024.

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh rekam medis pasien di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang memperoleh diagnosa PPOK dari dokter yang menjalani perawatan rawat inap antara bulan Juni-Agustus 2023. Sampel penelitian ini seluruh pasien di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien dengan diagnosis PPOK (kode ICD J44) yang melakukan pengobatan rawat inap periode Juni-Agustus 2023 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek dengan usia ≥ 40 tahun. Kriteria eksklusi sampel penelitian ini adalah rekam medis yang tidak dapat terbaca, hilang, dan data variabel penelitian yang diinginkan tidak lengkap. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *total sampling* untuk jumlah populasi yang kurang dari 100, akan tetapi tetap menyesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan.

Variabel yang diteliti mencakup status merokok, usia, riwayat eksaserbasi dalam satu tahun terakhir, komorbiditas, dan riwayat penggunaan kortikosteroid sistemik, sebagai variabel independen, dan eksaserbasi PPOK sebagai variabel dependen. Pada penelitian ini, pasien yang masih dan pernah mengkonsumsi rokok termasuk dalam kelompok perokok. Sementara, penentuan riwayat eksaserbasi berdasarkan informasi yang diperoleh dari riwayat penyakit pada lembar identitas pasien dan penyakit penyerta yang dicatat dalam penelitian ini merupakan penyakit yang memicu terjadinya eksaserbasi PPOK. Data dikumpulkan kemudian dianalisis menggunakan program SPSS versi 27. Analisis univariat dilakukan untuk menggambarkan distribusi frekuensi dan karakteristik setiap variabel, sedangkan analisis bivariat menggunakan uji *Chi-square* atau *Fisher Exact* untuk mengidentifikasi hubungan antara faktor risiko dan eksaserbasi PPOK. Penggunaan uji *Chi-square* dapat dilakukan apabila data nominal atau ordinal, sampel harus besar ($n > 30$), dan semua nilai harapan (*expected count*) harus lebih besar dari 5, dengan toleransi maksimal 20% nilai harapan kurang dari 5. Analisis multivariat menggunakan regresi logistik dilakukan untuk mengevaluasi faktor-faktor yang paling berhubungan dengan eksaserbasi PPOK. Setelah dilakukan analisis bivariat, dilakukan pemilihan variabel yang akan dimasukkan ke dalam analisis multivariat, yaitu variabel-variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$ pada hasil analisis bivariat. Pengujian regresi logistik dilakukan dengan metode *enter*, yaitu dengan menjalankan regresi logistik sederhana antara masing-masing variabel independen terhadap variabel dependen secara manual.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan pasien PPOK yang dirawat inap di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Juni-Agustus 2023. 88 dari total 90 pasien masuk ke dalam kriteria inklusi, kemudian 22 pasien diantaranya masuk dalam kelompok pasien yang tereksklusi, sehingga jumlah sampel dalam penelitian ini sebanyak 66 pasien. Data yang masuk ke dalam kriteria inklusi adalah pasien dengan diagnosis PPOK (kode ICD10 J44) yang menjalani rawat inap pada bulan Juni-Agustus 2023 dan berusia ≥ 40 tahun. Data yang tereksklusi merupakan data rekam medik yang tidak lengkap.

Karakteristik Sosiodemografi Pasien PPOK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

Tabel 1. Hasil analisis univariat karakteristik sosiodemografi pasien PPOK

Faktor	Kategori	Jumlah (n)	Persentase (%)
Usia	40-60 tahun	29	44
	>60 tahun	37	56
Jenis Kelamin	Laki-laki	52	79
	Perempuan	14	21
Status Merokok	Perokok	41	62
	Bukan Perokok	25	38

Berdasarkan Tabel 1, penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek menunjukkan mayoritas pasien PPOK berusia >60 tahun (56%). Penurunan fungsi paru akibat perubahan struktural dan fisiologis dimulai dari usia 40 tahun, dan memburuk setelah usia 60 tahun, menyebabkan dominasi pasien PPOK dari kelompok usia lanjut [17], [18], [19]. Perubahan ini mencakup pembesaran alveolus, melemahnya otot pernapasan, serta hiperinflasi yang memicu obstruksi jalan napas dan meningkatkan risiko infeksi akibat mekanisme pertahanan paru yang melemah [17], [20]. Sebagai respons dari peradangan, tubuh akan meningkatkan produksi mukus. Berkurangnya kekuatan otot paru menyebabkan pembersihan mukosiliar lebih lambat dan kurang efektif sehingga paru akan lebih mudah terinfeksi virus atau bakteri yang dapat menyebabkan eksaserbasi [19].

Sebagian besar pasien PPOK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek adalah laki-laki (79%), sejalan dengan penelitian lain yang dilakukan di RS Budi Setia Langowan (80%), Puskesmas Gunung Lingkas (74%), dan RSUD Bahteramas (71%), yang menyatakan bahwa proporsi pasien PPOK berdasarkan jenis kelamin mayoritas laki-laki [21], [22], [23]. Penyebab utama sebagian besar pasien PPOK berjenis kelamin laki-laki adalah faktor lingkungan dan perilaku, seperti kebiasaan merokok. Perilaku merokok lebih umum ditemukan pada laki-laki daripada perempuan. Prevalensi perokok laki-laki 30 kali lebih besar dari tingkat prevalensi perokok pada perempuan [24], [25].

Berdasarkan hasil penelitian, diketahui bahwa pasien PPOK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek mayoritas adalah perokok (62%), termasuk perokok aktif, bekas perokok, dan perokok pasif. Penelitian lain di RS Budi Setia Lawongan menunjukkan hasil sebanyak 80% pasien PPOK merupakan perokok aktif maupun bekas perokok [21]. Pernyataan dari *World Health Organization* (WHO) mendukung temuan ini, yang menyebutkan bahwa perokok memiliki risiko terkena PPOK hingga 30 kali lebih besar dibandingkan dengan orang yang tidak merokok, dan kebiasaan merokok merupakan faktor utama penyebab penyakit tersebut, dengan 85–90% kasus PPOK terkait langsung dengan aktivitas merokok [26]. Paparan berulang terhadap asap rokok, baik aktif maupun pasif, menyebabkan inflamasi kronis, destruksi alveoli, dan obstruksi jalan napas [6]. Selain asap rokok, polusi udara juga menjadi penyebab PPOK pada bukan perokok. Paparan asap rokok di tempat kerja, rumah, dan area publik meningkatkan risiko inflamasi kronik dan kerusakan saluran napas [27].

Karakteristik Klinis Pasien PPOK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

Tabel 2 Hasil analisis univariat karakteristik klinis pasien PPOK

Faktor	Kategori	Jumlah (n)	Persentase (%)
PPOK	Stabil	28	42
	Eksaserbasi	38	58
Riwayat eksaserbasi dalam satu tahun	Ada riwayat eksaserbasi	25	38

sebelumnya	Tidak ada	41	62
Komorbid	Ada komorbid	63	95
	Tidak ada komorbid	3	4
Riwayat pemberian kortikosteroid sistemik	Dengan kortikosteroid sistemik	31	47
	Tanpa kortikosteroid sistemik	35	53

Berdasarkan Tabel 2, penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek menunjukkan mayoritas pasien PPOK adalah pasien dengan eksaserbasi (58%) dibandingkan PPOK stabil (42%), sejalan dengan studi di RSUD Sragen yang melaporkan bahwa pasien PPOK yang menjalani rawat inap lebih banyak pasien PPOK eksaserbasi (71%) dibandingkan pasien PPOK stabil (29%) [28]. Pasien PPOK eksaserbasi memerlukan perawatan atau pengobatan terus-menerus. Hal ini dikarenakan PPOK merupakan penyakit kronis dan irreversible. Eksaserbasi pada pasien PPOK juga dikaitkan dengan peningkatan intensitas gejala secara tiba-tiba dan percepatan penurunan fungsi pernapasan, sehingga memerlukan pemantauan langsung di rumah sakit [29], [30]. Sebanyak 38% pasien PPOK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek memiliki riwayat eksaserbasi dalam setahun terakhir, sementara 62,1% tidak. Penelitian serupa di Jerman yang menunjukkan bahwa lebih banyak pasien PPOK yang tidak memiliki riwayat eksaserbasi dalam satu tahun sebelumnya (78%) [31]. Pasien PPOK stabil kemungkinan besar tidak akan mengalami eksaserbasi pada tahun berikutnya. Namun, kemungkinan eksaserbasi pada pasien PPOK akan meningkat pada 2 tahun kedepan [32]. Sebagian besar pasien PPOK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek memiliki komorbid (96%), sejalan dengan penelitian lain di RSUD dr. H. Soewondo Kendal yang menunjukkan dominasi pasien PPOK memiliki komorbid (95%) [33].

Tabel 3. Distribusi jenis komorbid pasien PPOK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

Komorbid	Jumlah (n)	Persentase (%)
<i>Congestive Heart Failure</i> (CHF)	13	11
<i>Tuberculosis</i> (TB)	13	11
<i>Hypertensive Heart Disease</i> (HHD)	12	10
Kanker Paru	8	7
Diabetes Melitus 2 (DM2)	8	7
<i>Community-acquired Pneumonia</i> (CAP)	6	5
Hipertensi	5	4
Anemia	4	3
<i>Acute Kidney Injury</i> (AKI)	4	3
Efusi Pleura	4	3
Pneumothorax	4	3
Dispepsia	4	3
Hiponatremia	4	3
<i>Cor. Pulmonale</i>	3	2
Malnutrisi	3	2
Hipoalbumin	3	2
<i>Coronary Artery Disease</i> (CAD)	2	1,7
Angina Pektoris	2	1,7
<i>Total Atrioventricular Block</i> (TAVB)	1	0,8
<i>Superior Vena Cava Syndrome</i> (SVKS)	1	0,8

Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Eksaserbasi pada Pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek (Finka Aprinova Ramadhanti)

<i>Chronic Kidney Disease (CKD)</i>	1	0,8
Tumor Paru	1	0,8
<i>Bronchopneumonia</i>	1	0,8
Enfisema	1	0,8
Asidosis	1	0,8
Hernia Inguinalis	1	0,8
Hiperglikemia	1	0,8
Hipokalemia	1	0,8
Gastroenteritis	1	0,8
Kanker Serviks	1	0,8
Total	114	100

Berdasarkan Tabel 2, pasien yang memiliki komorbid yaitu 63 dengan rincian yaitu sebanyak 21 pasien memiliki satu komorbid, sedangkan 42 pasien lainnya memiliki lebih dari satu komorbid. Komorbid yang paling banyak ditemukan merujuk pada Tabel 3 adalah *Congestive Heart Failure* (CHF) dan *Tuberculosis* (TB), masing-masing dengan prevalensi 11%. Selain itu, *Hypertensive Heart Disease* (HHD) ditemukan pada 10% pasien, diikuti oleh kanker paru dan Diabetes Melitus 2 (7%). Temuan ini sejalan dengan penelitian yang menyebutkan bahwa sebanyak 28-70% pasien PPOK terdiagnosis penyakit kardiovaskuler yang mana jumlah tersebut dua hingga lima kali lipat lebih tinggi dibandingkan kejadian penyakit kardiovaskuler pada pasien tanpa PPOK [6]. Risiko terkena penyakit kardiovaskular pada pasien dengan obstruksi aliran udara dapat meningkat dua kali lipat dibandingkan dengan pasien tanpa obstruksi aliran udara [34]. Penyakit kardiovaskular dan PPOK saling mempengaruhi, di mana perburukan penyakit jantung dapat memperburuk kondisi PPOK, dan eksaserbasi PPOK dapat memperburuk kejadian kardiovaskular. Peningkatan kadar sitokin proinflamasi pada pasien PPOK berkaitan dengan penyakit jantung seperti CAD dan CHF, yang dapat memfasilitasi pembentukan plak aterosklerotik dan meningkatkan risiko pembentukan plak yang menyumbat arteri [35], [36]. Selain penyakit kardiovaskular, penelitian ini juga menemukan keterkaitan antara PPOK dan *Tuberculosis* (TB), dengan 11% pasien PPOK memiliki riwayat TB. Penelitian lain menunjukkan bahwa pasien dengan riwayat TB memiliki risiko obstruksi jalan napas lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa riwayat TB. Hal ini terkait dengan faktor risiko merokok yang juga berperan dalam kedua kondisi tersebut, di mana merokok dapat mengganggu kemampuan makrofag alveolar untuk memfagositosis bakteri *M. tuberculosis*, sehingga meningkatkan kemungkinan infeksi [37], [38]. Selain itu, kanker paru juga sering ditemukan pada pasien PPOK, yang sebagian besar berhubungan dengan riwayat merokok, di mana bahan kimia berbahaya dalam asap rokok dapat merusak DNA dan memicu pembentukan kanker [39]. Penelitian ini juga mencatat prevalensi Diabetes Mellitus 2 (DM2) pada pasien PPOK, di mana peradangan sistemik kronis pada kedua penyakit ini dapat mempengaruhi metabolisme glukosa dan memperburuk resistensi insulin [40].

Pada pasien PPOK yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, 47% diberikan kortikosteroid sistemik, sementara 53% lainnya tidak. Kortikosteroid sistemik dianjurkan untuk diberikan kepada pasien PPOK eksaserbasi dengan gejala berat, atau pada pasien yang menggunakan kortikosteroid inhalasi tetapi masih mengalami eksaserbasi. Namun, penggunaan kortikosteroid memiliki beberapa efek samping yang harus diperhatikan pada penggunaannya [6], [41].

Analisis Hubungan Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Eksaserbasi pada Pasien PPOK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

Tabel 4. Hasil analisis bivariat faktor sosiodemografi terhadap eksaserbasi pada pasien PPOK

Variabel	PPOK		<i>p-value</i>	OR (95% CI)
	Stabil n (%)	Eksaserbasi n (%)		
Usia (n)				
40-60 tahun (29)	13 (45%)	16 (55%)	0,921	0,839 (0,314-2,243)
>60 tahun (37)	15 (40%)	22 (60%)		
Status Merokok (n)				
Perokok (41)	11 (27%)	30 (73%)	0,002*	5,795 (1,953-17,200)
Bukan perokok (25)	17 (68%)	8 (32%)		

Keterangan :

* : Signifikan secara statistik (nilai $p < 0,05$)

OR : Odds Ratio; CI : Confidence Interval

Berdasarkan Tabel 4, 60% pasien PPOK berusia >60 tahun dan 55% pasien usia 40–60 tahun mengalami eksaserbasi. Analisis bivariat menggunakan uji *Chi-square* menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara usia dan eksaserbasi pada pasien PPOK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek ($p=0,921$). Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian di RS Cipto Mangunkusumo ($p=0,10$) dan Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Bandung ($p=0,292$), yang menyatakan bahwa usia tidak memiliki hubungan signifikan terhadap kejadian eksaserbasi PPOK [42], [43]. Pasien usia >60 tahun umumnya lebih sadar diri untuk mengurangi aktivitas fisik, yang membantu mengurangi perburukan gejala seperti sesak napas, batuk, dan produksi dahak. Sebaliknya, usia 40–60 tahun yang masih tergolong produktif sering kali mengabaikan gejala awal PPOK karena sifatnya yang asimtomatik, sehingga pasien baru mencari pengobatan ketika kondisi sudah memburuk [44], [45].

Selanjutnya, untuk variabel status merokok diperoleh hasil dari 41 pasien perokok sebanyak 73% mengalami eksaserbasi, sedangkan dari 25 pasien bukan perokok mengalami eksaserbasi sebesar 32%. Hasil dari uji *Chi-square* yang telah dilakukan menunjukkan bahwa eksaserbasi pada pasien PPOK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek berkorelasi secara signifikan dengan nilai $p=0,002$ ($p<0,05$) yang artinya terdapat hubungan yang signifikan. Nilai OR (95% CI) sebesar 5,795 (1,953-17,200) menunjukkan bahwa perokok memiliki peluang mengalami eksaserbasi sebesar 5,795 kali lebih tinggi daripada pasien PPOK yang bukan perokok. Hasil serupa dilaporkan di RS Gotong Royong Surabaya ($p=0,003$), RSUD Budhi Asih Jakarta Timur ($p<0,001$), dan RS Cipto Mangunkusumo ($p=0,003$), yang semuanya menegaskan bahwa merokok memiliki hubungan signifikan terhadap eksaserbasi [42], [46], [47].

Akibat dari paparan rokok secara terus-menerus dan berulang, menyebabkan akumulasi zat-zat toksin dari rokok, sehingga, dapat memperburuk kondisi paru pasien PPOK. Kerusakan saluran pernapasan dapat disebabkan oleh komponen-komponen dalam asap rokok seperti nikotin, karbon monoksida, dan tar. Nikotin berpotensi mengganggu fungsi silia pada permukaan sel epitel pernapasan, yang biasanya berperan aktif dalam mengeluarkan kelebihan cairan dan partikel asing dari saluran pernapasan. Sebagai hasil dari gangguan ini, partikel asing dapat menumpuk di saluran napas, yang pada gilirannya dapat menyebabkan dan memperburuk gejala sesak napas [48]. Karbon monoksida yang dihasilkan pada asap rokok, menyebabkan penurunan kapasitas transpor oksigen oleh hemoglobin, sehingga menghambat pelepasan oksigen dalam sel yang dapat menyebabkan timbulnya sesak napas [49]. Tar dari asap rokok dapat merangsang produksi lendir yang berlebihan pada saluran pernapasan. Produksi berlebih ini dapat mengakibatkan sumbatan lendir yang menghalangi saluran udara, mengurangi aliran udara dan menyebabkan gejala seperti sesak napas dan batuk yang meningkat [50].

Analisis Hubungan Faktor Klinis terhadap Eksaserbasi pada Pasien PPOK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Eksaserbasi pada Pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek (Finka Aprinova Ramadhanti)

Tabel 5. Hasil analisis bivariat faktor klinis terhadap eksaserbasi pada pasien PPOK

Variabel	PPOK		p-value	OR (95% CI)
	Stabil n (%)	Eksaserbasi n (%)		
Komorbid (n)				
Ada komorbid (63)	27 (43%)	36 (57%)	1,000**	0,667
Tidak ada komorbid (3)	1 (33%)	2 (67%)		(0,057-7,739)
Riwayat Eksaserbasi dalam Satu Tahun Sebelumnya (n)				
Ada riwayat eksaserbsasi (25)	6 (24%)	19 (76%)	0,035*	3,667
Tidak ada (41)	22 (54%)	19 (46%)		(1,215-11,061)
Riwayat Pemakaian Kortikosteroid Sistemik (n)				
Dengan kortikosteroid sistemik (31)	9 (29%)	22 (71%)	0,068	2,903
Tanpa kortikosteroid sistemik (35)	19 (54%)	16 (46%)		(1,045-8,063)

Keterangan :

* : Signifikan secara statistik (nilai $p < 0,05$)** : *p-value* dari *Fishers Exact*OR : *Odds Ratio*; CI : *Confidence Interval*

Berdasarkan Tabel 5, 57% dari 63 pasien PPOK yang memiliki komorbid mengalami eksaserbasi, sedangkan 67% dari 3 pasien yang tidak memiliki komorbid mengalami eksaserbasi. Analisis yang dilakukan dengan *Fisher Exact Test* yang telah dilakukan menghasilkan nilai $p=1,000$ ($p>0,05$), dimana hal ini menunjukkan tidak adanya hubungan antara komorbid dengan eksaserbasi terhadap pasien PPOK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian di RS Paru Respira Yogyakarta yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara komorbid dan eksaserbasi pada pasien PPOK dengan nilai $p=1,000$ [51]. Komorbiditas pada pasien PPOK sangat bervariasi dan tidak semua komorbiditas memiliki mekanisme patofisiologi yang secara langsung berinteraksi dengan jalur yang menyebabkan eksaserbasi pada pasien PPOK [52]. Tidak terdapatnya hubungan komorbid dengan eksaserbasi juga dapat disebabkan pengelolaan komorbiditas yang efektif dan kepatuhan pengobatan yang baik sehingga dampak terhadap kejadian eksaserbasi mungkin berkurang [53].

Pada variabel riwayat eksaserbasi, 76% pasien dengan riwayat eksaserbasi mengalami eksaserbasi kembali, sedangkan 46% pasien tidak memiliki riwayat eksaserbasi mengalami eksaserbasi. Riwayat eksaserbasi dalam satu tahun sebelumnya berkorelasi secara signifikan dengan kejadian eksaserbasi pada pasien PPOK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Hal ini ditunjukkan pada nilai $p=0,035$ ($p<0,05$) dan nilai OR (95% CI) sebesar 3,667 (1,215-11,061), artinya pasien PPOK yang memiliki riwayat eksaserbasi dalam satu tahun sebelumnya meningkatkan peluang eksaserbasi 3,667 kali lebih besar dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki riwayat eksaserbasi. Pasien dengan eksaserbasi yang sering mungkin mengalami peradangan yang lebih intens dan terus-menerus, yang menyebabkan ketidakstabilan saluran napas dan hiperresponsivitas yang lebih besar, yang dapat memicu eksaserbasi lebih lanjut [54].

Sebanyak 71% pasien PPOK yang diberikan kortikosteroid secara sistemik mengalami eksaserbasi, sedangkan 46% pasien tanpa kortikosteroid sistemik mengalami eksaserbasi. Uji bivariat menunjukkan $p=0,068$ ($p>0,05$), yang menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara pemberian kortikosteroid dan eksaserbasi di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Kortikosteroid bekerja dengan menghambat transkripsi gen proinflamasi dan mencegah migrasi sel inflamasi ke paru-paru, yang mempercepat

pemulihan dan meningkatkan fungsi paru. Penggunaan kortikosteroid sistemik bersama terapi bronkodilator dapat meningkatkan respons paru terhadap obat, memperbaiki fungsi paru selama eksaserbasi [55], [56].

Faktor yang Paling Berhubungan dengan Eksaserbasi pada Pasien PPOK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

Tabel 6. Hasil analisis multivariat regresi logistik berdasarkan analisis bivariat

Variabel	Koefisien Regresi	<i>p-value</i>	OR	95% CI
Status merokok	2,496	0,003*	12,137	2,312-63,714
Riwayat eksaserbasi dalam satu tahun sebelumnya	0,573	0,382	1,774	0,491-6,409
Riwayat pemakaian kortikosteroid sistemik	2,146	0,008*	8,550	1,760-41,541

Keterangan :

* : Signifikan secara statistik (nilai $p < 0,05$)

OR : Odds Ratio; CI : Confidence Interval

Berdasarkan hasil analisis multivariat, diketahui bahwa status merokok dan riwayat pemakaian kortikosteroid sistemik menjadi faktor yang berhubungan dengan eksaserbasi. Namun, status merokok menjadi faktor yang paling berhubungan atau yang paling mempengaruhi eksaserbasi pada pasien PPOK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek dengan nilai $p = 0,003$ ($p < 0,05$), $OR = 12,137$ (> 1), dan $95\% CI = 2,312-63,714$. Hasil yang sama ditunjukkan pada penelitian di China, yang melaporkan hasil analisis multivariat mengidentifikasi bahwa merokok merupakan faktor risiko eksaserbasi PPOK ($p = 0,044$, $OR = 1,84$, dan $95\% CI = 1,03-3,40$) [57]. Asap rokok meningkatkan radikal bebas di paru-paru, menyebabkan stres oksidatif, peradangan, dan kerusakan jaringan, yang memperburuk PPOK dan frekuensi eksaserbasi [57]. Selain itu, merokok mengurangi elastisitas paru, menyebabkan obstruksi aliran udara, dan memperburuk kondisi paru, yang meningkatkan risiko eksaserbasi [58]. Zat dalam asap rokok juga merangsang produksi lendir berlebih, yang menyebabkan sumbatan dan infeksi, serta mengurangi kemampuan tubuh melawan infeksi. Paparan asap rokok, baik pada perokok aktif maupun non-perokok, dapat memperburuk emfisema dan meningkatkan risiko eksaserbasi, bahkan pada pasien yang telah berhenti merokok. Stres oksidatif akibat paparan ini dapat merusak matriks ekstraseluler dan mengganggu fungsi makrofag alveolar, yang berkontribusi pada sesak napas [59], [60].

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, salah satunya adalah penggunaan desain *cross-sectional* yang hanya memungkinkan untuk mengidentifikasi hubungan secara statistik, bukan hubungan sebab-akibat, sehingga hubungan antar variabel tidak dapat dipastikan secara kausal. Selain itu, dapat dilakukan pengaruh pemberian edukasi terkait dengan kepatuhan penggunaan obat dan intervensi kebiasaan merokok secara *cohort* sebagai upaya pendekatan pencegahan eksaserbasi PPOK di tingkat komunitas.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian mengenai faktor-faktor yang berhubungan dengan eksaserbasi pada pasien penyakit paru obstruksi kronik (PPOK) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek selama periode Juni hingga

Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Eksaserbasi pada Pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek (Finka Aprinova Ramadhanti)

Agustus 2023 adalah prevalensi eksaserbasi pada pasien PPOK mencapai 57,6%. Karakteristik sosiodemografi menunjukkan mayoritas pasien berjenis kelamin laki-laki (78,8%), berusia di atas 60 tahun (56,1%), dan sebagian besar merupakan perokok (62,1%). Sebagian besar pasien juga memiliki komorbid (95,5%), tidak memiliki riwayat eksaserbasi dalam satu tahun terakhir (62,1%) dan tidak mendapatkan kortikosteroid sistemik (53%). Faktor-faktor yang berhubungan secara signifikan dengan eksaserbasi pada pasien PPOK yaitu status merokok ($p=0,002$) dan riwayat eksaserbasi dalam satu tahun sebelumnya ($p=0,035$). Berdasarkan hasil uji regresi logistik, status merokok menjadi faktor yang paling berhubungan dengan eksaserbasi pada pasien PPOK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek ($p=0,003$; OR= 12,137; CI= 2,312-63,714).

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang telah memberikan izin dan kesempatan untuk melakukan penelitian ini, serta seluruh tenaga medis dan staf rumah sakit yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam pengumpulan data. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing yang telah memberikan arahan, bimbingan, serta masukan yang sangat berarti selama proses penelitian ini. Serta kepada semua pihak yang telah berpartisipasi dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] GOLD, “Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global Strategy for The Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 Report),” 2018. [Online]. Available: [Www.Goldcopd.Org](http://www.goldcopd.org)
- [2] W. H. O. WHO, “Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).” Accessed: May 16, 2024. [Online]. Available: [https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
- [3] A. Agustí et al., “Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary,” *European Respiratory Journal*, vol. 61, no. 4, Apr. 2023, doi: 10.1183/13993003.00239-2023.
- [4] Kemenkes RI, “Laporan Riskesdas 2018 Nasional,” Jakarta, 2018.
- [5] Balitbangkes RI, “Laporan Riskesdas 2013,” Jakarta, 2013.
- [6] Singh, D., Han, M.K., Hawkins, N.M. et al., “Implications of Cardiopulmonary Risk for the Management of COPD: A Narrative Review,” *Adv Ther* 41, 2151–2167, 2024, <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02855-4>
- [7] H. Whittaker et al., “Frequency and Severity of Exacerbations of COPD Associated with Future Risk of Exacerbations and Mortality: A UK Routine Health Care Data Study,” *International Journal of COPD*, vol. 17, pp. 427–437, 2022, doi: 10.2147/COPD.S346591.
- [8] F. Z. Yuan, W. Shui, Y. L. Xing, Y. Y. Niu, X. Zhang, and C. R. Zhang, “Association of Red Cell Index and Adverse Hospitalization Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Acute Exacerbation: A Retrospective Cohort Study,” *International Journal of COPD*, vol. 17, pp. 2263–2275, 2022, doi: 10.2147/COPD.S373114.
- [9] G. C. Donaldson and J. A. Wedzicha, “COPD Exacerbations · 1: Epidemiology,” Feb. 2006. doi: 10.1136/thx.2005.041806.

- [10] P. Kuwalairat, S. Ratanaopas, and R. Sornkate, "Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Related-Hospitalization with Acute Exacerbation and Its Associated Factors in Thailand," in *General Practice and Primary Care*, European Respiratory Society, Sep. 2017, p. PA930. doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA930
- [11] S. Benady, "The Human and Economic Burden Of COPD: A Leading Cause of Hospital Admission in Canada," Canada, 2010.
- [12] W. H. O. WHO, "WHO REPORT ON THE GLOBAL TOBACCO EPIDEMIC, 2011 Warning About The Dangers Of Tobacco Executive Summary," 2011. [Online]. Available: <http://www.who.int/about/licensing/>
- [13] KEMENKES RI, Global Youth Tobacco Survey (GYTS) Indonesia Report, 2014 Ministry of Health Republic of Indonesia. 2015.
- [14] J. R. Hurst et al., "Prognostic risk factors for moderate-to-severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review," Dec. 01, 2022, BioMed Central Ltd. doi: 10.1186/s12931-022-02123-5.
- [15] S. P. Hoge, E. Tudorache, A. P. Fildan, O. Fira-Mladinescu, M. Marc, and C. Oancea, "Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations," Mar. 01, 2020, Blackwell Publishing Ltd. doi: 10.1111/crj.13129
- [16] P. Sivapalan et al., "Effect of different corticosteroid regimes for hospitalised patients with exacerbated COPD: pooled analysis of individual participant data from the REDUCE and CORTICO-COP trials," *Respir Res*, vol. 22, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12931-021-01745-5.
- [17] C.-A. Brandsma, M. de Vries, R. Costa, R. R. Woldhuis, M. Königshoff, and W. Timens, "Lung ageing and COPD: is there a role for ageing in abnormal tissue repair?," *European Respiratory Review*, vol. 26, no. 146, p. 170073, Dec. 2017, doi: 10.1183/16000617.0073-2017.
- [18] S. Kukrety, J. Parekh, and K. Bailey, "Chronic obstructive pulmonary disease and the hallmarks of aging," *Lung India*, vol. 35, no. 4, p. 321, 2018, doi: 10.4103/lungindia.lungindia_266_17.
- [19] H. Hasan and R. Arusita, "Perubahan Fungsi Paru Pada Usia Tua," *Jurnal Respirasi*, vol. 3, no. 2, 2017.
- [20] R. Adi Saputra, S. Ayubbana, and A. Keperawatan Dharma Wacana Metro, "Penerapan Pursed Lips Breathing Terhadap Respiratory Rate Dan Skala Sesak Pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronik Di Ruang Paru RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro," *Jurnal Cendikia Muda*, vol. 4, no. 4, 2024.
- [21] G. Gerungan, F. B. Runtu, and N. Bawiling, "Karakteristik Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronis Yang Di Rawat Inap Di Rumah Sakit Budi Setia Langowan," *Jurnal Kesehatan Masyarakat UNIMA*, vol. 01, no. 01, 2020.
- [22] Najihah, E. M. Theovena, M. I. Ose, and D. T. Wahyudi, "Prevalensi Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) Berdasarkan Karakteristik Demografi Dan Derajat Keparahan," *Journal of Borneo Holistic Health*, vol. 6, no. 1, pp. 109–115, 2023.

- [23] L. Tina and N. Kholifah, "Analisis Faktor Resiko Kejadian Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) pada Pasien RSUD Bahteramas Provinsi Sulawesi Tenggara Tahun 2017," *Jurnal Ilmiah Praktisi Kesehatan Masyarakat Sulawesi Tenggara*, vol. 3, no. 1, pp. 1–8, 2018.
- [24] W. H. O. WHO, "GATS|Global Adult Tobacco Survey Fact Sheet Indonesia 2021," 2021.
- [25] W. H. O. WHO, "WHO REPORT ON THE GLOBAL TOBACCO EPIDEMIC, 2011 Warning About The Dangers Of Tobacco Executive Summary," 2011. [Online]. Available: <http://www.who.int/about/licensing/>
- [26] Firdausi, "Hubungan Derajat Obstruksi Paru dengan Kualitas Hidup Penderita PPOK di RSUD. Dr. Soedarso Pontianak," Universitas Tanjungpura, Pontianak, 2014.
- [27] Q. Siti Hurul Aini, "Gambaran Jumlah Neutrofil Darah Tepi Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) di Ruang Rawat Inap RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau Tahun 2017," *Jurnal Ilmu Kedokteran*, vol. 13, no. 2, pp. 134–140, 2019.
- [28] S. N. Kasanah and R. I. Sudra, "Analisis Keakuratan Kode Diagnosis PPOK Eksaserbasi Akut Berdasarkan ICD 10 pada Dokumen Rekam Medis Pasien Rawat Inap di RSUD Sragen Triwulan II Tahun 2011," *Jurnal Kesehatan*, vol. V, no. 1, pp. 72–78, 2011.
- [29] M. Tuti, R. Sri, and M. Munir, "Gambaran Kualitas Hidup Pasien Ppok Stabil Di Poli Paru RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau Dengan Menggunakan Kuesioner SGRQ," 2015.
- [30] N. R. MacIntyre, "Toward Reducing COPD Hospitalization," *Respir Care*, vol. 65, no. 1, pp. 127–128, Jan. 2020, doi: 10.4187/respcare.07491.
- [31] C. F. Vogelmeier, J. Diesing, N. Kossack, M. Pignot, and F. W. Friedrich, "COPD Exacerbation History and Impact on Future Exacerbations – 8-Year Retrospective Observational Database Cohort Study from Germany," *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, vol. Volume 16, pp. 2407–2417, Aug. 2021, doi: 10.2147/COPD.S322036.
- [32] D. P. Blagev et al., "Stability of Frequency of Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Health Care Utilization in Clinical Populations," *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*, vol. 5, no. 3, pp. 208–220, 2018, doi: 10.15326/jcopdf.5.3.2017.0183.
- [33] A. Asyrofy, T. Arisdiani, and M. Aspihan, "Karakteristik dan kualitas hidup pasien Penyakit Paru Obstruksi Konik (PPOK)," *NURSCOPE: Jurnal Penelitian dan Pemikiran Ilmiah Keperawatan*, vol. 7, no. 1, p. 13, Aug. 2021, doi: 10.30659/nurscope.7.1.13-21
- [35] N. Putcha, M. B. Drummond, R. A. Wise, and N. N. Hansel, "Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management," *Semin Respir Crit Care Med*, vol. 36, no. 4, pp. 575–591, Aug. 2015, doi: 10.1055/s-0035-1556063.
- [36] H. Chen et al., "Association between chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease in adults aged 40 years and above: data from NHANES 2013–2018," *BMC Pulm Med*, vol. 23, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1186/s12890-023-02606-1.

- [37] M. N. Amin et al., “Inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease and cancer,” *SAGE Open Med*, vol. 8, p. 205031212096575, Jan. 2020, doi: 10.1177/2050312120965752.
- [111] A. M. B. Menezes et al., “Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America,” *European Respiratory Journal*, vol. 30, no. 6, pp. 1180–1185, Aug. 2007, doi: 10.1183/09031936.00083507.
- [38] R. Amran, W. Abdulkadir, J. Farmasi, F. Olahraga dan Kesehatan, and R. Amwan Jurusan Farmasi Fakultas Olahraga dan Kesehatan, “Tingkat Kepatuhan Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis Pada Pasien Di Puskesmas Tombulilato Kabupaten Bone Bolango,” *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education (e-Journal)*, vol. 1, no. 1, pp. 2775–3670, 2021, doi: 10.22487/ijpe.v1i1.101223.
- [39] A. A. Pritami, R. Ariza, S. Soemarwoto, and R. Wintoko, “Faktor Risiko Kanker Paru: Tinjauan Pustaka,” *Agromedicine*, vol. 9, no. 2, 2022.
- [40] F. Laghi, N. Adiguzel, and M. J. Tobin, “Endocrinological derangements in COPD,” *European Respiratory Journal*, vol. 34, no. 4, pp. 975–996, Oct. 2009, doi: 10.1183/09031936.00103708.
- [41] E. Rastoder et al., “Systemic Corticosteroids and the Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Severe COPD: A Nationwide Study of 30,473 Outpatients,” *Biomedicines*, vol. 9, 2021, doi: 10.3390/biomedicines.
- [42] Y. S. Indreswari, C. M. Rumende, C. W. Pitoyo, D. Respirologi, D. Perawatan, and P. Kritis, “Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Eksaserbasi pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta,” *Indonesian Journal of Chest Critical and Emergency Medicine*, vol. 1, no. 4, 2014.
- [43] I. U. A. Sihombing, “FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN EKSASERBASI PADA PENDERITA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK (PPOK) DI BALAI BESAR KESEHATAN PARU MASYARAKAT BANDUNG TAHUN 2015–2020,” *UPN Veteran Jakarta, Jakarta*, 2021.
- [44] A. Maunaturrohman et al., “Hubungan Lama Menderita Dengan Kenyamanan Fisik Pada Pasien PPOK Di Ruang Paviliun Cempaka RSUD Jombang,” 2018.
- [45] A. R. van Buul, M. J. Kasteleyn, N. H. Chavannes, and C. Taube, “Association between morning symptoms and physical activity in COPD: a systematic review,” *European Respiratory Review*, vol. 26, no. 143, p. 160033, Mar. 2017, doi: 10.1183/16000617.0033-2016.
- [46] W. Nugraha, “Pengaruh Riwayat Durasi Merokok Terhadap Frekuensi Eksaserbasi Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) Pada Pasien Rumah Sakit Gotong Royong,” *Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Surabaya*, 2022.
- [47] B. S. Handiansyah, “Korelasi merokok dengan kekerapan eksaserbasi PPOK,” *Universitas Trisakti, Jakarta*, 2019.
- [48] T. A. L. S. Sari, “Hubungan Derajat Merokok Terhadap Sesak Nafas Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK): Narrative Review,” *Universitas 'Aisyiyah, Yogyakarta*, 2021.

- [49] R. J. Sitorus, I. G. Purba, M. Natalia, and K. Tantrakarnapa, "The Effect of Smoking and Respiration of Carbon Monoxide among Active Smokers in Palembang, Indonesia," *Kesmas*, vol. 16, no. 2, pp. 108–112, May 2021, doi: 10.21109/KESMAS.V16I2.3297.
- [50] W. Lu and J. Zheng, "The function of mucins in the COPD airway," *Curr Respir Care Rep*, vol. 2, no. 3, pp. 155–166, Sep. 2013, doi: 10.1007/s13665013-0051-3.
- [51] T. Hardiyanti, N. M. Yasin, and T. M. Andayani, "Pengaruh Readmisi Terhadap Biaya pada Pasien PPOK Eksaserbasi Akut dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhinya," *Majalah Farmaseutik*, vol. 17, no. 3, Sep. 2021, doi: 10.22146/farmaseutik.v17i3.65382.
- [52] D. F. Mariniello et al., "Comorbidities in COPD: Current and Future Treatment Challenges," *J Clin Med*, vol. 13, no. 3, p. 743, Jan. 2024, doi: 10.3390/jcm13030743.
- [53] Ç. Koç and F. Şahin, "What Are the Most Effective Factors in Determining Future Exacerbations, Morbidity Weight, and Mortality in Patients with COPD Attack?," *Medicina (B Aires)*, vol. 58, no. 2, p. 163, Jan. 2022, doi: 10.3390/medicina58020163
- [54] N. Cuesta-Gomez, G. J. Graham, and J. D. M. Campbell, "Chemokines and their receptors: predictors of the therapeutic potential of mesenchymal stromal cells," Dec. 01, 2021, BioMed Central Ltd. doi: 10.1186/s12967021-02822-5.
- [55] J. A. Walters, D. J. Tan, C. J. White, P. G. Gibson, R. Wood-Baker, and E. H. Walters, "Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 9, no. 1, 2014, doi: 10.1002/14651858.CD001288.pub4.
- [56] G. Wang et al., "Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of Chinese never smokers goes along with decreased risks of recurrent acute exacerbation, emphysema and comorbidity of lung cancer as well as decreased levels of circulating eosinophils and basophils," *Front Med (Lausanne)*, vol. 9, Aug. 2022, doi: 10.3389/fmed.2022.907893
- [57] D. E. O'Donnell, "COPD exacerbations : Pathophysiology," *Thorax*, vol. 61, no. 4, pp. 354–361, Apr. 2006, doi: 10.1136/thx.2005.041830.
- [58] A. A. Diaz et al., "Airway-Occluding Mucus Plugs and Mortality in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease," *JAMA*, vol. 329, no. 21, p. 1832, Jun. 2023, doi: 10.1001/jama.2023.2065.
- [59] N. Vij, P. Chandramani-Shivalingappa, C. Van Westphal, R. Hole, and M. Bodas, "Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis," *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, vol. 314, no. 1, pp. C73–C87, Jan. 2018, doi: 10.1152/ajpcell.00110.2016.