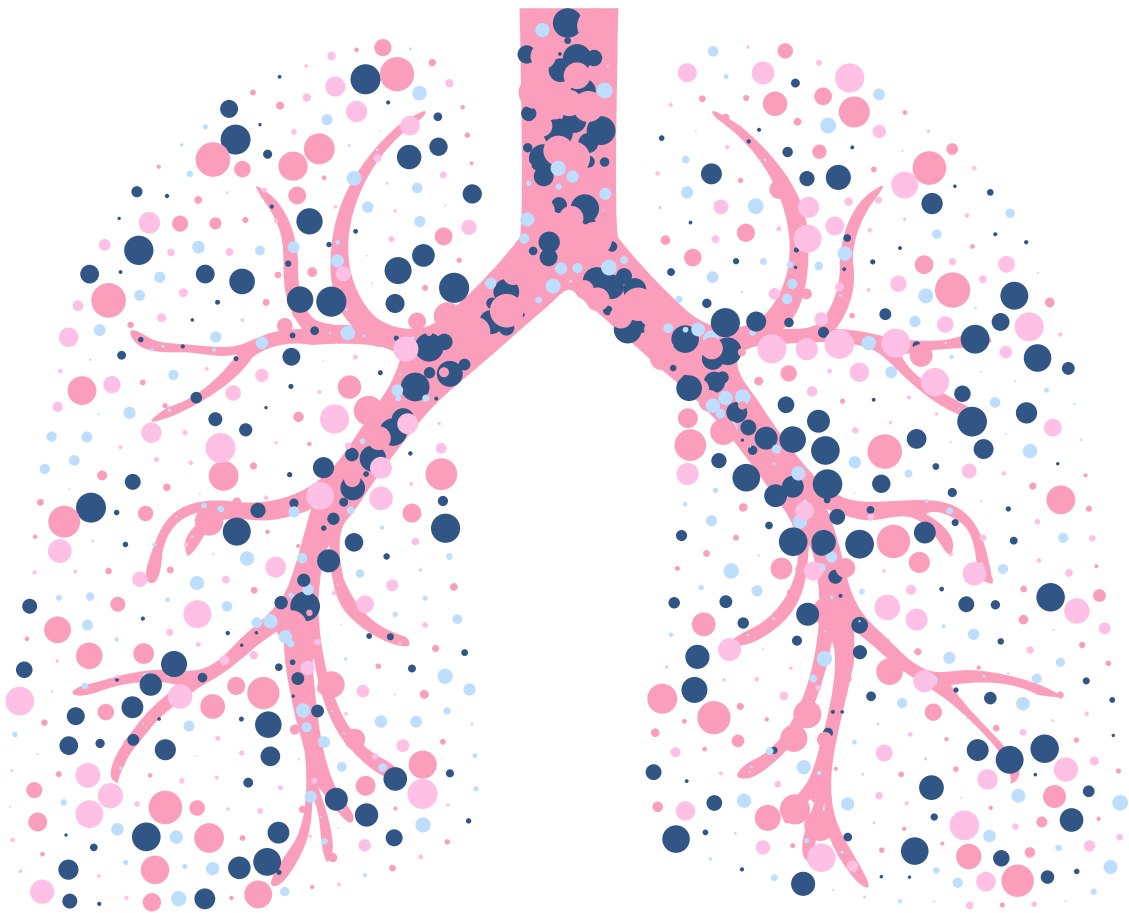


PENGENALAN PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS (PPOK)



TIM PENULIS :

dr. Winda Trijayanthi Utama, S. Ked., M. K.K.

dr. Ratna Dewi Puspita Sari, S. Ked., Sp. OG.

Suryani Agustina Daulay, STr.Keb.,M.K.M

Dr. Sutarto, S.K.M., M. Epid.

Afia Farah Nabila

Alvina Christy Mareta

Ruth Leria Noverika

PENGENALAN PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS (PPOK)

dr. Winda Trijayanthi Utama, S. Ked., M. K.K.

dr. Ratna Dewi Puspita Sari, S. Ked., Sp. OG.

Dr. Sutarto, S.K.M., M. Epid.

Suryani Agustina Daulay, STr.Keb.,M.K.M

Afia Farah Nabila

Alvina Christy Maretta

Ruth Leria Noverika



GETPRESS INDONESIA

PENGENALAN PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS (PPOK)

Penulis: dr. Winda Trijyanthi Utama, S. Ked., M. K.K.
dr. Ratna Dewi Puspita Sari, S. Ked., Sp. OG.
Dr. Sutarto, S.K.M., M. Epid.
Suryani Agustina Daulay, STr.Keb.,M.K.M
Afia Farah Nabila
Alvina Christy Maretta
Ruth Leria Noverika

ISBN:

Editor : Dr. Neila Sulung, N.S., S.Pd., M.Kes.
Tri Putri Wahyuni, S.Pd.
Penyunting: Mila Sari, M.Si.
Desain Sampul dan Tata Letak : Atyka Trianisa, S.Pd.
Penerbit: GETPRESS INDONESIA
Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi:

Jl. Palarik RT 01 RW 06, Kelurahan Air Pacah
Kecamatan Koto Tangah, Padang, Sumatera Barat

website: www.getpress.co.id
email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Juni 2024
Hak cipta dilindungi undang-undang
dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan buku berjudul “Pengenal Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK)” ini dengan baik dan lancar. Buku ini kami bertujuan untuk meningkatkan kesadaran masyarakat akan bahayanya penyakit ini. Buku ini ditulis dengan tujuan untuk memberikan pemahaman yang mendalam tentang PPOK, mulai dari dasar-dasar sistem pernapasan manusia hingga langkah-langkah praktis yang dapat dilakukan untuk mencegah dan mengelola penyakit ini.

PPOK merupakan salah satu penyakit kronis yang serius dan mempengaruhi kualitas hidup jutaan orang di seluruh dunia. Penyakit ini sering kali berkembang secara perlahan dan tidak terdeteksi hingga mencapai tahap yang lebih parah. Oleh karena itu, pemahaman yang baik tentang penyakit ini sangat penting untuk mendeteksi dan menanganinya sejak dini.

Kami menyadari adanya ketidaksempurnaan dalam buku ini. Walaupun begitu, kami berharap semoga ilmu yang kami sampaikan dalam buku ini dapat dimengerti, dipahami, dan diinterpretasikan dalam kehidupan sehari-hari sehingga kita semua dapat terhindar dari bahaya PPOK yang marak menjangkit masyarakat di Indonesia.

Tim Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR.....	iii
BAB I KONSEP PPOK?	2
1.1 Sistem Respirasi Manusia	2
1.2 Bagaimana proses manusia bernapas?	7
1.3 PPOK.....	11
1.4 Epidemiologi PPOK.....	13
1.5 Terminologi / Penggolongan PPOK.....	14
BAB II FAKTOR-FAKTOR PENYEBAB PPOK.....	17
2.1 Genetik.....	17
2.2 Perkembangan Paru yang Abnormal	17
2.3 Merokok	19
2.4 Polusi Udara.....	19
2.5 Infeksi.....	21
2.6 Asma	21
2.7 Idiopatik	22
BAB III PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI PPOK	24
3.1 Patofisiologi	24
3.2 Patogenesis	28
3.3 Alterasi Mitokondria pada PPOK	33
3.4 Alterasi Epigenetik pada PPOK.....	35
3.6 Perbedaan PPOK dan Asma.....	38
BAB IV GEJALA, DAN DAMPAK, SERTA PERBAIKAN PPOK	42
BAB V PENCEGAHAN PPOK	54
DAFTAR PUSTAKA.....	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1. Anatomi Otot-Otot Pernapasan.....	8
Gambar 1. 2. Aktivitas otot pernapasan sewaktu inspirasi dan ekspirasi. (a) Sebelum inspirasi, semua otot pernapasan berelaksasi. (b) Selama inspirasi, diafragma turun karena berkontraksi, meningkatkan ukuran vertikal rongga toraks. Kontraksi otot interkostalis eksternal mengangkat iga dan kemudian sternum untuk memperbesar ukuran depan-belakang rongga toraks serta ukuran kiri-kanannya. (c) Selama ekspirasi pasif tenang, diafragma melemas, mengurangi volume rongga toraks dari ukuran inspirasi puncaknya. Sewaktu otot interkostalis eksternal melemas, sangkar iga yang tadinya terangkat turun karena gaya gravitasi. Hal ini juga mengurangi volume rongga toraks. (d) Selama ekspirasi aktif, kontraksi otot abdomen meningkatkan tekanan intra-abdomen, menimbulkan gaya ke atas pada diafragma. Hal ini semakin mengurangi ukuran vertikal rongga toraks dibandingkan dengan ketika ekspirasi pasif. Kontraksi otot interkostalis internal mengurangi ukuran depan-belakang dan kiri-kanan dengan mendatarkan iga dan sternum. Sumber : Sherwood, 2018.....	9
Gambar 1. 3. Perubahan volume paru dan tekanan intra-alveolus sewaktu inspirasi dan ekspirasi. (a) Sebelum inspirasi, pada akhir ekspirasi sebelumnya, tekanan intra-alveolus telah seimbang dengan tekanan atmosfer, dan tidak ada aliran udara. (b) Sewaktu volume paru meningkat saat inspirasi, tekanan intra-alveolus berkurang sehingga terbentuk gradien tekanan yang menyebabkan udara mengalir ke dalam alveolus dari atmosfer— yaitu, terjadi inspirasi. (c) Sewaktu paru mengalami rekoil ke ukuran pra-inspirasinya karena relaksasi otot-otot inspirasi, tekanan intra-alveolus meningkat sehingga terbentuk gradien tekanan yang menyebabkan udara mengalir keluar alveolus menuju atmosfer— yaitu, terjadi ekspirasi. Sumber : Sherwood, 2018.....	11
Gambar 1. 4. COPD Medical Illustration by Dr Ciléin Kearns. Medical Research Institute of New Zealand Rangahautia Te Ora.....	13

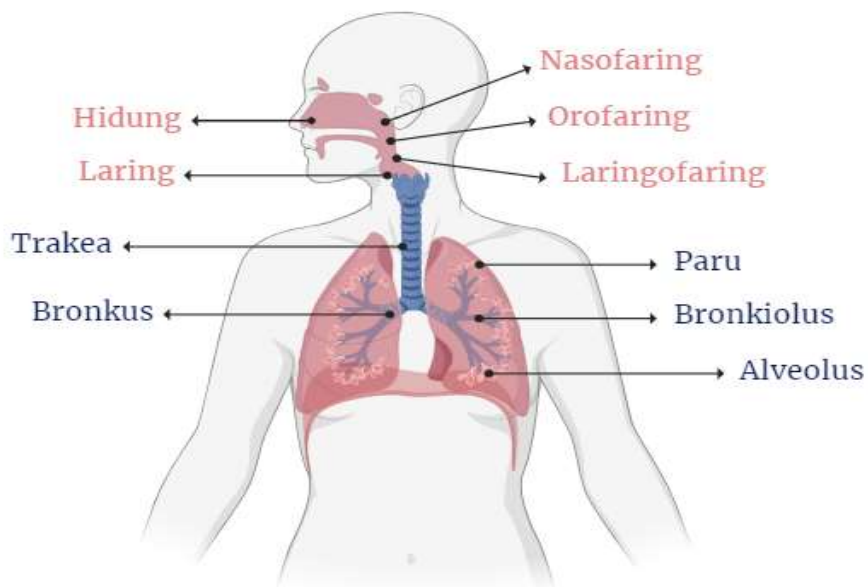
Gambar 3. 1. Diagram diatas menggambarkan alveolus pada jaringan paru-paru dan patogenesis PPOK. Faktor risiko dan pendorong patogenesis PPOK, ditunjukkan di kiri atas gambar, termasuk merokok, yang merupakan penyebab paling umum PPOK; peradangan, mutasi gen, kerusakan DNA, disfungsi mitokondria, dan paparan obat-obatan dan racun, mengakibatkan remodeling saluran napas yang menginduksi emfisema dan bronkitis kronis yang berhubungan dengan COPD. Gambar sebelah kanan mengilustrasikan penampang saluran napas distal dan daerah alveolar, di mana permukaan paru-paru mengandung berbagai jenis sel, yaitu epitel bronkus, membran basal epitel, dan lapisan surfaktan. Setiap jaringan alveolar mengandung pneumosit tipe I, pneumosit tipe II, sel imun disfungsional (sel makrofag), sel darah merah, dan kapiler. ALF; cairan lapisan alveolar (Alfahad AJ, 2021).	27
Gambar 3. 2. Perbedaan mekanisme Asma dengan PPOK	40
Gambar 4. 1. Pursed Lips Breathing. Sumber : UWorld Medical	50
Gambar 4. 2. Diaphragmatic Breathing Exercises. Sumber : dr. Preeti Shah, Diaphragmatic Breathing. Healing-Bones Clinic Hospital for Advanced Orthopaedics and Physiotherapy. Diakses pada : Mei 2024	51

~ Bernapas Tanpa Batas, Cegah PPOK ~

BAB I

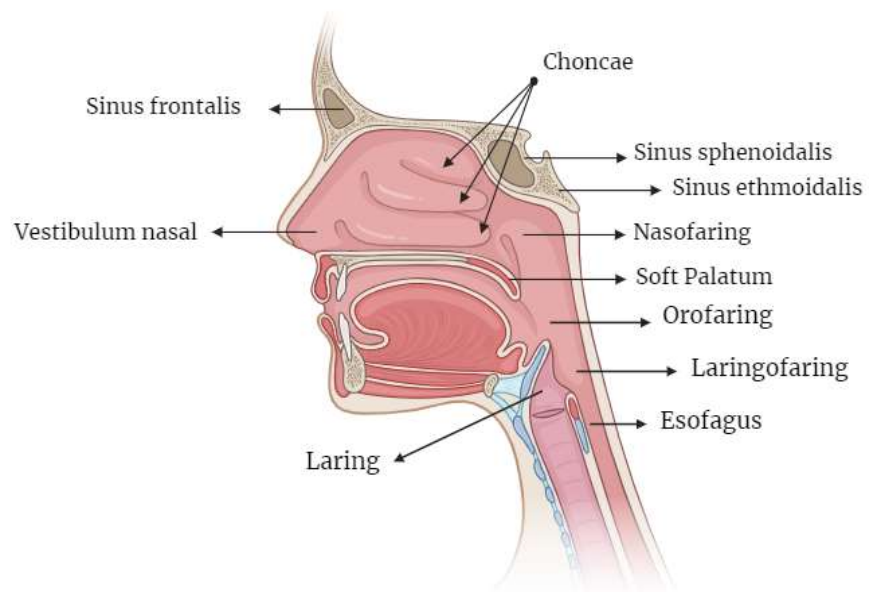
KONSEP PPOK?

1.1 Sistem Respirasi Manusia



Created in [BioRender.com](https://www.biorender.com) 

Sebelum kita membahas lebih jauh mengenai apa itu PPOK, kita akan mengenal sistem respirasi yang ada di dalam tubuh kita terlebih dahulu. Sistem respirasi tubuh manusia terbagi menjadi dua bagian, yaitu saluran pernapasan atas dan saluran pernapasan bawah. Saluran pernapasan bagian atas berperan memfiltrasi udara ke dalam tubuh dan melembabkan udara yang masuk sebelum akhirnya masuk ke dalam paru-paru. Bagian lain dari saluran pernapasan bagian atas terdiri dari :



Created in BioRender.com bio

1. Rongga hidung

Saluran pernapasan bagian atas dimulai dari rongga hidung. Rongga hidung terbuka di bagian depan wajah melalui dua lubang hidung, dan di bagian belakang menuju nasofaring melalui dua koana. Dasar rongga hidung dibentuk oleh langit-langit tulang keras, sedangkan atapnya terdiri dari lamina kribriiformis tulang ethmoid di bagian belakang, serta tulang frontal dan hidung di bagian depan. Lubang hidung dan bagian depan rongga hidung mengandung kelenjar sebaceous dan folikel rambut yang berfungsi mencegah partikel berbahaya yang lebih besar masuk ke dalam rongga hidung (**Netter, 2019**).

Dinding lateral rongga hidung mempunyai tiga tonjolan tulang yang disebut concha hidung—yaitu atas, tengah, dan bawah—yang meningkatkan luas permukaan rongga hidung. Concha hidung juga memengaruhi aliran laminar udara, dengan membuat turbulensi, sehingga membantu melembabkan dan menghangatkan udara hingga mencapai suhu tubuh. Atap rongga hidung mengandung epitel olfaktorius yang terdiri dari reseptor sensorik khusus. Reseptor ini menangkap molekul bau di udara dan mengubahnya menjadi potensial aksi yang berjalan melalui nervus olfaktorius—saraf

penciuman—menuju korteks serebral, memungkinkan otak untuk mengingat dan memberikan sinyal penciuman **(Moore et al., 2018)**.

Jalur masuknya udara lainnya adalah rongga mulut. Meski tidak tergolong bagian saluran pernapasan bagian atas, namun rongga mulut memberikan jalur alternatif jika terjadi penyumbatan pada rongga hidung. Rongga mulut terbuka di bagian anterior wajah melalui fisura mulut, sedangkan di bagian posterior terbuka ke orofaring melalui saluran yang disebut isthmus orofaringeal **(Standring, 2020)**.

2. Sinus paranasal

Beberapa tulang yang membentuk dinding rongga hidung mengandung ruang berisi udara yang disebut sinus paranasal, yang diberi nama sesuai dengan tulang terkaitnya; sinus maksila, frontal, sphenoidal, dan ethmoidal **(Schunke M. et al., 2020)**. Sinus paranasal berinteraksi dengan rongga hidung melalui beberapa lubang, dan dengan demikian juga menerima udara yang dihirup dan berkontribusi terhadap pelembab dan pemanasannya. Selain itu, selaput lendir dan epitel pernapasan yang melapisi rongga hidung dan sinus paranasal memerangkap partikel, debu, atau bakteri berbahaya **(Netter, 2019)**.

3. Faring

Setelah melewati rongga hidung dan sinus paranasal, udara yang dihirup keluar melalui choanae akan menuju faring. Faring merupakan otot berbentuk corong yang berisi tiga bagian, yaitu :

- Nasofaring

Nasofaring adalah bagian pertama dan paling atas dari faring yang terletak di belakang rongga hidung. Bagian faring ini hanya berfungsi sebagai jalan napas, sehingga dilapisi dengan jaringan epitel pernapasan. Di bagian bawah, uvula dan langit-langit lunak berayun ke atas saat menelan untuk menutup nasofaring dan mencegah makanan memasuki rongga hidung **(Schunke et al., 2020)**.

- Orofaring

Orofaring merupakan jalur bagi udara yang masuk dari nasofaring dan makanan yang masuk dari rongga mulut. Orofaring terletak di belakang rongga hidung. Dengan demikian,

orofaring dilapisi dengan epitel skuamosa berlapis non-keratinisasi yang lebih protektif.

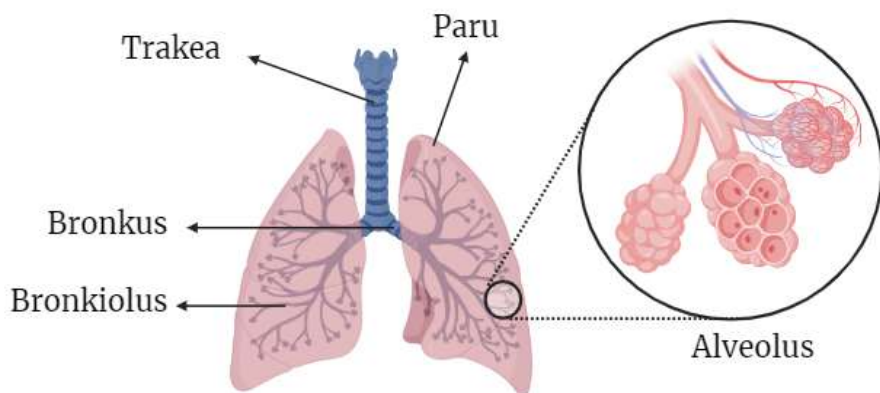
- **Laringofaring (hipofaring)**

Lariongofaring merupakan bagian paling bawah dari faring. Ini adalah titik di mana sistem pencernaan dan pernapasan berbeda. Di anterior, laringofaring berlanjut ke laring, sedangkan di posterior berlanjut menjadi esofagus (**Netter, 2019**).

4. Laring di atas pita suara

Setelah laringofaring, bagian berikutnya dan terakhir dari saluran pernapasan bagian atas adalah bagian superior laring. Laring adalah struktur berongga kompleks yang terletak di anterior esofagus. Hal ini didukung oleh kerangka tulang rawan yang dihubungkan oleh membran, ligamen dan otot terkait. Di atas pita suara, laring dilapisi epitel skuamosa berlapis seperti laringofaring.

Saluran pernapasan bawah berfungsi sebagai konduksi dan tempat pertukaran gas oksigen dan karbondioksida. Saluran pernapasan bawah terdiri dari :



1. Laring di bawah pita suara

Di bawah pita suara, epitel epitel skuamosa berlapis bertransisi menjadi epitel kolumnar bersilia pseudostratifikasi dengan sel goblet (epitel pernapasan). Selain fungsi utamanya sebagai penghantar

udara, laring juga menampung pita suara yang berperan dalam produksi suara. Saluran masuk laring ditutup oleh epiglotis pada saat menelan untuk mencegah makanan atau cairan masuk ke saluran pernapasan bagian bawah **(Standring, 2020)**.

2. Trakea

Trakea terletak di mediastinum–rongga di tengah dada yang berada di antara tulang dada dan tulang belakang–atas dan mewakili batang trakeobronkial. Trakea bercabang dua setinggi sudut sternum, vertebrae thoracalis 5, menjadi satu bronkus utama kiri dan kanan untuk tiap paru **(Schunke, 2020)**

3. Bronkus

Bronkus merupakan percabangan dari trakea yang terdiri dari :

- **Bronkus Kiri**
Bronkus utama kiri berjalan ke arah inferolateral (arah bawah, menjauhi bagian tengah tubuh) dan memasuki hilum (pintu) paru kiri. Dalam perjalanannya, bronkus melewati lengkung aorta dan ke esofagus dan aorta toraks secara anterior.
- **Bronkus kanan**
Bronkus utama kanan secara inferolateral memasuki hilum (pintu) paru kanan dengan jalur yang lebih vertikal dibandingkan bronkus kiri dan juga lebih lebar dan pendek. Hal ini membuat bronkus kanan lebih rentan terhadap impaksi benda asing.

Saat mencapai paru-paru, bronkus utama bercabang menjadi bronkus intrapulmonal yang semakin kecil. Bronkus utama kiri terbagi menjadi dua bronkus lobar sekunder, sedangkan bronkus utama kanan terbagi menjadi tiga bronkus lobar sekunder yang masing-masing mempersarafi lobus paru kiri dan kanan **(Standring, 2020)**.

1. Paru-paru

paru-paru paling sering dianggap sebagai bagian dari saluran pernapasan bagian bawah, namun terkadang digambarkan sebagai satu kesatuan yang terpisah. Paru-paru sendiri terdiri dari bronkiolus pernapasan, saluran alveolar, kantung alveolar dan alveoli. Paru-paru kanan lebih besar dari paru-paru kiri dan terdiri dari tiga lobus, yaitu superior, tengah dan inferior, yang dipisahkan oleh celah miring dan celah horizontal **(Netter, 2019)**. Paru-paru

kiri hanya memiliki dua lobus, yaitu inferior dan superior, yang dipisahkan oleh satu celah miring. Setiap paru-paru memiliki tiga permukaan, puncak dan dasar. Permukaan paru-paru adalah permukaan kosta, mediastinum, dan diafragma, yang diberi nama berdasarkan struktur anatomi berdekatan yang menghadap permukaan tersebut **(Schunke, 2020)**. Permukaan mediastinum menghubungkan paru-paru ke mediastinum melalui hilusnya. Puncak paru-paru adalah tempat pertemuan permukaan mediastinum dan kosta (tulang iga). Ini adalah bagian paling superior dari paru-paru, yang meluas hingga ke akar leher. Basis adalah bagian cekung terendah dari paru-paru yang bertumpu pada diafragma. Setiap hilus paru-paru mengandung bronkus utama, arteri pulmonalis, dua vena pulmonalis, pembuluh bronkial, pleksus otonom paru, kelenjar getah bening, dan pembuluh darah **(Netter, 2019)**.

2. Bronkiolus

Masing-masing bronkus lobaris selanjutnya terbagi menjadi bronkus segmental tersier yang menghantarkan udara ke segmen bronkopulmoner. Bronkus segmental kemudian membentuk beberapa generasi bronkiolus intrasegmental sebagai penghantar, yang berakhir sebagai bronkiolus terminal. Setiap bronkiolus terminal memiliki beberapa bronkiolus respiratorik.

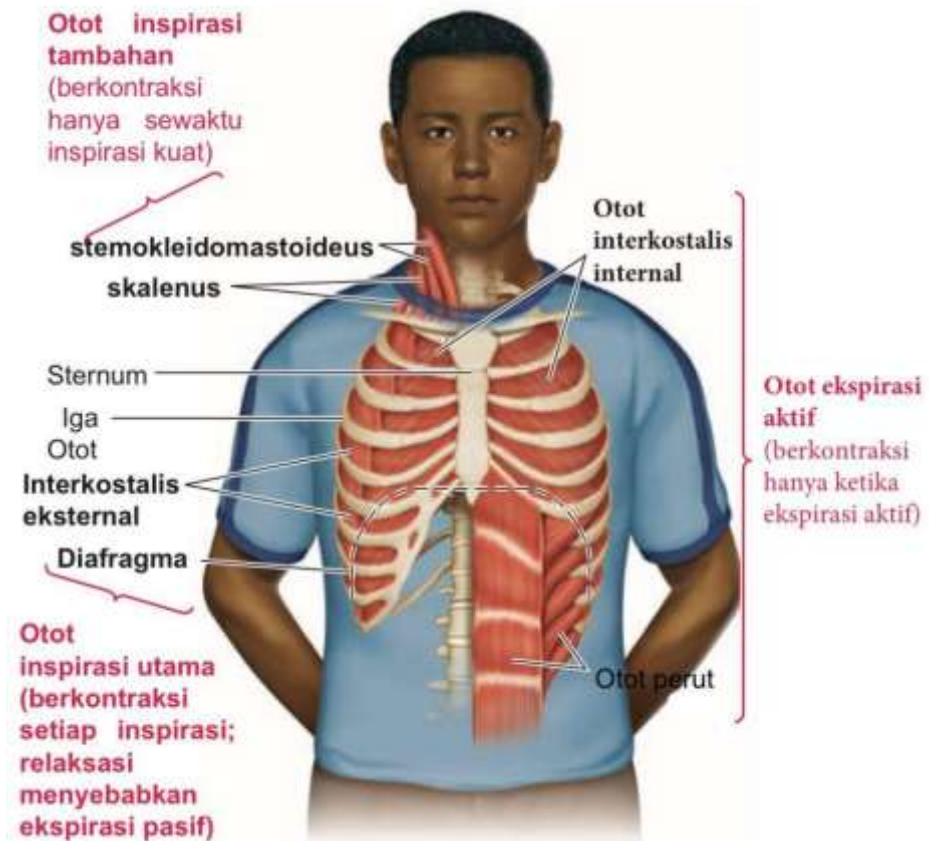
3. Alveoli :

Bronkiolus respiratorik meluas ke beberapa saluran alveolar, yang mengarah ke kantung alveolar, yang masing-masing berisi banyak kantong udara kecil seperti anggur yang disebut alveoli. Di alveoli inilah yang menjadi tempat pertukaran gas oksigen dan karbondioksida tubuh **(Standring, 2020)**.

1.2 Bagaimana proses manusia bernapas?

Proses masuknya oksigen dari hidung ke dalam paru-paru hingga karbondioksida yang keluar dari paru-paru ke hidung disebut dengan proses pernapasan. Fungsi utama respirasi adalah memperoleh O₂ untuk digunakan oleh sel tubuh dan mengeluarkan CO₂ yang dimetabolisme oleh sel. Sel-sel di dalam tubuh manusia membutuhkan oksigen untuk melakukan metabolisme tersebut. Oksigen ini tentu didapatkan dari

udara yang kita hirup sehari-hari. Proses pernapasan ini dibagi menjadi inspirasi, ekspirasi, dan istirahat. Namun, perlu kita ketahui bahwa paru-paru bukanlah organ aktif yang menggerakkan dinding dada ketika kita bernapas, melainkan dinding dada bergerak akibat kontraksi otot-otot pernapasan. Otot-otot pernapasan ini terdiri dari :

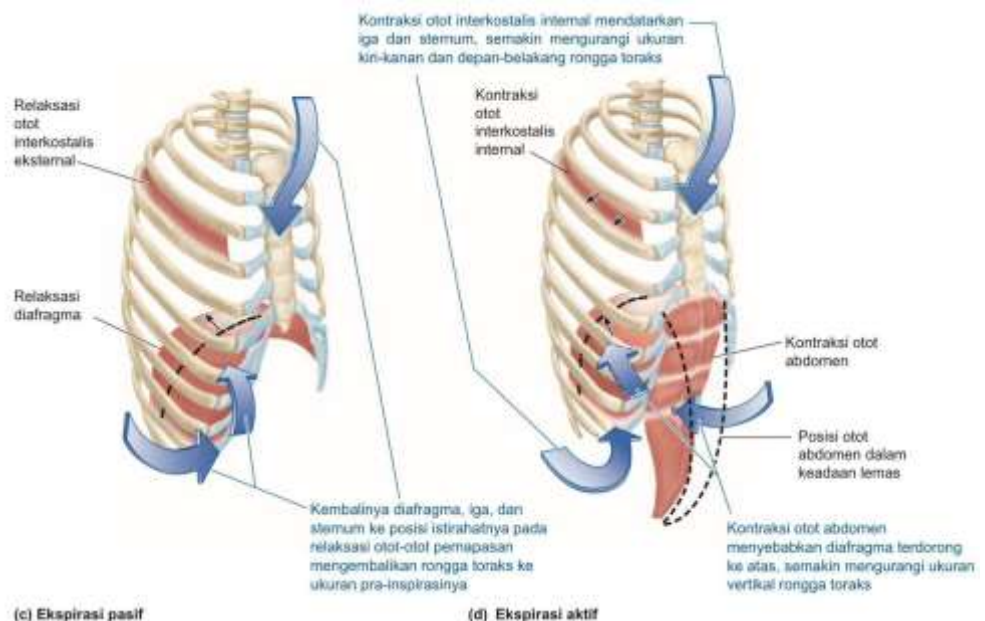


Gambar 1. 1. *Anatomi Otot-Otot Pernapasan*
Sumber : Sherwood, 2018

- **Otot-otot Inspirasi**
Otot-otot inspirasi adalah otot yang bekerja ketika kita menarik napas dan terdiri dari otot diafragma dan otot interkostalis eksternus;
- **Otot Ekspirasi**
Berbeda dengan inspirasi, otot ekspirasi yang bekerja ketika kita membuang napas hanya otot interkostalis internus; dan

- **Otot-otot Aksesori Inspirasi dan Ekspirasi**
Otot-otot aksesori ini bekerja ketika tubuh kita melakukan inspirasi dan ekspirasi secara paksa. Otot aksesori inspirasi terdiri dari Sternocleidomastoideus, Scalenius, Pectoralis mayor, Pectoralis minor Serratus anterior, Serratus posterior superior, dan Iliocostalis superior. Sedangkan, otot aksesori ekspirasi terdiri dari otot Abdominal, Obliquus externus dan internus, Rectus abdominis, Iliocostalis inferior, dan Serratus anterior superior **(Schunke, 2020)**.

Proses respirasi pada manusia dijabarkan sebagai berikut ini :



Gambar 1. 2. Aktivitas otot pernapasan sewaktu inspirasi dan ekspirasi. (a) Sebelum inspirasi, semua otot pernapasan berelaksasi. (b) Selama inspirasi, diafragma turun karena berkontraksi, meningkatkan ukuran vertikal rongga toraks. Kontraksi otot interkostalis eksternal mengangkat iga dan kemudian sternum untuk memperbesar ukuran depan-belakang rongga toraks serta ukuran kiri-kanannya. (c) Selama ekspirasi pasif tenang, diafragma melemas, mengurangi volume rongga toraks dari ukuran inspirasi puncaknya. Sewaktu otot interkostalis eksternal melemas, sangkar iga yang tadinya terangkat turun karena gaya gravitasi. Hal ini juga mengurangi volume rongga toraks. (d) Selama ekspirasi aktif, kontraksi otot abdomen meningkatkan tekanan intra-abdomen, menimbulkan gaya ke atas pada diafragma. Hal ini semakin mengurangi

ukuran vertikal rongga toraks dibandingkan dengan ketika ekspirasi pasif. Kontraksi otot interkostalis internal mengurangi ukuran depan-belakang dan kiri-kanan dengan mendatarkan iga dan sternum. Sumber : Sherwood, 2018.

1. Inspirasi

Pada fase inspirasi, otot-otot pernapasan yang telah disebutkan di atas akan berkontraksi, volume rongga dada akan mengembang, tekanan di rongga dada akan menurun atau lebih rendah dari tekanan atmosfer, kemudian udara akan masuk ke dalam melalui hidung. Udara yang masuk ke dalam hidung akan difilter oleh folikel rambut. Setelah itu, udara masuk ke sinus paranasal, kemudian menuju faring, laring, trakea, bronkus, bronkiolus, duktus alveolus, kemudian tiba di saccus alveolus. Di alveolus ini akan terjadi difusi oksigen dan karbondioksida melalui pembuluh darah kapiler. Oksigen akan berdifusi masuk ke pembuluh darah pulmonalis, kemudian karbondioksida akan berdifusi keluar ke alveolus. Oksigen ini nanti akan berikatan dengan hemoglobin pada darah dan membentuk suatu ikatan oksihemoglobin. Oksihemoglobin ini akan dialirkan oleh pembuluh vena pulmonalis menuju atrium kiri jantung.

2. Ekspirasi

Kemudian pada fase ekspirasi, otot pernapasan akan berkontraksi, sedangkan otot diafragma akan berelaksasi. Di fase ini, tekanan rongga dada akan lebih besar dari atmosfer dan volume rongga dada akan mengempis. Udara yang kaya akan karbondioksida–hasil difusi alveolus tadi–akan keluar dengan jalur yang sama. Karbondioksida yang dibuang keluar ini adalah hasil metabolisme seluruh tubuh yang dipompa dari ventrikel kanan jantung melalui arteri pulmonalis menuju paru-paru **(Sherwood, 2018).**



Gambar 1. 3. *Perubahan volume paru dan tekanan intra-alveolus sewaktu inspirasi dan ekspirasi. (a) Sebelum inspirasi, pada akhir ekspirasi sebelumnya, tekanan intra-alveolus telah seimbang dengan tekanan atmosfer, dan tidak ada aliran udara. (b) Sewaktu volume paru meningkat saat inspirasi, tekanan intra-alveolus berkurang sehingga terbentuk gradien tekanan yang menyebabkan udara mengalir ke dalam alveolus dari atmosfer—yaitu, terjadi inspirasi. (c) Sewaktu paru mengalami recoil ke ukuran pra-inspirasinya karena relaksasi otot-otot inspirasi, tekanan intra-alveolus meningkat sehingga terbentuk gradien tekanan yang menyebabkan udara mengalir keluar alveolus menuju atmosfer—yaitu, terjadi ekspirasi. Sumber : Sherwood, 2018.*

1.3 PPOK

Setelah mengenal anatomi dan cara kerja paru-paru di tubuh kita, selanjutnya kita akan berkenalan dengan topik utama dari buku ini, yaitu PPOK. Paru memiliki struktur yang ideal untuk pertukaran gas. Paru mengandung sekitar 500 juta alveolus, masing-masing berdiameter 200 hingga 300 μm . Sesuai dengan hukum difusi Fick, semakin pendek jarak yang ditempuh difusi, semakin cepat laju difusi. Selain itu, semakin besar permukaan tempat terjadinya difusi, semakin cepat laju difusinya, yang berarti proses pernapasan akan semakin lancar apabila seseorang memiliki paru yang sehat untuk melakukan proses difusi dengan baik. (Sherwood, 2018).

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit yang cukup umum ditemukan, tidak menular, dan dapat diobati tetapi fungsi paru tidak bisa berfungsi secara optimal kembali seperti orang normal. PPOK merupakan penyakit paru-paru inflamasi atau peradangan kronis yang menyebabkan kerusakan jaringan dan pembatasan aliran udara—yang terdiri dari bronkitis, bronkiolitis—dan/atau alveoli, pada emfisema, yang sifatnya *irreversible* sehingga saluran napas tidak bisa kembali

elastis seperti orang normal walaupun sudah melakukan pengobatan. PPOK ditandai dengan keterbatasan aliran udara progresif dan kerusakan jaringan. Hal ini disebabkan oleh perubahan struktural di paru-paru akibat paparan partikel dan gas berbahaya dalam jangka panjang, paparan gas yang paling sering menimbulkan PPOK adalah asap rokok. Peradangan kronis mempersempit saluran pernapasan dan mengurangi rekoil (elastisitas) paru-paru. Penyakit ini bisa saja tidak memiliki gejala sama sekali atau bisa juga bahkan sampai mengalami gejala yang parah hingga gagal napas. Gejala yang sering timbul pada umumnya adalah batuk, sesak napas, dan produksi sputum (dahak). (Agarwal, et al 2023).

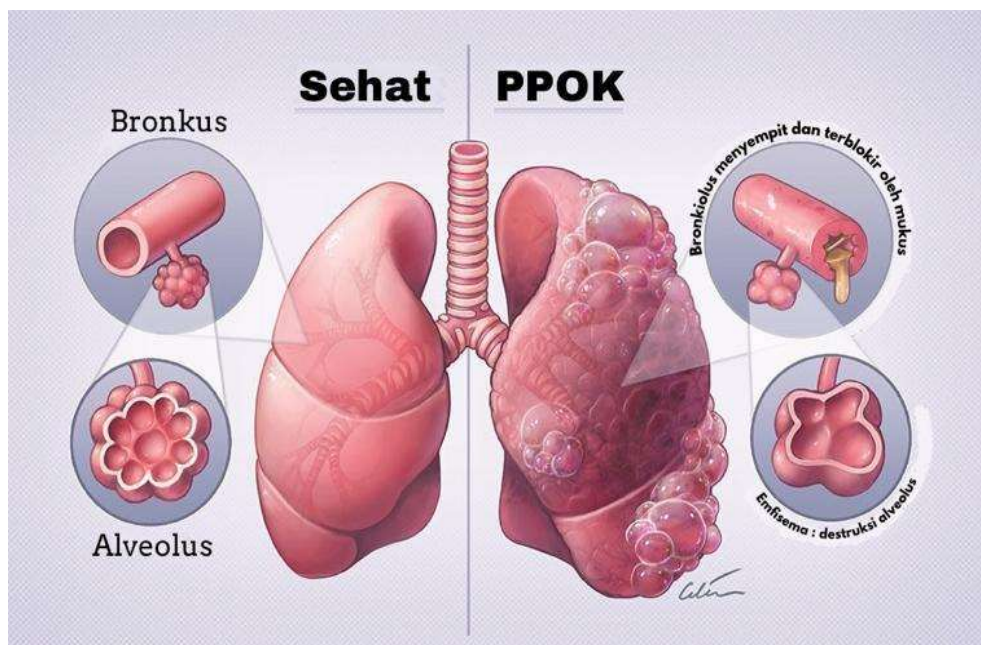
Definisi PPOK sebelumnya mengacu pada istilah emfisema dan bronkitis kronis, namun kedua istilah tersebut tidak lagi termasuk dalam definisi PPOK. Inilah alasannya:

- Emfisema adalah diagnosis patologis yang ditandai dengan rusaknya permukaan alveolar tempat terjadinya pertukaran gas. Faktanya, banyak kelainan struktural yang terlihat pada orang yang mengalami PPOK, kerusakan permukaan alveolar hanyalah salah satu dari banyak kelainan struktural tersebut.
- Bronkitis kronis adalah diagnosis klinis yang ditandai dengan gejala batuk dan keluarnya dahak yang berlangsung minimal 3 bulan selama 2 tahun berturut-turut. Gejala ini tampaknya hanya terjadi pada sebagian kecil pasien dan belum tentu disebabkan oleh hambatan aliran udara. (Antariksa, et al. 2023).

Penyebab PPOK yang paling umum di seluruh dunia terlebih lagi dengan usia di atas 40 tahun adalah merokok, tetapi pemikiran bahwa semua perokok akan terkena PPOK adalah salah. Sekitar sepertiga pasien PPOK tidak pernah merokok, orang-orang ini termasuk ke dalam *second hand smoker* atau orang-orang menghirup asap rokok dari orang lain yang merokok. Selain itu, paparan gas berbahaya di lingkungan sekitar dan lingkungan pekerjaan serta-walaupun langka-orang dengan defisiensi alfa-1 antitripsin (AATD) juga dapat menderita PPOK. (Singh, et al, 2019).

Walaupun mayoritas penderita PPOK adalah perokok, tetapi di negara-negara berkembang, berpendapatan rendah dan menengah 60-70% penderita PPOK adalah bukan perokok, hal ini dipengaruhi kebiasaan dan lingkungan hidup masyarakatnya. (Yang, et al, 2022). Kayu, kotoran

hewan, sisa tanaman, batu bara (yaitu biomassa), arang yang biasanya dibakar di tungku, dapat menyebabkan peningkatan polusi udara rumah tangga dan meningkatkan risiko PPOK. PPOK pada bukan perokok lebih sering terjadi pada wanita berusia lebih muda. Paparan di tempat kerja, termasuk debu organik dan debu anorganik, bahan kimia, asap, dan polusi udara juga meningkatkan risiko PPOK. (Agusti, et al, 2023).



Gambar 1. 4. COPD Medical Illustration by Dr Ciléin Kearns. Medical Research Institute of New Zealand Rangahautia Te Ora.

1.4 Epidemiologi PPOK

Prevalensi orang dengan PPOK meningkat seiring bertambahnya usia. Saat ini, PPOK merupakan penyebab paling umum ketiga dari morbiditas (tingkat yang sakit) dan mortalitas (tingkat kematian) di seluruh dunia. Berdasarkan data WHO, PPOK menyebabkan 3,23 juta kematian di dunia pada tahun 2019 dan memprediksi bahwa dalam 10 tahun, PPOK akan menjadi penyebab **utama** kematian ketiga di dunia. Namun, prevalensinya kemungkinan tidak terlalu akurat karena faktanya masih banyak orang yang tidak terdiagnosis PPOK walaupun memiliki gejalanya. (Agarwal, et al, 2023).

Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) mempengaruhi sepersepuluh dari populasi dunia dan telah ditetapkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) sebagai kebutuhan kesehatan global utama yang belum terpenuhi (terabaikan) di seluruh dunia. Penghentian merokok menjadi salah satu cara yang paling berpengaruh yang diketahui untuk mengurangi perkembangan penyakit yang bahkan dapat meningkatkan kematian. **(Fazleen & Tom 2020).**

Hingga saat ini, belum ada data prevalensi PPOK terbaru di Indonesia, berdasarkan data riset kesehatan dasar pada tahun 2013 orang dengan PPOK di Indonesia mencapai 3,7% atau sekitar 9,2 juta jiwa yang mengalami PPOK. Berdasarkan *Intitute for Health Metrics and Evaluation (IHME)* dalam *Global Burden of Diseases 2019 and Injuries Collaborators*, 10 penyakit dengan kasus terbanyak per 100.000 penduduk di Indonesia, 4 diantaranya merupakan penyakit pernafasan, antara lain PPOK (145 kejadian dengan 78,3 ribu kematian), kanker paru (18 kejadian dengan 28,6 ribu kematian), pneumonia (5.900 kejadian dengan 52,5 ribu kematian), dan asma (504 kejadian dengan 27,6 ribu kematian). **(Kemenkes, 2023)**

Agusti, et al (2022) berpendapat bahwa PPOK harus dilihat bukan sebagai penyakit tunggal, namun sebagai suatu sindrom klinis yang ditandai dengan pola gejala kronis yang dapat dikenali dan gangguan struktural atau fungsional akibat interaksi gen-lingkungan sepanjang umur yang mempengaruhi kondisi normal perkembangan paru-paru dan penuaan.

1.5 Terminologi / Penggolongan PPOK

Baru-baru ini, GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) telah menyetujui serangkaian istilah untuk membantu mencapai keseragaman bahasa dan diharapkan dapat menghindari kebingungan terminologis sebagai berikut:

- Early COPD (PPOK dini)
Kata “early” atau “lebih awal” berarti “mendekati permulaan suatu proses.” Hal ini kaitannya dengna waktu, karena PPOK bisa saja dimulai sejak dini tetapi belum memiliki gejala signifikan dan membutuhkan waktu lama untuk bisa diidentifikasi secara klinis,

maka tergolong sulit untuk menentukan seseorang yang termasuk dalam terminologi PPOK dini. Lebih jauh lagi, tahap awal biologis penyakit PPOK ini berkaitan dengan mekanisme awal yang pada akhirnya akan mencerminkan persepsi awal terhadap gejala, keterbatasan fungsional, dan/atau kelainan struktural. Berdasarkan hal ini, GOLD mengusulkan untuk menggunakan istilah COPD/ PPOK dini untuk mendefinisikan orang yang teridentifikasi secara biologis sejak dini.

- **Mild COPD (PPOK Ringan)**
Tidak seperti terminologi 'early' atau 'tahap awal' PPOK yang mengacu pada waktu, terminologi 'ringan' mengacu pada tingkat keparahan penyakit, seperti yang direkomendasikan GOLD. Pada PPOK, kata 'ringan' digunakan untuk mendeskripsikan derajat obstruksi dinyatakan sebagai nilai FEV1 (Forced Expiratory Volume) - didapat dengan menghitung jumlah udara yang dapat dihembuskan seseorang dari paru-parunya dalam 1 detik - menggunakan alat bernama spirometer.
- **Young COPD (PPOK Pada Usia Muda)**
Istilah "muda" berhubungan langsung dengan usia kronologis orang yang disepakati oleh Organisasi Kesehatan Dunia. Mengingat bahwa fungsi paru-paru mencapai puncaknya pada usia sekitar 20-25 tahun dan bahwa pasien muda mungkin mengalami PPOK serupa dengan pasien yang lebih tua akibat paparan jangka panjang sedari kecil atau adanya riwayat keluarga dengan PPOK, GOLD juga mempertimbangkan orang yang berusia 20-50 tahun juga dapat menjadi pasien PPOK.
- **Pra-COPD (Pra-PPOK)**
Istilah ini mengidentifikasi individu dari segala usia yang memiliki gejala pernafasan dan kelainan struktural dan/atau fungsional meskipun tanpa adanya keterbatasan aliran udara akibat obstruksi yang ditunjukkan saat pemeriksaan spirometri yang mungkin saja berkembang menjadi persisten (misalnya PPOK) atau mungkin juga tidak. **(Celli, et al, 2022)**

**“Setiap Napas Normal Merupakan Suatu
Kemewahan”**

BAB II

FAKTOR-FAKTOR PENYEBAB PPOK

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia dan ditandai dengan obstruksi aliran udara dan gejala respirasi yang persisten **(Cheng Z, 2024)**. Pada bab ini kita akan membahas lebih lanjut terkait faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya PPOK. Individu dengan faktor risiko di bawah lebih mungkin untuk mengalami PPOK. Berikut adalah penjelasan mengenai faktor-faktor apa saja yang dapat menyebabkan PPOK :

2.1 Genetik

Faktor genetik dapat menjadi salah satu penyebab PPOK. Pada tahun 1965 telah ditemukan bahwa perkembangan emfisema berhubungan dengan defek atau mutasi dari gen tunggal serpin famili A1 (SERPINA-1) **(Celli B, 2022)**. Adanya defek pada gen SERPINA-1 mengakibatkan adanya defisiensi alpha-1 antitripsin (AAT), yaitu inhibitor protease plasma utama dari leukosit elastase, enzim kuat yang terletak di butiran azurofilik neutrofil. Penyebab paling umum dari defisiensi AAT yang parah adalah homozigositas alel SERPINA1*Z, yang dihasilkan dari perubahan pasangan basa tunggal dalam urutan pengkodean gen SERPINA1 dan menyebabkan substitusi asam amino tunggal yang menyebabkan terbentuknya polimer AAT di hepatosit yang mensintesis sebagian besar AAT. Berkurangnya kadar AAT dalam sirkulasi disebabkan oleh kelainan produksi protein ini **(Silverman E, 2019)**.

Selain homozigositas alel Z, defisiensi AAT yang parah dapat disebabkan oleh heterozigositas satu alel Z dan satu alel nol (alel nol menyebabkan tidak adanya produksi AAT); Individu ZZ dan Znull sering disebut sebagai PI Z. Sekitar 1 dari 3.000 orang di Amerika Serikat mewarisi defisiensi AAT yang parah, yang secara substansial meningkatkan risiko PPOK, serta penyakit hati (termasuk hepatitis, sirosis, dan karsinoma hepatoseluler) **(Cazolla M, 2020)**

2.2 Perkembangan Paru yang Abnormal

Sejak kita dalam kandungan sampai kita lahir dan bertumbuh dewasa, organ-organ di dalam tubuh kita akan mengalami perkembangan secara fisik dan fungsional. Seiring berjalannya proses kehidupan manusia,

paru-paru akan terus berkembang. Perkembangan ini terbagi menjadi beberapa tahap, yaitu :

- Tahap 1 : Prenatal (Sebelum Kelahiran)
Perkembangan paru-paru dimulai saat janin berada di dalam kandungan. Dari minggu ke 4-7 (embrio), bronkus utama terbentuk. Dari minggu ke 7-16 (tahap pseudoglandular), bronkus terbagi lagi menjadi bronkiolus terminal. Dari minggu ke 16-27 (tahap tubulus), percabangan saluran napas selesai, dan balon primitif terbentuk. Pada tahap ini, dengan peningkatan pembuluh darah perifer interstisial, sel epitel berbentuk kubus di kantung berdiferensiasi menjadi sel alveolar tipe I dan tipe II. Dari minggu ke 27 (fase kistik), pertumbuhan saluran napas preasinar, perkembangan bronkiolus respirasi tambahan, dan pembentukan asinar diamati. Kemudian, alveoli mulai berkembang; pada usia kehamilan 29 minggu, 30 juta alveoli secara bertahap berkembang menjadi 150 juta pada usia cukup bulan (minggu ke 34-36 kehamilan) **(Deolmi M, 2023)**. Pada tahap ini, perkembangan paru-paru dapat dipengaruhi oleh ibu yang merokok, berat badan lahir rendah (berat badan lahir <2500 g), gizi ibu, kelahiran prematur (lahir kurang dari 37 minggu) dan faktor-faktor lain yang mengganggu perkembangan struktural saluran napas dan juga mengakibatkan hiperresponsif saluran napas setelah lahir dan mendorong perkembangan PPOK **(Yang W, 2021)**.
- Tahap 2 : Lahir sampai Dewasa Muda
Perkembangan fungsi paru-paru mencapai puncaknya pada usia sekitar 20 tahun atau bisa dikenal dengan *rising stage* **(Yang W, 2021)**. Apabila selama masa awal kehidupan sudah terpapar polusi luar ruangan, infeksi virus akut dini, atopi, atau menjadi perokok pasif maupun aktif selama masa kanak-kanak, pertumbuhan paru-paru dan fungsinya selama masa dewasa akan terganggu **(Deolmi M, 2023)**.
- Tahap 3 : Dewasa
Tahap yang ketiga atau tahap terakhir terjadi ketika dewasa yang disebut dengan *plateau stage* (fungsi paru-paru tetap konstan). Tahap ini khusus dalam perkembangan paru-paru yang terjadi pada usia sekitar 20-25 tahun. Fungsi paru-paru perlahan mengalami penurunan seiring bertambahnya usia atau dapat kita sebut dengan

declining stage (Yang W, 2021). Banyak pasien PPOK menunjukkan tingkat penuaan paru yang normal. Namun, perburukan gejala respirasi akut akibat asma, polusi asap dan udara, pneumonia berat, penyakit penyerta, dan pengobatan peradangan saluran napas yang efektif dapat mempercepat penurunan fungsi paru (Deolmi M, 2023).

2.3 Merokok

Perokok aktif dan pasif telah diketahui sebagai faktor risiko independen yang penting terhadap perkembangan PPOK. Asap rokok menginduksi peradangan saluran napas pada PPOK, yang diketahui terus berlanjut bahkan setelah berhenti merokok (Hikichi M, 2019). Sebagian besar perokok bereaksi terhadap inhalasi rokok dengan peradangan, namun tidak semua mengalami keterbatasan aliran udara, sehingga menunjukkan bahwa mekanisme lain mungkin menjadi penyebabnya. Mekanisme ini meliputi: 1) ketidakseimbangan antara protease dan antiprotease; 2) reaksi imunologi abnormal yang menyebabkan autoimunitas dan kerusakan paru-paru pada tingkat tertentu; dan 3) autophagy yang tidak terkontrol, peningkatan apoptosis, dan/atau proses penuaan paru-paru yang dipercepat. Apabila paparan dari asap rokok berlangsung lama akan mengakibatkan perubahan struktur anatomi dan mengganggu fungsi paru (Celli B, 2021).

2.4 Polusi Udara

Paparan polusi udara merupakan faktor risiko PPOK dan penurunan fungsi paru. Partikel polusi ini, terutama karbon monoksida (CO), nitrogen oksida (NO), sulfur dioksida (SO₂), senyawa organik yang mudah menguap (VOC), dan bahan partikulat (PM), terutama partikel yang berukuran lebih kecil dari 2,5 mm, berhubungan dengan penyakit respirasi pembangunan melalui berbagai jalur mediasi. Jalur mediasi ini mencakup proses inflamasi sistemik dan non-sistemik, termasuk stres oksidatif dan dampaknya pada kontrol epigenetik paru-paru. Oleh karena itu, perubahan ini dapat mengakibatkan peningkatan risiko terjadinya PPOK di masa dewasa (Deolmi M, 2023).

Sehubungan dengan paparan polusi udara sebelum melahirkan, paparan pada ibu berhubungan dengan berat badan lahir rendah, IUGR, kelahiran prematur, dan gangguan fungsi paru-paru. Paparan polutan udara pada

awal kehidupan dikaitkan dengan gangguan perkembangan fungsi paru-paru, terutama pada anak penderita asma. Polusi udara terkait lalu lintas (TRAP) selama masa kanak-kanak telah dikaitkan dengan rendahnya FEV1 dan risiko PPOK **(Deolmi M, 2023)**.

Selain paparan TRAP, paparan polusi udara dalam ruangan merupakan sumber polutan yang penting. Misalnya, pembakaran biomassa di dalam ruangan yang berasal dari penggunaan bahan bakar padat atau pembakaran kayu untuk memasak dan memanaskan telah dikaitkan dengan percepatan penurunan fungsi paru-paru, prevalensi PPOK yang lebih tinggi, dan kematian yang disebabkan oleh semua penyebab dan pernafasan yang lebih tinggi. PM2.5 yang dilepaskan dari pembakaran lilin dikaitkan dengan gangguan FEV1 yang lazim dalam beberapa penelitian observasional **(Deolmi M, 2023)**.

Paparan biomassa merupakan penyebab penting PPOK di wilayah tertentu di dunia, khususnya pada wanita **(Perez TA, 2020)**. Studi terperinci menunjukkan bahwa hal ini mewakili jenis PPOK yang berbeda dan spesifik, menunjukkan bahwa pasien ini memiliki lebih sedikit emfisema dan lebih banyak keterlibatan saluran napas, serta penurunan fungsi paru yang lebih lambat, dibandingkan pasien dengan PPOK akibat rokok **(Celli B, 2022)**. Data dari beberapa, namun tidak semua, penelitian yang menerapkan substitusi pembakaran biomassa di api terbuka dengan tungku memasak berventilasi menunjukkan penurunan prevalensi dan gejala PPOK, dan pembersih udara tampaknya memperbaiki gejala **(Hansel NN, 2022)**.

Risiko PPOK yang disebabkan oleh aktivitas di dalam ruangan partikel polusi lebih tinggi dibandingkan yang disebabkan oleh partikel luar ruangan. Hal ini mungkin disebabkan karena kita lebih sering menghabiskan waktu di dalam ruangan dibandingkan di luar ruangan setiap harinya. Optimalisasi lingkungan dalam ruangan lebih mudah dilakukan, pengurangan partikel polusi dalam ruangan harus dipertimbangkan, dan lebih mendesak pada anak-anak dan wanita hamil **(Yang W, 2021)**.

2.5 Infeksi

Dokter di seluruh dunia melihat subjek yang bukan perokok mengalami keterbatasan aliran udara yang terus-menerus akibat infeksi paru-paru sebelumnya. Infeksi ini dapat terjadi pada masa bayi, disebabkan oleh virus respirasi syncytial (RSV) dan virus lainnya (misalnya rhinovirus, adenovirus, dan coronavirus) atau riwayat tuberkulosis yang diobati **(Baraldi E, 2020)**. Infeksi saluran pernafasan adalah penyakit yang sering terjadi pada masa kanak-kanak, dan mempengaruhi tahap paling kritis dalam perkembangan paru-paru dan kekebalan tubuh **(Deolmi M, 2023)**

Interaksi antara proses infeksi dan keterbatasan aliran udara masih belum jelas, namun hal ini mungkin disebabkan oleh proses perbaikan abnormal yang menyebabkan fibrosis dan distorsi saluran napas serta parenkim. Hanya sedikit penelitian yang membahas implikasi terapeutik dari PPOK jenis ini. Namun penelitian terbaru menunjukkan bahwa adanya bronkiektasis (akibat potensial dari komplikasi pasca infeksi) pada pasien PPOK menunjukkan prognosis yang buruk, sehingga mendukung kebutuhan untuk menangani PPOK jenis ini secara khusus **(Celli B, 2022)**.

2.6 Asma

Seseorang dengan penyakit asma rentan terkena PPOK karena saluran pernapasannya yang sudah mengalami penurunan fungsi. Sejauh mana kontribusi asma terhadap timbulnya PPOK masih banyak diperdebatkan, namun diketahui bahwa pasien dengan asma berat yang tidak terkontrol dapat mengalami keterbatasan aliran udara kronis tanpa adanya faktor risiko lingkungan lainnya. Pada beberapa pasien asma, studi fisiologis dan patologis terperinci menunjukkan berbagai tingkat hilangnya elastisitas paru dan emfisema **(Celli B, 2022)**.

Adapun sejumlah penelitian kohort jangka panjang kini menunjukkan bahwa asma pada masa kanak-kanak meningkatkan risiko PPOK di masa dewasa, dan terlepas dari kebiasaan merokok, asma pada masa kanak-kanak dapat dianggap sebagai faktor risiko independen untuk PPOK **(Ali KM, 2020)**. Remodeling saluran napas adalah mekanisme utama, dan remodeling histologis merupakan mekanisme utama terjadinya PPOK. Gambarnya meliputi infiltrasi sel inflamasi (makrofag dan limfosit), proliferasi fibroblas dan miofibroblas, angiogenesis, fibrosis jaringan

ikat, dan kerusakan jaringan. Menariknya, banyak orang dewasa dengan riwayat asma alergi pada masa kanak-kanak atau penyakit pernapasan yang diperburuk aspirin menunjukkan obstruksi saluran napas yang irreversibel **(Yang W, 2021)**.

2.7 Idiopatik

Istilah idiopatik mungkin sedikit asing bagi beberapa di antara kita. Idiopatik sendiri adalah istilah yang digunakan untuk menjelaskan kondisi medis yang masih belum jelas apa penyebabnya. Pada kasus PPOK, kondisi seperti ini dapat terjadi walaupun tidak sering. Studi epidemiologi yang dilakukan dengan baik telah mengamati bahwa tidak ada faktor risiko (yang diketahui saat ini) yang dapat diidentifikasi pada sebagian besar orang dewasa dengan PPOK yang (untuk saat ini) memenuhi syarat sebagai idiopatik **(Burney P, 2021)**.

Sebuah studi observasional besar di Austria menunjukkan bahwa ada banyak faktor risiko yang terkait dengan rendahnya fungsi paru-paru yang berbeda berdasarkan usia tetapi berinteraksi dan terakumulasi sepanjang umur. Oleh karena itu, PPOK idiopatik mungkin merupakan hasil interaksi beberapa faktor (jenis kelamin, paparan pekerjaan, pendidikan, pertumbuhan paru-paru disanaptik, fenomena epigenetik, dan kemiskinan yang mampu mempengaruhi lintasan fungsi paru-paru normal sepanjang hidup.) PPOK idiopatik masih kurang diteliti namun mungkin memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan yang disebutkan di atas **(Celli B, 2021)**.

**“Trik Untuk Bertahan Hidup Adalah Dengan
Terus Bernapas”**

BAB III

PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI PPOK

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) dipicu oleh beberapa faktor yang telah dijelaskan di bab sebelumnya. Selanjutnya, kita akan membahas bagaimana perjalanan penyakit PPOK berlangsung di dalam tubuh.

PPOK diawali dari adanya faktor resiko yang menyebabkan berkembangnya PPOK, seperti genetik maupun dari lingkungan. Selain itu, jenis kelamin, pekerjaan, hipersensitivitas saluran napas, pertumbuhan dan perkembangan paru-paru, dan infeksi juga memainkan peran penting dalam hal perkembangan PPOK. Merokok dianggap sebagai faktor lingkungan utama yang memicu PPOK. Gender dapat mempengaruhi riwayat merokok dan lingkungan tempat pekerjaan tersebut berada. Namun, status pertumbuhan dan perkembangan paru-paru menentukan kerentanan terhadap PPOK, yang tampaknya memiliki hubungan erat dengan genetika. Kita harus fokus pada hiperaktivitas saluran napas, yang merupakan prediktor independen PPOK dan dapat muncul tanpa asma dan bronkitis, menunjukkan bahwa respons inflamasi pada PPOK berbeda dengan asma. Selain penyebab di atas, mekanisme inflamasi, stres oksidatif, dan ketidakseimbangan protease-antiprotease juga terlibat dalam perkembangan PPOK. Berbagai penyebab terjadinya degenerasi sel epitel mukosa bronkus, nekrosis, metaplasia skuamosa dan cedera berulang pada dinding saluran napas pada akhirnya menyebabkan terjadinya remodeling struktural berulang pada saluran napas dan pembentukan bekas luka. **(Peng Guo, 2022).**

3.1 Patofisiologi

PPOK sebagian besar disebabkan oleh inhalasi asap rokok dan zat berbahaya lainnya yang dapat merusak jaringan paru (WHO, 2019). Paru-paru terdiri dari tubulus yang disebut pohon bronkial dan diakhiri dengan kantung alveolar. Paru-paru juga diperkaya dengan sel-sel imun dan memiliki sistem pertahanan bawaan yang dapat mengusir patogen dan memperbaiki cedera (Wang et al., 2018). Kondisi PPOK yang sering terjadi adalah emfisema dan bronkitis kronik.

3.1.1 Bronkitis Kronik

Berdasarkan Wang et al. (2018), molekul asing yang masuk ke dalam saluran pernapasan dapat menyebabkan respon inflamasi abnormal yang menyebabkan kontraksi otot polos, edema mukosa, dan hipertrofi kelenjar mukus. Hipersekresi oleh sel goblet menghasilkan produksi lendir yang berlebihan diduga sebagai penyebab dari bronkitis kronis. Sebagai respon dari rangsangan toksik dan infeksius, sel-sel epitel yang melapisi saluran napas melepaskan mediator inflamasi seperti interleukin 8 (IL-8), faktor perangsang koloni, dan sitokin proinflamasi lainnya. Selain itu, terjadi penurunan terkait pelepasan zat pengatur seperti enzim pengubah angiotensin dan endopeptidase netral. Target sekaligus inisiator proses inflamasi pada bronkitis kronis adalah epitel alveolar.

Membran mukosa bronkus menjadi hiperemik dan edema dengan berkurangnya fungsi mukosiliar bronkus selama eksaserbasi akut bronkitis kronis. Sebagai hasilnya, lumen pada saluran udara kecil tersumbat hingga menyebabkan hambatan aliran udara. Saluran udara tersumbat oleh kotoran, dan ini semakin meningkatkan iritasi. Akibatnya pada bronkitis kronis, manifestasi klinis yang muncul yaitu batuk yang berlangsung selama 3 bulan, dengan setidaknya 2 episode serupa terjadi selama 2 tahun berturut-turut, bisa disertai dahak ataupun tidak (**Widysanto A, 2022**), yang disebabkan oleh disfungsi silia, peningkatan ketebalan dinding saluran napas, hipersekresi mukus, dan penyempitan bronkiolus (**Wang et al., 2018**).

3.1.2 Emfisema

Emfisema merupakan kondisi lain dari PPOK selain bronkitis kronik. Ketika molekul iritan dan oksidatif mencapai sel epitel alveolar (AEC), mereka memulai respon imun bawaan dan adaptif. AEC mengeluarkan kemokin, sitokin, dan faktor lain untuk mengatur sistem kekebalan sebagai mekanisme pertahanan. Sebagai respons terhadap peradangan, makrofag alveolar juga melepaskan protease destruktif seperti elastase dan matriks metalloproteinase (MMPs). Rusaknya struktur alveoli disebabkan adanya ketidakseimbangan aktivitas protease dan apoptosis. Selain itu, kondisi diperburuk dari pengendapan

kolagen sebagai hasil dari proses perbaikan karena alveoli kehilangan sifat elastisnya (Vij et al., 2018).

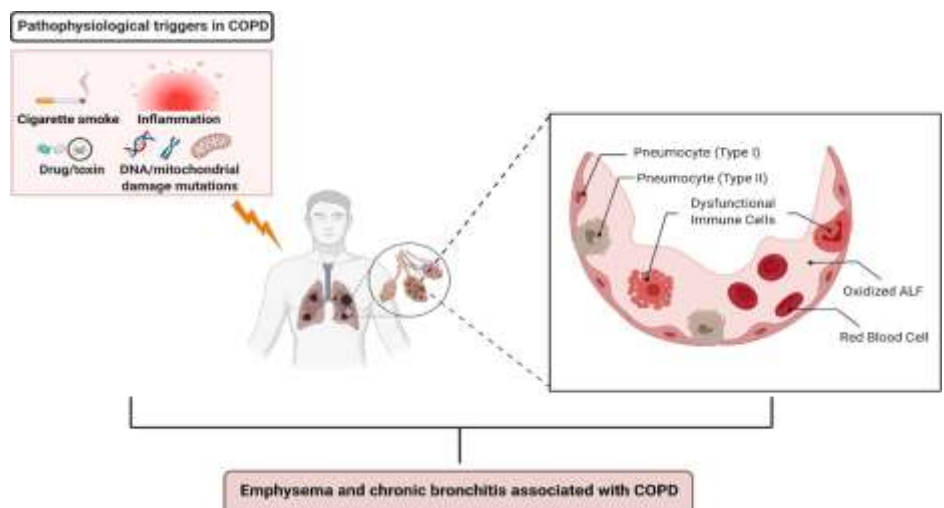
Manifestasi klinis emfisema merupakan akibat kerusakan saluran napas distal bronkiolus terminal, yang meliputi bronkiolus respiratorik, kantung alveolar, saluran alveolar, dan alveoli yang secara kolektif dikenal sebagai asinus. Terdapat dilatasi permanen yang tidak normal pada ruang udara dan kerusakan dindingnya akibat kerja proteinase. Hal ini mengakibatkan penurunan luas permukaan alveolar dan kapiler, sehingga menurunkan pertukaran gas. Bagian asinus yang terkena menentukan subtipenya. Menurut Pahal P (2023), secara patologis dapat dibagi menjadi berikut ini:

- Sentrilobular (asinar proksimal) adalah jenis yang paling umum dan umumnya dikaitkan dengan kebiasaan merokok. Hal ini juga dapat dilihat pada pneumokoniosis pekerja batubara.
- Panacinar paling sering terlihat dengan defisiensi antitripsin alfa satu.
- Paraseptal (asinar distal) dapat terjadi sendiri atau bersamaan dengan dua gejala di atas. Bila terjadi sendiri, hubungan yang biasa terjadi adalah pneumotoraks spontan pada orang dewasa muda.

Setelah paparan asap berbahaya dalam jangka panjang, sel-sel inflamasi seperti makrofag, neutrofil, dan limfosit T direkrut, yang berperan penting dalam perkembangan emfisema. Pertama, makrofag diaktifkan, yang melepaskan faktor kemotaktik neutrofil seperti leukotrien B₄ dan interleukin-8. Setelah neutrofil direkrut, makrofag akan melepaskan banyak proteinase dan menyebabkan hipersekresi mukus. Elastin merupakan komponen penting dari matriks ekstraseluler yang diperlukan untuk menjaga integritas parenkim paru dan saluran udara kecil. Ketidakseimbangan elastase/anti-elastase meningkatkan kerentanan terhadap kerusakan paru-paru yang menyebabkan perluasan wilayah udara. Katepsin dan protease turunan neutrofil (yaitu elastase dan proteinase) bekerja melawan elastin dan menghancurkan jaringan ikat parenkim paru-paru.

Sel T sitotoksik melepaskan TNF- α dan perforin, yang menghancurkan sel epitel dinding alveolar. Merokok tidak hanya menyebabkan hipersekresi lendir dan pelepasan enzim proteolitik neutrofilik, tetapi juga menghambat enzim anti-proteolitik dan makrofag alveolar. Polimorfisme genetik berperan dalam produksi antiprotease yang tidak memadai pada perokok. Semua ini berkontribusi terhadap perkembangan emfisema. Parenkim paru menghasilkan alpha one antitrypsin (AAT), yang menghambat trypsinize dan neutrofil elastase di paru. Defisiensi AAT dapat menyebabkan emfisema panacinar (Pahal P, 2023).

Gambar dibawah menunjukkan pemicu patofisiologis pada PPOK.



Gambar 3. 1. Diagram diatas menggambarkan alveolus pada jaringan paru-paru dan patogenesis PPOK. Faktor risiko dan pendorong patogenesis PPOK, ditunjukkan di kiri atas gambar, termasuk merokok, yang merupakan penyebab paling umum PPOK; peradangan, mutasi gen, kerusakan DNA, disfungsi mitokondria, dan paparan obat-obatan dan racun, mengakibatkan remodeling saluran napas yang menginduksi emfisema dan bronkitis kronis yang berhubungan dengan COPD. Gambar sebelah kanan mengilustrasikan penampang saluran napas distal dan daerah alveolar, di mana permukaan paru-paru mengandung berbagai jenis sel, yaitu epitel bronkus, membran basal epitel, dan lapisan surfaktan. Setiap jaringan alveolar mengandung pneumosit tipe I, pneumosit tipe II, sel imun disfungsi (sel makrofag), sel darah merah, dan kapiler. ALF; cairan lapisan alveolar (Alfahad AJ, 2021).

3.2 Patogenesis

Patogenesis merupakan proses perkembangan penyakit di dalam tubuh. Patogenesis PPOK sangat kompleks, terutama terkait dengan stres oksidatif, faktor inflamasi, dan ekspresi berlebihan atau aktivasi jalur sinyal.

- **Respon Stres Oksidatif**
Stres oksidatif memainkan peran patogenesis yang signifikan pada PPOK dan terlibat dalam perkembangan inflamasi. Individu yang terpapar asap atau debu akan menyebabkan rusaknya sel paru. Spesies oksigen reaktif (ROS) diproduksi dalam jumlah besar sebagai akibat dari penumpukan neutrofil dan sekresi lendir yang berlebihan. ROS merusak struktur jaringan paru-paru dan menyebabkan inaktivasi oksidatif antiprotease kehilangan inaktivasi **(Guo P, 2022)**. Respons stres oksidatif diperburuk oleh agregasi neutrofil, yang juga mengaktifkan banyak faktor inflamasi dan menghasilkan lebih banyak ROS **(Dang X, 2020)**. Sistem oksidatif melibatkan sekresi lendir epitel saluran napas, dan rangsangan gas berbahaya seperti rokok **(Shih YM, 2021)** menghasilkan stres oksidatif, yang menyebabkan akumulasi ROS dalam jumlah besar dan mengatur gen lendir yang relevan, seperti Muc5b21 dan Mu5ac **(Samsuzzaman M, 2019)**.

Selain itu, faktor pertumbuhan epidermis juga terlibat dalam produksi lendir **(Wu YF, 2020)**. Jalur sinyal dari faktor semacam ini sering kali berada pada aktivasi oksidan pada sel-sel saluran napas, dan kemudian terlibat dalam COPD. Mengenai kerusakan struktural jaringan paru-paru yang disebabkan oleh ketidakseimbangan protease-antiprotease, karena α 1-antitripsin adalah yang paling aktif, inaktivasinya adalah yang paling kritis. Dengan banyaknya oksidan yang dikeluarkan oleh gas berbahaya, stres oksidatif juga membuat antiprotease menjadi tidak aktif dan akhirnya terjadi ketidakseimbangan protease-antiprotease. Stres oksidatif juga meningkatkan respon inflamasi di paru-paru dengan mengatur faktor transkripsi sensitif redoks seperti faktor nuklir kappa-B (NF- κ B) dan protein aktivator 1 (AP-1), melepaskan sejumlah faktor sel seperti IL-1 β , faktor nekrosis tumor- α (TNF- α). Selain itu, akumulasi ROS menurunkan aktivitas histone deacetylases (HADC) dan meningkatkan aktivitas histone acetyltransferase, yang dapat

menyebabkan agregasi lebih lanjut sel-sel inflamasi, terutama neutrofil (**Guo P, 2022**). Jika PPOK memburuk, stres oksidatif yang berlebihan akan menyebabkan sel-sel inflamasi menghasilkan ROS dalam jumlah besar setelah terakumulasi. Kemudian akan terjadi respon sistemik (**Zuo L, 2021**). Faktor nuklir E2 (Nrf2) dapat mengatur gen antioksidan. Dalam respon stres oksidatif, Nrf2 akan berdisosiasi kemudian diangkut ke nukleus untuk mengaktifkan transkripsi gen antioksidan (**Cui W, 2018**). Pada pasien PPOK terjadi penurunan mekanisme perlindungan diri karena penurunan kadar Nrf2, yang mengakibatkan produksi antioksidan endogen lebih rendah (**Mizumura K, 2020**).

- **Faktor Sel Mediator Inflamasi**
Neutrofil dan makrofag memainkan peran penting dalam respons stres oksidatif pada PPOK dan terlibat dalam remodeling saluran napas PPOK (**Benjamin JT, 2021**). Neutrofil terakumulasi dalam jumlah besar di saluran napas pasien PPOK yang mengalami stres oksidatif, dan sel ini dapat mensekresi serin protease, termasuk matriks metalloproteinase (MMP) dan neutrofil elastase (NE) (**Genschmer KR, 2019**). MMP meningkat secara signifikan pada pasien dengan emfisema, dan melewati matriks ekstraseluler paru yang dihancurkan oleh serin protease, sehingga menyebabkan remodeling saluran napas (**Mahor D, 2020**). Neutrofil sensitif terhadap respons infeksi. Ketika pasien PPOK dirangsang oleh infeksi, neutrofil akan meninggalkan sirkulasi untuk berkumpul di paru-paru dan melindungi sel dan jaringan di sekitarnya dengan memfagosit agen infeksi untuk membentuk protease dan protein bakterisida, dan menghasilkan ROS, yang merupakan mekanisme perlindungan tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas dan penginduksi stres oksidatif. Selain itu, keakuratan agregasi migrasi neutrofil dipengaruhi oleh kebugaran fisik. Oleh karena itu, PPOK lebih sering terjadi pada populasi lansia, yang berhubungan dengan ekspresi fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) (**Guo P, 2022**). Keakuratan migrasi neutrofil dapat ditingkatkan dengan menghambat PI3K- δ atau PI3K- γ tipe I (**Sun X, 2019**).

Aktivasi makrofag dapat mengatur awal dan akhir peradangan multipel. Untuk pasien PPOK, kombinasi Interferon- γ (IFN- γ) yang disekresikan oleh sel Th1, CD8+, dan sel B dengan reseptor IFN- γ

akan memicu rangkaian kaskade sinyal yang mengarah pada aktivasi dan diferensiasi makrofag M1 (Huang H, 2019), yang kemudian menghasilkan sejumlah besar sitokin seperti TNF- α , IL-1 β , interleukin-6 (IL-6) tergantung pada lokasi jaringan. Makrofag M2, sebaliknya, diaktifkan oleh berbagai faktor sel (interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10) dan interleukin-13 (IL-13) dkk), dan membantu remodeling saluran napas dengan melakukan remodeling dan memperbaiki jaringan yang rusak (Takiguchi H, 2021). Faktor inflamasi IL-6 yang diproduksi oleh neutrofil dan makrofag dapat menginduksi produksi elastase dan radikal oksigen, yang akan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah paru dan memperburuk kerusakan jaringan paru (El-Gazzar AG, 2020). TNF- α , sebaliknya, dapat memodulasi molekul adhesi endotel, yang akan membuat leukosit polimorfonuklear terakumulasi, dan kemudian melepaskan sejumlah besar elastase dan epitel alveolar ROS yang hancur. Dan selama perkembangan PPOK, TNF- α akan menghasilkan kaskade inflamasi dengan IL-1 β (**Wang Z, 2021**). Pada pasien PPOK, makrofag dan neutrofil, memasuki saluran napas dan meningkatkan regulasi kemokin seperti protein kemotaktik monosit (MCP-1, CCL-2), dan melepaskan sejumlah besar faktor inflamasi, semuanya menunjukkan kontribusinya terhadap perkembangan PPOK (**Di Stefano A, 2018**).

- Mekanisme Aksi

1. **Akses NF- κ B**

NF- κ B berperan dalam peradangan sistemik, seperti rheumatoid arthritis dan asma bronkial. Aktivasi NF- κ B dicapai dengan mengaktifkan penghambat protein kappa B (I κ B) untuk membuat I κ B ada di mana-mana. Karena ubiquitinasi I κ B, NF- κ B dilepaskan dari kompleks NF- κ B/I κ B, mengaktifkan, mengekspos domain lokalisasi nuklir, membentuk dimer p50/RelA, dan berikatan dengan gen target melalui subunit p50, sehingga memulai ekspresi target gen, seperti TNF- α dan IL-1, menyebabkan respons inflamasi. Selain itu, menghirup ozon, asap rokok, dan sebagainya, menyebabkan migrasi sel inflamasi seperti neutrofil ke paru-paru, dan menghasilkan ROS yang juga merupakan salah satu jenis faktor aktivasi (NF- κ B). Ini akan mendorong sel T helper tipe 1 (Th1) untuk menghasilkan faktor sel seperti TNF- α , IL-1, IL-6, dan seterusnya yang mendorong

pematangan monosit istirahat menjadi sel dendritik matang, yang kemudian memberikan autoantigen ke limfosit T yang reaktif sendiri, menyebabkan mereka berpindah ke jaringan target dan menghancurkan peradangan dan jaringan paru-paru. (Guo P, 2022).

Semua hal ini menunjukkan bahwa aktivasi jalur NF- κ B mendorong pelepasan faktor inflamasi, mengarah pada peningkatan lebih lanjut respon stres oksidatif dan memperburuk cedera paru-paru pada pasien. Pada pemeriksaan pernafasan pada pasien PPOK dipastikan ekspresi NF- κ B lebih tinggi dibandingkan pada orang normal. Dan pada kasus pasien perokok, ekspresi NF- κ B bahkan lebih tinggi. Selain itu, faktor-faktor seperti MCP-1, IL-6, dan CXCL-547 dilepaskan dalam jumlah besar selama eksaserbasi PPOK, dan hipometilasi DNA gen jalur yang dimediasi NF- κ B juga telah diamati berkontribusi terhadap eksaserbasi PPOK (Kaur G, 2020).

2. MAPK

Mitogen-activated protein kinase (MAPK) adalah jalur pensinyalan penting yang mentransmisikan sinyal dari membran sel ke nukleus (Drosten M, 2020). Jalur ini dapat diaktifkan melalui stimulasi sitokin, neurotransmitter, serin protease, dan stres oksidatif untuk berpartisipasi dalam adaptasi stres dan respons inflamasi (Yang G, 2018). Pada PPOK, protein kinase teraktivasi mitogen (p38MAPK) memainkan peran penting. Pelepasan faktor inflamasi yang disebabkan oleh berbagai faktor lingkungan dan genetik dapat menyebabkan aktivasi p38MAPK, sedangkan IL-8 dan TNF- α , yang merupakan faktor kunci yang terkait dengan perkembangan PPOK, diatur oleh p38MAPK. Pelepasan berlebihan faktor inflamasi ini pada akhirnya menyebabkan agregasi neutrofil, sekresi serin protease, dan kerusakan struktur paru. Dan semua isoform p38MAPK (α , β , δ , γ) pada pasien PPOK muncul dengan ekspresi tinggi dan memediasi peradangan paru secara bersamaan. Selain itu, IL-8 dan TNF- α , yang diatur oleh p38MAPK, tampaknya memediasi ketidakpekaan glukokortikoid pada pasien PPOK. Dan faktor-faktor ini merusak fungsi reseptor glukokortikoid (GR) dengan memfosforilasi GR, sedangkan efek anti-inflamasi glukokortikoid diberikan oleh GR. Antagonis p38MAPK endogen

MAPK-fosfatase-1 (MKP-1) mungkin berperan penting dalam pembalikan ketidakpekaan glukokortikoid pada pasien PPOK. Dan ditemukan bahwa ketidakpekaan glukokortikoid dapat dibalik dengan memblokir p38MAPK- α , γ dan dengan demikian meningkatkan regulasi MKP-1 (Guo P, 2022).

3. PI3K/Akt

Jalur PI3K/Akt⁵⁶ memainkan peran penting dalam menghambat proliferasi sel dan apoptosis. Aktivasi jalur ini terutama terkait dengan tirosin kinase dan reseptor berpasangan protein G (Desale SE, 2021). Setelah menerima sinyal, subunit pengatur p8558 di PI3K beragregasi ke lokasi membran plasma. Subunit p110 dan p8559 mengubah substrat fosfatidilinositol 2 fosfat (PIP2) menjadi fosfatidilinositol 3 fosfat (PIP3). Dan PIP3 berikatan dengan ujung N-terminal protein kinase B (Akt) dan mentranslokasi ke membran sel untuk aktivasi (An X, 2020). Ini merupakan mekanisme penting dalam remodeling saluran napas pada COPD yang mengatur jalur PI3K/Akt dan mendorong apoptosis melalui penekan tumor gen yang dikodekan oleh kromosom 10 secara negatif. Pada pasien PPOK, ekspresi Nrf2 yang rendah berhubungan erat dengan respon stres oksidatif dan pelepasan faktor inflamasi dan Nrf2 adalah target sinyal hilir PI3K/Akt. Selain itu, ketika migrasi neutrofil dipengaruhi oleh ekspresi PI3K, peradangan paru yang persisten akan terpicu. agregasi neutrofil dengan mengaktifkan jalur PI3K/Akt. Dan agregasi sel-sel terkait menghasilkan ROS dalam jumlah besar untuk merangsang eksaserbasi stres oksidatif lebih lanjut. Aktivasi jalur PI3K/Akt menurunkan regulasi aktivitas HADC, yang menyebabkan aktivasi gen inflamasi. Dengan demikian, inaktivasi HADC dikaitkan dengan ketidakpekaan glukokortikoid (Guo P, 2022).

- **Faktor Genetik PPOK**

Meskipun merokok adalah penyebab paling umum dari PPOK, faktor genetik juga dapat meningkatkan risiko terjadinya PPOK (Silverman, 2020). Cacat genetik alel Z pada gen SERPINA1, yang merupakan kelainan keturunan, menyebabkan defisiensi alfa-1-antitripsin, dan merupakan faktor genetik terpenting yang berkontribusi terhadap risiko pengembangan emfisema. Tipe genetik kekurangan PI ZZ

memiliki 10–15% konsentrasi serum rata-rata alfa-1-antitripsin. Tingkat alfa-1-antitripsin yang rendah ini sangat tidak cukup untuk menghambat neutrofil elastase dan mencegah kerusakan parenkim paru. Penentu genetik PPOK lainnya ditemukan pada mutasi gen elastin. Elastin adalah unsur penting dalam sistem kardiovaskuler dan pernapasan serta memainkan peran penting dalam fleksibilitas paru-paru. Kelleher dkk. telah melaporkan mutasi pada elastin manusia yang mengakibatkan substitusi glisin 773 menjadi aspartat (G773D), yang melemahkan perakitan serat elastis (Alfahad AJ, 2021). Selama dekade terakhir, studi asosiasi genom (dikenal sebagai GWAS) dan pendekatan lanjutan dalam analisis genom komprehensif telah digunakan untuk memahami varian genetik yang terkait dengan kerentanan PPOK dan mengidentifikasi faktor penentu genetik baru. Jumlah asosiasi genetik ini meningkat pesat, dan beberapa penelitian terbaru melaporkan gen yang terkait dengan perubahan struktural dan inflamasi pada sistem pernapasan. Namun, diperlukan lebih banyak upaya untuk mengidentifikasi dan menilai gen kandidat baru untuk meningkatkan pemahaman kita tentang perkembangan COPD (Hikichi et al., 2019).

3.3 Alterasi Mitokondria pada PPOK

Mitokondria adalah sumber energi utama yang diproduksi dalam bentuk adenosin trifosfat (ATP) melalui fosforilasi oksidatif (OXPHOS) di sebagian besar sel eukariotik, dan merupakan organel penting untuk penginderaan nutrisi dan oksigen. Namun, bukti yang terkumpul menunjukkan peran penting mitokondria dalam patogenesis penyakit paru-paru melalui regulasi proses seluler yang penting, termasuk homeostasis kalsium, produksi ROS mitokondria, pelepasan faktor pro-apoptosis, perubahan metabolisme sel, kematian sel, dan peradangan. Mitokondria manusia terdiri dari banyak salinan DNA, yang bervariasi dari 100 hingga 10.000 salinan per sel tergantung pada jenis sel dan kebutuhan energi sel. DNA mitokondria (mtDNA) disusun sebagai molekul beruntai ganda melingkar yang dibangun dari 16.569 pasangan basa DNA, mengandung 37 gen penting untuk fungsi mitokondria normal. Salah satu komponen polipeptida rantai pernapasan mitokondria dikodekan oleh 13 genom mitokondria, sedangkan 24 gen diperlukan untuk mekanisme translasi RNA, 2 gen untuk RNA ribosom (rRNA), dan 22 gen untuk RNA transfer (tRNA). (Dasgupta et al., 2020).

Perubahan respirasi mitokondria mendasari mekanisme patologis banyak penyakit paru-paru, termasuk PPOK, asma, dan kanker paru-paru. Peradangan kronis dan respon seluler paru yang tidak teratur terhadap paparan asap rokok telah terlibat dalam patogenesis PPOK. Perubahan fungsi mitokondria akibat asap rokok pada PPOK. Paparan asap rokok dan peradangan menyebabkan remodeling epitel saluran napas pada penyakit paru obstruktif kronik. Gangguan fungsi mitokondria, termasuk fragmentasi, pembentukan ROS mitokondria, potensi membran mitokondria, mitofag, menyebabkan peralihan metabolik dari fosforilasi oksidatif menuju glikolisis. Perubahan ini terkait dengan peningkatan ekspresi HIF-1 α , regulator fusi mitokondria, MNF2, MFN1, dan OPA-1, modulator fisi, DRP1, MFF, dan FIS1, penanda mitofag LC3B, dan Parkin, kemungkinan terkait dengan resistensi apoptosis, proliferasi berlebihan, depolarisasi mitokondria, dan peningkatan peradangan pada epitel saluran napas pada PPOK (Alfahad AJ, 2021).

Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa paparan asap rokok menginduksi pengurangan OXPHOS mitokondria, sementara pengobatan dengan konsentrasi ekstrak asap rokok (CSE) yang tidak beracun menginduksi perubahan metabolisme dari glikolisis terhadap metabolisme palmitat (β -oksidasi), sehingga meningkatkan aktivitas metabolisme mitokondria pada sel epitel paru. Hilangnya suksinat, komponen kunci dari siklus asam sitrat dan asetil-KoA, dilaporkan terjadi pada sel basal perokok. Selain itu, OXPHOS yang mengalami disregulasi dengan peningkatan aktivitas sitokrom c-oksidase pada sel otot polos saluran napas, paha depan, diafragma, dan otot interkostal eksternal pasien PPOK juga diamati (Alfahad AJ, 2021).

Perubahan struktur mitokondria telah berimplikasi pada pembentukan ROS pada gambaran patologis PPOK. Bukti yang muncul telah mengungkapkan hubungan langsung antara tingkat stres oksidatif dan fragmentasi/pemanjangan mitokondria yang disebabkan oleh asap rokok. Mitokondria merupakan organel dinamis yang bergerak melintasi sel sepanjang mikrotubulus menuju tempat energi paling dibutuhkan dan terus-menerus mengalami fisi atau fusi membentuk jaringan mitokondria. Keseimbangan protein mitokondria yang dimediasi proses fisi dan fusi memainkan peran penting dalam membentuk mitokondria baru dan mengatur respirasi mitokondria, morfologi, dan siklus sel

sebagai respons terhadap stres mitokondria atau seluler. Penggabungan membran luar mitokondria dikendalikan oleh transmembran GTPase, mitofusin-1 dan mitofusin-2 (MFN1 dan MFN2), sedangkan fusi membran dalam dimediasi oleh optic atrophy protein-1 (OPA1). Di sisi lain, fisi diatur oleh protein-1 (DRP1) terkait dinamin GTPase dan Fission-1 (FIS1). Mitokondria pada sel epitel saluran napas kecil pasien PPOK menunjukkan banyak kelainan struktural karena tampak terfragmentasi dibandingkan dengan perokok tanpa PPOK. Fisi mitokondria juga diinduksi oleh asap rokok, di mana DRP1 ditranslokasi ke mitokondria menyebabkan akumulasi mitokondria terfragmentasi dengan peningkatan pembentukan ROS dan peningkatan penuaan seluler. Menanggapi stres seluler, ketidakseimbangan dalam mekanisme homeostasis termasuk, biogenesis mitokondria, dinamika mitokondria (fisi/fusi), dan mitofag dapat menyebabkan disfungsi mitokondria. Disfungsi atau kerusakan mitokondria secara selektif dibuang melalui proses yang dikenal sebagai mitofag, yang terutama diatur oleh modifikasi pasca-translasi fosfatase dan tensin homolog (PTEN) yang diinduksi protein putatif kinase 1 (PINK1) dan penyakit Parkinson 2 (PARK2). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa protein mitofag PINK1, pengatur nekroptosis RIP3, dan pengatur fisi DRP1 sangat meningkat pada sel epitel paru pada PPOK manusia (Alfahad AJ, 2021). Bukti dari beberapa penelitian kohort menunjukkan bahwa mitofag yang diatur PINK1-PARK2 memainkan peran penting dalam patogenesis gangguan paru terkait penuaan, seperti PPOK dan fibrosis paru idiopatik (Tsubouchi et al., 2018).

3.4 Alterasi Epigenetik pada PPOK

Selain mutasi pada tingkat DNA, yang dapat menyebabkan penyakit genetik seperti PPOK, modifikasi epigenetik lainnya mungkin disebabkan oleh mekanisme yang berbeda, yaitu metilasi DNA, modifikasi histon, dan RNA non-coding. Semuanya dapat memainkan peran penting dalam modifikasi DNA dan kromatin tanpa mempengaruhi urutan nukleotida. Metilasi DNA adalah proses dimana gugus metil ditransfer ke residu sitosin dan adenin. Proses metilasi dapat terjadi di lokasi berbeda dalam genom, misalnya, lokasi awal transkripsi, elemen pengatur, dan badan gen, untuk mengatur transkripsi (Ringh et al., 2019). Metilasi DNA mungkin juga memainkan peran penting selama tahap perkembangan, sementara faktor eksternal, seperti pola makan dan merokok, dan faktor

internal, seperti variasi genetik, dapat mempengaruhi proses metilasi (Dagar et al., 2018).

Mekanisme epigenetik yang berbeda mengatur jalur inflamasi di paru-paru, termasuk metilasi DNA, di mana pergantian sitokin proinflamasi dapat menyebabkan PPOK. Beberapa studi metilasi genom telah menemukan hubungan antara metilasi DNA dan COPD yang berkembang melalui paparan faktor lingkungan seperti asap rokok dan polusi udara (Chen et al., 2021). Dalam penelitian *in vivo*, paparan asap rokok atau polusi udara menunjukkan adanya perubahan ekspresi gen DNA methyltransferase (DNMT). Penelitian lain telah mengevaluasi perbedaan status metilasi antara pasien PPOK perokok dan pasien PPOK bukan perokok. Dalam studi kohort yang dipimpin oleh Vries et al., profil metilasi dievaluasi pada 420.938 situs CpG pada 1.561 pasien PPOK (903 bukan perokok dan 658 perokok). Tanpa diduga, tidak ada perbedaan statistik antara kedua kelompok, sementara penelitian lain menemukan bahwa pasien PPOK yang tidak merokok mengalami pergantian metilasi DNA di lokus yang berbeda. Namun demikian, penelitian ini dikritik karena tidak memperhitungkan faktor-faktor penting, seperti usia dan variasi genetik, yang dapat mempengaruhi pola epigenetik (de Vries et al., 2019, de Vries et al., 2018).

DNA eukariotik dipadatkan bersama dengan protein histon dengan cara tertentu untuk membentuk kromatin. Histon dibagi menjadi dua kelompok, histon penghubung (H1/H5) dan histon inti (H2, H3, dan H4), yang memiliki peran dinamis dalam aktivasi atau represi ekspresi gen, dan dapat mengalami modifikasi pasca-translasi melalui asetilasi, metilasi, fosforilasi, ubiquitas, sumoylasi, dan sitrullinasi. Proses asetilasi histon, yang dikatalisis oleh histone acetyltransferases (HATs) atau histone deacetylases (HDACs), mengatur ekspresi gen dengan penambahan atau penghilangan gugus asetil ke residu lisin pada ekor terminal-N dari inti histone. Fenomena ini dapat menyebabkan remodeling kromatin dan mengontrol aksesibilitas aktivator transkripsi. Secara umum, peningkatan aktivitas asetilasi berkorelasi dengan induksi efek pro-inflamasi. Asap rokok telah ditemukan menginduksi asetilasi, terutama pada promotor gen pro-inflamasi pada histon H3 dan H4. Di sisi lain, penurunan deasetilasi histone, yang dikatalisis oleh histone deacetylase 2 (HDAC2), dalam darah tepi, dan jaringan paru-paru, telah diamati pada kondisi PPOK (Alfahad AJ, 2021).

Metilasi terjadi pada asam amino lisin atau arginin dari histon H3 dan H4, yang dapat dimodifikasi oleh lebih dari satu gugus metil. Berbeda dengan asetilasi histon, metilasi histon lebih rumit, dimana regulasi ekspresi gen dipengaruhi oleh lokus asam amino dan juga jumlah gugus metil pada histon (Alfahad AJ, 2021). Pada PPOK, ditemukan pola yang berbeda; misalnya, Qi Hui dkk. telah melaporkan penurunan substansial metilasi pada H4K20me2/3 pasien PPOK, yang dikatalisis oleh H4K20 dimethyltransferase SUV4-20H1 (Qi et al., 2021). Selain itu, protein arginin metiltransferase 6 yang mengkatalisis dimetilasi pada H3R2 ditemukan mengalami penurunan regulasi pada pasien PPOK. Selain itu, penambahan atau pembelahan protein ubiquitin pada histon berperan dalam mengatur aktivitas transkrip. Sebuah studi mengevaluasi ekspresi ubiquitin setelah paparan CS melalui sel H292 untuk melakukan uji kuantitatif reaksi berantai polimerase (qPCR) pada paparan 24 jam merokok. Hampir 2,5 kali lipat peningkatan ekspresi Ube2b (enzim konjugasi Ubiquitin E2 B - ubiquitinasi histon) dan Usp16 (ekspresi deubiquitinasi Ubiquitin karboksil-terminal hidrolase 16-histone) diamati (Alfahad AJ, 2021). Namun demikian, bentuk lain dari modifikasi histon melalui fosforilasi, sumoylasi, dan sitrullinasi belum diteliti secara luas pada pasien PPOK.

Sebagian besar genom manusia tidak diterjemahkan menjadi protein, sementara hanya sekitar 2% yang dapat diterjemahkan. Dari bagian genom yang tidak diterjemahkan, berbagai molekul RNA pengatur (RNA non-coding, ncRNAs), termasuk microRNAs (miRNAs) dan long non-coding RNAs (lncRNAs), ditranskripsi. Dalam keadaan sehat, ncRNA memainkan peran dinamis dalam mengatur ekspresi gen. Perubahan fungsi miRNA telah dikaitkan dengan permulaan dan perkembangan penyakit, seperti kanker dan Alzheimer (Zhao et al., 2019) serta COPD (De Smet, 2020). Dilaporkan bahwa CS menurunkan regulasi miR-181c, yang berkontribusi terhadap respons inflamasi, pada pasien PPOK yang merokok, dengan nilai P statistik $<0,01$ dibandingkan dengan pasien PPOK yang bukan perokok. Ekspresi miRNA lain, seperti miR-218-5p, miR-146a, miR-101, dan miR-34 (Velasco-Torres et al., 2019), juga dikaitkan dengan COPD. Akibatnya, ekspresi miRNA dapat digunakan sebagai biomarker untuk diagnosis PPOK atau identifikasi keadaan penyakit (Salimian et al., 2018).

lncRNA berinteraksi dan mengatur molekul berbeda seperti DNA, miRNA, dan protein yang mengarah pada remodeling kromatin dan

aktivasi atau penekanan transkripsi (Zhang et al., 2019). Bi Hui dkk. melakukan studi perbandingan terhadap perubahan ekspresi lncRNA antara pasien PPOK dan perokok non-COPD menggunakan teknik microarray dan menemukan bahwa 120 lncRNA diregulasi ke atas, terutama RNA44121 yang paling banyak diekspresikan, sedangkan 43 lncRNA diregulasi ke bawah dan RNA43510, khususnya, adalah yang paling kurang diungkapkan. Dalam penelitian *in vivo* menggunakan model tikus COPD yang diinduksi, ekspresi lebih dari 100 lncRNA berubah dibandingkan dengan tikus kontrol (yaitu, tikus di rumah bebas asap rokok) (Zhang et al., 2018). Dalam dekade terakhir, bukti-bukti yang terkumpul jelas mendukung peran lncRNA dalam patogenesis PPOK dengan mengubah jalur seluler dan molekuler yang berbeda.

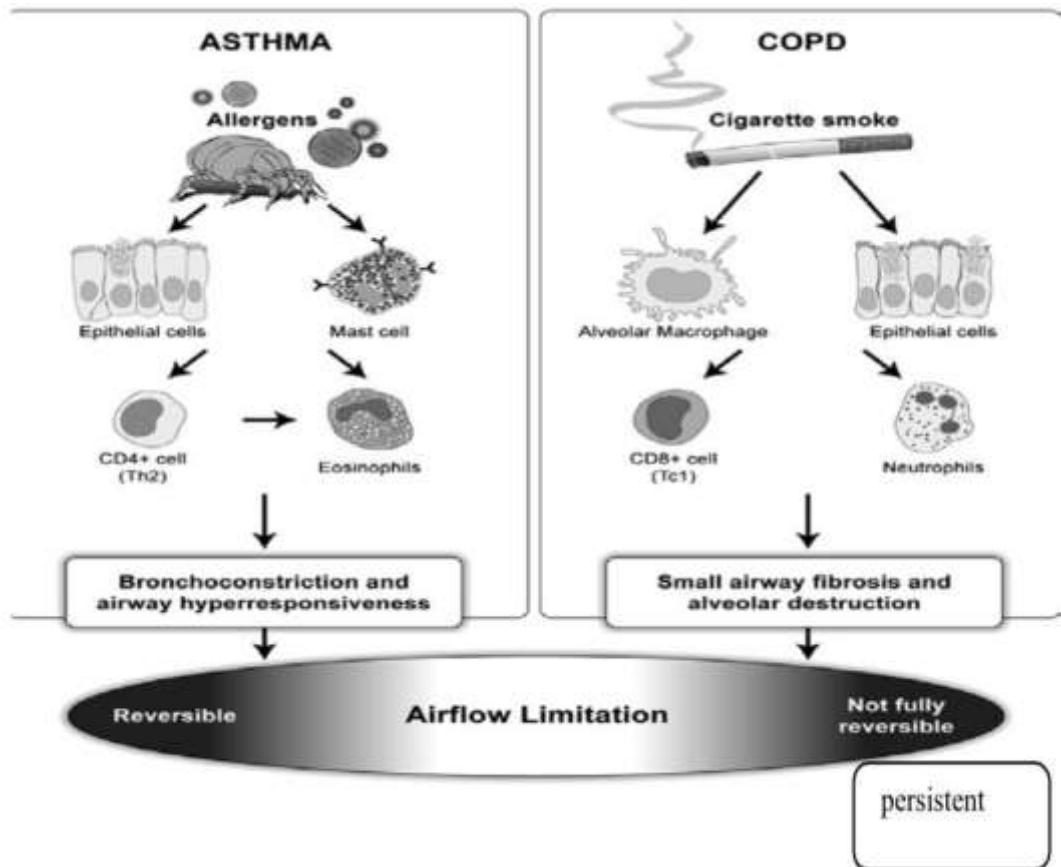
Selain miRNA dan lncRNA, RNA sirkular (circRNAs) juga diketahui sebagai etiologi potensial PPOK. CircRNA telah menunjukkan kontrol yang signifikan terhadap beberapa jalur kekebalan, seperti jalur pensinyalan reseptor mirip NOD dan diferensiasi sel Th17. Sebuah studi terbaru yang dilakukan oleh Ruirui et al. menemukan disregulasi 2132 circRNA pada 21 pasien PPOK dibandingkan dengan kelompok kontrol non-COPD (Duan et al., 2020). Dalam penelitian *in vivo* lainnya, di mana tikus normal dan tikus COPD dirawat selama tiga bulan dengan partikel halus (diameter <2,5 μm), ditemukan bahwa 3.543 circRNA diubah dalam model COPD, sementara 6.718 circRNA diregulasi dalam model COPD. paru-paru tikus normal. Salah satu circRNA yang terregulasi (circBbs9) pada kedua model yang terekspos dikaitkan dengan peningkatan regulasi sitokin dan diketahui menginduksi aktivasi inflamasi NLRP3 (Li et al., 2020).

3.6 Perbedaan PPOK dan Asma

Asma dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan dua penyakit saluran napas obstruktif yang paling umum terjadi, dengan asma memiliki prevalensi tertinggi di antara penyakit saluran napas kronik dan PPOK menjadi penyebab kematian ketiga terbesar di dunia. Kedua penyakit ini dikaitkan dengan remodeling saluran napas dan inflamasi kronis. Namun, sifat dan lokasi peradangan berbeda antar penyakit dan di dalam penyakit itu sendiri, sehingga menghasilkan mekanisme patogenik dan fenotipe klinis yang berbeda, yang menyiratkan bahwa penyakit tersebut juga memerlukan strategi pengobatan yang berbeda (Dey S, 2022).

Asma melibatkan peningkatan aktivitas dan infiltrasi sel bawaan seperti eosinofil dan sel mast bersamaan dengan remodeling saluran napas yang luas, khususnya penebalan membran basal retikuler (Rbm) dan hipertrofi otot polos. Di sisi lain, PPOK mencakup neutrofil dan makrofag serta remodeling saluran napas kecil seperti fibrosis dinding saluran napas kecil dan metaplasia skuamosa. Meskipun kedua penyakit ini dipandang sebagai penyakit yang berbeda secara klinis, beberapa pasien memiliki beberapa gejala asma dan PPOK yang tumpang tindih. Menyadari kenyataan ini, dokumen Global Initiative for Asthma (GINA) dan PPOK (GOLD) memperkenalkan istilah sindrom tumpang tindih asma-PPOK (Asthma COPD Overlap/ACO) untuk menggambarkan keberadaan kelompok pasien ini (Dey S, 2022).

Saat ini, diperkirakan sekitar 30% pasien PPOK dan 26% pasien asma mempunyai gejala yang berhubungan dengan ACO. Studi menunjukkan bahwa pasien dengan ACO mempunyai serangan penyakit yang lebih awal dibandingkan dengan pasien dengan PPOK, dan lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pada pria, lebih banyak terjadi pada individu dengan status sosial ekonomi rendah, dan mempengaruhi mereka yang memiliki penyakit penyerta.. Tingkat eksaserbasi, kunjungan ke unit gawat darurat, dan rawat inap di rumah sakit juga lebih tinggi pada pasien dengan ACO, sehingga mempengaruhi keseluruhan biaya perawatan kesehatan per kapita. Meskipun terdapat implikasi klinis yang cukup besar, mengejutkan bahwa tidak ada konsensus mengenai definisi yang diterima secara universal atau kriteria diagnostik yang jelas untuk ACO. Selain itu, mengecualikan pasien dengan ACO dari uji klinis asma dan PPOK menciptakan rejimen pengobatan berbasis bukti yang tidak memadai untuk kelompok pasien tertentu . Oleh karena itu, kesenjangan epifenomena asma dan PPOK yang tumpang tindih harus dianalisis secara kritis. Terutama, pasien dengan ACO dapat dikarakterisasi dengan mengungkap proses inflamasi dan remodeling yang terlibat dalam kompartemen paru-paru pada kelompok pasien ini (Dey S, 2022).



Gambar 3. 2. Perbedaan mekanisme Asma dengan PPOK

“Asapmu Membunuhmu”

BAB IV

GEJALA, DAN DAMPAK, SERTA PERBAIKAN PPOK

Setelah berkenalan dengan PPOK, kita akan mengetahui lebih lanjut dampak serta gejala apa yang akan dialami penderita penyakit ini. PPOK yang menyerang seseorang dengan faktor risiko–seperti yang sudah dipaparkan di bab sebelumnya–memberikan banyak dampak negatif bagi tubuh penderitanya (**Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2021**).

Penurunan fungsi paru-paru karena kerusakan pada saluran respirasi menyebabkan penderita akan kesulitan bernapas sehingga tidak dapat melaksanakan aktivitas sehari-hari dengan baik. Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, gejala yang dirasakan pada penderita PPOK berupa :

- ❖ *dyspnea* (sesak napas) kronis dan progresif;
- ❖ batuk kronis dengan atau tanpa berdahak. Pada banyak penderita, batuk kronis dengan atau tanpa produksi dahak dapat bersifat intermiten, tidak tetap atau berjeda, dan mungkin mendahului berkembangnya keterbatasan aliran udara selama bertahun-tahun (**Braghiroli A et al. 2020**);
- ❖ suara yang terdengar seperti siulan nada tinggi ketika bernapas atau bisa dikatakan sebagai mengi;
- ❖ rasa lelah yang berat; dan
- ❖ penurunan berat badan

Penyakit paru obstruktif kronis dapat memberikan dampak secara fisik maupun psikososial penderita. Berikut adalah penjelasan lebih lanjut mengenai dampak akibat gejala-gejala yang timbul dari penyakit ini.

- Penurunan aktivitas akibat *dyspnea* kronis dan progresif
Dyspnea sering kali kita kenal dengan **sesak napas**. Kondisi ini membuat penderitanya tidak mampu bernapas secara normal. *Dyspnea* kronis terjadi dalam waktu lebih dari satu bulan. *Dyspnea* adalah gejala yang hanya dapat dirasakan oleh orang yang mengalaminya dan oleh karena itu, harus dilaporkan sendiri. Dengan kata lain, gejala ini bersifat subjektif berdasarkan apa yang dirasakan oleh penderitanya. Pada kejadian PPOK, *dyspnea* yang progresif menandakan bahwa gejala ini dapat memburuk apabila tidak berikan penanganan yang tepat. *Dyspnea* tentunya akan mengganggu aktivitas sehari-hari, seperti pergi ke kamar mandi saja sudah

dirasa sulit atau untuk melakukan aktivitas sedang sudah merasa sesak (**Baron R.M., 2022**).

- Sulit fokus dalam kegiatan karena batuk produktif
Seperti yang telah diuraikan di dua bab sebelumnya–BAB 3 : Bagaimana Alur Terjadinya PPOK?–mengenai mekanisme terjadinya PPOK, penderita akan mengalami batuk sebagai upaya untuk mengeluarkan debu maupun asap yang lolos ke dalam saluran respirasi bawah. Batuk yang dialami oleh pasien PPOK cenderung berdahak karena produksi mukus oleh sel-sel di jaringan saluran respirasi tersebut dan bersifat kronis atau terjadi dalam jangka waktu lebih dari satu bulan. Batuk kronis pada penderita PPOK dapat menurunkan kualitas hidup dan meningkatkan risiko komplikasi pada pasien penyakit paru obstruktif kronik (**Avdeev S.N et al, 2021**).
- Rasa lelah yang berat
Ketika fungsi paru-paru mengalami penurunan akibat PPOK, sebagian besar cadangan respirasi di paru-paru akan digunakan. Hal ini mungkin membuat penderita merasa 'kehabisan napas', yang dapat menimbulkan sesak napas dan kelelahan (**Rawashdeh A. & Alnawaiseh N., 2018**).
- Efek psikososial
PPOK mempunyai dampak negatif yang signifikan terhadap kesehatan mental pasien. Dibandingkan dengan populasi umum, penderita PPOK memiliki tingkat depresi dan kecemasan yang lebih tinggi (**Zareifopoulos N., 2018**). Jika dibandingkan dengan kondisi komorbiditas kronis lainnya, pasien PPOK mungkin memiliki tingkat kecemasan dan depresi yang lebih tinggi. Selain itu, gangguan dispnea dan kecemasan berkaitan erat. Orang yang cemas mungkin mengalami dispnea dan eksaserbasi gejala PPOK tanpa alasan intrinsik, seringkali dalam konteks gangguan panik dan agorafobia–kecemasan yang terjadi ketika seseorang berada di tempat umum atau ramai, sehingga sulit untuk melarikan diri, atau bantuan mungkin tidak tersedia (**Balaram K., 2024**)–yang menyebabkan peningkatan rawat inap (**Schuler M., 2018**).

Gangguan psikososial, termasuk kecemasan dan depresi, merupakan salah satu komorbiditas paling umum yang terkait dengan PPOK dan dapat memiliki efek buruk pada kinerja fungsional penderita dan kualitas hidup terkait kesehatan. Melakukan aktivitas fungsional rutin menjadi semakin menantang bagi penderita PPOK seiring dengan meningkatnya keparahan

penyakit. Pasien dengan PPOK melaporkan tingkat kinerja fisik yang lebih rendah dibandingkan individu sehat dan pasien dengan penyakit kronis lainnya. Berkurangnya kinerja fungsional, pada gilirannya, mengubah gaya hidup pasien, menyebabkan isolasi sosial, kecemasan, dan depresi. Banyak kemajuan telah dicapai selama dua dekade terakhir dalam memahami manajemen, serta konsekuensi fungsional dan psikologis dari PPOK (Aldhahi M. I., 2023).

Tidak hanya gejala dan dampak yang telah dijabarkan di atas, penyakit paru obstruktif kronik juga dapat menimbulkan komplikasi penyakit, yaitu :

- **Gagal napas kronik**
 Nilai pH normal dan pemeriksaan gas darah $PO_2 < 60$ mmHg dan $PCO_2 > 60$ mmHg merupakan indikasi gagal napas kronik. Tenaga medis profesional menangani pasien dengan menyeimbangkan tingkat PCO_2 dan PO_2 , menggunakan bronkodilator yang memadai, dan memberikan perawatan oksigen yang cukup, terutama saat mereka aktif atau tidur. Disarankan agar pasien berlatih pernapasan mengerucutkan bibir dan mengonsumsi makanan tinggi antioksidan.
- **Gagal napas akut pada gagal napas kronik**
 Gagal napas ini ditandai oleh dengan sesak napas dengan atau tanpa sianosis—warna kebiruan pada beberapa bagian tubuh karena kekurangan oksigen di dalam darah—, sputum bertambah dan purulen, demam, serta kesadaran menurun.
- **Infeksi berulang**
 Koloni bakteri di paru-paru pasien PPOK mungkin berkembang akibat produksi dahak yang berlebihan. Hal ini memudahkan terulangnya infeksi, terutama pada orang dengan gangguan sistem kekebalan tubuh. Berkurangnya jumlah limfosit darah adalah ciri khas penyakit ini. Peradangan saluran pernapasan yang meningkat secara signifikan, yang disebabkan oleh sejumlah alasan, merupakan indikasi eksaserbasi PPOK. Infeksi bakteri atau virus merupakan 50-80% dari seluruh eksaserbasi dan merupakan penyebab paling sering. Saat ini, pedoman umumnya menyarankan untuk tidak menggunakan antibiotik kecuali pasien mengalami eksaserbasi sedang hingga berat, memiliki gejala yang signifikan seperti sesak napas, peningkatan volume dahak, atau dahak bernanah, atau memerlukan ventilasi mekanis (invasif atau non-invasif). Bilamana ditemukan kuman pada pemeriksaan dahak, penggunaan antibiotik dapat

dipertimbangkan **(Wen Tao Ni, et al., 2019) (Vollenweider DJ, et al., 2018).**

- **Kor pulmonale**
Kor pulmonale dapat didefinisikan sebagai perubahan struktur, misalnya hipertrofi atau dilatasi, dan fungsi ventrikel kanan jantung yang disebabkan oleh kelainan primer pada sistem pernapasan yang mengakibatkan hipertensi pulmonal **(Niwa K., 2018)**. Gagal jantung sisi kanan akibat gagal jantung sisi kiri, atau penyakit jantung bawaan tidak dianggap sebagai kor pulmonal **(Neidenbach R., et al., 2018)**. Patofisiologi kor pulmonal adalah akibat peningkatan tekanan pengisian sisi kanan akibat hipertensi pulmonal yang berhubungan dengan penyakit paru-paru **(Smolders VF, et al., 2019)**.
- **Paru-paru kolaps (*Collapsed Lung/ Pneumothorax*)**
PPOK dapat merusak jaringan paru-paru. Dan jika udara bocor ke ruang antara paru-paru dan dinding dada maka paru-paru tersebut bisa kolaps seperti balon kempes. Orang yang mengalami hal ini akan mengalami sesak napas, merasakan nyeri atau sesak dada yang tajam, atau batuk terus-menerus. (Canter, 2024)
- **Penipisan Tulang (Osteoporosis)**
Penderita PPOK biasa terkena osteoporosis, biasanya mereka yang terkena adalah perokok, orang yang mengonsumsi steroid, orang yang sulit melakukan olahraga yang cukup untuk memperkuat tulang, dan kekurangan vitamin D untuk pembentuk tulang. Tulang yang rapuh dan lemah lebih mudah patah. Penderita PPOK cenderung beristirahat yang mana akan membuat mereka menjauhi aktivitas, oleh sebab itu penting bagi penderita PPOK untuk berolahraga sederhana dengan menahan beban seperti berjalan kaki dan latihan kekuatan dengan karet elastis, mengonsumsi suplemen kalsium dan vitamin D. (Canter, 2024).
- **Kanker paru-paru**
Seseorang lebih mungkin terkena kanker paru-paru jika ia menderita COPD karena kedua kondisi tersebut memiliki faktor risiko yang sama, yakni merokok. Dan jika seseorang benar mengidap kanker paru akibat PPOK, hasil setelah diagnosis dan pengobatan cenderung lebih buruk dibandingkan seseorang tanpa PPOK. (Canter, 2024).

- **Polisitemia Sekunder**

Polisitemia berarti terdapat jumlah sel darah merah meningkat. Yang dimaksud dengan “Polisitemia sekunder” adalah peningkatan jumlah sel darah merah akibat dari kondisi mendasar seperti *sleep apnea*, sindrom hipoventilasi, obesitas, dan PPOK. PPOK mengurangi kadar oksigen yang masuk ke dalam tubuh, yang dapat meningkatkan kadar eritropoietin dan menyebabkan polisitemia sekunder. Gejalanya dapat berupa sakit kepala dan merasa lelah, lesu, atau bingung bahkan juga hingga meningkatkan risiko stroke. Dalam hal perawatan yang tepat, yang harus diobati lebih dahulu adalah kondisi yang mendasarinya—dalam hal ini PPOK—sehingga dapat membantu mengendalikan polisitemia sekunder. (Canter, 2024).

Selanjutnya, kita akan membahas mengenai terapi rehabilitasi dan diet nutrisi apa yang akan diterapkan pada pasien PPOK. Tujuan dari rehabilitasi ini adalah bukan untuk menghilangkan penyakit, namun untuk mengurangi risiko eksaserbasi (kekambuhan), perbaikan kualitas hidup, dan peningkatan fungsi paru. Berikut ini adalah penjelasan mengenai rehabilitasi yang dilakukan.

1. **Latihan Fisik**

Dokter rehabilitasi atau terapis akan memberikan instruksi kepada pasien tentang latihan fisik, yang selanjutnya dapat mereka praktikkan sendiri di rumah sesuai dengan kapasitas pasien. Sebelum meresepkan latihan, kapasitas fungsional kardiopulmonal pasien terlebih dahulu akan dievaluasi untuk tujuan keamanan. Pada PPOK, ketentuan aktivitas fisik dipenuhi dengan memenuhi persyaratan FITT (frekuensi, intensitas, waktu (panjang), dan jenis). Untuk pasien dengan PPOK, pedoman aktivitas fisik yang aman menyarankan 3-5 kali per minggu, intensitas rendah hingga sedang, dan total waktu 30 menit, dengan pemanasan dan pendinginan 5 hingga 10 menit. Latihan kardiovaskular yang memiliki *impact* rendah seperti bersepeda, jalan pagi, jalan kaki, atau menggunakan treadmill direkomendasikan. Untuk membantu meningkatkan fungsi pernapasan, penting juga untuk melakukan latihan fisik anggota tubuh bagian atas seperti *ergo cycle* (Hikichi, et al., 2019).

Selain latihan aerobik yang telah dijelaskan di atas, latihan fisik lain seperti Respiratory Muscle Training (RMT). RMT merupakan sebuah metode untuk meningkatkan fungsi otot pernapasan dengan melibatkan teknik pelatihan khusus. Metode latihan ini mencakup rangkaian latihan pernapasan dan berbagai metode yang ditujukan untuk meningkatkan kekuatan dan

stamina otot pernapasan. Pendekatan ini, yang dikenal sebagai "*Deep Breath Training*", menekankan pernapasan yang lebih mendalam yang tidak hanya menghemat energi, tetapi juga memfasilitasi pasokan oksigen yang lebih besar ke dalam aliran darah setiap kali melakukan inspirasi. Dengan memperkuat otot-otot pernapasan, teknik ini pada akhirnya juga meningkatkan efisiensi pernapasan.

2. Diet Nutrisi

Malnutrisi adalah kondisi tubuh yang kerap terjadi pada penderita PPOK dan sangat terkait dengan fungsi paru-paru yang buruk, berkurangnya kemampuan untuk melakukan latihan fisik, dan peningkatan angka kematian. Oleh karena itu, bagian dari pengobatan penderita PPOK termasuk memastikan pola makan yang tepat. Pola makan Tinggi Kalori, Tinggi Protein (TKTP) cocok bagi penderita PPOK. Tujuan memasok lebih banyak makanan dari biasanya adalah untuk memenuhi peningkatan kebutuhan kalori dan protein, meminimalkan kerusakan jaringan, dan meningkatkan berat badan ke normal, atau mengurangi kerusakan jaringan. Makanan seperti daging, susu, dan telur sangat dianjurkan untuk penerapan diet PPOK.

Dalam situasi ini, ahli gizi klinis akan sering bertemu dengan pasien untuk mengembangkan rencana pola makan yang sesuai dengan kebutuhannya. Pasien PPOK juga membutuhkan asupan sumber vitamin A dan C yang adekuat karena ketika menderita penyakit ini, pasien cenderung mengalami defisiensi vitamin. Komposisi lemak yang dikonsumsi sebesar 30% dari total kalori per harian dengan masing-masing komposisi asam lemak jenuh, asam lemak tak jenuh tunggal, dan asam lemak tak jenuh ganda sebesar 10%. Pemberian asam lemak omega 3 pada pasien PPOK dalam bentuk diet tinggi minyak ikan, magnesium, dan antioksidan dapat menurunkan inflamasi saluran napas.

Selain kandungan gizi yang dianjurkan untuk dikonsumsi, pasien PPOK juga dianjurkan untuk menghindari makanan-makanan tertentu dengan tujuan :

- Mengurangi inflamasi paru;
- Menjaga dan meningkatkan kekuatan otot-otot ekstremitas, terutama otot-otot bantu pernapasan;
- Meningkatkan fungsi paru-paru; dan
- Menurunkan risiko metabolisme dan penyakit jantung (**Scoditti, et al., 2019**).

American Lung Association merekomendasikan pasien PPOK untuk menghindari atau membatasi jenis makanan berikut :

- **Karbohidrat simpleks**
Karbohidrat simpleks atau bisa disebut dengan karbohidrat sederhana memberikan lebih sedikit nutrisi dibandingkan karbohidrat kompleks. Makanan yang mengandung karbohidrat sederhana antara lain gula, coklat dan permen, kue dan *dessert*, minuman manis, makanan cepat saji, dan roti putih dan pasta.
- **Lemak jenuh**
Banyak makanan tinggi lemak yang bergizi, dan orang dapat memasukkannya ke dalam pola makan sehat. Namun, banyak makanan olahan mengandung lemak tinggi, dan penderita COPD harus menghindari atau membatasinya untuk meningkatkan kesehatan secara keseluruhan. Pasien PPOK harus menghindari atau membatasi makanan tinggi lemak seperti makanan cepat saji, *bacon* dan daging olahan lainnya, gorengan, kue-kue manis, margarin, dan es krim.
- **Makanan yang terlalu asin**
Natrium menyebabkan retensi cairan, yang dapat menyebabkan sesak napas pada pasien yang menderita penyakit paru-paru. Meskipun garam adalah sumber natrium yang paling jelas, sebagian besar asupan natrium sebenarnya sudah ada dalam makanan. Untuk mengurangi asupan natrium, kurangi bumbu asin dan periksa label pada makanan yang dibeli untuk memastikan makanan tersebut tidak mengandung lebih dari 300 miligram garam per porsi.
- **Minuman bersoda**
Minuman bersoda dapat berbahaya bagi penderita penyakit paru-paru dalam beberapa cara. Hal tersebut karena soda mengandung karbon dioksida sehingga membuatnya berkarbonasi, yang dapat menyebabkan gas dan kembung sehingga membuat Anda lebih sulit bernapas. Selain itu, kandungan gula yang tinggi pada minuman bersoda dapat meningkatkan peradangan dan menyebabkan penambahan berat badan, yang keduanya dapat memperburuk gejala PPOK. Minuman bersoda dapat diganti dengan teh herbal beraroma atau jus sehat lain dengan gula minimal.

Menurut American Lung Association, lakukan hal-hal berikut ini untuk mencegah terjadinya sesak napas pada pasien PPOK saat sedang makan :

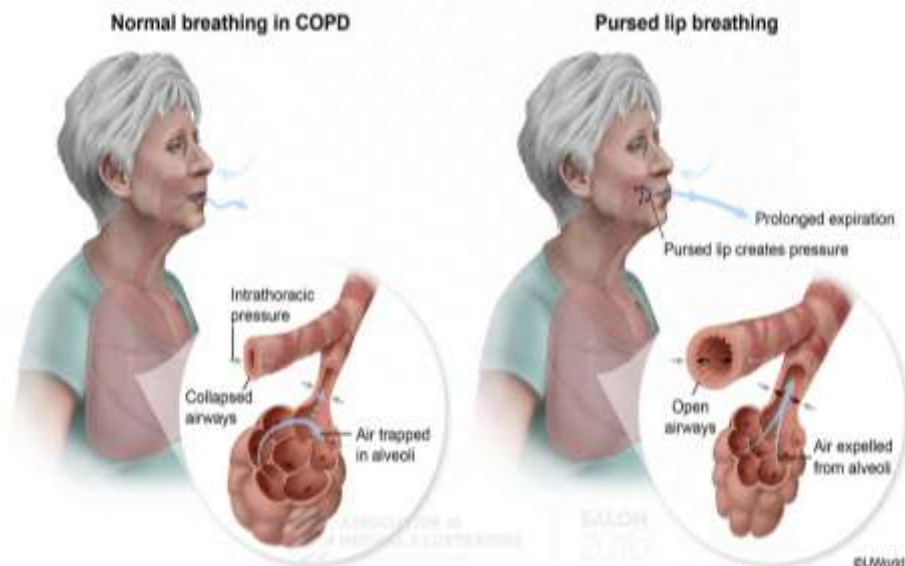
- Istirahat sesaat sebelum makan;
- Makan perlahan, makan dalam porsi kecil;
- Duduk tegak saat makan;
- Beristirahatlah di sela-sela gigitan dan lakukan latihan pernapasan dalam.
- Makanlah lebih banyak di pagi hari jika biasanya terlalu lelah untuk makan di kemudian hari;
- Hindari makanan yang menyebabkan gas atau kembung;
- Makanlah 4 hingga 6 porsi kecil sehari. Hal ini memungkinkan diafragma bergerak bebas dan membuat paru-paru akan terisi udara dan dikosongkan dengan lebih mudah;
- dan
- Jika minum cairan saat makan membuat tubuh merasa terlalu kenyang untuk makan, batasi cairan saat makan atau minum setelah makan.
- Pertimbangkan untuk menambahkan suplemen nutrisi di malam hari untuk menghindari rasa kenyang di siang hari.

3. Latihan Pernapasan

Latihan pernapasan dapat dilakukan oleh pasien PPOK dengan meniup melalui corong atau dengan menggunakan metode pernapasan tertentu yang dapat membantu memaksimalkan asupan oksigen dan memperkuat otot pernapasan. Jenis olahraga paling umum yang diresepkan meliputi aktivitas ekspansi dada, latihan penguatan otot pernapasan, dan teknik pernapasan diafragma untuk menurunkan gejala *dyspnea* (**National Health Service UK, 2019**).

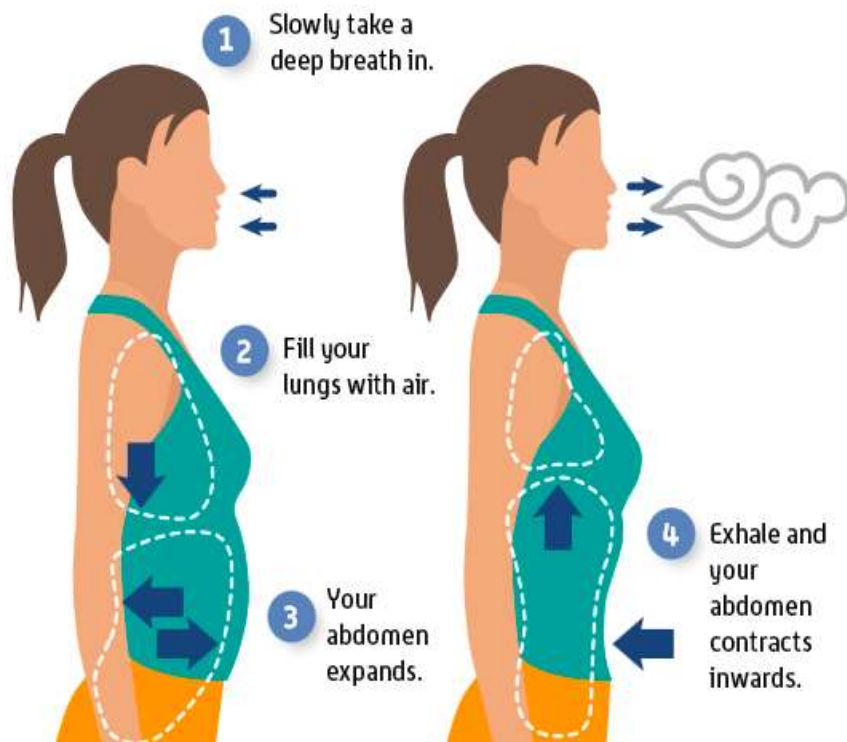
Sebagai komponen rehabilitasi paru, latihan pernapasan berfungsi meningkatkan kekuatan dan daya tahan otot pernapasan, mengoptimalkan pola pernapasan torakoabdominal, mengurangi hiperinflasi dinding dada, yang meningkatkan pertukaran gas, dan mengurangi gejala yang berhubungan dengan sesak. Latihan pernapasan dan postur tubuh diperkirakan dapat meningkatkan kekuatan otot pernapasan karena penurunan daya tahan dan kekuatan pernapasan pada pasien PPOK sehingga berkontribusi terhadap berkembangnya *dyspnea*. *Purse lips breathing* dan *diafragma breathing* merupakan latihan pernapasan yang direkomendasikan. Berikut adalah penjelasan mengenai dua latihan pernapasan tersebut.

- *Purse Lips Breathing* (PLB) adalah jenis latihan pernapasan di mana pasien akan diminta untuk menarik napas melalui hidung dan menghembuskan napas dalam jangka waktu yang lebih lama sambil mengerucutkan bibir. Kemudian pasien akan diminta untuk menarik napas melalui hidung dan membuangnya dengan perlahan selama empat hingga enam detik sambil mengerucutkan bibir atau bersiul dalam-dalam. PLB adalah metode pernapasan yang umum digunakan oleh pasien PPOK untuk menurunkan gejala *dyspnea*, dan dalam praktiknya umumnya diajarkan sebagai pendekatan pernapasan untuk mengurangi *dyspnea* (Mayer A. et al., 2018).



Gambar 4. 1. *Pursed Lips Breathing*. Sumber : UWorld Medical

- *Diaphragmatic Breathing* (DB) adalah salah satu strategi pernapasan yang mencoba mengurangi dispnea dengan meningkatkan gerakan diafragma sekaligus menurunkan penggunaan otot bantu dan mengoreksi gerakan dinding dada yang salah. Pernapasan menggunakan otot-otot diafragma dengan sengaja bertujuan untuk memperkuat otot diafragma, menurunkan kebutuhan oksigen, mengurangi laju pernapasan, dan membutuhkan lebih sedikit energi dan usaha untuk bernapas.



Gambar 4. 2. *Diaphragmatic Breathing Exercises*. Sumber : dr. Preeti Shah, *Diaphragmatic Breathing*. Healing-Bones Clinic Hospital for Advanced Orthopaedics and Physiotherapy. Diakses pada : Mei 2024

4. Teknik Pernapasan Siklus Aktif (ACBT)

Teknik pernapasan ini berupaya mengurangi *dyspnea* dan membersihkan sekret saluran napas merupakan salah satu metode yang dapat diterapkan. ACBT terdiri dari ekspansi dada, atau pernapasan dalam, batuk, metode ekspirasi kuat, dan kontrol pernapasan yang digabungkan. Latihan ini memudahkan batuk dengan meningkatkan ekspansi dinding dada, memperkuat otot pernapasan, dan mengeluarkan dahak. Fase terakhir, yang dikenal sebagai ekspirasi paksa atau terengah-engah, adalah metode dengan mengeluarkan dahak dari paru-paru. Sebelum memulai teknik “fyuuh”, pasien harus menyelesaikan teknik pertama dan kedua terlebih dahulu sebanyak dua sampai tiga kali. Selanjutnya, pasien diinstruksikan untuk berusaha sekuat tenaga untuk mengeluarkan dahak dengan menarik napas dalam-dalam, membuka mulut, dan menghembuskan napas dengan cepat dan keras dari belakang tenggorokan.

5. Teknik Konservasi Energi Posisi

Teknik konversi energi posisi ini merupakan teknik dengan mempersiapkan postur tubuh yang benar, mengoordinasikan tindakan dengan pola pernapasan, perencanaan, menetapkan prioritas tugas dan aktivitas, dan, jika diperlukan, menggunakan alat bantu berjalan. Metode ini diharapkan dapat meningkatkan toleransi dan pelaksanaan aktivitas hidup sehari-hari atau *activity daily life* (Wingårdh, et al., 2020).

Demikian uraian mengenai dampak, gejala, serta komplikasi PPOK yang begitu merugikan tubuh manusia. Pada bab berikutnya, kita akan membahas mengenai apa saja yang dapat kita lakukan untuk mencegah terjadinya PPOK.

“Menghela Napas Lega, Berdamai Dengan PPOK”

BAB V

PENCEGAHAN PPOK

Melihat dampak dan gejala PPOK yang begitu mengerikan bagi tubuh kita, tentu saja kita harus melakukan sesuatu untuk menghindari penyakit tersebut. Penyakit paru obstruktif kronis belum bisa disembuhkan sepenuhnya. Kemampuan alveolus untuk mengembang tidak akan bisa kembali seperti orang normal. Namun, dokter dapat melakukan pengobatan untuk membantu meredakan gejala dan menghambat perkembangan penyakit ini. Tujuannya adalah agar pasien bisa beraktivitas dengan normal. Jika sudah memiliki gejala sesak nafas dan batuk yang berat, apalagi dengan riwayat merokok, jangan ragu untuk segera periksa ke dokter. Ada beberapa hal kecil namun berdampak besar yang bisa kita lakukan dalam mencegah terjadinya PPOK, seperti :

- **Berhenti merokok!**
Bagi para perokok aktif maupun perokok berat, berhenti merokok bukanlah hal yang mudah. Apalagi jika merokok sudah menjadi kebiasaan yang harus dilakukan di saat-saat tertentu. Perlu diingat bahwa kerugian yang didapat jauh lebih besar daripada rasa senang sesaat ketika menghisap puntung rokok. Kandungan dalam rokok, seperti tar, karbon monoksida, hidrogen sianida, nikotin, benzena, formaldehida, kadmium, dan arsenik (**U.S. Food & Drug Administration, 2020**) bisa menghancurkan tubuh secara perlahan namun pasti, kemudian akan membunuh konsumennya. Bayangkan jika PPOK terjadi padamu karena asap rokok yang kamu hirup dan pada akhirnya kamu akan menghabiskan sisa hidupmu dengan napas yang tercekak dan sesak napas yang begitu hebat. Merokok tidak hanya memberikan dampak buruk bagi penghisapnya, namun juga orang-orang sekitar yang hidup bersama perokok atau bisa kita kenal sebagai perokok pasif.

Terdapat beberapa strategi yang dapat dilakukan untuk mengupayakan penghentian konsumsi rokok. Strategi pertama adalah dengan *Nicotine Replacement Therapy* (NRT), yang meliputi penggunaan produk pengganti nikotin seperti plester nikotin, permen karet, dan permen hisap. *Nicotine Replacement Therapy* dapat membantu mengurangi keinginan untuk merokok dan gejala penarikan nikotin.

Selain NRT, beberapa obat-obatan juga telah terbukti bermanfaat dalam membantu berhenti merokok. Selain metode farmakologis, dukungan psikososial juga memainkan peran penting dalam membantu individu berhenti merokok. Dukungan dari keluarga, teman, atau kelompok dukungan berhenti merokok dapat meningkatkan peluang keberhasilan seseorang dalam menghentikan kebiasaan merokok. Pendidikan dan informasi tentang efek negatif merokok pada kesehatan juga dapat menjadi faktor motivasi yang penting untuk berhenti merokok. Memahami manfaat kesehatan dari berhenti merokok dapat meningkatkan kesadaran individu dan memberikan dorongan tambahan untuk mencapai tujuan berhenti merokok. Selain itu, pengurangan konsumsi rokok secara bertahap juga dapat menjadi strategi yang efektif bagi sebagian individu. Dengan mengurangi jumlah rokok yang dikonsumsi secara perlahan, seseorang dapat mempersiapkan diri secara mental dan fisik untuk menghentikan kebiasaan merokok sepenuhnya **(Smith & Johnson, 2023)**.

- **Hindari asap rokok!**
Janganlah sekali-kali mencoba untuk merokok bagi yang belum pernah merokok! Rokok mengandung zat adiktif yang memiliki efek ketergantungan. Selain itu, kita perlu menghindari paparan asap rokok semaksimal mungkin karena dampak asap rokok yang masuk ke tubuh perokok pasif—orang yang terpapar asap rokok atau bukan perokok aktif—jauh lebih besar dibandingkan perokok aktif **(Singh D., et al., 2019)**.
- **Memakai masker dengan benar!**
Menurut laporan Air Quality Life Index yang diterbitkan oleh Energy Policy Institute, University of Chicago, Indonesia menjadi salah satu negara dengan tingkat polusi yang cukup tinggi. Indeks kualitas udara di daerah kota-kota besar yang padat penduduk di Indonesia dinilai buruk sehingga pemakaian masker ketika berada di luar ruangan sangat dianjurkan. Debu dan asap polutan dapat menjadi pemicu awal terjadinya PPOK terutama jika terpapar dalam jangka waktu yang cukup lama.

Health and Safety Executive UK berpendapat bahwa apabila Anda bekerja di sektor industri atau konstruksi yang sering terpapar debu, asap, dan gas berbahaya di tempat kerja, diharapkan memakai alat pelindung diri seperti masker untuk mencegah terjadinya PPOK. Apabila ketika Anda membaca buku ini, di tempat kerja Anda tidak tersedia alat pelindung diri yang layak.

Bicaralah dengan supervisor Anda untuk menyediakan peralatan pelindung pernafasan dan cara lain untuk melindungi diri Anda.

Berdasarkan World Health Organization (WHO, 2018), berikut adalah cara memakai masker dengan benar:

- a. Membersihkan tangan sebelum memakai masker, sebelum dan sesudah melepas masker, dan setelah masker disentuh kapan saja. Pastikan bahwa tangan sudah bersih dengan antiseptik ataupun membasuh tangan dengan sabun cuci tangan;
 - b. Penggunaan masker yang benar adalah menutupi hidung, mulut, dan dagu. Pastikan bahwa masker tidak longgar di sebelah kiri maupun kanan;
 - c. Ketika masker sedang tidak digunakan, simpan di dalam kantong plastik bersih, dan setiap hari cucilah masker jika itu masker kain, atau buang masker medis sekali pakai ke tempat sampah terdekat. Masker tidak boleh digunakan secara bergantian; dan
 - d. Jangan gunakan masker dengan katup dan pastikan bahwa bahan masker tidak terlalu tebal hingga membuat sesak.
- Menghindari penggunaan atap berbahan dasar asbes
Dampak dari paparan asbes yang masuk ke dalam paru-paru tubuh manusia tidak jauh berbeda dengan asap polutan lain maupun asap rokok (**Singh D., et al., 2019**). Asbes adalah istilah umum untuk sekelompok silikat alami yang terdiri dari serat panjang dan tipis. Silikat ini memiliki sifat isolasi dan tahan panas, menjadikan asbes bahan yang populer di industri konstruksi. Meskipun prevalensinya tinggi, asbes berpotensi membahayakan kesehatan pernapasan. Kondisi penyakit kronis paru yang disebabkan oleh paparan asbes jangka panjang disebut dengan asbestosis. Asbestosis berkembang akibat inhalasi serat asbes mikroskopis ke dalam paru-paru. Serat ini merusak kantung udara kecil yang disebut “alveoli”, yang membantu pertukaran oksigen dan karbon dioksida dalam darah. Seiring waktu, jaringan parut menumpuk di sekitar alveoli, sehingga menghambat fungsinya. Hal ini membuat pernapasan menjadi lebih sulit (**Millar, 2023**). Mortalitas seseorang dengan asbestosis mencapai angka ratusan ribu di Indonesia sehingga penggunaan atap dari asbes sebaiknya dihindari dan diganti dengan bahan yang lebih baik (**Singh D., et al., 2019**).

- Menghindari penggunaan obat nyamuk bakar

Indonesia merupakan negara dengan iklim tropis dan tingkat kelembaban yang cukup tinggi. Lingkungan yang seperti inilah yang cocok bagi nyamuk untuk hidup dan berkembang biak. Bahkan, beberapa daerah di Indonesia menjadi endemik penyakit Malaria, seperti di daerah Pesawaran Provinsi Lampung. Hal ini membuat beberapa masyarakat di Indonesia memilih untuk menggunakan obat nyamuk sebagai alternatif konvensional yang dianggap paling praktis dan efektif dalam membasmi nyamuk, terutama di malam hari, sehingga meningkatkan polusi dalam ruangan. Di antara semua jenis obat nyamuk, obat nyamuk bakar menjadi salah satu penggunaan obat nyamuk tertinggi di Indonesia karena selain praktis, harganya juga terjangkau bagi masyarakat.

Pembakaran obat nyamuk bakar menghasilkan tingkat polusi udara dalam ruangan yang lebih tinggi dibandingkan pembakaran bahan bakar biomassa untuk keperluan memasak (**Magitta N, 2018**). Asap yang timbul dari obat nyamuk bakar dapat berpotensi menyebabkan PPOK seperti halnya dengan asbes, asap polutan berbahaya, dan, asap rokok. Di Indonesia, Obat nyamuk bakar mengandung senyawa kimiawi yang jika terinhalasi ke dalam saluran pernapasan akan menyebabkan produksi mukus berlebih sehingga menyebabkan penyempitan saluran napas.

- Rutin berolahraga

Berkurangnya aktivitas fisik dan olahraga tidak teratur dapat memperburuk karakteristik pernafasan dan meningkatkan kemungkinan berkembangnya penyakit paru obstruktif kronik. Namun, bahaya ini dapat dihindari dengan terapi yang tepat, seperti pola latihan fisik (**Burge A.T. et al, 2020**). Jantung dan paru-paru merupakan dua organ vital yang berfungsi selama berolahraga. Oksigen yang dibawa oleh paru-paru menempel pada hemoglobin dalam darah untuk menyediakan energi dan mengeluarkan karbon dioksida, yang merupakan produk limbah yang dihasilkan saat tubuh menghasilkan energi. Saat ini terjadi, jantung memompa oksigen ke otot-otot yang bekerja.

Tubuh menghasilkan lebih banyak karbon dioksida dan menggunakan lebih banyak oksigen. Saat berolahraga, laju pernapasan harus ditingkatkan dari sekitar 15 kali per menit (12 liter udara) menjadi sekitar 40–60 kali per menit (100 liter udara) untuk memenuhi kebutuhan tambahan ini. Untuk menyuplai oksigen ke otot dan memungkinkannya terus bergerak, sirkulasi

udara tubuh juga dipercepat. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa latihan aerobik jangka panjang meningkatkan traksi paru-paru dan ekspansi alveolar dengan meningkatkan volume dan kapasitas paru-paru, menurunkan resistensi, dan memperkuat serta daya tahan otot-otot pernapasan; namun, sejumlah penelitian juga menunjukkan bahwa latihan interval intensitas tinggi (HIIT) meningkatkan fungsi paru-paru pada individu yang sehat dan tidak banyak bergerak. Contoh latihan aerobik yang bagus adalah jalan kaki, bersepeda, dan berenang. Cobalah lakukan jenis latihan ini selama sekitar setengah jam beberapa kali dalam seminggu (**Rawashdeh A. & Alnawaiseh N., 2018**).

- **Konsumsi makanan yang sehat**
Makanan dapat memodulasi dampak paparan lingkungan yang merugikan atau kecenderungan genetik pada paru-paru (**Whyand T et al, 2018**), namun juga dapat memiliki efek langsung (pelindung atau berbahaya) pada proses biologis yang terlibat dalam fungsi paru-paru dan perkembangan penyakit PPOK (**Zhai T, 2018**). Dampak yang diberikan oleh pilihan pola makan sehat pada masa awal kehidupan dan di kemudian hari diketahui memiliki dan peluang yang lebih besar untuk pencegahan penyakit pernafasan (**Scoditti et al, 2019**).

Menurut (**Scoditti et al, 2019**), pola makan sehat yang kaya antioksidan seperti polifenol, flavonoid, antosianin, beta karoten, dan likopen dari makanan nabati dapat melindungi tubuh terhadap perkembangan PPOK. Antioksidan adalah zat alami maupun buatan manusia yang dapat mencegah kerusakan sel tubuh akibat stres oksidatif, seperti yang terjadi pada proses terjadinya PPOK (**Kemenkes, 2022**). Jenis diet ini juga dapat meningkatkan fungsi paru-paru dan gambaran PPOK secara keseluruhan (**Scoditti et al, 2019**). Contoh dari makanan tinggi antioksidan adalah anggur, mangga, kiwi, jeruk, kacang kedelai, wortel, buah beri, brokoli, dan jahe (**Kemenkes, 2022**).

- **Miliki ventilasi udara yang baik di rumah!**
Menurut US Department of Energy, ventilasi mengacu pada pertukaran udara di dalam dan di luar ruangan. Tanpa ventilasi yang baik, rumah yang terisolasi dan kedap udara akan tertutup polutan berbahaya, seperti karbon monoksida, dan kelembaban yang dapat merusak rumah. Gas dari alat pembakaran seperti kompor dan perapian, ataupun asap rokok apabila terdapat perokok di rumah Anda terakumulasi di rumah yang berventilasi

buruk. Polusi udara di dalam rumah Anda dapat mengancam kesehatan dan keselamatan Anda. Seperti yang sudah dijelaskan pada Bab 3 bahwa inhalasi zat berbahaya dapat memicu terjadinya PPOK.

- Jangan membakar sampah!
Indonesia memiliki sistem pengolahan sampah yang buruk, sehingga banyak dari masyarakat Indonesia terutama di pedesaan mengelola sampah dengan membakarnya secara terbuka (Putri et al, 2020).

Berdasarkan Wisconsin Department of Natural Resources, membakar bahan-bahan rumah tangga, seperti sampah, plastik dan kayu yang dicat atau diolah, berbahaya bagi lingkungan karena bahan-bahan tersebut melepaskan bahan kimia beracun yang mencemari udara kita. Udara yang tercemar dapat dihirup oleh manusia dan hewan, dan disimpan di tanah, air permukaan, dan tanaman. Residu pembakaran mencemari tanah dan air tanah serta dapat memasuki rantai makanan manusia melalui tanaman dan ternak. Selain itu, bahan kimia tertentu yang dilepaskan melalui pembakaran dapat terakumulasi dalam lemak hewan dan kemudian pada manusia saat kita mengonsumsi daging, ikan, dan produk susu.

Sebagai solusi untuk mengurangi adanya pembakaran sampah, kita dapat menerapkan *zero waste* dengan mengurangi penggunaan plastik, mendaur ulang sampah anorganik, ataupun mengolah sampah organik menjadi pupuk.

~ Menang dari PPOK ~

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, A. K., Raja, A., & Brown, B. D. (2023). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Agustí, A., Celli, B. R., Criner, G. J., Halpin, D., Anzueto, A., Barnes, P., Bourbeau, J., Han, M. K., Martinez, F. J., Montes de Oca, M., Mortimer, K., Papi, A., Pavord, I., Roche, N., Salvi, S., Sin, D. D., Singh, D., Stockley, R., López Varela, M. V., Wedzicha, J. A., ... Vogelmeier, C. F. (2023). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *The European respiratory journal*, 61(4), 2300239. <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>
- Agustí, A., Melén, E., DeMeo, D. L., Breyer-Kohansal, R., & Faner, R. (2022). Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *The Lancet. Respiratory medicine*, 10(5), 512–524. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00555-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00555-5)
- Alfahad, A. J., Alzaydi, M. M., Aldossary, A. M., Alshehri, A. A., Almughem, F. A., Zaidan, N. M., & Tawfik, E. A. (2021). Current views in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis and management. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 29(12), 1361–1373. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.10.008>
- Aldhahi, M. I., Baattaiah, B. A., Nazer, R. I., & Albarrati, A. (2023). Impact of Psychological Factors on Functional Performance among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International journal of environmental research and public health*, 20(2), 1285. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021285>
- Ali K. M. (2022). Childhood asthma as a risk factor for adult chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert review of respiratory medicine*, 16(4), 461–467. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1864328>
- An, X., Wei, Z., Ran, B., Tian, H., Gu, H., Liu, Y., Cui, H., & Zhu, S. (2020). Histone Deacetylase Inhibitor Trichostatin A Suppresses Cell Proliferation and Induces Apoptosis by Regulating the PI3K/AKT Signalling Pathway in Gastric Cancer Cells. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 20(17), 2114–2124. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200627204857>

- Antariksa, B., Bakhtiar, A., Wiyono, W. H., Djajalaksana, S., Yunus, F., Antariksa, B., Bakhtiar, A., & Wiyono, W. H. (2023). *Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) : pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia*. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Avdeev SN, Vizel AA, Abrosimov VN, Zaicev AA, Ignatova GL, Khamitov RF, Mikhaylusova MP, Shapovalova JS, Pavlysh EF, Trofimov BI, Emelyanov AV, Martynenko TI, Martynenko VA, Kostina NE, Chizhov DA, Chizhova OY, Kuzubova NA, Makova EV, Makarova EV. (2021). Management of Cough in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of the Multicenter Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon*. 5;16:1243-1253. doi: 10.2147/COPD.S292109.
- Balaram K, Marwaha R. (2024). Agoraphobia. *In StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Baraldi, E., Bonadies, L., & Manzoni, P. (2020). Evidence on the link between respiratory syncytial virus infection in early life and chronic obstructive lung diseases. *American Journal of Perinatology*, 37(S 02), S26-S30.
- Baron R.M. (2022). Dyspnea. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e Eds. Joseph Loscalzo, et al. McGraw-Hill Education.
- Benjamin, J. T., Plosa, E. J., Sucre, J. M., van der Meer, R., Dave, S., Gutor, S., Nichols, D. S., Gulleman, P. M., Jetter, C. S., Han, W., Xin, M., Dinella, P. C., Catanzarite, A., Kook, S., Dolma, K., Lal, C. V., Gaggar, A., Blalock, J. E., Newcomb, D. C., Richmond, B. W., ... Blackwell, T. S. (2021). Neutrophilic inflammation during lung development disrupts elastin assembly and predisposes adult mice to COPD. *The Journal of clinical investigation*, 131(1), e139481. <https://doi.org/10.1172/JCI139481>
- Braghiroli A, Braidò F, Piraino A, Rogliani P, Santus P, Scichilone N. (2020). Day and night control of COPD and role of pharmacotherapy: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon*
- Burge, A. T., Cox, N. S., Abramson, M. J., & Holland, A. E. (2020). Interventions for promoting physical activity in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD012626. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012626.pub2>
- Burney, P., Patel, J., Minelli, C., Gnatiuc, L., Amaral, A. F., Kocabaş, A., ... & Buist, A. S. (2021). Prevalence and population-attributable risk for chronic airflow obstruction in a large multinational study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 203(11), 1353-1365.
- Canter, Julie. (2024). COPD Complications and Other Conditions. WebMD. <https://www.webmd.com/lung/copd/copd-complications> diakses pada 27 April 2024.

- Cazzola, M., Stolz, D., Rogliani, P., & Matera, M. G. (2020). α_1 -Antitrypsin deficiency and chronic respiratory disorders. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 29(155), 190073. <https://doi.org/10.1183/16000617.0073-2019>
- Celli, B., Fabbri, L., Criner, G., Martinez, F. J., Mannino, D., Vogelmeier, C., Montes de Oca, M., Papi, A., Sin, D. D., Han, M. K., & Agusti, A. (2022). Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 206(11), 1317–1325. <https://doi.org/10.1164/rccm.202204-0671PP>
- Chen, Y. C., Tsai, Y. H., Wang, C. C., Liu, S. F., Chen, T. W., Fang, W. F., Lee, C. P., Hsu, P. Y., Chao, T. Y., Wu, C. C., Wei, Y. F., Chang, H. C., Tsen, C. C., Chang, Y. P., Lin, M. C., & Taiwan Clinical Trial Consortium of Respiratory Disease (TCORE) group. (2021). Epigenome-wide association study on asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap reveals aberrant DNA methylations related to clinical phenotypes. *Scientific reports*, 11(1), 5022. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83185-1>
- Cheng, Z. X., & Zhang, J. (2024). Exploring the Role of Gut-Lung Interactions in COPD Pathogenesis: A Comprehensive Review on Microbiota Characteristics and Inflammation Modulation. *Chronic obstructive pulmonary diseases (Miami, Fla.)*, 10.15326/jcopdf.2023.0442. Advance online publication. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2023.0442>
- Cui, W., Zhang, Z., Zhang, P., Qu, J., Zheng, C., Mo, X., Zhou, W., Xu, L., Yao, H., & Gao, J. (2018). Nrf2 attenuates inflammatory response in COPD/emphysema: Crosstalk with Wnt3a/ β -catenin and AMPK pathways. *Journal of cellular and molecular medicine*, 22(7), 3514–3525. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13628>
- Dagar, V., Hutchison, W., Muscat, A., Krishnan, A., Hoke, D., Buckle, A., Siswara, P., Amor, D. J., Mann, J., Pinner, J., Colley, A., Wilson, M., Sachdev, R., McGillivray, G., Edwards, M., Kirk, E., Collins, F., Jones, K., Taylor, J., Hayes, I., ... Algar, E. M. (2018). Genetic variation affecting DNA methylation and the human imprinting disorder, Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clinical epigenetics*, 10(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0546-4>
- Dang, X., He, B., Ning, Q., Liu, Y., Guo, J., Niu, G., & Chen, M. (2020). Alantolactone suppresses inflammation, apoptosis and oxidative stress in cigarette smoke-induced human bronchial epithelial cells through activation of Nrf2/HO-1 and inhibition of the NF- κ B pathways. *Respiratory research*, 21(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01358-4>

- Dasgupta, A., Wu, D., Tian, L., Xiong, P. Y., Dunham-Snary, K. J., Chen, K. H., Alizadeh, E., Motamed, M., Potus, F., Hindmarch, C. C. T., Archer, S. L. (2020). Mitochondria in the Pulmonary Vasculature in Health and Disease: Oxygen-Sensing, Metabolism, and Dynamics. *Comprehensive Physiology*. 10,713-765.
- De Smet, E. G., Van Eeckhoutte, H. P., Avila Cobos, F., Blomme, E., Verhamme, F. M., Provoost, S., Verleden, S. E., Venken, K., Maes, T., Joos, G. F., Mestdagh, P., Brusselle, G. G., & Bracke, K. R. (2020). The role of miR-155 in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and COPD. *Mucosal immunology*, 13(3), 423–436. <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0241-6>
- de Vries, M., Nedeljkovic, I., van der Plaat, D. A., Zhernakova, A., Lahousse, L., Brusselle, G. G., BIOS Consortium, Amin, N., van Duijn, C. M., Vonk, J. M., & Boezen, H. M. (2019). DNA methylation is associated with lung function in never smokers. *Respiratory research*, 20(1), 268. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1222-8>
- de Vries, M., van der Plaat, D. A., Vonk, J. M., & Boezen, H. M. (2018). No association between DNA methylation and COPD in never and current smokers. *BMJ open respiratory research*, 5(1), e000282. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2018-000282>
- Deolmi, M., Decarolis, N. M., Motta, M., Makrinioti, H., Fainardi, V., Pisi, G., & Esposito, S. (2023). Early Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prenatal and Early Life Risk Factors. *International journal of environmental research and public health*, 20(3), 2294. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032294>
- Desale, S. E., Chidambaram, H., & Chinnathambi, S. (2021). G-protein coupled receptor, PI3K and Rho signaling pathways regulate the cascades of Tau and amyloid- β in Alzheimer's disease. *Molecular biomedicine*, 2(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s43556-021-00036-1>
- Dey, S., Eapen, M. S., Chia, C., Gaikwad, A. V., Wark, P. A. B., & Sohal, S. S. (2022). Pathogenesis, clinical features of asthma COPD overlap, and therapeutic modalities. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 322(1), L64–L83. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00121.2021>
- Di Stefano, A., Coccini, T., Roda, E., Signorini, C., Balbi, B., Brunetti, G., & Ceriana, P. (2018). Blood MCP-1 levels are increased in chronic obstructive pulmonary disease patients with prevalent emphysema. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 13, 1691–1700. <https://doi.org/10.2147/COPD.S159915>

- Drosten, M., & Barbacid, M. (2020). Targeting the MAPK Pathway in KRAS-Driven Tumors. *Cancer cell*, 37(4), 543–550. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.013>
- Duan, R., Niu, H., Yu, T., Cui, H., Yang, T., Hao, K., & Wang, C. (2020). Identification and Bioinformatic Analysis of Circular RNA Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 15, 1391–1401. <https://doi.org/10.2147/COPD.S252896>
- El-Gazzar, A. G., Kamel, M. H., Elbahnasy, O. K. M., & El-Naggar, M. E. (2020). Prognostic value of platelet and neutrophil to lymphocyte ratio in COPD patients. *Expert review of respiratory medicine*, 14(1), 111–116. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1675517>
- Genschmer, K. R., Russell, D. W., Lal, C., Szul, T., Bratcher, P. E., Noerager, B. D., Abdul Roda, M., Xu, X., Rezonzew, G., Viera, L., Dobosh, B. S., Margaroli, C., Abdalla, T. H., King, R. W., McNicholas, C. M., Wells, J. M., Dransfield, M. T., Tirouvanziam, R., Gaggar, A., & Blalock, J. E. (2019). Activated PMN Exosomes: Pathogenic Entities Causing Matrix Destruction and Disease in the Lung. *Cell*, 176(1-2), 113–126.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.002>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2021). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2021 report.
- Guo, P., Li, R., Piao, T. H., Wang, C. L., Wu, X. L., & Cai, H. Y. (2022). Pathological Mechanism and Targeted Drugs of COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 17, 1565–1575. <https://doi.org/10.2147/COPD.S366126>
- Hansel, N. N., Putcha, N., Woo, H., Peng, R., Diette, G. B., Fawzy, A., ... & Koehler, K. (2022). Randomized clinical trial of air cleaners to improve indoor air quality and chronic obstructive pulmonary disease health: results of the CLEAN AIR study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 205(4), 421–430.
- Hikichi, M., Mizumura, K., Maruoka, S., & Gon, Y. (2019). Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *Journal of thoracic disease*, 11(Suppl 17), S2129–S2140. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.43>
- Huang, H., Feng, H., & Zhuge, D. (2019). M1 Macrophage Activated by Notch Signal Pathway Contributed to Ventilator-Induced Lung Injury in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Model. *The Journal of surgical research*, 244, 358–367. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.06.060>

- Kaur, G., & Batra, S. (2020). Regulation of DNA methylation signatures on NF- κ B and STAT3 pathway genes and TET activity in cigarette smoke extract-challenged cells/COPD exacerbation model in vitro. *Cell biology and toxicology*, 36(5), 459–480. <https://doi.org/10.1007/s10565-020-09522-8>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2023). Polusi Udara Sebabkan Angka Penyakit Respirasi Tinggi.
- Kementrian Kesehatan RI. (2022). Jenis dan Manfaat Antioksidan.
- Li, M., Hua, Q., Shao, Y., Zeng, H., Liu, Y., Diao, Q., Zhang, H., Qiu, M., Zhu, J., Li, X., Ling, Y., Zhang, R., & Jiang, Y. (2020). Circular RNA circBbs9 promotes PM_{2.5}-induced lung inflammation in mice via NLRP3 inflammasome activation. *Environment international*, 143, 105976. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105976>
- Magitta, N. F., Walker, R. W., Apte, K. K., Shimwela, M. D., Mwaiselage, J. D., Sanga, A. A., Namdeo, A. K., Madas, S. J., & Salvi, S. S. (2018). Prevalence, risk factors and clinical correlates of COPD in a rural setting in Tanzania. *The European respiratory journal*, 51(2), 1700182. <https://doi.org/10.1183/13993003.00182-2017>
- Mahor, D., Kumari, V., Vashisht, K., Galgalekar, R., Samarth, R. M., Mishra, P. K., Banerjee, N., Dixit, R., Saluja, R., De, S., & Pandey, K. C. (2020). Elevated serum matrix metalloprotease (MMP-2) as a candidate biomarker for stable COPD. *BMC pulmonary medicine*, 20(1), 302. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01323-3>
- Mayer, A. F., Karloh, M., Dos Santos, K., de Araujo, C. L. P., & Gulart, A. A. (2018). Effects of acute use of pursed-lips breathing during exercise in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*, 104(1), 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2017.08.007>
- Millar H. (2023). Can Asbestos Exposure Result In COPD?. Medical News Today.
- Mizumura, K., Maruoka, S., Shimizu, T., & Gon, Y. (2020). Role of Nrf2 in the pathogenesis of respiratory diseases. *Respiratory investigation*, 58(1), 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.10.003>
- Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2018). *Clinically oriented anatomy* (8th ed.). Lippincott Williams and Wilkins.
- National Health Service UK. (2019). Health A to Z. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Available from <https://www.nhs.uk/conditions/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>.

- Neidenbach, R., Niwa, K., Oto, O., Oechslin, E., Aboulhosn, J., Celermajer, D., Schelling, J., Pieper, L., Sanftenberg, L., Oberhoffer, R., de Haan, F., Weyand, M., Achenbach, S., Schlensak, C., Lossnitzer, D., Nagdyman, N., von Kodolitsch, Y., Kallfelz, H. C., Pittrow, D., Bauer, U. M. M., ... Kaemmerer, H. (2018). Improving medical care and prevention in adults with congenital heart disease-reflections on a global problem-part I: development of congenital cardiology, epidemiology, clinical aspects, heart failure, cardiac arrhythmia. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 8(6), 705–715. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.10.15>
- Netter, F. (2019). *Atlas of Human Anatomy* 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders.
- Niwa K. (2018). Adult Congenital Heart Disease with Pregnancy. *Korean circulation journal*, 48(4), 251–276. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0070>
- Pahal, P., Avula, A., & Sharma, S. (2023). Emphysema. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Perez, T. A., Castillo, E. G., Ancochea, J., Sanz, M. T. P., Almagro, P., Martínez-Camblor, P., ... & Soriano, J. B. (2020). Sex differences between women and men with COPD: a new analysis of the 3CIA study. *Respiratory medicine*, 171, 106105.
- Putri MW. (2020). Open burning behavior at household level in Indonesia. Jakarta: UI Press.
- Qi, H., Liu, H., Pullamsetti, S. S., Günther, S., Kuenne, C., Atzberger, A., Sommer, N., Hadzic, S., Günther, A., Weissmann, N., Zhou, Y., Yuan, X., & Braun, T. (2021). Epigenetic Regulation by *Suv4-20h1* in Cardiopulmonary Progenitor Cells Is Required to Prevent Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Circulation*, 144(13), 1042–1058. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051680>
- Rawashdeh A, Alnawaiseh N. (2018). The effect of high-intensity aerobic exercise on the pulmonary function among inactive male individuals. *Biomedical and Pharmacology Journal*;11(2):735–41
- Ringh, M. V., Hagemann-Jensen, M., Needhamsen, M., Kular, L., Breeze, C. E., Sjöholm, L. K., Slavec, L., Kullberg, S., Wahlström, J., Grunewald, J., Brynedal, B., Liu, Y., Almgren, M., Jagodic, M., Öckinger, J., & Ekström, T. J. (2019). Tobacco smoking induces changes in true DNA methylation, hydroxymethylation and gene expression in bronchoalveolar lavage cells. *EBioMedicine*, 46, 290–304. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.006>

- Salimian, J., Mirzaei, H., Moridikia, A., Harchegani, A. B., Sahebkar, A., & Salehi, H. (2018). Chronic obstructive pulmonary disease: MicroRNAs and exosomes as new diagnostic and therapeutic biomarkers. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 23, 27. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_1054_17
- Samsuzzaman, M., Uddin, M. S., Shah, M. A., & Mathew, B. (2019). Natural inhibitors on airway mucin: Molecular insight into the therapeutic potential targeting MUC5AC expression and production. *Life sciences*, 231, 116485. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.05.041>
- Schuler, M., Wittmann, M., Faller, H., & Schultz, K. (2018). The interrelations among aspects of dyspnea and symptoms of depression in COPD patients - a network analysis. *Journal of affective disorders*, 240, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.021>
- Schunke M, Schulte E, Schumacher U, Voll. M, Wesker K, Suyono J, Stachel DA. (2020). Prometheus; Atlas Anatomi Manusia Prometheus : Organ Dalam. Edisi 5. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Scoditti, E., Massaro, M., Garbarino, S., & Toraldo, D. M. (2019). Role of Diet in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevention and Treatment. *Nutrients*, 11(6), 1357. <https://doi.org/10.3390/nu11061357>
- Sherwood L. (2018). Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. Ed 9. Jakarta: EGC.
- Shih, Y. M., Chang, Y. J., Cooke, M. S., Pan, C. H., Hu, C. H., Chao, M. R., & Hu, C. W. (2021). Alkylating and oxidative stresses in smoking and non-smoking patients with COPD: Implications for lung carcinogenesis. *Free radical biology & medicine*, 164, 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.442>
- Silverman E. K. (2020). Genetics of COPD. *Annual review of physiology*, 82, 413–431. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121224>
- Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., Criner, G. J., Frith, P., Halpin, D. M. G., Han, M., López Varela, M. V., Martinez, F., Montes de Oca, M., Papi, A., Pavord, I. D., Roche, N., Sin, D. D., Stockley, R., Vestbo, J., Wedzicha, J. A., ... Vogelmeier, C. (2019). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *The European respiratory journal*, 53(5), 1900164. <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
- Smith, J. K., & Johnson, L. M. (2023). Effective Strategies for Smoking Cessation: A Literature Review. *Journal of Public Health*, 10(2), 112-125.

- Smolders, V. F., Zodda, E., Quax, P. H. A., Carini, M., Barberà, J. A., Thomson, T. M., Tura-Ceide, O., & Cascante, M. (2019). Metabolic Alterations in Cardiopulmonary Vascular Dysfunction. *Frontiers in molecular biosciences*, 5, 120. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2018.00120>
- Standring, S. (2020). Gray's Anatomy, 42nd Edition. *The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Elsevier, Amsterdam.
- Sun, X., Chen, L., & He, Z. (2019). PI3K/Akt-Nrf2 and Anti-Inflammation Effect of Macrolides in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Current drug metabolism*, 20(4), 301–304. <https://doi.org/10.2174/1389200220666190227224748>
- Takiguchi, H., Yang, C. X., Yang, C. W. T., Sahin, B., Whalen, B. A., Milne, S., Akata, K., Yamasaki, K., Yang, J. S. W., Cheung, C. Y., Vander Werff, R., McNagny, K. M., Leitao Filho, F. S., Shaipanich, T., van Eeden, S. F., Obeidat, M., Leung, J. M., & Sin, D. D. (2021). Macrophages with reduced expressions of classical M1 and M2 surface markers in human bronchoalveolar lavage fluid exhibit pro-inflammatory gene signatures. *Scientific reports*, 11(1), 8282. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87720-y>
- Tsubouchi, K., Araya, J., & Kuwano, K. (2018). PINK1-PARK2-mediated mitophagy in COPD and IPF pathogeneses. *Inflammation and Regeneration*, 38(1), Article 18. <https://doi.org/10.1186/s41232-018-0077-6>
- U.S. Food & Drug Administration. (2020). Chemicals in Tobacco Products and Your Health.
- Velasco-Torres, Y., Ruiz-López, V., Pérez-Bautista, O., Buendía-Roldan, I., Ramírez-Venegas, A., Pérez-Ramos, J., Falfán-Valencia, R., Ramos, C., & Montaña, M. (2019). miR-34a in serum is involved in mild-to-moderate COPD in women exposed to biomass smoke. *BMC pulmonary medicine*, 19(1), 227. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0977-5>
- Vij, N., Chandramani-Shivalingappa, P., Van Westphal, C., Hole, R., & Bodas, M. (2018). Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis. *American journal of physiology. Cell physiology*, 314(1), C73–C87. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00110.2016>
- Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. (2018). Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews
- Wang, Y., Xu, J., Meng, Y., Adcock, I. M., & Yao, X. (2018). Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13, 3341–3348. <https://doi.org/10.2147/COPD.S176122>

- Wang, Z., Locantore, N., Haldar, K., Ramsheh, M. Y., Beech, A. S., Ma, W., Brown, J. R., Tal-Singer, R., Barer, M. R., Bafadhel, M., Donaldson, G. C., Wedzicha, J. A., Singh, D., Wilkinson, T. M. A., Miller, B. E., & Brightling, C. E. (2021). Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 203(12), 1488–1502. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-34480C>
- Wentao Ni, Jing Bao, Donghong Yang, Wen Xi, Keqiang Wang, Yu Xu, Rongbao Zhang & Zhancheng Gao. (2019). Potential of serum procalcitonin in predicting bacterial exacerbation and guiding antibiotic administration in severe COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis, *Infectious Diseases*, 51:9, 639-650
- Whyand, T., Hurst, J. R., Beckles, M., & Caplin, M. E. (2018). Pollution and respiratory disease: can diet or supplements help? A review. *Respiratory research*, 19(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0785-0>
- Widysanto, A., & Mathew, G. (2022). Chronic Bronchitis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Wingårdh, A. S. L., Göransson, C., Larsson, S., Slinde, F., & Vanfleteren, L. E. (2020). Effectiveness of energy conservation techniques in patients with COPD. *Respiration*, 99(5), 409-416.
- World Health Organization. (2019). WHO highlights huge scale of tobacco-related lung disease deaths.
- World Health Organization. (2021). Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: When and how to use masks.
- Wu, Y. F., Li, Z. Y., Dong, L. L., Li, W. J., Wu, Y. P., Wang, J., Chen, H. P., Liu, H. W., Li, M., Jin, C. L., Huang, H. Q., Ying, S. M., Li, W., Shen, H. H., & Chen, Z. H. (2020). Inactivation of MTOR promotes autophagy-mediated epithelial injury in particulate matter-induced airway inflammation. *Autophagy*, 16(3), 435–450. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1628536>
- Yang, G., Chang, C. C., Yang, Y., Yuan, L., Xu, L., Ho, C. T., & Li, S. (2018). Resveratrol Alleviates Rheumatoid Arthritis via Reducing ROS and Inflammation, Inhibiting MAPK Signaling Pathways, and Suppressing Angiogenesis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 66(49), 12953–12960. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05047>
- Yang, I. A., Jenkins, C. R., & Salvi, S. S. (2022). Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *The Lancet. Respiratory medicine*, 10(5), 497–511. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00506-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00506-3)

- Yang, W., Li, F., Li, C., Meng, J., & Wang, Y. (2021). Focus on Early COPD: Definition and Early Lung Development. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 16, 3217–3228. <https://doi.org/10.2147/COPD.S338359>
- Zareifopoulos, N., Bellou, A., Spiropoulou, A., & Spiropoulos, K. (2019). Prevalence, Contribution to Disease Burden and Management of Comorbid Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 16(5–6), 406–417. <https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1679102>
- Zhai, T., Li, S., Hu, W., Li, D., & Leng, S. (2018). Potential Micronutrients and Phytochemicals against the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer. *Nutrients*, 10(7), 813. <https://doi.org/10.3390/nu10070813>
- Zhang, H., Sun, D., Li, D., Zheng, Z., Xu, J., Liang, X., Zhang, C., Wang, S., Wang, J., & Lu, W. (2018). Long non-coding RNA expression patterns in lung tissues of chronic cigarette smoke induced COPD mouse model. *Scientific reports*, 8(1), 7609. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25702-3>
- Zhang, X., Wang, W., Zhu, W., Dong, J., Cheng, Y., Yin, Z., & Shen, F. (2019). Mechanisms and Functions of Long Non-Coding RNAs at Multiple Regulatory Levels. *International journal of molecular sciences*, 20(22), 5573. <https://doi.org/10.3390/ijms20225573>
- Zhao, M. Y., Wang, G. Q., Wang, N. N., Yu, Q. Y., Liu, R. L., & Shi, W. Q. (2019). The long-non-coding RNA NEAT1 is a novel target for Alzheimer's disease progression via miR-124/BACE1 axis. *Neurological research*, 41(6), 489–497. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1548747>
- Zuo, L., & Wijegunawardana, D. (2021). Redox Role of ROS and Inflammation in Pulmonary Diseases. *Advances in experimental medicine and biology*, 1304, 187–204. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68748-9_11