

**PREVALENS PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK EKSASERBASI
DENGAN KOMORBID DIABETES MELITUS TIPE-2:
TINJAUAN SISTEMATIK DAN META-ANALISIS**

*PREVALENCE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
EXACERBATION WITH TYPE-2 DIABETES MELLITUS COMORBIDITY:
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS*

**ARMITA DEWI
C185171002**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR
2022**

**PREVALENS PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK EKSASERBASI
DENGAN KOMORBID DIABETES MELITUS TIPE-2:
TINJAUAN SISTEMATIK DAN META-ANALISIS**

Tesis

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar:

DOKTER SPESIALIS 1

Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

ARMITA DEWI

C185171002

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR
2022**

TESIS


PREVALENS PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK EKSPASERBASI DENGAN KOMORBID DIABETES MELITUS TIPE-2: TINJAUAN SISTEMATIK DAN META-ANALISIS

ARMITA DEWI

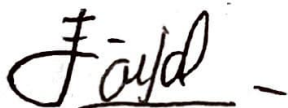
C185171002

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 30 Maret 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui
Pembimbing Utama


Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)
NIP. 19650723 199703 1 003

Pembimbing Pendamping I



Prof. dr. Faisal Yunus, Ph.D, Sp.P(K)
NIP: 19510708 198603 1 001

Pembimbing Pendamping II



dr. Nirwana Fitriani Walenna, Ph.D
NIP: 198805 20201903 2 014

Ketua Program Studi
Pulmonologi dan Kedokteran
Respirasi



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K)
NIP: 19720617 2000 12 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas
Hasanuddin




Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp.GK
NIP: 19671103 199802 1 001

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “Prevalens Penyakit Paru Obstruktif Kronik Eksaserbasi dengan Komorbid Diabetes Melitus Tipe-2: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis” adalah benar karya saya dengan arahan komisi pembimbing (Dr.dr. Muh. Ilyas, Sp.PD K-P, Sp. P(K) sebagai pembimbing utama serta Prof.Dr. Faisal Yunus, Ph.D, Sp.P(K) dan dr.Nirwana Fitriani Walenna, Ph.D sebaga pembimbing pendamping). Karya Ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin

Makassar, 30 Maret 2022



Afrida Dewi

NIM: C185171002

UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur kepada Allah SWT karena rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul **Prevalens Penyakit Paru Obstruktif Kronik Eksaserbasi dengan Komorbid Diabetes Melitus Tipe-2: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis** untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap I pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan usulan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada

1. Rektor Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp,PD-KGH, Sp.GK.
2. Manager Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Syafri Kamsul Arif, Sp.An. KIC-KAKV periode 2017-2018 dan dr. Ulleng Bahrin, Sp.P(K), Ph.D sebagai Manager Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2018 hingga saat ini.
3. Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K) sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin periode 2017-2021 dan dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K) sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin periode 2021 hingga saat ini sekaligus pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama saya usulan hingga menyelesaikan Tesis ini.
4. Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K) Ketua Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin periode 2017-2021 dan Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K) sebagai Ketua

Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin periode 2021 hingga saat ini atas bimbingan, motivasi dan dukungannya selama saya menyelesaikan usulan penelitian hingga menyelesaikan Tesis ini.

5. Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K) sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian ini dan memotivasi untuk menyelesaikan Tesis ini.
6. Prof. dr. Faisal Yunus, Ph.D, Sp.P(K) sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian ini dan memotivasi untuk menyelesaikan Tesis ini.
7. dr. Nirwana Fitriani Walenna, Ph.D sebagai pembimbing III yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian ini dan memotivasi untuk menyelesaikan Tesis ini.
8. Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD K-P, Sp.P(K), dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K) dan Dr. dr.Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K) sebagai penguji atas saran, koreksi dan masukkannya demi kesempurnaan Tesis ini.
9. Seluruh staf pengajar di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin yang selalu memberikan ilmu, motivasi dan arahan selama penyusunan Tesis serta staf admimistrasi atas bantuan selama penyusunan Tesis ini.
10. dr. Faqi Nurdiansyah Hendra, Ph.D dan dr. Joko Hendarto,Ph.D yang telah meluangkan waktu dalam memberikan arahan, bantuan dan masukkan sejak penyusunan usulan hingga Tesis ini.
11. Orang tua yang kami hormati dan sayangi, ayahanda Azwir Martin dan Ibunda Mariati Marina, Ibunda Mertua Nurhani, suami tercinta Inra Surya anak tersayang Muhammad Fatih Al Rasyid Hasibuan dan seluruh keluarga besar yang telah memberikan dukungan moral maupun

material selama pendidikan dan pada akhirnya dapat menyelesaikan Tesis ini..

12. Teman-teman seangkatan Juli 2017, dr. Etien Andriani dan dr. Nur Fajar Budi Mulia atas yang selalu memberikan semangat selama Pendidikan termasuk selama proses menyelesaikan Tesis ini.
13. Teman-teman sejawat PPDS Pulmonologi Universitas Hasanuddin yang telah banyak membantu dalam kelancaran penyelesaian Tesis ini

Penulis,

Armita Dewi

ABSTRAK

ARMITA DEWI. Prevalens Penyakit Paru Obstruktif Kronik Eksaserbasi dengan komorbid Diabetes Melitus Tipe-2: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis (Dibimbing oleh Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), Prof.Dr. Faisal Yunus, Ph.D, Sp.P(K) dan dr.Nirwana Fitriani Walenna, Ph.D)

Latar belakang penelitian: Diabetes Melitus (DM tipe-2) merupakan salah satu komorbiditas pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), berhubungan dengan kejadian infeksi saluran napas yang merupakan faktor risiko untuk terjadinya eksaserbasi PPOK.

Metode dan hasil penelitian: Penelitian ini dilakukan dengan cara pencarian literatur di database Pubmed dan Google Scholar, setelah dilakukan eksklusi sesuai kriteria eligibilitas didapatkan tujuh studi yang dilakukan meta-analisis. *Pooled prevalens* PPOK eksaserbasi dengan komorbid DM tipe-2 adalah 34,22%(95%CI:27,49%-41,28%), $I^2=87,69\%$, $Q=48,75$, $p<0,001$. Lima studi berbasis di Eropa, satu studi di Asia dan Amerika. Prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid DM tipe-2 berdasarkan analisis subgrup *WHO region* didapatkan pada *region* Eropa 34,70%(95%CI:25,88%-43,96%), *region* Amerika 40,28%(95%CI: 39,89%-40,79%) dan *region Western Pacific* 26,01%(95%CI:0,20;0,32) dengan heterogenitas statistik sangat bermakna ($I^2=77\%$, $Q=17,63$, $p<0,001$). Usia pasien PPOK yang mengalami eksaserbasi dengan komorbid DM tipe-2 di atas 60 tahun (68,4-71,65±9,76) dan lebih banyak laki-laki dibandingkan perempuan (n=30,58.8% vs n=21,41.1%) Komorbid lain selain DM tipe-2 yang terbanyak adalah hipertensi, obesitas dan penyakit jantung koroner.

Kesimpulan: *Pooled prevalens* PPOK eksaserbasi dengan komorbid DM tipe-2 pada sistematik review dan meta-analisis ini adalah 34,22%(95%CI:27,49%-41,28%)

Kata kunci: PPOK eksaserbasi, diabetes mellitus tipe-2, prevalens

ABSTRACT

ARMITA DEWI Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation with Type-2 Diabetes Mellitus Comorbidity: Systematic Review and Meta-Analysis (supervised by: Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), Prof.Dr. Faisal Yunus, Ph.D, Sp.P(K) dan dr.Nirwana Fitriani Walenna, Ph.D)

Introduction: Type-2 Diabetes Mellitus (type-2 DM) is one of the comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), associated with the incidence of respiratory tract infections which is a risk factor for COPD exacerbations.

Methods and result: This research were conducted by searching the literature in the Pubmed and Google Sholar databases, after being excluded according to the eligibility criteria, seven studies were meta-analyzed. The pooled prevalence of exacerbating COPD with comorbid type 2 DM was 34.22% (95% CI: 27.49%-41.28%), $I^2=87.69\%$, $Q=48.75$, $p<0.001$. Five studies were based in Europe, one study in Asia and the Americas. The prevalence of COPD exacerbations with comorbid type 2 DM based on WHO region subgroup analysis in the European region 34.70% (95% CI: 25.88%-43.96%), the Americas region 40.28% (95% CI: 39 .89%-40.79%) and the Western Pacific region 26.01%(95%CI:0.20;0.32) with very significant statistical heterogeneity ($I^2=77\%$, $Q=17.63$, $p=< 0.001$). The age of COPD patients who experienced exacerbations with comorbid type-2 DM was above 60 years ($68.4-71.65 \pm 9.76$) and more males than females ($n = 30.58.8\%$ vs $n = 21.41.1 \%$) Other comorbidities besides type 2 diabetes are the most common hypertension, obesity and coronary heart disease.

Conclusion: Pooled prevalence of COPD exacerbations with comorbid type-2 DM in this systematic review and meta-analysis was 34.22% (95% CI: 27.49%-41.28%)

Keyword: COPD exacerbation, type-2 DM, prevalence

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|----------------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| HALAMAN PENGANTAR..... | ii |
| HALAMAN PENGESAHAN..... | iii |
| PERNYATAAN KEASLIAN..... | iv |
| UCAPAN TERIMA KASIH..... | v |
| ABSTRAK..... | viii |
| DAFTAR ISI..... | x |
| DAFTAR TABEL..... | xiii |
| DAFTAR GAMBAR..... | xiv |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1. Latar Belakang Penelitian..... | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah..... | 3 |
| 1.3. Tujuan Penelitian..... | 4 |
| 1.5. Manfaat Penelitian..... | 4 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 5 |
| 2.1. Penyakit Paru Obstruktif Kronik..... | 5 |
| 2.1.1. Definisi Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)..... | 5 |
| 2.1.2. Faktor Risiko PPOK..... | 6 |
| 2.1.3. Patologi, Patogenesis dan Patofisiologi PPOK..... | 9 |

| | |
|--|-----------|
| 2.1.4. Diagnosis PPOK..... | 12 |
| 2.1.5. Penatalaksanaan PPOK..... | 17 |
| 2.2. Diabetes Melitus | 18 |
| 2.2.1. Definisi Diabetes Melitus (DM)..... | 18 |
| 2.2.2. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe-2 | 19 |
| 2.2.3. Klasifikasi Diabetes Melitus..... | 22 |
| 2.2.4. Diagnosis Diabetes Melitus..... | 23 |
| 2.2.5. Pemeriksaan Penyaring Diabetes Melitus..... | 23 |
| 2.3. Hubungan Diabetes Melitus dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronik..... | 26 |
| 2.4. Risiko eksaserbasi PPOK dengan Komorbid DM tipe-2 | 31 |
| 2.5. Kerangka Teori | 35 |
| BAB III METODE PENELITIAN..... | 36 |
| 3.1. Desain penelitian | 36 |
| 3.2. Waktu Penelitian..... | 36 |
| 3.3. Tahapan Tinjauan Sistematis..... | 36 |
| 3.4. Populasi Penelitian | 37 |
| 3.5. Sintesis dan Analisis Data..... | 38 |
| 3.6. Kelayakan Etik..... | 38 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN | 39 |
| 4.1. Pemilihan Penelitian | 39 |
| 4.2. Karakteristik Studi | 39 |

| | |
|--|------------|
| 4.3. Prevalens PPOK Eksaserbasi dengan Komorbid DM tipe-2..... | 45 |
| 4.4. Analisis Subgrup | 46 |
| BAB V PEMBAHASAN..... | 52 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN | 64 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | xvi |
| LAMPIRAN | xxx |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|----------------|
| Tabel.1. Klasifikasi Keparahan Hambatan Aliran Udara pada PPOK | 13 |
| Tabel.2. <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assesment Test (CAT)</i> | |
| 15 | |
| Tabel.3. mMRC (modified Medical Research Council) | 16 |
| Tabel.4. Kriteria Diagnosis Diabetes | 26 |
| Tabel.5. Kadar Glukosa Darah Kapiler Sewaktu dan Puasa pada DM, Bukan DM dan Perdiabetes | 30 |
| Tabel.6. Karakteristik populasi PPOK eksaserbasi dengan komorbid DM tipe-2 | 53 |
| Tabel.7. Karakteristik Usia PPOK eksaserbasi dengan komorbid DM tipe-2 | 42 |
| Tabel.8. Karakteristik jenis kelamin PPOK eksaserbasi dengan komorbid DM tipe-2 | 43 |
| Tabel.9. Komorbid lain pada PPOK eksaserbasi selain DM tipe-2 | 44 |
| Tabel.10. Prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid DM tipe-2 | 45 |
| Tabel.11. Subgrup periode studi | 47 |
| Tabel.12. Subgrup <i>World Health Organization (WHO) Region</i> | 49 |
| Tabel.13. Subgrup desain studi | 51 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|----------------|
| Gambar.1. Inflamasi dan imunitas seluler PPOK | 11 |
| Gambar.2. Langkah penggunaan alat penilaian derajat PPOK | 16 |
| Gambar.3. Sebelas organ penting (The Egregious Eleven) yang berperan dalam gangguan toleransi glukosa pada DM tipe-2 | 24 |
| Gambar.4. Alur PRISMA 2020 | 41 |
| Gambar.5. Forest plot Prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid DM tipe 2 | 45 |
| Gambar.6. Forest plot subgrup periode studi | 46 |
| Gambar.7. Forest plot subrup <i>World Health Organization (WHO) region</i> | 48 |
| Gambar.8. Forest plot subrup desain penelitian | 50 |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan penyebab utama kematian dan kesakitan di seluruh dunia yang menyebabkan peningkatan secara signifikan beban ekonomi dan sosial di masyarakat.¹ PPOK menempati urutan ke empat penyebab utama kematian di dunia.² Menurut data penelitian *Regional COPD Working Group* yang dilakukan di 12 negara di Asia Pasifik rata-rata prevalens PPOK tertinggi di Vietnam sebanyak 6,7% dan terendah di Hongkong dan Singapura sebanyak 3,5%.^{2,3} Prevalens PPOK di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISDEKDAS) tahun 2013 sebanyak 3,7% dan menduduki peringkat ke-6 dari 10 penyebab kematian di Indonesia. Prevalens PPOK tertinggi ditemukan di propinsi Nusa Tenggara Timur (10%), Sulawesi Selatan menempati urutan ke empat (6,7%).⁴

Penyakit Paru Obstruktif Kronik berhubungan dengan beberapa komorbiditas antara lain penyakit kardiovaskuler dan serebrovaskuler, osteoporosis, depresi, kanker paru dan diabetes mellitus (DM). Komorbiditas menyebabkan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas.

Komorbidity meningkatkan frekuensi rawat inap pasien PPOK sehingga meningkatkan biaya perawatan.⁵ Prevalensi komorbidity pada pasien PPOK bervariasi pada beberapa penelitian. Penelitian yang dilakukan Van Manen JG dkk di Belanda pada tahun 2001 bahwa 50% pasien PPOK memiliki satu sampai dua komorbidity, 15,8% memiliki tiga hingga empat komorbidity dan 6,8% memiliki lebih dari lima komorbidity.⁶

Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Prevalensi global DM menurut data WHO tahun 2014 pada dewasa di atas usia 18 tahun meningkat sebanyak 8,5% dari 4,7% dibandingkan tahun 1980. *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2014 memperkirakan 9,1 juta orang penduduk dunia didiagnosis sebagai penyandang DM.⁷ Indonesia menempati peringkat ke-5 di dunia.⁸ Diperkirakan 1,6 miliar pasien meninggal karena DM. Data RISKESDAS 2018 prevalensi DM meningkat menjadi 8,5% atau sekitar 20,4 juta orang.⁹

Vanfleteren dkk melaporkan komorbidity PPOK yang paling banyak adalah hiperglikemia (54%), aterosklerosis (53%), hipertensi (48%), dislipidemia (36%) dan osteoporosis (31%).¹⁰ Prevalensi DM tipe-2 pada PPOK pada beberapa penelitian lain berkisar antara 1,6-16%.^{11,12,13,14} Penelitian yang dilakukan Gayle dkk pada 2.209.71 pasien PPOK didapatkan prevalensi DM tipe-2 sebesar 20.488, dengan angka kejadian

1.26 kasus pada 100 pasien PPOK per tahun.¹⁵ Stojkovikj dkk tahun 2016 melaporkan prevalens DM tipe II pada PPOK derajat berat dan sangat berat sebesar 21% dari 100 pasien. Angka kejadian ini lebih tinggi pada pasien PPOK derajat sangat berat dibandingkan dengan derajat berat (7.67 ± 3.7 vs. 5.62 ± 0.9 , $p = 0.018$).¹⁶

Komorbidity akan meningkatkan mortalitas dan angka kejadian rawat inap karena eksaserbasi dan lama rawat pasien PPOK.¹⁷ Tatalaksana termasuk mengidentifikasi dan terapi komorbidity. Untuk itu diperlukan skrining komorbidity seperti DM tipe-2 pada pasien PPOK.² Walaupun demikian, belum banyak penelitian khususnya di Indonesia yang melaporkan prevalens dan insidens PPOK eksaserbasi dengan komorbid DM tipe-2. Oleh karena itu, penelitian ini akan melaporkan prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid DM tipe-2 berdasarkan tinjauan sistematik dan meta-analisis.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang maka rumusan masalah yang diajukan adalah bagaimana prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid DM tipe-2 berdasarkan pendekatan tinjauan sistematik dan meta-analisis.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid DM tipe-2 berdasarkan pendekatan tinjauan sistematik dan meta-analisis.

1.3.2. Tujuan Khusus

Mengetahui prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid DM tipe-2, analisis subgroup (periode waktu penelitian dan WHO *region*) dan karakteristik pasien sesuai data yang tersedia.

Manfaat Penelitian

1.3.3. Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid DM tipe-2 sehingga dapat digunakan sebagai acuan untuk tinjauan sistematik dan meta-analisis selanjutnya.

1.3.4. Manfaat Bagi Institusi

Dengan mengetahui prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid DM tipe-2, diharapkan dapat menjadi referensi untuk edukasi dan tatalaksana PPOK terutama dengan komorbid DM tipe-2 yang lebih baik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Penyakit Paru Obstruktif Kronik

2.1.1. Definisi Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit paru yang umum dijumpai, dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan hambatan aliran udara akibat abnormalitas saluran napas dan/atau alveolus yang biasanya disebabkan oleh pajanan signifikan gas atau partikel berbahaya dan dipengaruhi oleh faktor *host* termasuk abnormalitas perkembangan paru. Komorbiditas yang signifikan kemungkinan dapat mempengaruhi morbiditas dan mortalitas.^{1,2} Karakteristik hambatan aliran udara pada PPOK disebabkan oleh gabungan antara obstruksi saluran napas kecil (obstruksi bronkiolitis) dan kerusakan parenkim (emfisema) yang bervariasi pada setiap individu akibat inflamasi kronik yang menyebabkan hilangnya hubungan alveoli dan saluran napas kecil serta penurunan elastisitas rekoil paru.¹

2.1.2. Faktor Risiko PPOK

Identifikasi faktor risiko merupakan langkah penting dalam pencegahan dan penatalaksanaan PPOK. Faktor risiko PPOK pada dasarnya merupakan hasil interaksi lingkungan dan gen dikarenakan, pada dua orang dengan riwayat merokok yang sama, hanya satu yang berkembang menjadi PPOK. Beberapa faktor risiko timbulnya PPOK adalah asap rokok, polusi udara, infeksi saluran napas berulang, sosial ekonomi, tumbuh kembang paru, genetik dan jenis kelamin.¹

a. Asap rokok

Kebiasaan merokok, saat ini merupakan penyebab kausal terpenting dibandingkan faktor penyebab lainnya. Risiko PPOK pada perokok tergantung dari dosis rokok yang dihisap, usia mulai merokok, jumlah batang rokok pertahun dan lamanya merokok (Indeks Brinkman). Tidak semua perokok berkembang menjadi PPOK secara klinis dikarenakan faktor risiko genetik mempengaruhi setiap individu. Perokok pasif atau dikenal dengan *environmental tobacco smoke* (ETS) dapat juga memberi kontribusi terjadinya gejala respirasi dan PPOK. Program berhenti merokok merupakan kunci dari pencegahan PPOK dan merupakan intervensi utama bagi pasien PPOK.¹

b. Polusi Udara

Polusi udara yang menyebabkan terjadinya PPOK dibagi menjadi polusi didalam ruangan, luar ruangan dan ditempat kerja. Polusi di dalam

ruangan seperti asap rokok, biomass, pemanas ruangan dan asap dapur yang berasal dari kompor, kayu arang, batu bara, meningkatkan prevalens PPOK pada perempuan bukan perokok di Asia dan Afrika. Prevalens polusi di luar ruangan seperti polutan sebagai penyebab PPOK belum jelas mekanismenya. Bahan kimia, zat iritasi dan gas beracun juga merupakan penyebab PPOK.¹

c. Infeksi Saluran Napas Bawah Berulang

Infeksi saluran napas baik disebabkan bakteri maupun virus berperan dalam patogenesis dan progresivitas PPOK. Kolonisasi bakteri menyebabkan inflamasi jalan napas yang berperan dalam menimbulkan eksaserbasi. Riwayat infeksi saluran napas berat saat anak dapat menyebabkan penurunan fungsi paru dan meningkatkan gejala respirasi saat dewasa. Penyebab keadaan ini kemungkinan disebabkan infeksi berat pada anak menimbulkan hiperreaktivitas bronkus yang merupakan faktor risiko PPOK.¹

d. Sosial Ekonomi

Status sosial ekonomi sebagai faktor risiko terjadinya PPOK belum dapat dijelaskan secara pasti.¹ Status sosial ekonomi begitu juga tingkat pendidikan berperan penting sebagai faktor terjadinya PPOK selain asap rokok. Penelitian yang dilakukan Mannino dkk pada 410 laki-laki bukan perokok terdapat perbedaan volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁)

400 ml pada kelas sosial ekonomi tinggi dibandingkan kelas sosial ekonomi di bawahnya.¹⁷

e. Jenis kelamin dan tumbuh kembang paru

Torres dkk tahun 2011 melaporkan terdapat hubungan gender dengan PPOK. Laki-laki dan perempuan perokok dengan PPOK terdapat perbedaan kadar biomarker plasma yang berimplikasi pada emfisema (IL-6, IL-16 dan VEGF), sedangkan pada laki-laki dan perempuan dengan PPOK terdapat perbedaan kadar biomarker plasma sesuai dengan perbedaan manifestasi klinis yang pada perempuan lebih berat.^{1,19} Pertumbuhan paru berhubungan dengan proses selama kehamilan, kelahiran dan pajanan waktu kecil. Penelitian meta analisis menyatakan bahwa berat lahir mempengaruhi nilai VEP₁ pada masa anak.¹⁹

f. Genetik

Faktor genetik berperan penting untuk terjadinya PPOK. Defisiensi alpha-1 antitripsin menyebabkan ketidakseimbangan proteinase/antiproteinase. Alpha-1 antitripsin adalah protease inhibitor yang dikode oleh gen SERPINA1 pada kromosom 14. Glikoprotein ini disintesis di hati dan disekresikan ke darah kemudian berdifusi ke dalam interstisial paru dan cairan pelapis alveolar yang kemudian menonaktifkan neutrofil elastase, sehingga melindungi jaringan paru dari kerusakan yang dimediasi protease. Sifat resesif ini jarang ditemukan dan paling banyak ditemukan di Eropa dan Amerika Utara.²⁰

2.1.3. Patologi, Patogenesis dan Patofisiologi PPOK

Perubahan patologis karakteristik pada PPOK ditemukan di saluran napas, parenkim paru dan vaskular paru.¹ PPOK ditandai dengan obstruksi aliran udara dan respons inflamasi abnormal. Terjadi respon imun bawaan dan adaptif terhadap paparan jangka panjang terhadap partikel dan gas berbahaya, terutama asap rokok.²¹ Beberapa mekanisme utama terjadinya PPOK, yaitu adanya proses inflamasi kronik pada saluran napas, stress oksidatif, gangguan keseimbangan antara proteolitik dan anti proteolitik. Inflamasi kronik dari saluran napas karena masuknya sel inflamasi ke paru sebagai respons terhadap asap rokok. Beberapa sel inflamasi seperti makrofag, netrofil, sel T CD8+ telah diketahui berperan dalam proses inflamasi pada saluran napas pasien PPOK.²

Stress oksidatif mempunyai peran penting pada PPOK. Oksidan yang dilepaskan asap rokok dan partikulat lainnya yang dilepaskan dari sel inflamasi (makrofag dan netrofil) diaktifkan.¹ Stress oksidatif yang dapat menyebabkan gangguan fungsi sel atau bahkan kematian sel serta dapat menginduksi kerusakan matriks.^{22,23,24} Stress oksidatif mempengaruhi keseimbangan antara proteolitik dan anti proteolitik melalui aktivasi protease dan menonaktifkan antiproteinase. Gangguan keseimbangan antara proteolitik dan anti proteolitik mengakibatkan kerusakan parenkim paru sehingga terjadi emfisema. Peningkatan aktivitas proteolitik ini merupakan konsekuensi dari respons inflamasi, yaitu pelepasan enzim

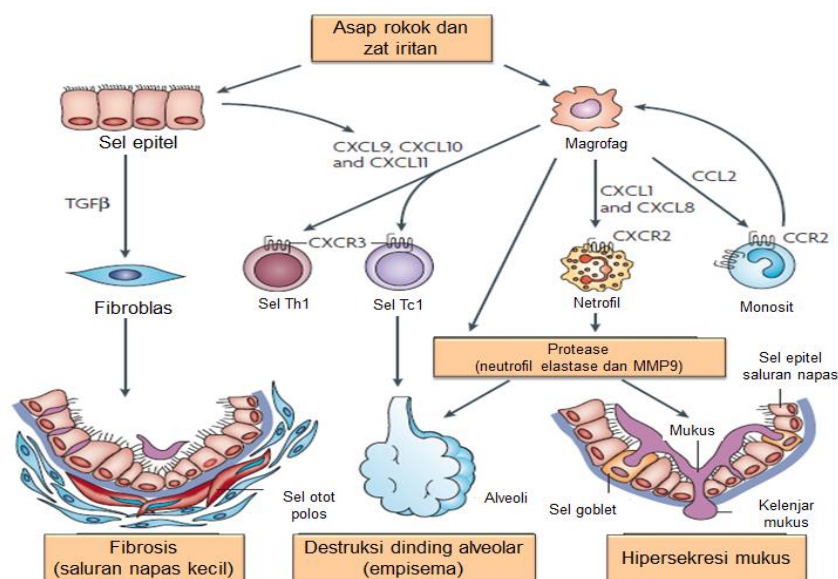
proteolitik oleh sel inflamasi seperti makrofag dan netrofil atau juga karena faktor genetik yaitu defisiensi α 1-antitripsin.^{22,23}

Mediator inflamasi yang telah terbukti meningkat pada pasien PPOK yaitu faktor kemotaktik yang menarik sel inflamasi dari sirkulasi berupa lipid mediator (leukotriene B4 yang menarik netrofil dan limfosit T), kemokin (interleukin-8/IL-8 yang menarik eutrofil dan monosit, menguatkan proses inflamasi dan berkontribusi terhadap efek sistemik (sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor- α* , IL- β dan IL-6) dan faktor pertumbuhan yang mendorong perubahan struktural (TGF- β yang menyebabkan fibrosis pada saluran napas perifer).¹

Penurunan VEP₁ merupakan gejala khas PPOK yang disebabkan oleh peradangan dan penyempitan saluran napas perifer. Penyempitan saluran napas ini menyebabkan udara terperangkap sehingga menyebabkan hiperinflasi. Hiperinflasi mengurangi kapasitas inspirasi seperti peningkatan kapasitas residual fungsional terutama saat latihan. Obstruksi jalan napas perifer menyebabkan ketidakseimbangan ventilasi-perfusi (VA/Q). Gangguan fungsi otot ventilasi akan mengurangi ventilasi. Kedua hal tersebut menyebabkan retensi karbon dioksida. Kelainan ventilasi alveolar juga menyebabkan berkurangnya pembuluh darah paru yang dapat memperburuk kelainan VA/Q.²¹

Hipersekresi mukus menghasilkan batuk produktif kronis. Ini adalah karakteristik bronkitis kronis tetapi belum tentu terkait dengan obstruksi

aliran udara. Tidak semua pasien dengan PPOK memiliki hipersekresi mukosa simptomatik karena hipersekresi mukus disebabkan metaplasia skuamosa, peningkatan jumlah sel goblet, dan peningkatan ukuran kelenjar submukosa bronkial dalam sebagai respon iritasi kronis terhadap partikel dan gas berbahaya.²¹



Gambar.1. Inflamasi dan imunitas seluler PPOK

Dikutip dari (25)

Obstruksi jalan napas yang bersifat progresif pada PPOK menyebabkan hiperinflasi baik saat istirahat dan aktifitas seperti saat berolahraga. Hiperinflasi mengurangi kapasitas inspirasi sehingga mengurangi kapasitas inspirasi dan kapasitas residual fungsional selama latihan. Fitur-fitur ini menyebabkan sesak napas dan berkurangnya kapasitas latihan yang merupakan gejala yang khas PPOK. Obstruksi aliran udara diukur dengan spirometri.²

2.1.4. Diagnosis PPOK

Diagnosis PPOK menurut *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) 2021 dapat dipertimbangkan bila terdapat gejala sesak napas, batuk kronik atau produksi sputum, riwayat infeksi saluran napas bawah berulang dan/atau riwayat terpajan faktor risiko penyakit. Spirometri digunakan untuk menilai hambatan aliran udara/obstruksi persisten.² Spirometri adalah suatu metode diagnostik untuk skrining dan pemeriksaan faal paru dasar. Spirometri dapat mengukur volume pernapasan kecuali volume residu dan semua kapasitas pernapasan kecuali kapasitas residu. Hasil pemeriksaan spirometri dapat berupa angka dan grafik yang disebut dengan spirogram.²⁵

Hambatan aliran udara ditentukan oleh nilai VEP_1/KVP (%).¹ Menurut GOLD 2021 adanya obstruksi apabila didapatkan post bronkodilator nilai $VEP_1/KVP < 70\%$.² Nilai $VEP_1\%$ (VEP_1/VEP_1 Prediksi) adalah parameter yang umum digunakan untuk menilai beratnya PPOK dan memantau perjalanan penyakit. Apabila spirometri tidak tersedia atau tidak mungkin dilakukan. Arus puncak ekspirasi (APE) dapat dipakai sebagai alternatif menunjang diagnosis dengan memantau variabilitas pagi dan sore yang tidak lebih dari 20%, walaupun pemeriksaan ini kurang tepat dipakai untuk diagnosis PPOK. GOLD 2021 membagi PPOK berdasarkan hambatan aliran berat hambatan aliran udara yang dinilai berdasarkan hasil spirometri (Tabel.1).¹

Skor *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assesment Test* (CAT) merupakan alat ukur yang terdiri atas 8 pertanyaan dengan nilai berkisar antara 0-40 yang berhubungan dengan status kesehatan pasien. CAT dibuat untuk dapat digunakan secara luas disertai dengan terjemahan berbagai macam bahasa yang tervalidasi. Skor CAT dapat mengukur dampak simptomatik PPOK tetapi tidak dapat digunakan untuk membagi pasien berdasarkan keparahan penyakit untuk kepentingan pengobatan.^{1,2}

Tabel.1. Klasifikasi Keparahan Hambatan Aliran Udara pada PPOK

| Derajat | Tingkat Keparahan | Nilai VEP ₁ /KVP |
|---------|-------------------|---------------------------------------|
| GOLD | | |
| GOLD 1 | Ringan | VEP ₁ ≥ 80% prediksi |
| GOLD 2 | Sedang | 50% ≤ VEP ₁ < 80% prediksi |
| GOLD 3 | Berat | 30% ≤ VEP ₁ < 50% prediksi |
| GOLD 4 | Sangat berat | VEP ₁ < 30% prediksi |

Dikutip dari (2)

Penilaian keparahan gejala yaitu sesak napas dengan cara yang sederhana menggunakan kuesioner *modified British Medical Research Council* (mMRC) dinilai cukup adekuat untuk mengukur gejala dan memprediksi risiko mortalitas. PPOK saat ini memiliki gejala yang beragam tidak hanya sesak saja oleh karena itu direkomendasikan kuesioner yang lebih komprehensif dengan menggunakan *Chronic*

Obstructive Pulmonary Disease Assesment Test (CAT) yang terdapat pada Tabel.2 dan Tabel.3.^{1,2}

Prediksi risiko eksaserbasi berulang (dua atau lebih eksaserbasi pertahun) dilakukan dengan mengetahui riwayat penyakit sebelumnya. Keterbatasan aliran udara yang terjadi berhubungan dengan meningkatnya eksaserbasi PPOK yang berhubungan dengan prognosis yang buruk.²³ Pasien PPOK dikelompokkan berdasarkan penilaian gejala, klasifikasi spirometri dan faktor risiko (riwayat frekuensi eksaserbasi) dengan alat penilaian derajat PPOK atau *ABCD Assesment Tool* yang telah disempurnakan pada Gambar.2. Penjelasan pengelompokan pasien PPOK sebagai berikut:¹

- a. Kelompok A: pasien dengan risiko rendah, gejala kurang, riwayat eksaserbasi 0-1 per tahun, tanpa rawat inap karena eksaserbasi dan nilai CAT < 10 atau mMRC 0-1.
- b. Kelompok B: pasien dengan risiko rendah, gejala bertambah, riwayat eksaserbasi 0-1 per tahun, tanpa rawat inap karena eksaserbasi dan nilai CAT \geq 10 atau mMRC \geq 2.
- c. Kelompok C: pasien dengan risiko tinggi, gejala kurang dan riwayat eksaserbasi \geq 2 kali per tahun, atau riwayat ekserbasi \geq 1 kali per tahun dengan rawat inap karena eksaserbasi dan nilai CAT < 10 atau mMRC 0-1.

- d. Kelompok D: pasien dengan risiko tinggi, gejala bertambah, riwayat eksaserbasi 2 kali per tahun, atau riwayat ekserbasi ≥ 1 kali per tahun dengan rawat inap karena eksaserbasi dan nilai CAT ≥ 10 atau mMRC ≥ 2 .

Tabel.2. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assesment Test (CAT)*

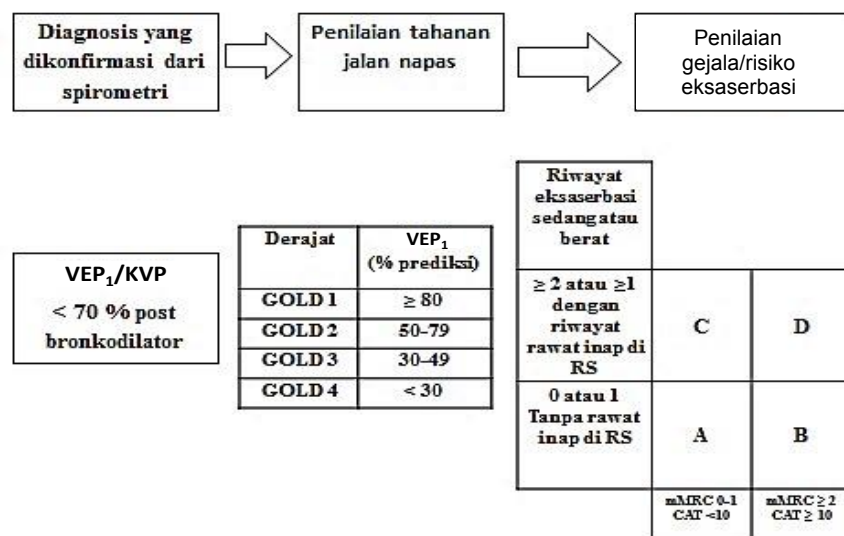
| COPD ASSESMENT TEST | | Skor |
|---|--|--|
| <p>Untuk masing-masing pertanyaan dibawah ini, berilah jawaban yang tepat untuk menggambarkan kondisi anda saat ini dengan memberi tanda silang (X) pada kotak. Pastikan Anda hanya memilih satu jawaban untuk masing-masing pertanyaan.</p> <p>Contoh:</p> | | |
| Saya sangat gembira | <input type="radio"/> 0 <input checked="" type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 | Saya sangat sedih |
| Saya tidak pernah batuk | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 | Saya selalu batuk |
| Saya tidak mengeluarkan dahak sama sekali | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 | Saya mengeluarkan atau dada saya penuh dengan dahak |
| Saya tidak merasa ada rasa berat (tertekan) di dada | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 | Saya merasa dada saya terasa berat (tertekan) sekali |
| Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya tidak sesak | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 | Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya sangat sesak |
| Aktivitas saya sehari-hari di rumah tidak terbatas | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 | Aktivitas saya sehari-hari di rumah sangat terbatas |
| Saya tidak khawatir keluar rumah meskipun saya menderita penyakit paru | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 | Saya sangat khawatir keluar rumah karena kondisi paru saya |
| Saya dapat tidur dengan nyenyak | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 | Saya tidak dapat tidur nyenyak karena kondisi paru saya |
| Saya sangat bertenaga | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 | Saya tidak punya tenaga sama sekali |
| TOTAL SKOR | | <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/> |

Dikutip dari (1)

Tabel.3. mMRC (*modified Medical Research Council*)

| Tingkat mMRC | Gambaran |
|--------------|---|
| 0 | Saya hanya merasa sesak dengan latihan berat. |
| 1 | Saya hanya merasa sesak napas saat bergegas dipermukaan yang datar atau berjalan mendaki. |
| 2 | Saya berjalan lebih lambat pada permukaan yang datar dibandingkan dengan orang lain dengan usia yang sama karena sesak napas atau harus berhenti untuk menarik napas saat berjalan dengan kecepatan saya sendiri. |
| 3 | Saya berhenti untuk menarik napas setelah berjalan sejauh 100 meter atau setelah beberapa menit pada permukaan yang datar. |
| 4 | Saya merasa terlalu sesak untuk meninggalkan rumah atau saya merasa sesak napas saat berpakaian |

Dikutip dari (1)



Gambar.2 Langkah penggunaan alat penilaian derajat PPOK

Dikutip dari (2)

2.1.5. Penatalaksanaan PPOK

Tatalaksana PPOK secara umum adalah secara umum meliputi edukasi, berhenti merokok, obat-obatan, rehabilitasi medik, terapi oksigen, ventilasi mekanis dan nutrisi. Tujuan terapi PPOK stabil adalah mengurangi gejala, meningkatkan toleransi latihan, memperbaiki status kesehatan, mencegah progresifitas penyakit, mencegah dan mengobati eksaserbasi dan mengurangi mortalitas. Edukasi merupakan hal penting dalam pengelolaan jangka panjang PPOK. Inti dari edukasi adalah menyesuaikan keterbatasan aktivitas dan mencegah kecepatan perburukan fungsi paru. Tujuan edukasi PPOK adalah mengenal perjalanan penyakit dan pengobatan, melaksanakan pengobatan yang maksimal, mencapai aktivitas optimal dan meningkatkan kualitas hidup.^{1,2}

Berhenti merokok adalah satu-satunya intervensi yang paling efektif dalam mengurangi risiko berkembangnya PPOK dan memperlambat progresivitas penyakit.¹ Obat-obatan digunakan berdasarkan derajat PPOK berupa bronkodilator yang diberikan tunggal atau dikombinasi, anti inflamasi, antibiotik bila eksaserbasi, mukolitik dan antioksidan dan obat lain dengan antiinflamasi potensial.^{1,2} Rehabilitasi paru pada pasien PPOK dapat memperbaiki keluhan sesak napas, status kesehatan, dan toleransi latihan. Rehabilitasi paru juga mengurangi frekuensi rawat inap pasien yang memiliki riwayat rawat inap kurang dari 4 minggu.^{2,24,27,28}

Penyakit Paru Obstruktif Kronik terjadi hipoksemia progresif berkepanjangan yang menyebabkan kerusakan sel dan jaringan. Terapi oksigen bermanfaat untuk mempertahankan oksigenasi seluler dan mencegah kerusakan sel baik di otot maupun organ lainnya. Terapi oksigen diberikan pada PPOK stabil derajat berat dengan gagal napas kronik yang diberikan pada saat tidur atau aktivitas selama 15 jam setiap hari dengan nasal kanul 1-2 L/menit.² Ventilasi mekanis diberikan pada PPOK yang mengalami gagal napas akut pada saat eksaserbasi.¹ Pasien PPOK sering mengalami malnutrisi karena bertambahnya energi akibat kerja muskulus respirasi akibat hipoksemia dan hiperkapnia sehingga terjadi hipermetabolisme. Pemberian nutrisi pada pasien PPOK dalam porsi kecil dengan waktu pemberian lebih sering.^{1,2,28}

2.2. Diabetes Melitus

2.2.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit kronis yang kompleks dan membutuhkan perawatan medis berkelanjutan dengan strategi multifaktorial pengurangan risiko di luar kontrol glikemik. Edukasi dan terapi suportif ke pasien penting untuk mencegah komplikasi akut dan mengurangi risiko komplikasi jangka panjang.²⁹ DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya.³⁰

2.2.2 Patogenesis Diabetes Melitus Tipe-2

Patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe-2 disebabkan resistensi insulin pada otot dan hati serta kegagalan sel beta pankreas yang kemudian diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat daripada yang diperkirakan sebelumnya. Sebelas organ penting (*The Egregious Eleven*) yang semuanya ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada DM tipe II dengan mekanisme sebagai berikut (Gambar.3):^{32,33}

1. Kegagalan sel beta pankreas.

Fungsi sel beta pankreas sudah sangat berkurang saat diagnosis DM tipe-2.

2. Disfungsi sel alfa pankreas.

Sel alfa pankreas berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya meningkat sehingga menyebabkan produksi glukosa hati dalam keadaan basal meningkat secara bermakna dibandingkan individu normal.

3. Sel lemak.

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas/*free fatty acid* (FFA) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin

di hati dan otot. FFA juga akan mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai *lipotoxocity*.

4. Otot.

Pasien DM tipe -2 terdapat gangguan kerja insulin yang multipel di intramioselular akibat gangguan fosforilasi tirosin yang menyebabkan gangguan transpor glukosa ke dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen dan penurunan oksidasi glukosa.

5. Hepar.

Pasien DM tipe-2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu gluKoneogenesis sehingga produksi glukosa basal oleh hepar meningkat.

6. Otak.

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat, sehingga resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan nafsu makan. Individu yang obesitas baik yang DM maupun bukan DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin.

7. Kolon/Mikrobiota.

Mikrobiota usus terbukti berhubungan dengan DM tipe-1, DM tipe-2 dan obesitas karena terjadi perubahan komposisi mikrobiota kolon. Keadaan ini dapat menjelaskan bahwa hanya sebagian individu dengan berat badan berlebih akan berkembang menjadi DM. Probiotik dan prebiotik kemungkinan menjadi mediator untuk mengatasi hiperglikemia.

8. Usus halus.

Glukosa yang diberikan peroral memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek *incretin* ini diperankan oleh 2 hormon GLP-1 (*glucagon-like polypeptide-1*) dan GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide* atau disebut juga *gastric inhibitory polypeptide*). Pasien dengan DM tipe-2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP. *Incretin* segera dipecah oleh keberadaan enzim *DPP-4*, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Saluran pencernaan mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa-glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida yang kemudian diserap oleh usus dan berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan.

9. Ginjal.

Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran SGLT-2 (*Sodium glucose co- transporter*) pada bagian *convulated* tubulus proksimal, sedangkan 10% sisanya akan di absorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urine. Terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2 pada pasien DM yang akan menghambat reabsorpsi kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa dikeluarkan ke urin.

10. Lambung.

Penurunan produksi amilin pada DM sebagai akibat kerusakan sel β pankreas sehingga terjadi percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorbs glukosa di usus halus yang berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa post prandial.

11. Sistem imun.

Sitokin menginduksi respon fase akut yang merupakan bagian aktivasi sistem imun bawaan yang berhubungan dengan patogenesis DM tipe-2 dan berkaitan dengan dislipidemia dan aterosklerosis.

2.2.3 Klasifikasi Diabetes Melitus ^{32,33}

Diabetes Melitus diklasifikasikan berdasarkan kategori sebagai berikut:

1. Diabetes Melitus tipe-1, diakibatkan penyakit autoimun kerusakan sel β pankreas yang menyebabkan defisiensi insulin absolut.
2. Diabetes melitus tipe-2, diakibatkan hilangnya sel β pankreas yang mensekresi insulin secara progresif karena resistensi insulin.
3. Diabetes gestasional, diabetes yang didiagnosa pada trimester dua atau tiga kehamilan dengan riwayat diabetes yang tidak jelas sebelum kehamilan
4. Jenis diabetes spesifik karena penyebab lain, misalnya, sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal dan *maturity-onset diabetes of the young*), penyakit pada pankreas eksokrin (seperti

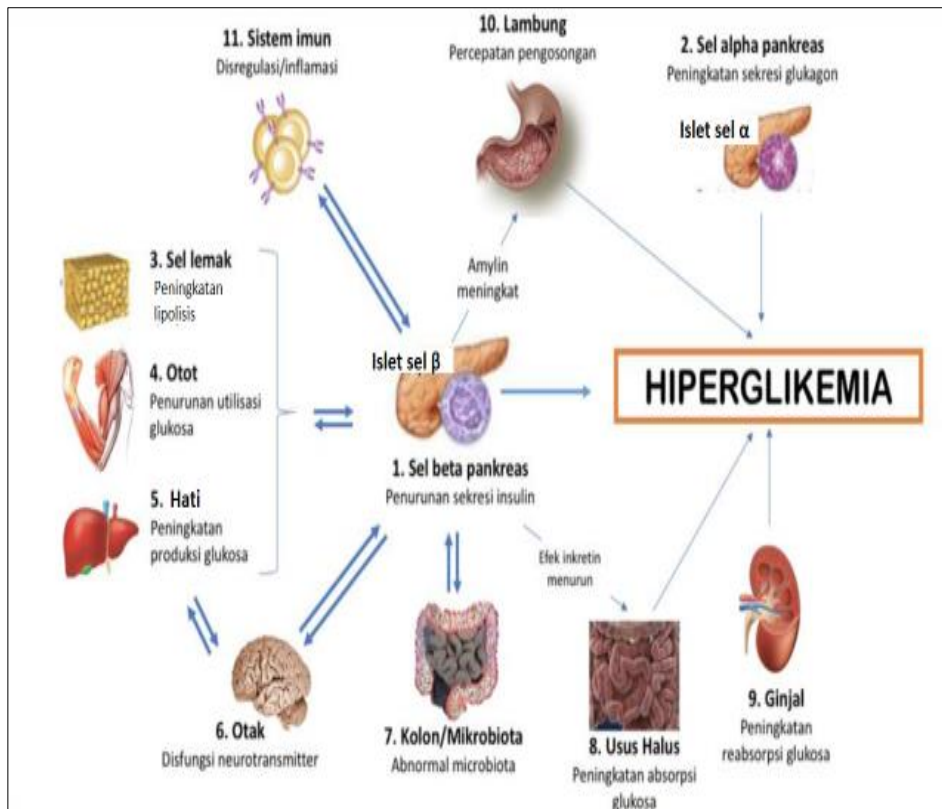
fibrosis kistik dan pankreatitis), dan diabetes yang diinduksi obat atau bahan kimia (seperti penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV / AIDS, atau setelah transplantasi organ)

2.2.4 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan kadar glukosa darah yang dianjurkan adalah menggunakan pemeriksaan glukosa secara enzimatik pada plasma darah vena. Kecurigaan DM dapat dipikirkan bila ada keluhan klasik diabetes dan keluhan lain. Keluhan klasik diabetes yaitu poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya. Keluhan diabetes lainnya adalah lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, gangguan disfungsi ereksi pada pria dan pruritus vulva pada wanita. Kriteria diagnosis DM berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium pada Tabel.4.^{32,33}

2.2.5. Pemeriksaan Penyaring Diabetes Melitus.

Pemeriksaan penyaring ditujukan pada pasien yang mempunyai risiko DM namun tidak menunjukkan adanya gejala DM. Pemeriksaan penyaring bertujuan untuk menemukan pasien dengan DM, prediabetes, TGT maupun GDPT, yang tidak menunjukkan gejala klasik DM sehingga dapat ditangani lebih dini.³¹



Gambar.3. Sebelas organ penting (*The Egregious Eleven*) yang berperan dalam gangguan toleransi glukosa pada DM tipe-2

Dikutip dari (33)

Kelompok pasien ini disebut juga pasien risiko tinggi yaitu:^{32,33}

1. Kelompok dengan berat badan lebih (indeks massa tubuh $\geq 23 \text{ kg/m}^2$) yang disertai dengan salah satu atau lebih faktor risiko sebagai berikut:
 - a. Aktifitas fisik yang kurang
 - b. *First-degree relative* DM (terdapat faktor keturunan DM dalam keluarga)
 - c. Kelompok ras/etnis tertentu (penduduk asli Amerika, Afrika-Amerika, Latin, Asia-Amerika, penduduk kepulauan pasifik).

- d. Perempuan dengan riwayat melahirkan bayi berat lahir > 4 kg atau mempunyai riwayat DM gestasional.
 - e. Hipertensi (\geq 140/90 mmHg atau sedang mendapat terapi untuk hipertensi).
 - f. HDL < 35 mg/dL atau trigliserida > 250 mg/dL.
 - g. Wanita dengan sindrom polikistik ovarium.
 - h. Riwayat prediabetes.
 - i. Obesitas berat, akantosis nigricans
 - j. Riwayat penyakit kardiovaskular.
2. Usia > 45 tahun tanpa faktor risiko di atas.

Kelompok risiko tinggi dengan hasil pemeriksaan glukosa plasma normal sebaiknya diulang setiap 3 tahun, kecuali kelompok prediabetes pemeriksaan diulang tiap 1 tahun. Jika keadaan tidak memungkinkan dan tidak tersedia fasilitas pemeriksaan TTGO, maka pemeriksaan glukosa darah kapiler diperbolehkan untuk diagnosis DM dengan kriteria diagnosis DM pada Tabel.4.^{32,33} HbA1C tidak bisa dipakai sebagai panduan diagnosis pada anemia, riwayat transfusi 2-3 bulan terakhir, gangguan ginjal kronis, gangguan hati kronis dan ibu hamil.^{32,33} Penelitian di Korea yang dilakukan Bae dkk memperlihatkan pengaruh kadar hemoglobin (Hb) terhadap hasil pemeriksaan HbA1C. Individu dengan kadar Hb rendah memiliki hasil HbA1C lebih tinggi dibandingkan individu normal. Setiap penurunan 2 g/dL Hb.³⁴

Tabel.4. Kriteria diagnosis diabetes

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl (7 mmol/L). Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.*

Atau

Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl (11.,1 mmol/L) 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram yang dilarutkan dalam air.*

Atau

HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol). Pemeriksaan harus dilakukan pada laboratorium yang menggunakan metode yang sudah disertifikasi *National Glycohaemoglobin Standarization Program* (NGSP) dan terstandar *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).*

Atau

Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)pada pasien dengan gejala klasik hiperglikemia atau krisis hiperglikemia

* Jika tidak didapatkan hiperglikemia yang jelas, hasil harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan ulang.

Dikutip dari (32)

2.3.Hubungan Diabetes Melitus dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Eksaserbasi dan komorbid berkontribusi pada beratnya penyakit. Beberapa komorbiditas yang sering didapatkan pada pasien PPOK adalah penyakit kardiovaskular, disfungsi otot rangka, sindrom metabolik,

osteoporosis, depresi, ansietas dan kanker paru.^{1,2} Penelitian menunjukkan bahwa sindrom metabolik dan manifestasi diabetes diperkirakan lebih dari 30%.^{2,35} PPOK berhubungan erat dengan beberapa faktor risiko yaitu asap rokok, polusi udara baik di dalam atau luar ruangan, infeksi saluran napas berulang, sosial ekonomi, tumbuh kembang paru, genetik dan jenis kelamin.¹

Pajanan asap rokok, gas atau partikel berbahaya dalam waktu lama menyebabkan perubahan patologi saluran napas dan parenkim paru yang kompleks, mengakibatkan memburuknya fungsi pemapasan akibat inflamasi pada saluran napas bawah, fibrosis pada dinding saluran napas, hipertrofi otot polos, hiperplasi sel goblet, hipersekresi mukus dan kerusakan parenkim paru.¹ Kerusakan saluran napas dan parenkim paru menyebabkan hilangnya daya elastik paru sehingga terjadi obstruksi jalan napas yang menetap. Daya elastik paru yang hilang mengakibatkan terjadinya kolaps saluran napas lebih awal saat ekspirasi sehingga volume paru meningkat dan terjadi hiperinflasi serta peningkatan kapasitas residu fungsional. Pajanan asap rokok atau bahan berbahaya juga menyebabkan rusaknya epitel silia saluran napas sehingga terjadi gangguan bersihan mukosilier yang berakibat obstruksi jalan napas menjadi semakin progresif.³⁶

Peradangan paru perifer dapat menyebabkan *spill over* sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), IL-1 β , dan IL-6, yang

dapat meningkatkan *C-reactive protein* (CRP) yang mengakibatkan inflamasi sistemik. Sitokin proinflamasi ini juga berkontribusi terjadinya DM tipe II karena TNF- α dan IL-6 memblok reseptor insulin sehingga menyebabkan resistensi insulin dan peningkatan risiko DM tipe-2.³⁶

Indeks massa tubuh memiliki hubungan yang kuat dengan diabetes dan resistensi insulin. Baik diabetes tipe 2 dan obesitas dikaitkan dengan resistensi insulin. Terjadi peningkatan jumlah *non-esterified fatty acids* (NEFA), gliserol, hormon, sitokin, penanda proinflamasi, dan zat lain yang terlibat dalam resistensi insulin pada obesitas.³⁷ Kebanyakan orang yang mengalami obesitas meskipun resisten terhadap insulin tidak mengalami hiperglikemia dikarenakan sel β pankreas di pulau Langerhans melepaskan insulin dalam jumlah yang cukup untuk mengatasi penurunan kadar insulin dalam keadaan normal, sehingga mempertahankan toleransi glukosa normal.³⁸

Untuk terjadinya resistensi insulin dan obesitas sehingga menyebabkan diabetes tipe 2 terjadi jika sel- β tidak dapat mengkompensasi sepenuhnya penurunan sensitivitas insulin.³⁹ Peningkatan berat badan dan NEFA berkontribusi terhadap resistensi insulin, dan peningkatan NEFA juga menekan respons adaptif sel- β terhadap resistensi insulin.³⁸ Paparan terus menerus terhadap NEFA terkait dengan kerusakan signifikan pada jalur sekresi insulin yang distimulasi glukosa dan berkurangnya biosintesis insulin.⁴⁰

Penelitian lain menunjukkan bahwa jaringan adiposa merupakan organ endokrin yang berperan penting dalam interaksi dengan signal endokrin, metabolik dan inflamasi untuk mengatur homeostasis energi. Adiposit mengsekresi berbagai macam protein ke sirkulasi yaitu leptin, TNF- α , PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*), adiposin, resistin dan adiponektin.⁴¹ Terjadi peningkatan produksi adipokin TNF- α dan PAI-1 yang menekan produksi adiponektin pada obesitas.^{42,43} Adiponektin diduga berperan penting dalam modulasi glukosa dan metabolisme lemak pada jaringan yang sensitif terhadap insulin baik pada manusia maupun pada hewan coba.⁴¹ Adiponektin telah dibuktikan mengalami penurunan dalam sirkulasi pada hewan tikus obesitas, baik obesitas akibat genetik maupun yang diinduksi secara diet. Penelitian dengan hewan tikus obesitas dan lipoatrofi terjadi resistensi insulin yang disertai dengan penurunan kadar adiponektin.^{42,43}

Seperti yang diketahui, aktivitas fisik pasien PPOK sangat terbatas dibandingkan individu sehat. Pasien PPOK lebih banyak menghabiskan waktu aktivitas duduk dibandingkan individu sehat dengan umur yang sama.⁴⁴ Gejala respirasi pada pasien PPOK memberat bila pasien melakukan aktivitas yang berlebihan yang menyebabkan limitasi aktivitas fisik sehingga pasien cenderung tidak aktif. Hamburg dkk (2008) dan Smorawiński dkk (2000) memperlihatkan dengan protokol yang berbeda dari pada subjek yang kurang aktivitas dan *bedrest* 3 hingga 10 hari menunjukkan penurunan toleransi glukosa dan resistensi insulin pada

subjek terlatih dan tidak terlatih. Aktivitas fisik yang kurang menyebabkan perubahan sensitivitas insulin.^{45,46 45}

Tabel.5. Kadar Glukosa Darah Kapiler Sewaktu dan Puasa Pada DM, Bukan DM dan Prediabetes.

| | | Bukan DM | Prediabetes | DM |
|--------------------------------------|---------------|----------|-------------|-------|
| Glukosa darah sewaktu (mg/dL) | Darah kapiler | < 90 | 90-199 | ≥ 200 |
| Glukosa darah puasa (mg/dL) | Darah kapiler | < 90 | 90-99 | ≥ 100 |

Dikutip dari (31)

Nikotin juga mengurangi sensitivitas terhadap insulin dan kemungkinan memperburuk atau meningkatkan risiko diabetes. Mekanisme merokok yang menyebabkan resistensi insulin tidak sepenuhnya dapat dijelaskan, tetapi ada bukti peran nikotin. Selain itu, nikotin meningkatkan lipolisis dan *free fatty acid* (FFA) pada hepar dan otot rangka.⁴⁷ Akibat peningkatan FFA pada otot rangka mengakibatkan peningkatan *intramyocellular lipid (IMCL) saturation* yang menurunkan ambilan glukosa pada otot rangka. Penelitian oleh Bergman dkk tahun 2012 yang melakukan kultur *myotube* L6 I pada hewan coba maupun manusia memperlihatkan peningkatan fosforilasi IRS-1^{ser636} yang diaktivasi oleh peningkatan mTOR yang pada akhirnya akan mengurangi

pengambilan glukosa yang di stimulasi insulin pada otot rangka.⁴⁷ Inhibisi IRS-1^{ser636} dilaporkan pada resistensi insulin pada pasien DM tipe-2.⁴⁸

2.4. Risiko eksaserbasi PPOK dengan komorbid DM tipe-2

Eksaserbasi PPOK didefinisikan sebagai perburukan gejala respirasi akut yang membutuhkan perubahan terapi.^{1,2} Eksaserbasi PPOK mempengaruhi status kesehatan pasien, frekuensi rawat inap dan re-admisi rumah sakit serta progresifitas penyakit. Komorbiditas dapat memperparah gejala respirasi pada pasien PPOK. Eksaserbasi PPOK dicetuskan oleh infeksi saluran napas seperti infeksi virus, bakteri. Selain itu juga dapat dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti polusi udara dan perubahan suhu lingkungan.²

Risiko eksaserbasi meningkat sesuai perburukan obstruksi saluran napas. Pauwels dkk (2001) melaporkan pada penelitiannya bahwa status kesehatan pasien PPOK dipengaruhi oleh adanya dan frekuensi eksaserbasi. Frekuensi eksaserbasi PPOK merupakan salah satu faktor yang penting dalam menentukan kualitas hidup pasien PPOK. Eksaserbasi selain dipicu oleh infeksi (virus, bakteri) dan polutan udara, dihubungkan dengan peningkatan perburukan akut dari keadaan inflamasi saluran napas yang sudah ada (*acute-on-chronic*).^{49,50} Alveolar dan *monocyte-derived macrophages* pasien PPOK menunjukkan penurunan kemampuan phagocytic uptake terhadap bakteri, dan ini menjadi faktor

penentu kolonisasi bakteri kronik pada saluran napas bawah, seperti *Haemophilus influenzae* atau *Streptococcus pneumoniae*.^{50,51}

Gejala eksaserbasi yaitu sesak napas bertambah, produksi sputum meningkat dan terjadi perubahan warna sputum. Eksaserbasi menurut kriteria Anthonisen dibagi menjadi tiga tipe yaitu, tipe I atau eksaserbasi berat memiliki semua gejala ekaserbasi, tipe II atau eksaserbasi sedang memiliki dua dari gejala eksaserbasi dan tipe III atau eksaserbasi ringan memiliki satu dari gejala eksaserbasi ditambah infeksi saluran napas atas lebih dari 5 hari, demam tanpa sebab lain, peningkatan batuk, mengi atau peningkatan frekuensi pernapasan lebih dari 20% dari nilai dasar atau frekuensi nadi lebih dari 20%.¹

Ketika pasien PPOK eksaserbasi datang ke Unit Gawat Darurat dengan PPOK eksaserbasi diberikan terapi oksigen adan dinilai apakah ekaserbasinya mengancam jiwa. Jika terjadi peningkatan *work of breathing* atau gangguan perukaran gas maka dibutuhkan penggunaan ventilasi mekanis *non-invasive*. Penggunaan kortikosteroid sistemik dapat memperbaiki fungsi paru (VEP₁), oksigenasi, memperpendek waktu penyembuhan dan durasi rawat inap.¹ Beberapa faktor berkontribusi pada hubungan antara PPOK eksaserbasi akut dengan DM tipe-2 dan komplikasinya. Lin dkk (2021) melaporkan penggunaan kortikosteroid dosis tinggi pada terapi PPOK eksaserbasi akut menyebabkan peningkatan insidens dan progresifitas hiperglikemia.⁵² Sesuai yang dilaporkan oleh Suissa dkk (2010) bahwa penggunaan 1000 µg

fluticasone per hari atau ekuivalennya terjadi progresivitas terhadap insulin sebesar 54% pada pasien yang sudah diberikan terapi obat hipoglikemik oral.⁵³

Selain itu DM tipe-2 dapat meningkatkan insidens terjadinya infeksi paru yang merupakan faktor risiko utama terjadinya PPOK eksaserbasi akut.² Peningkatan konsentrasi glukosa plasma menstimulasi pertumbuhan bakteri atau menstimulasi ikatan bakteri pada epitel saluran napas.⁵⁴ Penelitian yang dilakukan Barker dkk (2006) memperlihatkan bahwa pada kelompok pasien PPOK dengan kadar glukosa darah yang lebih tinggi memperlihatkan lebih dari satu jenis organisme atau *Staphylococcus aureus* pada biakan sputum dibandingkan dengan kelompok glukosa darah yang lebih rendah.⁵⁵ Defek imun sistemik pada pasien diabetes terjadi karena berbagai patomekanisme salah satunya dikarenakan penurunan kemotaksis, penurunan kemampuan mematikan dan fagositosis bakteri oleh neutrofil dan makrofag serta penurunan respons komplemen dan sitokin terhadap infeksi.^{55,56}

Sebuah penelitian in vitro oleh Mooradian dkk (1991), menunjukkan bahwa *peripheral blood mononuclear cells* (PBMCS) dan monosit terisolasi dari individu dengan DM tipe-1 dan DM tipe-2 mengeluarkan lebih sedikit interleukin 1 beta (IL-1 β) dibandingkan dengan kontrol setelah stimulasi dengan lipopolisakarida (LPS). Dalam penelitian lain yang dilakukan oleh Ohno dkk (1993, monosit yang diisolasi dari PBMC subjek

DM tipe-1 mengeluarkan IL-1 dan IL-6 yang lebih rendah dibandingkan dengan donor yang sehat.^{57,58}

Peripheral blood mononuclear cells yang dikumpulkan dari subjek non-diabetes yang distimulasi oleh antibodi anti-CD3 dan terpapar pada kadar glukosa yang tinggi menunjukkan penekanan produksi sitokin IL-2, IL-6, dan IL-10. IL-6 penting untuk perlindungan terhadap patogen dan untuk respon imun adaptif dengan menginduksi produksi antibodi dan pengembangan sel T efektor, penelitian yang dilakukan Reinhold dkk (1996) ini mengungkapkan bahwa penghambatan sitokin tersebut pada keadaan hiperglikemia dapat menekan respon imun terhadap patogen yang menyerang.⁵⁹

Philips dkk (2003) pada penelitiannya menunjukkan bahwa konsentrasi glukosa lokal dalam sekresi saluran napas manusia biasanya sangat rendah.⁶⁰ Namun, ketika glukosa darah dinaikkan di atas ambang batas 6,7-9,7 mmol/l, glukosa menjadi terdeteksi dalam sekresi saluran napas pada konsentrasi 1- 11 mmol/l. Pasien PPOK yang diintubasi di ICU yang memiliki glukosa dalam aspirasi bronkial lebih mungkin dibandingkan mereka yang tidak memiliki glukosa dalam aspirasi bronkial memiliki patogen pernapasan yang terdeteksi dalam aspirasi, terutama *Staphylococcus aureus* yang resisten methicillin.^{60,61} Hiperglikemia berhubungan dengan kadar glukosa yang tinggi dalam sekret saluran napas dapat menjadi predisposisi infeksi saluran pernapasan yang

memicu pertumbuhan bakteri serta mengganggu imunitas bawaan lokal yang menekan respon host terhadap infeksi.⁵⁵

Tatalaksana eksaserbasi PPOK dibagi berdasarkan tipenya. Eksaserbasi ringan diberikan bronkodilator kerja singkat, eksaserbasi sedang diterapi dengan bronkodilator kerja singkat dengan/atau kortikosteroid oral dan eksaserbasi sedang pasien memerlukan perawatan di rumah sakit yang sering berhubungan dengan ancaman gagal napas.²

2.5. Kerangka Teori

