

**PREVALENS PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK EKSASERBASI  
DENGAN KOMORBID GAGAL JANTUNG:  
TINJAUAN SISTEMATIK DAN META-ANALISIS**

*PREVALENCE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE  
EXACERBATION WITH HEART FAILURE COMORBIDITY:  
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALISIS*

**LA ODE MUHAMMAD NAZAR GHAZALI YUSUF**

**C185172003**



**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 GAGAL JANTUNG:  
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

LA ODE MUHAMMAD NAZAR GHAZALI YUSUF

C185172003

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 EKSPERBASI DENGAN KOMORBID GAGAL JANTUNG: TINJAUAN SISTEMATIK DAN META-ANALISIS

**LA ODE MUHAMAD NAZAR GHAZALI YUSUF**

**C185172003**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 12 Mei 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 Wajlenna, Ph.D  
NIP: 198808 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



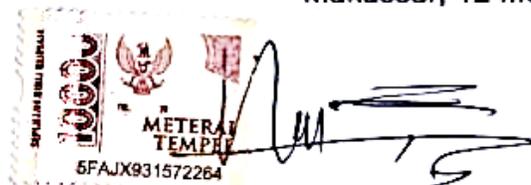
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp.GK  
NIP:19671103 199802 1 001

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Prevalens Penyakit Paru Obstruktif Kronik Eksaserbasi dengan Komorbid Gagal Jantung: 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 sebagai 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, 12 Mei 2022



La Ode Muhammad Nazar Ghazali Yusuf

NIM: C185172003

## UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur kepada Allah SWT karena rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul **Prevalens Penyakit Paru Obstruktif Kronik Eksaserbasi dengan Komorbid Gagal Jantung: 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. Syafrri Kamsul Arif, Sp.An. KIC-KAKV periode 2017-2018 dan dr. Ulleng Bahrun, 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 usulan penelitian 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 hasil 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 hasil 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. Erwin Arief, Sp,PD K-P, Sp.P (K), dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp.P (K) dan dr. Sitti Nurisyah, Sp.P (K) sebagai penguji atas saran, koreksi dan masukannya 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 dan dr. Joko Hendarto yang telah meluangkan waktu dalam memberikan arahan, bantuan dan masukan sejak penyusunan usulan penelitian hingga Tesis ini.
- 11.Orang tua yang kami hormati dan sayangi, ayahanda La Ode Muhammad Yusuf dan Ibunda Musriah, ayahanda mertua La Ode Ruslimin Mahdi dan

ibunda mertua Wa Ode Hasyiriah, Istri tercinta Wa Ode Siti Hardianty Fitriah, anak yang saya sayangi La Ode Muhammad Alfatih Khairy dan Wa Ode Qonitah Assyifa serta seluruh keluarga besar yang telah memberikan dukungan moral maupun material selama pendidikan dan pada akhirnya dapat menyelesaikan Tesis ini.

12. Teman-teman seangkatan Januari 2018, dr. Dicky Wahyudi dan dr. Muhammad Arif yang selalu memberikan dukungan selama Pendidikan termasuk selama proses menyelesaikan Tesis ini.
13. PPDS Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah banyak membantu dalam kelancaran penyelesaian Tesis ini.

Penulis,

La Ode Muhammad Nazar Ghazali Yusuf

## ABSTRAK

LA ODE MUHAMMAD NAZAR GHAZALI YUSUF. Prevalens Penyakit Paru Obstruktif Kronik Eksaserbasi dengan komorbid Gagal Jantung : 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:** Gagal jantung merupakan salah satu komorbiditas pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), berhubungan dengan kejadian infeksi saluran napas yang merupakan faktor risiko untuk terjadinya eksaserbasi PPOK.

**Hasil Penelitian:** Dari sebelas studi yang dilakukan meta-analisis didapatkan *pooled prevalens* PPOK eksaserbasi dengan komorbid gagal jantung adalah 29,43 % (95%CI:17,68%-42,92%), heterogenitas statistik diantara kesebelas studi bermakna ( $I^2 = 99,95\%$ .  $Q = 191,96$   $p < 0,001$ ). Delapan studi berbasis di Eropa, dua studi di Amerika dan satu studi di Asia. Prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid gagal jantung berdasarkan analisis subgrup WHO *region* didapatkan pada *region* Eropa 31,44% (95%CI: 17,87%-46,58%), *region* Amerika 32,92%(95%CI: 12,61%-55,73%) dan *region Western Pacific* 10,86%(95%CI:10,03%-13,21%) dengan heterogenitas statistik sangat bermakna ( $I^2 = 99,94\%$ ,  $Q = 191,96$ ,  $p < 0,001$ ). Usia pasien PPOK yang mengalami eksaserbasi dengan komorbid gagal jantung diatas 70 tahun dan terdapat perbedaan karakteristik jenis kelamin berdasarkan dua penelitian yang melaporkan. *Statin* menurunkan kejadian eksaserbasi PPOK. Perbedaan risiko eksaserbasi PPOK yang mendapat terapi *Angiotensin Converting Enzim inhibitor/Angiotensin Reseptor Blocker* (ACEi/ARB). Komorbid penyakit kardiovaskular selain gagal jantung yang terbanyak adalah atrial fibrilasi dan penyakit jantung iskemik.

**Kesimpulan:** *Pooled prevalens* PPOK eksaserbasi dengan komorbid gagal jantung pada sistematik review dan meta-analisis ini adalah 29,43 % (95%CI:17,68%-42,92%)

**Kata kunci:** PPOK eksaserbasi, gagal jantung, prevalens

## ABSTRACT

LA ODE MUHAMMAD NAZAR GHAZALI YUSUF Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation with Heart Failure 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)

**Background:** Heart Failure (HF) 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.

**Result:** eleven studies conducted in the meta-analysis. Pooled prevalence of COPD exacerbations with HF comorbidity was 29,43 % (95%CI:17,68%-42,92%) and statistical heterogeneity among the eleven studies was significant ( $I^2 = 99,95\%$ .  $Q = 191,96$   $p < 0,001$ ). Eight studies were based in Europe, two studies in Americas and one study in Asia. Prevalence of COPD exacerbations with HF comorbidity based on WHO region subgroup analysis found European region 31,44% (95%CI: 17,87%-46,58%), America's region 32,92%(95%CI: 12,61%-55,73%) and the Western Pacific region 10,86%(95%CI:10,03%-13,21%) with significant statistical heterogeneity ( $I^2 = 99,94\%$ ,  $Q = 191,96$ ,  $p < 0,001$ ). The age of exacerbating COPD patients with comorbid heart failure was above 70 years and there were differences in gender characteristics based on the two studies that reported. Statins reduce the incidence of COPD exacerbations. Differences in the risk of COPD exacerbation receiving Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker (ACEi/ARB) therapy. The most common comorbid cardiovascular disease apart from heart failure are atrial fibrillation and ischemic heart disease.

**Conclusion:** The pooled prevalence of COPD exacerbations with comorbid heart failure in this systematic review and meta-analysis was 29.43% (95% CI:17.68%-42.92%)

**Keyword:** COPD exacerbation, Heart Failure, prevalence

**DAFTAR ISI**

	<b>Halaman</b>
HALAMAN SAMPUL	
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1. Latar Belakang Penelitian	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian	7
1.4. Manfaat Penelitian	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Penyakit Paru Obstruktif Kronik	
2.1.1. Definisi	8
2.1.2. Faktor Risiko	8
2.1.3. Patologi, Patogenesis dan Patofisiologi PPOK	12

2.1.4. Diagnosis PPOK	15
2.1.5. Penatalaksanaan PPOK	20
2.1.6. Respon Peradangan Sistemik Pada PPOK	22
2.1.7. PPOK dan Penyakit Kardiovaskular (PKV)	23
2.1.8. Hubungan Patofisiologis antara PPOK dan PKV	24
2.2. Gagal Jantung	
2.2.1. Definisi	30
2.2.2. Terminologi	31
2.2.3. Disfungsi Ventrikel Kanan	32
2.2.4. Insiden dan Prevalens	33
2.2.5. Diagnosis	36
2.2.6. Etiologi	42
2.2.7. Gagal ventrikel kanan pada penyakit jantung	44
2.2.8. Gagal ventrikel kanan pada penyakit paru	46
2.2.9. Penatalaksanaan gagal jantung	47
2.2.10. Eksaserbasi PPOK dan PKV	49
2.3. Kerangka Teori	58
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
3.1. Desain Penelitian	59
3.2. Waktu Penelitian	59
3.3. Tahapan Tinjauan Sistematis	60
3.4. Populasi Penelitian	61

3.5. Sintesis dan Analisis Data	62
3.6. Kelayakan ETIK	62
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN</b>	
4.1. Pemilihan Studi	63
4.2. Karakteristik Studi	63
4.3. Prevalens PPOK Eksaserbasi dengan Komorbid Gagal Jantung	69
4.4. Analisis Subgrup	72
<b>BAB V PEMBAHASAN</b>	78
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN</b>	90
<b>LAMPIRAN</b>	91
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	

**DAFTAR TABEL**

	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Klasifikasi Keparahan Hambatan Aliran Udara pada PPOK	15
Tabel 2. <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assesment Test</i> (CAT)	16
Tabel 3. mMRC (modified Medical Research Council)	17
Tabel 4. Karakteristik populasi PPOK eksaserbasi dengan komorbid Gagal Jantung	65
Tabel 5. Karakteristik Usia PPOK eksaserbasi dengan komorbid Gagal jantung	67
Tabel 6. Karakteristik jenis kelamin PPOK eksaserbasi dengan komorbid Gagal Jantung	68
Tabel 7. Komorbid penyakit kardiovaskular lain pada PPOK ekserbasi selain Gagal Jantung	70
Tabel 8. Prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid Gagal Jantung	71
Tabel 9. Subgrup periode Studi	73
Tabel 10. Subgrup <i>World Health Organization</i> (WHO) Region	75
Tabel 11. Subgrup desain studi	77

**DAFTAR GAMBAR**

	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Inflamasi dan imunitas seluler PPOK	12
Gambar 2. Langkah penggunaan alat penilaian derajat PPOK	20
Gambar 3. Efek Sitemik dan Komorbiditas PPOK	22
Gambar 4. Potensi interaksi antara PPOK, risiko Kardiovaskular dan Penyakit kardiovaskular	24
Gambar 5. Hubungan patofisiologi antara PPOK dan gagal jantung	57
Gambar 6. Alur PRISMA 2020	64
Gambar 7. Forest Plot Prevalens PPOK eksaserbasi dengan Komorbid Gagal Jantung	71
Gambar 8. Forest Plot subgrup periode studi	73
Gambar 9. Forest Plot subgrup <i>World Health Organization</i> (WHO) <i>region</i>	74
Gambar 10. Forest Plot subgrup desain penelitian	76

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit paru yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan hambatan aliran udara yang persisten dan umumnya bersifat progresif, berhubungan dengan respons inflamasi kronik yang berlebihan pada saluran napas dan parenkim paru akibat gas atau partikel berbahaya. Eksaserbasi dan komorbid berkontribusi pada beratnya penyakit. 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.<sup>1</sup>

Data Badan Kesehatan Dunia (WHO), menunjukkan tahun 1990 PPOK menempati urutan ke-6 sebagai penyebab utama kematian didunia, pada tahun 2002 PPOK menempati urutan ke-5 sebagai penyebab kematian didunia dan diperkirakan pada tahun 2030 akan menjadi penyebab utama kematian

ke-3 diseluruh dunia setelah penyakit kardiovaskuler dan kanker. *The Asia Pacific COPD Round Table Group* memperkirakan jumlah pasien PPOK sedang hingga berat di negara-negara Asia Pasifik tahun 2006 mencapai 56,6 juta orang dengan prevalens 6,3%. Angka prevalens berkisar antara 3,5 – 6,7%, di China mencapai 38,160 juta orang, Jepang 5,014 juta orang dan Vietnam 2,068 juta orang. Di Indonesia diperkirakan terdapat 4,8 juta orang dengan prevalens 5,6%. Angka ini bisa meningkat dengan makin banyaknya jumlah perokok karena 90% penderita PPOK adalah perokok atau mantan perokok.<sup>2</sup>

Secara nasional prevalens perokok tahun 2010 sebesar 34,7%. Prevalens perokok tertinggi di propinsi Kalimantan tengah (43,2%) dan terendah di Sulawesi Tenggara sebesar (28,3%). Sedangkan prevalens perokok tinggi pada kelompok umur 25 – 64 tahun dengan rentan 37-38,2%, sedangkan penduduk kelompok umur 15-24 tahun yang merokok tiap hari sudah mencapai 18,6%. Prevalens perokok 16 kali lebih tinggi pada laki-laki (65,9%) dibandingkan perempuan (4,2%). Perokok yang berisiko menderita PPOK berkisar 15-20%.<sup>2</sup> Berdasarkan hasil riset kesehatan dasar (RISKESDAS) tahun 2013 menunjukkan bahwa prevalens PPOK di Indonesia sebanyak 3,7% dan menduduki peringkat ke-6 dari 10 penyebab kematian di Indonesia. PPOK paling banyak ditemukan pada perokok aktif dan insidens PPOK meningkat pada umur lebih dari 45 tahun.<sup>3</sup>

Kejadian PPOK sering bersamaan dengan penyakit lain sebagai komorbid yang mempengaruhi prognosis penyakit. Beberapa komorbid tersebut muncul secara independen atau tidak berhubungan dengan PPOK, sementara beberapa komorbid lain dapat berhubungan, baik dalam hal faktor risiko, maupun berpengaruh dalam meningkatkan risiko satu sama lain. Inflamasi sistemik yang terjadi pada PPOK merupakan mekanisme yang menghubungkan PPOK dengan komorbid tersebut. Risiko terjadinya penyakit komorbid semakin meningkat karena sequale PPOK, seperti keterbatasan aktifitas. Komorbid ini dapat terjadi pada berbagai derajat PPOK dan seringkali menyebabkan sulitnya diagnosis banding. Terlepas dari berhubungan atau tidaknya PPOK dengan kondisi komorbid lain, penatalaksanaan pasien PPOK harus meliputi komorbidnya.<sup>2</sup>

Di antara kondisi komorbiditas yang terlihat pada orang dengan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), penyakit kardiovaskular (PKV) umumnya dianggap sebagai yang paling utama, seperti, gagal jantung, penyakit jantung iskemik, atrial fibrilasi dan hipertensi.<sup>2,4</sup> Penyakit Kardiovaskular tidak hanya peringkat tertinggi di antara komorbiditas yang paling umum pada PPOK, tetapi juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian. Pasien PPOK secara tipikal sama kemungkinan meninggal karena sebab kardiovaskular seperti halnya dari respirasi. Temuan penelitian terakumulasi selama dekade terakhir atau lebih, telah menambah pemahaman kita secara signifikan hubungan

antara PPOK dan PKV. Sementara merokok tetap menjadi faktor risiko yang utama bagi kedua penyakit, hal tersebut menjadi lebih luas diterima bahwa anggapan terhadap merokok bukan satu-satunya alasan untuk hubungan yang diamati antara PPOK dan PKV. Meningkatnya kesadaran akan peran faktor-faktor risiko lain untuk PPOK, khususnya yang mempengaruhi riwayat dasarnya, telah mengarah pada kesadaran bahwa PPOK dan PKV memiliki hubungan yang lebih dekat secara mekanis daripada yang diperkirakan sebelumnya.<sup>4</sup>

Gagal jantung adalah komorbiditas yang sering pada orang dengan PPOK, dengan perkiraan prevalens global komorbiditas gagal jantung pada pasien dengan PPOK di lebih dari 14,8 juta, namun, gagal jantung tetap kurang dikenali pada populasi PPOK. Diagnosis gagal jantung dengan adanya PPOK sulit karena faktor risiko dan gejala bersama. Diagnosis dan manajemen gagal jantung secara signifikan tertunda pada pasien dengan PPOK dibandingkan dengan pasien tanpa PPOK.<sup>5</sup>

Penggunaan obat kardiovaskular yang kurang, terutama *beta-blocker* (BB), pada pasien dengan PPOK dengan indikasi kardiovaskular. Suatu Studi menyelidiki efek obat kardiovaskular pada pasien dengan PPOK sehubungan dengan kelangsungan hidup, dengan hasil yang beragam, namun, penelitian yang meneliti efek pada risiko eksaserbasi PPOK lebih jarang. Satu studi observasional menemukan bahwa penggunaan *angiotensin receptor blocker*

(ARB) dikaitkan dengan kejadian eksaserbasi yang lebih sedikit daripada penggunaan *ACE inhibitor* (ACEi).<sup>6</sup>

Sebuah tinjauan sistematis penggunaan BB pada risiko eksaserbasi menyimpulkan bahwa sebagian besar bukti mendukung tidak ada perubahan atau pengurangan risiko eksaserbasi pada pengguna BB dibandingkan dengan non-pengguna pada pasien dengan PPOK dengan, atau berisiko, penyakit kardiovaskular. Efek jangka panjang dari obat gagal jantung pada risiko eksaserbasi pada pasien dengan PPOK dengan gagal jantung belum dinilai.<sup>7</sup>

Komorbiditas, salah satunya adalah penyakit gagal jantung akan meningkatkan angka kejadian rawat inap, lama rawat dan eksaserbasi pada pasien PPOK.<sup>17</sup> Tatalaksana termasuk mengidentifikasi dan terapi komorbiditas, untuk itu diperlukan skrining komorbiditas seperti gagal Jantung pada pasien PPOK.<sup>2</sup> Data terkait prevalens penyakit gagal jantung dan PPOK saat ini belum banyak tersedia. Demikian pula dengan data eksaserbasi PPOK yang disertai komorbid gagal jantung. Oleh karena itu kami tertarik melakukan penelitian sistematik review dan meta-analisis prevalens dan eksaserbasi PPOK dengan komorbid gagal jantung.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang maka rumusan masalah yang diajukan adalah bagaimana prevalens PPOK ekserbasi dengan komorbid gagal jantung berdasarkan pendekatan tinjauan sistematik dan meta-analisis.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui gambaran prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid gagal jantung berdasarkan pendekatan tinjauan sistematik dan meta-analisis

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

Mengetahui prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid gagal jantung berdasarkan subgroup WHO *region*, desain studi dan periode studi serta karakteristik umur, jenis kelamin, terapi ACEi/ARB, terapi statin dan komorbid penyakit kardiovaskular selain gagal jantung.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Akademik**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid gagal jantung sehingga

dapat digunakan sebagai acuan untuk tinjauan sistematik dan meta-analisis selanjutnya.

#### **1.4.2. Manfaat Bagi Institusi**

Dengan mengetahui prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid gagal jantung, diharapkan dapat menjadi referensi untuk edukasi dan tatalaksana PPOK terutama dengan komorbid gagal jantung yang lebih baik.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK)**

##### **2.1.1. Definisi**

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit paru yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan hambatan aliran udara yang persisten dan umumnya bersifat progresif, berhubungan dengan respon inflamasi kronik yang berlebihan pada saluran napas dan parenkim paru akibat gas atau partikel berbahaya. 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.<sup>1</sup>

##### **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 resiko timbulnya PPOK adalah asap rokok, polusi udara, infeksi saluran napas berulang, sosial ekonomi, tumbuh kembang paru, genetik dan jenis kelamin.<sup>1</sup>

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 resiko 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.<sup>1</sup>

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.<sup>1</sup>

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 resiko PPOK.<sup>1</sup>

d. Sosial Ekonomi

Status sosial ekonomi sebagai faktor risiko terjadinya PPOK belum dapat dijelaskan secara pasti.<sup>1</sup> 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 VEP<sub>1</sub> 400 ml pada kelas sosial ekonomi tinggi dibandingkan kelas sosial ekonomi dibawahnya.<sup>8</sup>

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.<sup>1,8,9</sup> Pertumbuhan paru berhubungan dengan proses selama kehamilan, kelahiran dan janin waktu kecil. Penelitian meta-analisis menyatakan bahwa berat lahir mempengaruhi nilai VEP<sub>1</sub> pada masa anak.<sup>9</sup>

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 utara dan Amerika Utara.<sup>10</sup>

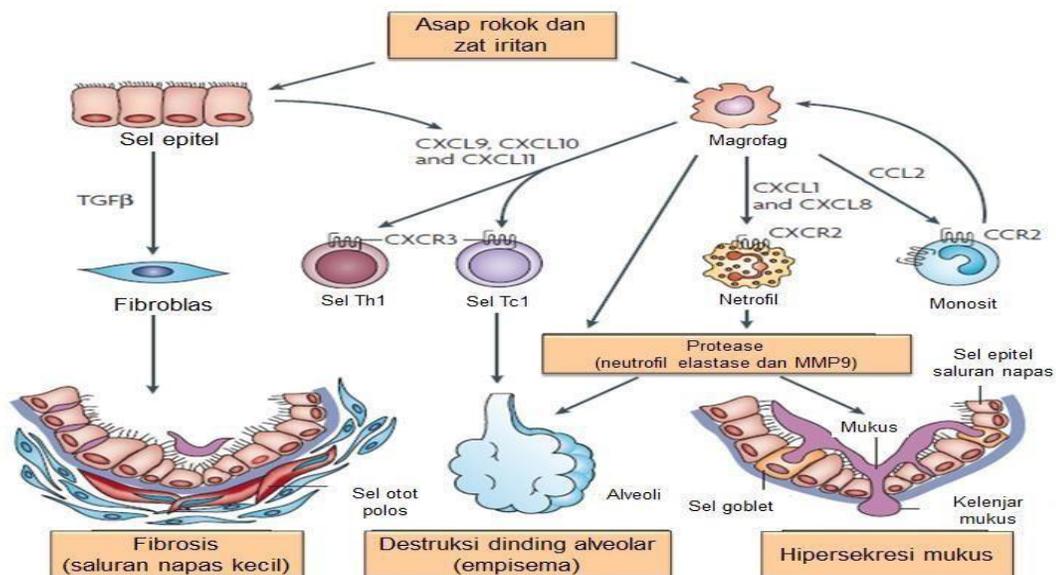
### 2.1.3. Patologi, Patogenesis dan Patofisiologi PPOK

Perubahan patologis karakteristik pada PPOK ditemukan di saluran napas, parenkim paru dan vaskular paru.<sup>1</sup> 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. 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.<sup>11</sup>

Stress oksidatif mempunyai peran penting pada PPOK. Oksidan yang dilepaskan asap rokok dan partikulat lainnya yang dilepaskan dari sel inflamasi (makrofag dan neutrofil) diaktifkan.<sup>1</sup> Stress oksidatif yang dapat menyebabkan gangguan fungsi sel atau bahkan kematian sel serta dapat menginduksi kerusakan matriks.<sup>12,13,14</sup> 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 neutrofil atau juga karena faktor genetik yaitu defisiensi  $\alpha$ 1-antitripsin.<sup>12,13</sup>

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 neutrofil dan limfosit T), kemokin mediator (leukotriene B4 yang menarik neutrofil dan limfosit T), kemokin (interleukin -8 yang menarik neutrofil dan monosit, menguatkan proses inflamasi dan berkontribusi terhadap efek sistemik (sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor- $\alpha$* , IL-1 $\beta$  dan IL-6) dan faktor pertumbuhan yang mendorong perubahan structural (TGF- $\beta$  yang menyebabkan fibrosis pada saluran napas perifer).<sup>1</sup>



Gambar.1. Inflamasi dan imunitas seluler PPOK

Dikutip dari (15)

Penurunan  $VEP_1$  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.

Hipersekresi mukus menghasilkan batuk produktif kronik. Hal ini adalah karakteristik bronkitis kronik 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 sebagai respon iritasi kronik terhadap partikel dan gas berbahaya.<sup>11</sup>

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

#### 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 resiko penyakit. Tujuan utama penilaian PPOK adalah menentukan hambatan aliran udara, dampak penyakit terhadap status kesehatan pasien, risiko eksaserbasi, dan rawat inap atau kematian yang berguna untuk penentuan terapi. Spirometri digunakan untuk menilai hambatan aliran udara/obstruksi persisten.<sup>2</sup>

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.<sup>15</sup> Hambatan aliran udara ditentukan oleh nilai  $VEP_1/KVP$  (%).<sup>1</sup> Menurut GOLD 2021 adanya obstruksi apabila didapatkan nilai  $VEP_1/KVP < 70\%$ .<sup>2</sup> Penelitian Pneumobile Indonesia menyatakan obstruksi bila didapatkan nilai  $VEP_1/KVP < 70\%$ .<sup>1</sup> 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 pucak 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)<sup>1</sup>

Tabel.1. Klasifikasi Keparahan Hambatan Aliran Udara pada PPOK

Derajat GOLD	Tingkat Keparahan	Nilai $VEP_1$ /KVP
GOLD 1	Ringan	$VEP_1 \geq 80\%$ prediksi
GOLD 2	Sedang	$50\% \leq VEP_1 < 80\%$ prediksi
GOLD 3	Berat	$30\% \leq VEP_1 < 50\%$ prediksi
GOLD 4	Sangat berat	$VEP_1 < 30\%$ prediksi

Dikutip dari (2)

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. Skor 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.

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. Penyakit Paru Obstruktif Kronik saat ini memiliki gejala yang beragam tidak hanya sesak saja, oleh karena itu direkomendasikan kuesioner yang lebih komprehensif dengan menggunakan *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test* (CAT) yang terdapat pada Tabel.2 dan Tabel.3.<sup>1,2</sup>

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. PPOK eksaserbasi adalah memburuknya gejala pernapasan akut yang membutuhkan terapi tambahan. Eksaserbasi diklasifikasikan sebagai eksaserbasi ringan, sedang dan berat. Eksaserbasi berat berhubungan dengan gagal napas akut.<sup>13</sup> Pasien PPOK dikelompokkan berdasarkan penilaian gejala, klasifikasi spirometri dan faktor risiko (riwayat frekuensi eksaserbasi) dengan alat penilaian derajat PPOK atau *ABCD Assessment Tool* yang telah disempurnakan pada Gambar.1.

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

<b>COPD ASSESMENT TEST</b>		
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.		
Contoh:	<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 sangat gembira		Skor
Saya tidak pernah batuk	<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 selalu batuk
Saya tidak mengeluarkan dahak sama sekali	<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 mengeluarkan atau dada saya penuh dengan dahak
Saya tidak merasa ada rasa berat (tertekan) di dada	<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 merasa dada saya terasa berat (tertekan) sekali
Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya tidak sesak	<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	Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya sangat sesak
Aktivitas saya sehari-hari di rumah tidak terbatas	<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	Aktivitas saya sehari-hari di rumah sangat terbatas
Saya tidak khawatir keluar rumah meskipun saya menderita penyakit paru	<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 khawatir keluar rumah karena kondisi paru saya
Saya dapat tidur dengan nyenyak	<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 tidak dapat tidur nyenyak karena kondisi paru saya
Saya sangat bertenaga	<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 tidak punya tenaga sama sekali
<b>TOTAL SKOR</b>		<input 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)

Penjelasan pengelompokan pasien PPOK sebagai berikut:<sup>1</sup>

- 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 ≥ 10 atau mMRC ≥ 2.

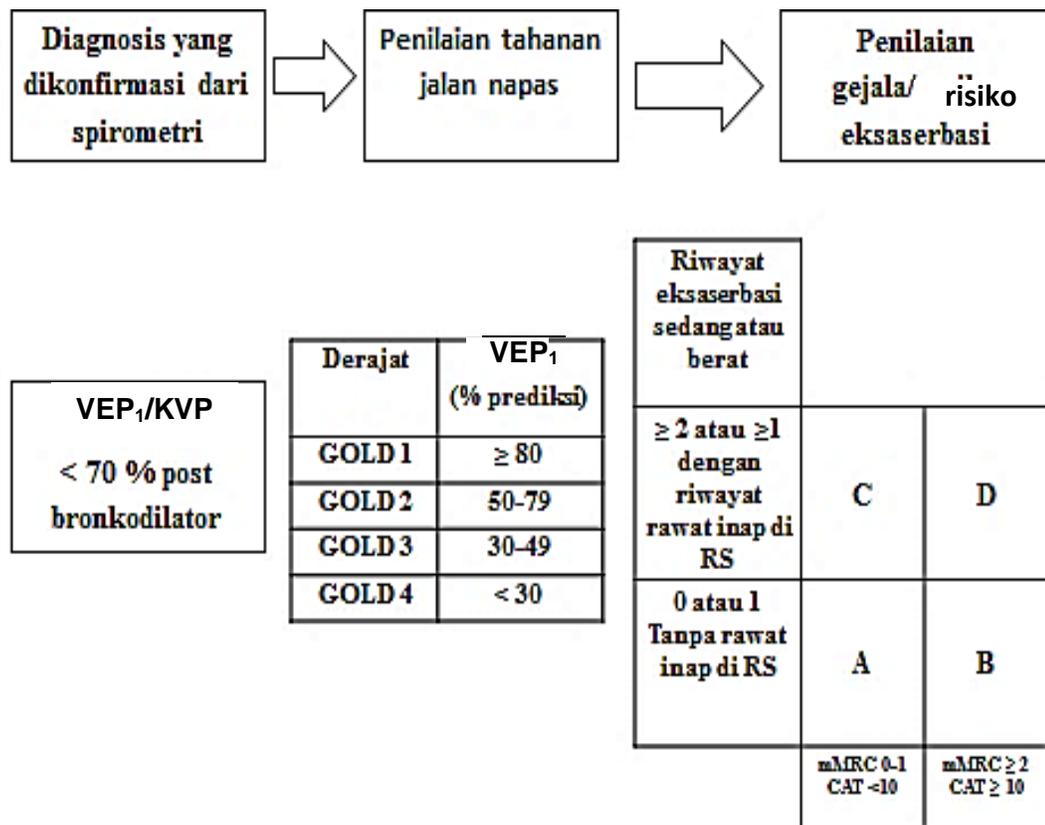
- c. Kelompok C: pasien dengan risiko tinggi, gejala kurang dan riwayat eksaserbasi  $\geq 2$  kali per tahun, atau riwayat ekserbasi  $\geq 1$  kali per tahun dengan rawat inap karena eksaserbasi dan nilai CAT  $< 10$  atau mMRC 0-1.
- d. Kelompok D: pasien dengan resiko tinggi, gejala bertambah, riwayat eksaserbasi 2 kali per tahun, atau riwayat ekserbasi  $\geq 1$  kali per tahun dengan rawat inap karena eksaserbasi dan nilai CAT  $\geq 10$  atau mMRC  $\geq 2$

#### **2.1.5. Penatalaksanaan PPOK**

Tatalaksana PPOK secara umum adalah secara umum meliputi edukasi, berhenti merokok, obat-obatan, rehabilitasi medik, terapi oksigen, ventilasi mekanik 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.<sup>1,2</sup>

Berhenti merokok adalah satu-satunya intervensi yang paling efektif dalam mengurangi risiko berkembangnya PPOK dan memperlambat

progresivitas penyakit.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup>



Gambar.2 Langkah penggunaan alat penilaian derajat PPOK

Dikutip dari (2)

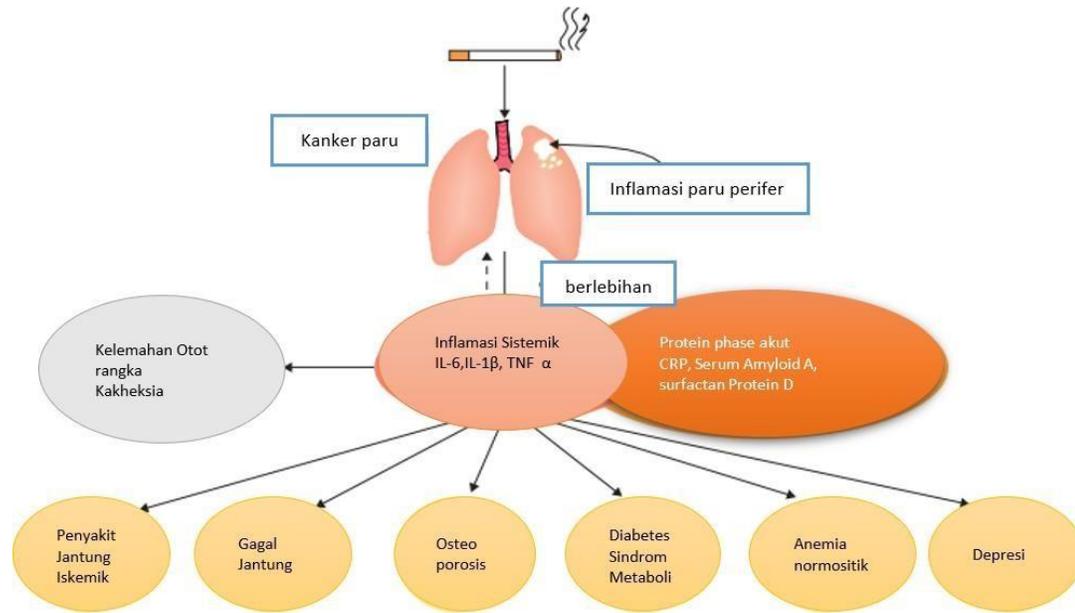
Rehabilitasi paru pada pasien PPOK dapat memperbaiki keluhan sesak napas, status kesehatan, dan toleransi latihan. Rehabilitasi paru juga mengurangi frekuensi rawat inap pasien yang memiliki riwayat rawat inap

kurang dari 4 minggu.<sup>2,14,17,18</sup> PPOK 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.<sup>2</sup>

Ventilasi mekanik diberikan pada PPOK yang mengalami gagal napas akut pada saat eksaserbasi.<sup>1</sup> 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.<sup>1,2,18</sup>

### **2.1.6 Respons Peradangan sistemik pada PPOK**

Respon peradangan sistemik ditandai dengan adanya mobilisasi dan aktivasi sel inflamasi dalam sirkulasi, produksi protein fase akut dan peningkatan mediator radang.<sup>19,20,21</sup> Stress oksidatif dari radikal bebas memicu disfungsi endotel dengan mengurangi vasodilatasi, pertumbuhan sel endotel dan meningkatkan pembentukan serta robekan plak pada dinding pembuluh darah.<sup>22,23,24</sup> Efek peradangan sistemik pada PPOK dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Efek sistemik dan komorbiditas penyakit paru obstruktif kronik (PPOK)

Dikutip dari (25)

### 2.1.7. PPOK dan PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah gangguan pernapasan kompleks yang ditandai oleh keterbatasan aliran udara kronik dan peningkatan respons inflamasi paru. PPOK dikaitkan dengan banyak komorbiditas dan dapat menjadi salah satu dari beberapa penyakit akut atau kronik pada kondisi medis yang ada pada seseorang.<sup>5</sup> Sistem paru dan kardiovaskular sangat erat Terkait.<sup>26</sup> Secara khusus, penyakit kardiovaskular (PKV) dan PPOK memiliki faktor risiko yang sama, seperti: penuaan, riwayat merokok (atau paparan lainnya) dan gaya hidup yang tidak banyak bergerak.<sup>27,28</sup>

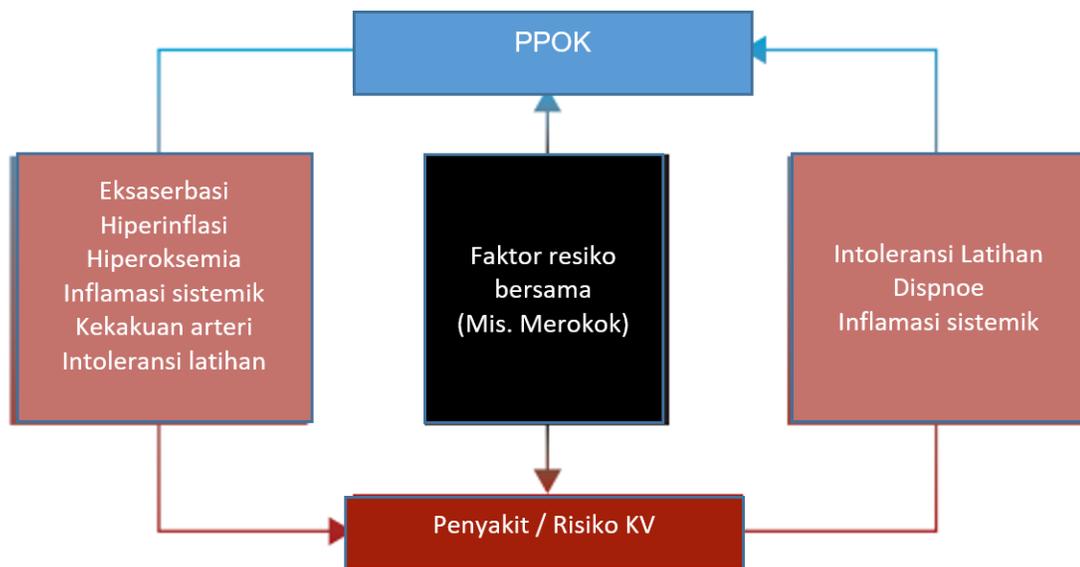
Pasien dengan komorbid PPOK dan PKV mengalami tingkat morbiditas yang tinggi, termasuk kualitas hidup yang lebih buruk, dispnea dan toleransi latihan, dan risiko rawat inap yang lebih tinggi pada PPOK dan PKV. Selain itu, adanya PKV atau kondisi kardiovaskular (KV) (seperti gagal jantung), penyakit jantung iskemik (IHD), diabetes atau atrial fibrilasi (AF)) meningkatkan risiko seringnya eksaserbasi dan mortalitas. Eksaserbasi PPOK dan penurunan fungsi paru dikaitkan dengan peningkatan risiko KV dan mortalitas.<sup>28,29</sup> Untuk meminimalkan risiko hasil yang buruk, oleh karena itu penting untuk memastikan bahwa pasien dengan komorbiditas PPOK dan PKV dikelola secara efektif.<sup>5</sup>

#### **2.1.8. Hubungan patofisiologis antara PPOK dan PKV**

Mekanisme yang mendasari hubungan antara PPOK dan PKV tidak dipahami dengan baik tetapi beberapa proses dianggap penting dan dapat berinteraksi satu sama lain. Ini termasuk hiperinflasi paru, hipoksemia, hipertensi paru (PH), peradangan sistemik dan stres oksidatif, eksaserbasi, faktor risiko dan genetika (gambar 4), serta fenotipe PPOK.<sup>5, 27</sup>

Hiperinflasi, ditandai dengan gas residual yang meningkat secara abnormal di paru setelah pernapasan spontan, merupakan pendorong utama beban dan kematian PPOK. Ini adalah mekanisme patofisiologis kardinal yang mempengaruhi mekanisme pernapasan dan dapat bersifat statis (dihasilkan

dari penghancuran parenkim paru dan hilangnya elastisitas paru berikutnya) atau dinamis (terjadi ketika seorang pasien menarik napas sebelum menghembuskan napas sepenuhnya, memerangkap udara dengan setiap napas tambahan).<sup>31,32</sup>



Gambar 4 :Potensi interaksi antara penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), risiko kardiovaskular (KV) dan penyakit kardiovaskular (PKV)

Dikutip dari (30)

Hiperinflasi secara signifikan mengurangi efisiensi otot-otot pernapasan dan semakin diketahui sebagai penyebab utama dispnea (sesak napas).<sup>31</sup> Fungsi paru yang tidak normal, termasuk hiperinflasi, juga dianggap mengganggu fungsi jantung melalui berbagai cara. Khususnya, keterbatasan aliran udara yang disebabkan oleh hiperinflasi paru dapat menyebabkan peningkatan tekanan dalam sistem kardiopulmoner, disfungsi ventrikel kanan, gangguan pengisian ventrikel kiri dan penurunan curah jantung (QT).<sup>33</sup>

Emfisema dikaitkan dengan hiperinflasi statis dan hiperinflasi ini dapat menjadi faktor risiko utama untuk PKV pada pasien dengan PPOK yang dominan emfisema. Pembatasan aliran udara progresif dan emfisema pada PPOK menyebabkan ketidakseimbangan ventilasi / perfusi yang merupakan kontributor utama untuk pengembangan hipoksemia, yang dapat diperburuk dengan latihan dan gangguan pernapasan saat tidur.<sup>34</sup>

Hipoksemia pada pasien dengan PPOK dapat menyebabkan vasokonstriksi paru dan remodeling vaskular, mengakibatkan disfungsi diastolik ventrikel kanan. Hipertensi Pulmonal pada pasien dengan PPOK yang berat dapat menyebabkan gagal jantung kanan, yang pada gilirannya terkait dengan gagal jantung kiri. Selain itu, repolarisasi jantung yang berubah pada pasien dengan PPOK mungkin berhubungan dengan hipoksemia dan dapat meningkatkan risiko aritmia ventrikel dan kematian jantung mendadak.<sup>35</sup>

Hipoksia kronik atau intermiten juga dapat meningkatkan peradangan sistemik, yang diketahui berperan dalam patogenesis PKV dan telah dikaitkan dengan pengembangan kekakuan arteri yang memiliki nilai prediktif yang kuat untuk kejadian KV. Penanda peradangan paru (seperti protein surfaktan D) dan peradangan sistemik (seperti protein C-reaktif (CRP)) meningkat pada pasien dengan PPOK yang stabil, sementara pasien dengan PPOK dan PKV memiliki konsentrasi penanda inflamasi darah yang lebih tinggi, seperti fibrinogen, interleukin (IL)-6 dan IL-8, dibandingkan yang tanpa PKV. Selain itu, skor

kalsifikasi arteri koroner (penanda aterosklerosis koroner) berkorelasi dengan penanda peradangan sistemik dan paru, seperti IL-6, IL-8, protein surfaktan D dan jumlah neutrofil darah tepi pada pasien dengan PPOK. Temuan ini menunjukkan bahwa PPOK adalah keadaan inflamasi sistemik atau proses peradangan meluas dari paru ke dalam sirkulasi sistemik, berkontribusi terhadap pengembangan PKV.<sup>36</sup>

Terjadinya eksaserbasi PPOK telah terbukti meningkatkan risiko kejadian KV selanjutnya pada pasien dengan faktor risiko PKV atau KV. Ini mungkin terkait dengan peradangan paru yang meningkat selama eksaserbasi PPOK. Selain itu, infeksi saluran pernapasan bawah, penyebab umum eksaserbasi PPOK, dikaitkan dengan peningkatan penanda inflamasi seperti fibrinogen dan IL-6 yang terkait dengan trombosis dan kejadian KV. Tingginya tingkat peradangan dan stres oksidatif yang terjadi selama dan setelah eksaserbasi dapat mengurangi sirkulasi sel CD34+ (yang terlibat dalam perbaikan vaskular) dan meningkatkan aktivasi trombosit dan kekakuan arteri. Peningkatan tiba-tiba resistensi jalan napas yang terjadi selama eksaserbasi semakin membatasi aliran ekspirasi dan pengosongan paru. Akibatnya, pasien yang mengalami eksaserbasi cenderung mengadopsi pola pernapasan yang cepat dan dangkal yang menghasilkan lingkaran setan dalam mengurangi waktu pengosongan paru dan meningkatkan hiperinflasi dinamis.<sup>37</sup>

Sumber risiko PKV dapat dikaitkan dengan dominasi bronkitis kronik atau emfisema dalam profil penyakit PPOK. Adanya emfisema dapat mencerminkan percepatan penuaan paru yang juga dapat mengakibatkan gagal jantung akibat penurunan regulasi molekul anti penuaan seperti sirtuins, sedangkan adanya bronkitis kronik dapat mencerminkan subtipe inflamasi yang berbeda dari PPOK yang memerlukan intervensi anti-inflamasi spesifik. Latar belakang genetik bronkitis kronik dan emfisema juga berbeda yang dapat mempengaruhi proses yang mendasari hubungan antara PPOK dan PKV.<sup>38</sup>

Efek fisiologis PKV, misalnya dispnea yang berhubungan dengan gagal jantung (HF) karena edema paru dan berkurangnya kapasitas latihan (karena QT berkurang dan gangguan transportasi oksigen perfusi dan difusi) dapat menambah efek PPOK yang disebabkan oleh mekanisme "paru" (dispnea karena hiperinflasi dan mengakibatkan penghindaran dan dekondisi latihan). Pada HF, kardiomegali mungkin terlibat dalam menyebabkan pola paru restriktif dan mengurangi volume alveolar dengan difusi gas alveolar semakin memburuk karena berkurangnya jaringan paru yang berperan dalam pertukaran gas.<sup>39</sup>

Respon ventilasi untuk berolahraga lebih besar daripada normal untuk laju metabolisme tertentu, karena peningkatan ruang rugi fisiologis terhadap rasio volume tidal (didorong oleh ketidakseimbangan ventilasi / perfusi yang tinggi, peningkatan produksi karbondioksida relatif terhadap penyerapan oksigen dari buffer laktat dan penurunan dalam tekanan parsial

karbondioksida). Konsekuensi klinis diilustrasikan dalam sebuah studi dimana pasien dengan PPOK dan IHD memiliki status kesehatan, dispnea dan kapasitas latihan yang secara signifikan lebih buruk daripada mereka yang tidak IHD; selain itu, meskipun eksaserbasi tidak lebih sering, waktu pemulihan lebih lama pada mereka dengan IHD.<sup>40</sup>

Penyakit Kardiovaskular juga merupakan penyebab utama rawat inap dan mortalitas pada pasien dengan PPOK. Meskipun peran kausal atau konsekuensial dari peradangan sistemik terkait masih belum jelas pada PPOK, seperti yang dijelaskan sebelumnya, ada sejumlah mekanisme dimana peradangan sistemik yang berhubungan dengan PPOK dapat berkontribusi terhadap PKV dan peradangan sistemik tingkat rendah pada pasien dengan obstruksi aliran udara telah dikaitkan dengan peningkatan risiko cedera jantung. Peradangan sistemik juga merupakan gambaran PKV, kemungkinan memainkan peran dalam perkembangannya.<sup>41</sup>

Sementara efek peradangan sistemik terkait PKV pada PPOK tidak diketahui, sebuah penelitian pada pasien PPOK dengan dan tanpa hepatitis C menemukan penurunan fungsi paru yang lebih tajam dengan hepatitis C versus kontrol, menunjukkan efek pada paru karena peradangan sistemik. Selain itu, faktor risiko peradangan sistemik dan vaskular, seperti obesitas visceral, diabetes dan tidak aktif juga dikaitkan dengan penurunan fungsi paru, hiperaktifitas jalan napas dan akhirnya PPOK, mendukung gagasan bahwa peradangan sistemik yang terkait dengan PKV dapat mempengaruhi PPOK.

Banyak mekanisme patofisiologis yang mendasari PPOK dapat meningkatkan risiko PKV dan sebaliknya; Namun, diperlukan lebih banyak studi untuk memberikan bukti bahwa mekanisme yang ditemukan relevan dengan manifestasi klinis penyakit ini ketika terjadi bersama.<sup>42</sup>

## **2.2. Gagal Jantung**

### **2.2.1. Definisi**

Gagal jantung bukanlah diagnosis patologis tunggal, tetapi suatu sindrom klinis yang terdiri dari gejala utama (misalnya sesak napas, pembengkakan pergelangan kaki, dan kelelahan) yang mungkin disertai dengan tanda-tanda (misalnya peningkatan tekanan vena jugularis, ronki paru, dan edema perifer). Hal ini disebabkan oleh kelainan struktural dan/atau fungsional jantung yang mengakibatkan peningkatan tekanan intrakardial dan/atau curah jantung yang tidak adekuat saat istirahat dan/atau selama latihan. Identifikasi etiologi disfungsi jantung yang mendasari adalah wajib dalam diagnosis gagal jantung karena patologi spesifik dapat menentukan pengobatan selanjutnya. Paling sering, gagal jantung disebabkan oleh disfungsi miokard: baik sistolik, diastolik, atau keduanya. Namun, patologi katup, perikardium, dan endokardium, serta kelainan irama dan konduksi jantung juga dapat menyebabkan atau berkontribusi pada gagal jantung.<sup>43</sup>

### 2.2.2. Terminologi

Gagal Jantung telah dibagi menjadi fenotipe yang berbeda berdasarkan pengukuran *Left Ventricular ejection Fraction* (LVEF). Alasan di balik ini berkaitan dengan uji coba pengobatan awal pada gagal jantung yang menunjukkan hasil yang meningkat secara substansial pada pasien dengan LVEF  $\leq 40\%$ . Namun, gagal jantung mencakup seluruh rentang LVEF (variabel terdistribusi normal), dan pengukuran dengan ekokardiografi berada pada variabilitas yang substansial. Klasifikasi gagal jantung sebagai berikut:

- Penurunan LVEF didefinisikan sebagai  $\leq 40\%$ , yaitu mereka yang mengalami penurunan signifikan dalam fungsi sistolik LV yang disebut sebagai *Heart Failure with reduced ejection fraction* (HFrEF).
- Pasien dengan LVEF antara 41% dan 49% mengalami sedikit penurunan fungsi sistolik LV, yaitu *Heart Failure with mildly reduced ejection fraction* (HFmrEF). Analisis retrospektif dari RCT pada HFrEF atau HF dengan *preserved ejection fraction* (HFpEF) yang telah memasukkan pasien dengan fraksi ejeksi dalam kisaran 40-50% menunjukkan bahwa mereka mungkin mendapat manfaat dari terapi serupa dengan mereka yang memiliki LVEF  $\leq 40\%$ . Hal ini mendukung penggantian nama HFmrEF dari *heart failure with mid-range ejection fraction* menjadi *heart failure with mildly reduced ejection fraction*.

- Mereka yang memiliki gejala dan tanda gagal jantung, dengan bukti kelainan struktural dan/atau fungsional jantung dan/atau peningkatan peptida natriuretik (NP), dan dengan LVEF  $\geq 50\%$ , memiliki HFpEF.

Pasien dengan penyakit yang bukan kardiovaskular, misalnya anemia, penyakit paru, ginjal, tiroid, atau hati mungkin memiliki gejala dan tanda yang sangat mirip dengan gagal jantung, tetapi jika tidak ada disfungsi jantung, mereka tidak memenuhi kriteria gagal jantung. Namun, patologi ini dapat muncul berdampingan dengan gagal jantung dan memperburuk sindrom gagal jantung.<sup>43</sup>

### 2.2.3. Disfungsi ventrikel kanan

Gagal jantung juga dapat disebabkan oleh disfungsi ventrikel kanan (RV). Mekanisme dan fungsi RV berubah dalam pengaturan baik kelebihan tekanan atau volume. Meskipun etiologi utama kegagalan RV kronik adalah hipertensi pulmonal yang diinduksi disfungsi LV, ada sejumlah penyebab lain disfungsi RV [misalnya *Myocardial Infarction* (MI), *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy* (ARVC), atau penyakit katup]. Diagnosis ditentukan oleh penilaian kuantitatif fungsi RV secara menyeluruh, paling sering dengan ekokardiografi, menggunakan setidaknya satu dari pengukuran berikut: *Fractional area change* (FAC), *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE); dan *doppler tissue imaging-derived systolic S' velocity* dari anulus tricuspid.<sup>44</sup>

#### 2.2.4. Insiden dan Prevalens

Di negara maju, insiden gagal jantung yang disesuaikan dengan usia mungkin menurun, mencerminkan manajemen PKV yang lebih baik, tetapi karena penuaan, insiden keseluruhan meningkat. Saat ini, insiden HF di Eropa adalah sekitar 3/1000 orang/tahun (semua kelompok umur) atau sekitar 5/1000 orang/tahun pada orang dewasa. Prevalens gagal jantung 1-2% pada orang dewasa. Karena studi biasanya hanya mencakup yang dikenali/didiagnosis kasus HF, prevalens sebenarnya cenderung lebih tinggi. Prevalens meningkat seiring bertambahnya usia: dari sekitar 1% untuk mereka yang berusia <55 tahun hingga >10% pada mereka yang berusia 70 tahun atau lebih.<sup>45</sup>

Salah satu yang pertama menyelidiki disfungsi sistolik RV pada HFpEF adalah Puwanant et al. menunjukkan prevalens RVD sebesar 33%, 40%, dan 50%, yang dikategorikan oleh penurunan masing-masing FAC, TAPSE dan kecepatan sistolik annular trikuspid (RV S') pada RV. Melaporkan data prevalens yang tepat pada RVD merupakan tantangan, karena beratnya HFpEF di berbagai penelitian telah bervariasi, serta metode ekokardiografi, kriteria, dan nilai batas yang digunakan untuk penilaian RVD. Nilai off pada RVD kurang seimbang atau juga berubah dari waktu ke waktu. Aschauer et al. menggunakan pencitraan resonansi magnetik jantung (CMR), dan RVD terdapat pada 19% pasien.<sup>46</sup>

Penting untuk diingat bahwa prevalens RVD juga dapat dipengaruhi oleh kriteria inklusi yang diterapkan untuk mendefinisikan HFpEF. Tanda-tanda klasik gagal jantung kiri dan kanan tidak saling eksklusif. Misalnya, kriteria Framingham yang sering digunakan untuk diagnosis HFpEF termasuk tanda-tanda yang konsisten dengan dekompensasi sisi kanan, seperti hepatomegali dan edema perifer. Lebih lanjut, masuknya pasien dengan penyakit pembuluh darah paru (PVD) yang disebabkan oleh mekanisme selain gagal jantung kiri (misalnya PPOK dan PAH) dapat mengakibatkan representasi berlebihan dari RVD yang tidak terkait dengan gagal jantung sisi kiri. Penerapan kriteria eksklusi yang berbeda antara studi individu juga dapat mempengaruhi tingkat prevalens RVD. Misalnya, disfungsi ginjal sangat terkait dengan hipertensi pulmonal (PH) dan RVD.<sup>46</sup>

Prevalens RVD mungkin relatif lebih tinggi dalam studi berbasis komunitas dibandingkan dengan uji klinis, karena disfungsi ginjal (berat) sering menjadi kriteria eksklusi. Tanda-tanda sugestif RVD digunakan untuk mendiagnosis gagal jantung dalam studi komunitas, mungkin ada identifikasi pasien HFpEF dengan RVD yang relatif lebih tinggi dibandingkan dengan pasien HFpEF tanpa RVD dalam studi ini dibandingkan dengan uji klinis, di mana kriteria HFpEF lebih sering digunakan.<sup>46</sup>

Menentukan prevalens RVD sulit mengingat sejumlah kecil pasien di antara studi individu. Dalam suatu meta-analisis, prevalens RVD adalah 18%,

28%, dan 21% masing-masing menggunakan RV FAC, TAPSE dan RV S'. Data menunjukkan bahwa RVD terdapat pada setidaknya seperlima dan berpotensi hingga 30-50% pasien dengan HFpEF.<sup>46</sup>

Sebagian besar kematian kardiovaskular pada HFpEF dapat dikaitkan dengan kegagalan sirkulasi stadium akhir. Saat ini semakin terbukti bahwa RVD juga merupakan prediktor utama perjalanan klinis HFpEF. Melenovsky et al. melaporkan peningkatan risiko 2,2 kali lipat untuk semua yang menyebabkan kematian per 7% penurunan FAC setelah penyesuaian tekanan paru. Dalam studi oleh Aschauer et al. rasio hazard untuk hasil adalah 4,9 untuk pasien dengan fraksi ejeksi RV <45% pada CMR. Data yang dikumpulkan dari studi individu menunjukkan bahwa risiko kematian meningkat dengan 26% per 5 mm penurunan TAPSE dan dengan 16% per 5% penurunan FAC. Dalam studi prospektif, 55% pasien dengan HFpEF meninggal dengan tanda-tanda klinis gagal jantung kanan.<sup>47</sup>

### **2.2.5. Diagnosis**

Perbedaan antara disfungsi jantung kanan dan gagal jantung kanan dapat disamakan dengan perbedaan antara disfungsi sistolik LV dan gagal jantung kiri, di mana yang pertama ditentukan oleh nilai parameter fungsional yang abnormal, sedangkan yang terakhir didefinisikan oleh dekompensasi hemodinamik dengan tanda dan gejala klinis yang khas. Disfungsi jantung kanan muncul ketika ukuran fungsi RV berada di luar kisaran normal yang

direkomendasikan. Dengan tidak adanya nilai normal yang jelas, kisaran yang dipublikasikan bervariasi dan bergantung pada kesepakatan untuk mendefinisikan normal dan abnormal. Disfungsi ventrikel kanan mungkin asimtomatik, tetapi mungkin ada bukti remodeling RV adaptif sebagai respons terhadap peningkatan afterload seperti hipertrofi RV, yang tampaknya ada pada 22% pasien dengan HFpEF dan 45% pasien dengan PH HFpEF.<sup>48</sup>

Bukti awal menunjukkan bahwa mungkin ada peningkatan ketergantungan pada pola kontraksi lebih tepat untuk peningkatan afterload untuk mempertahankan fungsi sistolik global (misalnya pengurangan pemendekan longitudinal tetapi peningkatan kontraksi transversal), analog dengan LV. Namun, hasil yang berlawanan diamati dalam studi ekokardiografi sebelumnya, menunjukkan bahwa penurunan fungsi RV transversal lebih merupakan indikator yang dapat diandalkan dari adanya tekanan arteri pulmonalis (PA) yang tinggi, sedangkan penurunan fungsi longitudinal RV dikaitkan dengan gangguan fungsi jantung secara keseluruhan.<sup>46</sup>

Gangguan fungsi transversal RV mungkin merupakan indikator awal adanya tekanan paru yang tinggi, yang menarik dalam skrining PH. Penurunan fungsi longitudinal RV dengan adanya tekanan paru yang tinggi menghasilkan peran penting dalam tindak lanjut pasien dengan PH yang diketahui. Beberapa pengukuran independen yang mencerminkan fungsi sistolik RV lebih disukai digunakan dan diusulkan bahwa disfungsi sistolik RV terdapat di HFpEF jika

setidaknya dua parameter ekokardiografi untuk fungsi sistolik RV di bawah nilai batas yang direkomendasikan. Namun, harus dicatat bahwa sebagian besar data mengenai RVD diperoleh dari pasien dengan HFrEF, bukan HFpEF.<sup>46</sup>

Sementara masih ada data besar yang tersedia tentang nilai batas untuk disfungsi RV, dari sudut pandang klinis, penting juga untuk mengetahui nilai batas dari parameter fungsional individu yang terkait dengan prognosis buruk pada HFpEF. Secara umum, nilai-nilai cut-off ini lebih rendah daripada yang digunakan hanya untuk mendefinisikan disfungsi. Misalnya, Ghio et al. mengidentifikasi TAPSE <14 mm sangat terkait dengan prognosis buruk, baik pada HFrEF dan HFpEF. Namun, data dalam hal ini kurang pada HFpEF dan nilai yang dilaporkan juga sangat bervariasi. Studi prospektif tambahan diperlukan untuk mengidentifikasi nilai batas RVD yang jelas terkait dengan prognosis yang memiliki relevansi klinis pada HFpEF.<sup>46</sup>

Gagal jantung kanan adalah diagnosis klinis dengan tanda dan gejala kongesti sistemik yang dikombinasikan dengan kelainan struktural dan/atau fungsional jantung kanan. Gagal jantung kanan dapat disebabkan oleh RVD itu sendiri atau remodelling RV, termasuk dilatasi annular yang menyebabkan insufisiensi trikuspid dan disfungsi atrium kanan. Perubahan ini pada akhirnya menyebabkan gejala dispnea saat beraktivitas dan penurunan kapasitas latihan dan/atau tanda dekomposisi sisi kanan seperti distensi vena jugularis, hepatomegali, asites, dan edema perifer. Setelah tekanan sisi kanan yang

lama dan/ atau kelebihan volume, jantung kanan tidak mampu menyediakan aliran darah yang memadai melalui sirkulasi paru pada tekanan vena sentral yang normal dan curah jantung menurun, yang pada akhirnya menyebabkan kematian, jika tidak ditangani secara memadai.<sup>46</sup>

Penting untuk diketahui bahwa fase staging RVD dan gagal jantung kanan bervariasi dari waktu ke waktu dan beberapa pasien mungkin tidak mengalami RVD saat istirahat, melainkan selama latihan. Berbeda dengan gagal jantung sisi kiri, saat ini tidak ada staging yang jelas dari gagal jantung kanan, meskipun upaya telah dilakukan untuk mengembangkan sistem staging. Untuk gagal jantung kanan dalam pengaturan HFpEF, diusulkan sistem staging RVD dan gagal jantung kanan. Namun, sistem staging yang diusulkan membutuhkan validasi lebih lanjut dalam pengaturan prospektif.<sup>46</sup>

Pencitraan ekokardiografi memiliki beberapa target dalam populasi gagal jantung, termasuk penilaian struktur dan fungsi miokard, penyakit katup dan hemodinamik. Fungsi ventrikel kanan dapat dinilai menggunakan beberapa metode dan ekokardiografi umumnya merupakan alat lini pertama. TAPSE paling sering digunakan dan memiliki nilai prognostik independen pada HFpEF. Batas bawah yang direkomendasikan saat ini untuk TAPSE adalah <17 mm, meskipun penelitian sebelumnya sering digunakan <16 mm. FAC (dengan batas bawah normal <35%) juga umum digunakan, dan merupakan

prediksi dari semua penyebab kematian dan rawat inap gagal jantung pada HFpEF.<sup>49</sup>

Terdapat bukti yang paling tersedia pada TAPSE dan FAC dalam kaitannya dengan prognosis, kedua ukuran ini sebaiknya dinilai pada semua pasien dengan HFpEF. Indeks ekokardiografik lain yang terkait dengan RVD yang digunakan dalam HFpEF termasuk RV S' dan regangan longitudinal RV yang memiliki kelebihan karena tidak bergantung pada sudut dan memiliki

kemampuan potensial untuk mendeteksi perubahan miokard regional di HFpEF, ketika parameter ekokardiografi konvensional tetap dalam kisaran normal. Selain itu, TAPSE dan RV S' kadang-kadang meningkat tidak sesuai ketika LV hiperdinamik, karena efek *tethering* dari LV sekunder untuk kedua ventrikel yang berbagi serat otot myocardial. Ketegangan ventrikel kanan mungkin lebih sedikit dipengaruhi oleh efek *tethering* dalam konteks ini.

Hubungan antara strain RV dan prognosis telah dijelaskan pada pasien dengan HFpEF, tetapi bukti lebih lanjut dari kohort HFpEF prospektif lainnya, menggunakan pencitraan strain khusus yang berfokus pada RV, diperlukan.<sup>46</sup>

Semua modalitas ekokardiografi berguna dalam penilaian pasien gagal jantung. Secara historis, ekokardiografi M-mode adalah teknik pertama, dan tetap membantu untuk penilaian akurat dari ketebalan dinding dan dimensi ruang. Penggunaan ekokardiografi dua dimensi (2D) telah meningkatkan penilaian volume LV dan penyakit katup. Ekokardiografi tiga dimensi (3D) telah

meningkatkan akurasi pengukuran volume ruang dan fungsi serta evaluasi struktural regurgitasi. Penilaian Doppler hemodinamik pada gagal jantung meliputi evaluasi tekanan arteri pulmonalis, tekanan atrium kanan, pengisian LV dan regurgitasi valvar. Analisis regangan longitudinal dan radial menyediakan aplikasi klinis dalam penilaian disfungsi ventrikel subklinis dan dissinkron.<sup>50</sup>

Penilaian ekokardiografi dua dimensi fraksi ejeksi LV didasarkan pada pengukuran volume end-diastolik dan end-sistolik menggunakan model geometris yang berbeda (metode panjang dan panjang area, metode aturan Simpson dan aturan Simpson yang dimodifikasi). Metode-metode ini telah menunjukkan korelasi yang baik dengan data angiografi untuk penilaian fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF), dengan LVEF normal yang umumnya dianggap  $\geq 55-60\%$ . Nilai di bawah 50% dianggap abnormal, dan pasien dengan LVEF  $\leq 40\%$  dianggap memiliki disfungsi sistolik yang signifikan yang memerlukan inisiasi terapi medis tertentu seperti inhibitor ACE,  $\beta$ -blocker, dan diuretik.<sup>43,44</sup>

Ekokardiografi tiga dimensi muncul sebagai teknik yang valid dalam menilai fungsi, volume dan bentuk LV. Kemampuannya untuk secara spasial mendefinisikan struktur jantung dalam bidang tiga dimensi menyingkirkan asumsi geometris yang diperlukan untuk ekokardiografi 2D. Dengan perbaikan lebih lanjut, ini berpotensi menjadi pelengkap penting untuk penilaian fraksi ejeksi.<sup>50</sup>

Ekokardiografi juga direkomendasikan sebagai modalitas awal untuk mendeteksi hipertensi pulmoner. Pada ekokardiografi didapatkan pelebaran ventrikel dan atrium kanan dengan dimensi ventrikel kiri yang normal atau kecil. Ukuran dan fungsi ventrikel kanan mungkin sulit diukur dengan presisi secara ekokardiografi namun posisi dan lengkungan septum interventrikuler mengindikasikan beban akhir ventrikel kanan. Dilatasi dan penurunan fungsi ventrikel kanan merupakan indikasi fungsional dan derajat beratnya hipertensi pulmoner. Mendatarnya septum interventrikular terjadi dengan dilatasi lanjut dan gagalnya jantung pengisian ventrikel kiri.<sup>51</sup>

Evaluasi kontraksi, relaksasi dan ejsi ventrikel kanan memberikan informasi mengenai fungsi dan nilai prognostik. Terdapatnya efusi perikard menunjukkan prognosis yang buruk. Keterbatasan pemeriksaan ini berkaitan dengan visualisasi yang tidak adekuat pada seluruh segmen jantung kanan dan penggunaan alat yang tergantung pada operator namun ekokardiografi masih menjadi pemeriksaan noninvasif terbaik untuk menapis hipertensi pulmonal. Akurasi diagnostik ekokardiografi dapat ditingkatkan jika digunakan bersamaan dengan pemeriksaan yang lain.<sup>52</sup>

### **2.2.6. Etiologi**

Mekanisme paling penting dari RVD pada HFpEF adalah gangguan kontraktile dan ketidakcocokan afterload dalam pengaturan PH-HFpEF. Disfungsi diastolik ventrikel kiri dan hilangnya komplians atrium kiri dalam

pengaturan HFpEF memaksakan beban pulsatil pada sistem vena pulmonal yang menyebabkan peningkatan 'pasif' pada tekanan pulmonal. Gambaran klinis yang menunjukkan HFpEF pada pasien dengan dugaan PH termasuk usia yang lebih tua, penyakit penyerta yang khas seperti fibrilasi atrium dan obesitas, dan dilatasi atrium kiri. Komponen tambahan dari vasokonstriksi paru dengan atau tanpa remodeling pembuluh darah paru, dapat menyebabkan peningkatan lebih lanjut pada tekanan paru yang tidak sebanding dengan tekanan pengisian sisi kiri pada HFpEF.<sup>46</sup>

Kateterisasi jantung kanan Di pusat-pusat khusus, mungkin direkomendasikan untuk membedakan antara PAH dan HFpEF-PH dan/atau untuk mengkonfirmasi HFpEF jika diagnosis nya tidak pasti. Persamaan hemodinamik sederhana yang diperoleh dari kateterisasi jantung kanan, seperti *pulmonary vascular resistance (PVR)*, *gradien transpulmoner* dan *diastolic pressure gradient (DPG)*, dapat membedakan kondisi hemodinamik yang berbeda.<sup>46</sup>

Konsensus saat ini mengklasifikasikan PH dengan penyakit jantung kiri sebagai 'PH pasca-kapiler terisolasi' [*pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)* >15 mmHg, mean PA pressure 25 mmHg dengan PVR 3.0 WU dan/atau DPG <7 mmHg] dan 'kombinasi PH pasca dan pra-kapiler' (PCWP >15 mmHg, rata-rata tekanan PA 25 mmHg dengan PVR >3,0 WU dan/atau DPG ≥7 mmHg). Penilaian yang akurat PCWP sangat penting, membutuhkan

perhatian besar terhadap detail dan harus diukur pada akhir ekspirasi dan pertengahan gelombang-A. Pada banyak pasien dengan HFpEF, PCWP mungkin <15 mmHg saat istirahat, dalam keadaan puasa dan dengan terapi diuretik yang optimal, dan PCWP biasanya meningkat dengan olahraga atau setelah pemberian cairan, yang meningkatkan diagnosis HFpEF. Akibatnya, PCWP <15 mmHg saat istirahat dalam kombinasi dengan peningkatan tekanan PA tidak selalu berarti isolasi pra-kapiler PH.<sup>46</sup>

Hipertensi pulmonal adalah temuan umum pada pasien dengan HFpEF, dan dikaitkan dengan gejala yang lebih buruk, penurunan kapasitas latihan, tingkat peptida natriuretik yang lebih tinggi, dan peningkatan angka rawat inap dan kematian. Dalam studi berbasis populasi dari Lam et al., hingga 83% dari semua pasien dengan HFpEF memiliki bukti PH non-invasif. Dalam studi invasif selanjutnya oleh Melenovsky et al., 81% pasien HFpEF memiliki PH. Data dari uji klinis TOPCAT mengungkapkan tingkat prevalensi PH yang jauh lebih rendah dari 36%. Terdapatnya PH dapat sangat bervariasi di antara populasi HFpEF yang berbeda dan dapat dipengaruhi oleh berbagai tahap keparahan HFpEF yang terdaftar dalam studi yang berbeda (misalnya uji coba klinis vs. studi berbasis komunitas), serta seringnya mengesampingkan komorbiditas di sebagian besar uji klinis yang sangat terkait dengan PH, seperti disfungsi ginjal berat dan penyakit paru yang signifikan. Jika hemodinamik paru tidak dinilai secara invasif, masih belum jelas jumlah pasien yang termasuk

HFpEF yang memiliki PH karena (bersamaan) PAH, PPOK, atau penyakit sistemik lainnya.<sup>46</sup>

### **2.2.7. Gagal ventrikel kanan pada penyakit jantung**

Peningkatan afterload adalah mekanisme patofisiologi utama untuk kegagalan RV baik yang berasal dari paru dan jantung. Prevalens disfungsi sistolik atau diastolik ventrikel kiri dan hipertensi pulmonal (pasca kapiler) pada pasien dengan kegagalan RV sangat tinggi, yang menguatkan konsep bahwa sebagian besar kegagalan RV adalah sekunder dari penyakit jantung sisi kiri atau penyakit paru (vaskular).<sup>53</sup>

Peningkatan afterload juga merupakan penyebab utama kegagalan ventrikel pada pasien dengan RV sistemik (misalnya pasien setelah perbaikan atrium untuk transposisi lengkap arteri besar, dengan transposisi arteri besar yang dikoreksi secara kongenital atau setelah paliatif Fontan) atau dengan obstruksi saluran keluar RV. Pada pasien dengan bentuk lain dari penyakit jantung bawaan dewasa (misalnya defek septum atrium dengan pirau kiri ke kanan yang relevan atau regurgitasi paru berat pada tetralogi Fallot), kelebihan volume kronik dapat menyebabkan dilatasi dan kegagalan RV.<sup>53</sup>

Penyakit jantung yang melibatkan jantung kanan terutama dapat mengurangi kontraktilitas RV atau, melalui penurunan curah jantung, mengurangi preload RV, berkontribusi pada kegagalan RV. Hampir semua

penyakit miokard yang melibatkan jantung kiri dapat mempengaruhi RV. Ini termasuk iskemia/infark miokard, miokarditis/kardiomiopati septik, kardiomiopati takotsubo, kardiomiopati dilatasi, kardiomiopati hipertrofik, amiloidosis jantung, dan penyakit Chagas.<sup>53</sup>

### **2.2.8. Gagal ventrikel kanan pada penyakit Paru**

Kegagalan RV sebagai akibat dari penyakit paru umumnya digambarkan sebagai cor pulmonale. Perubahan ini mungkin terjadi secara dramatis misalnya pada emboli paru fulminan atau mungkin karena gangguan pernapasan yang berlangsung lama yang mengakibatkan perubahan kronik pada struktur dan fungsi RV.<sup>53</sup>

Dalam konteks insufisiensi pernapasan akut pada individu yang sebelumnya sehat, kegagalan RV yang akan terjadi hampir secara eksklusif terlihat dengan emboli paru masif. Sebagai catatan, peningkatan tekanan paru setelah emboli paru akut diamati hanya ketika lebih dari setengah dari pembuluh darah paru terhalang oleh bahan trombotik. Hal ini karena distensi dan perekrutan kapiler paru tambahan dapat menurunkan resistensi pembuluh darah dan mengkompensasi perubahan sirkulasi.<sup>54</sup>

Ketika oklusi trombotik meluas pada lebih dari 50% pembuluh paru dan, pada gilirannya, terjadi peningkatan tekanan, RV dapat mengatasi tekanan arteri pulmonal rata-rata hingga 40 mmHg. Afterload yang lebih tinggi

menghasilkan kegagalan RV akut dan obstruktif. Sebaliknya, jika ada emboli paru akut dan RV terkena nilai tekanan yang lebih tinggi dan dapat mentolerirnya, peningkatan tekanan paru yang sudah ada sebelumnya (yaitu adanya hipertensi pulmonal) dengan adaptasi RV harus dipertimbangkan.<sup>54</sup>

Banyak penyakit paru kronik mempengaruhi sirkulasi paru dan jantung kanan, tetapi PPOK adalah penyebab paling umum dari insufisiensi pernapasan dan kor pulmonal. PPOK meningkatkan afterload RV melalui beberapa mekanisme seperti hiperkapnia dan asidosis, hiperinflasi paru, resistensi saluran napas, disfungsi endotel dan hipoksia. Dari faktor-faktor ini, hipoksia bisa dibilang merupakan pendorong paling menonjol dari hipertensi pulmonal dan kegagalan RV. Vasokonstriksi paru hipoksia (efek Euler-Liljestrand) menghasilkan peningkatan tekanan paru dan, bila persisten, remodeling vaskular dan hipertensi pulmonal.<sup>54</sup>

### **2.2.9. Penatalaksanaan gagal jantung**

Farmakoterapi adalah landasan pengobatan untuk HFrEF dan harus diterapkan sebelum mempertimbangkan terapi *device*, dan di samping intervensi non-farmakologis: Ada tiga tujuan utama pengobatan untuk pasien dengan HFrEF: penurunan angka kematian, pencegahan rawat inap berulang karena memburuknya gagal jantung, dan peningkatan status klinis, kapasitas fungsional, dan QOL.<sup>43</sup>

Modulasi *renin-angiotensin-aldosterone* (RAAS) dan sistem saraf simpatik dengan *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACE-I) atau *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor* (ARNI), *beta-blocker*, dan *antagonis reseptor mineralokortikoid* (MRA) telah dilakukan. terbukti meningkatkan kelangsungan hidup, mengurangi risiko rawat inap HF, dan mengurangi gejala pada pasien dengan HFrEF. Obat ini berfungsi sebagai dasar farmakoterapi untuk pasien dengan HFrEF. Triad ACE-I/ARNI, *beta-blocker*, dan MRA direkomendasikan sebagai terapi dasar untuk pasien ini, kecuali jika obat dikontraindikasikan atau tidak ditoleransi.<sup>43</sup>

Obat – obat tersebut harus dititrasi ke dosis yang digunakan dalam uji klinis (atau dosis yang dapat ditoleransi secara maksimal jika tidak memungkinkan). Pedoman ini masih merekomendasikan penggunaan ARNI sebagai pengganti ACE-I pada pasien yang sesuai yang tetap bergejala pada terapi ACE-I, *beta-blocker*, dan MRA; namun, ARNI dapat dianggap sebagai terapi lini pertama daripada ACE-I. *Angiotensin-receptor blocker* (ARB) masih berperan pada mereka yang tidak toleran terhadap ACE-I atau ARNI.<sup>55</sup>

Natrium-glukosa co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor dapagliflozin dan empagliflozin ditambahkan ke terapi dengan ACE I/ARNI/*betablocker*/MRA mengurangi risiko kematian CV dan memburuknya gagal jantung pada pasien dengan HFrEF. Kecuali dikontraindikasikan atau tidak ditoleransi, dapagliflozin atau empagliflozin direkomendasikan untuk semua pasien dengan HFrEF yang

sudah diobati dengan ACE-I/ARNI, *beta-blocker*, dan MRA, terlepas dari apakah mereka menderita diabetes atau tidak.<sup>43</sup>

Dalam konteks Kegagalan RV, evaluasi awal respon diuretik (dengan mengukur keluaran urin atau kadar natrium urin pasca diuretik spot) untuk mengidentifikasi pasien dengan respon diuretik yang tidak memadai bahkan lebih penting daripada bentuk lain dari gagal jantung akut. Jika dekongestan tidak mencukupi, intensifikasi cepat dosis loop diuretik, memulai blokade nefron berurutan (menggabungkan diuretik dengan cara kerja yang berbeda) atau penggunaan terapi pengganti ginjal/ultrafiltrasi harus dipertimbangkan dengan tidak adanya peningkatan tekanan pengisian, pemuatan volume yang hati-hati dipandu oleh pemantauan tekanan vena sentral mungkin tepat.<sup>53</sup>

Vasopresor terutama diindikasikan untuk mengembalikan tekanan darah arteri dan meningkatkan perfusi organ. Noradrenalin dapat memulihkan hemodinamik sistemik tanpa meningkatkan afterload RV (yaitu tidak ada efek pada resistensi pembuluh darah paru). Pemulihan tekanan perfusi koroner oleh vasopresor adalah terapi utama karena RV gagal menangani volume dan/atau kelebihan tekanan yang sangat rentan terhadap cedera iskemik. vasopresor mengembalikan tekanan perfusi serebral, ginjal dan hepato splanik. Data klinis menunjukkan bahwa menargetkan tekanan arteri rata-rata (MAP) 65 mmHg mungkin masuk akal. Namun, MAP saja tidak boleh digunakan sebagai ukuran pengganti tekanan perfusi organ, terutama pada pasien dengan kegagalan RV dan regurgitasi trikuspid berat dengan peningkatan tekanan vena sentral

secara masif. Target tekanan perfusi organ spesifik termasuk 50-70 mmHg untuk otak, 65 mmHg untuk perfusi ginjal dan >50 mmHg untuk aliran hepato splanik. Oleh karena itu, target MAP harus disesuaikan berdasarkan ukuran fungsi organ dan perfusi jaringan.<sup>53</sup>

#### **2.2.10. Eksaserbasi Akut PPOK dan Gagal Jantung**

Ada banyak bukti yang mengaitkan frekuensi penyakit kardiovaskular akut yang lebih tinggi dengan penyakit pernapasan akut, seperti pneumonia atau *acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD)*. Pada populasi umum, subjek dengan infeksi saluran pernapasan lebih mungkin untuk mendapatkan infark miokard akut dalam waktu 1-2 minggu (OR 2-3). Huiart et al. menemukan bahwa penggunaan kortikosteroid oral saat ini dikaitkan dengan peningkatan risiko indeks infark miokard (RR 2,01 95% CI 1,13 hingga 3,58), terutama jika diberikan 25 mg atau lebih besar (RR 3,22, 95% CI 1,42 hingga 7.34), menunjukkan bahwa pasien sedang menjalani pengobatan aktif untuk AECOPD pada saat infark miokard. Peningkatan kemungkinan penyakit serebrovaskular juga berhubungan dengan infeksi saluran pernapasan sistemik.<sup>56</sup>

Beberapa literatur mendukung penurunan yang signifikan dalam morbiditas dan mortalitas kardiovaskular dengan pencegahan infeksi saluran pernapasan, sebagai contoh, Nichol et al. melaporkan bahwa vaksinasi

influenza dikaitkan dengan 19% pengurangan rawat inap untuk penyakit jantung, 16-23% pengurangan penyakit serebrovaskular, 29-32% pengurangan pneumonia atau influenza, dan 48-50% pengurangan semua penyebab kematian pada mereka dengan usia  $\geq 65$  tahun. Beberapa penelitian telah menyarankan penurunan serangan jantung di masyarakat dengan vaksinasi terhadap influenza tetapi tinjauan sistematis menunjukkan efek perlindungan yang tidak signifikan dari vaksinasi terhadap kematian kardiovaskular (RR 0,51, 95% CI 0,15-1,76).<sup>56</sup>

Peningkatan risiko vaskular yang terkait dengan infeksi dapat didefinisikan secara lebih luas sebagai akibat sekunder dari kondisi inflamasi paru akut, karena kondisi inflamasi lain di dalam paru juga terkait dengan disfungsi vaskular. Polusi udara telah dikaitkan dengan peningkatan serangan jantung. Paparan asap dikaitkan dengan peradangan paru yang signifikan dan peningkatan frekuensi kematian akibat penyakit arteri koroner.<sup>56</sup>

Hubungan antara peradangan akut pada peradangan kronik dan peningkatan kejadian kardiovaskular dieksplorasi oleh Man et al., yang menggambarkan kemungkinan bahwa peningkatan peradangan sistemik dapat menyebabkan plak yang rentan dan menginduksi keadaan protrombotik. Disfungsi endotel seperti itu terjadi selama episode peradangan akut sehingga pengganti makroskopik fungsi otot polos endotel dan pembuluh darah

meningkat secara objektif tiga bulan setelah AECOPD, meningkatkan kemungkinan dari teori ini.<sup>56</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh axon et al. melalui studi kohort retrospektif bahwa Pasien PPOK dengan gagal jantung yang baru didiagnosis mengalami risiko eksaserbasi sedang dan berat yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien PPOK tanpa bukti diagnosis gagal jantung. Pasien dengan PPOK dengan kemungkinan gagal jantung juga mengalami peningkatan risiko yang sama. Pasien PPOK dengan kemungkinan gagal jantung yang memiliki bukti pemeriksaan penunjang tetapi tidak terdiagnosis gagal jantung masih mengalami risiko eksaserbasi yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan PPOK tanpa bukti gagal jantung.<sup>57</sup>

Penggunaan obat gagal jantung baik insidens (<6 bulan) dan prevalens (≥6 bulan) dikaitkan dengan risiko eksaserbasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan tidak digunakan, untuk masing-masing obat yang diselidiki, namun, risiko eksaserbasi lebih rendah dengan penggunaan prevalens dibandingkan dengan penggunaan insidens. Kesamaan efek menunjukkan bahwa bukan efek obat individu pada risiko eksaserbasi yang terlihat, melainkan efek indikasi gagal jantung simptomatik untuk penggunaan obat pada risiko eksaserbasi yang terlihat membingungkan dengan indikasi. Pasien PPOK dengan gagal jantung terdiagnosis yang diberi resep obat mungkin lebih cenderung bergejala daripada mereka yang tidak diresepkan obat. Dengan penggunaan yang lazim,

BB dan MRA dikaitkan dengan risiko eksaserbasi yang sedikit lebih besar dibandingkan dengan yang tidak menggunakan daripada yang terlihat pada jenis obat lain. Penggunaan BB dan MRA pada pasien dengan PPOK dapat mengindikasikan gagal jantung yang lebih parah, dengan beban gejala yang lebih besar dan oleh karena itu risiko eksaserbasi lebih tinggi dibandingkan dengan non pengguna obat ini.<sup>57</sup>

Penggunaan prevalens ( $\geq 6$  bulan) dari semua obat gagal jantung dikaitkan dengan risiko eksaserbasi yang lebih rendah dibandingkan dengan penggunaan insidens. Efeknya serupa untuk semua jenis obat, sekali lagi menunjukkan bahwa bukan obat individu yang mempengaruhi risiko eksaserbasi tetapi manajemen HF yang tepat. Sebelumnya, Matamis et al. berhipotesis bahwa identifikasi dan manajemen selanjutnya dari HF pada pasien yang dirawat di perawatan intensif untuk eksaserbasi bertanggung jawab untuk hasil yang lebih baik setelah eksaserbasi, bahkan dalam jangka pendek. Studi tersebut juga menunjukkan bahwa HF berkontribusi terhadap risiko eksaserbasi dan diagnosis dini dan pengelolaan gagal jantung pada populasi PPOK dapat mengurangi risiko tersebut.<sup>58</sup>

Hasil ini menunjukkan mungkin ada peluang untuk diagnosis HF lebih dini dalam perawatan primer pada populasi PPOK dan bahwa diagnosis dini dan manajemen HF yang optimal dapat mengurangi risiko eksaserbasi PPOK. Ada beberapa kemungkinan penyebab pasien PPOK dengan HF yang baru

terdiagnosis dan kemungkinan mengalami risiko eksaserbasi yang lebih besar dibandingkan pasien PPOK tanpa HF. Kegagalan untuk mengelola HF secara optimal dapat mempercepat perkembangan HF atau penurunan pasien secara umum, yang keduanya dapat meningkatkan risiko eksaserbasi. Pasien dengan PPOK dengan gagal jantung lebih mungkin memiliki komorbiditas tambahan dibandingkan pasien dengan PPOK saja. Beban komorbiditas yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian pada pasien dengan PPOK dan peningkatan peradangan sistemik.<sup>59</sup>

Studi kohort sebelumnya telah menemukan bahwa hingga 26% eksaserbasi dapat dipicu oleh gagal jantung atau kondisi kardiovaskular lainnya, seperti aritmia. Masalah jantung yang mendasari telah terlihat di sekitar seperempat episode eksaserbasi ketika ekokardiografi telah dilakukan. Selain itu, ada potensi kesalahan klasifikasi dimana peristiwa diberi label sebagai eksaserbasi PPOK tetapi mungkin HF akut. Secara patofisiologis, ada sejumlah mekanisme yang mendasari HF, terutama HF yang tidak terkontrol, dapat meningkatkan risiko eksaserbasi. Kongesti yang kronik dapat menyebabkan berkurangnya aliran udara pada beberapa pasien, dan obstruksi aliran udara dapat diatasi dengan manajemen kongesti yang tepat. Edema paru dan gangguan transportasi oksigen karena gagal jantung, dapat mengintensifkan dispnea dan penurunan kapasitas latihan yang sudah ada karena hiperinflasi paru pada PPOK.<sup>30</sup>

Kardiomegali dapat menyebabkan memburuknya difusi gas alveolus, mengakibatkan pola paru restriktif dan volume alveolus berkurang. Obesitas dan diabetes, faktor risiko gagal jantung dan lebih umum pada pasien PPOK dengan gagal jantung, berhubungan dengan penurunan fungsi paru dan hiperaktivitas saluran napas. Hasil ini menunjukkan bahwa HF mungkin menjadi faktor yang mendasari pemicu eksaserbasi PPOK. Ada sejumlah tantangan yang dihadapi dokter dalam pengelolaan pasien dengan PPOK dan HF. Eksaserbasi PPOK adalah diagnosis eksklusi, tanpa biomarker eksaserbasi, gejala yang tumpang tindih dengan HF memungkinkan kesalahan diagnosis. Demikian pula, tanda dan gejala gagal jantung tidak spesifik dan banyak pasien gagal jantung awalnya dirawat karena eksaserbasi pada kondisi lain.<sup>60</sup>

PPOK dan gagal jantung memiliki faktor risiko yang sama (misalnya, merokok) dan gejala (misalnya, sesak napas, kelelahan, intoleransi olahraga) yang dapat membuat diagnosis yang satu dengan yang lain menjadi sulit. Terperangkapnya udara karena penyakit paru dapat mempengaruhi *echocardiogram acoustic windows*, yang menyebabkan kualitas pencitraan yang tidak memuaskan dan membuat diagnosis menjadi lebih sulit. Tingkat keparahan PPOK dapat ditaksir terlalu tinggi pada pasien dengan komorbiditas gagal jantung sebagai bagian dari penurunan fungsi paru yang mungkin disebabkan oleh gagal jantung. Pada pasien dengan PPOK, waktu rata-rata

antara presentasi gejala dan diagnosis HF di perawatan primer Inggris telah terbukti lebih dari 3 tahun, dibandingkan dengan hanya 2,4 tahun pada pasien tanpa PPOK. Pengobatan gagal jantung juga tertunda, dengan pasien dengan PPOK menunggu 2,9 tahun dibandingkan dengan hanya 1,9 tahun pada pasien tanpa PPOK. Saat ini tidak ada pedoman yang tersedia pada pengelolaan pasien dengan PPOK dan HF, meskipun perdebatan yang sedang berlangsung seputar penggunaan beta-agonis dan keraguan yang masih ada seputar penggunaan BB, yang tampaknya sebagian besar tidak berdasar.<sup>61</sup>

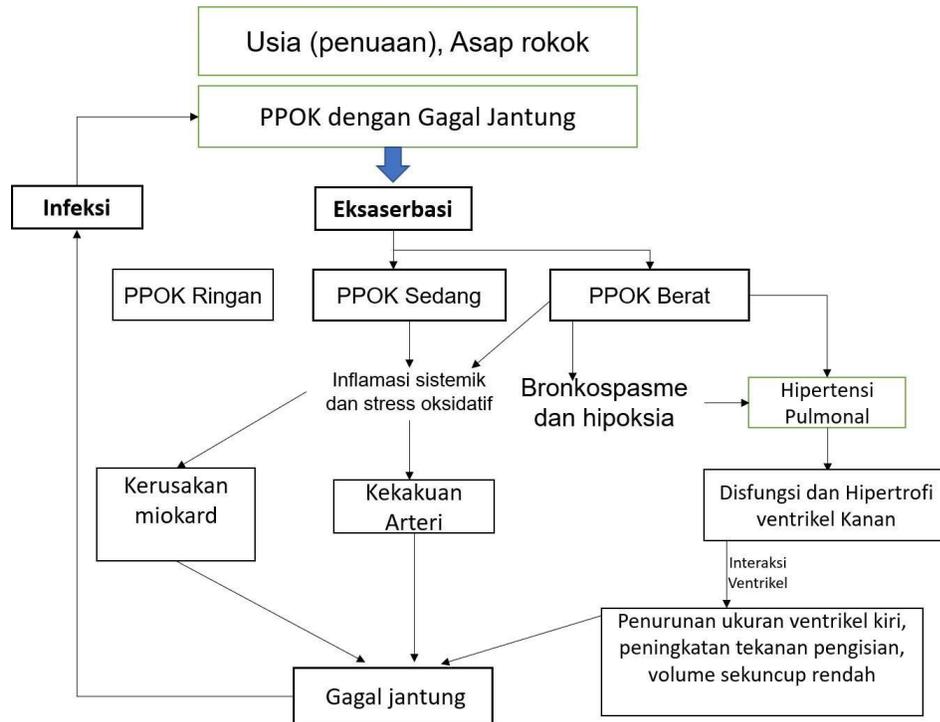
Ada peningkatan pasien multimorbid, tetapi hal ini dalam praktek klinis lambat. Hasil ini menunjukkan perlunya manajemen yang lebih kolaboratif pada pasien dengan kondisi jantung dan paru kronik, peningkatan kesadaran dan skrining untuk kondisi di luar kondisi yang pertama kali dikenali, dan pengembangan pedoman yang lebih dini untuk diagnosis dan manajemen pasien yang menderita PPOK dan HF yang bersamaan. Meningkatkan perawatan yang berpusat pada pasien daripada perawatan yang berfokus pada spesialisasi dapat mengurangi beban gejala pada pasien dengan PPOK dan HF<sup>62</sup>

Bukti eksperimental terbaru menunjukkan bahwa peradangan paru dan aktivasi pembuluh darah dan aterosklerosis dapat ditekan oleh statin, mendukung data klinis bahwa statin mengurangi gejala PPOK dan mengurangi AECOPD. Diagnosis PPOK bersamaan dengan HF seringkali sulit untuk ahli

jantung, dan begitu pula untuk ahli paru, terutama pada fase eksaserbasi akut dari kedua kondisi tersebut. Pada tahap hipervolemik akut HF, kongesti paru menyebabkan obstruksi jalan napas sementara. Pada pasien dengan gagal jantung, PPOK merupakan prediktor independen kematian dan rawat inap. Yoshihisa et al. menemukan dampak prognostik yang signifikan pada PPOK sedang dengan gagal jantung. Menurut penelitian mereka, PPOK sedang dikaitkan dengan kematian jantung, non-jantung dan semua penyebab pada gagal jantung.<sup>63</sup>

Pada PPOK berat atau sangat berat, tingkat kerusakan destruktif mencapai dari obstruksi jalan napas ke dasar pembuluh darah paru. Kerusakan pembuluh darah paru menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah paru dan hipertensi pulmonal terjadi pada tahap akhir penyakit. Abnormalitas hemodinamik yang nyata ini signifikan seiring dengan berlanjutnya PPOK. Ventrikel kanan kurang toleran terhadap peningkatan afterload dibandingkan ventrikel kiri, dan terjadi dilatasi dan hipertrofi jantung kanan dan terjadi disfungsi sistolik dan diastolik. Dilatasi ventrikel kanan mempengaruhi fungsi ventrikel kiri oleh gerakan abnormal septum ventrikel dan perikardial. Saling ketergantungan ventrikel-ventrikel membuat fungsi jantung jatuh dalam lingkaran setan, sehingga ada volume sekuncup yang rendah bahkan dengan tekanan pengisian yang tinggi. Kondisi yang berat ini dengan mudah menyebabkan HF menjadi refrakter terhadap terapi standar HF.<sup>63</sup>

Menurut hasil laporan dari Yoshihisa et al., adanya PPOK sedang menunjukkan morfologi atau fungsi jantung yang sama dengan pasien gagal jantung tanpa PPOK. Ini menimbulkan pertanyaan apa patofisiologi lain selain perubahan hemodinamik yang menyebabkan pasien mengalami hasil yang merugikan, Menurut hasil mereka, peradangan sistemik, cedera miokard, dan kekakuan arteri memainkan peran kunci dalam patofisiologi pada PPOK sedang (Gambar 5).<sup>63</sup>



Gambar 5. Hubungan patofisiologi antara PPOK dan gagal jantung.  
( di kutip dari 63 )

### 2.3 Kerangka Teori

