



Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Gagal Napas pada Pasien PPOK Eksaserbasi Akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Mirtha Anggraeni¹, Russilawati², Sabrina Ermayanti²

¹ Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang

² Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang. Eksaserbasi akut pada pasien PPOK menjadi faktor risiko untuk kejadian gagal napas. Pasien PPOK eksaserbasi akut dengan gagal napas memiliki status kesehatan yang lebih buruk dan morbiditas yang lebih tinggi.

Objektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian gagal napas pada pasien PPOK eksaserbasi akut di RSUP Dr M Djamil Padang.

Metode. Penelitian ini merupakan studi kasus kontrol menggunakan data sekunder dari rekam medis RSUP Dr M Djamil Padang periode Januari 2016 - Desember 2017. Penelitian ini melibatkan 53 subjek pada masing-masing kelompok kasus (gagal napas) dan kelompok kontrol (tanpa gagal napas). Analisis data menggunakan analisis χ^2 .

Hasil. Karakteristik kelompok kasus dan kontrol tidak memiliki perbedaan yang bermakna, yang terdiri dari jenis kelamin ($p=1,000$), usia ($p=0,804$), status merokok ($p=0,127$), dan derajat merokok ($p=0,942$). Riwayat eksaserbasi akut ≥ 1 kali dalam satu tahun sebelumnya lebih banyak pada kelompok kasus dibandingkan dengan kelompok kontrol (86,8% vs 67,9%; $p=0,037$; OR = 3,103; 95% CI = 1,162-8,288). Kelompok kasus lebih banyak yang meninggal dibandingkan dengan kelompok kontrol (50,9% vs 3,8%; $p=0,000$). Faktor risiko independen yang dianalisa adalah status merokok ($p=0,974$; OR=0,981), riwayat eksaserbasi ($p=0,007$; OR=4,169), dan terapi rumatan ($p=0,024$; OR=0,359).

Kesimpulan. Riwayat eksaserbasi dalam satu tahun sebelumnya pada pasien PPOK eksaserbasi akut merupakan faktor risiko independen terjadinya gagal napas. Hasil luaran pada kelompok kasus lebih buruk dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kata kunci: gagal napas, PPOK eksaserbasi akut, riwayat eksaserbasi dalam satu tahun sebelumnya

Abstract

Background. Acute exacerbation in COPD patients is a risk factor for the incidence of respiratory failure. Acute exacerbation of COPD patients with respiratory failure had poorer health status and morbidity.

Objective. This study aims to determine the factors that influence the incidence of respiratory failure in acute

exacerbation COPD patients in RSUP Dr. M Djamil Padang.

Methods. This is a case-control study using secondary data from the medical record of RSUP Dr. M Djamil Padang in January 2016 - December 2017. This study involved 53 subjects in each case group (with respiratory failure) and the control group (without respiratory failure). Data analysis using χ^2 analysis.

Results. There were no significant difference in characteristics from both groups, consisting of gender ($p = 1,000$), age ($p = 0.804$), smoking status ($p=0.127$), and smoking degree ($p=0.942$). The history of acute exacerbations ≥ 1 times in the previous year is more dominant in the case group than in the control group (86.8% vs 67.9%; $p = 0.03$; OR = 3,103; 95% CI : 1,162-8,288). The case group were more likely to die rather than the control (50.9% vs 3.8%; $p = 0,000$). The independent risk factors analyzed were smoking status ($p = 0.974$; OR = 0.981), history of exacerbations ($p = 0.007$; OR = 4.169), and maintenance therapy ($p = 0.024$; OR = 0.359).

Conclusion. The history of exacerbations in the previous year was an independent risk factor for the incidence of respiratory failure in acute exacerbated COPD patients. The case group had a worse outcome compared to the control group.

Keywords: respiratory failure, COPD with acute exacerbations, history of exacerbations in the previous year

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Eksaserbasi akut pada pasien PPOK menjadi faktor risiko untuk kejadian gagal napas. Pasien PPOK eksaserbasi akut dengan gagal napas memiliki status kesehatan yang lebih buruk dan morbiditas yang lebih tinggi.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Riwayat eksaserbasi dalam satu tahun sebelumnya pada pasien PPOK eksaserbasi akut merupakan faktor risiko independen terjadinya gagal napas. Hasil luaran pada kelompok kasus lebih buruk dibandingkan dengan kelompok kontrol.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6282170256073

E-mail: mirtha.anggraeni@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: March 10th, 2020

Revised: March 16th, 2020

Available online: March 20th, 2020

Pendahuluan

Gagal napas merupakan penyebab yang umum dan penyebab utama kesakitan dan kematian.¹ Di Inggris, sebanyak 2,9% kasus PPOK masuk ke instalasi perawatan intensif akibat gagal napas.¹ Insidens gagal napas di Indonesia belum diketahui walaupun PPOK termasuk penyakit dengan risiko tinggi gagal napas dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi.

PPOK biasanya berhubungan dengan peningkatan respon inflamasi kronis terhadap partikel dan gas berbahaya pada saluran udara napas.² Penyakit ini sering ditemukan pada populasi yang memiliki kebiasaan merokok serta berada di lingkungan yang banyak terpapar polusi udara.³ Prevalensi PPOK di Indonesia rata-rata sebesar 3,7% dengan prevalensi tertinggi di Nusa Tenggara Timur sebesar 10,0%. Provinsi Sumatera Barat memiliki prevalensi sebesar 3,0% dan menempati urutan ke-23 berdasarkan jumlah penderita PPOK di Indonesia.² Pada tahun 2002, PPOK menjadi penyebab kematian ke-5 dan diperkirakan pada tahun 2030 akan meningkat menjadi urutan ke-3 dengan total peningkatan kematian sebesar 30% dalam 10 tahun.⁴ PPOK menjadi penyebab kematian ke-6 dari hasil survei 10 penyakit penyebab kematian tersering di Indonesia yang dilakukan oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Balitbangkes) Kementerian Kesehatan selama tahun 2014.²

PPOK eksaserbasi akut umumnya ditandai dengan peningkatan gejala gangguan saluran pernapasan dan penurunan fungsi paru.⁵ Eksaserbasi merupakan penyebab penting dari morbiditas dan mortalitas, dimana progresivitas PPOK sering diperparah akibat episode kekambuhannya.⁶ Eksaserbasi memiliki dampak negatif terhadap prognosis PPOK. Mortalitas pasien yang semakin meningkat juga berhubungan dengan keparahan dari setiap episode eksaserbasi.⁷

Gagal napas dan frekuensi eksaserbasi merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi keparahan dari gejala PPOK yang diakibatkan oleh keterbatasan aliran udara.⁸ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian gagal napas pada pasien PPOK eksaserbasi akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari 2016 – Desember 2017.

Metode

Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan studi *case control*. Penelitian dilakukan di bagian Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang. Jumlah sampel penelitian sebanyak 106 orang yang terbagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kasus dan kelompok kontrol. Populasi penelitian yaitu pasien PPOK yang menjalani pengobatan di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari 2016 – Desember 2017 dengan sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien PPOK eksaserbasi akut dengan gagal napas untuk kelompok kasus dan pasien PPOK eksaserbasi akut tanpa gagal napas untuk kelompok kontrol.

Data diperoleh melalui data sekunder berupa rekam medis pasien. Karakteristik yang dilihat untuk kedua kelompok adalah usia, jenis kelamin, status merokok, dan derajat merokok. Faktor yang diteliti yaitu riwayat eksaserbasi akut dalam satu tahun sebelumnya, penyakit komorbid, terapi rumatan, dan hasil luaran. Data dianalisis dengan uji *Chi-square* untuk melihat hubungan variabel dependen dan independen. Analisis regresi logistik digunakan untuk melihat hubungan variabel dependen dan independen yang berjumlah lebih dari dua.

Hasil

Penelitian ini dilakukan di Bagian Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang. Jumlah sampel penelitian adalah 106 orang, yaitu 53 untuk pasien PPOK eksaserbasi akut dengan gagal napas dan 53 untuk pasien PPOK eksaserbasi akut tanpa gagal napas sebagai kontrol.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan hasil dari karakteristik subjek penelitian sebagai berikut:

Tabel 1. Karakteristik Pasien PPOK Eksaserbasi Akut

Variabel	Gagal Napas		Tanpa Gagal Napas		p
	n	%	n	%	
Jenis Kelamin					
Laki-laki	45	84,9	46	86,8	1,000
Usia					
<60 tahun	9	17	11	20,8	0,804
≥60 tahun	44	83	42	79,2	
Status Merokok					
Bukan Perokok	8	15,1	7	13,2	0,127
Bekas Perokok	29	54,7	20	37,7	
Perokok Aktif	16	30,2	26	49,1	
Derajat Merokok*					
Sedang	9	20	10	21,7	0,942
Berat	36	80	36	78,3	

*Hanya untuk subjek dengan Status Merokok sebagai Bekas Perokok dan Perokok Aktif

Berdasarkan tabel 1, pasien dengan jenis kelamin laki-laki mendominasi kedua kelompok, baik pada kelompok gagal napas (84,9%) maupun pada kelompok tanpa gagal napas (86,8%). Hasil yang sama juga didapatkan pada karakteristik usia ≥ 60 tahun, pada kelompok gagal napas sebesar 83% dan kelompok tanpa gagal napas sebesar 79,2%.

Status merokok pada kelompok gagal napas lebih banyak bekas perokok (54,7%), sedangkan untuk kelompok tanpa gagal napas lebih banyak perokok aktif (49,1%). Namun, perbedaan ini tidak berbeda bermakna secara uji statistik ($p > 0,05$). Derajat merokok pada kedua kelompok sama-sama menunjukkan derajat berat, pada kelompok gagal napas sebesar 80%, sedangkan kelompok tanpa gagal napas sebesar 78,3%.

Tabel 2. Riwayat Eksaserbasi dalam Satu Tahun Sebelumnya dengan Kejadian Gagal Napas

Variabel	Gagal Napas		Tanpa Gagal Napas		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
Terapi Rumatan							
ICS	13	24,5	21	39,6	0,495	0,215-1,140	0,145
Non ICS	40	75,5	32	60,4			

Berdasarkan tabel 2, riwayat eksaserbasi akut ≥ 1 kali dalam satu tahun sebelumnya pada kedua kelompok lebih banyak, tetapi pada kelompok gagal napas (86,8%) lebih dominan dibandingkan dengan kelompok tanpa gagal napas (67,9%). Perbedaan ini berbeda bermakna secara statistik dengan $p = 0,037$. Risiko untuk terjadinya gagal napas pada kelompok yang memiliki riwayat eksaserbasi akut ≥ 1 kali dalam satu tahun sebelumnya 3,103 kali dibandingkan kelompok yang tidak memiliki riwayat eksaserbasi akut dalam satu tahun sebelumnya (95% CI = 1,162-8,288).

Tabel 3. Penyakit Komorbid dengan Kejadian Gagal Napas

Variabel	Gagal Napas		Tanpa Gagal Napas		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
Penyakit Komorbid							
Ada	39	73,6	34	64,2	1,557	0,679-3,568	0,401
Tidak	14	26,4	19	35,8			

Berdasarkan tabel 3, pasien PPOK eksaserbasi akut yang memiliki penyakit komorbid lebih banyak, baik pada kelompok gagal napas (73,6%) maupun kelompok tanpa gagal napas (64,2%). Penyakit komorbid pada kedua kelompok tidak memiliki perbedaan yang bermakna secara uji statistik ($p > 0,05$). Risiko untuk terjadinya gagal napas pada kedua kelompok tidak memiliki perbedaan yang bermakna (OR = 1,557; 95% CI = 0,679-3,568).

Tabel 4. Terapi Rumatan dengan Kejadian Gagal Napas

Variabel	Gagal Napas		Tanpa Gagal Napas		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
Riwayat Eksaserbasi							
$\geq 1x$ /tahun	46	86,8	36	67,9	3,103	1,162-8,288	0,037
Tidak ada	7	13,2	17	32,1			

Berdasarkan tabel 4, sebagian besar pasien PPOK eksaserbasi akut mendapatkan terapi rumatan tanpa ICS, baik pada kelompok gagal napas (75,5%) maupun kelompok tanpa gagal napas (60,4%). Perbedaan ini tidak berbeda bermakna secara uji statistik ($p > 0,05$). Risiko terjadi gagal napas dengan terapi ICS tidak dapat ditentukan karena tidak memiliki perbedaan yang bermakna. (OR = 0,495; 95% CI = 0,215-1,140).

Tabel 5. Hasil Luaran Pasien PPOK Eksaserbasi Akut

Variabel	Gagal Napas		Tanpa Gagal Napas		p
	n	%	n	%	
Hasil Luaran					
Perbaikan	19	35,9	50	94,3	0,000
Pindah ICU/HCU	7	13,2	1	1,9	
Meninggal	27	50,9	2	3,8	

Berdasarkan tabel 5, Kelompok gagal napas memiliki hasil luaran yang lebih buruk dengan angka kematian lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tanpa gagal napas. Kelompok gagal napas lebih banyak yang meninggal (50,9%). Sedangkan, kelompok tanpa gagal napas lebih banyak yang mengalami perbaikan (94,3%). Perbedaan ini berbeda bermakna secara statistik dengan $p = 0,000$.

Tabel 6. Faktor Risiko Independen Gagal Napas pada Pasien PPOK Eksaserbasi Akut

Variabel	p	OR	95% CI
Status Merokok	0,974	0,981	0,309-3,112
Riwayat Eksaserbasi	0,007	4,169	1,482-11,728
Terapi Rumatan	0,024	0,359	0,148-0,873

Variabel yang masuk ke dalam analisis multivariat yaitu variabel dengan nilai $p < 0.20$ pada analisis bivariat. Terdapat tiga faktor yang dapat masuk ke dalam analisis multivariat, yaitu status merokok, riwayat eksaserbasi dalam satu tahun sebelumnya, dan terapi rumatan. Setelah dilakukan analisis, terdapat dua variabel yang memiliki nilai $p < 0.05$, yaitu riwayat eksaserbasi (0,007) dan terapi rumatan (0,024). Nilai *odd ratio* yang didapatkan untuk riwayat eksaserbasi dalam satu tahun sebelumnya adalah 4,169 dan terapi rumatan adalah 0,359.

Diskusi

Pasien dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan pada kedua kelompok, baik pada kelompok gagal napas (84,9%) maupun pada kelompok tanpa gagal napas (86,8%). Data di RSCM Jakarta mendapatkan 87,5% pasien PPOK berjenis kelamin laki-laki.⁹ Faktor kebiasaan merokok terbukti menjadi faktor utama PPOK pada laki-laki.¹⁰

Karakteristik usia pada kedua kelompok mendapatkan usia ≥ 60 tahun berjumlah lebih banyak dibandingkan dengan < 60 tahun, baik pada kelompok gagal napas (83%) maupun kelompok tanpa gagal napas (79,2%). Hasil penelitian di Amerika mendapatkan pasien PPOK berusia ≥ 60 tahun sebanyak 88,8% dengan kelompok usia terbanyak pada usia 70-79 tahun (38,9%).¹¹ Penelitian lainnya melaporkan prevalensi usia spesifik pada PPOK meningkat sampai usia 81 tahun pada laki-laki dan 83 tahun pada perempuan.¹² Hal tersebut disebabkan oleh terjadinya perubahan parenkim saluran pernapasan seiring dengan bertambahnya usia.¹³

Status merokok pada kelompok gagal napas lebih banyak bekas perokok (54,7%), sedangkan kelompok tanpa gagal napas lebih banyak perokok aktif (49,1%). Penelitian di Spanyol melaporkan prevalensi perokok aktif sebanyak 26,5% dan bekas perokok sebanyak 68,9%.¹⁴ PPOK biasanya berhubungan dengan peningkatan respon inflamasi kronis terhadap partikel dan gas berbahaya pada saluran udara napas.² Merokok merupakan faktor risiko utama di lingkungan pada penderita PPOK.¹³

Derajat merokok pada kedua kelompok sama-sama menunjukkan derajat berat, pada kelompok gagal napas sebesar 80%, sedangkan kelompok

tanpa gagal napas sebesar 78,3%. Penelitian di RSUP Dr M Djamil Padang melaporkan dari 20 pasien PPOK, yang memiliki derajat merokok berat sebesar 75%, derajat sedang 20%, dan derajat ringan 5%.¹⁵ Data di Jepang melaporkan derajat berat sebesar 74,7%.¹⁶ Prevalensi PPOK pada laki-laki semakin meningkat seiring dengan beratnya derajat merokok.¹⁷

Riwayat eksaserbasi akut ≥ 1 kali dalam satu tahun sebelumnya lebih banyak pada kelompok gagal napas (86,8%) dibandingkan dengan kelompok tanpa gagal napas (67,9%). Riwayat eksaserbasi ≥ 1 kali dalam satu tahun sebelumnya menjadi faktor yang mempengaruhi kejadian gagal napas pada pasien PPOK eksaserbasi akut. Penelitian di Inggris melaporkan bahwa riwayat eksaserbasi dalam 12 bulan terakhir berpengaruh terhadap kejadian gagal napas pada pasien PPOK.¹⁸ Beberapa pasien PPOK sangat rentan terhadap eksaserbasi yang sering terjadi (dua atau lebih eksaserbasi, atau satu atau lebih eksaserbasi dengan rawatan rumah sakit per tahun). Pasien dengan eksaserbasi akut memiliki status kesehatan yang lebih buruk dan morbiditas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki eksaserbasi akut dalam satu tahun sebelumnya.¹³

Penyakit komorbid pada kedua kelompok tidak memiliki perbedaan yang bermakna secara uji statistik ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa penyakit komorbid tidak mempengaruhi kejadian gagal napas. Sedangkan, hasil penelitian di Amerika melaporkan bahwa pasien yang setidaknya memiliki tiga penyakit komorbid berpotensi mengalami gagal napas.¹⁹ Kehadiran penyakit komorbid pada PPOK berkontribusi terhadap hasil kesehatan yang buruk. Penyakit komorbid pada saluran pernapasan dan kardiovaskuler menjadi faktor risiko terjadinya gagal napas.²⁰

Sebagian besar pasien PPOK eksaserbasi akut mendapatkan terapi rumatan tanpa ICS, baik pada kelompok gagal napas (75,5%) maupun kelompok tanpa gagal napas (60,4%). Perbedaan ini tidak berbeda bermakna secara uji statistik ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa terapi rumatan tidak mempengaruhi kejadian gagal napas. Hal ini berbeda dengan penelitian lain yang melaporkan bahwa penggunaan ICS menurunkan frekuensi eksaserbasi pada PPOK dan meningkatkan fungsi paru.²⁰ Terapi ICS mengurangi frekuensi dan

keparahan eksaserbasi, terutama penggunaan kombinasi dengan LABA.^{5,21} Penggunaan ICS dikaitkan dengan penurunan eosinofil sputum pada PPOK eksaserbasi.²²

Kelompok tanpa gagal napas lebih banyak yang mengalami perbaikan (94,3%), sedangkan kelompok gagal napas lebih banyak yang meninggal (50,9%). Kelompok gagal napas memiliki hasil luaran yang lebih buruk dibandingkan dengan kelompok tanpa gagal napas. Hal ini sesuai dengan data di Inggris bahwa angka kematian akibat PPOK dengan gagal napas sebanyak 38,3%.¹ Eksaserbasi akut pada PPOK berhubungan dengan perubahan signifikan pada mekanisme saluran pernapasan yang hampir sepenuhnya berkebalikan dengan periode pemulihan. Hal ini menjadi etiologi tersering ketiga pada pasien rawat inap gagal napas akut.²³

Variabel yang memiliki nilai $p < 0.05$ ada dua variabel, yaitu riwayat eksaserbasi ($p=0,007$) dan terapi rumatan ($p=0,024$). Nilai *odd ratio* yang didapatkan untuk riwayat eksaserbasi dalam satu tahun sebelumnya adalah 4,169 dan terapi rumatan adalah 0,359. Hal ini berarti riwayat eksaserbasi dalam satu tahun sebelumnya menjadi faktor independen terhadap kejadian gagal napas pada pasien PPOK eksaserbasi akut.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa karakteristik kedua kelompok, baik kelompok gagal napas maupun tanpa gagal napas, yaitu jenis kelamin, usia, status merokok, dan derajat merokok tidak memiliki perbedaan yang bermakna. Faktor riwayat eksaserbasi dalam satu tahun sebelumnya merupakan faktor risiko independen terhadap kejadian gagal napas pada pasien PPOK eksaserbasi akut. Hasil luaran pada kelompok gagal napas lebih buruk dibandingkan dengan kelompok tanpa gagal napas.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada seluruh pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Suh E-S, Hart N. Respiratory failure. *Medicine Journal*. 2012 Jun 1;40(6):293-7.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. *Lap Nas* 2013. 2013;1-384.
3. Oktaria D, Ningrum MS. Pengaruh Merokok dan Defisiensi Alfa-1 Antitripsin Terhadap Progresivitas Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) dan Emfisema. *Jurnal Kedokteran Unila*. 2017 Maret;6(2):43-9.
4. PDPI (2017). *Press Release PDPI Memperingati COPD DAY 2017*, 15 November 2017. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. <https://www.klikpdpi.com/modules.php?name=News&file=article&sid=8165> - Diakses Januari 2018.
5. Innes JA, editor. *Davidson's Essentials of Medicine*. 2nd edition. Edinburgh: Elsevier; 2016. p. 265-88.
6. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.
7. Borrell E, Rodríguez M, Torán P, Muñoz L, Pera G, Montellà N, et al. Incidence and risk factors of exacerbations among COPD patients in primary health care: APMPOC study. *BMC Public Health*. 2009;9:1-10.
8. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik) Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2011. p. 1-88.
9. Indreswari YS, Rumende CM, Pitoyo CW. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta. *Indonesian Journal of Chest*. 2014 October-Dec;1(4):160-5.
10. World Health Organization. *Global Surveillance, Prevention, and Control of Chronic Respiratory Diseases: A Comprehensive Approach*. Switzerland: WHO Press; 2007. p. 12-36.
11. Dhamane A, Moretz C, Zhou Y, Burslem K, Saverno K, Jain G, et al. COPD exacerbation frequency and its association with health care resource utilization and costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;2609.
12. Afonso ASM, Verhamme KMC, Sturkenboom MCJM, Brusselle GGO. COPD in the general population: Prevalence, incidence, and survival. *Respir Med*. 2011;105(12):1872-84.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for The Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Disease*. 2018. p. 1-123.
14. Badaran E, Ortega E, Bujalance C, Del Puerto L, Torres M, Riesco JA. *European Respiratory Society Annual Congress 2012*. *Eur Respir J*. 2012;40(Suppl 56):7208.
15. Naser F, Medison I, Erly. Gambaran Derajat Merokok Pada Penderita PPOK di Bagian Paru RSUP Dr. M. Djamil. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2016;5(2):306-11.
16. Kojima S, Sakakibara H, Motani S, Hirose K, Mizuno F, Ito M, et al. Effects of Smoking and Age on Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Japan. *Journal of Epidemiology*. 2005;15(4):15-8.
17. Reilly JJ, Silverman EK, Shapiro SD. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. In: Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, et al., editors. *Harrison's Pulmonary and Critical Care*

- Medicine. 17th ed. Mc Graw Hill Medical; 2010. p. 178-189.
18. Calverley PMA. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;22:26-30.
 19. Adler D, Peřin JL, Dupuis-Lozeron E, Espa-Cervena K, Merlet-Violet R, Muller H, et al. Comorbidities and subgroups of patients surviving severe acute hypercapnic respiratory failure in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(2):200-7.
 20. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(4):549-55.
 21. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1285-94.
 22. Ernst P, Saad N, Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: The clinical evidence. *Eur Respir J.* 2015;45(2):525-37.
 23. Ugurlu AO, Habesoglu MA. Epidemiology of NIV for Acute Respiratory Failure in COPD Patients: Results from the International Surveys vs. the "Real World". *COPD: J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2017;0(0):1-10.