

Hubungan Berhenti Merokok dengan Tingkat Keparahan Penyakit Paru Obstruktif Kronik Berdasarkan GOLD 2013

Danar Pratama Putra, Nurfitri Bustamam, Aulia Chairani

Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran, Jakarta

Abstrak

Latar belakang: Merokok merupakan penyebab sekitar 90% PPOK. Berhenti merokok adalah salah satu tatalaksana non farmakologis untuk pasien PPOK. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara berhenti merokok dan tingkat keparahan pasien PPOK berdasarkan GOLD 2013.

Metode: Dilakukan studi potong lintang terhadap 84 pasien PPOK di Poli Paru RSPAD periode Maret-Mei 2015. Data VEP₁ diperoleh dari rekam medis, sedangkan data kebiasaan merokok, gejala PPOK beserta dampaknya didapat dari wawancara dengan subjek menggunakan kuesioner tentang kebiasaan merokok, kuesioner CAT dan mMRC. Data diambil menggunakan teknik consecutive sampling.

Hasil: Subjek penelitian berusia 68,5 (53-79) tahun dan sebagian besar (64,3%) telah berhenti merokok selama 10 (2-30) tahun. Ada hubungan antara berhenti merokok dan kualitas hidup, derajat sesak napas, dan tingkat keparahan PPOK berdasarkan GOLD 2013.

Kesimpulan: Penelitian ini menunjukkan berhenti merokok mengurangi gejala PPOK sehingga perlu dilakukan intervensi aktif oleh tenaga kesehatan untuk membantu pasien PPOK berhenti merokok. (*J Respir Indo. 2016; 36: 20-7*)

Kata kunci: PPOK, GOLD 2013, berhenti merokok.

The Relationship between Smoking Cessation with The Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Based on GOLD 2013

Abstract

Background: Smoking is responsible for approximately 90% of COPD. Smoking cessation is one of nonpharmacological managements for COPD patient. This study was aimed to determine the relationship between smoking cessation and the severity of COPD based on GOLD 2013.

Methods: Cross sectional design was used towards 84 COPD patients. FEV₁ data were obtained from medical record, while data about smoking habit, the symptoms of COPD and their effects were obtained from interviewing the subjects using questionnaire about smoking habit, CAT and mMRC questionnaires. Data were taken using consecutive sampling technique.

Results: The subject research having aged 68.5 (53-79) years old and the majorities (64.3%) have stopped smoking about 10 (2-30) years. There were relationship between smoking cessation and quality of life, the degree of breathlessness and the severity of COPD based on GOLD 2013.

Conclusion: This study indicates smoking cessation reduced COPD symptoms so there is a necessity for active intervention by health professionals to help COPD patients to stop smoking. (*J Respir Indo. 2016; 36: 20-7*)

Keywords: COPD, GOLD 2013, smoking cessation.

Korespondensi: Nurfitri Bustamam

Email: nurfitrifkupn@gmail.com; **Hp:** 081361751286

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) adalah suatu penyakit yang dapat dicegah dan diobati, ditandai oleh hambatan aliran udara yang persisten, progresif, dan berhubungan dengan respons inflamasi paru kronis terhadap partikel atau gas yang beracun atau berbahaya.¹ *World Health Organization* (WHO) menyebutkan terdapat beberapa faktor risiko terjadinya PPOK antara lain merokok, polusi udara di dalam maupun di luar ruangan, debu kerja dan bahan kimia, dan seringnya saluran napas bawah terinfeksi selama masa kanak-kanak. Asap tembakau merupakan penyebab utama terjadinya PPOK termasuk juga pada bekas perokok atau perokok pasif.²

Merokok merupakan penyebab penting yang berhubungan dengan terjadinya PPOK karena asap rokok merupakan stimulus inflamasi poten yang langsung berhubungan dengan insiden dan beratnya PPOK.³ Hubungan antara rokok dengan PPOK merupakan hubungan *dose response*, lebih banyak batang rokok yang dihisap setiap hari dan lebih lama kebiasaan merokok tersebut maka risiko penyakit yang ditimbulkan akan lebih besar.⁴

Pada tahun 2002, PPOK merupakan penyebab utama kelima kematian dan diperkirakan pada tahun 2030 menjadi penyebab utama ketiga kematian di seluruh dunia. Berdasarkan data tahun 2004 terdapat 64 juta orang mengalami PPOK di seluruh dunia, tiga juta diantaranya meninggal pada tahun 2005 dan hampir 90% terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah.² Terdapat sekitar 4,8 juta penderita PPOK. Di Indoonesia angka ini dapat meningkat dengan semakin banyaknya jumlah perokok sebab 90% penderita PPOK adalah perokok atau bekas perokok.⁵ Data di RSPAD Gatot Soebroto menunjukkan bahwa PPOK merupakan kasus terbanyak ketiga setelah TB paru dan asma bronkhial dengan angka kejadian 238 kasus atau sekitar 19% dari keseluruhan kasus yang terjadi pada tahun 2012.⁶

Gejala klinis PPOK adalah batuk kronis, sesak napas, intoleransi aktivitas yang progresif dan

produksi sputum. Seseorang dengan penyakit berat ketika melakukan aktivitas ringan dapat mengalami takipnea dan gangguan pernapasan.⁷ Sesak napas merupakan gejala yang paling penting karena bersifat persisten, progresif, dan menjadi penyebab ketidakmampuan penderita untuk melakukan aktivitasnya. Volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁) merupakan variabel paling umum yang digunakan untuk menentukan derajat keparahan PPOK.^{7,8}

Pemeriksaan spirometri perlu dilakukan untuk memastikan diagnosis, menentukan derajat penyakit dan memantau progresivitasnya. Pada beberapa tempat yang tidak memiliki spirometer dibutuhkan cara lain untuk menilai keluhan sesak napas dan progresivitas PPOK.⁸ Merujuk pada GOLD 2013 untuk menilai gejala-gejala PPOK dapat menggunakan kuesioner yang sudah divalidasi, yaitu *COPD Assessment Test* (CAT), *the Modified British Medical Research Council* (mMRC) atau *the Clinical COPD Questionnaire* (CCQ).¹

Dalam penatalaksanaan PPOK, selain pemberian terapi secara farmakologis juga diperlukan terapi non-farmakologis yakni berhenti merokok. Bimbingan dan konseling oleh tenaga kesehatan penting untuk menghentikan kebiasaan merokok. Menghentikan kebiasaan merokok memiliki efek untuk mengurangi gejala PPOK.¹ Berhenti merokok juga dinilai mudah dan ekonomis untuk mengurangi progresivitas penurunan VEP₁.⁹ Berdasarkan hal tersebut, peneliti ingin mengetahui bagaimana pengaruh berhenti merokok terhadap tingkat keparahan PPOK berdasarkan GOLD 2013 di RSPAD Gatot Soebroto.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional*. Populasi penelitian adalah pasien PPOK yang berobat di Poli Paru RSPAD Gatot Soebroto periode Maret-Mei 2015. Kriteria inklusi subjek penelitian adalah pasien laki-laki yang didiagnosis PPOK oleh dokter spesialis paru, berusia minimal 40 tahun, telah berhenti merokok minimal dua tahun atau perokok aktif, serta bersedia menjadi responden. Kriteria eksklusi subjek penelitian adalah menderita penyakit selain PPOK.

Besar sampel ditentukan dengan rumus analitik kategorik tidak berpasangan dengan $\alpha = 5\%$, $\beta = 80\%$, $P_2 = 0,4$ (hasil penelitian Praniarto 2014)⁶ dan $P_1-P_2 = 0,3$ (ditetapkan peneliti). Hasil perhitungan didapatkan besar sampel sebanyak 84 orang.

Sebelum mengambil data, peneliti telah mendapatkan surat ijin penelitian dari Kepala RSPAD Gatot Soebroto dan surat lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.

Data VEP₁ diperoleh dari rekam medis, sedangkan data kebiasaan merokok, gejala PPOK secara objektif beserta dampaknya didapat dari wawancara dengan subjek menggunakan kuesioner tentang kebiasaan merokok, CAT, dan mMRC. Data diambil menggunakan teknik *consecutive sampling*. Data yang diteliti disajikan dalam bentuk tabel dan diagram kemudian diolah secara komputerisasi. Hubungan antara berhenti merokok dan kualitas hidup, derajat sesak napas, dan tingkat keparahan PPOK berdasarkan GOLD 2013 diuji dengan *Chi-square*. Uji statistik dianggap bermakna bila $p < 0,05$.

HASIL

Karakteristik Subjek Penelitian

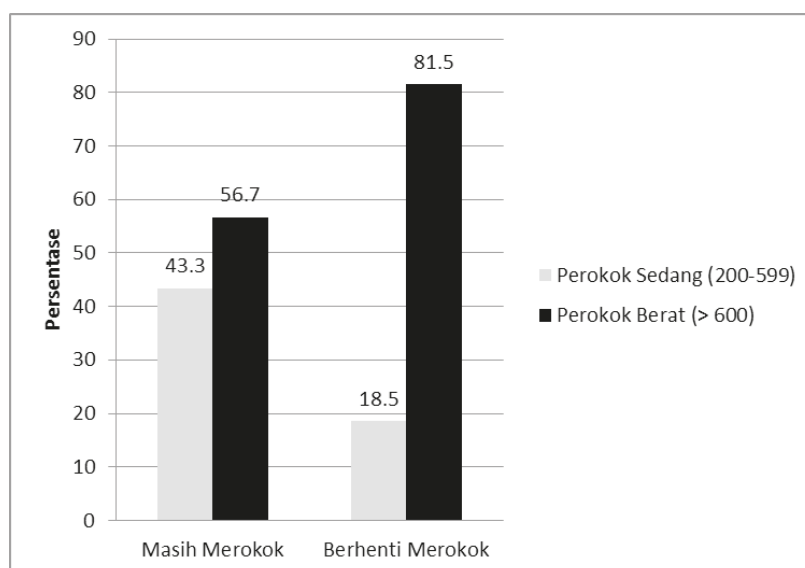
Subjek penelitian berjumlah 84 orang dengan rentang usia 68,5 (53-79) tahun. Subjek penelitian merupakan pasien PPOK yang terdiri atas 30 orang

(35,7%) masih merokok dan 54 orang (64,3%) telah berhenti merokok selama 10 (2 - 30) tahun. Semua subjek penelitian berobat secara teratur ke Poli Paru RSPAD setiap bulannya.

Berdasarkan Indeks Brinkman (IB), yaitu perkalian jumlah rata-rata batang rokok yang dihisap sehari dikalikan lama merokok dalam tahun, derajat merokok diklasifikasikan menjadi ringan (0-199), sedang (200-599), dan berat (>600).⁵ Hasil analisis data, status merokok subjek penelitian bila dibandingkan dengan derajat merokok berdasarkan IB didapatkan sebagian besar subjek penelitian tergolong perokok berat (Gambar 1).

Kualitas Hidup Berdasarkan Skor CAT

Kuesioner CAT merupakan bentuk penilaian terhadap gejala klinis yang dialami pasien PPOK yang bertujuan untuk mengukur dampak PPOK terhadap kualitas hidup pasien secara objektif. Jika merujuk pada klasifikasi GOLD 2013, semua pasien PPOK yang masih merokok memiliki gejala lebih (skor CAT ≥ 10) atau gejala yang berdampak sedang, tinggi, dan sangat tinggi terhadap kualitas hidup. Sebaliknya pada pasien PPOK yang berhenti merokok didapatkan 36 orang (66,7%) memiliki gejala yang berdampak rendah terhadap kualitas hidup (skor CAT ≤ 10). Hasil uji *Chi-Square* didapatkan hasil $p \text{ exact} = 0,000$. Hal itu menunjukkan terdapat hubungan antara berhenti merokok dan kualitas hidup pasien PPOK (Tabel 1).



Gambar 1. Status Merokok Subjek Penelitian

Tabel 1. Hubungan antara Status Merokok dan Dampak PPOK terhadap Kualitas Hidup Berdasarkan Skor CAT

Status Merokok	Dampak Terhadap Kualitas Hidup								Total	P exact	
	Rendah (0-9)		Sedang (10-19)		Tinggi (20-29)		Sangat Tinggi (30-40)				
	N	%	N	%	N	%	N	%			
Merokok	0	0	10	33,3	11	36,7	9	30	30	100	0,000
Berhenti merokok	36	66,7	16	29,6	2	3,7	0	0	54	100	
Jumlah	36	42,8	26	31	13	15,5	9	10,7	84	100	

Tabel 2. Hubungan antara Status Merokok dan Derajat Sesak Napas Berdasarkan Skor mMRC

Status Merokok	Derajat Sesak Napas										Total		P exact
	Derajat 0		Derajat 1		Derajat 2		Derajat 3		Derajat 4				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Merokok	4	13,3	5	16,7	9	30	5	16,7	7	22,3	30	100	0,000
Berhenti merokok	14	26	26	48,1	10	18,5	4	7,4	0	0	54	100	
Jumlah	18	21,4	31	37	19	22,6	9	10,7	7	8,3	84	100	

Derajat Sesak Napas Berdasarkan Skor mMRC

Skor mMRC digunakan untuk menilai derajat sesak napas. Pada pasien yang masih merokok didapatkan total sebanyak 21 orang (70%) memiliki sesak napas derajat 2 atau lebih, sebaliknya pada pasien yang berhenti merokok didapatkan hanya 14 orang (25,9%) mengalami sesak napas derajat 2 atau lebih. Hasil uji *Chi-Square* didapatkan hasil $p \text{ exact} = 0,000$. Hal ini menunjukkan terdapat hubungan antara berhenti merokok dan derajat sesak napas pasien PPOK berdasarkan skor mMRC (Tabel 2).

Derajat Keterbatasan Aliran Udara Berdasarkan Kriteria GOLD 2013

Spirometri merupakan pemeriksaan yang harus dilakukan untuk memastikan adanya hambatan aliran udara yang bersifat persisten. Hasil analisis data menunjukkan semua subjek yang berhenti merokok mempunyai derajat keterbatasan aliran udara sedang, berat atau sangat berat (GOLD 2, 3 atau 4). Sebaliknya subjek yang masih merokok ada yang memiliki keterbatasan aliran udara derajat ringan (GOLD 1) (Tabel 3).

Tingkat Keparahan PPOK

Tingkat keparahan PPOK yang diklasifikasikan oleh GOLD 2013 menggabungkan beberapa aspek,

yaitu skor CAT atau mMRC dan hasil spirometri atau riwayat eksaserbasi per tahun. Berdasarkan penilaian derajat PPOK menggunakan GOLD 2013, pada pasien PPOK yang masih merokok didapatkan 16 orang (53,3%) mengalami PPOK derajat B, diikuti 14 orang (46,7%) derajat D. Sebaliknya pada pasien PPOK yang berhenti merokok didapatkan 25 orang (46,3%) mengalami PPOK derajat C, diikuti 19 orang (35,2%) derajat A. Hasil uji *Chi-Square* didapatkan nilai $p = 0,000$ sehingga dapat disimpulkan terdapat hubungan antara berhenti merokok dan Derajat PPOK berdasarkan GOLD 2013 (Tabel 4).

PEMBAHASAN

Derajat Merokok Subjek Penelitian

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien PPOK yang memiliki kebiasaan merokok dengan kategori perokok derajat berat lebih banyak dibandingkan dengan pasien PPOK yang memiliki kebiasaan merokok dengan kategori perokok derajat sedang. Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian prevalensi pasien PPOK di Rumah Sakit Umum Haji Adam Malik, Medan Tahun 2009. Pada penelitian tersebut didapatkan 25 dari 54 pasien PPOK adalah perokok. Berdasarkan IB, pasien PPOK yang merokok tersebut terdiri atas 16 perokok derajat berat, 6 perokok derajat sedang dan 3 perokok derajat ringan.¹⁰

Tabel 3. Hubungan antara Status Merokok dan Keterbatasan Aliran Udara

Status Merokok	Keterbatasan Aliran Udara								Total	
	GOLD 1		GOLD 2		GOLD 3		GOLD 4			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Merokok	4	13,3	14	43,4	4	13,3	9	30	30	100
Berhenti merokok	0	0	26	48,1	19	35,2	9	16,7	54	100
Jumlah	4	4,8	39	46,4	23	27,4	18	21,4	84	100

Tabel 4. Hubungan Status Merokok dan Tingkat Keparahan PPOK Berdasarkan GOLD 2013

Status Merokok	Tingkat Keparahan PPOK								Total		P
	A		B		C		D				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Merokok	0	0	16	53,3	0	0	14	46,7	30	100	0,000
Berhenti merokok	19	35,2	8	14,8	25	46,3	2	3,7	54	100	
Jumlah	19	22,6	24	28,6	25	29,8	16	19	84	100	

Penurunan fungsi paru pada perokok diketahui disebabkan oleh CD103 yang berikatan dengan *E* cadherin yang diekspresikan oleh epitel saluran napas, sehingga menimbulkan respons inflamasi. Hasil penelitian imunobiologi menunjukkan kadar sel CD8⁺CD103⁺ lebih tinggi pada perokok dengan atau tanpa PPOK dibandingkan dengan orang yang tidak merokok.¹¹

Perokok berat lebih banyak mengalami masalah respirasi yang mendorongnya datang berobat dibandingkan dengan perokok sedang. Hal tersebut dapat dijelaskan berdasarkan hasil penelitian yang menunjukkan kadar CD8⁺ *T-lymphocytes*, *Natural Killer T-like cells*, dan *NK cells* (CD56⁺CD3⁻) jumlahnya berkorelasi positif dengan banyaknya rokok yang dihisap. Aktivasi ketiga sel tersebut akan menginduksi respons imun sehingga diproduksi sejumlah sitokin inflamasi dan chemokin yang menyebabkan kerusakan jaringan paru, hipersekresi mucus dan emfisema.¹²

Kualitas Hidup Berdasarkan Skor CAT

Penelitian di Australia, China, Korea, dan Taiwan pada tahun 2010-2011 mendapatkan bahwa pasien PPOK dengan 4 kategori skor CAT, yaitu 0-9, 10-19, 20-29, dan 30-40 berturut-turut memiliki median waktu munculnya eksaserbasi, yaitu >24, 14, 9 dan 5 minggu. Semakin tinggi skor CAT, semakin tinggi pula risiko mengalami eksaserbasi.¹³

Pada penelitian ini didapatkan adanya hubungan antara berhenti merokok dan dampak PPOK terhadap

kualitas hidup subjek pasien berdasarkan skor CAT. Hasil ini sejalan dengan penelitian terhadap 113 pasien PPOK yang merokok dan mengikuti program berhenti merokok selama 12 minggu. Hasil penelitian tersebut menunjukkan skor CAT pasien PPOK yang berhenti merokok lebih rendah dibandingkan pasien PPOK yang tidak mengikuti program berhenti merokok.¹⁴ Kualitas hidup pasien PPOK yang berhenti merokok lebih baik daripada pasien PPOK yang masih merokok. Berhenti merokok pada pasien PPOK menyebabkan penurunan risiko eksaserbasi dibanding pasien yang masih merokok dan hal ini juga bergantung pada lamanya subjek penelitian berhenti merokok. Semakin lama jangka waktu berhenti merokok, semakin menurun risiko untuk mengalami eksaserbasi. Merokok menyebabkan respons inflamasi yang berperan pada patogenesis PPOK. Inflamasi ini berperan penting pada pasien untuk meningkatkan risiko eksaserbasi.¹⁵

Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian lainnya yang mengevaluasi kualitas hidup 26 pasien PPOK sebelum dan sesudah berhenti merokok selama dua bulan menggunakan *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ). Hasil penelitian tersebut menunjukkan kualitas hidup pasien menjadi lebih baik setelah berhenti merokok.¹⁶

Derajat Sesak Napas Berdasarkan Skor mMRC

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan antara berhenti merokok dan derajat sesak napas pada pasien PPOK berdasarkan skor mMRC.

Hal ini dapat dijelaskan berdasarkan hasil penelitian yang menunjukkan kadar *CD8⁺ T-lymphocytes*, *Natural Killer T-like cells*, dan *NK cells* (*CD56⁺CD3⁺*) jumlahnya lebih banyak pada pasien PPOK yang merokok dibandingkan dengan pasien PPOK yang telah berhenti merokok. Aktivasi ketiga sel tersebut berhubungan dengan patogenesis PPOK sehingga menyebabkan gejala antara lain batuk berdahak dan sesak napas.¹²

Derajat Keterbatasan Aliran Udara Berdasarkan Kriteria GOLD

PPOK merupakan penyakit yang disebabkan oleh inflamasi yang terjadi pada saluran napas sebagai respons masuknya asap rokok yang bersifat iritan bagi mukosa bronkus sehingga terjadi obstruksi yang bersifat persisten. Keadaan ini terus berlanjut walaupun pasien menghentikan kebiasaan merokoknya. Pada pasien yang menghentikan kebiasaan merokok ditemukan jumlah neutrofil dalam bilasan bronkoalveolar yang lebih sedikit dari pada pasien yang tetap merokok. Hal tersebut menyebabkan pasien yang tetap merokok memiliki progresivitas penyakit yang lebih cepat daripada pasien yang menghentikan kebiasaan merokoknya. Pengamatan longitudinal terhadap fungsi paru menunjukkan obstruksi aliran udara pada perokok yang dikarenakan percepatan penurunan fungsi paru pada perokok sebanyak dua sampai lima kali pertahun dibandingkan normal sekitar 15-30 ml pada VEP_1 .¹⁷

Hasil penelitian *Lung Health Study* selama 5 tahun pada sejumlah 3926 pasien PPOK yang merokok dengan kategori derajat ringan sampai sedang menunjukkan perbedaan perlambatan penurunan VEP_1 . Rata-rata penurunan VEP_1 sebesar 62 ± 55 mL/tahun pada pasien yang tetap merokok dan $31 \pm 4,8$ mL/tahun pada pasien yang berhenti merokok.¹⁸ Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pasien yang berhenti merokok tetap mengalami penurunan VEP_1 , namun penurunan tersebut lebih lambat. Penelitian lainnya terhadap 1980 pasien PPOK yang merokok dengan kategori perokok ringan/sedang mendapatkan hasil ada perlambatan penurunan VEP_1 pada pasien yang hanya mengurangi jumlah rokok yang dihisap setiap harinya, tetapi perlambatan tersebut

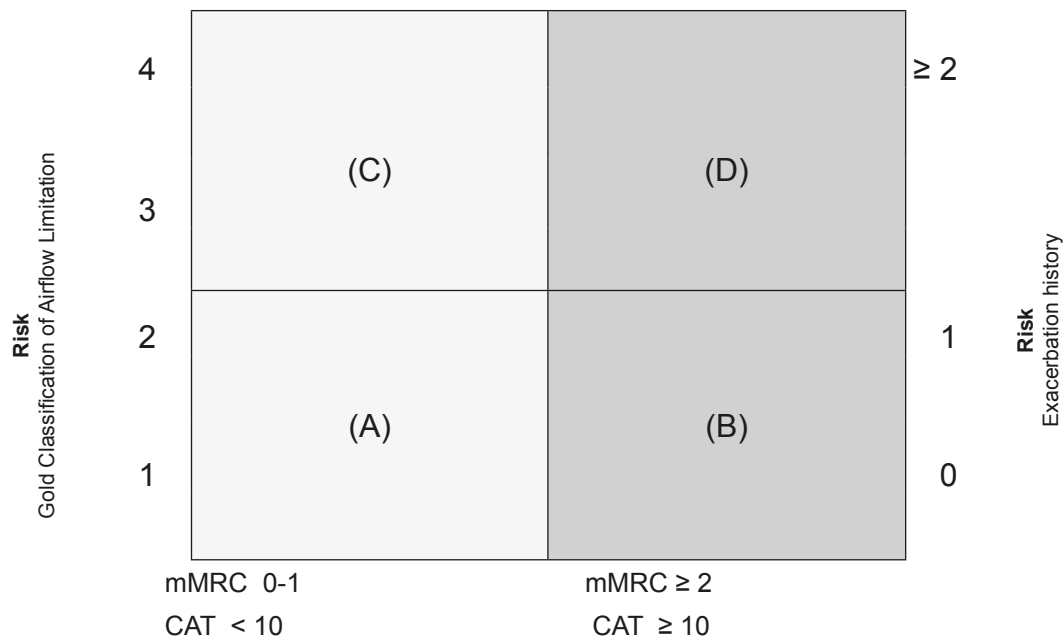
hanya sedikit bahkan penurunan VEP_1 hampir sama dengan pasien yang masih merokok. Hasil penelitian ini menunjukkan pentingnya program berhenti merokok dalam tatalaksana PPOK.¹⁹ Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa jumlah batang rokok yang dihisap, lama merokok, dan jangka waktu berhenti merokok diketahui mempengaruhi besarnya penurunan VEP_1 pada pasien PPOK.

Hasil penelitian ini menunjukkan semua subjek yang berhenti merokok mempunyai derajat keterbatasan aliran udara sedang, berat atau sangat berat (GOLD 2, 3 atau 4), sebaliknya subjek yang masih merokok ada yang memiliki keterbatasan aliran udara derajat ringan (GOLD 1). Hasil ini diduga disebabkan oleh keterbatasan penelitian yang mengikutsertakan subjek penelitian dengan kategori perokok sedang dan perokok berat. Selain itu, sebanyak 81,5% subjek yang berhenti merokok adalah perokok berat dengan lamanya waktu berhenti merokok yang bervariasi 10 (2-30 tahun), sebaliknya subjek yang masih merokok hanya 56,7% yang tergolong perokok berat.

Tingkat Keparahan PPOK

Hasil penelitian menunjukkan pasien PPOK yang masih merokok didapatkan 16 orang (53,3%) mengalami PPOK derajat B, diikuti 14 orang (46,7%) derajat D. Sebaliknya pada pasien PPOK yang berhenti merokok didapatkan 25 orang (46,3%) mengalami PPOK derajat C, diikuti 19 orang (35,2%) derajat A. Hasil penelitian ini menunjukkan pasien PPOK yang telah berhenti merokok mempunyai gejala yang lebih sedikit dibandingkan dengan pasien yang masih merokok. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Simmons *et al.* pada tahun 2005, bahwa berhenti merokok pada pasien PPOK menyebabkan penurunan gejala pernapasan dibandingkan pada pasien yang masih merokok.¹⁹

Berdasarkan gambar kriteria diagnosis PPOK menurut GOLD 2013 dapat dijelaskan bahwa pasien PPOK yang berhenti merokok mempunyai lebih sedikit gejala (derajat A atau C) dibandingkan dengan pasien PPOK yang masih merokok (derajat B atau D) (Gambar 2).



Gambar 2. Derajat PPOK

Dikutip dari (1)

KESIMPULAN

Terdapat hubungan berhenti merokok dengan kualitas hidup pasien, derajat sesak napas, tingkat keparahan penyakit pada pasien PPOK. Dengan kata lain berhenti merokok mengurangi gejala PPOK sehingga perlu dilakukan intervensi aktif oleh tenaga kesehatan untuk membantu pasien PPOK berhenti merokok.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada dr. Retno Wihastuti, SpP selaku pembimbing lapangan yang membantu dalam pengambilan data.

DAFTAR PUSTAKA

- Global initiative for obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2013. [Cited 2013 December 2]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf.
- World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2013. [Cited 2013 September 11]. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>.

- Foronjy R, D’Armiento J. The effect of cigarette smoke-derived oxidants on the inflammatory response of the lung. *Clin Appl Immunol Rev*. 2006;6:3.
- Supari SF. Pedoman pengendalian penyakit paru obstruktif kronik menteri kesehatan Republik Indonesia. 2008. p 4-5.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit paru obstruktif kronik. Diagnosis dan penatalaksanaan. Jakarta: PDPI; 2011. p 2,6.
- Praniarto AK. Hubungan antara derajat merokok dengan tingkat keparahan penyakit paru obstruksi kronis berdasarkan kriteria GOLD 2013 di Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat Gatot Soebroto Periode Maret-April 2014. [skripsi]. Jakarta: Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta: 2014.p.38.
- Mosenifar Z. Chronic obstructive pulmonary disease clinical presentation. 2013. [Cited 2013 November 26]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/297664-clinical>.
- Anwar D, Chan Y, Basyar M. Hubungan derajat sesak napas penderita penyakit paru obstruktif kronik menurut kuesioner modified medical research council scale dengan derajat penyakit paru obstruktif kronik. *J Respir Indo*. 2012;34:200-7.

9. Riyanto BS, Hisyam B. Obstruksi saluran pernafasan akut. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. (eds.). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 2010. Edisi ke-5. Jakarta: Interna Publishing.p.2226.
10. Saleh KN. 2009. Prevalensi penderita penyakit paru obstruksi kronis (PPOK) dengan riwayat merokok di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik (RSUP HAM) Medan Periode Januari 2009 - Desember 2009. Medan: Universitas Sumatera Utara. [Cited 2013 December 29]. Available from: <http://repository.usu.ac.id/handle/123456789/21398>.
11. Mikko M, Forsslund H, Grunewald LCJ, Wheelock AM, Wahlstrom J, Skold CM. Increased intraepithelial (CD103+) CD8+ T cells in the airways of smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Immunobiology*. 2012; 218:225-31.
12. Wang J, Urbanowicz RA, Tighe PJ, Todd I, Corne JM, Fairclough LC. Differential activation of killer cells in the circulation and the lung: a study of current smoking status and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *PLoS ONE*. 2013; 8(3):e58566.
13. Lee SD, Huang MS, Kang J, Lin CH, Park MJ, Oh YM, *et al*. The COPD assessment test (CAT) assists prediction of COPD exacerbations in high-risk patients. *Respiratory Medicine*. 2014;108:600-8.
14. Postolache P, Nemes RM, Petrescu O, Merisanu IO. Smoking cessation, pulmonary rehabilitation and quality of life at smokers with COPD. *Rev Med Chir Soc Med Iasi*. 2014; 119(1):77-80.
15. Au DH, Bryson CL, Chien JW, Sun H, Udris EM, Evans LE, *et al*. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med*. 2009; 24:457-63.
16. Papadopoulos G, Varvadas CI, Limperi M, Linardis A, Georgoudis G, Behrakis P. Smoking cessation can improve quality of life among COPD patients: validation of the clinical COPD questionnaire into Greek. *BMC Pulmonary Medicine*. 2011;11:13
17. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: new treatments for COPD. *Thorax*. 2003; 58:803-8.
18. Tashkin DP, Murray RP. Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2009; 103(7): 963-74.
19. Simmons MS, Connett JE, Nides MA, Lindgren PG, Kleerup EC, Murray RP, *et al*. Smoking reduction and the rate of decline in FEV₁. Results from the lung health study. *Eur Respir J*. 2005; 25(6):1011-7.