

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin-10 1082G/A dengan Lama Awitan Nefrotoksisitas Akibat Obat Anti-tuberkulosis pada Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)

Studi Longitudinal Faktor Prediksi Indeks BODE pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta

Polifarmaka Meningkatkan Nilai *Asthma Control Test* dan Ekspresi Relatif miR-126 Serum serta Menurunkan Kadar Eosinofil Darah Pada Pasien Asma

Perbedaan Karakteristik Demografi dan Klinis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* dari Bronchoalveolar Lavage Subjek Tuberkulosis Paru

Perbaikan Kontrol Kecemasan, Batuk, Sesak Napas dan Nyeri Pada Penatalaksanaan Bronkoskopi dengan Menambahkan Alprazolam

Proporsi Tuberkulosis Laten Pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta

Proporsi dan Gambaran Radiologi Pneumokoniosis Pada Pekerja Yang Terpapar Debu di Tempat Kerja

Dasar-dasar Pembacaan Foto Toraks sesuai Klasifikasi International Labour Organization (ILO) untuk Pneumokoniosis

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas
Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan
Jamal Zaini
Farih Raharjo
Mia Elhidsi
Ginangjar Arum Desianti
Irandi Putra Pratomo
Fanny Fachrucha

Sekretariat

Yolanda Handayani
Suwondo
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung
Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845
Email : editor@jurnalrespirologi.org
Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)
Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respirologi Indonesia

Akreditasi A
Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan
Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia
Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015
Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 39, NOMOR 4, Oktober 2019

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin-10 1082G/A dengan Lama Awitan Nefrotoksisitas Akibat Obat Anti-tuberkulosis pada Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB) 215
Harsini, Reviono, Umarudin
- Studi Longitudinal Faktor Prediksi Indeks BODE pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta 220
Isep Supriyana, Faisal Yunus, Budhi Antariksa, Aria Kekalih
- Polifarmaka Meningkatkan Nilai *Asthma Control Test* dan Ekspresi Relatif miR-126 Serum serta Menurunkan Kadar Eosinofil Darah Pada Pasien Asma 231
I Dewa Putu Ardana, Susanthy Djajalaksana, lin Noor Chozin, Alidha Nur Rakhmani
- Perbedaan Karakteristik Demografi dan Klinis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* dari Bronchoalveolar Lavage Subjek Tuberkulosis Paru, Indonesia 238
Budi Yanti, Soetjipto, Ni Made Mertaniasih, Muhammad Amin
- Perbaikan Kontrol Kecemasan, Batuk, Sesak Napas dan Nyeri Pada Penatalaksanaan Bronkoskopi dengan Menambahkan Alprazolam 245
Yanny Octavia Sally Ride, Yusup Subagio Sutanto, Debree Septiawan
- Proporsi Tuberkulosis Laten Pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta 256
Erlina Burhan, Ririen Razika Ramdhani, Jamal Zaini
- Proporsi dan Gambaran Radiologi Pneumokoniosis Pada Pekerja Yang Terpajan Debu di Tempat Kerja 266
Mukhtar Ikhsan

Tinjauan Pustaka

- Dasar-dasar Pembacaan Foto Toraks sesuai Klasifikasi International Labour Organization (ILO) untuk Pneumokoniosis 272
Agus Dwi Susanto

Studi Longitudinal Faktor Prediksi Indeks BODE pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta

Isep Supriyana¹, Faisal Yunus¹, Budhi Antariksa¹, Aria Kekalih²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

² Departemen Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

Abstrak

Latar belakang: Indeks BODE terdiri dari indeks masa tubuh (IMT), volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁), skala sesak Modified Medical Research Council (MMRC) dan uji jalan 6 menit yang digunakan untuk memprediksi mortalitas pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Kuesioner St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) digunakan untuk menilai kualitas hidup pasien PPOK. Menurunnya kualitas hidup pasien PPOK dapat disebabkan oleh eksaserbasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara indeks BODE dengan eksaserbasi dan kualitas hidup pasien PPOK. Hipotesis penelitian ini adalah semakin tinggi indeks BODE maka semakin sering eksaserbasi dan menurunkan kualitas hidup.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain kohort prospektif yang dilakukan di RS Persahabatan pada November 2010 sampai Juni 2011. Indeks BODE dinilai pada awal kunjungan (0 bulan), bulan ke- 3, 6, 9 dan 12. Pasien mengisi lembar kerja penelitian saat awal kunjungan dan mengisi kuesioner SGRQ pada awal kunjungan, bulan ke-6 dan 12. Peneliti memonitor terjadinya eksaserbasi setiap bulannya melalui telepon, mencatat rekam medis atau saat kunjungan ke poli asma PPOK atau instalasi gawat darurat.

Hasil: Didapatkan 85 pasien pada kunjungan awal dengan rerata indeks BODE 4,29 dan rerata SGRQ skor total 41,41%. Setelah 12 bulan pemantauan didapatkan 52 pasien yang melengkapi pemeriksaan, 29 pasien keluar dari penelitian dan 4 pasien meninggal dunia karena PPOK atau komplikasi. Berdasarkan analisis statistik t-test, didapatkan perbedaan bermakna indeks BODE pada kelompok 1 kali eksaserbasi dengan kelompok sering eksaserbasi ($P<0,05$). Terdapat perbedaan bermakna SGRQ skor total pada kelompok 1 kali eksaserbasi dengan kelompok sering eksaserbasi ($P<0,05$) serta hubungan bermakna antara indeks BODE dengan skor total SGRQ ($P=0,045$).

Kesimpulan: Indeks BODE dapat digunakan untuk memprediksi eksaserbasi dan kualitas hidup pasien PPOK. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 220-30)

Kata kunci: indeks BODE, eksaserbasi, kualitas hidup.

Longitudinal Study of BODE Index as Predictive Factor of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Persahabatan Hospital Jakarta

Abstract

Background: The BODE index is generally used for predicting mortality risk of COPD patients. The BODE index included the body mass index, degree of airflow obstruction (FEV₁), dyspnea (MMRC questionnaire), and exercise capacity (6-minute walk test). Exacerbation of COPD associated with decreased health related quality of life (HRQoL). HRQoL has become an important outcome in respiratory patients as proved by St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). This study aim to find the correlation between BODE index with exacerbation and quality of life of COPD patients. We hypothesized that the higher BODE index score, the more frequent exacerbation occurrence and HRQoL decreased.

Methods: Prospective cohort study of COPD patients was conducted in Persahabatan Hospital in November 2010 till June 2011. This study assessed the BODE index (at baseline) and followed at 3, 6, 9 and 12 months. Patient were also examined with SGRQ at baseline and followed at 6 and 12 months. We monitored the occurrence of exacerbation every month by telephone, observed their medical record, or visited the COPD's clinic and emergency department.

Results: Eighty-five patients were examined at baseline with mean of BODE index 4.29 and SGRQ total score 41.42%. After one year follow up 52 patients have completed examination, 29 patients have not complete examination and 4 patients died. Using t-test analysis the correlation of BODE index between single and frequent exacerbation was significant ($P<0.05$), the correlation of SGRQ between single and frequent exacerbation was also significant ($P<0.05$) and correlation between BODE and SGRQ was significant ($P=0.045$).

Conclusion: BODE index can predict COPD exacerbations and HRQoL. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 220-30)

Keywords: exacerbation, BODE index, HRQoL.

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) diprediksi sebagai penyebab kematian ketiga di dunia pada tahun 2020 dan merupakan salah satu masalah kesehatan di masyarakat. Eksaserbasi dan komorbiditas berkontribusi terhadap keparahan dari PPOK. Eksaserbasi merupakan kejadian penting pada pasien PPOK karena menyebabkan efek negatif pada kualitas hidup. Inflamasi sistemik pada PPOK disebabkan oleh gangguan mekanisme stres oksidatif dan gangguan imunologi. Inflamasi sistemik disebabkan oleh tumpahan atau *spill-over* mediator inflamasi yang terjadi di paru dengan PPOK sebagai pusat prosesnya. Inflamasi sistemik ini menyebabkan berbagai manifestasi seperti pengurangan masa otot atau kaheksia, penyakit jantung iskemik, gagal jantung, hipertensi osteoporosis, depresi dan diabetes yang dapat memperburuk kualitas hidup. Sistem penderajatan indeks *body mass index*, *obstructive of airway*, *dyspnea*, *exercise capacity* (BODE) merupakan suatu skala multidimensi yang digunakan untuk mengukur lama tahan hidup pasien PPOK dan kerentanan terhadap perawatan di rumah sakit. Saat ini indeks BODE sangat baik digunakan untuk memprediksi risiko kematian pada pasien PPOK.

METODE

Penelitian ini merupakan studi longitudinal (kohort prospektif) yang bertujuan untuk mengumpulkan data-data faktor prediksi indeks BODE terhadap eksaserbasi dan *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) yang mempengaruhi kualitas hidup PPOK. Populasi target adalah semua pasien PPOK di RS Persahabatan, populasi terjangkau adalah semua pasien PPOK yang berobat ke Poli Asma dan PPOK di RS Persahabatan pada bulan November 2010 sampai Juni 2011. Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien PPOK yang memenuhi kriteria inklusi dan memenuhi perhitungan besar sampel minimal. Kriteria inklusi adalah laki-laki yang didiagnosis sebagai PPOK dan menyetujui *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah pasien yang diduga menderita penyakit infeksi paru akut yang

mengancam jiwa, penyakit terminal yang fatal, penyakit berat atau imunokompromais.

Penelitian ini dilakukan pada bulan November 2010 sampai Desember 2012. Periode pengambilan sampel dimulai pada bulan November 2010 sampai Juni 2011. Subjek menjalani pemeriksaan anamnesis, pemeriksaan fisis, spirometri, penghitungan indeks massa tubuh (IMT), uji jalan 6 menit, penghitungan skor sesak napas berdasarkan *Modified Medical Research Council* (MMRC) serta pengisian lembar kerja penelitian. Pemeriksaan tersebut dilakukan pada saat pertama kali datang, bulan ke-3, bulan ke-6, bulan ke-9 dan bulan ke-12. Pengisian kuesioner SGRQ dipandu oleh peneliti dan dilakukan saat pertama datang, bulan ke-6 dan bulan ke-12. Bila terjadi eksaserbasi maka pemeriksaan dilakukan setelah stabil dalam 4 minggu. Pasien PPOK menjalani tindak lanjut setiap bulan dan dinilai apakah mengalami eksaserbasi, dan bila mengalami eksaserbasi pasien dirawat atau tidak. Tindak lanjut pada pasien dilakukan melalui telepon atau menghubungi dokter poli asma dan PPOK atau instalasi gawat darurat (IGD) RS Persahabatan. Data penelitian diperoleh dengan cara mencatat status pasien eksaserbasi yang mendapatkan tambahan terapi antibiotik, kortikosteroid atau keduanya. Pasien juga diperbolehkan untuk menghubungi peneliti.

HASIL

Terdapat 85 subjek yang diperiksa pada kunjungan awal penelitian. Selama 6 bulan pemantauan terdapat 60 subjek yang melengkapi pemeriksaan dan terbagi menjadi tiga kelompok eksaserbasi yaitu kelompok tanpa eksaserbasi 9 subjek (15%), 1 kali eksaserbasi 24 subjek (40%) dan sering (>2 kali) eksaserbasi 27 subjek (45%). Selama 12 bulan pemantauan didapatkan 52 subjek yang melengkapi pemeriksaan dan terbagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok 1 kali eksaserbasi sebanyak 26 subjek (50%) serta kelompok sering (>2 kali) eksaserbasi sebanyak 26 subjek (50%). Didapatkan 4 subjek (7,7%) meninggal dunia karena PPOK dan komplikasinya.

Tabel 1. Skor Prognostik Indeks BODE Berdasarkan Komponennya

Variabel	Poin indeks BODE			
	0	1	2	3
VEP ₁	≥65	50-64	36-49	≤35
Uji jalan 6 menit	≥350	250-340	150-249	≤149
Derajat sesak napas MMRC	0-1	2	3	4
Indeks Masa Tubuh	>21	≤21		

Ket: VEP₁: volume ekspirasi paksa detik pertama
MMRC: *Modified Medical Research Council*

Tabel 2. Karakteristik Subjek Pada Kunjungan Awal (n=85)

Variabel	Mean	Median	Standar Deviasi
Umur (tahun)	61,77	62,00	7,80
Indeks BODE	4,38	4,00	2,49
VEP ₁ (%)	54,73	56,00	10,33
IMT (kg/m ²)	20,86	20,65	2,16
MMRC	1,83	2,00	1,02
Uji jalan 6 menit (m)	268,80	300,00	108,23
SpO ₂ (%)	94,62	95,00	84,00
VEP ₁ (L)	1,36	1,26	0,42
Indeks brinkman	422,75	400,00	261,27
SGRQ (%)			
Gejala	44,91	47,86	4,90
Aktivitas	53,27	54,85	9,63
Dampak	35,62	40,85	10,72
Skor total	41,62	45,94	9,17

Ket: VEP₁: volume ekspirasi paksa detik pertama
IMT: indeks massa tubuh
MMRC: *Modified Medical Research Council*
SpO₂: saturasi oksigen
SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*

Dari data awal didapatkan karakteristik subjek dengan penyakit penyerta yaitu 24 subjek (28,2%) menderita penyakit kardiovaskular dengan atau tanpa disertai diabetes melitus, dislipidemia dan osteoarthritis. Selebihnya 61 subjek (71,8%) tanpa penyakit penyerta. Sebanyak 18 orang (21,2%) mengikuti program rehabilitasi medis dan 67 subjek (78,8%) tidak mengikuti program rehabilitasi medis. Pada penelitian ini semua pasien adalah laki-laki dan tidak mendapatkan vaksinasi. Sebanyak 69 subjek (81,2%) menggunakan obat inhalasi steroid dan *long acting antimuscarinic agent* (LAMA) dan 16 subjek (18,8%) tidak menggunakan obat inhalasi LAMA. Subjek penelitian menggunakan inhalasi steroid dan *long acting β2 agonist* (LABA) sebanyak 22 subjek (25,9%) sedangkan subjek yang tidak menggunakan steroid dan LABA sebanyak 63 subjek (74,1%). Subjek yang berobat dengan ditanggung jaminan sosial sebanyak 70 subjek (82,4%) sedangkan dengan yang berobat dengan biaya sendiri sebanyak 15 subjek (17,6%).

Didapatkan proporsi subjek berdasarkan kuartil indeks BODE yaitu Q1 (skor BODE 0-1) 11

subjek (21,52%), Q2 (skor BODE 2-4) 14 subjek (26,92%), Q3 (skor BODE 5-6) sebanyak 12 subjek (23,07%) dan Q4 (skor BODE ≥7) sebanyak 15 subjek (28,84%). Penelitian ini mengklasifikasikan PPOL berdasarkan *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) tahun 2011 meliputi gejala, abnormalitas fungsi paru, eksaserbasi dan komorbid. Pasien dalam grup A (sedikit gejala dan risiko rendah) terdiri dari derajat obstruksi ringan dan sedang, skala MMRC 0-1 dan eksaserbasi 0-1 kali dalam setahun. Pasien grup B (banyak gejala dan risiko rendah) terdiri dari derajat obstruksi ringan sedang, skala MMRC ≥2 dan eksaserbasi 0-1 kali dalam setahun.²

Pasien grup C (risiko tinggi dan sedikit gejala) terdiri dari derajat obstruksi berat dan sangat berat, skala MMRC 0-1, dan eksaserbasi ≥2 kali dalam setahun. Pasien grup D (risiko tinggi dan banyak gejala) terdiri dari derajat obstruksi berat dan sangat berat, skala MMRC ≥2 dan eksaserbasi ≥2 kali dalam setahun. Selama 12 bulan pemantauan didapatkan kelompok PPOK berdasarkan kriteria GOLD 2011 yaitu grup A sebanyak 17 subjek (32,69%), grup B sebanyak 4 subjek (7,69%), grup C sebanyak 6 subjek (11,52%) dan grup D sebanyak 25 subjek (48,1%).

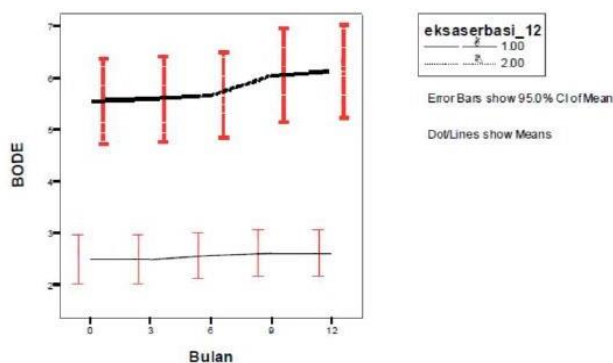
American Thoracic Society (ATS) membagi eksaserbasi menjadi 3 kelompok meliputi kriteria 1 yaitu ekaserbasi ringan sampai berat tapi tidak membutuhkan intervensi, kriteria 2 yaitu eksaserbasi yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dan kriteria 3 yaitu eksaserbasi yang menyebabkan pasien PPOK dirawat di ruangan *intensive care unit* (ICU). Kriteria eksaserbasi pada penelitian ini yaitu eksaserbasi derajat sedang yaitu pasien yang mengeluhkan gejala respirasi sehingga mengunjungi dokter atau unit gawat darurat dan mendapatkan terapi kortikosteroid sistemik, antibiotik atau keduanya.²¹

Terdapat 4 subjek yang meninggal dunia. Subjek yang meninggal memiliki rerata usia 66 tahun, rerata indeks BODE 6,2 serta rerata skor total SGRQ 46,23. Ditemukan 9 subjek (17,3%) yang mendapatkan perawatan di rumah sakit dan 43

subjek (32,7%) tidak mendapatkan perawatan di rumah sakit. Rerata indeks BODE pada subjek yang dirawat ($n=9$) yaitu 5,25 dan rerata skor total SGRQ 47,24%. Pada penelitian ini tidak ditemukan subjek yang mendapatkan perawatan di ICU.

Rerata indeks BODE saat kunjungan awal kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 3, skor terendah 0 dan skor tertinggi 4. Rerata indeks BODE pada kelompok sering (>2 kali) eksaserbasi adalah 6, skor terendah 2 dan skor tertinggi 9. Selama 12 bulan pemantauan didapatkan rerata indeks BODE kelompok 1 kali eksaserbasi 3, skor terendah 0 dan skor tertinggi 4 sedangkan kelompok sering (≥ 2 kali) eksaserbasi ditemukan rerata 6, skor terendah 2 dan skor tertinggi 10.

Analisis *t-test* menunjukkan perbedaan bermakna antara indeks BODE kelompok 1 kali eksaserbasi dengan kelompok sering (≥ 2 kali) eksaserbasi ($P=0,001$). Tren analisis selama duabelas bulan menunjukkan kelompok sering eksaserbasi memiliki skor indeks BODE yang lebih tinggi serta terdapat peningkatan skor maksimal dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi yang memiliki skor indeks BODE menetap.

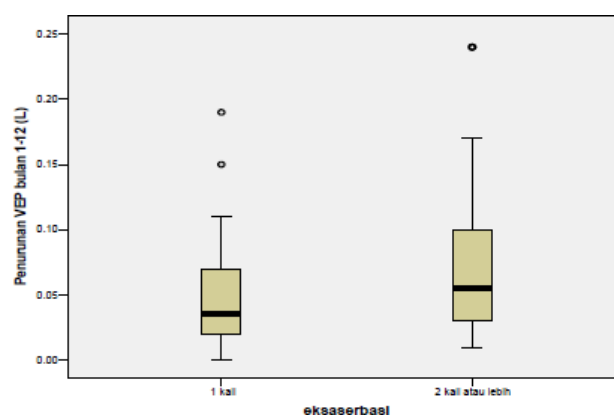


Gambar 1. Tren Indeks BODE selama 12 bulan

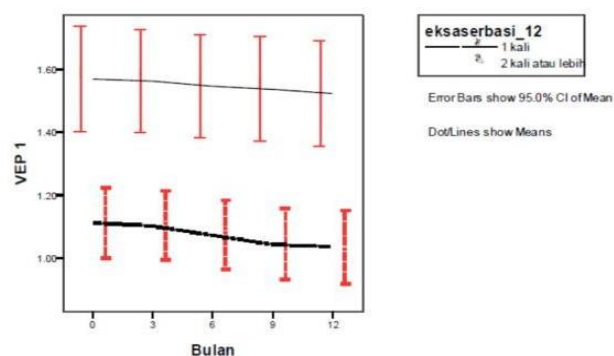
Didapatkan rerata VEP_1 (dalam liter) kelompok 1 kali eksaserbasi 1,570 L dan standar deviasi 0,410. Setelah 12 bulan pemantauan didapatkan rerata VEP_1 1,525 L dan standar deviasi 0,417 L sedangkan pada kelompok sering (>2 kali) eksaserbasi didapatkan rerata VEP_1 saat kunjungan awal 1,127 L dan standar deviasi 0,272 L. Setelah 12 bulan pemantauan didapatkan rerata VEP_1 1,035 L dengan standar deviasi 0,287 L. Terdapat

perbedaan bermakna VEP_1 pada kedua kelompok ($P=0,001$).

Rerata penurunan nilai VEP_1 pada kelompok 1 kali eksaserbasi sebesar 0,05 L dan pada kelompok sering eksaserbasi sebesar 0,08 L. Analisis *t-test* menunjukkan perbedaan bermakna antara penurunan VEP_1 pada kelompok 1 kali eksaserbasi dengan penurunan VEP_1 kelompok sering eksaserbasi ($P=0,0457$). Hasil ini menunjukkan penurunan VEP_1 pada kelompok sering eksaserbasi lebih besar dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi.



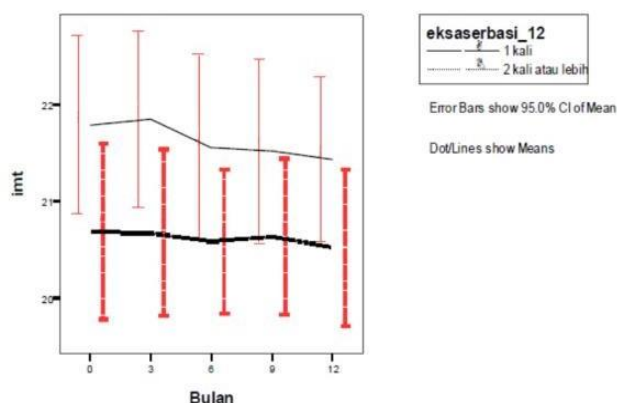
Gambar 2. Rerata Penurunan VEP_1 selama 12 bulan pemantauan



Gambar 3. Rerata penurunan VEP_1 selama 12 bulan pemantauan

Indeks masa tubuh merupakan salah satu komponen indeks BODE. Saat kunjungan awal didapatkan rerata IMT pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 21,80 kg/m^2 dengan standar deviasi 2,29 kg/m^2 . Pada kelompok sering eksaserbasi didapatkan rerata sebesar 20,69 kg/m^2 dengan standar deviasi 2,25 kg/m^2 . Selama 12 bulan pemantauan rerata IMT pada kelompok 1 kali eksaserbasi sebesar 21,44 kg/m^2 dengan standar

deviasi 2,11 kg/m² sedangkan pada kelompok sering eksaserbasi sebesar 20,52 kg/m² dengan standar deviasi 1,95 kg/m². Analisis *t-test* menunjukkan tidak didapatkan perbedaan bermakna IMT pada kedua kelompok ($P=0,115$). Tren analisis selama 12 bulan pemantauan menunjukkan bahwa IMT pada kelompok 1 kali eksaserbasi lebih tinggi dibanding kelompok sering (>2 kali) eksaserbasi serta terdapat penurunan IMT pada kedua kelompok eksaserbasi.



Gambar 4. Tren IMT selama 12 bulan pemantauan

Skala sesak merupakan salah satu komponen indeks BODE. Saat kunjungan awal didapatkan rerata skala sesak pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 0,96 dengan nilai terendah 1 dan tertinggi 2. Pada kelompok sering (≥ 2 kali) eksaserbasi, rerata skala sesak MMRC adalah 2,35 dengan nilai terendah 2 dan nilai tertinggi 4. Selama 12 bulan pemantauan, rerata skala sesak MMRC pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 1,23 dengan nilai terendah 1 dan tertinggi 2, sedangkan pada kelompok sering eksaserbasi rerata skala sesak MMRC adalah 3 dengan nilai terendah 2 dan tertinggi 4. Analisis *t-test* menunjukkan perbedaan bermakna skala sesak MMRC pada kedua kelompok ($P= 0,001$). Tren analisis skala sesak MMRC pada kelompok sering eksaserbasi lebih tinggi dan lebih besar peningkatannya dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi.

Uji jalan 6 menit merupakan salah satu komponen indeks BODE. Saat pengukuran pertama uji jalan 6 menit, rerata jarak tempuh pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 320,77 m dengan standar deviasi 46,68 m. Pada kelompok sering (≥ 2 kali)

eksaserbasi adalah 221,27 m dengan standar deviasi 100,70 m. Selama 12 bulan pemantauan didapatkan rerata jarak tempuh uji jalan 6 menit pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 313,38 m dengan standar deviasi 42,59 m sedangkan pada kelompok sering eksaserbasi didapatkan rerata jarak tempuh 190,60 m dengan standar deviasi 76,93 m. Hasil analisis *t-test* menunjukkan perbedaan bermakna jarak tempuh kelompok sering eksaserbasi dengan kelompok 1 kali eksaserbasi ($P=0,001$). Tren analisis selama 12 bulan menunjukkan jarak tempuh uji jalan 6 menit pada kelompok 1 kali eksaserbasi lebih jauh dan cenderung menetap dibanding kelompok sering eksaserbasi. Terdapat penurunan jarak tempuh uji jalan 6 menit pada kelompok sering eksaserbasi.

Saturasi oksigen setelah uji jalan 6 menit bukan merupakan bagian dari komponen indeks BODE namun pada penelitian ini merupakan data tambahan yang dapat dinilai saat pasien melakukan uji jalan 6 menit. Saat kunjungan awal didapatkan rerata SpO₂ setelah uji jalan 6 menit pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 96,62% dengan standar deviasi 1,889 dan SpO₂ kelompok sering eksaserbasi (≥ 2 kali) adalah 93,81% dengan standar deviasi 4,262.

Selama 12 bulan pemantauan didapatkan SpO₂ setelah uji jalan 6 menit pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 96,00% dengan standar deviasi 1,52. Sedangkan kelompok sering eksaserbasi (≥ 2 kali) adalah 91,73% dengan standar deviasi 4,78. Hasil analisis *t-test* menunjukkan perbedaan bermakna SpO₂ setelah uji jalan 6 menit pada kedua kelompok ($P=0,001$). Tren analisis menunjukkan SpO₂ setelah uji jalan 6 menit pada kelompok sering eksaserbasi lebih rendah dan terdapat penurunan SpO₂ yang lebih besar dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi.

Kuisisioner SGRQ terdiri dari empat bagian yaitu gejala, aktivitas, dampak dan skor total. Pada kelompok 1 kali ekaserbasi, didapatkan rerata skor gejala 35,694, rerata skor aktivitas 34,501, rerata skor dampak 19,790 dan rerata skor total 26,75. Selama 12 bulan pemantauan didapat rerata skor gejala 37,046, rerata skor aktivitas 34,943, rerata

skor dampak 20,570 dan skor total 29,069. Pada kelompok sering eksaserbasi (≥ 2 kali), pada kunjungan awal didapatkan rerata skor gejala 44,081, rerata skor aktivitas 50,445, rerata skor dampak 35,452 dan rerata skor total 41,212. Selama 12 bulan pemantauan, didapatkan rerata skor gejala 47,577, rerata skor aktivitas 54,016, rerata skor dampak 41,957 dan rerata skor total 49,559. Analisis *t-test* menunjukkan perbedaan bermakna SGRQ pada kedua kelompok ($P=0,001$). Tren analisis SGRQ selama 12 bulan pemantauan menunjukkan skor gejala, aktivitas, dampak dan skor total pada kelompok sering eksaserbasi lebih tinggi dan disertai peningkatan skor dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi.

Selama 12 bulan pemantauan didapatkan 52 subjek melengkapi pengukuran indeks BODE dan mengisi kuesioner SGRQ. Pengisian kuesioner SGRQ melalui wawancara subjek PPOK dipandu oleh pemeriksa. Kuesioner terdiri dari 3 komponen yaitu gejala, aktivitas dan dampak. Semua nilai positif dari gejala, aktivitas dan dampak dijumlahkan lalu dinyatakan hasilnya sebagai suatu persentase nilai maksimum atau skor total. Uji korelasi menunjukkan hubungan yang bermakna antara indeks BODE dengan SGRQ skor total ($P=0,0457$). Peningkatan skor indeks BODE disertai peningkatan nilai SGRQ skor total. Terdapat kebermaknaan pada analisis hubungan korelasi dan terjadi peningkatan kekuatan korelasi dari awal kunjungan ($r=0,301$), bulan ke-6 ($r=0,613$) sampai bulan ke-12 ($r=0,667$).

PEMBAHASAN

Disain penelitian adalah studi longitudinal kohort prospektif selama satu tahun yang bersifat observasional pada subjek penelitian atas pertimbangan waktu, dana, sarana dan tenaga yang tersedia. Kelemahan penelitian ini adalah penelitian ini merupakan studi kohort yang bersifat observasional untuk melihat hubungan sebab akibat antara variabel. Terdapat 29 subjek yang tidak melengkapi pemeriksaan dan *loss to follow up*. Hal ini merupakan salah satu hambatan pada penelitian kohort prospektif yang disebabkan waktu penelitian

yang cukup lama yaitu 1 tahun serta alasan pribadi subjek untuk tidak melakukan spirometri atau uji jalan 6 menit sebanyak lima kali dalam satu tahun sedangkan peneliti sendiri dibatasi waktu, tenaga dan dana. Dibutuhkan jumlah sampel yang lebih banyak dan waktu yang lebih panjang untuk melihat hubungan sebab akibat antara variabel.⁶

Dilakukan analisis karakteristik subjek dengan penyakit penyerta pada kunjungan awal. Diantara 85 subjek, didapatkan 24 subjek (28,2%) menderita penyakit penyerta kardiovaskuler dengan atau tanpa disertai diabetes mellitus, dislipidemia dan osteoarthritis, selebihnya 61 subjek (71,8%) tanpa disertai penyakit penyerta. Data GOLD 2011 menyebutkan bahwa komorbid yang menyertai PPOK terbanyak adalah penyakit kardiovaskuler. Pada penelitian ini, sebanyak 18 subjek (21,2%) mengikuti program rehabilitasi medis dan 67 subjek (78,8%) tidak mengikuti program rehabilitasi medis. Penelitian Abidin dkk menemukan rerata kelompok perlakuan yang mengikuti program rehabilitasi medis 20,3 subjek.^{2,7}

Pada kunjungan awal didapatkan 69 subjek (81,2%) menggunakan obat inhalasi LAMA diataranya adalah pasien PPOK derajat sedang sampai sangat berat yang memiliki jaminan sosial atau asuransi kesehatan yang mendapatkan penganggungan biaya pengobatan. Sebanyak 16 subjek tidak menggunakan obat inhalasi LAMA. Subjek penelitian yang menggunakan inhalasi steroid+ LABA berjumlah 22 orang (25,9%). Penelitian Nungtjik dkk yang meneliti manfaat inhalasi steroid+ dan LABA menemukan jumlah kelompok perlakuan sebanyak 29 subjek yang menggunakan inhalasi steroid+ dan LABA.⁸

Selama 12 bulan pemantauan didapatkan 4 subjek (7,7%) meninggal dunia dengan rerata indeks BODE 6,2 dan rerata SGRQ skor total adalah 42,63%. Celli dkk menyimpulkan bila skor indeks BODE 7 sampai 10 maka persentase mortalitas mencapai 80% dalam 52 bulan.⁹ Ong dkk meneliti 127 subjek

PPOK dan menemukan bahwa 47% pasien mendapat perawatan di rumah sakit dan 17% meninggal dunia.⁴ Fanny dkk dalam penelitian longitudinal yang meneliti indeks BODE sebagai prediktor mortalitas dan perawatan di rumah sakit subjek PPOK didapatkan bahwa sebanyak 25,1% meninggal dunia.¹¹ Bila skor BODE lebih dari tujuh maka angka mortalitas dapat mencapai 30% dalam dua tahun, skor BODE diantara 5 dan 6 maka angka mortalitas mencapai 15% dalam 2 tahun dan skor BODE <4 maka angka mortalitas mencapai 10% dalam 2 tahun.¹²

Selama 12 bulan pemantauan didapatkan kelompok kuartil indeks BODE terbanyak adalah Q4 (kuartil 4) yaitu 28,84%. Cote dkk juga menemukan jumlah pasien terbanyak pada kuartil 3 dan 4. Penelitian ini menggunakan klasifikasi GOLD 2011 yang mengelompokkan PPOK berdasar gejala, abnormalitas fungsi paru, eksaserbasi dan faktor komorbid dan didapatkan kelompok terbanyak pada grup D yaitu kelompok dengan banyak gejala dan risiko tinggi.^{2,5}

Dari 60 subjek yang masih ikut serta dalam penelitian selama 6 bulan pemantauan, sebanyak 9 subjek (15%) tanpa eksaserbasi, 24 subjek (40%) mengalami 1 kali eksaserbasi dan 27 subjek (45%) mengalami sering (≥ 2 kali) eksaserbasi. Hasil analisis statistik *t-test* didapatkan perbedaan bermakna indeks BODE pada kelompok risiko ringan dibandingkan dengan kelompok risiko tinggi.

Cote dkk menemukan rerata indeks BODE pada kelompok tanpa eksaserbasi 4,25 sedangkan rerata kelompok sering eksaserbasi 3,57. Dari temuan tersebut disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna indeks BODE pada kelompok yang tidak eksaserbasi dibanding kelompok yang mengalami eksaserbasi ($P=0,033$). Pada penelitian ini disimpulkan bahwa indeks BODE mampu memprediksi eksaserbasi selama 6 bulan pemantauan.⁵

Hasil analisis statistik menunjukkan perbedaan bermakna indeks BODE pada kedua kelompok eksaserbasi ($P=0,001$). Sesuai dengan penelitian Cote dkk yang menemukan perbedaan bermakna antara indeks BODE pada kelompok 1 kali eksaserbasi dengan kelompok sering eksaserbasi ($P=0,01$).⁵ Tren analisis selama 12 bulan pemantauan menunjukkan peningkatan skor indeks BODE pada kelompok sering eksaserbasi terutama setelah bulan ke 6 sedangkan pada kelompok 1 kali eksaserbasi indeks BODE cenderung menetap. Hal ini sesuai dengan hipotesis penelitian ini bahwa semakin tinggi nilai indeks BODE maka semakin sering pasien mengalami eksaserbasi. Indeks BODE tidak hanya memberikan gambaran obstruksi paru tetapi juga memberikan gambaran manifestasi inflamasi sistemik. Manifestasi sistemik pada PPOK berupa masalah respirasi, status nutrisi dan kapasitas latihan sehingga dapat digunakan sebagai faktor prognosis pada pasien PPOK. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa indeks BODE dapat memprediksi eksaserbasi dan keparahan PPOK.¹⁰

Didapatkan perbedaan bermakna VEP₁ pada kelompok 1 kali eksaserbasi dibandingkan kelompok sering eksaserbasi ($P=0,001$). Hasil uji korelasi menunjukkan perbedaan bermakna penurunan VEP₁ pada kedua kelompok ($P=0,0457$) dengan rerata penurunan VEP₁ kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 0,05 L sedangkan kelompok sering eksaserbasi adalah 0,08 L. Donaldson dkk dalam penelitiannya menemukan rerata penurunan VEP₁ adalah 36 mL/tahun, namun pada pasien yang sering eksaserbasi mencapai 40,1 mL/tahun. Celli dkk menyimpulkan pada penelitiannya bahwa penurunan VEP₁ pada pasien yang sering eksaserbasi terjadi lebih cepat. Disimpulkan bahwa penurunan VEP₁ mempengaruhi progresivitas dan keparahan PPOK yang berhubungan dengan eksaserbasi. Semakin rendah VEP₁ maka semakin sering pasien PPOK mengalami eksaserbasi.

Pada kunjungan awal didapatkan rerata IMT pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 21,80 kg/m² dan pada kelompok sering eksaserbasi didapatkan rerata sebesar 20,69 kg/m². Selama 12 bulan pemantauan rerata IMT pada kelompok 1 kali eksaserbasi sebesar 21,44 kg/m² sedangkan pada kelompok sering eksaserbasi sebesar 20,52 kg/m². Rerata penurunan IMT pada kelompok 1 kali eksaserbasi lebih besar yaitu 0,36 kg/m² dibanding rerata penurunan IMT pada kelompok sering eksaserbasi yaitu 0,17 kg/m². Analisis statistik menunjukkan bahwa tidak didapatkan perbedaan bermakna IMT pada kedua kelompok ($P=0,115$).

Disimpulkan bahwa selain pengaruh perubahan IMT terdapat juga pengaruh lain yang mempengaruhi status kesehatan dan eksaserbasi yaitu penurunan masa lemak bebas atau *fat free mass* serta berkurangnya masa otot pada pasien PPOK. King dkk menyimpulkan bahwa masa lemak bebas merupakan petanda yang lebih baik dibanding IMT dalam memprediksi mortalitas dan prognosis pasien PPOK.¹⁸ Marquis dkk yang meneliti status nutrisi dan masa otot menyimpulkan bahwa berat badan memiliki keterbatasan dalam menentukan penurunan masa tubuh dibanding pemeriksaan massa otot.¹⁹ Ikalius dkk yang meneliti pengaruh rehabilitasi paru juga tidak menemukan perbedaan bermakna IMT pada kelompok perlakuan dengan IMT pada kelompok kontrol.²⁰

Saat kunjungan awal rerata jarak tempuh uji jalan 6 menit pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 320,77 m dan pada kelompok sering (≥ 2 kali) eksaserbasi adalah 221,27 m. Selama 12 bulan pemantauan didapatkan rerata jarak tempuh uji jalan 6 menit pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 313,38 m sedangkan rerata jarak tempuh kelompok sering eksaserbasi adalah 190,60 m. Analisis statistik menunjukkan perbedaan bermakna uji jalan 6 menit pada kedua kelompok ($P=0,001$). Hal ini sejalandengan penelitian Cote dkk yang menemukan perbedaan bermakna pada kelompok 1 kali

eksaserbasi dengan kelompok sering eksaserbasi ($P=0,006$).⁵

Tren uji jalan 6 menit selama 12 bulan menunjukkan bahwa terjadi penurunan jarak tempuh pada kelompok sering eksaserbasi sebesar 30,67 m sedangkan pada kelompok 1 kali eksaserbasi jarak tempuh menurun sebesar 7,39 m. Kelompok sering eksaserbasi memiliki jarak tempuh uji jalan 6 menit lebih pendek dan disertai penurunan jarak yang lebih besar dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi. Eksaserbasi menyebabkan intensitas inflamasi sistemik meningkat. Kombinasi obstruksi saluran napas dan disfungsi otot perifer menyebabkan keparahan pada PPOK.¹⁰ Disimpulkan bahwa uji jalan 6 menit dapat mempengaruhi aktivitas fisik yang berhubungan dengan eksaserbasi. Semakin pendek jarak tempuh uji jalan 6 menit maka semakin sering pasien PPOK mengalami eksaserbasi. Frekuensi eksaserbasi juga menyebabkan gangguan aktivitas fisik dan intoleransi latihan pada pasien PPOK.

Rerata SpO₂ setelah uji jalan 6 menit pada kelompok 1 kali eksaserbasi saat kunjungan awal adalah 96,62% dan setelah 12 bulan pemantauan didapatkan rerata 96,00% sedangkan rerata SpO₂ pada kelompok sering eksaserbasi adalah 93,81% dan setelah 12 bulan pemantauan didapatkan rerata 91,73%. Hasil ini sesuai dengan penelitian Cote dkk yang menemukan SpO₂ setelah uji jalan 6 menit pada kelompok sering eksaserbasi adalah 91,5% sedangkan pada kelompok 1 kali eksaserbasi didapatkan rerata SpO₂ setelah uji jalan 6 menit adalah 93,8%. Analisis statistik menunjukkan perbedaan bermakna SpO₂ setelah uji jalan 6 menit pada kedua kelompok ($P=0,001$). Tren analisis selama 12 bulan menunjukkan penurunan SpO₂ lebih besar pada kelompok sering eksaserbasi yaitu 2,08% dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi yaitu 0,62%. Disimpulkan bahwa desaturasi oksigen setelah uji jalan 6 menit pada pasien PPOK dapat mempengaruhi kapasitas latihan dan berhubungan

dengan eksaserbasi.⁵

Pada kunjungan awal, didapatkan rerata skala sesak pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 0,96 dan kelompok sering (≥ 2 kali) eksaserbasi adalah 2,35. Selama 12 bulan pemantauan rerata skala sesak MMRC pada kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 1,23 dan pada kelompok sering eksaserbasi adalah 3,00. Terdapat perbedaan bermakna skala sesak MMRC pada kedua kelompok ($P=0,001$). Tren peningkatan skala sesak MMRC selama 12 bulan pemantauan menunjukkan peningkatan pada kelompok sering eksaserbasi lebih tinggi yaitu 1,12 dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi.

Dapat disimpulkan bahwa nilai rerata sesak MMRC paling tinggi terdapat pada kelompok sering eksaserbasi yang berperan menambah skor indeks BODE. Cote dkk menemukan rerata skala sesak MMRC kelompok 1 kali eksaserbasi adalah 2,1 dan rerata kelompok sering eksaserbasi adalah 2,38.^{5,6} Skala sesak MMRC memberikan gambaran status kesehatan pada pasien PPOK. Disimpulkan bahwa skala sesak MMRC mempengaruhi status kesehatan dan berhubungan dengan eksaserbasi. Semakin tinggi nilai skala sesak maka semakin sering pasien PPOK mengalami eksaserbasi.

Analisis statistik menunjukkan perbedaan bermakna SGRQ yaitu gejala, aktivitas, dampak dan skor total pada kedua kelompok ($P=0,001$). Miravittles dkk juga menemukan hubungan yang bermakna antara eksaserbasi dengan kualitas hidup yaitu meningkatnya skor SGRQ.¹⁴ Ditemukan rerata gejala 37,045, rerata aktivitas 34,943, rerata dampak 20,57 dan rerata skor total 29,069 pada kelompok 1 kali eksaserbasi sedangkan pada kelompok sering (≥ 2 kali) eksaserbasi rerata gejala 47,577, rerata aktivitas 54,016, rerata dampak 41,957 dan rerata skor total 49,559. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok sering eksaserbasi memiliki skor SGRQ yang tinggi dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi.

Tren analisis SGRQ selama 12 bulan pemantauan memperlihatkan peningkatan skor pada kelompok sering eksaserbasi lebih tinggi dibanding kelompok 1 kali eksaserbasi. Setiap peningkatan 4% skor total SGRQ akan meningkatkan risiko kematian 5,1% untuk seluruh kasus kematian dan 12,9% untuk risiko kematian karena kasus respirasi. Penurunan 4% skor total SGRQ berhubungan dengan perbaikan keluhan seperti kemampuan berjalan jauh dan berkurangnya keluhan sesak sebelum dan sesudah latihan. Disimpulkan bahwa SGRQ mempengaruhi kualitas hidup pasien PPOK yang berhubungan dengan frekuensi eksaserbasi. Semakin tinggi skor SGRQ maka semakin sering pasien PPOK mengalami eksaserbasi.

Analisis statistik menunjukkan hubungan yang bermakna antara skor total SGRQ dengan indeks BODE ($P=0,0457$). Amoros dkk dalam penelitian potong lintang menemukan hubungan yang bermakna antara indeks BODE dengan total skor SGRQ.¹⁵ Lin dkk menemukan hubungan yang bermakna antara indeks BODE dengan skor total SGRQ pada pasien PPOK stabil.¹⁶ Araujo dkk yang meneliti hubungan indeks BODE dengan kualitas hidup pasien PPOK menemukan hubungan yang bermakna antara indeks BODE dengan SGRQ.¹⁷

Analisis uji regresi memperlihatkan kekuatan korelasi meningkat khususnya pada bulan ke-12. Pada awal kunjungan kekuatan korelasi SGRQ dan indeks BODE adalah $r=0,301$, bulan ke-6 $r=0,613$ dan bulan ke-12 $r=0,667$. Peningkatan skor pada masing-masing bagian SGRQ menandakan bertambahnya masalah yang disebabkan gejala pernapasan dan keterbatasan aktivitas yang disebabkan sesak dan dampak psikososial sehingga mempengaruhi kualitas hidup.¹⁷ Hal ini sesuai dengan hipotesis penelitian yaitu semakin besar skor indeks BODE maka semakin buruk kualitas hidup pasien PPOK. Disimpulkan bahwa bertambahnya skor indeks BODE disebabkan oleh peningkatan skor pada masing-masing komponen yang memberikan

gambaran berkurangnya VEP_1 , perubahan persepsi sesak serta menurunnya status nutrisi dan kapasitas latihan yang berhubungan dengan masalah pernapasan, keterbatasan aktivitas dan dampak psikososial sehingga mempengaruhi kualitas hidup pasien PPOK.

KESIMPULAN

Semakin tinggi indeks BODE maka semakin sering pasien PPOK mengalami eksaserbasi. Semakin tinggi skor indeks BODE maka semakin buruk kualitas hidup pasien PPOK. Pemeriksaan indeks BODE pada setiap pasien PPOK harus dilakukan untuk membantu memprediksi terjadinya eksaserbasi, progresivitas penyakit dan kualitas hidup pasien PPOK.

DAFTAR PUSTAKA

1. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaíme A, Pinto-Plata V, Marin JM, Cordoba E, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous the experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(9):1014-22.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention. Geneva: WHO Press; 2011.p.1-8.
3. Barnes PJ, Celli BR. Review systemic manifestation and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:1165-85.
4. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest*. 2005;128(6):3810-6.
5. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131(3):696-704.
6. Sudigdo S, Sofyan I. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis, edisi 3. Jakarta: Sagung Seto; 2008.p.310-13.
7. Abidin A. Manfaat rehabilitasi paru dalam meningkatkan atau mempertahankan kapasitas fungsional dan kualitas hidup penderita penyakit paru obstruktif kronik di RSUP Persahabatan. [Thesis] Jakarta: Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUI; 2008.
8. Nungtijk. Efikasi pemberian kombinasi inhalasi salmeterol dan flutikason propionate melalui alat diskus pada penyakit paru obstruktif kronik. [Thesis]. Jakarta: Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUI; 2009.
9. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):113-8.
10. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Cassanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.
11. Ko FW, Tam W, Tung AH, Ngai J, Ng SS, Lai K, et al. A longitudinal study of serial BODE indices in predicting mortality and readmissions for COPD. *Respir Med*. 2011;105(2):266-73.
12. Robert A. Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical course and management. In: Fishman, editors. *Pulmonary diseases and disorders*. 4 th edition. Philadelphia: MCGraw-Hil; 2007.p.731-33.
13. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patient with COPD. *Chest*. 2005;128(4):1995-2004.
14. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004(5);59:387-95.
15. Medinas Amorós M, Mas-Tous C, Renom-Sotorra F, Rubí-Ponseti M, Centeno-Flores MJ, Gorriz -Dolz MT. Health-related quality of life is associated with COPD severity: a comparison between the GOLD staging and the BODE index. *Chron Respir Dis*. 2009;6(2):75-80.
16. Lin YX, Xu WN, Liang LR, Pang BS, Nie XH, Zhang J, et al. The cross- sectional and

longitudinal association of the BODE index with quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(24):2939-44.

17. Araujo ZT, Holanda G. Does the BODE index correlate with quality of life in patients with CPOD?. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):447-52.
18. King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):519-23.
19. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *AJRCCM*. 2002;166(6):809-13.
20. Ikalius, Yunus, F., Suradi., Rachma, N. Perubahan kualitas hidup dan kapasitas fungsional penderita penyakit paru obstruktif kronis setelah rehabilitasi paru. *Maj Kedokt Indon*. 2007;57(12):12.
21. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):787-97.