

Kecenderungan Gangguan Elektrolit dan Penyakit Penyerta pada Pasien Rawat Inap dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Vini Anjelia Pattinaja

Mahasiswa Program Magister Keperawatan, Universitas Karya Husada Semarang, Semarang, Indonesia;
anjeliavini@gmail.com (koresponden)

Julvaina Eka Priya Utama

Departemen Magister Keperawatan, Universitas Karya Husada Semarang, Semarang, Indonesia

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease is a systemic inflammatory disease of the upper and lower respiratory tract, characterized by limited airflow resulting in impaired gas exchange. This has an impact on hormonal disorders and causes hypercapnia resulting in electrolyte disorders. The systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease can worsen other diseases and health status. The purpose of this study was to determine the characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease who experience electrolyte disorders and other related diseases. This study was a descriptive survey involving all inpatients with chronic obstructive pulmonary disease in 2023, a total of 39 patients. Data were collected through a review of medical record report documentation in the form of brief medical profile notes on outpatient documents and laboratory examinations. Data were analyzed using descriptive statistical methods. The results showed that the characteristics of electrolyte disorders in chronic obstructive pulmonary disease include hyponatremia, hypokalemia, hypochloremia, hyperchloremia, two and more than two electrolyte disorders. As for comorbid diseases in chronic obstructive pulmonary disease, namely heart disease, lung disease, diabetes mellitus and two comorbid diseases. In conclusion, the majority of patients with chronic obstructive pulmonary disease who are hospitalized experience electrolyte disorders and have comorbid diseases.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; electrolyte disorders; comorbid diseases

ABSTRAK

Penyakit paru obstruktif kronik merupakan penyakit peradangan sistemik pada saluran nafas atas maupun bawah, ditandai dengan keterbatasan aliran udara sehingga terjadi gangguan pertukaran gas. Hal ini berdampak pada kelainan hormonal dan mengakibatkan hiperkapnia sehingga terjadi gangguan elektrolit. Efek sistemik dari penyakit paru obstruktif kronik adalah dapat memperburuk penyakit dan status kesehatan lainnya. Tujuan penelitian ini adalah menentukan karakteristik pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik yang mengalami gangguan elektrolit dan penyakit terkait lainnya. Penelitian ini merupakan survei deskriptif dengan melibatkan semua pasien rawat inap yang mengidap penyakit paru obstruktif kronik pada tahun 2023, sejumlah 39 pasien. Data dikumpulkan melalui telaah dokumentasi laporan *medical record* berupa catatan profil medis ringkas pada dokumen rawat jalan dan pemeriksaan laboratorium. Data dianalisis menggunakan metode statistika deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa karakteristik gangguan elektrolit pada penyakit paru obstruktif kronik antara lain hiponatremia, hipokalemia, hipokloremia, hiperkloremia, dua dan lebih dari dua gangguan elektrolit. Adapun penyakit komorbid pada penyakit paru obstruktif kronik yaitu penyakit jantung, penyakit paru-paru, diabetes melitus dan dua penyakit komorbid. Sebagai kesimpulan, mayoritas pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik yang menjalani rawat inap mengalami gangguan elektrolit dan memiliki penyakit komorbid.

Kata kunci: penyakit paru obstruktif kronik; gangguan elektrolit; penyakit penyerta

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) yang dikenal sebagai penyakit tidak menular (PTM) telah menjadi permasalahan global karena meningkatkan insidensi morbiditas dan mortalitas setiap tahunnya.⁽¹⁾ PPOK meningkat seiring meningkatnya industrialisasi dan perilaku merokok.⁽²⁾ PPOK memiliki karakteristik masalah pernafasan kronis jangka panjang yang bersifat *irreversible* seperti dispnea, batuk, peningkatan produksi dahak dan eksaserbasi akibat kelainan saluran nafas (bronkhitis dan/atau enfisema) yang menyebabkan aliran udara persisten dan tidak dapat diperbaiki.⁽²⁻⁴⁾

Global Strategy for the Diagnosis, Management, Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) pada tahun 2023 memperkirakan prevalensi PPOK mencapai 10,3%. Prevalensi bervariasi di beberapa tempat di Amerika latin yaitu 7,8% di Meksiko, 19,7% di Uruguay, dan 3,5 % hingga 6,7%, di Asia Pasifik (rata-rata 6,3%).⁽⁵⁾ Di Indonesia pada tahun 2013-2018, jumlah penderita PPOK mencapai 3,7%. Provinsi Jawa Barat memiliki prevalensi tertinggi yaitu 11%, sedangkan Provinsi Banten dan DKI Jakarta memiliki prevalensi terendah yaitu 6,3%. Penderita PPOK akan meningkat seiring bertambahnya usia. Prevalensi menurut usia adalah 25-34 tahun = 1,6%, 35-44 tahun = 2,4%, 45-54 tahun = 3,9%, 55-64 tahun = 5,6%, 65-74 tahun = 8,6% dan usia 75 tahun ke atas = 9,4%. Secara keseluruhan, 7.967 penderita datang untuk menjalani pemeriksaan tambahan.⁽⁶⁾ Berdasarkan data *medical record*, tercatat sebanyak 39 pasien rawat inap yang menderita PPOK selama tahun 2023 di RS X Jakarta Selatan.

Berbagai riset penelitian menunjukkan bahwa penyakit penyerta atau komorbiditas menjadi masalah yang sering terjadi pada pasien PPOK. Hal tersebut menjadi salah satu alasan meningkatnya mortalitas PPOK.⁽⁷⁻⁹⁾ Kondisi komorbiditas tersebut di antaranya adalah penyakit arteri koroner (CAD), gagal jantung kongestif (CHF), pneumonia, emboli paru (PE), pengecilan otot, depresi, obesitas, diabetes dan infeksi kronis menyebabkan kematian dini pada pasien PPOK.⁽⁹⁾ PPOK mencakup lebih dari sekadar obstruksi saluran napas dan masalah dengan pertukaran gas, terutama pada karbon dioksida, yang menyebabkan retensi air terlarut, sehingga terjadi ketidakseimbangan atau gangguan elektrolit.⁽¹⁰⁾ Ketidakseimbangan elektrolit tersebut menyebabkan kelemahan otot pernapasan dan gangguan pada fungsi saluran napas, ditandai dengan hiperkapnia, penurunan ventilasi secara

tiba-tiba. Ini menyebabkan asidosis respiratorik akut atau memperburuk asidosis respiratorik kronis yang sudah ada sebelumnya.⁽¹¹⁾ Salah satu gangguan elektrolit yang paling sering dilaporkan pada PPOK adalah hipokalemia dan hipernatremia. PPOK memiliki efek sistemik yang signifikan, yaitu memicu atau memperburuk komorbid, dan memperburuk status kesehatan, perkembangan penyakit, dan meningkatnya rawat inap.⁽¹²⁾

Riset Maklad & Basyony (2019) tentang gangguan elektrolit pada pasien PPOK eksaserbasi kronik menunjukkan bahwa kadar serum elektrolit yang rendah pada pasien PPOK eksaserbasi akut termasuk kadar natrium ($131 \pm 4,45$ mEq/l), kalium ($3,19 \pm 0,96$ mEq/l), klorida ($84,75 \pm 7,31$ mEq/l), dan magnesium ($1,85 \pm 0,17$ mEq/l).⁽³⁾ Penelitian Deep *et al.* (2023) tentang elektrolit serum pada pasien dengan eksaserbasi akut PPOK dan membandingkannya dengan pasien PPOK stabil menunjukkan bahwa hiponatremia adalah kelainan elektrolit yang paling sering terjadi pada pasien PPOK. Ini menunjukkan bahwa rata-rata kadar elektrolit serum natrium dan kalsium rendah sedangkan kadar kalium meningkat. Lima pasien dengan gangguan kadar elektrolit dua atau lebih telah meninggal.⁽¹²⁾

Dengan demikian, adanya gangguan elektrolit dapat berakibat dan berdampak buruk bagi prognosis PPOK. Oleh karena itu dipandang penting untuk membahas gambaran gangguan elektrolit dan penyakit komorbid pada pasien PPOK. Dengan demikian, tujuan penelitian ini yaitu mengidentifikasi gangguan elektrolit dan penyakit penyerta berdasarkan karakteristik responden pasien dengan PPOK.

METODE

Pendekatan penelitian ini adalah kuantitatif, berupa studi deskriptif mengenai gambaran gangguan elektrolit dan penyakit komorbid pada pasien PPOK. Penelitian ini dilakukan di RS X Jakarta Selatan, dan berlangsung dari 31 Januari hingga 2 Februari 2024. Populasi dalam penelitian ini ialah semua pasien rawat inap PPOK selama tahun 2023 yaitu sebanyak 39 kasus dengan menggunakan *total sampling*.

Variabel yang diteliti adalah karakteristik orang, jenis gangguan elektrolit dan penyakit penyerta dari penderita PPOK, melalui pengambilan data sekunder yaitu telaah dokumentasi laporan yang diambil dari *medical record* pasien, untuk melihat komorbiditas karakteristik responden menggunakan catatan profil ringkas medis rawat jalan, sedangkan jenis gangguan elektrolit menggunakan data pemeriksaan laboratorium. Data dianalisis secara deskriptif untuk menyajikan data dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan narasi.

Penelitian ini telah mendapatkan surat keterangan layak etik di universitas Karya Husada Semarang pada tanggal dengan Nomor: 104/KEP/UNKAHA/SLE/VII/2024.

HASIL

Pada penelitian ini, hasil analisis karakteristik demografi responden yang diperoleh pada saat pengumpulan data meliputi usia dan jenis kelamin responden dapat dilihat pada Tabel 1. Mayoritas responden berusia antara 55-64 tahun. Hal ini dikarenakan seiring bertambahnya usia terjadi penurunan fungsi paru secara progresif ditandai dengan peningkatan penuaan sel, kelelahan sel induk, peningkatan stress oksidatif, perubahan matriks ekstraseluler dan pengurangan molekul anti-penuaan endogen dan jalur perlindungan seperti *autophagy*.⁽¹³⁾ Mayoritas responden berjenis kelamin perempuan dengan persentase 56,41%. Hal ini dikarenakan perempuan rentan terpapar polutan baik polusi udara dalam ruangan (polusi udara rumah tangga dari pembakaran bahan bakar padat untuk memasak atau pemanas) dan polusi udara luar ruangan (bahan partikulat) terutama pada kelompok masyarakat rendah dan menengah ke bawah.⁽¹⁴⁾

Tabel 1. Distribusi usia dan jenis kelamin responden

Karakteristik demografi	Frekuensi	Persentase
Usia		
25-34	8	20,51
35-44	7	17,95
45-54	5	12,82
55-64	12	30,77
65-75	6	15,38
>75	1	2,56
Jenis kelamin		
Laki-laki	17	43,59
Perempuan	22	56,41

Tabel 2. Distribusi gangguan elektrolit

Gangguan elektrolit	Frekuensi	Persentase
Hiponatremia	13	33,33
Hipokalemia	12	30,77
Hipokloremia	4	10,26
Hiperkloremia	1	2,56
Mengalami dua jenis gangguan elektrolit	8	20,51
Mengalami > dua jenis gangguan elektrolit	1	2,56

Tabel 3. Distribusi penyakit komorbid pada PPOK

Penyakit komorbid	Frekuensi	Persentase
Penyakit kardiovaskuler	4	10,26
Penyakit respiratorik	21	53,85
Diabetes melitus	4	10,26
Mengalami 2 penyakit komorbid	8	20,51
Mengalami >2 penyakit komorbid	2	5,13

Tabel 2 menunjukkan bahwa mayoritas responden mengalami gangguan elektrolit hiponatremia dengan persentase 33%. Hiponatremia merupakan gangguan elektrolit yang umum dan sering terjadi pasien PPOK.^(15,16) Tabel 3 menunjukkan bahwa mayoritas responden PPOK memiliki penyakit komorbid respiratorik dengan persentase 53,85%.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa karakteristik responden didominasi oleh usia 55-64 tahun. Hal ini sejalan dengan studi yang dilakukan di Tunisia pada lansia dengan rentang usia >70 tahun.⁽¹⁷⁾ Penelitian juga sejalan hasil studi di Swedia bagian utara dan barat dari tahun 2008 hingga 2012 pada lansia dengan rentang usia ≥ 60 tahun.⁽¹⁸⁾ Usia menjadi faktor risiko tinggi yang mempengaruhi kejadian PPOK karena semua organ vital kehilangan fungsinya seiring bertambahnya usia. Dalam kasus PPOK, faktor usia berperan dalam peningkatan penuaan sel, kelelahan sel induk, peningkatan stres oksidatif, perubahan matriks ekstraseluler dan pengurangan molekul anti-penuaan endogen dan jalur perlindungan seperti *autophagy*.⁽¹³⁾ Merokok diketahui dapat

mempercepat penuaan sel epitel alveolus. Paparan ekstrak asap rokok pada sel epitel alveolus tipe II manusia normal menyebabkan perubahan yang berkaitan dengan penuaan. Merokok mengakibatkan apoptosis sel-sel alveolus sehingga terjadi proliferasi sel-sel alveolus, kompensasi ini menyebabkan pengurangan telomer dan menginduksi penuaan replikasi. Selain itu, peningkatan stres oksidatif yang disebabkan oleh kebiasaan merokok mengakibatkan penuaan dini yang disebabkan oleh stres. Ketika penuaan terjadi, kapasitas regeneratif hilang, tetapi kerusakan kronis terus berlanjut.⁽¹⁹⁾

Subyek penelitian ini juga didominasi oleh perempuan. Sejalan dengan penelitian pada masyarakat binaan di KPKM Buaran yaitu persentase PPOK lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki yaitu 69,4%.⁽²⁰⁾ Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian di Bethlehem yang menunjukkan sebanyak 4,2 juta kematian secara global akibat polusi ruangan, yang dalam hal ini 22% meninggal karena PPOK dengan persentase yang jauh lebih tinggi pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki.⁽²¹⁾ Perempuan lebih berisiko dan rentan terpapar PPOK karena paparan polutan baik polusi udara di dalam maupun di luar ruangan terutama pada kelompok masyarakat menengah kebawah pada negara-negara berpenghasilan rendah. Selain itu sebuah studi penelitian tentang *sex differences in COPD mechanisms* menunjukkan bahwa perempuan jauh lebih rentan terhadap efek berbahaya asap rokok dibandingkan laki-laki dan berpotensi lebih rentan terhadap perkembangan PPOK.^(14,22)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa hiponatremia dan hipokalemia merupakan jenis gangguan elektrolit yang sering dijumpai pada PPOK. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan di rumah sakit Universitas Santiago de Compostela, Galicia, Spanyol terhadap 602 pasien PPOK yang terdaftar dalam penelitian sebanyak 60% mengalami hiponatremia dan hipokalemia, 3% di antaranya meninggal saat masuk rumah sakit; dan 54,3% meninggal dalam jangka waktu lama.⁽²³⁾ Penelitian yang sejalan juga dilakukan di rumah sakit Del-Mar, Barcelona, Spanyol terhadap 424 pasien yang dirawat di RS karena eksaserbasi PPOK menunjukkan persentase hiponatremia sebanyak 15,8%.⁽¹⁵⁾ Gangguan elektrolit pada PPOK berhubungan dengan peradangan sistemik sebagai respon inflamasi pada saluran nafas selama PPOK terjadi yang menyebabkan bronkospasme, peningkatan produksi sputum dan edema sehingga memperburuk keterbatasan aliran udara.⁽¹⁾ Keterbatasan aliran udara tersebut berhubungan dengan gangguan pertukaran gas, di mana gangguan pertukaran gas mengakibatkan terjadinya kelainan hormonal pada *renin* (Rn), *ZI* (AnII), aldosteron (Ald), *atrial natriuretic peptida* (ANP), vasopresin (ADH) dan faktor endotel yang menimbulkan respon sistemik terhadap hiperkapnia. Hiperkapnia mempunyai efek mengurangi aliran darah ginjal dan, sebagai akibatnya, meningkatkan retensi air dan natrium dengan efek akhir edema dan terjadinya gangguan elektrolit.⁽¹⁰⁾

Studi tentang gangguan elektrolit sangat penting, karena pasien PPOK sendiri cenderung mengalaminya. Ketidakseimbangan elektrolit dapat menyebabkan kelemahan otot pernafasan, aritmia jantung, dan curah jantung rendah. Dengan demikian, adanya ketidakseimbangan elektrolit dapat mengakibatkan dampak yang sangat buruk pada pasien PPOK.⁽³⁾ Hiponatremia pada PPOK terjadi sebagai manifestasi retensi air sekunder pada penyakit penyerta jantung atau gagal ginjal, selain itu karena hipoksia yang memburuk, asidosis respiratorik akibat hiperkapnia, gagal jantung kanan, sindrom sekresi hormon antidiuretik yang tidak tepat (*Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone* atau SIADH), penggunaan obat diuretik, dan gizi buruk.^(15,16) Hipokalemia pada pasien PPOK dapat terjadi sendiri atau bersamaan dengan hiponatremia. Hal ini berkembang karena faktor-faktor seperti ekskresi kalium yang rendah melalui ginjal disertai asidosis metabolik alkalosis metabolik (kalium keluar bersama bikarbonat) merupakan pertanda adanya pembuangan kalium berlebihan, penggunaan steroid kronis, dan penggunaan agnosis β_2 (beta-adegrenik) seperti salbutamol.^(12,24)

PPOK adalah penyakit kompleks yang melibatkan lebih dari sekadar obstruksi saluran napas dan memiliki efek sistemik signifikan yang memicu atau memperburuk penyakit penyerta. Prevalensi penyakit penyerta lebih tinggi pada pasien PPOK dan lebih banyak dirawat di rumah sakit karena memiliki gangguan klinis, di mana beberapa penelitian melakukan evaluasi yang menunjukkan bahwa penyebab kematian pada pasien PPOK menunjukkan bahwa pasien lebih mungkin meninggal karena kondisi komorbiditas dibandingkan karena PPOK.⁽⁷⁾ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas responden PPOK memiliki penyakit komorbid respiratorik sebesar 53,85% dengan variasi penyakit respiratorik yang diderita yakni TB paru, pneumonia dan asma bronkial. Sebuah studi penelitian oleh Duffy *et al.* (2014) juga menunjukkan bahwa rawat inap berulang pasien PPOK dengan komorbid pneumonia (OR: 1,73), asma (OR: 0,33), dan gagal nafas (OR: 3,76) memberikan risiko kematian jangka pendek dibandingkan dengan rawat inap berulang, yang kemungkinan besar disebabkan oleh cadangan pernafasan pasien PPOK yang relatif lebih rendah. Hal ini disebabkan oleh cadangan pernafasan pasien PPOK yang relatif lebih rendah sehingga memberikan risiko kematian jangka pendek dibandingkan dengan rawat inap berulang.⁽⁹⁾ PPOK adalah penyakit kompleks yang melibatkan lebih dari sekadar obstruksi saluran napas dan memiliki efek sistemik signifikan yang memicu atau memperburuk penyakit penyerta. Prevalensi penyakit penyerta lebih tinggi pada pasien PPOK dan lebih banyak dirawat di rumah sakit karena memiliki gangguan klinis, dimana beberapa penelitian melakukan evaluasi yang menunjukkan bahwa penyebab kematian pada pasien PPOK menunjukkan bahwa pasien lebih mungkin meninggal karena kondisi komorbiditas dibandingkan karena PPOK.⁽⁷⁾

KESIMPULAN

Mayoritas pasien PPOK yang menjalani rawat inap mengalami gangguan elektrolit dan memiliki penyakit komorbid. Penelitian ini dapat dijadikan sumber informasi bagi perawat dalam memberikan intervensi untuk menangani gangguan elektrolit yang dialami pasien PPOK dengan penyakit komorbid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wedzicha JA, Seemungal TAR. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *The Lancet*. 2007 Sep 1;370(9589):786–96.
2. Rathore HK, Prakash Yogi J, Fiza B, Sinha M, Choudhary M, Biochemistry MS, et al. Evaluation of serum electrolytes in patients of chronic obstructive pulmonary disease. *IJMRP*. 2020;78(3):78–81.

3. Maklad S, Basiony F. Electrolyte disturbances in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *The Scientific Journal of Al-Azhar Medical Faculty*. 2019 Feb 6;3(2):427–31.
4. Rohmah UN, Amin M, Makhfudli M. Evidence based faktor yang berhubungan dengan kualitas hidup pasien PPOK stabil: A systematic review. *Jurnal Penelitian Kesehatan “SUARA FORIKES”*. 2020 Apr 9;11(3):233.
5. Agusti A, Beasley R, Celli BR, Criner G, Halpin D, Varela MVL, et al. Global strategy for the diagnosis, management, prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Gold COPD*. 2023.
6. Kemenkes RI. Laporan nasional Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2019.
7. Sridhara VSHK, Acharya V. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease and their affect on hospitalization of patients in a tertiary care hospital. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021 Jan 2;11(1):120–3.
8. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, influence on outcomes, and management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Aug 5;36(4):575–91.
9. Duffy S, Barnett S, Civic B, Mamary AJ, Criner G. Risk of death by comorbidity prompting rehospitalization following the initial COPD hospitalization. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2014;2(1):17–22.
10. Valli G, Fedeli A, Antonucci R, Paoletti P, Palange P. Water and sodium imbalance in COPD patients. *Monaldi Archives for Chest Disease - Pulmonary Series*. 2004;61:112-116.
11. Ogan N, Günay E, Baha A, Çandar T, Akpınar EE. The effect of serum electrolyte disturbances and uric acid level on the mortality of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Turk Thorac J*. 2020 Sep 1;21(5):322–8.
12. Deep A, Behera PR, Subhankar S, Rajendran A, Rao CM. Serum electrolytes in patients presenting with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their comparison with stable COPD Patients. *Cureus*. 2023 Apr 25;15(4):1–7.
13. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: New concepts. *Thorax*. 2015 May;70(5):482-489.
14. Shukla SD, Shastri MD, Jha NK, Gupta G, Chellappan DK, Bagade T, et al. Female gender as a risk factor for developing COPD. *EXCLI (Experimental and Clinical Sciences) Journal*. 2021 Jan 4;20:1290-1293.
15. Chalela R, González-García JG, Chillarón JJ, Valera-Hernández L, Montoya-Rangel C, Badenes D, et al. Impact of hyponatremia on mortality and morbidity in patients with COPD exacerbations. *Respir Med*. 2016 Aug 1;117:237–42.
16. Lindner G, Herschmann S, Funk GC, Exadaktylos AK, Gygli R, Ravioli S. Sodium and potassium disorders in patients with COPD exacerbation presenting to the emergency department. *BMC Emerg Med*. 2022 Dec 1;22(1):1–6.
17. Daldoul H, Denguezli M, Jithoo A, Gnatiuc L, Buist S, Burney P, et al. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Tunisia-results from the BOLD study. *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Dec 17;10(12):7257-7271.
18. Hagstad S, Backman H, Bjerg A, Ekerljung L, Ye X, Hedman L, et al. Prevalence and risk factors of COPD among never-smokers in two areas of Sweden – Occupational exposure to gas, dust or fumes is an important risk factor. *Respir Med*. 2015 Nov;109(11):1439–45.
19. Kukrety SP, Parekh JD, Bailey KL. Chronic obstructive pulmonary disease and the hallmarks of aging. *Lung India*. 2018;35(4):321–7.
20. Prazasta RP. Penilaian tingkat risiko dan faktor-faktor yang berhubungan dengan penyakit paru obstruktif kronik pada masyarakat binaan KPKM Buaran tahun 2015. Jakarta; 2015 Oct.
21. Austin KF, Mejia MT. Household air pollution as a silent killer: women’s status and solid fuel use in developing nations. *Popul Environ*. 2017 Sep 1;39(1):1–25.
22. Barnes PJ. Sex differences in chronic obstructive pulmonary disease mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Apr 15;193(8):813–4.
23. García-sanz MT, Martínez-gestoso S, Calvo-álvarez U, Doval-oubiña L, Camba-matos S, Rábade-castedo C, et al. Impact of hyponatremia on COPD exacerbation prognosis. *J Clin Med*. 2020 Feb 1;9(2):1–10.
24. Moenadjat Y, Madjid A, Siregar P, Wibisono LK, Loho T. Gangguan keseimbangan air-elektrolit dan asam-basa. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2017.