

Gambaran Karakteristik dan Komorbiditas Pasien PPOK Rawat Inap di RSUD Al-Ihsan Bandung 2016

Tiara Chairunnissa¹, Cice Tresnasari², Eka Hendryanny³

¹ Prodi Pendidikan Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung,

² Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,

³Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

Abstrak

Beberapa faktor risiko yang mempengaruhi perjalanan penyakit PPOK adalah merokok, usia, serta jenis kelamin. Pasien PPOK memiliki komorbiditas yang mempengaruhi kualitas dan kelangsungan hidup secara signifikan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran karakteristik dan komorbiditas pasien PPOK yang dirawat inap di RSUD Al-Ihsan tahun 2016. Penelitian ini menggunakan metode deskriptif dengan pendekatan retrospektif, dilakukan pada bulan Mei–Juli 2017 di RSUD Al-Ihsan Kabupaten Bandung menggunakan 92 rekam medis pasien PPOK yang dirawat inap pada tahun 2016. Variabel yang diidentifikasi meliputi usia, jenis kelamin, status merokok, dan komorbiditas. Pemilihan sampel data rekam medis menggunakan metode total sampling dan data diproses dengan Microsoft Excel 2016 dan disajikan dalam bentuk tabel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien PPOK memiliki karakteristik jenis kelamin pria (76,09%), berusia ≥ 65 tahun (70,66%), dengan proporsi pasien yang merokok sebesar 18,48%. Sebagian besar pasien PPOK memiliki komorbiditas (75,28%) dan proporsi penyakit komorbid terbesar yaitu CHF (27,14%), diikuti CAD (15,71%) dan HHD (10,00%). Kesimpulan penelitian ini yaitu pasien PPOK yang dirawat inap di RSUD Al-Ihsan periode Januari–Desember 2016 sebagian besar adalah pria, berusia ≥ 65 tahun, dan tidak merokok. Sebagian besar pasien memiliki komorbiditas, dengan CHF, CAD dan HHD sebagai komorbid yang paling sering.

Kata kunci: Karakteristik, Komorbiditas, PPOK

Description of Characteristics and Comorbidities on Hospitalized COPD Patient in Rsud Al-Ihsan Bandung 2016

Abstract

Some risk factors affecting the progression of COPD are smoking, age, and gender. Chronic obstructive pulmonary disease patients have comorbidities that significantly affecting their quality of life and survival. This study's objective is to identify the description of characteristics and comorbidities on hospitalized COPD patients in RSUD Al-Ihsan in 2016. The method used in this study is descriptive with retrospective approach. This study was done in May–July 2017 at RSUD Al-Ihsan Bandung District, using 92 medical records of the patients diagnosed with COPD and hospitalized during January–December 2016. Variables identified in this study are age, gender, smoking status, and comorbidities. The samples were chosen using total sampling

Korespondensi: Tiara Chairunnissa, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, Jl. Hariang Bangsa No. 2, Bandung, Jawa Barat, E-mail: landakguling2@gmail.com

method and the data collected was processed with Microsoft Excel 2016 and presented in tables. This study results show that most of the COPD patients have male gender (76,09%), aged \geq 65 years old (70,66%), and the smoking proportion among patients is 18,48%. Most of the patients have comorbidities (75,28%) and the comorbidity with highest proportion is CHF (27,14%), followed by CAD (15,71%) and HHD (10,00%). The conclusion of this study is that most of the COPD patients hospitalized during January–December 2016 in RSUD Al Ihsan have male gender, aged \geq 65 years old, and are non-smoker. Most of the patients have comorbidities, with CHF, CAD and HHD as comorbidities with highest proportion.

Keywords: characteristics, comorbidities, COPD

Pendahuluan

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan penyakit yang ditandai adanya hambatan aliran udara yang persisten dan progresif, serta berhubungan dengan meningkatnya respon inflamasi kronis pada jalan napas dan paru terhadap partikel atau gas berbahaya.¹ Hasil survei dalam *Global Burden of Disease* tahun 2015 menunjukkan bahwa prevalensi PPOK di seluruh dunia pada tahun 2015 mencapai 174 juta orang dengan rasio mortalitas 51 per 100.000 pasien.² Dalam Buletin Jendela Data dan Informasi Penyakit Tidak Menular tahun 2014, diketahui bahwa PPOK termasuk dalam peringkat 10 besar penyakit tidak menular penyebab rawat inap pada tahun 2009 (2,44%) dan 2010 (2,36%), serta menempati peringkat kesembilan (6,74%) penyebab kematian tertinggi pada pasien rawat inap.³

Beberapa faktor risiko pada PPOK meliputi merokok, usia, dan jenis kelamin. Merokok merupakan faktor risiko utama pada PPOK dengan *dose-response relationship*, sementara usia dapat menjadi faktor risiko meskipun masih belum diketahui secara pasti apakah proses penuaan turut berkontribusi pada perjalanan penyakit PPOK atau usia menjadi refleksi seberapa banyak pasien PPOK tersebut terpapar partikel berbahaya yang menimbulkan PPOK.^{1,4} Berdasarkan jenis kelamin, prevalensi PPOK pada pria lebih tinggi dibandingkan wanita pada beberapa penelitian, terutama jika dihubungkan dengan kebiasaan merokok dan paparan terhadap zat berbahaya. Di beberapa negara dengan pendapatan per kapita yang tinggi, ditemukan hasil yang berbeda, bahwa prevalensi PPOK pada pria dan wanita sudah hampir sama akibat kebiasaan merokok yang meningkat pada wanita.⁵

Pasien PPOK memiliki komorbiditas yang mempengaruhi kualitas dan kelangsungan hidup secara signifikan. Komorbiditas pada PPOK meliputi penyakit jantung iskemik, gagal jantung, osteoporosis, anemia normositer, diabetes, sindrom metabolik, dan depresi.¹ Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran karakteristik dan komorbiditas pada pasien PPOK yang dirawat inap di RSUD Al-Ihsan tahun 2016.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif dengan pendekatan retrospektif, dilakukan pada bulan Mei–Juli 2017 di RSUD Al-Ihsan Kabupaten Bandung menggunakan rekam medis pasien PPOK yang dirawat inap pada tahun 2016. Pasien dengan data rekam medis yang tidak mencantumkan usia, jenis kelamin, status merokok, dan/atau komorbiditas, tidak dilibatkan pada penelitian ini. Pemilihan

sampel data rekam medis menggunakan metode *total sampling*. Data diproses dengan *Microsoft Excel 2016* dan disajikan dengan bentuk tabel.

Hasil

Dalam penelitian ini, didapatkan 123 pasien rawat inap yang didiagnosis PPOK, tetapi hanya 92 di antaranya memiliki data rekam medis yang lengkap, meliputi karakteristik pasien (usia, jenis kelamin, dan kebiasaan merokok) serta komorbiditas pada pasien.

Tabel 1. Jenis Kelamin Pasien

Jenis Kelamin	Jumlah	Proporsi (%)
Wanita	22	23,91%
Pria	70	76,09%

Tabel 1 menunjukkan proporsi pasien PPOK dengan jenis kelamin pria (76,09%) lebih besar dibandingkan wanita (23,91%).

Tabel 2. Usia Pasien

Usia	Jumlah	Proporsi (%)
≥ 65 tahun	65	70,66%
15-64 tahun	25	27,17%
< 15 tahun	2	2,17%

Tabel 2 menunjukkan pasien dengan usia ≥ 65 tahun memiliki proporsi yang paling besar, yaitu sebesar 70,66%.

Tabel 3. Status Merokok Pasien

Status Merokok	Jumlah	Proporsi (%)
Merokok	17	18,48%
Tidak merokok	75	81,52%

Tabel 4. Komorbiditas Pasien

Komorbiditas	Jumlah	Proporsi
Tanpa komorbiditas	22	24,72%
Dengan komorbiditas	70	75,28%
CAD	11	15,71%
CHF	19	27,14%
HHD	7	10,00%
<i>Atherosclerotic heart disease</i>	2	2,86%
Hipertensi	3	4,29%
Pulmonary embolism	2	2,86%
Pulmonary hypertension	1	1,43%
CAP	2	2,86%
Tuberkulosis paru	6	8,57%
Diabetes mellitus tipe 2	4	5,71%
Gastritis akut	5	7,14%
Osteoporosis	0	0%
Gangguan kecemasan	0	0%
Depresi	0	0%

Berdasarkan tabel 3, pasien yang merokok pada penelitian ini memiliki proporsi yang jauh lebih sedikit dibandingkan pasien yang tidak merokok, dengan proporsi 18,48%.

Tabel 4 menunjukkan sebagian besar pasien PPOK pada penelitian ini memiliki komorbiditas dengan proporsi 75,28%. Berdasarkan komorbiditas PPOK yang diidentifikasi pada pasien, CHF memiliki proporsi yang paling besar dengan proporsi 27,14%, diikuti dengan CAD (15,71%) dan HHD (10,00%). Komorbiditas lainnya yang ditemukan pada pasien yaitu *atherosclerotic heart disease*, hipertensi, *pulmonary embolism*, *pulmonary hypertension*, CAP, tuberculosis paru, diabetes melitus tipe 2, dan gastritis akut. Beberapa komorbiditas PPOK seperti osteoporosis, gangguan kecemasan dan depresi tidak ditemukan pada penelitian ini.

Pembahasan

Beberapa gambaran karakteristik dan komorbiditas pasien PPOK pada penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya. Jenis kelamin pasien pada penelitian ini didominasi oleh pria (76,09%). Hal ini sesuai dengan penelitian Hwang *et al* di Taiwan bagian Barat-Daya yang menyatakan bahwa proporsi pasien PPOK pria lebih besar dibandingkan wanita (62,3%).⁶ Penelitian Qurrotu Aini *et al* dan Nathalia *et al* di Bandung juga mendukung hasil penelitian tersebut, dengan proporsi penderita PPOK pria masing-masing 86,92% dan 76,6%.^{7,8} Menurut Mannino *et al*, hal ini memiliki hubungan dengan tingginya kebiasaan merokok dan paparan terhadap partikel berbahaya dari pekerjaan pada pria.⁵ Analisis data yang dilakukan oleh Blanc *et al* menunjukkan bahwa pria memiliki kecenderungan terpapar partikel berbahaya dari pekerjaannya lebih lama dibandingkan wanita.⁹ Beberapa pekerjaan telah diketahui menjadi faktor risiko PPOK dan prevalensinya diperkirakan tinggi di negara-negara berkembang, terutama akibat regulasi tempat kerja yang kurang baik dan kurangnya kepatuhan dalam penggunaan alat pelindung diri, dan alat pelindung diri yang tidak memenuhi syarat. Pekerjaan tersebut diantaranya adalah pekerja pabrik tekstil dan kulit, pekerja tambang, petani, serta pekerja konstruksi bangunan. Tingkat risiko pekerjaan tersebut berkisar antara 9% hingga 31%.¹⁰

Lim *et al* dalam survei EPIC di 9 negara Asia-Pasifik menyatakan hal yang berbeda dengan hasil penelitian ini. Pada penelitian Lim *et al*, proporsi penderita PPOK wanita sedikit lebih banyak dibandingkan penderita PPOK pria dengan proporsi sebesar 56%.¹¹ Sehubungan dengan hal ini, GOLD menyatakan bahwa prevalensi PPOK antara pria dan wanita sudah mulai setara di negara-negara maju akibat tren kebiasaan merokok yang meningkat dan kerentanan yang lebih tinggi terhadap efek merokok pada wanita.¹ Selain merokok, dua penelitian terpisah oleh Nguyen Viet *et al* dan Zhou *et al* terhadap penderita PPOK bukan perokok menunjukkan bahwa wanita lebih rentan terhadap efek paparan terhadap partikel-partikel berbahaya dari pekerjaannya atau pembakaran biomassa.^{12,13} Analisis data oleh Blanc *et al* juga menunjukkan bahwa meskipun pria cenderung memiliki durasi paparan lebih lama, efek dari paparan tersebut lebih banyak muncul pada wanita dibandingkan pria.⁹

Kelompok usia pasien PPOK dengan proporsi terbanyak pada penelitian ini yaitu ≥ 65 tahun dengan proporsi 70,66%. Beberapa penelitian lain menunjukkan hasil yang sesuai dengan penelitian ini, diantaranya penelitian Hwang *et al* yang menunjukkan bahwa sebagian besar pasien PPOK berusia ≥ 70 tahun dengan proporsi 46,2%.⁶ Hal ini didukung oleh Nathalia *et al* yang menyatakan bahwa sebagian besar pasien PPOK berusia antara 61-70 tahun dengan proporsi 42,2%, serta penelitian oleh Qurrotu Aini *et al*, bahwa pasien PPOK sebagian besar berusia 50-69 tahun dengan proporsi 50,47%, diikuti pasien PPOK berusia ≥ 70 tahun dengan proporsi 42,6%.^{15,16}

Hasil penelitian Lim *et al* menunjukkan bahwa sebagian besar pasien PPOK berusia antara 45-60 tahun dengan proporsi 44%, sementara secara spesifik proporsi pasien PPOK berusia ≥ 65 tahun di Indonesia adalah sebesar 22%.¹¹

Global Initiative for Obstructive Lung Disease menyatakan bahwa usia merupakan salah satu faktor risiko penting pada PPOK, tetapi tidak diketahui secara pasti apakah proses penuaan yang normal atau durasi paparan terhadap partikel berbahaya lebih lama dapat berkontribusi secara signifikan pada perjalanan penyakit PPOK.¹ Pada proses penuaan normal, terdapat perubahan morfologis pada paru berupa pembesaran alveolar tanpa kerusakan dinding alveolar serta perubahan fisiologis dengan karakteristik adanya penurunan signifikan pada *elastic recoil* paru dan kapasitas kontraksi otot-otot pernapasan, serta peningkatan rigiditas dinding toraks.¹⁴ Akibat proses penuaan ini, individu dewasa normal yang tidak merokok dapat mengalami penurunan VEP₁ sebanyak 30 ml per tahun, sementara individu penderita PPOK dengan fungsi paru yang lebih rendah diperkirakan mengalami penurunan VEP₁ sebanyak 45-69 ml per tahun.¹⁵

Pada penelitian ini, pasien tidak merokok lebih banyak mengalami PPOK dibandingkan pasien merokok, dengan proporsi 81,52%. Hal ini berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pasien merokok lebih banyak mengalami PPOK dibandingkan pasien tidak merokok, seperti penelitian oleh Qurrotu Aini *et al* dan Nathalia *et al*, dengan proporsi PPOK pada pasien merokok masing-masing 88,79% dan 74%.^{7,8}

Pasien PPOK tidak merokok meliputi mantan perokok serta perokok pasif dan keduanya memiliki risiko untuk mengalami PPOK. Hasil penelitian Liu *et al* menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan proporsi berarti antara pasien PPOK merokok dengan pasien PPOK mantan perokok yang berhenti merokok < 10 tahun, sementara prevalensi PPOK dan gejala gangguan napas diketahui lebih rendah pada mantan perokok yang berhenti merokok ≥ 10 tahun.¹⁶

Berkaitan dengan perokok pasif, Hagstad *et al* menyatakan individu yang tidak merokok dapat mengalami PPOK akibat paparan terhadap rokok dari lingkungan sekitar, baik di rumah maupun di tempat kerja, serta terdapat hubungan yang kuat antara status perokok pasif dan kejadian PPOK.¹⁷ Hasil penelitian Jordan *et al* mendukung hal ini, bahwa durasi paparan terhadap asap rokok yang meningkat berhubungan dengan risiko PPOK yang meningkat pula. Paparan terhadap asap rokok melebihi 20 jam per minggu dapat meningkatkan risiko PPOK hingga dua kali lipat pada individu yang tidak merokok.¹⁸

Selain status merokok, Nguyen Viet *et al* menyatakan bahwa 82,6% pasien PPOK tidak merokok terpapar polutan biomassa dari memasak atau pembakaran, yang merupakan salah satu faktor risiko PPOK penting selain rokok.¹² Polutan dari bahan bakar biomassa seperti kayu, sisa panen, kotoran hewan, dan batu bara merupakan sumber polusi *indoor* utama di negara-negara berkembang dengan perkiraan 3 milyar orang terpapar di seluruh dunia dan 90% diantaranya adalah penduduk di Asia dan Afrika. Penggunaan bahan bakar biomassa tersebut menghasilkan lebih dari 200 bahan kimia polutan dan 90% diantaranya mampu penetrasi ke dalam paru. Hal ini diperburuk tingkat saturasi polutan yang seringkali melebihi batas aman menurut WHO hingga 5-50 kali lipat, sehingga meningkatkan risiko terjadinya gangguan pernapasan seperti PPOK.¹⁰

Komorbiditas yang ditemukan pada penelitian ini didominasi oleh penyakit kardiovaskuler seperti CHF, CAD, HHD, *atherosclerotic heart disease*, dan hipertensi. Hal ini sesuai dengan GOLD yang menyatakan bahwa penyakit kardiovaskuler

merupakan salah satu komorbiditas yang sering terjadi pada pasien PPOK.¹ Pada penelitian ini, komorbiditas yang paling sering terjadi adalah CHF (27,14%), berbeda dengan penelitian Qurrotu Aini *et al* dan Kaszuba *et al* yang menyatakan bahwa komorbiditas paling sering terjadi pada PPOK adalah hipertensi dengan proporsi masing-masing 55,14% dan 32%.^{15,19}

Penyakit komorbiditas paling sering kedua setelah CHF pada penelitian ini adalah CAD (15,71%). Hal ini berbeda dengan hasil penelitian Qurrotu Aini *et al* bahwa proporsi penderita CAD adalah sebanyak 37,25%.¹⁵ Pada data rekam medis, pasien PPOK dengan HHD tidak didiagnosis mengalami hipertensi, tetapi adanya HHD dapat memberikan gambaran adanya hipertensi pada pasien PPOK, karena HHD terjadi akibat adanya hipertensi kronis.²⁰ Hal ini sesuai dengan penelitian Qurrotu Aini *et al* dan Kaszuba *et al* yang telah dibahas sebelumnya mengenai proporsi pasien PPOK dengan hipertensi sebagai komorbiditas tersering.^{7,19}

Dalam penelitian ini, terdapat 25 pasien (35,71%) yang memiliki komorbid lebih dari satu, beberapa diantaranya memiliki penyakit komorbid yang berhubungan satu sama lain, seperti CHF dan CAD (6 orang) serta CHF dan HHD (2 orang).

Kebiasaan merokok merupakan faktor risiko utama baik pada penyakit kardiovaskuler maupun PPOK. Merokok mengakibatkan tingginya risiko aterosklerosis akibat peningkatan *low density lipoprotein*, radikal bebas, hipoksia dinding arteri, serta stress oksidatif yang berakibat buruk pada dinding endotel arteri, sehingga berujung terjadinya *ischemic heart disease* yang merupakan salah satu penyebab utama CHF.²¹ Selain merokok, Barnes *et al* menyatakan bahwa adanya mediator-mediator inflamasi dalam sirkulasi sistemik secara kronis seperti TNF- α , interleukin, dan kemokin lain menjadi faktor risiko pendukung terjadinya penyakit kardiovaskuler pada pasien PPOK akibat amplifikasi proses pembentukan aterosklerosis, baik pada pasien merokok maupun tidak merokok.²² Hal ini menjelaskan terjadinya komorbiditas penyakit kardiovaskuler lain seperti hipertensi, CAD, dan HHD pada pasien PPOK, serta beberapa penyakit komorbid yang terjadi bersamaan dalam satu pasien seperti HHD dan CHF serta CAD dan CHF. *Hypertensive Heart Disease* pada pasien dapat berujung pada CHF akibat kegagalan kompensasi jantung dalam menanggulangi hipertensi, sementara CAD dapat juga mengakibatkan CHF akibat jejas atau kematian sel miokardium.^{20,23}

Dalam penelitian ini, ditemukan juga beberapa penyakit paru lainnya seperti tuberkulosis paru (2,86%) dan CAP (8,57%) meskipun dalam jumlah yang tidak besar. Berhubungan dengan hal ini, penelitian Inghammar *et al* menyatakan bahwa pasien PPOK memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami tuberkulosis paru, dengan proporsi pasien PPOK yang menderita tuberkulosis paru sebesar 78,1%. Merokok meningkatkan risiko tuberkulosis paru hingga 1,5-2 kali lipat dan menjadi faktor risiko penting untuk PPOK, seperti sudah dibahas sebelumnya. Selain merokok, gangguan pada mukosilier, indeks massa tubuh yang rendah, serta penggunaan kortikosteroid pada pasien PPOK juga menjadi faktor risiko terjadinya tuberkulosis paru, terutama bila dihubungkan dengan imunitas rendah yang menjadi karakteristik pasien tuberkulosis paru.^{24,25} Berbeda dengan penelitian ini, proporsi CAP pada penelitian oleh Lin *et al* adalah sebesar 15,3%, dengan risiko lebih tinggi untuk CAP pada pasien PPOK berusia tua, dengan indeks massa tubuh rendah, kanker paru, bronkiektasis, dan penggunaan kortikosteroid.²⁶

Simpulan

Dapat disimpulkan bahwa pasien PPOK yang dirawat inap di RSUD Al-Ihsan periode Januari—Desember 2016 sebagian besar adalah pria, berusia ≥ 65 tahun, dan tidak merokok. Sebagian besar dari pasien memiliki komorbiditas, dengan penyakit komorbid paling sering adalah CHF, CAD, dan HHD.

Ucapan Terima Kasih (Bila Ada)

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada seluruh jajaran staf dan dosen Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung serta jajaran staf Rekam Medis RSUD Al-Ihsan Kabupaten Bandung yang telah berkontribusi dalam penyusunan artikel ilmiah ini.

Daftar Pustaka

1. Global Initiative For Obstructive Lung Disease. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2016). 2016.
2. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* [serial on the Internet]. 2016 Okt [diunduh 31 Desember 2016];388(10053):1545–602. Tersedia dari : <http://www.thelancet.com/article/S0140673616316786/fulltext>
3. Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI. Gambaran Penyakit Tidak Menular Di Rumah Sakit Di Indonesia Tahun 2009 dan 2010. *Bul Jendela Data dan Inf Kesehat Penyakit Tidak Menular*. 2012;2:1–13.
4. Huang R, Wei Y, J. Hung R, Liu G, Ruyang Zhang LS, Al E. Associated Links Among Smoking, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis in the International Lung Cancer Consortium. *EBioMedicine*. 2015;2(11):1578–9.
5. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370(9589):765–73.
6. Hwang S-L, Lin Y-C, Guo S-E, Chi M-C, Chou C-T, Lin C-M. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Southwestern Taiwan: A Population-Based Study. *Int J Respir Pulm Med*. 2016;3(3).
7. Aini DQ, Suryadinata H, Herdiningrat RBS. Comorbidity among Hospitalized Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Teaching Hospital, West Java Indonesia. *Althea Med J*. 2015;2(4):485–91.
8. Nathalia C. Karakteristik Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Di Rumah Sakit Immanuel Bandung Tahun 2012. Universitas Kristen Maranatha; 2015.
9. Blanc P, Menezes A, Plana E, Mannino D, Hallal P, Toren K, et al. Occupational exposures and COPD: an ecological analysis of international data. *Eur Respir J*. 2009;33(2):298–304.
10. Salvi S. Tobacco Smoking and Environmental Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):17–27.
11. Lim S, Chi-Leung Lam D, Muttalif AR, Yunus F, Wongtim S. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in The Asia-Pacific Region: The EPIC Asia Population-Based Survey. *Asia Pac Fam Med*. 2015;14(4).

12. Nguyen Viet N, Yunus F, Nguyen Thi Phuong A, Dao Bich V, Damayanti T. The prevalence and patient characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers in Vietnam and Indonesia: An observational survey. *Respirology*. 2015;20(4):602–11.
13. Zhou Y, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S. COPD in Chinese nonsmokers. *Eur Respir J*. 2009;33(3):509–518.
14. Ito K, Barnes P. COPD as a Disease of Accelerated Lung Aging. *Chest*. 2009;135(1):173–80.
15. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
16. Liu Y, Pleasants RA, Croft JB, Wheaton AG, Heidari K. Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged ≥ 45 years with a smoking history. *Int J Chronic Obstr Respir Dis*. 2015;10:1409–1416.
17. Hagstad S, Bjerg A, Ekerljung L, Backman H, Lindberg A. Passive smoking exposure is associated with increased risk of COPD in never smokers. *Chest*. 2014;145(6):1298–304.
18. Jordan RE, Cheng KK, Miller MR, Adab P. Passive smoking and chronic obstructive pulmonary disease: cross sectional analysis of data from the Health Survey for England. *BMJ Open*. 2011;1(2).
19. Kaszuba E, Odeberg H, Råstam L, Halling A. Heart failure and levels of other comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a Swedish population: a register-based study. *BMC Res Notes*. 2016;9(215).
20. Drazner M. The Progression of Hypertensive Heart Disease. *Circulation*. 2011;123:327–34.
21. Güder G, Rutten FH. Comorbidity of Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: More than Coincidence. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(3):337–46.
22. Barnes P, Celli B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165–85.
23. Velagaleti R, Vasan RS. Heart Failure in the 21st Century: Is it a Coronary Artery Disease Problem or Hypertension Problem? *Cardiol Clin*. 2007;25(4):487–v.
24. Inghammar M, Ekblom A, Engström G, Ljungberg B, Romanus V. COPD and the Risk of Tuberculosis - A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2010;5(4):e10138.
25. Sahal YP, Afghani A, Nilapsari R. The Relationship of Lymphocyte Cell Count with Age and Nutritional Status in Tuberculosis Patients. *Glob Med Heal Commun*. 2014;2(2):73–8.
26. Lin S, Ji B, Shih Y, Chen C, Chan P, Chang Y, et al. Comorbid pulmonary disease and risk of community-acquired pneumonia in COPD patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(12):1638–44.