

**PERBEDAAN KADAR KALSIMUM SERUM ANTARA PASIEN GERIATRI
PPOK DAN ASMA DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**Sartika Sari
G0006153**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
Surakarta
2010**

PENGESAHAN SKRIPSI

Skripsi dengan judul : Perbedaan Kadar Kalsium Serum antara Pasien

Geriatric PPOK dan Asma di RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Sartika Sari, NIM/Semester : G.0006153/VIII, Tahun: 2010

Telah diuji dan sudah disahkan di hadapan Dewan Penguji Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Pada Hari Senin, Tanggal 15 Maret Tahun 2010

Pembimbing Utama

Nama : **Yusup Subagio Sutanto, dr., Sp.P**

NIP : 195703151983121002

Pembimbing Pendamping

Nama : **Reviono, dr., Sp.P**

NIP : 196510302003121001

Penguji Utama

Nama : **Dr. Eddy Surjanto, dr., Sp.P(K)**

NIP : 1950110419751110

Anggota Penguji

Nama : **Wachid Putranto, dr., Sp.PD**

NIP : 19720226200501001

Surakarta,

Ketua Tim Skripsi

Dekan FK UNS

Sri Wahjono, dr., M.Kes., DAFK
NIP. 194508241973101001

Prof. Dr. A.A. Subijanto, dr., M.S
NIP. 194811071973101003

PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, Maret 2010

Sartika Sari

NIM. G0006153

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah Swt yang telah melimpahkan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Perbedaan Kadar Kalsium Serum Penderita Geriatri PPOK dan Asma di RSUD Dr. Meowardi Surakarta”. Laporan skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Peneliti menyadari bahwa penulisan skripsi ini dapat diselesaikan atas bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Untuk itu peneliti menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. AA. Subiyanto, dr. M.S., selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Sri Wahjono, dr., M.Kes., DAFK., selaku Ketua Tim Skripsi Fakultas Kedokteran UNS.
3. Yusup Subagio Sutanto, dr.SpP sebagai pembimbing utama atas segala kesabaran, keramahan, dan pengertian yang telah memberi masukan, nasihat, semangat, serta meluangkan waktu memberi bantuan dalam penulisan skripsi ini.
4. Reviono, dr.SpP sebagai pembimbing pendamping atas semua saran yang berharga, bantuan, serta motivasi dalam penyusunan skripsi ini.
5. Dr. Eddy Surjanto, dr.SpP(K) sebagai penguji utama yang telah memberikan kritik dan saran dalam penulisan skripsi.
6. Wachid Putranto, dr.SpPD sebagai penguji pendamping yang telah memberikan kritik dan saran dalam penulisan skripsi.
7. Bagian Skripsi FK UNS yang telah berkenan memberikan bimbingan dalam penyusunan skripsi.
8. Seluruh staf bagian Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta.
9. Papa dan ibu atas segala motivasi, semangat, fasilitas, dan doa selama ini.
10. Alm. mama atas semua yang pernah diberikan. Love you always mom.
11. Kakak ku, Revie yang bisa menjadi seorang kakak sekaligus sahabat terbaik.
12. Sahabat serta teman-teman seperjuangan atas nasehat, semangat, dan motivasi yang sudah diberikan.
13. Semua pihak yang telah membantu pembuatan skripsi ini yang tidak mungkin disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, karena itu penulis dengan senang hati akan menerima kritik dan saran yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Surakarta, 15 Maret 2010

Sartika Sari

ABSTRAK

Sartika Sari, G0006153, 2010. Perbedaan Kadar Kalsium Serum antara Pasien Geriatri PPOK dan Asma di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Tujuan Penelitian: Seiring dengan meningkatnya penderita PPOK dan asma, banyak peneliti yang menduga adanya hubungan antara PPOK dan asma dengan kadar kalsium serum dimana terjadi penurunan kadar kalsium serum. Penurunan kadar kalsium ini merupakan proses awal dari demineralisasi tulang berlebihan yang dapat mengakibatkan tulang menjadi keropos (osteoporosis). Namun apakah ada perbedaan kadar penurunan kalsium serum di antara PPOK dan asma masih belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah ada perbedaan kadar kalsium serum antara pasien geriatri PPOK dan asma.

Metode Penelitian: Penelitian analitik observasional dengan pendekatan *Cross Sectional*. Subjek penelitian pasien geriatri PPOK dan asma di RSUD Dr. Moewardi. Besar sampel sebanyak 30 pasien dengan menggunakan *teknik consecutive (quota) sampling*, dimana terdiri dari 15 pasien geriatri PPOK dan 15 pasien geriatri asma. Setiap sampel diukur kadar kalsium serum nya, kemudian dianalisis dengan uji *t Independent*.

Hasil Penelitian: Hasil uji *T Independent* didapatkan nilai sig 0.005 atau probabilitas di bawah 0.05 ($p < 0.05$). Sehingga H_0 ditolak, atau kadar kalsium pasien geriatri PPOK berbeda dengan kadar kalsium pasien geriatri asma

Simpulan Penelitian: Terdapat perbedaan kadar kalsium serum yang bermakna antara pasien geriatri PPOK dan asma, dimana pada pasien geriatri PPOK didapatkan kadar kalsium yang lebih rendah dibandingkan dengan kadar kalsium serum pasien geriatri asma. Kadar kalsium yang rendah merupakan tanda awal dari osteoporosis.

Kata kunci : PPOK dan Asma, Kadar Kalsium Serum, Osteoporosis

ABSTRACT

Sartika Sari, G0006153, 2010. The Differences of Serum Calcium Concentrations between Geriatric PPOK Patients and Asthma in RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Medical Faculty of Sebelas Maret University Surakarta.

Objective: Together with increasing interest in patient with COPD and asthma, many researchers presume there is correlation between COPD and asthma with serum calcium concentrations which occur decreasing of serum calcium concentrations. Low serum calcium concentrations is beginning process of bone demineralization that can cause bone loss. However, whether there are differences of serum calcium concentrations between COPD and asthma are not yet known. This research purpose to show whether there is differences of serum calcium concentrations between COPD and asthma.

Methods: Observational analytic research by using cross sectional. The subjects are geriatric COPD patients and asthma in RSUD Dr. Moewardi. Samples size are 30 patients with consecutive (quota) sampling used, consist of 15 geriatric COPD patients and 15 geriatric asthma patients. Their serum calcium concentrations is measured and then analysed with difference two average test (Independent sample t test).

Results: The result of independent t test is known that sig. 0.005 or probability under 0.05 ($p < 0.05$). With the result that H_0 is refused or serum calcium concentrations in geriatric COPD patients different with serum calcium concentrations in geriatric asthma patients.

Conclusion: There is significant differences of serum calcium concentrations between geriatric COPD patients and asthma which in geriatric COPD patients concentration of serum calcium is lower than geriatric asthma patients. Low serum calcium concentrations is marker for osteoporosis.

Key word : COPD and Asthma, Serum Calcium Concentrations, Osteoporosis

DAFTAR ISI

halaman	
PRAKATA	vi

DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II LANDASAN TEORI	7
A. Tinjauan Pustaka	7
1. Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK).....	7
2. Asma.....	14
3. Geriatri.....	20
4. Kalsium Serum.....	21
5. Hipokalsemia pada PPOK dan Asma.....	24
B. Kerangka Pemikiran	29
C. Hipotesis	30
BAB III METODE PENELITIAN	31
A. Jenis Penelitian	31
B. Lokasi Penelitian	31
C. Populasi Penelitian.....	31
D. Subyek Penelitian	31
E. Teknik Sampling.....	32

F. Instrumen Penelitian	33
G. Identifikasi Variabel Penelitian	33
H. Definisi Operasional Variabel Penelitian	34
I. Rancangan Penelitian	36
J. Teknik dan Analisis Data	37
BAB IV HASIL PENELITIAN	38
BAB V PEMBAHASAN	41
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	45
A. Simpulan	
B. Saran	
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Sampel Penderita PPOK Menurut Jenis

Kelamin.....	38
--------------	----

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Sampel Penderita Asma Menurut Jenis Kelamin.....	
Tabel 3. Kadar Kalsium dari Kedua Kelompok Sampel.....	38
Tabel 4. Hasil Uji Normalitas Data Shapiro-Wilk.....	39
Tabel 5. Hasil uji <i>t Independent</i> Beda Mean Kadar Kalsium antara PPOK dan Asma.....	39
	40



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1.** Hasil Perhitungan Jumlah Sampel dengan Program *OpenEpi*
- Lampiran 2.** Kadar Kalsium Serum Sampel Penderita PPOK

- Lampiran 3.** Kadar Kalsium Serum Sampel Penderita Asma
- Lampiran 4.** Hasil Analisis Data Menggunakan *SPSS for Window Release 16.0*
- Lampiran 5.** Lembar Penjelasan
- Lampiran 6.** Surat Persetujuan (Informed Consent)
- Lampiran 7.** Surat Pengantar Penelitian
- Lampiran 8.** Formulir Permintaan Pemeriksaan Laboratorium Patologi Klinik
- Lampiran 9.** Contoh Hasil Pemeriksaan Laboratorium
- Lampiran 10.** Gambar Saat Penelitian
- Lampiran 11.** Surat *Ethical Clearance*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Dengan adanya peningkatan usia harapan hidup manusia, serta prevalensi merokok yang tinggi, Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) dan asma menjadi ancaman baru penyebab kematian di dunia. Pakar penyakit paru RSUD Dr. Sutomo Surabaya, Muhammad Amin mengatakan *trend* perkembangan penyakit paru hingga kini terus meningkat dan sudah menjadi ancaman baru sebagai penyebab kematian di dunia, termasuk Indonesia. Guru Besar Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret (UNS), Suradi, mengatakan lima penyakit paru utama merupakan 17,4 persen dari seluruh kematian di dunia, masing-masing infeksi paru (7,2 %), PPOK (4,8 %), tuberkulosis (3,0 %), kanker paru (2,1%), dan asma (0,3%).

Menurut WHO (Badan Kesehatan Dunia), PPOK adalah penyebab kematian nomor empat di dunia dan hal ini akan terus meningkat. Survei WHO tahun 2000 juga menyebutkan sekitar 2,74 juta kematian di seluruh dunia disebabkan PPOK, dan diperkirakan pada tahun 2020 PPOK akan menduduki peringkat ketiga sebagai penyakit penyebab kematian. Sedangkan Asma merupakan sepuluh besar penyebab kesakitan dan kematian di Indonesia, hal itu tergambar dari data studi survey kesehatan rumah tangga (SKRT) di berbagai provinsi di Indonesia (PDPI, 2004). Dilaporkan bahwa sejak dua dekade terakhir prevalensi asma meningkat, baik pada anak-anak maupun dewasa. Di negara-negara maju, peningkatan berkaitan dengan polusi udara dari industri maupun otomotif, interior rumah, gaya hidup, kebiasaan merokok, pola makan, penggunaan susu botol dan paparan alergen dini (Setiowati dan Makmuri, 2006).

Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) adalah keadaan penyakit yang ditandai oleh keterbatasan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel. Keterbatasan aliran darah ini biasanya progresif dan berhubungan dengan respon peradangan abnormal di paru terhadap partikel yang berbahaya (Rubenstein, 2007). Tercakup didalamnya penyakit seperti bronkitis kronis dan emfisema serta paling sering terjadi karena merokok. Gejala umum bersifat progresif dengan sesak nafas yang semakin berat dan berkurangnya toleransi olahraga (Gleadle, 2007). Sedangkan asma adalah penyakit saluran napas kronik yang melibatkan banyak sel dan elemennya (PDPI, 2004). Pada orang yang rentan inflamasi ini menyebabkan episode mengi berulang, sesak

nafas, rasa dada tertekan, dan batuk, khususnya pada malam hari atau dini hari, bersifat *reversible*, berhubungan dengan hiperreaktivitas jalan napas terhadap berbagai rangsangan (Setiowati dan Makmuri, 2006).

Akhir-akhir ini penyakit PPOK dan asma semakin menarik untuk dibicarakan oleh karena prevalensi dan angka mortalitasnya yang terus meningkat. Banyak penelitian-penelitian yang menunjukkan adanya keterkaitan antara PPOK dan asma dengan rendahnya BMD (*Bone Mineral Density*). Dengan pemakaian kortikosteroid jangka panjang pada pasien PPOK dan asma akan terjadi gangguan sistemik, misalnya penurunan kadar kalsium yang signifikan yang akan mengarah pada osteoporosis (Kearney and Lockey, 2006).

Banyak faktor yang dapat meningkatkan risiko penurunan kadar kalsium pada penderita PPOK dan asma. Menurut Biskobing (2002) pada penderita PPOK terjadi penurunan kadar kalsium yang dapat beresiko untuk terjadinya osteoporosis. Penurunan kadar tersebut disebabkan adanya faktor merokok, pemakaian glukokortikoid sistemik jangka panjang, tingkat progresifitas penyakit PPOK itu sendiri yang sering dihubungkan dengan penurunan fungsi status seperti penurunan toleransi gerak, penurunan aktivitas, berkurangnya paparan sinar matahari, penurunan berat badan dan malnutrisi. Semua faktor di atas dapat menurunkan kadar vitamin D yang mengakibatkan berkurangnya penyerapan kalsium dalam usus sehingga terjadi penurunan kadar kalsium serum (hipokalsemia).

Penurunan kadar kalsium serum juga terjadi pada penderita asma. John Bren dkk dari Brigham dan Women's Hospital menemukan adanya hubungan antara rendahnya kadar vitamin D dengan asma (Tarigan, 2009). Semakin tinggi tingkat alergi dan keparahan asma yang diderita seorang pasien maka kadar vitamin D dalam tubuhnya akan semakin berkurang. Penggunaan glukokortikoid pada penderita asma juga menjadi salah satu penyebab terjadinya penurunan kadar kalsium serum dan penurunan Bone Mineral Density (BMD) (Matsumoto et al, 2001).

Ketika kadar kalsium serum menurun, kelenjar paratiroid terstimulasi untuk mensekresi PTH (Bambang, 2000). Jika keadaan ini berlangsung terus-menerus, maka akan terjadi hiperparatiroid sekunder, dimana kelenjar paratiroid akan mensekresi PTH dalam jumlah yang besar. Sekresi yang berlebihan ini, selain meningkatkan kadar kalsium plasma juga menambah osteosit dan osteoclas yang berakibat menurunnya BMD (*Bone Mineral Density*). Adanya pelarutan mendadak dari mineral-mineral tulang yang berakibat keroposnya tulang (osteoporosis) (Guyton and Hall, 1997).

Osteoporosis adalah berkurangnya kepadatan tulang yang progresif, sehingga tulang menjadi rapuh dan mudah patah, osteoporosis populer dengan nama *Brittle bone disease*. Osteoporosis ini merupakan penyakit yang sulit dideteksi dari luar pada awal-awal perkembangan, penyakit ini selalu berkembang dalam tubuh tanpa menimbulkan rasa sakit, tapi kalau sudah dalam tahap atas gejalanya bisa dilihat (Amiel and Stephen, 2004).

Berdasarkan penjelasan di atas, maka perlu dilakukan penelitian mengenai kadar kalsium darah penderita PPOK dan asma untuk mencegah dan menanggulangi resiko terjadinya fraktur tulang, diagnosa osteoporosis dini dan juga sebagai kontrol pengobatan. Dan juga menurut beberapa peneliti pada populasi lansia, terdapat persamaan manifestasi klinik antara pasien lanjut usia yang menderita Penyakit Paru Obstruktif Kronis dengan pasien lanjut usia yang menderita asma (Soriano et al, 2005;Katsura dan Kida, 2002). Tapi apakah ada perbedaan derajat osteoporosis yang diakibatkan oleh kedua penyakit ini masih dalam penelitian lanjut. Untuk itu penelitian ini juga dimaksudkan untuk membandingkan apakah ada perbedaan kadar kalsium serum pada penderita geriatri PPOK dan asma.

B. Rumusan Masalah

Adakah perbedaan kadar kalsium darah antara pasien geriatri PPOK dan asma?

C. Tujuan Penelitian:

1. Umum

Mengetahui perbedaan kadar kalsium serum antara pasien geriatri dengan PPOK dan asma.

2. Khusus

Mengetahui hubungan antara PPOK dan asma dengan kadar kalsium serum di RSUD Dr.Moewardi Surakarta.

D. Manfaat Penelitian:

1. Manfaat Teoritik

Dengan dilakukannya penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan di bidang Ilmu Penyakit Paru, serta dapat memberikan gambaran mengenai kadar kalsium darah pada pasien geriatri yang menderita PPOK dan asma di RSUD Dr.Moewardi Surakarta.

2. Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai referensi penelitian selanjutnya, serta dapat digunakan sebagai pedoman untuk lebih bisa waspada terhadap penurunan kalsium darah pada penyakit PPOK dan asma. Sehingga menjadi acuan dasar pemberian suplemen kalsium bagi penderita PPOK dan asma untuk kedepannya.

BAB II

LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK)

a. Definisi

PPOK (Penyakit Paru Obstruksi Kronis) merupakan penyakit yang dapat dicegah dan dirawat dengan beberapa gejala ekstrapulmonari yang

signifikan, yang dapat mengakibatkan tingkat keparahan yang berbeda pada tiap individual. Penyakit paru kronik ini ditandai dengan keterbatasan aliran udara di dalam saluran napas yang tidak sepenuhnya *reversible*, bersifat progresif, biasanya disebabkan oleh proses inflamasi paru yang disebabkan oleh pajanan gas berbahaya yang dapat memberikan gambaran gangguan sistemik. Gangguan ini dapat dicegah dan dapat diobati. Penyebab utama PPOK adalah rokok, asap polusi dari pembakaran, dan partikel gas berbahaya (GOLD, 2007).

PPOK (Penyakit Paru Obstruksi Kronik) adalah penyakit paru kronik ditandai dengan hambatan aliran udara di saluran napas yang tidak sepenuhnya *reversible* atau *irreversible*. Hambatan aliran udara ini bersifat progresif dan berhubungan dengan respon inflamasi paru terhadap partikel atau gas yang beracun atau berbahaya (PDPI, 2003).

b. Etiologi

Setiap orang dapat terpapar dengan berbagai macam jenis yang berbeda dari partikel yang terinhalasi selama hidupnya, oleh karena itu lebih bijaksana jika kita mengambil kesimpulan bahwa penyakit ini disebabkan oleh iritasi yang berlebihan dari partikel-partikel yang bersifat mengiritasi saluran pernapasan. Setiap partikel, bergantung pada ukuran dan komposisinya dapat memberikan kontribusi yang berbeda,

dan dengan hasil akhirnya tergantung kepada jumlah dari partikel yang terinhalasi oleh individu tersebut (PDPI, 2006).

Asap rokok merupakan satu-satunya penyebab terpenting, jauh lebih penting dari faktor penyebab lainnya. Faktor resiko genetik yang paling sering dijumpai adalah defisiensi alfa-1 antitripsin, yang merupakan inhibitor sirkulasi utama dari protease serin (GOLD, 2007).

Faktor resiko PPOK bergantung pada jumlah keseluruhan dari partikel-partikel iritatif yang terinhalasi oleh seseorang selama hidupnya (GOLD, 2007).

1) Asap rokok

Perokok aktif memiliki prevalensi lebih tinggi untuk mengalami gejala respiratorik, abnormalitas fungsi paru dan mortalitas yang lebih tinggi daripada orang yang tidak merokok. Resiko untuk menderita PPOK bergantung pada “dosis merokok” nya, seperti umur orang tersebut mulai merokok, jumlah rokok yang dihisap per hari dan berapa lama orang tersebut merokok.

Enviromental Tobacco Smoke (ETS) atau perokok pasif juga dapat mengalami gejala-gejala respiratorik dan PPOK dikarenakan oleh partikel-partikel iritatif tersebut terinhalasi sehingga mengakibatkan paru-paru “terbakar”.

Merokok selama masa kehamilan juga dapat mewariskan faktor resiko kepada janin, mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan

paru-paru dan perkembangan janin dalam kandungan, bahkan mungkin juga dapat mengganggu sistem imun dari janin tersebut.

- 2) Polusi tempat kerja (bahan kimia, zat iritan, gas beracun)
- 3) *Indoor Air Pollution* atau polusi di dalam ruangan

Hampir 3 milyar orang di seluruh dunia menggunakan batubara, arang, kayu bakar ataupun bahan bakar biomass lainnya sebagai penghasil energi untuk memasak, pemanas dan untuk kebutuhan rumah tangga lainnya. Ini memungkinkan bahwa wanita di negara berkembang memiliki angka kejadian yang tinggi terhadap kejadian PPOK (Hansel and Barnes, 2003). Sehingga IAP memiliki tanggung jawab besar jika dibandingkan dengan polusi di luar ruangan seperti gas buang kendaraan bermotor.

- 4) Polusi di luar ruangan, seperti gas buang kendaraan bermotor dan debu jalanan.
- 5) Infeksi saluran nafas berulang
- 6) Jenis kelamin

Dahulu, PPOK lebih sering dijumpai pada laki-laki dibanding wanita. Karena dahulu, lebih banyak perokok laki-laki dibanding wanita. Tapi dewasa ini prevalensi pada laki-laki dan wanita seimbang. Hal ini dikarenakan oleh perubahan pola dari merokok itu sendiri. Namun hal tersebut masih kontroversial, meskipun beberapa penelitian mengatakan bahwa perokok wanita lebih rentan untuk terkena PPOK dibandingkan perokok pria. Di negara berkembang wanita lebih banyak terkena

paparan polusi udara yang berasal dari asap saat mereka memasak (Hansel and Bernes, 2003)

7) Status sosioekonomi dan status nutrisi

Rendahnya *intake* dari antioksidan seperti vitamin A, C, E, kadang-kadang berhubungan dengan peningkatan resiko terkena PPOK, meskipun banyak penelitian terbaru menemukan bahwa vitamin C dan magnesium memiliki prioritas utama (Hansel and Bernes, 2003)

8) Asma

9) Usia

Onset usia dari PPOK ini adalah pertengahan

10) Faktor Genetik

Faktor kompleks genetik dengan lingkungan menjadi salah satu penyebab terjadinya PPOK (Sandford et al, 2002), meskipun penelitian Framingham pada populasi umum menyebutkan bahwa faktor genetik memberi kontribusi yang rendah dalam penurunan fungsi paru (Gottlieb et al, 2001).

c. Patogenesis

Seperti telah dijelaskan sebelumnya, bahwa faktor resiko utama dari PPOK ini adalah merokok. Komponen-komponen asap rokok ini merangsang perubahan-perubahan pada sel-sel penghasil mukus bronkus dan silia. Selain itu, silia yang melapisi bronkus mengalami kelumpuhan atau disfungsi serta metaplasia. Perubahan-perubahan pada sel-sel penghasil mukus dan sel-sel silia ini mengganggu sistem eskalator

mukosiliaris dan menyebabkan penumpukan mukus kental dalam jumlah besar dan sulit dikeluarkan dari saluran nafas. Mukus berfungsi sebagai tempat persemaian mikroorganisme penyebab infeksi dan menjadi sangat purulen. Timbul peradangan yang menyebabkan edema dan pembengkakan jaringan. Ventilasi, terutama ekspirasi terhambat. Timbul hiperkapnia akibat dari ekspirasi yang memanjang dan sulit dilakukan akibat mukus yang kental dan adanya peradangan (GOLD, 2007).

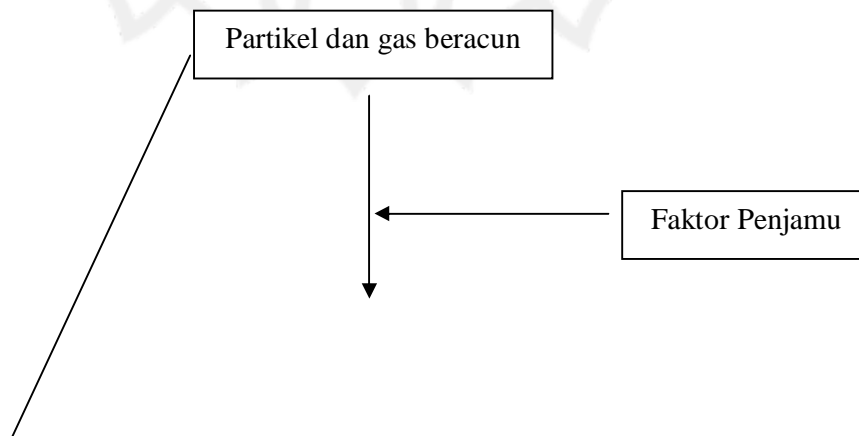
Partikel dan gas beracun dengan pengaruh faktor penjamu, menimbulkan inflamasi pada paru. Sel-sel inflamasi mengeluarkan enzim proteinase dan menimbulkan stress oksidatif. Pada keadaan normal proteinase yang berlebihan aktivitasnya, akan dihambat oleh antiproteinase, sedangkan stress oksidatif akan diredam oleh antioksidan. Kerusakan yang diakibatkan oleh inflamasi masih dapat dihindarkan apabila mekanisme pemulihan berjalan dengan baik. Apabila tidak maka akan terjadi kerusakan patologi dalam bentuk PPOK (Alsagaff, 2004 ; Amin, 2005).

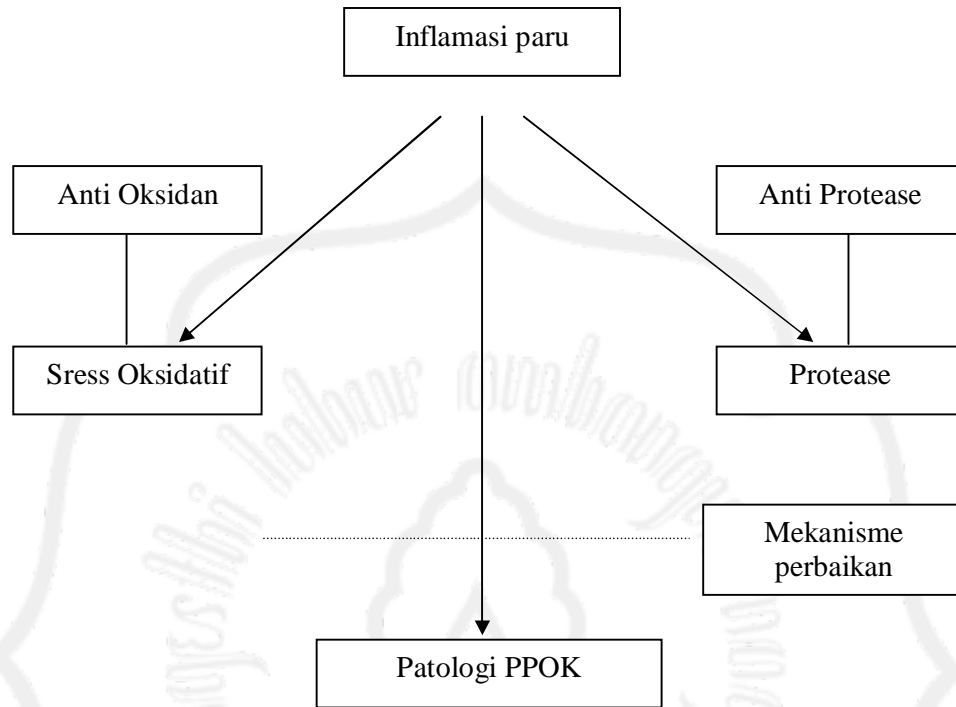
Komponen-komponen asap rokok tersebut juga merangsang terjadinya peradangan kronik pada paru. Mediator-mediator peradangan secara progresif merusak struktur-struktur penunjang di paru. Akibat hilangnya elastisitas saluran udara dan kolaps nya alveolus, maka ventilasi berkurang. Saluran udara kolaps terutama pada ekspirasi karena ekspirasi normal terjadi akibat pengempisan (recoil) paru secara pasif setelah inspirasi. Dengan demikian, apabila tidak terjadi recoil pasif,

maka udara akan terperangkap di dalam paru dan saluran udara kolaps (GOLD, 2007).

Ada beberapa karakteristik inflamasi yang terjadi pada pasien PPOK, yakni : peningkatan jumlah neutrofil (didalam lumen saluran nafas), makrofag (lumen saluran nafas, dinding saluran nafas, dan parenkim), limfosit CD 8+ (dinding saluran nafas dan parenkim). Yang mana hal ini dapat dibedakan dengan inflamasi yang terjadi pada penderita asma (PAPDI, 2006).

Patogenesis PPOK





(PDPI, 2003)

2. Asma

a. Definisi

Asma merupakan penyakit gangguan inflamasi kronis saluran pernapasan yang dihubungkan dengan hiperresponsif, keterbatasan aliran udara yang *reversible* dan gejala pernapasan (PAPDI, 2007).

Asma adalah gangguan inflamasi kronik saluran pernapasan yang melibatkan banyak sel dan elemennya. Inflamasi kronik menyebabkan peningkatan hiperesponsif jalan napas yang menimbulkan gejala episodik berulang berupa mengi, sesak napas, dada terasa berat dan batuk-batuk terutama malam dan atau dini hari. Episodik tersebut berhubungan dengan obstruksi jalan napas yang luas, bervariasi dan seringkali bersifat *reversible* dengan atau tanpa pengobatan (PDPI, 2004).

Dasar penyakit ini adalah hiperaktivitas bronkus dalam berbagai tingkat, obstruksi jalan napas, dan gejala penapasan (mengi dan sesak). Obstruksi jalan napas umumnya bersifat *reversible*, namun dapat menjadi kurang *reversible* bahkan relatif *irreversible* tergantung berat dan lamanya penyakit (Mansjoer dkk, 2007).

b. Faktor Resiko

Resiko berkembangnya asma merupakan interaksi antara faktor pejamu (*host factor*) dan faktor lingkungan. Faktor pejamu disini termasuk predisposisi genetik yang mempengaruhi untuk berkembangnya asma, yaitu genetik asma, alergi (atopi), hipereaktiv bronkus, jenis kelamin dan ras. Faktor lingkungan mempengaruhi individu dengan kecenderungan/ predisposisi asma untuk berkembang menjadi asma, menyebabkan terjadinya eksaserbasi dan atau menyebabkan gejala-gejala asma menetap. Termasuk dalam faktor lingkungan yaitu alergen, sensitisasi lingkungan kerja, asap rokok,

polusi udara, infeksi pernapasan (virus), diet, status sosioekonomi dan besarnya keluarga. Interaksi faktor genetik atau pejamu dengan lingkungan dipikirkan dengan kemungkinan:

- 1) pajanan lingkungan hanya meningkatkan resiko asma pada individu dengan genetik asma,
- 2) baik lingkungan maupun genetik masing-masing meningkatkan resiko penyakit asma.

(PDPI, 2004).

c. Patogenesis

Pada sekitar tahun 1970, asma diartikan sebagai sumbatan jalan napas yang timbul mendadak, dan akan membaik secara spontan atau dengan pengobatan. Mekanisme utama timbulnya gejala asma diakibatkan hiperreaktivitas bronkus, sehingga pengobatan utama asma adalah untuk mengatasi bronkospasme (Setiawati dan Makmuri, 2006).

Asma merupakan inflamasi kronik saluran napas. Berbagai sel inflamasi berperan terutama sel mast, eosinofil, sel limfosit T, makrofag, neutrofil dan sel epitel. Faktor lingkungan dan berbagai faktor lain berperan sebagai penyebab atau pencetus inflamasi saluran napas pada penderita asma. Inflamsi terdapat pada berbagai derajat asma baik pada asma inermiten maupun asma persisten. Inflamasi dapat ditemukan pada berbagai bentuk asma seperti asma alergi, asma non alergi, asma kerja dan asma yang dicetuskan aspirin (PDPI, 2004).

1) INFLAMASI AKUT

Pencetus serangan asma dapat disebabkan oleh sejumlah faktor antara lain alergen, virus, iritan yang dapat menginduksi respon inflamasi akut yang terdiri atas asma tipe cepat dan pada sejumlah kasus diikuti reaksi asma tipe lambat (PDPI, 2004).

a) Reaksi Asma Tipe Cepat

Alergen akan terikat pada IgE yang menempel pada sel mast dan terjadi degranulasi sel mast tersebut. Degranulasi tersebut mengeluarkan *preformed mediator* seperti histamin, protease dan *newly generated mediator* seperti leukotrien, prostaglandin dan PAF yang menyebabkan kontraksi otot polos bronkus, sekresi mukus dan vasodilatator (PDPI, 2004).

b) Reaksi Fase Lambat

Reaksi ini timbul antara 6-9 jam setelah provokasi alergen dan melibatkan pengerahan sera aktivitas eosinofil, sel T CD4+, neutrofil dan makrofag (PDPI, 2004).

2) INFLAMASI KRONIK

Berbagai sel terlibat dan teraktivasi pada inflamsi kronik. Sel tersebut ialah limfosit T, eosinofil, makrofag, sel mast, sel epitel, fibroblast dan otot polos bronkus (PDPI, 2004).

a) Limfosit T

Limfosit T yang berperan pada asma ialah limfosit T-CD4+ sub tipe Th2. Limfosit ini berperan sebagai *orchestra* inflamasi saluran nafas dengan mengeluarkan sitokin antara lain IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 dan GM-CFS. Interleukin-4 berperan dalam menginduksi Th0 kearah Th2 dan bersama-sama IL-13, menginduksi sel limfosit B mensintesis IgE. IL-3, IL-5 serta GM-CFS berperan pada maturasi, aktivias serta memperpanjang ketahanan hidup eosinofil (PDPI, 2004)

b) Epitel

Sel epitel yang teraktivasi mengeluarkan antara lain 15-HETE, PGE2 pada penderita asma. Sel epitel dapat mengekspresi *membran markers* seperti molekul adhesi, endhotelium, *nitric oxide synthase*, sitokin atau khemokin (PDPI, 2004).

Epitel pada asma sebagian mengalami *sheeding*. Mekanisme terjadinya masih diperdebatkan tetapi dapat disebabkan oleh eksudasi plasma, *eosinophil granule protein*, *oxygen free radical*, TNF-alfa, *mast-cell proleolytic enzym* dan metaloprotease sel epitel (PDPI, 2004)

c) Eosinofil

Diproduksi oleh sel progenitor dalam sumsum tulang dan diatur oleh IL-3, IL-5 dan GMCSF. Infiltrasi eosinofil merupakan gambaran khas saluran napas penderita asma dan membedakan asma dengan inflamasi saluran napas lain. Inhalasi alergen akan

menyebabkan peningkatan jumlah eosinofil dalam kurasan bronkoalveolar (*broncho-alveolar lavage* = BAL). Didapatkan hubungan langsung antara jumlah eosinofil darah tepi dan cairan BAL dengan AHR (Rahmawati dkk, 2003).

Eosinofil berkaitan dengan perkembangan AHR lewat pelepasan protein dasar dan oksigen radikal bebas. Eosinofil melepaskan mediator LTC, PAF, radikal bebas oksigen, MBP, *eosinophyl cationic protein* (ECP) dan *eosinophyl derived neurotoxin* (EDN) sehingga terjadi kerusakan epitel saluran napas serta degranulasi basofil dan sel mast. Eosinofil yang teraktivasi menyebabkan kontraksi otot polos bronkus, peningkatan permeabilitas mikrovaskular, hipersekresi mukus, pelepasan epitel dan merangsang AHR (Rahmawati dkk, 2003).

d) Sel mast

Sel mast berasal dari sel progenitor di sumsum tulang. Sel mast banyak didapatkan pada saluran napas terutama di sekitar epitel bronkus, lumen saluran napas, dinding alveolus dan membran basalis. Sel mast melepaskan berbagai mediator seperti histamin, PGD, LTC, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, IFN- dan TNF. Interaksi mediator dengan sel lain akan meningkatkan permeabilitas vaskular, bronkokonstriksi dan hipersekresi mukus.

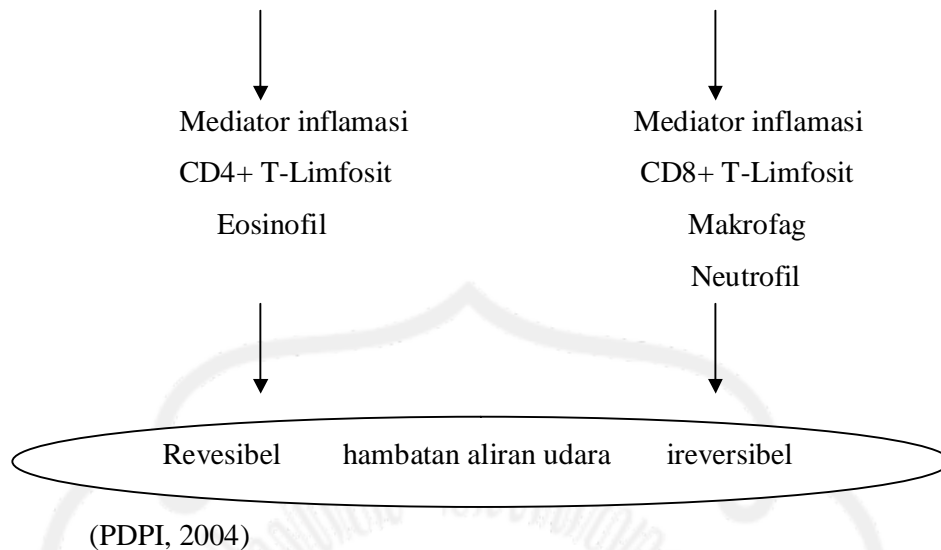
Sel mast juga melepaskan enzim triptase yang merusak *vasoactive peptide* (VIP) dan heparin. Heparin merupakan komponen penting granula yang berikatan dengan histamin dan diduga berperan dalam mekanisme antiinflamasi yang dapat menginaktifkan MBP yang dilepaskan eosinofil. Heparin menghambat respons segera terhadap alergen pada subyek alergi dan menurunkan AHR (Rahmawati dkk, 2003).

e) Makrofag

Makrofag berasal dari sel monosit dan diaktivasi oleh alergen lewat reseptor IgE afinitas rendah. Makrofag ditemukan pada mukosa, submukosa dan alveoli yang diaktivasi oleh mekanisme *IgE-dependent* sehingga berperan dalam proses inflamasi. Makrofag melepaskan berbagai mediator antara lain LTB₄, PGF₂, tromboksan A₂, PAF, IL-1, IL-8, IL-10, GM-CSF, TNF, reaksi komplemen dan radikal bebas. Makrofag berperan penting sebagai pengatur proses inflamasi alergi. Makrofag juga berperan sebagai APC yang akan menghantarkan alergen pada limfosit T (Rahmawati dkk, 2003).

Perbedann Patogenesis asma dan PPOK

ASMA	PPOK
Bahan sensitif	Bahan berbahaya



3. Geriatri

Menurut Constantinides, 1994, yang dikutip oleh Boedhi Darmojo dan Martono, 1999, menua (menjadi tua = aging) adalah suatu proses alami menghilangnya secara perlahan – lahan kemampuan jaringan untuk memperbaiki diri atau mengganti diri dan mempertahankan struktur dan fungsi normalnya sehingga tidak dapat bertahan terhadap jejas (termasuk infeksi) dan memperbaiki kerusakan yang diderita. Sedangkan pengertian usia lanjut adalah menurut Badan Penyulihan Kesehatan Jiwa Masyarakat adalah tahap akhir perkembangan manusia yang ditandai oleh perubahan anatomi, faali dan biokimia didalam sel-sel tubuh.

Kriteria usia lanjut berbeda-beda di berbagai negara. WHO mengelompokkan usia lanjut menjadi tiga kelompok yaitu (Bustan, 2007)

- a. *Middle age* 45 – 59 tahun
- b. *Elderly age* 60 – 74 tahun

c. *Old age* 75 – 90 tahun

4. Kalsium Serum

Kalsium dibutuhkan tubuh untuk pertumbuhan normal dan pembentukan kerangka (Nordin, 1997). Hasil dari penelitian-penelitian intervensi dan *cross sectional study* melaporkan adanya pengaruh positif kalsium pada kepadatan tulang anak-anak dan remaja (Dawson-Hughes, 1996).

Konsentrasi kalsium dalam plasma rata-rata mendekati 9,4 mg/dl, normalnya bervariasi antara 9 dan 10 mg/dl. Kadar ini kira-kira setara dengan 2,4 mmol kalsium per liter. Ada 3 bentuk senyawa kalsium dalam plasma, yaitu (1) Ca Prot 41 %, (2) Kalsium ion 50 %, (3) Kalsium kompleks 9%. Kalsium yang sudah terionisasi ini adalah bentuk kalsium yang penting untuk sebagian besar fungsi kalsium dalam tubuh, termasuk efek kalsium terhadap jantung, system saraf, dan pembentukan tulang (Guyton and Hall, 1997)

Meskipun seluruh kalsium dalam darah berguna untuk tubuh namun hanya konsentrasi kalsium ion bebas yang memiliki pengaruh langsung pada fungsi otot dan saraf kita. Untuk alasan ini, pengukuran konsentrasi kalsium ion bebas lebih penting dalam diagnosa penyakit, selain mengukur tingkat dari total kalsium atau kalsium complexed (Brody et al,1998).

Menurut Sauberlich (1999), kadar kalsium serum dikontrol secara ketat oleh berbagai asupan gizi yang masuk ke dalam tubuh dan dipertahankan dalam batasan yang sempit. Kontrol dilakukan oleh

berbagai faktor yang antara lain termasuk 1,25-dihidroksikolekalsiferol, hormon paratiroid, kalsitonin, fosfor, protein dan estrogen. Faktor-faktor yang berperan dalam pengaturan kalsium dalam darah antara lain adalah vitamin D dan hormon paratiroid. Vitamin D yang paling penting adalah vitamin D3 yaitu kolekalsiferol. Sebagian besar bahan ini dibentuk di dalam kulit akibat dari radiasi sinar ultraviolet matahari pada 7-dehidrokolesterol. Vitamin D3 kemudian menjadi 25-hidroksikolekalsiferol melalui proses dalam hati. Apabila asupan vitamin D3 berlebihan, maka 25-hidroksikolekalsiferol akan melakukan efek hambatan ke hati. Selanjutnya 25-hidroksikolekalsiferol melalui suatu proses dalam ginjal menjadi bentuk 1,25-dihidroksikolekalsiferol yang dibantu oleh aktivasi dari hormon paratiroid. 1,25-dihidroksikolekalsiferol mempunyai efek meningkatkan penyerapan kalsium dari usus melalui epitel usus yang ditransfer ke plasma darah. Apabila konsentrasi kalsium dalam plasma berlebih, maka akan menimbulkan efek hambatan pada hormon paratiroid dalam mengaktivasi ginjal dalam pembentukan 1,25-dihidroksikolekalsiferol. Proses ini terus berlangsung sehingga dalam kondisi normal kadar kalsium darah akan tetap stabil.

Kurang adekuat diet harian bisa menjadi penyebab kekurangan kalsium. Dan hampir 46% kalsium serum terikat protein, utamanya dengan albumin hingga penurunan kadar albumin tubuh akan menyebabkan hipokalsemia. Hipokalsemia dengan penurunan kalsium bentuk ion lepas sajalah yang akan berkorelasi timbulnya gejala dan

simptom pada tubuh. Diet protein tinggi (protein > 0,9 – 1,0 mg/kgBB) berpengaruh pada level kalsium tubuh, karena hanya bentuk ion kalsium yang bisa lepas dari jaringan tulang dan bisa dikeluarkan melalui urin. Mekanisme rendahnya rasio kalsium dan fosfor pada diet tinggi protein, bisa dijelaskan dengan mekanisme timbal balik antara level kalsium dan fosfor, dimana tubuh akan kehilangan kalsium lebih banyak dan akan menyebabkan hipokalsemia (Lee et al, 1996).

Hipokalsemia adalah berkurangnya kadar kalsium (Ca^{2+}) serum tubuh kita. Dengan etiologi yang beragam dan satu sama lain bisa saling mempengaruhi (Lee et al, 1996). Hipokalsemia, yang rendah tingkat kalsium serumnya, terjadi ketika konsentrasi kalsium ion bebas di dalam darah jauh di bawah 4,0 mg / dl (dl = satu dari sepuluh liter). Normal konsentrasi kalsium ion bebas di dalam darah serum adalah 4,0-6,0 mg / dl atau 1,1 – 1,3 mmol/L (Brody et al, 1998).

Hipokalsemia adalah suatu keadaan dimana konsentrasi kalsium di dalam darah kurang dari 8,8 mg/dl darah, atau kurang dari 1,0 mmol/Eq (medicastore, 2006). Hipokalsemia juga sering terjadi pada penyakit yang menyebabkan hilangnya kalsium dalam jangka waktu lama melalui air kemih. Pada orang dewasa dengan asupan kalsium 600-800 mg/hari, akan mengekskresikan kalsium 100-250 mg/24 jam. Gangguan absorpsi kalsium dalam usus, dan meningkatnya eksresi kalsium di urine menyebabkan penurunan kadar kalsium dalam serum (Broto, 2004).

5. Hipokalsemia pada PPOK dan Asma

Kalsium pada tubuh manusia berada dalam kontrol homeostasis dengan mengalami proses-proses seperti absorpsi, ekskresi dan sekresi dan penyimpanan dalam tulang untuk memelihara konsentrasi kalsium dengan jarak pengaturan yang ketat (1,1 – 1,3 mmol/l). Pengaturan konsentrasi kalsium plasma dilakukan melalui suatu sistem fisiologis lengkap yang terdiri dari interaksi hormon-hormon kalsitropik seperti hormone paratiroid, 1,25-dihidroksikolekalsiferol (vitamin D3) dan kalsitonin dengan jaringan target khusus (ginjal, tulang dan usus) yang dapat menyebabkan peningkatan atau penurunan masuknya kalsium ke dalam bagian ekstraseluler (*British Nutrition Foundation*, 1989).

Banyak faktor yang dapat meningkatkan risiko penurunan kadar kalsium pada penderita PPOK dan asma. Menurut Biskobing (2002) pada penderita PPOK terjadi penurunan kadar kalsium yang dapat beresiko untuk terjadinya osteoporosis. Penurunan kadar tersebut disebabkan adanya faktor merokok, pemakaian glukokortikoid sistemik jangka panjang, tingkat progresifitas penyakit PPOK itu sendiri yang sering dihubungkan dengan penurunan fungsi status seperti penurunan toleransi gerak, penurunan aktivitas, berkurangnya paparan sinar matahari, penurunan berat badan dan malnutrisi. Semua faktor di atas dapat menurunkan kadar vitamin D yang mengakibatkan berkurangnya penyerapan kalsium dalam usus sehingga terjadi penurunan kadar kalsium serum (hipokalsemia).

Penurunan Vitamin D yang dialami oleh penderita PPOK, menyebabkan terjadinya demineralisasi tulang, dan mengakibatkan penurunan *bone mineral density (BMD)*. Penelitian Riancho et al melaporkan adanya penurunan kadar 25-hydroxyvitamin D pada penderita PPOK yang lebih rendah 27 % dibandingkan pria yang sehat. Menurut Errol U Hutagalung, vitamin D (D3) berperan penting untuk absorpsi kalsium di usus. Jika terjadi penurunan kadar vitamin D maka akan terjadi gangguan penyerapan kalsium di usus, sehingga kadar kalsium yang diserap oleh usus berkurang.

Penurunan kadar kalsium yang diabsorpsi di usus terus berlanjut menyebabkan penurunan kadar kalsium di dalam serum, sehingga terjadi hipokalsemia. Keadaan ini juga diperburuk dengan penggunaan glukokortikoid sebagai terapi pada penderita PPOK, dimana glukokortikoid merangsang sekresi kalsium berlebihan melalui urin, disamping itu glukokortikoid juga menyebabkan penurunan absorpsi kalsium di usus (Lee and Weiss, 2004; Soeatmadji, 2002).

Disisi lain, rokok yang dihisap oleh penderita PPOK juga mempengaruhi absorpsi kalsium di dalam usus. Menghisap rokok menyebabkan absorpsi kalsium di usus menurun (Jurasek, 2006). Kondisi-kondisi ini yang menyebabkan hipokalsemia pada penderita PPOK.

Penurunan kadar kalsium ion serum juga terjadi pada penderita asma. Menurut penelitian Gugger et al (1988), terjadi penurunan kadar kalsium ion serum pada penderita asma dapat dikarenakan adanya

abnormalitas dari homeostasis kalsium pada otot bronkus penderita asma yang disebabkan karena bronkokonstriksi. Penggunaan inhal kortikosteroid maupun oral kortikosteroid pada penderita asma juga menjadi salah satu penyebab penurunan *Bone Mineral Density* (BMD) (Matsumoto et al, 2001). Pada penderita asma sering kali terjadi keadaan malnutrisi sehingga berat badan dan BMI (*Body Mass Index*) relatif rendah. Padahal berat badan dan BMI sangat berhubungan dengan BMD, sehingga dengan keadaan yang demikian maka akan terjadi penurunan BMD pula (Laatikinen et al, 1999). Kadar vitamin D berhubungan dengan semakin parahnya kondisi asma. John Bren dkk dari Brigham dan Women's Hospital menemukan adanya hubungan antara rendahnya kadar vitamin D dengan asma (Tarigan, 2009). Semakin tinggi tingkat alergi dan keparahan asma yang diderita seorang pasien maka kadar vitamin D dalam tubuhnya akan semakin berkurang.

Banyak penderita asma yang berpikir bahwa susu dan bahan-bahan kaya kalsium akan memicu terjadinya serangan asma, meskipun banyak fakta-fakta yang menunjukkan hal tersebut hanya terjadi pada penderita asma yang mengalami alergi terhadap bahan-bahan tersebut (WebMD, 2009). Sehingga banyak dari mereka menghindari konsumsi makanan tersebut.

Penurunan kadar kalsium merupakan proses awal dari demineralisasi tulang berlebihan yang dapat mengakibatkan tulang menjadi keropos (osteoporosis). Ketika kadar kalsium serum menurun,

kelenjar paratiroid terstimulasi untuk mensekresi PTH (Bambang, 2000). Jika keadaan ini berlangsung terus-menerus, maka akan terjadi hiperparatiroid sekunder.

Hiperparatiroidisme sekunder adalah produksi hormon paratiroid yang berlebihan karena rangsangan produksi yang tidak normal. Penyebab umum lainnya karena kekurangan vitamin D (Kim L, 2005). Hiperparatiroidisme sekunder merupakan hiperplasia kompensatorik keempat kelenjar yang bertujuan untuk mengoreksi penurunan kadar kalsium serum (Taylor, 2005).

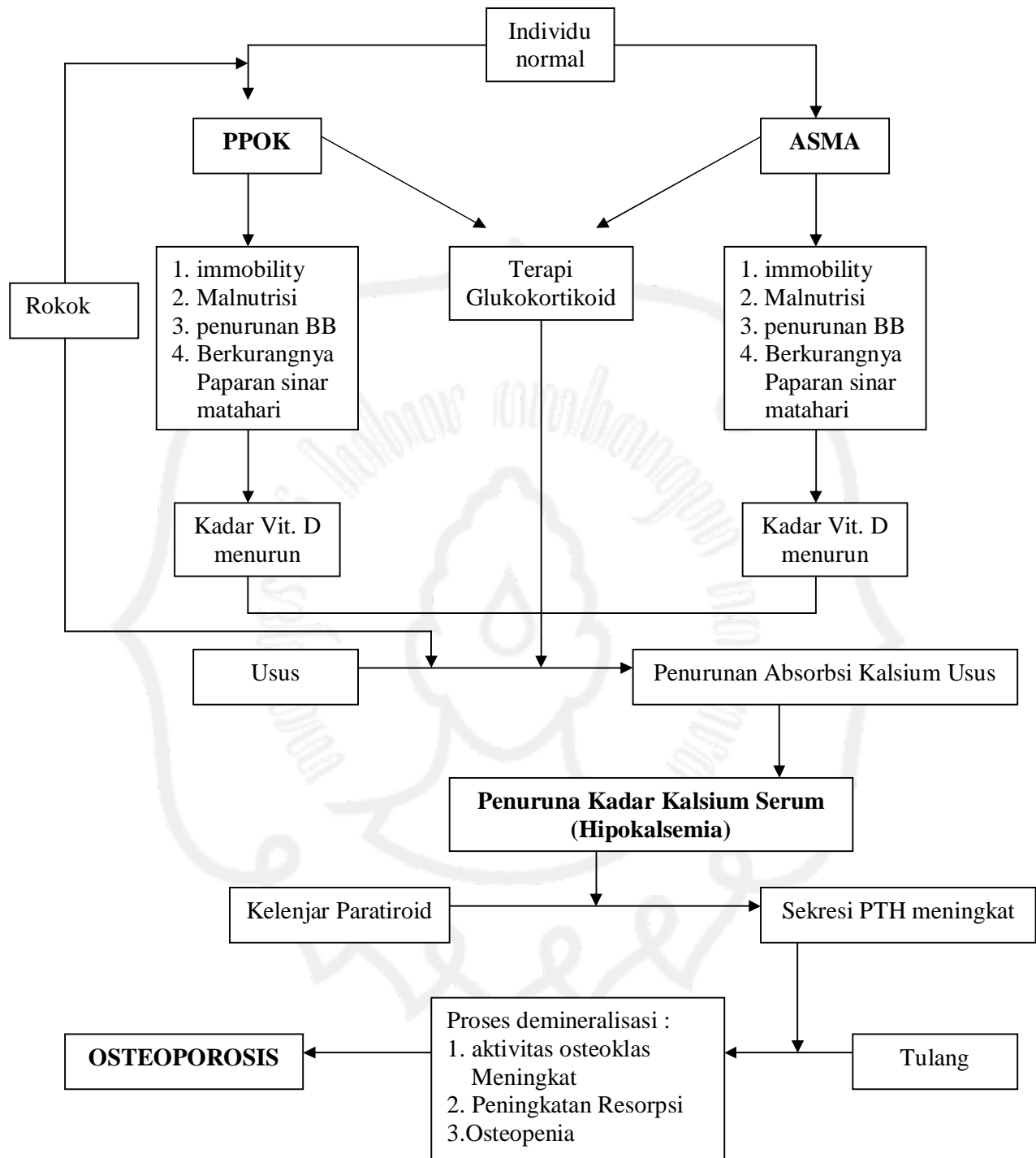
Hipersekresi hormon paratiroid pada hiperparatiroidisme sekunder sebagai respons terhadap penurunan kadar kalsium terionisasi didalam serum. Efek utama dari hormon paratiroid adalah meningkatkan konsentrasi cairan kalsium dengan meningkatkan pelepasan kalsium dan fosfat dari matriks tulang. (Kim L, 2005). PTH akan meningkatkan aktivitas osteoklas sehingga resorpsi tulang meningkat. Aktivitas osteoklas yang meningkat, sementara aktivitas osteoblast tidak meningkat sehingga terjadi peningkatan resorpsi kalsium pada tulang (Guyton and Hall, 1997).

Pada Osteopenia, kadar kalsium dalam tulang mulai berkurang. Masa tulang menjadi berkurang sehingga kepadatannya juga berkurang. Kepadatan yang berkurang apabila terus-menerus akan mengakibatkan osteoporosis (Djuwantoro, 2004).

Osteoporosis adalah berkurangnya kepadatan tulang yang progresif, sehingga tulang menjadi rapuh dan mudah patah. Osteoporosis

popular dengan nama Brittle bone disease. Osteoporosis ini merupakan penyakit yang sulit dideteksi dari luar pada awal-awal perkembangan, penyakit ini selalu berkembang dalam tubuh tanpa menimbulkan rasa sakit, tapi kalau sudah dalam tahap atas gejalanya bisa dilihat (Amiel and Stephen, 2004). Fraktur osteoporosis sering dijumpai pada penderita PPOK. Oleh karena itu pemeriksaan kadar kalsium serum penting untuk melihat adanya hipokalsemia yang merupakan tanda awal proses osteoporosis (Biskobing, 2002).

B. Kerangka Pemikiran



C. Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar kalsium serum antara pasien geriatri PPOK dengan pasien geriatri asma.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan adalah analitik dengan pendekatan *Cross Sectional*.

B. Lokasi Penelitian

Penelitian akan dilakukan di unit rawat jalan dan rawat inap SMF Paru RSUD Dr.Moewardi Surakarta.

C. Populasi Penelitian

Populasi yang akan diambil untuk penelitian ini adalah semua penderita yang berkunjung di unit rawat jalan dan rawat inap SMF Paru RSUD Dr.Moewardi Surakarta.

D. Subjek Penelitian:

1. Kriteria inklusi:
 - a. Usia diatas 60 tahun
 - b. PPOK dan asma stabil
 - c. tidak sedang menggunakan obat yang dapat mempengaruhi kadar Ca (misal : kortikosteroid)
2. Kriteria eksklusi:

- a. Penderita tidak kooperatif
- b. Penderita menderita penyakit lain khususnya yang dapat menyebabkan penurunan kadar kalsium (penyakit paratiroid, Gagal Ginjal Kronis, luka bakar yang luas, pankreatitis, dsb).

E. Teknik sampling

Pengambilan sampling dilakukan dengan metode *consecutive (Quota sampling)*. Dimana sample diambil dari populasi yang sudah ditentukan kriterianya (Mochamad, 2004; Murti, 2006). Perhitungan jumlah sampel dalam sebuah studi tentang perbedaan dua mean dari dua populasi menurut Murti, 2006 ditentukan dengan rumus :

$$n = \frac{2\sigma^2 [Z_{1-\alpha/2}^2 + Z_{1-\beta}^2]}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

dengan :

n = jumlah sampel tiap kelompok

σ^2 = varians populasi yg tidak diketahui, tetapi dapat di perkirakan dari historical data yang diperoleh dari penelitian sebelumnya

$Z_{1-\beta}$ = statistik Z (Z=1.28 untuk $\beta=0.10$)

$Z_{1-\alpha/2}^2$ = statistik Z (Z=1.96 untuk $\alpha=0.05$)

$\mu_1 - \mu_2$ = beda mean yang diperkirakan dari studi awal

Perhitungan jumlah sampel dari rumus diatas dilakukan dengan menggunakan program *OpenEpi*. Semua data yang diperlukan dalam perhitungan dimasukkan ke rumus. Dari data perhitungan tersebut didapatkan jumlah sampel keseluruhan pada penelitian ini adalah 28 sampel yang terdiri dari 14 penderita PPOK dan 14 penderita asma. Tetapi untuk memenuhi *rule of thumb* peneliti menggunakan jumlah sampel 30. Dimana terdiri dari 15 sampel penderita PPOK dan 15 sampel penderita asma.

F. Instrumentasi penelitian

Kadar kalsium serum yang diukur adalah kadar kalsium ion, karena hanya bagian yang terionisasi saja yang memiliki fungsi biologik. Pemeriksaan laboratorium kadar kalsium ion dilakukan dengan elektroda-elektroda selektif ion pada sampel darah lengkap atau serum (Sacher, 2004 ; Baron, 1995).

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan surat pernyataan kesediaan menjadi responden, formulir permintaan pemeriksaan laboratorium Patologi Klinik , dan catatan medis pasien rawat jalan dan pasien rawat inap di unit jalan dan rawat inap SMF Paru RSUD Dr.Moewardi Surakarta.

G. Identifikasi variabel:

1. Variabel Bebas: PPOK dan Asma
2. Variabel Terikat: Kadar Kalsium Serum
3. Variabel luar:

a. Variabel terkendali:

- 1) Usia
- 2) Jenis kelamin

b. Variabel tidak terkendali:

- 1) Lingkungan tempat tinggal
- 2) Kelainan genetika alergen

H. Definisi operasional variabel:

1. Variabel bebas :

a. PPOK

- 1) Definisi : Keadaan penyakit yang ditandai oleh keterbatasan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel. Keterbatasan aliran darah ini biasanya progresif dan berhubungan dengan respon peradangan abnormal di paru terhadap partikel yang berbahaya (Rubenstein, 2007). Merupakan variabel bebas. Diagnosa PPOK didasarkan atas diagnosa yang dibuat oleh dokter spesialis paru RSUD Dr.Moewardi. PPOK stabil (tidak eksaserbasi).

- 2) Skala Variabel : Kategorikal nominal

b. Asma

- 1) Definisi : Asma merupakan penyakit gangguan inflamasi kronis saluran penapasan yang dihubungkan dengan

hiperresponsif, keterbatasan aliran udara yang *reversible* dan gejala pernapasan (PAPDI, 2007). Diagnosa PPOK didasarkan atas diagnosa yang dibuat oleh dokter spesialis paru RSUD Dr.Moewardi. Asma terkontrol (tidak eksaserbasi).

2) Skala variabel : Kategorikal nominal

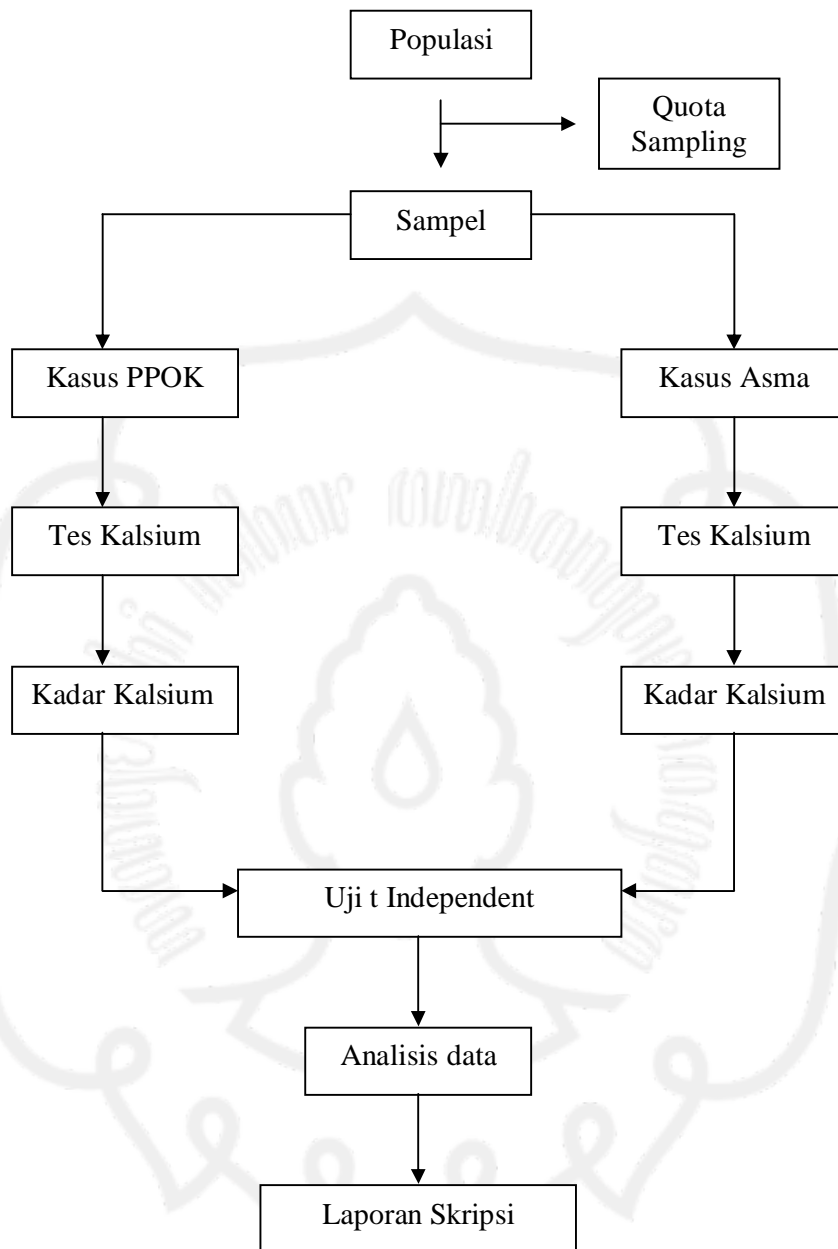
2. Variabel terikat :

Kadar Kalsium Serum

- a. Definisi : Kadar kalsium yang diukur adalah kadar ion kalsium. Merupakan variabel terikat. Data didapatkan dari hasil pemeriksaan laboratorium. Hasil pengukuran berupa kadar ion kalsium dalam satuan mmol/L
- b. Skala variabel : Numerik rasio

I. Rancangan Penelitian



**J. Teknik analisa data:**

Data yang diperoleh dari hasil pemeriksaan laboratorium dan rekam medis akan dianalisis dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk untuk mengetahui distribusi data. Apabila distribusi data normal, maka untuk mengetahui adanya perbedaan kadar kalsium serum antara pasien geriatri PPOK dan asma, data dianalisis dengan menggunakan uji T *Independent*. Apabila distribusi data tidak normal, maka untuk mengetahui perbedaan kadar kalsium serum antara pasien geriatri PPOK dan asma, data dianalisis dengan menggunakan Mann-Whitney. Data akan diolah dengan bantuan perangkat lunak SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) 16.0 for Window sehingga akan diperoleh nilai dari uji T *Independent* ataupun Mann-Whitney.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

A. Data Hasil Penelitian

Berdasarkan penelitian yang dilaksanakan di Unit Rawat Inap (Ruang Angrek 2) dan Rawat Jalan SMF Paru (Poliklinik Paru) RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada tanggal 11 Januari 2010 sampai dengan 5 Februari 2010 mengenai Perbedaan Kadar Kalsium Serum pada Pasien Geriatri PPOK dan Asma didapatkan 30 sampel penelitian yang memenuhi kriteria sebagai subjek penelitian. Sampel tersebut terdiri dari 15 pasien geriatri PPOK dan 15 pasien geriatri asma

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Sampel Penderita PPOK Menurut Jenis Kelamin

No.	Jenis Kelamin	Frekuensi	%
1.	Pria	14	93.34 %
2.	Wanita	1	6.66 %
	Jumlah	15	100%

Dari tabel 1, pada kelompok sampel yang menderita PPOK dapat dilihat distribusi berdasarkan jenis kelamin, dimana 93.34 % penderita PPOK berjenis kelamin pria dan 6.66 % wanita.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Sample Penderita Asma Menurut Jenis Kelamin

No.	Jenis Kelamin	Frekuensi	%
1.	Pria	4	26.66 %
2.	Wanita	11	73.34 %
	Jumlah	15	100%

Dari tabel 2, pada kelompok sampel yang menderita asma dapat dilihat distribusi berdasarkan jenis kelamin, dimana 26.66 % berjenis kelamin pria dan 73.34% wanita

Tabel 3. Kadar Kalsium dari Kedua Kelompok Sampel

Kelompok	n	Range Kadar Kalsium		Mean
		Min	Max	
PPOK	15	0.65 mmol/L	1.23 mmol/L	0.99 mmol/L
Asma	15	1.01 mmol/L	1.26 mmol/L	1.14 mmol/L

Dari table 3 dapat dilihat kadar minimum kalsium serum pada kelompok penderita PPOK sebesar 0.65 mmol/L, kadar maksimum 1.23

mmol/L dan rata-rata nya 0.985 mmol/L, sedangkan pada kelompok penderita asma kadar minimum sebesar 1.01 mmol/L, maksimum 1.26 mmol/L, dan rata-rata sebesar 1.14 mmol/L

B. Analisis Data

Data-data kadar kalsium serum dianalisis dengan bantuan perangkat lunak *Statistical Product and Service Solution (SPSS) 16.0 for Windows* menggunakan uji Shapiro-Wilk untuk mengetahui distribusi data normal atau tidak.

Tabel 4. Hasil Uji Normalitas Data Shapiro-Wilk

Kelompok	Nilai p (sig.)
PPOK	0.508
Asma	0.505

Dari hasil analisis didapatkan nilai signifikansi (nilai Sig.) atau nilai probabilitas > 0.05 (0.508 dan 0.505). Dapat disimpulkan distribusi kedua sampel normal dan memenuhi persyaratan untuk dilakukan uji statistik parametrik.

Selanjutnya untuk mengetahui adanya perbedaan kadar kalsium serum antara pasien geriatri PPOK dan asma, data dianalisis dengan menggunakan statistik parametrik uji *t Independent*

Tabel 5. Hasil Uji *t Independent* Beda Mean Kadar Kalsium antara PPOK dan Asma

Kelompok	n	Mean	Std. Deviation	t	p
PPOK	15	0.99	0.18	3.23	0.005
Asma	15	1.14	0.71		

Dari analisis data di atas didapatkan nilai sig. 0.005 atau probabilitas di bawah 0.05 ($p < 0.05$). Dapat disimpulkan Hipotesis diterima (H_0 ditolak), atau memang kadar kalsium serum pasien geriatri PPOK berbeda dengan kadar kalsium serum pada pasien geriatri asma, dimana pada pasien geriatri PPOK rata-rata kadar kalsium serum lebih rendah dari pada asma.

BAB V

PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian mengenai Perbedaan Kadar Kalsium Serum antara Pasien Geriatri PPOK dan Asma yang dilaksanakan di Unit Rawat Inap dan Rawat Jalan SMF Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada tanggal 11 Januari 2010 sampai 5 Februari 2010 didapatkan 30 sample. Sampel tersebut terdiri dari 15 pasien geriatri PPOK dan 15 pasien geriatri asma.

Dari tabel 1 dapat diketahui bahwa frekuensi penderita PPOK lebih didominasi oleh kalangan pria daripada wanita yaitu sebesar 93.34 %. Hal tersebut sesuai dengan gambaran penderita PPOK yang dirawat di bag Pulmonologi FK UI dan SMF Paru RSUP Persahabatan, dimana 86.2 % penderita PPOK adalah pria (Yunus, 2002)

Dari table 2 dapat diketahui bahwa frekuensi penderita asma lebih didominasi oleh kalangan wanita daripada pria yaitu sebesar 73.34 %. Prevalensi asma dipengaruhi oleh banyak faktor, salah satunya adalah jenis kelamin. Pada masa kanak-kanak ditemukan prevalensi anak laki-laki berbanding anak perempuan 1,5 : 1. (Sundaru, 2004). Sebaliknya, pada usia dewasa angka kejadian asma pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki (Wahyudi, 2008). Dengan demikian data dari distribusi tabel 4 sesuai dengan teori di atas bahwa pada usia dewasa asma banyak ditemukan pada wanita.

Pada wanita geriatri, kadar kalsium serum didapati lebih rendah dari pada pria. Hal ini dapat disebabkan karena faktor hormonal yaitu kadar hormon estrogen yang menurun pada wanita geriatri. Menurut Sauberlich (1999), kadar kalsium serum dikontrol secara ketat oleh berbagai asupan gizi yang masuk ke dalam tubuh dan dipertahankan dalam batasan yang sempit. Salah satu kontrol untuk mempertahankan kadar kalsium tubuh agar tetap normal adalah hormon estrogen. Selain itu menurut Wida (2007) penurunan hormon estrogen pada wanita post-menopause dapat menyebabkan resiko terjadinya osteoporosis.

Dari tabel 3 dapat diketahui kadar kalsium serum pada pasien geriatri PPOK dan asma, dimana rata-rata kadar kalsium serum pasien geriatri PPOK adalah 0.99 mmol/L. Sedangkan rata-rata kadar kalsium pada pasien geriatri asma yaitu 1.14 mmol/L. Bila dibandingkan dengan kadar kalsium serum pada pasien geriatri asma, rata-rata kadar kalsium serum pasien geriatri PPOK lebih rendah. Hal tersebut sesuai dengan penemuan Jurasek (2006) dimana didapatkan kadar kalsium serum yang cenderung lebih rendah pada penderita PPOK.

Tabel 4 dan 5 merupakan data-data hasil kalsium serum yang dianalisis menggunakan SPSS. Pada tabel 4 dapat dilihat hasil uji normalitas data dan dapat disimpulkan distribusi kedua sampel normal. Sedangkan tabel 5 merupakan data-data hasil kalsium serum sampel diolah dengan menggunakan statistik parametrik uji *t Independent*. Dari analisis data didapatkan nilai sig 0.005 atau probabilitas di bawah 0.05 ($p < 0.05$). Maka dapat disimpulkan H_0 ditolak, atau kadar kalsium pasien geriatri PPOK berbeda dengan kadar kalsium pasien geriatri asma. Hal tersebut sesuai dengan penemuan Jurasek (2006) dimana didapatkan kadar kalsium serum yang cenderung lebih rendah pada penderita PPOK.

Penurunan kadar kalsium pada penderita PPOK dapat disebabkan oleh beberapa faktor predisposisi diantaranya ialah penurunan kadar vitamin D dalam darah. Beberapa penelitian melaporkan bahwa terdapat penurunan kadar vitamin D pada beberapa penderita PPOK (Biskobing, 2002). Penelitian Riancho et al, pada 44 pria yang menderita PPOK didapati kadar kalsium serum 25-Hydroxyvitamin D yang lebih rendah 27 % di bandingkan dengan pria yang sehat.

Menurut Biskobing (2002) pada penderita PPOK terjadi penurunan kadar kalsium yang dapat beresiko untuk terjadinya osteoporosis. Penurunan kadar tersebut disebabkan adanya faktor merokok, pemakaian glukokortikoid sistemik jangka panjang, tingkat progresifitas penyakit PPOK itu sendiri yang sering dihubungkan dengan penurunan fungsi status seperti penurunan toleransi gerak, penurunan aktivitas, berkurangnya paparan sinar matahari, penurunan berat badan dan malnutrisi. Semua faktor di atas dapat menurunkan kadar vitamin D

yang mengakibatkan berkurangnya penyerapan kalsium dalam usus sehingga terjadi penurunan kadar kalsium serum (hipokalsemia).

Penurunan kadar kalsium yang diabsorpsi di usus yang terus berlanjut menyebabkan penurunan kadar kalsium di dalam serum, sehingga terjadi keadaan hipokalsemia. Keadaan ini juga diperburuk dengan penggunaan glukokortikoid sebagai terapi pada penderita PPOK, dimana glukokortikoid merangsang sekresi kalsium berlebihan melalui urin, di samping itu glukokortikoid juga menyebabkan penurunan absorpsi kalsium di usus (Biskobing, 2002).

Disisi lain, rokok yang dihisap oleh penderita PPOK juga mempengaruhi absorpsi kalsium di dalam usus. Menghisap rokok menyebabkan penurunan daya absorpsi usus terhadap kalsium (Biskobing, 2002). Kondisi-kondisi ini yang menyebabkan hipokalsemia pada penderita PPOK.

Disamping itu pula menurut penelitian yang dilakukan oleh McEvoy et al (1998), Iqbal et al (1999), dan Katsura et al (2002) mereka menyatakan bahwa penyakit PPOK itu sendiri merupakan faktor resiko untuk terjadinya osteoporosis. Sedangkan menurut penelitian Laatikainen et al (1999) penyakit asma sendiri bukan merupakan faktor resiko kejadian osteoporosis (Katsura et al, 2002). Sehingga kadar kalsium serum penderita PPOK akan lebih rendah dari penderita asma.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

1. Terdapat perbedaan kadar kalsium serum yang bermakna antara pasien geriatri PPOK dan asma.
2. Pasien geriatri PPOK kadar kalsium serum lebih rendah bila dibandingkan dengan pasien geriatri asma.

B. Saran

1. Perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan berupa *Bone Mineral Density* (BMD) sebagai uaha preventif terhadap osteoporosis pada penderita PPOK terutama dengan faktor resiko tinggi.
2. Perlu pemberian suplemen kalsium pada penderita PPOK yang diketahui memiliki kadar kalsium serum di bawah nilai normal dan dengan fakor resiko osteoporosis tinggi.
3. Untuk pertimbangan pemberian kortikosteroid, lebih baik diberikan kortikosteroid inhalasi. Jika memang harus diberikan kortikosteroid oral sebaiknya tidak lebih dari 2 minggu.

aDAFTAR PUSTAKA

- Alsagaff, H. 2004. COPD Overview. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Penyakit Paru Naskah lengkap “ Chronis Obstructive Pulmonary Disease”
- Amiel and Stephen. 2004. The Doctor’s Book of Home Remedies. 1th ed. Roddle Ltd: United Kingdom, p: 433
- Amin, M. 2005. *Patogenesis dan Pengobatan Pada Penyakit Paru Obstruksi Kronis*. kongres Nasional X PDPI
- Arief, M. 2004. *Pengantar Metodologi Penelitian untuk Ilmu Kesehatan*. Surakarta: CGSF
- Bahar, A. 2003. Penyakit Paru Obstruktif Kronik Pedoman Penatalaksanaan Global Terbaru. Dalam: Pertemuan Ilmiah Nasional I (PB PAPDI) 2003. Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UI, pp: 34-46
- Baron, D.N. 1995. *Kapita Selekta Patologi Klinik*. 4th ed. Jakarta: EGC 1995, pp: 192-193
- Biskobing, D.M. 2002. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002; 121:609-620
- British Nutrition Foundation.1989. *Calcium*. London: British Nutrition Foundation
- Brody, T., The Gale Group Inc., Gale, Detroit. 2002. *Hypocalcemia*. <http://www.healthline.com/galecontent/hypocalcemia>. (10 Mei 2009)
- Broto, R. 2004. Manifestasi Klinis dan Penatalaksanaan Osteoporosis. *DEXA MEDIA*, No. 2, Vol. 17, April-Juni 2004
- Bustan, M.N. 2007. *Epidemiologi Penyakit Tidak Menular*. Rineka Cipta. Jakarta, p: 213
- Constantinides. 1994. Dalam Boedhi-Darmojo R. & Martono H. (1998). *Geriatri*. 2nd ed. Jakarta: Balai Penerbitan FKUI
- Dawson-Hughes, B. 1996. Calcium insufficiency and fracture risk. *Osteoporosis International*, 3 ; S37-S41.

- Djuwantoro, D. 2006. *Osteoporosis*. Available at: <http://www.kalbefarma.com/files/cdk/files/11Osteoporosis112.pdf/11osteoporosis112.html>. (10 Mei 2009)
- Gleadle, J. 2007. *At a Glance Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik* Jakarta: EMS 2007, p: 173
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2003. Global Strategy for The Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Updated 2003. *GOLD 2003*
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention. USA, *GOLD 2007*, p: 6 <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=989>. (10 Mei 2009)
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. USA, *GOLD 2007*, pp: 16-19. <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=1116> (10 Mei 2009)
- Gottlieb, D.J., Wilk, J.B., Harmon, M., Evans, J.C., Joost, O., Levy, D., O'Connor, G.T., Myers, R.H., 2001. Heritability of longitudinal change in lung function. The Farmingham study. *Am J Respi Crit Care Med* 2002; 164:1655-9
- Gugger, M., Staubli, M., Peheim, E., Bachofen, H. 1988. Low plasma concentrations of ionized calcium in pateint with asthma. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1354-1358
- Guyton, C. Arthur, Hall E. John. 1997. Hormon Paratiroid, Kalsium, Metabolisme Kalsium dan Fosfor, Vitamin D, Tulang dan Gigi. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran . Jakarta: EGC, pp: 1241-1242
- Hansel, T.T., Barnes, P.J. 2003. *An Atlas of Chronic Obstruktive Pulmonary Disease COPD*. UK and Europe: The Parthenon Publishing Gro19up, pp: 10-14
- Jurasek, G. 2006. *COPD and Incidence of Osteoporosis*. http://www.pulmonaryreviews.com/feb03/pr_feb03_COPD.html. (10 Mei 2009)
- Katsura, H., Kida, K. 2002. A comparison of bone mineral density in elderly female patient with COPD and bronchial asthma. *CHEST* 2002; 122:1949-1955

- Kearney, D.M., Lockey, R.F. 2006. Osteoporosis and asthma. *Ann Allergi Asthma Immunol* 2006 Jun; 96(6): 769-776
- Kim, L. 2005. *Hyperparathyroidism*. <http://www.emedicine.com/med/topic3200.html>. (10 Mei 2009)
- Laatikainen, A.K, Kroger, H.P.I., Tukiainen, H.O., Honkanen, R.J., Saarikoski, S.V. 1999. Bone mineral density in perimenopausal wmen with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1179-1185
- Lee, AB Carla, et all. 1996. *Fluids and Electrolytes A Practical Approach*, 4th ed. FA Davis Company. Philadelphia: 1996, pp: 98-103
- Lee T.A, Weiss, K.B. 2004. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, January 7, 2004:169: 855-859
- Mansjoer, A., Triyanti, K., Savitri, R., Wardhani, W.I., Setiowulan, W. 2007. Ilmu Penyakit Dalam. In: *Kapita Selekt Kedokteran*. 3rd ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Median Aesculapius FKUI 2001, pp: 476-477
- Matsumoto, H., Ishihara, K., Hasegawa, T., Umeda, B., Niimi, A., Hini, M. 2001. Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients. *CHEST* 2001; 120:1468-1473
- McEvoy, C.E., Ensrud, K.E., Bender, E., Genant, H.K., Yu, W, Griffith, J.M., Niewoehner, D.E. 1998. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older man with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998: 157:704-709
- Medicastore. 2006. *Hipokalsemia*. <http://www.medicastore.com>. (10 mei 2009)
- Murti, B. 2006. *Desain dan Ukuran Sampel Untuk Penelitian Kuantitatif dan Kualitatif di Bidang Kesehatan*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press, hal: 110-114
- Nordin, B.E.C. 1997. Calcium requirement is a sliding scale. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1381-3
- PB PAPDI. 2006. *Panduan Pelayanan Medik*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen IPD FKUI 2006, pp: 105-108
- PB PAPDI. 2007. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 4th ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen IPD FKUI 2007, p: 981

- Pehimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). 2001. PPOK Pedoman Diagnosa dan Penatalaksanaan di Indonesia. *PDPI*, 2001
- Pehimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). 2003. PPOK Pedoman Diagnosa dan Penatalaksanaan di Indonesia. *PDPI*, 2003
- Pehimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). 2004. PPOK Pedoman Diagnosa dan Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: *PDPI* 2004, pp: 1-18
- Pehimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). 2006. ASMA Pedoman Diagnosa dan Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: *PDPI* 2006, pp: 1-20
- Rahmawati I., Yunus F., Wiyono W.H. 2003. Patogenesis dan patofisiologi asma. *Cermin Dunia Kedokteran* 2003; 141:5-11
- Rubenstein D. 2007. *Kedokteran Klinis*. 6th ed. Jakarta: EMS 2007, p: 273
- Sacher, R.A., McPherson, R.A. 2004. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. 11th ed. Jakarta: EGC 2004, pp: 297-300
- Soriano, J.B., Visick, G.T., Muellerova, H., Payvandi, N., Hansell, A.L. 2005. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *CHEST* 2005; 128:2099-2107
- Sauberlich, H.E. 1999. *Laboratory Tests for the Assessment of Nutritional Status*. 2nd ed. Washington: CRC Press
- Setiawati, L., Makmuri, M.S. 2006. Tatalaksana asma jangka panjang pada anak. Divisi Pulmonologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Unair / RSU Dr. Soetomo Surabaya, hal: 1-29
- Setyohadi, B. 2000. Kalsium, Vit D, Estrogen, dan Osteoporosis. Naskah lengkap Penyakit Dalam, hal: 23
- Soeatmadji, D.M. 2002. Pathogenic Mechanism and Pathophysiology of Glucocorticoid Induced Osteoporosis. Dalam: Pertemuan Ilmiah Paru Milenium 2002. Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNIBRAW, pp: 1-13
- Standford, A.J., Silverman, E.K. 2002. Chronic obstructive pulmonary disease. 1. Susceptibility factors for COPD the genotype-environment interaction. *Thorax* 2002; 57: 736-41
- Sundaru, H. 2006. *Asma Bronkial*. Jakarta : Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI. pp: 245

- Tarigan, I. 2009. *Kurang Vitamin D Peprparah Asma*.
http://www.mediaindonesia.com/mediahidupsehat/index.php?ar_id=MTEwmg. (10 Mei 2009)
- Taylor, C.R. 2005. Ringkasan Patologi Anatomi. 2nd ed. Jakarta: EGC, p: 780
- Wahyudi, A. 2008. *Asap Rokok Pemicu Tertinggi Asma*. <http://edusehat.com/asap-rokok-pemicu-tertinggi-asma/>. (24 Maret 2009)
- WebMD. 2005. *Asthma and Osteoporosis*. <http://www.webmd.com/osteoporosis/asthma-and-osteoporosis?page=1&2>. (10 Mei 2009)
- Wida. 2010. *Dunia Wida*. <http://seputarwida.multiply.com/journal/item/6/KALSIUM>. (19 Maret 2010)

