



# **P P O K**

## **Penyakit Paru Obstruktif Kronik**

### **PEDOMAN DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN DI INDONESIA**

**Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)  
Tahun 2023**

**PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK (PPOK)**  
**PEDOMAN DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN**  
**DI INDONESIA**

**EDITOR**

Budhi Antariksa

Arief Bahtiar

Wiwien Heru Wiyono

**TIM PENYUSUN**

Budhi Antariksa, Arief Bakhtiar, Wiwien Heru Wiyono

Susanthy Djajalaksana, Faisal Yunus, Muhamad Amin

Tamsil Syafiuddin, Dianiati KS, Triya Damayanti, Retno Ariza Suprihatini

Amira Permatasari Tarigan, M. Ilyas, Ida Bagus Ngurah Rai, Ali Assagaf,

Ratnawati, Pandiaman Pandia, Deddy Herman, Donni Irfandi,

Alfian Nur Rosyid, Putu Ayu Diah Puspita Sari, Andika Pradana,

Garinda Alma Duta, Nurahmah Yusuf, Siti Nurisyah, Aditya Wirawan,

Maratus Sholihah, Sri Rezeki Arbaningsih, Donal Anjar Simanjuntak

**Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
(PDPI)**

# **PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK (PPOK) PEDOMAN DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN DI INDONESIA**

## **TIM PENYUSUN**

Budhi Antariksa, Arief Bakhtiar, Wiwien Heru Wiyono, Susanthy Djajalaksana, Faisal Yunus, Muhamad Amin, Tamsil Syafiuddin, Dianati KS, Triya Damayanti, Retno Ariza Suprihatini, Amira Permatasari Tarigan, M. Ilyas, Ida Bagus Ngurah Rai, Ali Assagaf, Ratnawati, Pandiaman Pandia, Deddy Herman, Donni Irfandi, Alfian Nur Rosyid, Putu Ayu Diah Puspita Sari, Andika Pradana, Garinda Alma Duta, Nurahmah Yusuf, Siti Nurisyah, Aditya Wirawan, Maratus Sholihah, Sri Rezeki Arbaningsih, Donal Anjar Simanjuntak

## **Hak cipta dilindungi Undang-Undang**

*Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun tanpa seijin penulis dan penerbit.*

## **Diterbitkan pertama kali oleh:**

*Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
Jakarta, September Tahun 2023*

## **Percetakan buku ini dikelola oleh:**

*Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
Jl. Cipinang Bunder No. 19 Cipinang Pulogadung Jakarta*

**ISBN:** .....

## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb

Alhamdulillah puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah serta karunia-Nya sehingga kami Kelompok Kerja Bidang Asma & PPOK PDPI akhirnya dapat menyelesaikan Buku Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) dengan baik. Buku ini merupakan edisi revisi guideline PPOK yang diterbitkan pada tahun 2016.

Buku ini mencakup materi tentang PPOK dari definisi, etiologi, epidemiologi, faktor risiko, penegakan diagnosis dan penatalaksanaan. Buku ini Sebagian besar mengacu pada pedoman yang dikeluarkan oleh GOLD terkini dan literatur terbaru.

Kami mengucapkan terima kasih sedalam-dalamnya kepada seluruh kontributor yang telah membantu dalam penyelesaian buku ini. Selain itu, kami berharap semoga pedoman ini bermanfaat bagi semua pembaca dan menjadi sumber ilmu pengetahuan tentang PPOK.

Kami terbuka untuk segala kritik dan saran membangun untuk membuat buku pedoman ini lebih baik. Akhir kata, kami memohon maaf jika terdapat kesalahan maupun kekurangan dalam penyusunan buku ini.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

  
Dr. Budhi Antariksa, Ph.D, Sp.P(K)  
Ketua Pokja Bidang Asma & PPOK PDPI



*Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan  
Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)*

## DAFTAR ISI

SAMBUTAN KETUA UMUM PDPI.....	i
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	iv
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR GAMBAR .....	vi
BAB I : DEFINISI DAN TERMINOLOGI .....	1
BAB II : PERMASALAHAN DI INDONESIA.....	7
BAB III : FAKTOR RISIKO.....	10
BAB IV : MANIFESTASI KLINIS .....	20
BAB V : DIAGNOSIS, PENILAIAN & DIAGNOSIS BANDING.....	39
BAB VI : TATALAKSANA PPOK STABIL .....	60
BAB VII : TATALAKSANA PPOK EKSASERBASI AKUT...	93
BAB VIII: KOMPLIKASI .....	107
BAB IX : KOMORBID DAN PROGNOSIS.....	112
BAB X : KONDISI KHUSUS.....	115
BAB XI : RUJUKAN KE SPESIALIS PARU .....	154
BAB XII : DETEKSI DINI DAN PERAN PUSKESMAS & PELAYANAN KESEHATAN PRIMER PADA PPOK .....	156
BAB XIII: PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK AKIBAT HUBUNGAN KERJA.....	163



# BAB I

## DEFINISI DAN TERMINOLOGI

### Definisi

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) didefinisikan sebagai kelainan paru heterogen yang ditandai dengan keluhan respirasi kronik (sesak napas, batuk, produksi dahak) dikarenakan abnormalitas saluran napas (bronkitis, bronkiolitis) dan/atau alveoli (emfisema) yang menyebabkan hambatan aliran udara yang persisten dan seringkali progresif

Definisi PPOK telah berubah dan kian berkembang dari waktu ke waktu. Penyempurnaan definisi dan taksonomi PPOK saat ini menjadi penting dalam memahami penyakit yang sangat kompleks ini. Konsep pertama adalah bahwa PPOK tidak hanya disebabkan oleh inhalasi asap rokok tetapi juga dari penyebab lain, seperti pajanan biomassa, infeksi seperti tuberkulosis atau bahkan asma. PPOK dari penyebab yang berbeda berkembang dalam pola yang berbeda pula dibandingkan dengan PPOK klasik yang disebabkan oleh merokok. Selain itu, di sebagian besar wilayah dunia, dan khususnya pada wanita, faktor-faktor selain kebiasaan merokok yang justru merupakan penyebab PPOK yang paling penting. Kedua, munculnya alat-alat baru, seperti CT scan toraks, telah memberikan bukti bahwa kelainan struktural paru dapat dideteksi bahkan pada individu yang tidak menunjukkan obstruksi aliran udara. Ketiga, studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa gejala respirasi (batuk dan dahak) dapat menjadi penanda bahwa individu tersebut berisiko mengalami obstruksi aliran udara di waktu yang akan datang. Terakhir, peristiwa yang terjadi selama kehamilan dan selama masa kanak-kanak dan remaja dapat sangat mempengaruhi perkembangan paru dan mengakibatkan obstruksi aliran udara tanpa penurunan fungsi paru yang cepat dari waktu ke waktu. Definisi PPOK perlu diperbarui guna mempromosikan pengembangan modalitas terapi transformatif yang dapat mencegah terjadinya PPOK dan mengubah perjalanan penyakit PPOK itu sendiri.

Hambatan aliran udara kronis yang merupakan karakteristik PPOK terjadi disebabkan oleh kombinasi obstruksi saluran napas kecil dan kerusakan parenkim. Besarnya derajat obstruksi saluran napas kecil maupun kerusakan parenkim yang dialami dapat sangat bervariasi dari orang ke orang dan keduanya saling berkontribusi dalam mekanisme terjadinya PPOK. Kedua



abnormalitas ini tidak selalu terjadi bersamaan, melainkan terus berkembang dari waktu ke waktu.

Inflamasi kronis akan menyebabkan perubahan struktural berupa penyempitan lumen saluran napas kecil dan destruksi parenkim paru yang menyebabkan hilangnya perlekatan alveolar ke saluran napas kecil dan penurunan elastisitas paru. Kondisi ini mengakibatkan hilangnya kemampuan saluran napas untuk tetap terbuka saat ekspirasi. Kerusakan saluran napas kecil ini juga akan berdampak pada hambatan aliran udara dan gangguan bersihan mukosilier (*mucociliary clearance*) yang menjadi karakteristik khas PPOK.

PPOK juga mempunyai efek sistemik yang bermakna sebagai petanda sudah terdapat kondisi komorbid lainnya. Dampak PPOK pada setiap individu dapat bervariasi, tidak semata-mata ditentukan oleh derajat obstruksi aliran udara, melainkan juga dipengaruhi oleh derajat keluhan (khususnya sesak napas dan penurunan kapasitas latihan), eksaserbasi, efek sistemik dan gejala komorbid lainnya..

Definisi terdahulu dari PPOK menyebutkan terminologi emfisema dan bronkitis kronik, yang mana saat ini kedua istilah tersebut tidak lagi dimasukkan ke dalam definisi PPOK. Hal ini dikarenakan:

- Emfisema merupakan diagnosis patologik yang ditandai dengan destruksi permukaan alveoli yang menjadi tempat pertukaran gas. Padahal destruksi permukaan alveoli ini hanya merupakan salah satu dari banyak kelainan struktural lainnya yang dijumpai pada penderita PPOK.
- Bronkitis kronik merupakan diagnosis klinis dan epidemiologis yang ditandai dengan keluhan batuk dan produksi dahak sekurang-kurangnya 3 bulan dalam 2 tahun berturut-turut. Kondisi ini ternyata hanya dijumpai pada sebagian kecil pasien saja dan tidak selalu mencerminkan obstruksi aliran udara.

Penting untuk diketahui bahwa keluhan respirasi kronis dapat mulai dirasakan bahkan sebelum terjadinya hambatan aliran udara. Keluhan tersebut juga seringkali dijumpai bahkan pada pasien dengan hasil pemeriksaan spirometri yang masih normal. Di sisi lain, sejumlah besar perokok telah terbukti mengalami kelainan struktural yang ditandai dengan



emfisema, penebalan dinding saluran napas dan *gas-trapping*, meskipun tidak memperlihatkan bukti obstruksi aliran udara.

## Terminologi pada PPOK

### a. PPOK dini (*Early COPD*)

Terminologi ‘dini’ dapat diartikan sebagai ‘mendekati permulaan dari suatu proses’. Karena proses penyebab PPOK dapat terjadi sejak dini dan berkembang seiring waktu, maka menentukan penderita yang masuk ke dalam terminologi PPOK dini relatif sulit. Perlu dibedakan istilah ‘dini’ secara klinis dan secara biologis. PPOK dini secara klinis mengacu pada persepsi saat keluhan, keterbatasan fungsional dan/atau kelainan struktural mulai dirasakan. Di sisi lain, PPOK dini secara biologis menunjukkan mekanisme atau kejadian yang menginisiasi terjadinya PPOK, dan seyogyanya definisi PPOK dini secara biologis inilah yang lebih tepat digunakan.

### b. PPOK ringan (*Mild COPD*)

Sebagian studi menggunakan obstruksi derajat ringan sebagai tolak ukur tahap awal PPOK. Asumsi ini tidaklah tepat. Hal ini dikarenakan tidak semua penderita mulai mengalami PPOK dari titik puncak nilai faal paru normal. Ini berarti, terdapat sebagian penderita PPOK yang tidak pernah mengalami obstruksi derajat ringan (*mild*), melainkan langsung obstruksi derajat yang lebih berat. Dengan demikian, sebaiknya terminologi ‘ringan’ tidak lagi digunakan sebagai tolak ukur tahap awal PPOK. Perkataan ‘ringan’ ini sebaiknya hanya digunakan sebagai deskripsi derajat obstruksi berdasarkan hasil spirometri.

### c. PPOK pada usia muda (*Young COPD*)

Terminologi PPOK pada usia muda ini mengacu pada penderita PPOK pada usia 20-50 tahun. Penderita PPOK pada usia ini umumnya adalah penderita PPOK yang tidak pernah mencapai titik puncak nilai normal faal paru, atau penderita yang mengalami penurunan pesat nilai faal paru setelah mencapai titik puncak. Penderita PPOK usia muda umumnya mengalami kelainan paru struktural dan fungsional yang signifikan, akan tetapi seringkali tidak terdiagnosis dengan tepat. Penderita PPOK usia muda ini sebagian memiliki riwayat keluarga dengan kelainan respirasi juga, atau memiliki riwayat penyakit paru di



masa kecil. Ini membutikan bahwa asal mula terjadinya PPOK dapat sudah dimulai saat masih berusia kanak-kanak.

d. **Pra-PPOK (*Pre-COPD*)**

Terminologi ini digunakan untuk mengidentifikasi penderita (pada usia berapapun) yang memiliki keluhan respirasi dan/atau kelainan struktural dan fungsional yang dapat terdeteksi, meskipun tidak ditemukan tanda-tanda obstruksi dari hasil pemeriksaan spirometri. Seiring berjalananya waktu, penderita ini dapat saja memperlihatkan obstruksi aliran udara yang persisten di kemudian hari, tetapi bisa juga tidak. Untuk itu, dibutuhkan studi lanjutan pada penderita yang termasuk ke dalam Pra-PPOK

e. **PRISm (*Preserved Ratio, Impaired Spirometry*)**

Terminologi ini mengacu pada kondisi penderita yang memiliki rasio VEP<sub>1</sub>/KVP masih normal (>70% pasca bronkodilator), tetapi nilai-nilai spironteri lainnya terganggu (VEP<sub>1</sub> dan/atau KVP < 80% pasca bronkodilator). Kondisi ini dijumpai pada 7,1 – 20,3% populasi, dan umumnya dijumpai pada perokok atau bekas perokok, serta pada individu dengan indeks massa tubuh yang sangat tinggi atau sangat rendah. PRISm telah terbukti berkaitan erat dengan peningkatan mortalitas di kemudian hari. PRISm ini umumnya bukanlah merupakan fenotipe yang tetap, melainkan dapat mengalami transisi menjadi ‘obstruksi secara spirometri’ seiring waktu.

Terminologi Pra-PPOK ditujukan bagi individu yang tidak menunjukkan tanda-tanda obstruksi aliran udara (VEP<sub>1</sub>/KVP >70% pasca bronkodilator), akan tetapi memiliki keluhan respirasi, dan/atau kelainan struktural paru (misalnya emfisema), dan/atau kelainan fungsional (termasuk VEP<sub>1</sub> yang rendah-normal, *gas trapping*, hiperinflasi, penurunan kapasitas difusi paru atau penurunan nilai VEP<sub>1</sub> yang sangat pesat). Terminologi PRISm ditujukan bagi mereka yang rasio VEP<sub>1</sub>/KVP nya masih normal, tetapi hasil spirometri lainnya telah terganggu. Sebagian dari penderita yang termasuk ke dalam Pra-PPOK dan PRISm akan berkembang mengalami PPOK di kemudian hari, akan tetapi sebagian lagi tidak.

Meskipun tidak semua penderita Pra-PPOK dan PRISm akan mengalami obstruksi (menjadi PPOK) di kemudian hari, kedua kelompok penderita ini tetap perlu dianggap sebagai pasien. Hal ini dikarenakan mereka telah



mengalami keluhan respiration, atau terbukti mengalami kelainan paru struktural dan fungsional. Ini berarti kedua kelompok penderita ini tetap perlu mendapatkan penatalaksanaan. Tantangan yang dihadapi saat ini adalah belum diketahuinya bentuk penatalaksanaan yang paling tepat untuk kedua kelompok penderita tersebut

## REFERENSI

1. Agusti, A. *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD 2023 Report. (2023).
2. Celli, B. *et al.* Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med* **206**, 1317–1325 (2022).
3. Agustí, A., Melén, E., DeMeo, D. L., Breyer-Kohansal, R. & Faner, R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med* **10**, 512–524 (2022).
4. Kim, V. *et al.* Comparison between an Alternative and the Classic Definition of Chronic Bronchitis in COPDGene. *Ann Am Thorac Soc* **12**, 332–339 (2015).
5. Regan, E. A. *et al.* Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med* **175**, 1539 (2015).
6. Han, M. K. *et al.* From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med* **203**, 414–423 (2021).
7. Yang, W., Li, F., Li, C., Meng, J. & Wang, Y. Focus on Early COPD: Definition and Early Lung Development. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis Volume* **16**, 3217–3228 (2021).
8. Agustí, A. & Hogg, J. C. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine* **381**, 1248–1256 (2019).
9. Martinez, F. J. *et al.* At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* **197**, 1540–1551 (2018).
10. Martinez, F. J. *et al.* Treatment Trials in Young Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Time to Move Forward. *Am J Respir Crit Care Med* **205**, 275–287 (2022).



11. Wan, E. S. The Clinical Spectrum of PRISm. *Am J Respir Crit Care Med* **206**, 524–525 (2022).
12. Wan, E. S. *et al.* Longitudinal Phenotypes and Mortality in Preserved Ratio Impaired Spirometry in the COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med* **198**, 1397–1405 (2018).

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN



## **BAB II**

### **PERMASALAHAN DI INDONESIA**

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Penyebabnya antara lain meningkatnya usia harapan hidup dan semakin tingginya pajanan faktor risiko, seperti faktor pejamu yang diduga berhubungan dengan kejadian PPOK; semakin banyaknya jumlah perokok khususnya pada kelompok usia muda; serta pencemaran udara di dalam ruangan maupun di luar ruangan dan di tempat kerja.

Data Badan Kesehatan Dunia (WHO), menunjukkan tahun 1990 PPOK menempati urutan ke-6 sebagai penyebab utama kematian di dunia, pada tahun 2002 PPOK menempati urutan ke-5 sebagai penyebab utama kematian di dunia dan diperkirakan pada tahun 2030 akan menjadi penyebab kematian ke-3 di seluruh dunia setelah penyakit kardiovaskuler dan kanker. Biaya pengobatan PPOK di Amerika Serikat pada tahun 2010 sekitar 50 miliar Dollar AS yang terdiri dari biaya tidak langsung sebesar 20 miliar Dollar AS dan biaya langsung sebesar 30 miliar Dollar AS. Beban biaya yang paling banyak adalah untuk membayar RS hampir 50%, 20% untuk obat rawat jalan, 19% untuk biaya dokter, 12,5% untuk biaya rawatan di rumah dan 4% untuk biaya alat kesehatan.

*The Asia Pacific COPD Round Table Group* memperkirakan jumlah pasien PPOK sedang hingga berat di negara-negara Asia Pasifik tahun 2006 mencapai 56,6 juta orang dengan prevalens 6,3 %. Angka prevalens berkisar antara 3,5 – 6,7%, di China mencapai 38,160 juta orang, Jepang 5,014 juta orang dan Vietnam 2,068 juta orang. Di Indonesia diperkirakan terdapat 4,8 juta orang dengan prevalens 5,6%. Angka ini bisa meningkat dengan makin banyaknya jumlah perokok karena 90 % penderita PPOK adalah perokok atau mantan perokok. Pada wilayah Asia Pasifik yang telah dilakukan survei, prevalens PPOK masih cukup tinggi. Pada tahun 2012, prevalens PPOK di Asia Pasifik sebesar 6,2% dan sekitar 19,1 % merupakan pasien PPOK derajat berat dengan angka prevalens berkisar 4,5% di Indonesia dan 9,5% di Taiwan.

Penelitian kohort yang dilaksanakan oleh Litbangkes Kemenkes RI bekerjasama dengan Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUI pada tahun 2010 di daerah Bogor, Jawa Barat didapatkan angka



prevalens PPOK sebanyak 5,5%.<sup>7</sup> Penelitian Biomass Indonesia tahun 2013 pada populasi bukan perokok, usia  $\geq 40$  tahun yang dilakukan spirometri dan kuesioner yang dilaksanakan di propinsi DKI Jakarta, Banten dan Jawa Barat didapatkan prevalens PPOK sebesar 6,3% yaitu 5,4% di daerah perkotaan dan 7,2% di daerah pedesaan.

Secara nasional prevalens perokok tahun 2010 sebesar 34,7%. Prevalens perokok tertinggi di Propinsi Kalimantan Tengah (43,2%) dan terendah di Sulawesi Tenggara sebesar (28,3%). Sedangkan prevalens perokok tinggi pada kelompok umur 25-64 tahun dengan rentangan 37-38,2%, sedangkan penduduk kelompok umur 15-24 tahun yang merokok tiap hari sudah mencapai 18,6%. Prevalens perokok 16 kali lebih tinggi pada laki-laki (65,9%) dibandingkan perempuan (4,2%).<sup>9</sup> Perokok yang berisiko menderita PPOK berkisar 15-20%. Hubungan antara merokok dengan PPOK merupakan hubungan dosis dengan respons, semakin banyak jumlah batang rokok yang dihisap dan semakin lama kebiasaan merokok dilakukan maka akan semakin tinggi risiko untuk menderita PPOK.

Selain dosis, jenis rokok berisiko meningkatkan abnormalitas fungsi paru, seperti terbukti pada penelitian *Indonesia Pneumobile Project* tahun 1989 bahwa dibandingkan bukan perokok maka perokok nonkretek 5 kali lebih tinggi dan perokok kretek 13 kali lebih tinggi meningkatkan risiko abnormalitas fungsi paru. Pada perokok pasif atau *secondhand-smoke* juga memiliki risiko yang sama untuk terjadi PPOK.

Seiring dengan majunya tingkat perekonomian dan industri otomotif, jumlah kendaraan bermotor meningkat dari tahun ke tahun di Indonesia. Selain mobil-mobil baru, mobil tua yang mengeluarkan gas buang yang banyak dan pekat, masih banyak beroperasi di jalanan. Gas buang dari kendaraan tersebut menimbulkan polusi udara. Tujuh puluh sampai delapan puluh persen pencemaran udara berasal dari gas buang kendaraan bermotor, sedangkan pencemaran udara akibat industri 20-30%. Dengan meningkatnya jumlah perokok dan polusi udara sebagai faktor risiko terhadap PPOK maka jumlah penderita penyakit tersebut juga akan meningkat.

Faktor yang berperan dalam peningkatan penyakit PPOK, yaitu :

1. Kebiasaan merokok yang masih tinggi (laki-laki di atas 15 tahun 60-70 %)
2. Pertambahan penduduk



3. Meningkatnya usia harapan hidup rata-rata penduduk dari 60 tahun pada tahun 2010 diprediksi menjadi 73,7 tahun pada tahun 2025
4. Industrialisasi
5. Polusi udara terutama di kota besar, di lokasi industri, dan di lokasi pertambangan
6. Polusi dalam rumah diantaranya asap biomas

Indonesia dengan prevalens TB paru yang tinggi, terdapat sejumlah besar kasus yang sembuh setelah pengobatan TB. Pada sebagian kasus, secara klinik timbul gejala sesak terutama pada aktivitas, foto toraks menunjukkan gambaran bekas TB (fibrotik, kalsifikasi) yang minimal, dan uji faal paru menunjukkan gambaran obstruksi jalan napas yang tidak reversibel. Kelompok pasien tersebut dimasukkan dalam kategori Sindrom Obstruksi Pasca Tuberkulosis (SOPT).

Fasilitas pelayanan kesehatan di Indonesia yang bertumpu pada Puskesmas sampai di rumah sakit pusat rujukan masih jauh dari fasilitas pelayanan untuk penyakit PPOK. Disamping itu kompetensi sumber daya manusia, peralatan standar untuk mendiagnosis PPOK seperti spirometri hanya terdapat di rumah sakit besar saja, sering kali jauh dari jangkauan Puskesmas. Pencatatan Kementerian Kesehatan tidak mencantumkan PPOK sebagai penyakit yang dicatat. Karena itu perlu sebuah Pedoman Penatalaksanaan PPOK untuk segera disosialisasikan baik untuk kalangan medis maupun masyarakat luas dalam upaya pencegahan, diagnosis dini, penatalaksanaan yang rasional dan rehabilitasi.



### **BAB III**

### **FAKTOR RISIKO**

Identifikasi faktor risiko merupakan langkah penting dalam pencegahan dan penatalaksanaan PPOK. Meskipun saat ini pemahaman faktor risiko PPOK dalam banyak hal masih belum lengkap, diperlukan pemahaman interaksi dan hubungan antara faktor-faktor risiko sehingga memerlukan investigasi lebih lanjut. Beberapa studi longitudinal telah mengikuti populasi hingga 20 tahun, termasuk periode pra dan perinatal yang penting dalam membentuk masa depan individu yang berisiko PPOK. Pada dasarnya semua risiko PPOK merupakan hasil dari interaksi lingkungan dan gen sepanjang hidup individu dan risiko akan meningkat pada populasi di usia tua. Interaksi gen dan lingkungan tersebut dapat menimbulkan kerusakan pada saluran napas dan mempengaruhi proses menua secara normal.

Dua orang dengan riwayat merokok yang sama, hanya satu yang berkembang menjadi PPOK karena perbedaan dalam predisposisi genetik untuk penyakit ini. Status sosial ekonomi dihubungkan dengan berat badan lahir rendah (BBLR) yang berdampak pada pertumbuhan dan pengembangan paru. Beberapa hal yang berkaitan dengan risiko timbulnya PPOK sampai saat ini dapat disimpulkan pada tabel 1.

**Tabel 1. Risiko PPOK**

- 
- 1. Asap rokok
  - 2. Polusi udara
    - Dalam ruangan
    - Luar ruangan
  - 3. Pajanan zat di tempat kerja
  - 4. Genetik
  - 5. Usia dan jenis kelamin
  - 6. Tumbuh kembang paru
  - 7. Sosial ekonomi
  - 8. Infeksi paru berulang
  - 9. Asma/ hiperreaktivitas bronkus
  - 10. Bronkitis kronik
- 

(Dikutip dari Agusti A)



## 1. Asap rokok

Kebiasaan merokok menjadi penyebab kausal yang terpenting, jauh lebih penting dari faktor penyebab lainnya. Asap rokok mempunyai prevalensi yang tinggi sebagai penyebab gejala respirasi dan gangguan fungsi paru. Dari beberapa penelitian dilaporkan bahwa terdapat rerata penurunan VEP<sub>1</sub>. Perokok adalah seseorang yang dalam hidupnya pernah menghisap rokok sebanyak 100 batang atau lebih dan saat ini masih merokok. Sedangkan bekas perokok adalah seseorang yang telah meninggalkan kebiasaan merokok selama 1 tahun.

Angka kematian pada perokok mempunyai nilai yang bermakna dibandingkan dengan bukan perokok. Perokok dengan pipa dan cerutu mempunyai morbiditas dan mortalitas lebih tinggi dibandingkan bukan perokok, tetapi masih lebih rendah jika dibandingkan dengan perokok sigaret. Tipe lain dari jenis rokok (*pipe, cigar, water pipe*)<sup>59-61</sup> dan mariyuana<sup>62</sup> juga meningkatkan faktor risiko PPOK. Penggunaan rokok elektrik (vape) dilaporkan terkait dengan kemungkinan risiko lebih tinggi (75%) terkena bronkitis kronis, emfisema, atau penyakit paru obstruktif kronik dibandingkan dengan subyek yang tidak pernah menggunakan rokok elektrik (OR=1.75, 95% CI=1.25, 2.45).<sup>103</sup> WHO menyebutkan angka kematian akibat pajanan rokok akan meningkat hingga 8,3 juta kematian per tahun pada tahun 2030.

Risiko PPOK pada perokok tergantung dari dosis rokok yang dihisap, usia mulai merokok, jumlah batang rokok pertahun dan lamanya merokok (*Indeks Brinkman*). Tidak semua perokok berkembang menjadi PPOK secara klinis, karena faktor risiko genetik mempengaruhi setiap individu. Perokok pasif (atau dikenal sebagai *environmental tobacco smoke-ETS*) dapat juga memberi kontribusi terjadinya gejala respirasi dan PPOK, karena peningkatan jumlah inhalasi partikel dan gas. Merokok selama kehamilan dapat berisiko terhadap janin, mempengaruhi tumbuh kembang paru di uterus dan dapat menurunkan sistem imun awal.



Dalam pencatatan riwayat merokok perlu diperhatikan :

- a. Riwayat merokok
  - Perokok aktif
  - Perokok pasif
  - Bekas perokok
- b. Derajat berat merokok dengan Indeks Brinkman (IB), yaitu perkalian jumlah rata-rata batang rokok yang dihisap sehari dikalikan lama merokok dalam tahun:
  - Ringan : 0-200
  - Sedang : 201-600
  - Berat : > 600

10 *Pack Years* adalah perhitungan derajat berat merokok dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

Jumlah *Pack Years* =

Jumlah pak (bungkus) rokok yang X jumlah tahun merokok di hisap perhari

1 pak (bungkus) rokok = 20 batang rokok, maka:

10 *pack years* = 10 X 20 batang rokok= 200 batang rokok.

Identifikasi merokok sebagai faktor risiko yang paling sering ditemui pada PPOK menjadikan program berhenti merokok merupakan kunci dari pencegahan PPOK, serta intervensi utama bagi pasien PPOK.

## 2. Polusi udara

Berbagai macam partikel dan gas yang terdapat di udara sekitar dapat menjadi penyebab terjadinya polusi udara. Ukuran dan macam partikel akan memberikan efek yang berbeda terhadap timbul dan beratnya PPOK. Agar lebih mudah mengidentifikasi partikel penyebab, polusi udara terbagi menjadi:

- Polusi di dalam ruangan
  - Asap rokok
  - Asap dapur (kompor, kayu, arang, dll)
- Polusi di luar ruangan
  - Gas buang kendaraan bermotor
  - Debu jalanan
- Polusi di tempat kerja (bahan kimia, zat iritasi, gas beracun)



## **Polusi di dalam ruangan**

Kayu, serbuk gergaji, batu bara dan minyak tanah yang merupakan bahan bakar kompor menjadi penyebab tertinggi polusi di dalam ruangan. Asap kompor dan pemanas ruangan dengan ventilasi yang kurang baik merupakan faktor risiko terpenting timbulnya PPOK, terutama pada perempuan di negara berkembang. Hampir 3 miliar penduduk dunia memakai *biomass* dan batubara sebagai sumber utama energi untuk memasak, pemanas ruangan, dan keperluan rumah tangga lainnya, sehingga populasi yang berisiko menjadi sangat banyak. Polusi di dalam ruangan memberikan risiko lebih besar terjadinya PPOK dibandingkan dengan polusi sulfat atau gas buang kendaraan. Berbeda dengan negara maju asap rokok sebagai faktor risiko PPOK (70 persen), di negara berkembang dan negara miskin dilaporkan paparan bukan dari asap rokok berkontribusi menjadi faktor risiko PPOK antara 30-40 persen. Polusi rumah tangga di negara berkembang dan miskin berkaitan dengan peningkatan kejadian PPOK.

Bahan bakar *biomass* yang digunakan untuk memasak, meningkatkan prevalens PPOK pada perempuan bukan perokok di Asia dan Afrika. Polusi di dalam ruangan diperkirakan akan membunuh 2 juta perempuan dan anak-anak setiap tahunnya. Jika dibandingkan kejadian PPOK pada perokok, kejadian PPOK pada penderita bukan perokok lebih sering ditemukan pada jenis kelamin perempuan, umur populasi yg lebih muda, tingkat penurunan fungsi paru lebih rendah, jumlah neutrofil sputum lebih rendah dan jumlah eosinofil sputum lebih tinggi, pemeriksaan oscilometri/radiologi menunjukkan lebih banyak gambaran obstruksi di saluran napas kecil dan gambaran emfisema yang lebih sedikit. Suatu studi *cross sectional* populasi masyarakat pedesaan dan kota di 2 negara (Vietnam - Indonesia) dilaporkan bahwa prevalensi PPOK pada individu yang tidak merokok di pedesaan dan perkotaan Vietnam - Indonesia adalah 6.9%, proporsi signifikan mencapai 94% yang sebelumnya tidak terdiagnosis PPOK.



## **Polusi di luar ruangan**

Polusi udara terdiri dari polutan yang disebut sebagai *particulate matter* (PM), ozon, nitrogen oksida, sulfur, gas rumah kaca, sebagai penyebab utama kejadian PPOK di seluruh dunia dan berkontribusi sekitar 50 persen terhadap faktor risiko kejadian PPOK pada negara berkembang dan negara miskin. Risiko masalah di sistem respirasi akibat polusi udara adalah tergantung besar pajanan (dose-dependent) dan tidak ada bukti yang jelas batas aman. Kejadian di beberapa negara dengan lingkungan udara polusi ringan akibat pajanan kronik PM2.5 dan nitrit oksida dialportkan mengganggu tumbuh kembang paru pada usia anak-anak.

Tingginya polusi udara dapat menyebabkan gangguan jantung dan paru. Mekanisme polusi di luar ruangan seperti polutan di atmosfer dalam waktu lama sebagai penyebab PPOK belum jelas, tetapi lebih kecil prevalensnya jika dibandingkan dengan pajanan asap rokok. Efek relatif jangka pendek, puncak pajanan tertinggi dalam waktu lama dan pajanan tingkat rendah adalah pertanyaan yang harus dicari solusinya.

### **3. Infeksi saluran napas bawah berulang**

Infeksi virus dan bakteri berperan dalam patogenesis dan progresivitas PPOK. Kolonisasi bakteri menyebabkan inflamasi jalan napas, berperan secara bermakna menimbulkan eksaserbasi. Infeksi saluran napas berat pada saat anak, akan menyebabkan penurunan fungsi paru dan meningkatkan gejala respirasi pada saat dewasa. Terdapat beberapa kemungkinan yang dapat menjelaskan penyebab keadaaan ini, karena seringnya kejadian infeksi berat pada anak sebagai penyebab dasar timbulnya hiperreaktivitas bronkus yang merupakan faktor risiko pada PPOK. Pengaruh berat badan lahir rendah akan meningkatkan infeksi virus yang juga merupakan faktor risiko PPOK. Riwayat infeksi tuberkulosis berhubungan dengan obstruksi jalan napas pada usia lebih dari 40 tahun.

### **4. Sosial ekonomi**

Sosial ekonomi sebagai faktor risiko terjadinya PPOK kemungkinan berkaitan dengan berat bayi saat lahir (berdampak terhadap pertumbuhan dan perkembangan organ paru yang di kemudian hari rentan munculnya kejadian PPOK). Pajanan polusi di dalam dan luar



ruangan, pemukiman yang padat, nutrisi yang buruk dan faktor lain yang berhubungan dengan status sosial ekonomi, kemungkinan dapat menjelaskan hal ini. Peningkatan daya beli menyebabkan peningkatan kendaraan bermotor di Indonesia. Kemajuan ekonomi menyebabkan berkembangnya berbagai industri dengan dampak peningkatan polusi udara.

Peranan nutrisi sebagai faktor risiko tersendiri penyebab berkembangnya PPOK belum jelas. Malnutrisi dan penurunan berat badan dapat menurunkan kekuatan dan ketahanan otot respirasi, karena penurunan masa otot dan kekuatan serabut otot. Kelaparan dan status anabolik / katabolik berkembang menjadi emfisema pada percobaan binatang. CT scan paru perempuan dengan kekurangan nutrisi akibat anoreksia nervosa menunjukkan gambaran emfisema.

## 5. Tumbuh kembang paru

Pertumbuhan paru berhubungan dengan proses selama kehamilan, kelahiran, dan pajanan waktu kecil. Merokok selama kehamilan dapat berpengaruh terhadap perkembangan janin, mengganggu pertumbuhan dan perkembangan paru intra uterin, mempengaruhi sistem imun yang akan mengakibatkan perubahan genetik. Kecepatan maksimal penurunan fungsi paru seseorang adalah risiko untuk terjadinya PPOK. Studi metaanalisa menyatakan bahwa berat lahir mempengaruhi nilai VEP<sub>1</sub> pada masa anak.

## 6. Genetik

PPOK adalah penyakit poligenik dan contoh klasik dari interaksi gen-lingkungan. Faktor risiko genetik yang paling sering terjadi adalah mutasi gen SERPINA-1 yang mengakibatkan kekurangan  $\alpha$ -1 antitripsin sebagai inhibitor dari protease serin. Sifat resesif ini jarang, paling sering dijumpai pada penduduk asli Eropa Utara. Ditemukan pada usia muda dengan kelainan emfisema panlobular dengan penurunan fungsi paru yang terjadi baik pada perokok atau bukan perokok dengan kekurangan  $\alpha$ -1 antitripsin yang berat.

Banyak variasi individu dalam hal beratnya emfisema dan penurunan fungsi paru. Meskipun kekurangan  $\alpha$ -1 antitripsin yang hanya sebagian kecil dari populasi di dunia, hal ini menggambarkan interaksi antara gen dan pajanan lingkungan yang menyebabkan PPOK.



Gambaran di atas menjelaskan bagaimana faktor risiko genetik berkontribusi terhadap timbulnya PPOK.

Risiko obstruksi aliran udara yang di turunkan secara genetik telah diteliti pada perokok yang mempunyai keluarga dengan PPOK berat. Hasil penelitian menunjukkan keterkaitan bahwa faktor genetik mempengaruhi kerentanan timbulnya PPOK. Kromosom 2q7 teridentifikasi terlibat dalam patogenesis PPOK, termasuk TGF-1, mEPHX1 dan TNF. Gen-gen di atas banyak yang belum pasti kecuali kekurangan  $\alpha$ -1 antitripsin yang di Indonesia pun sudah dibuktikan melalui hasil penelitian sebagai berikut:

- Kekurangan  $\alpha$ -1 antitripsin merupakan faktor risiko PPOK/ emfisema (OR= 4,34)
- Frekuensi defisiensi  $\alpha$ -1 antitripsin cukup tinggi yaitu 76 dari 413 responden (18,3%). Pria : wanita = 4,8 : 1.
- Interaksi paparan debu dengan defisiensi  $\alpha$ -1antitripsin meningkatkan risiko emfisema menjadi 11,91.
- Interaksi pajanan debu dengan kebiasaan merokok meningkatkan risiko emfisema menjadi 13,88.

Saat ini ratusan gen telah ditemukan yang berkaitan dengan penurunan fungsi paru dan risiko kejadian PPOK termasuk gen yang menyandi matrix metalloproteinase 12 (MMP-12), glutathione s-transferase, reseptor asetylkolin alpha-nichotinic, dan hedgehog interacting protein (HHIP). Walaupun sebenarnya gen tersebut sampai saat ini juga belum jelas apakah gen tersebut bertanggung jawab terhadap kejadian PPOK ataukah hanya sekedar sebagai marker akibat pengaruh gen lainnya, karena dampak dari gen secara individual dilaporkan sangat minimal. Protease dalam sistem pernapasan mempunyai sifat merusak sedangkan antiprotease (terutama alfa-1-antitripsin/AAT) bertugas menetralkan protease tersebut. Gabungan defisiensi AAT dan merokok menjadi faktor risiko yang tinggi untuk emfisema (OR 10.07) dan bronkitis kronis (3.88). Gabungan defisiensi AAT dan debu juga tercatat menjadi faktor risiko yang tinggi untuk emfisema (OR 2.99) dan bronkitis kronis (2.60).



## 7. Jenis kelamin

Sampai saat ini hubungan yang pasti antara gender dengan kejadian PPOK masih belum jelas, penelitian terdahulu menyatakan bahwa angka kesakitan dan kematian akibat PPOK lebih sering terjadi pada laki-laki dibanding perempuan, namun saat ini angka kejadian PPOK hampir sama antara laki-laki dan perempuan, terkait dengan bertambahnya jumlah perokok perempuan. Penelitian Torres dkk. yang menghubungkan gender dengan PPOK menyimpulkan:

- Laki-laki & perempuan perokok dengan COPD: Terdapat perbedaan kadar beberapa biomarker plasma yang berimplikasi pada emfisema (IL-6, IL16, VEGF)
- Laki-laki & perempuan dengan COPD: Perbedaan kadar biomarker plasma sesuai dengan perbedaan manifestasi klinis yaitu pada perempuan lebih berat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Agusti A, Melen E, Demeo DL, Breyer-Kohansal R, Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. Lancet respir Med 2022; 10(5):512-24.
2. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis and implications for prevention and treatment. Lancet Respir Med 2022; 10(5): 497-511.
3. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetic of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorders. Lancet Respir Med 2022; 10(5): 485-96.
4. Bardsen T, Roksund OD, Benestad MR, et al. Tracking of lung function from 10 to 35 years after being born extremely preterm or with extremely low birth weight. Thorax 2022; 77(8): 790-8.
5. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. Chest 2011; 139(4): 764-74.
6. Tan WC, Io C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. CMAJ 2009; 180(8): 814-20.
7. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk



- of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. Lancet 2007; 370(9589): 751-7.
8. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effect on lung function during the first 18 months of life. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(3): 977-83.
  9. Mortimer K, Montes de Oc M, salvi S, et al. House hold air pollution and COPD: cause and effect or confounding by other aspect of poverty? Int J Tuber Lung Dis 2022; 26(3): 206-16.
  10. Guldaval F, Polat G, Doruk S, et al. What are the Differences Between smoker and Non-smoker COPD Cases? Is it a Different Phenotype? Turk Thorac J 2021; 22(4): 284-8.
  11. Ramirez-Venegas A, Montiel-Lopez F, falfan-Valencia R, Perez-Rubio G, Sansores RH. The “Slow Horse Racing Effect” on Lung Function in adult Life in Chronic obstructive pulmonary disease Associated to Biomass Exposure. Front Med (Laussane) 2021; 8: 700836.
  12. Salvi SS, Brashier BB, Londhe J, et al. Phenotypic comparison between smoking and non-smoking chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res 2020; 21(1): 50.
  13. Institute for Health Metric Evaluation. GBD Compare-Viz Hub. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (accesed Oct 2022). 2022.
  14. Guo C, Zhang Z, Lau AKH, et al. Effect of Long term exposure to fine particulate matter on lung function decline and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan: a longitudinal, cohort study. Lancet Palnet Health 2018; 2(3): e114-e25.
  15. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, Lung function, on COPD in high-risk populations. N Engl J Med 2009; 361(27): 2599-608.
  16. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Guo G. Association between glutathioneS-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. Clin Genet 2019; 95(1): 53-62.
  17. Cho MH, Boutaoui N, Kalnderman BJ, et al. Variants in FAM13a are associated with chronic obstructive pulmonary disease. Nat Genet 2010; 42(3): 200-2.
  18. Pilai SG, Ge D, Zhu G, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. Plos Genet 2009; 5(3): e1000421.
  19. Soler Artigas M, Wain LV, Repapi E, et al. Effect of five genetics



- variants associated with lung function on the risk of chronic obstructive pulmonary disease, and their joint effects on lung function. Am J Respir Crit care Med 2011; 184(7): 786-95.
20. Repapi E, sayers I, wain LV, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. Nat Gnet 2010; 41(1): 36-44.
21. Cho MH, McDonald ML, Zhou X, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. Lancet Respir Med 2014; 2(3): 214-25.
22. Albert D. Osei, Mohammadhassan Mirbolouk, Olusola A. Orimoloye, et al. Association Between E-cigarette Use and Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Smoking Status: Behavioral Risk Factor Surveillance System 2019 and 2017. Am J Prev Med 2020 Mar; 58(3): 336-42.
23. Viet N.N, Yunus F, Phuong A.N.T, Bich V.D, Damayanti T, Wiyono W.H, et al. The prevalence and patient characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers in Vietnam and Indonesia: An observational survey. Respirology 2015 May; 20(4): 602-11.
24. Amin Muhammad, 1994. "Peranan Alfa-1-antitripsin Sebagai Faktor Predisposisi Penyakit Paru Obstruktif Menahun". Disertasi, Universitas Airlangga, Surabaya



## **BAB IV**

### **PATOLOGI, PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI**

Inhalasi asap rokok dan partikel berbahaya lainnya menyebabkan inflamasi di saluran napas pada pasien PPOK. Respons inflamasi abnormal ini menyebabkan kerusakan jaringan parenkim yang mengakibatkan emfisema, dan mengganggu mekanisme pertahanan yang mengakibatkan fibrosis saluran napas kecil. Perubahan patologis menyebabkan udara yang terperangkap dan keterbatasan aliran udara akan timbul secara progresif.

Merokok sampai saat ini masih menjadi penyebab utama yang diketahui sebagai pencetus PPOK. Namun data menunjukkan bahwa sekitar 25-45% pasien PPOK tidak pernah memiliki riwayat merokok. Hal ini menunjukkan ada sebab lain yang menjadi pencetus bermakna sehingga muncul PPOK pada bukan perokok. Polusi udara yang timbul dari bahan bakar minyak telah diketahui sebagai faktor risiko penyebab meningkatnya kasus PPOK dalam beberapa tahun terakhir. Pencetus dari lingkungan berikutnya yang perlu diwaspadai adalah fine particulate matter (diameter  $\leq 2,5 \mu\text{m}$ ) atau disebut PM2.5 . Pajanan terhadap PM2.5 di udara diperkirakan meningkat sebesar 41,2% atau sekitar dua kali lipat dibandingkan pajanan polusi udara dalam ruangan akibat bahan bakar rumah tangga. Hal ini berkontribusi pada munculnya kasus baru PPOK sebesar 19,3% pada tahun 2017.

Efek klinis yang ditimbulkan akibat pajanan particulate matter (PM) berbeda tergantung dengan ukuran partikel. Lokasi pengendapan PM2.5 di paru akan sampai ke saluran napas kecil seperti alveolus. Luas permukaan alveolus yang besar dapat menyebabkan konsentrasi endapan polutan tersebut menjadi lebih tinggi seiring waktu . Hal ini akan mempengaruhi jenis beratnya gejala yang muncul pada pasien PPOK. Penelitian menemukan bahwa pajanan jangka pendek terhadap PM2.5 dapat menyebabkan mortalitas pada pasien PPOK. Hal ini didukung dengan data yang didapatkan mengenai antara kenaikan PM2,5 sebesar  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  per hari dengan peningkatan angka kematian pasien PPOK sebesar 2,5%.

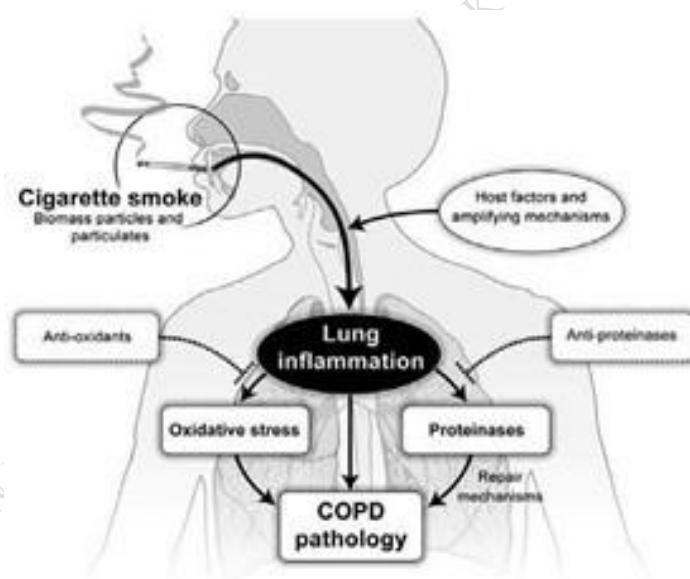
Mekanisme utama timbulnya PPOK pada pajanan PM 2.5 adalah akumulasi stres oksidatif yang menyebabkan peradangan, cedera saluran napas dan apoptosis sel. Diketahui bahwa PM 2.5 juga dapat menyebabkan meningkatnya sel inflamasi di paru dan menyebabkan berambangnya



kerusakan struktur paru. Penelitian invivo menemukan bahwa pajanan PM 2.5 menyebabkan peningkatan ekspresi marker inflamasi berupa MMP9, MMP12, fibronectin, collagen and TGF- $\beta$ 1 yang berbanding lurus dengan peningkatan dosis pajanan . Beratnya kondisi yang ditimbulkan berkaitan erat dengan pertambahan usia pasien dan angka kesakitannya lebih tinggi pada kelompok usia tua dan perokok/bekas perokok .

## Patologi

Perubahan patologis karakteristik PPOK ditemukan di saluran napas, parenkim dan vaskular paru. Perubahan tersebut akibat inflamasi kronik yang menimbulkan kerusakan dan perubahan struktural akibat cedera dan perbaikan berulang. Secara umum, perubahan inflamasi dan struktural saluran napas akan tetap berlangsung sesuai dengan beratnya penyakit walaupun sudah berhenti merokok.



Gambar 1. Patologi PPOK



## **Tabel 2. Perubahan patologis pada PPOK**

---

**Saluran napas proksimal** (trakea, bronkus diameter > 2 mm)

Perubahan struktural: sel goblet  $\Pi$ , pembesaran kelenjar submukosa (keduanya menyebabkan hipersekresi lendir) metaplasia sel epitel skuamosa

**Saluran napas perifer** (bronkiolus diameter < 2 mm)

**Parenkim paru** (bronchioles pernapasan dan alveoli)

Perubahan struktural: kerusakan dinding alveolus, apoptosis sel epitel dan endotel

- Emfisema sentrilobular: dilatasi dan kerusakan bronkiolus; paling sering terlihat pada perokok
- Emfisema panacinar: perusakan alveolus dan bronkiolus; paling sering terlihat pada kekurangan  $\alpha$ -1 antitrypsin

**Pembuluh darah paru**

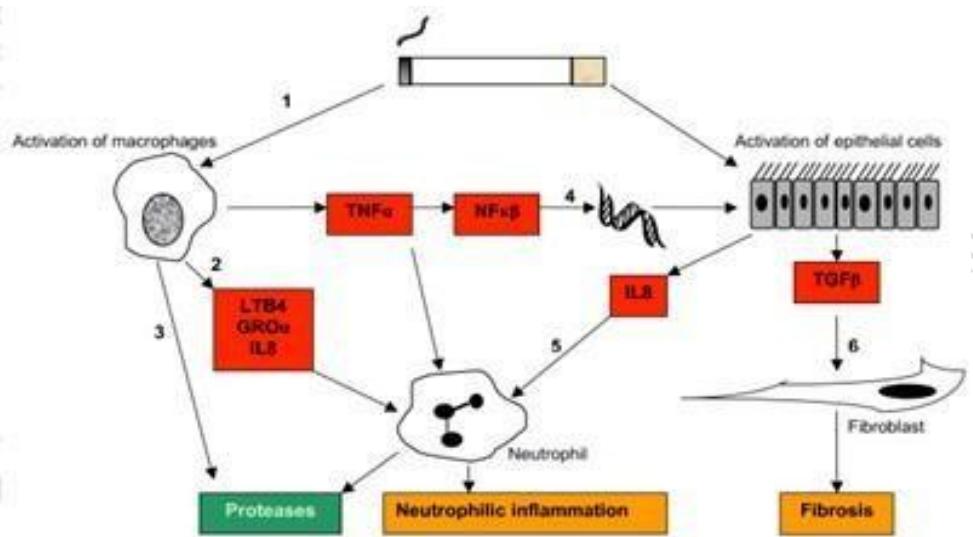
Perubahan struktural: penebalan intima, disfungsi sel endotel, penebalan otot polos (hipertensi pulmonal).

---

## **Patogenesis**

Inflamasi saluran napas pasien PPOK merupakan amplifikasi dari respons inflamasi normal akibat iritasi kronik seperti asap rokok. Mekanisme untuk amplifikasi ini belum dimengerti, kemungkinan disebabkan faktor genetik. Beberapa pasien menderita PPOK tanpa merokok, respons inflamasi pada pasien ini belum diketahui. Inflamasi paru diperberat oleh stres oksidatif dan kelebihan proteinase. Semua mekanisme ini mengarah pada karakteristik perubahan patologis PPOK.





**Gambar 2. Patogenesis PPOK**

Sel inflamasi PPOK ditandai dengan pola tertentu peradangan yang melibatkan peningkatan jumlah sel CD8+ (sitotoksik) Limfosit Tc1 yang hanya terjadi pada perokok, bersama sel neutrofil, makrofag melepaskan mediator inflamasi dan enzim yang berinteraksi dengan sel saluran napas, parenkim paru dan vaskular paru.

### **Tabel 3. Sel inflamasi pada PPOK**

Neutrofil meningkat dalam dahak perokok. Peningkatan neutrofil pada PPOK sesuai dengan beratnya penyakit. Neutrofil ditemukan sedikit pada jaringan. Keduanya mungkin berhubungan dengan hipersekresi lendir dan pelepasan protease.

#### **Makrofag:**

Banyak ditemukan di lumen saluran napas, parenkim paru dan cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL). Berasal dari monosit yang mengalami diferensiasi di jaringan paru. Makrofag meningkatkan mediator inflamasi dan protease pada pasien PPOK sebagai respons terhadap asap rokok dan menunjukkan fagositosis yang tidak sempurna.



---

**Limfosit T:**

Sel CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup> meningkat pada dinding saluran napas dan parenkim paru. Peningkatan sel T CD8<sup>+</sup> (Tc1) dan sel Th1 yang mensekresikan interferon- $\eta$  dan mengekspresikan reseptor kemokin CXCR3, mungkin merupakan sel sitotoksik untuk sel-sel alveolar yang berkontribusi terhadap kerusakan alveolar.

---

**Limfosit B:**

Meningkat dalam saluran napas perifer dan folikel limfoid sebagai respon terhadap kolonisasi kuman dan infeksi saluran napas

---

**Eosinofil:**

Meningkat di dalam sputum dan dinding saluran napas selama eksaserbasi.

---

**Sel epitel:**

mungkin diaktifkan oleh asap rokok sehingga menghasilkan mediator inflamasi.

---

**Mediator inflamasi**

Berbagai macam mediator inflamasi yang telah terbukti meningkat pada pasien PPOK menarik sel inflamasi dari sirkulasi (faktor kemotaktik), menguatkan proses inflamasi (sitokin pro inflamasi), dan mendorong perubahan struktural (faktor pertumbuhan).

---

**Tabel 4. Mediator inflamasi dalam PPOK****Faktor kemotaktik:**

- Lipid mediator; misalnya, leukotriene B4 (LTB4) menarik neutrofil dan limfositT
- Kemokin; misalnya, interleukin-8 (IL-8) menarik neutrofil dan monosit.

**Sitokin proinflamasi:** misalnya tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , dan IL-6 memperkuat proses inflamasi dan berkontribusi terhadap efek sistemik PPOK.

**Faktor pertumbuhan:** misalnya, TGF- $\beta$  dapat menyebabkan fibrosis pada saluran napas perifer.

---



## **Stres oksidatif**

Stres oksidatif merupakan mekanisme penting dalam PPOK. Biomarker stres oksidatif (misalnya, peroksida hidrogen, 8-isoprostan) meningkat dalam dahak, kondensat hembusan napas dan sirkulasi sistemik pada pasien PPOK. Stres oksidatif meningkat saat eksaserbasi. Oksidan yang dihasilkan oleh asap rokok dan partikulat yang dihirup lainnya yang dilepaskan dari sel-sel inflamasi (seperti makrofag dan neutrophil) diaktifkan. Mungkin juga ada penurunan antioksidan endogen pada pasien PPOK.

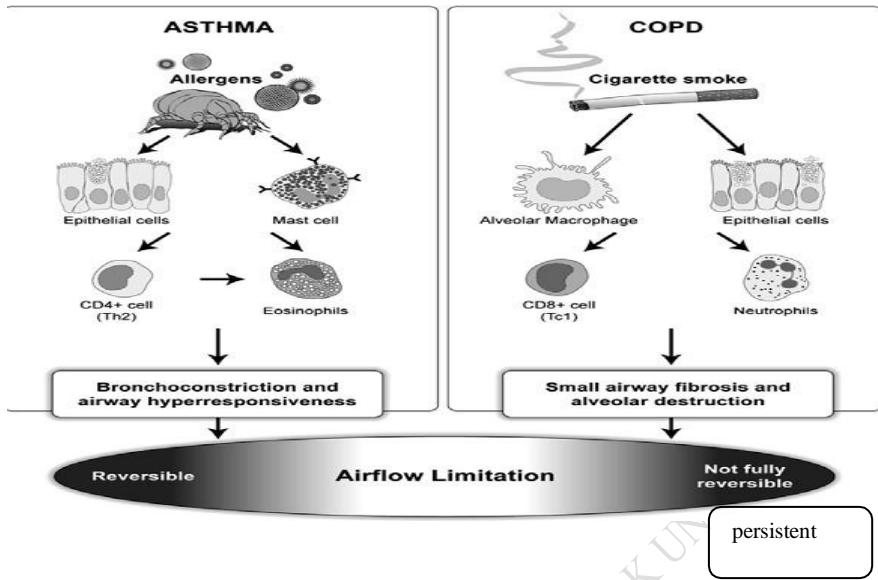
Stres oksidatif memiliki beberapa konsekuensi yang merugikan di paru, termasuk aktivasi gen inflamasi, inaktivasi antiproteases, stimulasi sekresi lendir, dan stimulasi eksudasi plasma meningkat. Banyak dari efek samping dimediasi oleh peroxynitrite, yang dibentuk melalui interaksi antara anion superokida dan oksida nitrat. Oksida nitrat yang dihasilkan oleh sintase oksida nitrat induktif, terdapat pada saluran udara perifer dan parenkim paru pasien PPOK. Stres oksidatif juga dapat mencakup pengurangan dalam kegiatan histone deacetylase pada jaringan paru dari pasien PPOK, yang dapat menyebabkan peningkatan ekspresi gen inflamasi dan juga pengurangan tindakan anti-inflamasi glukokortikosteroid.

Tabel 5. Protease dan Antiprotease pada PPOK

<b>Peningkatan Protease</b>	<b>Penurunan Antiprotease</b>
<b>Serin protease</b>	Alpha-1 antitrypsin
Neutrofil elastase	
<b>Sistein proteinase</b>	Tissue inhibitor of MMP 1-4 (TIMP1-4)
<b>Matrix metaloproteinase (MMPs)</b>	
<b>MMP-8, MMP-9, MMP-12</b>	



## Perbedaan Asma dan PPOK



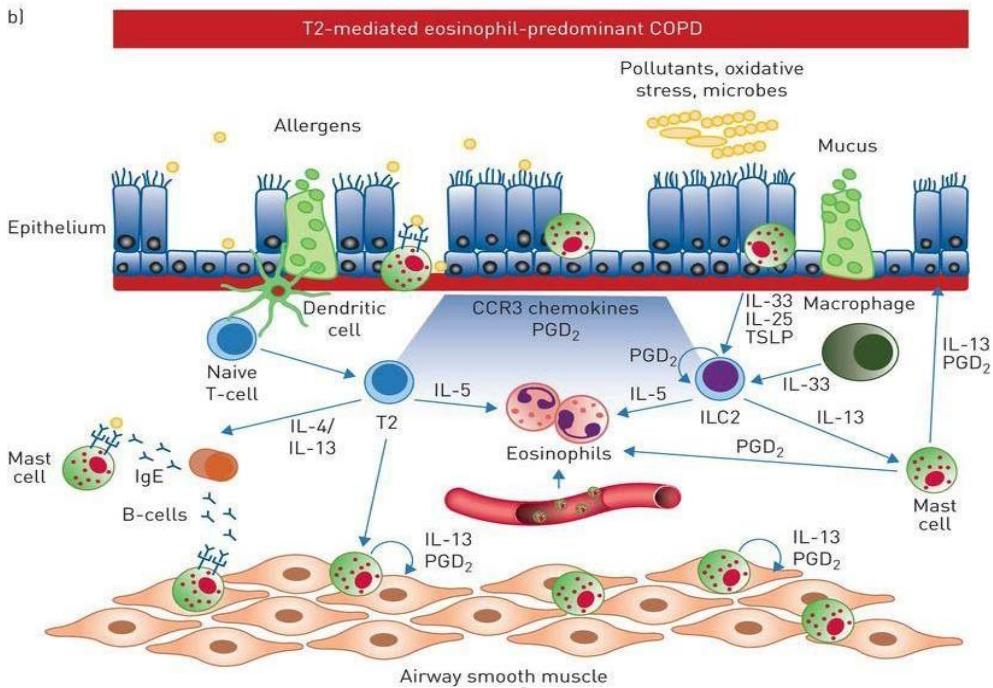
Gambar 3. Inflamasi pada asma dan PPOK

## Patogenesis Fenotip Neutrofilik dan Eosinofilik

1. **Patogenesis PPOK Fenotip Neutrofilik.** Perkembangan respons inflamasi pada pasien PPOK yang umum dikenal adalah fenotip neutrofilik, yang ditandai dengan peningkatan neutrofil akibat dari imunitas bawaan dan adaptif. Pajanan asap rokok dan gas berbahaya lainnya akan menyebabkan kerusakan saluran napas, lalu terjadi peningkatan mediator pro-inflamasi dan Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs) seperti IL-33 dan Thymus Stroma lymphopoietin (TSLP). Penyebaran reseptor IL-33 ST2 terjadi sebagai pajanan terhadap asap rokok dan regulasi dari sel limfoid tipe 2 dan peningkatan respon makrofag yang memicu kaskade proinflamasi yang berhubungan langsung dengan IL-33. Akumulasi sel inflamasi menyebabkan kerusakan struktur saluran pernapasan dan meningkatkan resiko terjadinya infeksi lalu semakin meningkatkan kaskade inflamasi jaringan (European Respiratory Society, 2019)



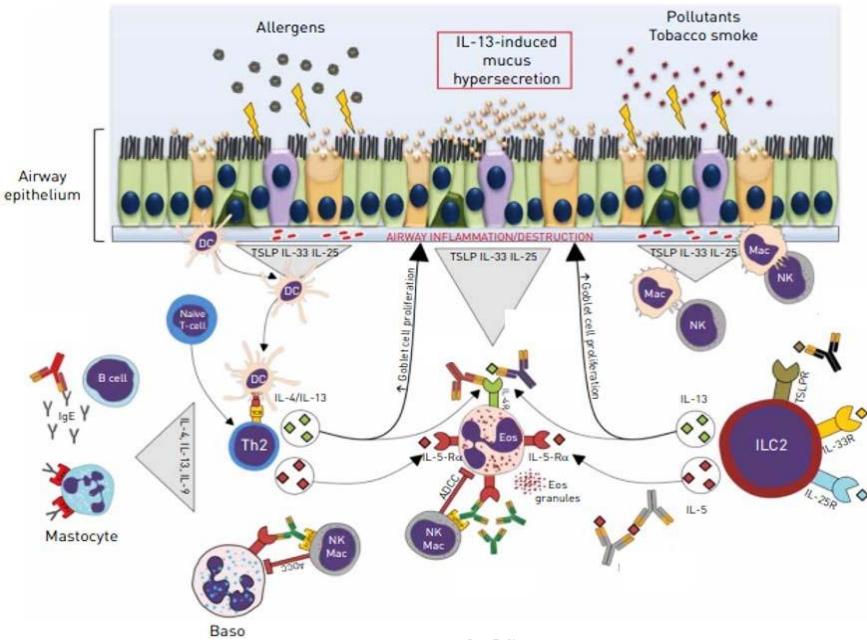
b)



Gambar 4. Patofisiologi PPOK Neutrofilik

Keadaan PPOK dapat ditandai dengan peningkatan proteobakteria dan dominasi dari peningkatan *Haemophilus influenzae*. Semakin banyak akmulasi dari *Haemophilus influenzae* akan meningkatkan aktivasi sel epitel dan pelepasan mediator proinflamasi seperti tumor nekrosis faktor (TNF), IL-1 $\beta$ , IL-6 dan IL-8. Peningkatan rekrutmen makrofag akibat dari peningkatan sitokin proinflamasi yang teraktivasi oleh NLEP3. Selain itu terdapat peningkatan kadar neutrofil sebagai sel yang dominan dalam meningkatkan protease dan kerusakan saluran napas dengan aktivasi ILC3. Peningkatan respon imun adaptif dengan perekutan sel CD4+ T-helper tipe 1 (Th1) dan 17 (Th17), yang masing-masing menghasilkan interferon (IFN)- $\gamma$ , dan IL-17A dan IL-17F lalu terjadi peningkatan kadar sel T CD8+. Terdapat kadar IgA yang meningkat akibat respons dari inflamasi dan infeksi saluran pernapasan yang persisten. Jalur inflamasi tipe neutrofilik dapat dilihat pada gambar berikut (European Respiratory Society, 2019).





Gambar 5. Patofisiologi PPOK Eosinofilik

2. **Patogenesis PPOK fenotip Eosinofilik.** PPOK merupakan penyakit dengan karakteristik tersering adalah peningkatan kadar neutrofil, peningkatan neutrofil merupakan fenotip umum yang terjadi pada pasien PPOK. Selain fenotip neutrofilik terdapat fenotip lain yaitu tipe eosinofilik dengan prevalens sebesar 10-40% ditandai inflamasi dengan peningkatan eosinophil yang berasal dari pemeriksaan sputum dan darah. Dikatakan kadar eosinophil yang meningkat bila terdapat peningkatan >2% pada pemeriksaan sputum dan pemeriksaan darah perifer meningkat >2% atau >200  $\mu\text{L}$ . Fenotip tipe eosinofilik dikaitkan dengan imunitas bawaan dan adaptif. Setelah sensitisasi allergen terjadi polarisasi sel T, sel Th2 lalu meningkatkan sitokin pro-inflamasi yaitu IL-4, IL-5 dan IL-13.

IL-5 adalah sitokin obligat yang berfungsi untuk pematangan dan mempertahankan kehidupan dari eosinofil, dan IL-4 dan IL-13 meningkatkan produksi IgE dari sel-B dan memiliki efek langsung pada sel target. Masuknya sel eosinophil ke mukosa paru dimediasi oleh kemokin CCR3 yang sebagian besar dipresentasikan oleh sel



epitel dan prostaglandin yang berasal dari sel mast. Terdapat peningkatan IgE pada pasien COPD. Inflamasi eosinofilik juga diakibatkan oleh aktivasi dari sel ILC2 yang meningkatkan IL-5 dan IL-13 sebagai respon dari peningkatan dari PGD2 (prostaglandin reseptor tipe 2). Jalur inflamasi tipe eosinofilik dapat dilihat pada gambar 5. (ERJ Open Res, 2021)

## **Patofisiologi**

Saat ini telah diketahui dengan jelas tentang mekanisme patofisiologi yang mendasari PPOK sampai terjadinya gejala yang karakteristik. Misalnya penurunan FEV1 yang terjadi disebabkan peradangan dan penyempitan saluran napas perifer, sementara transfer gas yang menurun disebabkan kerusakan parenkim yang terjadi pada emfisema.

### **Keterbatasan Aliran Udara dan Air Trapping**

Keterbatasan aliran udara pada PPOK harus ditegakkan dengan pemeriksaan faal paru pada kondisi stabil. Hal ini merujuk dari GOLD tahun 2023 bahwa PPOK dapat ditegakkan jika nilai FEV1/FVC kurang dari 70% prediksi pasca pemberian obat bronkodilator. Nilai faal paru seperti ini tentunya terlihat jika pasien sudah mengalami kerusakan paru kronik yang irreversible, sehingga deteksi awal dengan nilai FEF25-75% dapat digunakan untuk memprediksi kejadian PPOK di kemudian hari.

FEF25-75% merupakan hasil dari pemeriksaan spirometri yang menggambarkan aliran udara di saluran napas dengan diameter sedang sampai kecil. Nilai pemeriksaan ini didapatkan saat pasien melakukan manuver untuk menilai FVC (Kwon et al., 2020). FEF25-75% menunjukkan nilai abnormal pada pasien yang memiliki gangguan hiperreaktivitas bronkus akibat alergi atau obstruksi saluran napas reversible lainnya. Nilai FEF25-75% ini diketahui memiliki nilai prediksi positif yang baik untuk menentukan kejadian PPOK di kemudian hari. Penelitian terhadap pasien yang memiliki nilai FEF25-75% yang menurun tanpa disertai penurunan nilai FEV1/FVC ternyata dalam 10 tahun berikutnya terdiagnosa PPOK walaupun pada bukan perokok.



Tingkat peradangan, fibrosis, dan eksudat luminal dalam saluran udara kecil berkorelasi dengan penurunan FEV1 dan rasio FEV1/FVC. Penurunan FEV1 merupakan gejala yang khas pada PPOK, obstruksi jalan napas perifer ini menyebabkan udara terperangkap dan mengakibatkan hiperinflasi. Meskipun emfisema lebih dikaitkan dengan kelainan pertukaran gas dibandingkan dengan FEV1 berkurang, hal ini berkontribusi juga pada udara yang terperangkap yang terutama terjadi pada alveolar. Saluran napas kecil akan menjadi hancur ketika penyakit menjadi lebih parah. Penelitian lain menemukan nilai arus puncak ekspirasi (APE) pada perokok usia muda mengalami penurunan signifikan dibandingkan bukan perokok, hal ini akan menyebabkan gangguan paru kronik jika pajanan terus berlanjut.

Air trapping sering terjadi pada penyakit paru kronik utamanya pada gangguan saluran napas dan kerusakan parenkim paru. Obstruksi saluran napas dapat menyebabkan residu abnormal yang menyebabkan hiperinflasi . Pemeriksaan rasio residual volume (RV) dibandingkan total lung capacity (TLC) dapat dijadikan parameter objektif munculnya air trapping pada PPOK. Nilai ini diketahui sebagai prediktor progresivitas penurunan fungsi paru dan prediksi mortalitas pasien. Beberapa penelitian juga menemukan bahwa air trapping dapat menjadi prediktor munculnya eksaserbasi pada PPOK .

Hiperinflasi mengurangi kapasitas inspirasi seperti peningkatan kapasitas residual fungsional, khususnya selama latihan (kelainan ini dikenal sebagai hiperinflasi dinamis), yang terlihat sebagai dyspnea dan keterbatasan kapasitas latihan. Hiperinflasi yang berkembang pada awal penyakit merupakan mekanisme utama timbulnya sesak pada aktivitas. Bronkodilator yang bekerja pada saluran napas perifer mengurangi perangkap udara, sehingga mengurangi volume paru residu dan gejala serta meningkatkan kapasitas inspirasi dan latihan.

### **Mekanisme Pertukaran Gas**

Ketidakseimbangan pertukaran gas menyebabkan kelainan hipoksemia dan hiperkapnia yang terjadi karena beberapa mekanisme. Secara umum, pertukaran gas akan memburuk selama penyakit berlangsung. Tingkat keparahan emfisema berkorelasi dengan PO<sub>2</sub> arteri dan tanda lain dari ketidakseimbangan ventilasi-perfusi (VA/Q).



Obstruksi jalan napas perifer menghasilkan ketidakseimbangan VA/Q. Gangguan fungsi otot ventilasi pada penyakit yang sudah parah akan mengurangi ventilasi. Kedua hal tersebut menyebabkan retensi karbon dioksida. Kelainan pada ventilasi alveolar dan berkurangnya pembuluh darah paru memperburuk kelainan VA/Q.

### **Hipersekresi mukus**

Hipersekresi mukus yang mengakibatkan batuk produktif kronik, adalah gambaran dari bronkitis kronik tidak selalu dikaitkan dengan keterbatasan aliran udara. Hal ini disebabkan karena metaplasia mukosa yang meningkatkan jumlah sel goblet dan membesarinya kelenjar submukosa sebagai respons terhadap iritasi kronik saluran napas oleh asap rokok atau agen berbahaya lainnya. Beberapa mediator dan protease merangsang hipersekresi mukus melalui aktivasi reseptor faktor EGFR. Namun tidak semua pasien dengan PPOK memiliki gejala hipersekresi mukus. Pasien PPOK dengan hipersekresi mukus, berhubungan dengan aktivitas dari level epidermal growth factor (EGF), reseptor yang berikatan dengan EGF akan mengirimkan sinyal untuk meningkatkan proliferasi saluran pernapasan dan peningkatan diferensiasi sel yang memproduksi mukus. Terdapat perbedaan level dari EGF yang signifikan antara pasien PPOK stabil derajat ringan hingga sangat berat dibandingkan perokok tanpa PPOK. Hal tersebut disebabkan karena perbaikan dari sel epitel akan mengalami gangguan pada pasien PPOK dengan kadar EGF paru yang lebih tinggi.

### **Hipertensi Pulmoner**

Hipertensi pulmoner didefinisikan sebagai gangguan hemodinamik yang ditandai dengan peningkatan abnormal tekanan arteri pulmoner. Hipertensi pulmoner memiliki karakteristik peningkatan tekanan arteri pulmoner dengan nilai mean pulmonary arterial pressure (mPAP)  $>20$  mmHg (Blaneo et al., 2020). Hipertensi pulmoner ringan sampai sedang mungkin terjadi pada PPOK akibat proses vasokonstriksi yang disebabkan hipoksia arteri kecil pada paru yang kemudian mengakibatkan perubahan struktural yang meliputi hiperplasia intima dan kemudian hipertrofi otot polos/hiperplasia. Respons inflamasi dalam pembuluh darah sama dengan yang terlihat di saluran napas dengan bukti terlihatnya disfungsi sel endotel. Hilangnya kapiler paru pada emfisema juga dapat menyebabkan peningkatan tekanan dalam



sirkulasi paru sehingga terjadi hipertensi pulmoner yang progresif sehingga mengakibatkan hipertrofi ventrikel kanan dan berlanjut menjadi gagal jantung kanan.

Pasien PPOK dengan riwayat merokok dapat menyebabkan kerusakan endotel akibat produksi mediator inflamasi penyebab remodeling pembuluh darah, proliferasi endotel dan vasokonstriksi paru (Kovacs et al., 2018). Ketidakseimbangan antara faktor pencegah dan faktor penyebab proliferasi endotel di pembuluh darah paru akibat merokok menyebabkan akumulasi proses yang kronik. Endotel vaskular secara normal dapat menghasilkan oksida nitrat (NO) dari endothelial Nitric Oxyde synthase (eNOS) dan prostasiklin yang memiliki efek vasodilator dan membantu mencegah proliferasi sel di pembuluh darah. Penurunan sintesis kedua vasodilator tersebut bersamaan dengan meningkatnya kadar Endothelium-derived endothelin-1 (ET-1) yang memiliki efek vasokonstriksi dapat menyebabkan perburukan kondisi hipertensi pulmoner pada pasien PPOK .

Pasien PPOK dengan komplikasi hipertensi pulmoner memiliki kecenderungan untuk mudah mengalami sesak pada saat melakukan aktivitas sedang. Kondisi ini terjadi akibat rusaknya struktur pembuluh paru, keterbatasan aliran udara, hipoksemia kronik, dan kapasitas difusi paru yang sangat rendah. Beberapa penelitian telah menemukan bahwa keberadaan hipertensi pulmoner pada PPOK meningkatkan angka mortalitas dibandingkan nilai volume ekspirasi paksa dalam 1 detik (VEP1) yang rendah .

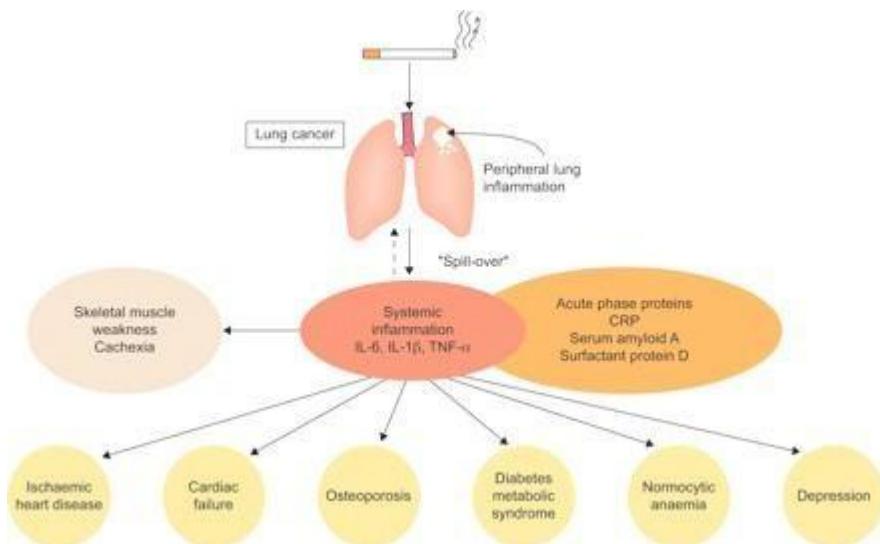
### **Gambaran Dampak Sistemik**

Beberapa studi melaporkan bahwa PPOK memberikan gambaran sistemik, khususnya pada PPOK yang berat. Hal ini berdampak besar terhadap kualitas hidup. Kakeksia umumnya terlihat pada pasien PPOK berat, disebabkan oleh hilangnya massa otot rangka dan kelemahan otot akibat dari apoptosis yang meningkat dan/atau tidak digunakannya otot-otot tersebut. Peningkatan proses osteoporosis, depresi dan anemia kronik juga terjadi pada PPOK.

Peningkatan konsentrasi mediator inflamasi, termasuk TNF- $\alpha$ , IL-6, radikal bebas oksigen dan turunannya, dapat menimbulkan efek sistemik.



Peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler, berkorelasi dengan peningkatan protein C-reaktif (CRP). **Gambar 5 memperlihatkan** hubungan PPOK dengan berbagai penyakit penyerta.



Gambar 5. Hubungan PPOK dengan berbagai penyakit penyerta.  
Dikutip dari (19)

Keterangan: Inflamasi paru perifer menyebabkan “meluapnya” sitokin seperti IL-6, IL-1 $\beta$  dan tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , yang masuk ke dalam sirkulasi sistemik serta meningkatkan protein seperti C-reactive protein (CRP). Inflamasi sistemik juga mengakibatkan atrofi otot polos dan kaheksia serta menginisiasi perburukan kondisi komorbid dan meningkatkan kejadian kanker paru.

### Eksaserbasi

Eksaserbasi PPOK didefinisikan sebagai kondisi akut yang ditandai dengan perburukan gejala respirasi dari variasi gejala normal harian dan membutuhkan perubahan terapi. Eksaserbasi sering terjadi pada pasien PPOK yang dicetuskan oleh infeksi bakteri atau virus, polusi lingkungan atau faktor lain yang belum diketahui. Infeksi bakteri dan virus memiliki karakteristik peningkatan respons inflamasi. Selama



eksaserbasi gejala sesak meningkat karena peningkatan hiperinflasi, air trapping dan penurunan aliran udara. Eksaserbasi juga menyebabkan penurunan VA/Q yang menyebabkan hipoksemia berat. Beberapa keadaan menyerupai eksaserbasi PPOK adalah pneumonia, tromboemboli dan gagal jantung akut .

### Faktor genetik

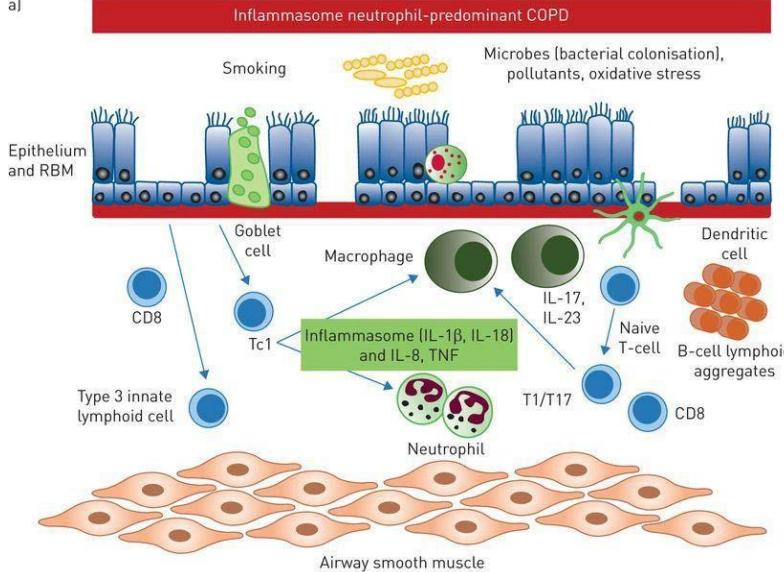
Penyakit paru obstruktif kronik merupakan penyakit yang berhubungan dengan genetik. Berdasarkan beberapa penelitian ditemukan banyak variasi pada individu yang rentan terhadap penurunan fungsi paru akibat merokok. Penelitian lain menjelaskan patofisiologi PPOK dari aspek genetik untuk mengidentifikasi gen yang menjadikan seseorang rentan menderita PPOK. Pengetahuan mengenai mekanisme faktor genetik yang mempengaruhi terjadinya PPOK, dapat membantu kita dalam mengintervensi PPOK pada tahap pencegahan, deteksi dini, dan terapi awal. beberapa gen yang polimorfismnya berhubungan dengan PPOK antara lain:

#### 1. Defisiensi $\alpha$ 1- antitrypsin

Alpha-1 antitrypsin atau  $\alpha$ 1- antitrypsin (A1AT,  $\alpha$ 1AT, A1A, atau AAT) adalah protein dari superfamili serpin. Protein ini merupakan hasil transkripsi dan translasi dari gen SERPINA1 pada populasi Eropa yang terletak pada 7q22 kromosom manusia. Protein ini berfungsi sebagai protease inhibitor yang menghambat berbagai protease misalnya tripsin, sehingga protein ini melindungi jaringan paru dari aktivitas enzim protease yang dilepaskan sel inflamasi terutama neutrofil elastase. Kadar normal dalam darah 0,9-2,3 g / L. Konsentrasi dapat meningkat pada peradangan akut. Penelitian menemukan bahwa pasien PPOK memiliki nilai  $\alpha$ 1-antitrypsin dengan kadar yang rendah (defisiensi  $\alpha$ 1-antitrypsin). Akibat defisiensi tersebut terjadi peningkatan aktivitas neutrofil elastase yang mendegradasi elastin. Hal ini mengakibatkan komplikasi pernapasan seperti PPOK pada orang dewasa.



a)



Gambar 6. Peran Neutrofil pada PPOK

## 2. Gen ADAM33 (ADAM Metallopeptidase Domain 33)

Gen ADAM33 adalah molekul yang kompleks, berasal dari kelompok metaloprotease yang diproduksi oleh sel mesenkim, sel otot polos, dan fibroblast. Protein ini sangat berperan dalam adhesi sel, fusi, pensinyalan, dan proteolisis. Protein ADAM33 juga menyebabkan angiogenesis, remodelling paru, stimulasi pelepasan sitokin serta memicu sel inflamasi untuk masuk ke saluran napas. (Chen, 2018) Terdapat faktor kerentanan genetik pada pasien dengan bronkitis kronik yang diakibatkan oleh rokok atau pajanan debu industri yang dapat ditingkatkan oleh polimorfisme ADAM33.

Penelitian menunjukkan terdapat hubungan antara polimorfisme ADAM33 dan PPOK di Indonesia. Penelitian tersebut membandingkan kasus pasien perokok yang menderita PPOK dengan perokok yang tidak menderita PPOK menggunakan respon gen ADAM33 dari tiga SNP (T2,T1 dan Q-1). Penelitian menunjukkan bahwa gen SNP T2 dan T1 secara signifikan berkaitan dengan PPOK. Penelitian lain yang dilakukan oleh Wang menunjukkan SNP T2 berkaitan erat dengan jumlah total sel pada pemeriksaan sputum pasien PPOK dan SNP T1 secara signifikan berhubungan dengan makrofag (Qiu et al, 2011).



Penelitian menunjukan terdapat hubungan bermakna antara kadar sitokin IL-6, IL8 dan IL-10 dengan kadar MMP-9 pada pasien PPOK yang dipengaruhi oleh gen ADAM33 . Penelitian lain yang dilakukan oleh Soemarwoto et al. tahun 2021 menunjukan hubungan antara polimorfisme disintegrin ADAM33 pada pasien PPOK dengan genotipe T2 GG, dan T1AG pada kelompok PPOK meningkat secara signifikan dibandingkan pada kelompok kontrol.

### 3. Hedgehog Interacting Protein (HHIP)

Protein ini dikode oleh gen yang terletak pada 4q31 dan berpartisipasi dalam serangkaian jalur pensinyalan yang mencakup organogenesis paru dan respons terhadap cedera paru dalam menanggapi gangguan yang disebabkan oleh merokok. Beberapa penelitian telah dilakukan dalam upaya untuk mengungkap peran gen HHIP terhadap kerentanan terhadap PPOK. Protein ini dikonservasi secara evolusioner, yang merupakan morfogen penting untuk berbagai proses perkembangan, termasuk pola anteroposterior tungkai dan regulasi asimetri kiri-kanan dalam perkembangan embrionik, beberapa reseptor permukaan sel bertanggung jawab untuk mentransduksi dan atau mengatur sinyal Hedgehog. Hubungan Polimorfisme gen HHIP dan PPOK banyak diteliti di Eropa dan Asia . Hal ini berbeda dengan Penelitian yang dilakukan di Indonesia pada suku Jawa menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara tiga jenis SNP yaitu rs13118928, rs1828591 dan rs10519717 terhadap kejadian PPOK.

### 4. Polimorfisme Gen Tumor Necrosis Factor $\alpha$

Otot polos bronkus, hipertrofi sel dan proses inflamasi menyebabkan keadaan penyempitan saluran napas perifer dan hilangnya elastik rekoil pada pasien PPOK. Keadaan tersebut dapat terkait dengan polimorfisme terkait gen TNF $\alpha$  dan lymphotoxin  $\alpha$ . Penelitian yang dilakukan oleh Amira tahun 2012 menunjukan polimorfisme gen -308G TNF $\alpha$ , alel -308A lebih sering ditemukan pada individu normal dan merupakan faktor protektif untuk mencegah perkembangan kelainan saluran pernapasan pada pasien PPOK.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Bernau K, Torr EE, Evans MD, Aoki JK, Ngam CR, Sandbo N. Tensin 1 is essential for myofibroblast differentiation and extracellular matrix formation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017.
2. Cha SI, Kang HG, Choi JE, et al. SERPINE2 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci.* 2009. doi:10.3346/jkms.2009.24.6.1119
3. Chen X, Fu Y, Xu H, et al. SOX5 predicts poor prognosis in lung adenocarcinoma and promotes tumor metastasis through epithelial-mesenchymal transition. *Oncotarget.* 2018.
4. Cohen M, Kicheva A, Ribeiro A, et al. Ptch1 and Gli regulate Shh signalling dynamics via multiple mechanisms. *Nat Commun.* 2015.
5. Churg A, Zhou S, Wright JL. Matrix metalloproteinases in COPD. *Eur Respir J.* 2012.
6. Di Stefano A, Sangiorgi C, Gnemmi I, et al. TGF- $\beta$  Signaling Pathways in Different Compartments of the Lower Airways of Patients With Stable COPD. *Chest.* 2018.
7. Enna SJ, Bylund DB. Alpha 1 antitrypsin. In: XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. ; 2011.
8. Fachri M, Hatta M, Massi MN, Santoso A, Wikanningtyas TA, Dwiyanti R, Junita AR, Primaguna MR, Sabir M. The strong correlation between ADAM33 expression and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and candidate for biomarker and treatment of COPD. *Sci Rep.* 2021
9. Hardin M, Cho MH, Sharma S, et al. Sex-based genetic association study identifies celsr1 as a possible chronic obstructive pulmonary disease risk locus among women. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017.
10. Hind M, Gilthorpe Å, Stinchcombe S, Maden M. Retinoid induction of Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J.* 2019
11. Li Y, Lu Y, Zhao Z, et al. Relationships of MMP-9 and timp-1 proteins with chronic obstructive pulmonary disease risk: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci.* 2016;21
12. Liu C, Ran R, Li X, Liu G, Xie X, Li J. Genetic Variants Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Risk: Cumulative Epidemiological Evidence from Meta-Analyses and Genome-Wide Association Studies. *Can Respir J.* 2022



13. Lao T, Jiang Z, Yun J, et al. Hhip haploinsufficiency sensitizes mice to age-related emphysema. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016.
14. Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2013.
15. Jouneau S, Khorasani N, De Souza P, et al. EMMPRIN (CD147) regulation of MMP-9 in bronchial epithelial cells in COPD. *Respirology*. 2011.
16. Reijmerink NE, Kerkhof M, Koppelman GH, et al. Smoke exposure interacts with ADAM33 polymorphisms in the development of lung function and hyperresponsiveness. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2009.
17. Soemarwoto RAS, Jamsari, Yanwirasti, Putra AC, Mustofa S.. Decreased plasma epidermal growth factor (EGF) levels in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumologia*. 2019;68(1): 21-26.
18. Soemarwoto RAS, Jamsari, Yanwirasti, Putra AC, Mustofa S, Setiawan WA, Candra IA. Significant Association of Adam 33 Polymorphism with COPD in Javanese Population of Indonesia. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2021.15 (4).
19. Tarigan AP, Syafiuddin T, Yunus F, Suradi. Association of Tumor Necrosis Factor Alpha and Lymphotoxin Alpha Gene Polymorphisms with the Presence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Acta Med Indones*. 2015
20. Tsao PN, Wei SC, Wu MF, et al. Notch signaling prevents mucous metaplasia in mouse conducting airways during postnatal development. *Development*. 2011.



## **BAB V**

# **DIAGNOSIS , PENILAIAN & DIAGNOSIS BANDING**

### **Diagnosis**

Gejala dan tanda PPOK sangat bervariasi, mulai dari ringan hingga berat. Pada pemeriksaan fisis pun mulai dari tidak ada kelainan sampai ditemukan kelainan yang jelas dan tanda inflasi paru. Diagnosis PPOK dipertimbangkan bila timbul tanda dan gejala yang secara rinci dapat dilihat pada tabel 6. Jika salah satu indikator pada tabel tersebut ditemukan pada pasien di atas usia 40 tahun maka pertimbangkan diagnosis PPOK dan lakukan uji spirometri untuk memastikan diagnosis PPOK. Penilaian PPOK perlu mempertimbangkan beberapa aspek di bawah ini:

- Berat gejala
- Derajat berat spirometri
- Risiko eksaserbasi
- Faktor komorbid.

**Tabel 6. Indikator kunci untuk mendiagnosis PPOK**

<b>Gejala</b>	<b>Keterangan</b>
Sesak	Progresif (sesak bertambah berat seiring berjalananya waktu) Bertambah berat dengan aktivitas Persisten
Batuk kronik	Hilang timbul dan mungkin tidak berdahak. Mengi berulang
Batuk kronik berdahak	Setiap batuk kronik berdahak dapat mengindikasikan PPOK.
<hr/> <b>Infeksi Saluran Napas Bawah Berulang</b> <hr/>	
Riwayat terpajan faktor risiko	Faktor <i>host</i> (genetik, gangguan perkembangan/kongenital) Asap rokok Asap dapur dan bahan bakar penghangat ruangan. Debu dan bahan kimia di tempat kerja
Riwayat keluarga menderita PPOK dan / atau faktor perkembangan saat kanak-kanak	Berat badan lahir rendah, infeksi saluran napas saat kanak-kanak.



## **Penilaian Gejala PPOK**

Pengukuran gejala sesak napas secara sederhana dapat dilakukan dengan menggunakan kuesioner mMRC (modified British Medical Research Council). Untuk menilai gejala PPOK yang lebih komprehensif dan dihubungkan dengan status kesehatan dan kualitas hidup digunakan CRQ (Chronic Respiratory Disease Questionnaire) dan SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), tetapi kedua kuesioner ini terlalu kompleks untuk dilakukan dalam praktik klinis. Kuesioner lain yang lebih sederhana adalah CAT (COPD Assessment Test), memiliki 8 butir pertanyaan yang menggambarkan status kesehatan pasien, mempunyai rentang skor 0-40. Skor sampai nilai 10 menunjukkan pasien PPOK dalam keadaan stabil dan terapi yang dipakai saat penilaian tersebut dapat dilanjutkan. Pertanyaan CAT dan mMRC dapat dilihat di lampiran 1 dan 2.

## **Penilaian Risiko Eksaserbasi**

Prediktor terhadap risiko eksaserbasi berulang yang terbaik adalah dengan mengetahui riwayat eksaserbasi yang ditangani sebelumnya. Disamping itu, perburukan keterbatasan aliran udara yang terjadi berhubungan dengan meningkatnya eksaserbasi, rawat inap dan risiko kematian. Rawat inap pada kejadian eksaserbasi PPOK berhubungan dengan prognosis yang buruk dan risiko mortalitas yang meningkat. Setiap eksaserbasi menyebabkan penurunan faal baru yang lebih banyak. Setelah eksaserbasi teratas, kondisi pasien tidak kembali ke keadaan sebelum eksaserbasi. Makin sering eksaserbasi, maka penyakit semakin memburuk.

## **Penilaian Komorbiditas**

Pada PPOK terdapat manifestasi ekstra paru yang bermakna meliputi penurunan berat badan, abnormalitas status nutrisi dan disfungsi otot rangka, yang diakibatkan oleh berbagai faktor dan dapat berkontribusi terhadap gangguan toleransi latihan dan kesehatan pasien PPOK yang buruk. Beberapa komorbid yang sering didapatkan pada pasien PPOK adalah penyakit kardiovaskular, disfungsi otot rangka, sindrom metabolik, osteoporosis, depresi, ansietas, gastroesophageal reflux disease (GERD) dan obstructive sleep apnea (OSA) dan kanker paru. Penyakit PPOK dapat meningkatkan risiko kanker paru, meski masih belum jelas apakah hubungan ini terjadi akibat faktor risiko yang sama (merokok), keterlibatan



genetik atau faktor karsinogen. Berbagai komorbiditas ini dapat memengaruhi mortalitas dan rawat inap sehingga pada pasien PPOK komorbiditas harus dicari dan ditatalaksana.

Untuk menegakkan diagnosis PPOK secara rinci diuraikan sebagai berikut :

#### 1. Anamnesis

- Riwayat merokok atau bekas perokok dengan atau tanpa gejala pernapasan
- Riwayat terpajan zat iritan yang bermakna di tempat kerja
- Riwayat penyakit dahulu seperti asma, alergi, sinusitis, atau polip hidung, infeksi saluran napas saat kanak-kanak, HIV, tuberkulosis, penyakit respirasi dan non-respirasi lainnya yang kronik
- Riwayat PPOK atau penyakit pernapasan kronik lainnya pada keluarga
- Pola perkembangan gejala : PPOK umumnya muncul pada usia dewasa, gejala makin lama makin sering dan makin berat
- Terdapat faktor predisposisi pada masa bayi/anak, misalnya berat badan lahir rendah (BBLR), infeksi saluran napas berulang, lingkungan asap rokok dan polusi udara
- Batuk berulang dengan atau tanpa dahak
- Sesak dengan atau tanpa bunyi mengi
- Mengi saat inspirasi dan atau ekspirasi
- Riwayat perawatan gangguan pernapasan sebelumnya
- Penyakit komorbid seperti penyakit jantung, osteoporosis, muskuloskeletal, depresi, ansietas dan keganasan
- Dampak terhadap gangguan hidup sehari-hari : keterbatasan aktivitas, fatigue, cuti kerja akibat eksaserbasi PPOK, kondisi depresi dan ansietas serta gangguan aktivitas seksual
- Dukungan sosial dan keluarga kepada pasien
- Niat dan upaya untuk menurunkan faktor risiko, khususnya upaya berhenti merokok (smoking cessation)

Pada mereka yang merokok dapat digunakan kuesioner yang diterbitkan oleh PDPI untuk menapis PPOK (lihat lampiran 5).



## 2. Pemeriksaan Fisis

PPOK dini umumnya tidak ada kelainan

- Inspeksi
  - Pursed-lips breathing (mulut setengah terkatup/mencucu) adalah sikap seseorang yang bernapas dengan mulut mencucu dan ekspirasi yang memanjang. Sikap ini terjadi sebagai mekanisme tubuh untuk mengeluarkan retensi CO<sub>2</sub> yang terjadi pada gagal napas kronik.
  - Dada tong (barrel chest), diameter antero-posterior dan transversal sama besar
  - Penggunaan otot bantu napas
  - Hipertrofi otot bantu napas
  - Pelebaran sela iga
  - Bila telah terjadi gagal jantung kanan terlihat denyut vena jugularis di leher dan edema tungkai.
- Palpasi

Pada fenotip emfisema sela iga melebar dan fremitus melemah.
- Perkusia

Dapat ditemukan hipersonor dan batas jantung mengecil, letak diafragma rendah, serta hati terdorong ke bawah pada emfisema.
- Auskultasi
  - Suara napas vesikuler normal atau melemah
  - Terdapat ronki dan atau mengi pada waktu bernapas biasa atau pada ekspirasi paksa
  - Ekspirasi memanjang
  - Bunyi jantung terdengar jauh

## Pemeriksaan rutin

### 1. Faal Paru

- Spirometri (VEP1, VEP1 prediksi, KVP, VEP1/KVP)
  - Obstruksi ditentukan oleh nilai VEP1/KVP(%). Di Indonesia, berdasarkan penelitian Pneumobile Indonesia, obstruksi adalah apabila VEP1/KVP < 75%. Untuk diagnosis PPOK, kita memakai kriteria GOLD yakni nilai VEP1/KVP setelah pemberian bronkodilator < 70%.
  - VEP1 % (VEP1/VEP1 Prediksi) merupakan parameter yang paling umum dipakai untuk menilai beratnya PPOK dan memantau perjalanan penyakit.



- Apabila spirometri tidak tersedia atau tidak mungkin dilakukan, APE (arus puncak ekspirasi) walaupun kurang tepat, dapat dipakai sebagai alternatif untuk menunjang diagnosis dengan memantau variabilitas harian pagi dan sore yang tidak lebih dari 20%.
- Uji bronkodilator
  - Uji bronkodilator dilakukan pada PPOK stabil, dengan menggunakan spirometri, dan bila tidak ada spirometer dapat digunakan peak flow meter.
  - Setelah pemberian bronkodilator inhalasi sebanyak 4-8 hisapan (dosis 400-800 µg salbutamol), 15-20 menit kemudian dilihat perubahan nilai VEP1 atau APE. Pada PPOK nilai VEP1 setelah pemberian bronkodilator dibandingkan dengan nilai awal meningkat kurang dari 12% dan 200 ml. Bila menggunakan arus puncak ekspirasi maka peningkatannya < 20%.
  - Menggunakan 400 µg zat beta2 agonis kerja singkat atau 160 µg antikolinergik kerja singkat atau kombinasi keduanya. Periksa nilai VEP1 setelah 10-15 menit inhalasi zat beta-2 agonis kerja singkat atau setelah 30-45 menit inhalasi antikolinergik kerja singkat atau kombinasi keduanya.



## Tabel 7. Pemeriksaan spirometri

---

### Persiapan

- Spirometer perlu dikalibrasi secara teratur.
- Spirometer harus menghasilkan *hard copy* / rekaman secara otomatis untuk mendeteksi kesalahan teknis atau untuk mengidentifikasi apakah uji sudah memenuhi syarat.
- Petugas yang melakukan uji spirometri perlu pelatihan untuk mendapatkan hasil yang akurat.
- Usaha pasien yang maksimal diperlukan dalam melaksanakan uji ini guna menghindari kesalahan diagnosis maupun tatalaksana.

### Kinerja

- Spirometri harus dilakukan menggunakan teknik yang memenuhi standar
- Grafik volume/waktu harus mulus dan bebas irregularitas. Jeda antara inspirasi dan ekspirasi < 1 detik.
- Inspirasi minimal 6 detik
- Waktu rekaman harus dilakukan dengan cukup untuk mencatat suatu kurva volume/waktu yang dicapai, mungkin memerlukan waktu lebih dari 15 detik pada penyakit berat.
- Baik KVP maupun VEP<sub>1</sub> harus merupakan nilai terbesar yang diperoleh dari salah satu dari 3 kurva dengan teknik yang benar. Nilai KVP dan nilai VEP<sub>1</sub> dalam tiga kurva dapat bervariasi dengan perbedaan tidak lebih dari 5% atau 150 ml.
- Rasio VEP<sub>1</sub>/KVP harus diambil dari kurva yang secara teknis dapat diterima dan menunjukkan nilai KVP maupun VEP<sub>1</sub> yang terbesar.

### Evaluasi

- Pengukuran spirometri dievaluasi dengan membandingkan hasil pengukuran terhadap nilai acuan (nilai Pneumobile Indonesia) yang tepat berdasarkan usia, tinggi badan, jenis kelamin dan ras.



## Tabel 8. Uji bronkodilator pada PPOK

### Persiapan

- Uji harus dilakukan ketika pasien secara klinis stabil dan bebas dari infeksi pernapasan.
- Pasien harus bebas dari bronkodilator sebelum pemeriksaan dilaksanakan, 6 jam untuk beta 2 agonis kerja singkat, 12 jam untuk beta2 agonis kerja lama dan 24 jam untuk teofilin lepas lambat.

### Pemeriksaan Spirometri

- $VEP_1$  harus diukur sebelum diberikan bronkodilator.
- Bronkodilator harus diberikan dengan *inhaler* dosis terukur melalui perangkat *spacer* atau nebuliser untuk meyakinkan obat telah dihirup.
- Berikan inhalasi beta2 agonis kerja singkat (misal salbutamol 400-800  $\mu\text{g}$ ).
- Ukur kembali  $VEP_1$  10-15 menit setelah diberikan inhalasi bronkodilator.

### Kesimpulan:

Obstruksi saluran napas dinyatakan reversibel bila setelah pemberian bronkodilator nilai  $VEP_1$  meningkat lebih dari 12% dan 200 ml dari nilai  $VEP_1$  awal.

Dikutip dari Colak, 2019

Spirometri berguna untuk diagnosis, follow-up terapi dan penilaian keparahan derajat obstruksi saluran napas (untuk prognosis).

2. Laboratorium darah  
Hemoglobin, hematokrit, trombosit, leukosit, hitung jenis dan analisis gas darah
3. Radiologi  
Foto toraks PA dan lateral berguna untuk menyingkirkan penyakit paru lain.  
Pada emfisema terlihat gambaran :
  - Hiperinflasi
  - Hiperlusen
  - Ruang retrosternal melebar



- Sela iga melebar
- Diafragma mendatar
- Jantung menggantung (jantung pendulum / tear drop / eye drop appearance).

Pada bronkitis kronik :

- Normal
- Corakan bronkovaskuler bertambah pada 21% kasus

### **Pemeriksaan penunjang lanjutan**

#### **1. Faal paru lengkap**

Pada pasien PPOK terjadi air trapping (peningkatan volume residu) sejak tahap awal penyakit dan terjadi hiperinflasi (peningkatan kapasitas paru total) akibat perburukan derajat keterbatasan aliran udara. Perubahan tersebut dapat diukur dengan pemeriksaan bodyplethysmograf dan pengukuran volume paru dengan dilusi helium.

Yang diperiksa adalah :

- Volume Residu (VR), Kapasitas Residu Fungsional (KRF), Kapasitas Paru Total (KPT), VR/KRF, VR/KPT meningkat
- DLCO menurun pada emfisema.
- Tahanan saluran napas / Airway resistance (Raw) meningkat pada bronkitis kronik.
- Specific airway conductance (Sgaw) meningkat.
- Variabilitas harian APE kurang dari 20%

#### **2. Uji latih kardiopulmoner**

- Sepeda statis (ergocycle)
- Jentera (treadmill)
- Uji jalan 6 menit, lebih rendah dari normal

#### **3. Uji provokasi bronkus**

Untuk menilai derajat hipereaktivitas bronkus, pada sebagian kecil PPOK terdapat hipereaktivitas bronkus derajat ringan.

#### **4. Laboratorium darah**

Yang diperiksa adalah

- Analisis gas darah



Terutama untuk menilai :

- Gagal napas kronik stabil.
- Gagal napas akut pada gagal napas kronik.

- Hitung eosinofil total untuk menentukan fenotip PPOK

5. Radiologi

- CT-Scan resolusi tinggi / High Resolution CT-scan (HRCT). Mendeteksi emfisema dini dan menilai jenis serta derajat emfisema atau bula yang tidak terdeteksi oleh foto toraks. Bronkiektasis, yang terkait dengan peningkatan frekuensi eksaserbasi dan mortalitas, juga dapat terdeteksi dengan CT-scan toraks. Pemeriksaan CT-scan juga dapat mendeteksi komorbiditas PPOK seperti pembesaran arteri pulmoner, densitas tulang, dan massa otot. Pertimbangkan CT-scan toraks pada pasien dengan eksaserbasi yang persisten, gejala yang tidak sebanding dengan keparahan penyakit pada uji fungsi paru,  $VEP1 < 45\%$  prediksi dengan hiperinflasi signifikan dan pasien yang berisiko kanker paru.
- Scan ventilasi perfusi  
Mengetahui fungsi inspirasi paru.

6. Elektrokardiografi (EKG)

Mengetahui komplikasi pada jantung yang ditandai oleh P pulmonal dan hipertrofi ventrikel kanan.

7. Ekokardiografi

Menilai fungsi jantung khususnya jantung kanan untuk menentukan komplikasi PPOK yakni hipertensi pulmoner dan atau cor pulmonale.

8. Bakteriologi

Pemeriksaan bakteriologi sputum, pewarnaan Gram dan kultur resistensi diperlukan untuk mengetahui pola kuman dan untuk memilih antibiotik yang tepat. Infeksi saluran napas berulang merupakan penyebab utama eksaserbasi akut pada pasien PPOK di Indonesia.

9. Kadar  $\alpha$ -1 antitripsin

Kadar  $\alpha$ -1 antitripsin rendah pada emfisema herediter (emfisema pada usia muda). Defisiensi  $\alpha$ -1 antitripsin jarang ditemukan di Indonesia.



Biasanya ditemukan pada pasien muda (< 45 tahun) dengan emfisema basal panlobular yang pada usia tua berubah penyebarannya menjadi apikal sentrilobular.

Berdasarkan penyebabnya, GOLD 2023 mengajukan klasifikasi PPOK sebagai berikut:

**Tabel 9. Klasifikasi PPOK berdasarkan etiologi (Etiotipe)**

Klasifikasi	Deskripsi
Genetik (COPD-G)	Defisiensi <i>alpha-1 antitrypsin</i> (AATD) Varian genetik lainnya
Perkembangan paru abnormal (COPD-D)	Gangguan saat kehamilan atau perinatal seperti prematuritas dan berat badan lahir rendah
Lingkungan	
Merokok (COPD-C)	- Pajanan asap rokok, <i>in utero</i> atau perokok pasif - Menghisap Vape atau rokok elektrik
Polusi dan biomass (COPD-P)	- Ganja - Pajanan polusi rumah tangga, polusi udara luar ruang, kebakaran hutan, tempat kerja
Infeksi (COPD-I)	Infeksi masa kanak-kanak, TB, HIV
Asma (COPD-A)	Terutama asma saat kanak-kanak
Tidak diketahui penyebabnya (COPD-U)	

Berkaitan dengan terapi, pasien PPOK dikelompokkan berdasarkan nilai faal paru, faktor risiko dan gejala.

1. Berdasarkan nilai faal paru.

Pada pasien dengan nilai rasio VEP1/KVP < 0,7, penilaian keparahan keterbatasan aliran udara pada pasien PPOK (berbeda dengan keparahan penyakit) dilakukan berdasarkan nilai VEP1 % prediksi paskabronkodilator. Klasifikasi ini terdiri dari GOLD 1,2,3,4.



Tabel 10. Klasifikasi derajat keparahan keterbatasan aliran udara ekspirasi pada PPOK (berdasarkan nilai VEP1 paska bronkodilator)

**Pada pasien PPOK ( $VEP1/KVP < 0,7$ ):**

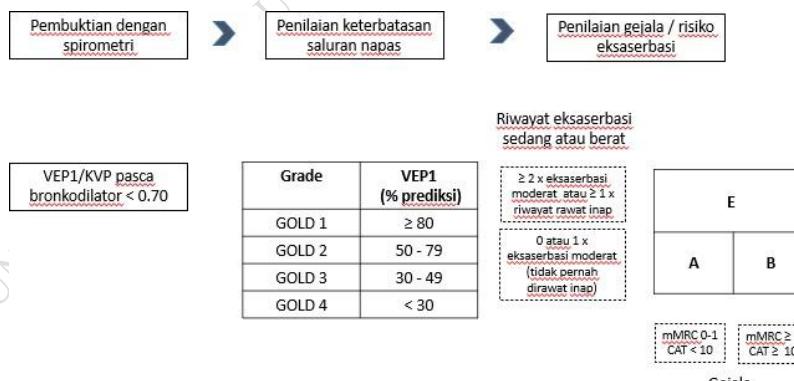
GOLD 1:	Ringan	$VEP1 \geq 80\%$ nilai prediksi
GOLD 2:	Sedang	$50\% \leq FEV1 < 80\%$ nilai prediksi
GOLD 3:	Berat	$30\% \leq FEV1 < 50\%$ nilai prediksi
GOLD 4:	Sangat Berat	$VEP1 < 30\%$ nilai prediksi

Klasifikasi ini berguna untuk menentukan prognosis PPOK. Makin rendah nilai faal paru, maka prognosisnya semakin buruk.

2. Berdasarkan faktor risiko dan gejala (ABE)

Risiko rendah adalah bila dalam satu tahun terakhir tidak ada eksaserbasi atau terdapat satu kali eksaserbasi tapi tidak memerlukan rawat inap. Risiko tinggi adalah bila terdapat lebih dari satu kali eksaserbasi atau 1 kali eksaserbasi berat yang memerlukan perawatan inap. Gejala ditentukan berdasarkan skor mMRC (modified Medical Research Council) atau CAT (COPD Assessment Test) (Gambar 5).1(2) Gejala sedikit apabila nilai CAT < 10 atau mMRC 0-1. Gejala banyak apabila nilai mMRC 2 atau lebih atau CAT  $\geq 10$ . **Kuesioner CAT dan mMRC dapat dilihat pada Lampiran 1 dan 2.**

Pengobatan pasien PPOK didasarkan pada pengelompokan ini.



Dikutip dari (1)

Gambar 7. Perangkat Penilaian Grup ABE PPOK

\*Eksaserbasi sedang adalah eksaserbasi yang diobati dengan SABA, antibiotik dan atau kortikosteroid oral.

\*Eksaserbasi berat adalah eksaserbasi yang mengharuskan dirawat inap, atau dirawat di IGD, atau ada gagal napas.



## Diagnosis Banding

Beberapa penyakit paru atau di luar paru bisa memberikan gambaran menyerupai PPOK. **Pada tabel 11 dapat dilihat karakteristik PPOK dan diagnosis bandingnya.**

**Tabel 11. Diagnosis banding PPOK**

Diagnosis	Gejala
PPOK	Onset pada usia pertengahan. Gejala progresif lambat. Riwayat merokok yang lama. Sesak saat aktivitas. <u>Sebagian besar hambatan aliran udara bersifat ireversibel.</u>
Asma	Terdapat pada semua umur, lebih sering pada usia anak Gejala bervariasi dari hari ke hari. Gejala pada malam / menjelang pagi. Dapat disertai dengan alergi, rinitis atau eksim. Mempunyai riwayat keluarga dengan asma. <u>Sebagian besar keterbatasan aliran udara bersifat reversibel.</u>
Gagal Jantung kongestif	Auskultasi, terdengar ronki halus di bagian basal. Foto toraks tampak jantung membesar, edema paru. <u>Uji fungsi paru menunjukkan restriksi bukan obstruksi</u>
Bronkiektasis	Sputum produktif dan purulen. Umumnya terkait dengan infeksi bakteri. Auskultasi terdengar ronki kasar. Foto toraks/CT-scan toraks menunjukkan pelebaran dan penebalan bronkus.
Tuberkulosis	Onset segala usia Foto toraks menunjukkan infiltrat di paru. Konfirmasi mikrobiologi (sputum BTA). Prevalensi tuberkulosis tinggi di daerah endemis.
Bronkiolitis obliterans	Onset pada usia muda, bukan perokok. Mungkin memiliki riwayat rheumatoid arthritis atau pajanan asap. CT-scan toraks pada ekspirasi menunjukkan daerah hipodens.
Panbronkiolitis diffus	Lebih banyak pada laki-laki bukan perokok. Hampir semua menderita sinusitis kronik. Foto toraks dan HRCT toraks menunjukkan nodul opak menyebar kecil di sentrilobular dan gambaran hiperinflasi.
Gejala gejala di atas ini sesuai karakteristik penyakit masing-masing, tetapi tidak terjadi pada setiap kasus. Misalnya, seseorang yang tidak pernah merokok dapat menderita PPOK (terutama di negara berkembang di mana faktor risiko lain mungkin lebih penting daripada merokok); asma dapat berkembang di usia dewasa dan bahkan pasien lanjut usia.	

Dikutip dari (21)



Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit yang sangat mirip dengan asma baik dalam gejala, pemeriksaan fisis dan uji faal paru. Kedua penyakit ini mempunyai perangai yang berbeda dalam hal perjalanan penyakit, respons terhadap pengobatan dan prognosis. Oleh sebab itu perlu menentukan dengan tepat apakah seseorang itu menderita PPOK atau asma. Pada tabel 12 dapat dilihat faktor-faktor yang membedakan antara PPOK dan asma.

**Tabel 12. Perbedaan PPOK dan Asma**

Perbedaan	PPOK	Asma
Onset	Biasanya > 40 tahun	Semua umur, biasanya
Riwayat merokok bks/thn	Biasanya > 20	Biasanya tidak merokok Biasanya ada
Riwayat keluarga	Biasanya tidak ada, kecuali kekurangan $\alpha$ 1-antitrypsin	
Reversibel saluran napas	Tidak reversibel penuh, hanya reversibel sebagian dengan bronkodilator Berhenti merokok dapat mengurangi penurunan fungsi paru	Sangat reversibel Biasanya fungsi paru hampir normal
Pola gejala	Biasanya kronik Progresif lambat Tidak spesifik	Bervariasi dari hari ke hari Malam/menjelang pagi
Batuk (paling menonjol)		Dini hari Malam/ setelah latihan
Sputum purulen	Khas	Jarang
Peningkatan IgE	Jarang	Sering
Eosinofil	Jarang	

Asma dan PPOK adalah penyakit obstruksi saluran napas yang sering ditemukan di Indonesia, karena itu diagnosis yang tepat harus ditegakkan karena terapi dan prognosisnya berbeda.



## Perbedaan Inflamasi PPOK dan Asma

**Tabel 13. Perbedaan sel inflamasi asma dan PPOK**

	PPOK	Asma	Asma berat
<b>Sel</b>	Neutrophils ++ Macrophages +++ CD8+ T cells (Tc1)	Eosinophils ++ Macrophages + CD4+ T cells (Th2)	Neutrophils + Macrophages CD4+ T cells (Th2), CD8+ T cells (Tc1)
Mediator kunci	IL-8 TNF-, IL-1-, IL-6 NO +	Eotaxin IL-4, IL-5, IL-13 NO +++	IL-8 IL-5, IL-13 NO ++
<b>Stres oksidatif</b>	+++	+	+++
Lokasi	Saluran napas perifer Parenkim paru Pembuluh darah paru	Saluran napas proksimal	Saluran napas proksimal Saluran napas perifer
Dampak anatomic	Metaplasia skuamosa Metaplasia mukosa Fibrosis saluran napas kecil Destruksi parenkim Remodeling pembuluh darah paru	Epitel yang rapuh Metaplasia mukosa Penebalan membrana basalis Bronkokonstriksi	
<b>Respons terapi</b>	Kurang respons terhadap bronkodilator Kurang respons terhadap steroid	Respons baik terhadap bronkodilator Respons baik terhadap steroid	Kurang respons terhadap bronkodilator Kurang respons terhadap steroid

Dikutip dari (14)

Pada asma sel inflamasi yang banyak berperan adalah sel mast, eosinofil dan CD4, sedangkan pada PPOK sel inflamasi yang utama adalah makrofag alveolar, neutrofil dan CD8. Secara rinci perbedaan inflamasi antara kedua penyakit tersebut dapat dilihat pada tabel 13.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Buist AS, McBurnie MA, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. The Lancet. 2007;370(9589):741-50.



2. Kessler R, Partridge MR, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J.* 2011;37(2):264-72.
3. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(1):29-35.
4. Miravittles M, Worth H, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res.* 2014;15(1):122.
5. Phillips DB, Elbehairy AF, et al. Impaired Ventilatory Efficiency, Dyspnea, and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from the CanCOLD Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(12):1391-402.
6. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, et al. Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020;180(10):1306-14.
7. Cho SH, Lin HC, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(2):131-40.
8. Medical Research Council Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet.* 1965;1(7389):775-9.
9. Allinson JP, Hardy R, et al. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(6):662-72.
10. Du Q, Jin J, et al. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150532.
11. Ni Y, Shi G, et al. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1465-75.



12. Soler N, Esperatti M, et al. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1344-53.
13. Goërtz YMJ, Looijmans M, et al. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational FAntasTIGUE study. *BMJ Open*. 2018;8(4):e021745.
14. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(1):1-5.
15. Schols AM, Soeters PB, et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(5):1151-6.
16. Attaway AH, Welch N, et al. Muscle loss contributes to higher morbidity and mortality in COPD: An analysis of national trends. *Respirology*. 2021;26(1):62-71.
17. Rutten EP, Calverley PM, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? *Ann Nutr Metab*. 2013;63(3):239-47.
18. Schols AM, Broekhuizen R, et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):53-9.
19. Hanania NA, Müllerova H, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(5):604-11.
20. Blakemore A, Dickens C, et al. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1343-53.
21. Agustí A, Rapsomaniki E, et al. Treatable traits in the NOVELTY study. *Respirology*. 2022;27(11):929-40.
22. Holleman DR, Jr., Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *Jama*. 1995;273(4):313-9.
23. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest*. 1993;104(1):254-8.
24. Miller MR, Hankinson J, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
25. Pellegrino R, Viegi G, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.

26. Çolak Y, Nordestgaard BG, et al. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. Eur Respir J. 2019;54(3).
27. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. Bmj. 2003;327(7416):653-4.
28. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. London: NICE; 2018 [updated October 2022]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>.
29. Güder G, Brenner S, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". Respir Res. 2012;13(1):13.
30. van Dijk W, Tan W, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. Ann Fam Med. 2015;13(1):41-8.
31. Aaron SD, Tan WC, et al. Diagnostic Instability and Reversals of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis in Individuals with Mild to Moderate Airflow Obstruction. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(3):306-14.
32. Schermer TR, Roberts B, et al. Should the diagnosis of COPD be based on a single spirometry test? NPJ Prim Care Respir Med. 2016;26:16059.
33. Albert P, Agusti A, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2012;67(8):701-8.
34. Hansen JE, Porszasz J. Counterpoint: Is an increase in FEV<sub>1</sub> and/or FVC  $\geq 12\%$  of control and  $\geq 200$  mL the best way to assess positive bronchodilator response? No. Chest. 2014;146(3):538-41.
35. Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2007;147(9):633-8.
36. Mangione CM, Barry MJ, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. Jama. 2022;327(18):1806-11.



37. Hill K, Goldstein RS, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *Cmaj.* 2010;182(7):673-8.
38. López Varela MV, Montes de Oca M, et al. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology.* 2016;21(7):1227-34.
39. Dirven JA, Tange HJ, et al. Early detection of COPD in general practice: patient or practice managed? A randomised controlled trial of two strategies in different socioeconomic environments. *Prim Care Respir J.* 2013;22(3):331-7.
40. Le Rouzic O, Roche N, et al. Defining the "Frequent Exacerbator" Phenotype in COPD: A Hypothesis-Free Approach. *Chest.* 2018;153(5):1106-15.
41. Jordan RE, Adab P, et al. Targeted case finding for chronic obstructive pulmonary disease versus routine practice in primary care (TargetCOPD): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):720-30.
42. Guyatt GH, Berman LB, et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax.* 1987;42(10):773-8.
43. Jones PW, Quirk FH, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(6):1321-7.
44. Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax.* 2007;62(3):198-9.
45. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet.* 2007;370(9589):786-96.
46. Seemungal TA, Donaldson GC, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 1):1418-22.
47. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl.* 2003;41:46s-53s.
48. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(11):925-31.
49. Hurst JR, Vestbo J, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1128-38.

50. Agusti A, Calverley PMA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research*. 2010;11(1):122.
51. Mannino DM, Thorn D, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(4):962-9.
52. Chen W, Thomas J, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631-9.
53. Soriano JB, Visick GT, et al. Patterns of Comorbidities in Newly Diagnosed COPD and Asthma in Primary Care. *Chest*. 2005;128(4):2099-107.
54. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management London: NICE; 2016 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>].
55. Vanfleteren LE, Spruit MA, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):728-35.
56. Brenner DR, Boffetta P, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*. 2012;176(7):573-85.
57. Fry JS, Hamling JS, et al. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating FEV1 decline to lung cancer risk. *BMC Cancer*. 2012;12:498.
58. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008;31(3):492-501.
59. Maltais F, Decramer M, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15-62.
60. Blakemore WS, Forster RE, et al. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest*. 1957;36(1 Part 1):1-17.
61. Gochicoa-Rangel L, Pérez-Padilla R, et al. Long-Term Stability of a Portable Carbon Monoxide Single-Breath Diffusing Capacity Instrument. *Respir Care*. 2017;62(2):231-5.



62. Boutou AK, Shrikrishna D, et al. Lung function indices for predicting mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2013;42(3):616-25.
63. de-Torres JP, O'Donnell DE, et al. Clinical and Prognostic Impact of Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide Values in Patients With Global Initiative for Obstructive Lung Disease I COPD. *Chest*. 2021;160(3):872-8.
64. Haruna A, Muro S, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest*. 2010;138(3):635-40.
65. Lacasse Y, Thériault S, et al. Oximetry neither to prescribe long-term oxygen therapy nor to screen for severe hypoxaemia. *ERJ Open Res*. 2021;7(4).
66. Scioscia G, Blanco I, et al. Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. *Thorax*. 2017;72(2):117-21.
67. Durheim MT, Smith PJ, et al. Six-minute-walk distance and accelerometry predict outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 Group. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(3):349-56.
68. Oga T, Nishimura K, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):544-9.
69. Pinto-Plata VM, Cote C, et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(1):28-33.
70. Polkey MI, Spruit MA, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187 4:382-6.
71. Celli B, Tetzlaff K, et al. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(12):1483-93.
72. Ezponda A, Casanova C, et al. Chest CT-assessed comorbidities and all-cause mortality risk in COPD patients in the BODE cohort. *Respirology*. 2022;27(4):286-93.
73. Miravitles M, Dirksen A, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency. European Respiratory Journal$ . 2017;50(5):1700610.

74. WHO meeting participants. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ. 1997;75(5):397-415.
75. Stockley RA, Halpin DMG, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarkers and Their Interpretation. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(10):1195-204.
76. Agusti A, Fabbri LM, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? Eur Respir J. 2018;52(6).

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN



## **BAB VI**

### **PENATALAKSANAAN PPOK STABIL**

Kriteria PPOK Stabil:

1. Tidak sedang dalam kondisi gagal napas akut pada gagal napas kronis
2. Dapat dalam kondisi gagal napas kronis stabil, yaitu hasil analisis gas darah menunjukkan pH normal, PCO<sub>2</sub> >60 mmHg dan PO<sub>2</sub> <60 mmHg
3. Dahak tidak berwarna atau jernih
4. Aktivitas fisik terbatas tidak disertai sesak sesuai derajat berat PPOK (sesuai hasil spirometri)
5. Penggunaan bronkodilator sesuai rencana pengobatan
6. Tidak ada penggunaan bronkodilator tambahan

Tujuan penatalaksanaan PPOK Stabil:

1. Mengurangi gejala
  - a. Menurunkan gejala
  - b. Memperbaiki toleransi latihan / aktivitas
  - c. Memperbaiki kualitas hidup
2. Mengurangi risiko
  - a. Mencegah progresivitas
  - b. Mencegah dan mengatasi eksaserbasi
  - c. Menurunkan kematian

Penatalaksanaan PPOK Stabil secara umum meliputi:

1. Farmakologis
  - a. Tatalaksana farmakologis awal
  - b. Tatalaksana farmakologis pemeliharaan
2. Non Farmakologis
  - a. Edukasi dan tatalaksana mandiri
  - b. Rehabilitasi paru
  - c. Penghentian merokok
  - d. Terapi Oksigen
  - e. Terapi Nutrisi
  - f. Vaksinasi
  - g. Dukungan Ventilasi Mekanik
  - h. Bronkoskopi Intervensi dan pembedahan
  - i. Dukungan Paliatif



Pemantauan tatalaksana PPOK Stabil meliputi:

1. Gejala atau keluhan
2. Tanda eksaserbasi
3. Kepatuhan dan ketepatan penggunaan obat-obatan
4. Status merokok
5. Pengukuran tes tertentu dan spirometri
6. Pencitraan
7. Kondisi komorbiditas

## **Tatalaksana Farmakologis**

Sebuah review sistematis yang merangkum 9 studi menunjukkan adanya penurunan laju perburukan VEP1 sebesar 5 ml/tahun di kelompok perlakuan yang menggunakan pengobatan aktif dibandingkan dengan kelompok plasebo. Perbedaan antara kelompok perlakuan yang menggunakan bronkodilator kerja panjang dan kelompok plasebo sebesar 4.9 ml/tahun. Perbedaan antara kelompok perlakuan yang menggunakan kortikosteroid inhalasi dan kelompok plasebo adalah sebesar 7.3 ml/tahun.

Golongan obat yang digunakan dalam tatalaksana farmakologis dapat dilihat di **Tabel 7.3**. Keputusan saat memilih golongan obat tersebut tergantung pada ketersediaan obat, biaya pengobatan, respon terapi, dan efek samping obat. Setiap rejimen pengobatan perlu dipilih menurut basis individu, dengan pertimbangan keparahan gejala, derajat obstruksi jalan napas, dan keparahan eksaserbasi penderita.

### **Golongan Bronkodilator**

Pengobatan dengan golongan bronkodilator mampu meningkatkan VEP1 dan/atau variabel spirometri lainnya. Golongan ini melebarkan jalan napas melalui mekanisme kerja di tonus otot polos, sehingga terjadi perbaikan pada aliran udara ekspirasi. Bronkodilator dapat menurunkan hiperinflasi dinamik saat istirahat dan selama latihan, serta memperbaiki kinerja latihan penderita. Bronkodilator umum diberikan sebagai basis tetap untuk mencegah atau mengurangi gejala. Bronkodilator kerja panjang (long-acting) atau lepas lambat (slow-release) diutamakan untuk penderita PPOK derajat sedang dan berat. Kombinasi bronkodilator dari golongan farmakologi yang



berbeda dapat memperbaiki efikasi dan menurunkan risiko efek samping, dibandingkan dengan meningkatkan dosis satu bronkodilator.

Golongan ini dapat diberikan dalam bentuk tunggal atau kombinasi dari ketiga jenis bronkodilator, yang disesuaikan berdasarkan derajat penyakit. Pemilihan sediaan obat diutamakan dalam bentuk inhalasi. Pemberian obat melalui inhalasi dapat menggunakan inhaler atau nebuliser. Pemberian obat dengan inhaler memerlukan edukasi dan latihan teknik penggunaan alat, sehingga penderita mampu memeragakan pemakaian inhaler dengan tepat. Pemilihan inhaler bersifat individu dengan pertimbangan ketersediaan, biaya, dan kemudahan cara pakai.

Pemberian obat dengan nebuliser perlu memperhatikan kombinasi jenis obat, bentuk terapi inhalasi, alat bantu dan pemilihan sumber tenaga dari nebulisernya (tekanan aliran Oksigen atau kompresor). Penggunaan nebuliser tidak dianjurkan dicampur dengan larutan NaCl atau obat nebulisasi lainnya karena dapat mengurangi konsentrasi obat, memperlama waktu nebulisasi dan menambah gejala, seperti batuk. Penggunaan nebuliser juga tidak disarankan untuk jangka panjang.

### **Golongan Agonis Beta-2**

Golongan agonis Beta-2 menyebabkan relaksasi otot polos jalan napas melalui stimulasi pada reseptor Beta-2 Adrenergik. Golongan obat ini dapat dibedakan menjadi 2 jenis, kerja pendek (SABA) dan kerja panjang (LABA). SABA mempunyai waktu kerja paling lama 4 sampai 6 jam. Penggunaan SABA yang teratur atau sesuai kebutuhan dapat memperbaiki VEP1 dan gejala (Bukti A). LABA mempunyai lama kerja yang lebih panjang hingga 12 jam, atau sampai dengan 24 jam.

Salmeterol dan Formoterol adalah LABA dengan frekuensi pemberian 2 kali sehari yang memperbaiki VEP1 dan volume paru, keluhan sesak, status kesehatan, laju eksaserbasi, dan risiko rawat inap secara bermakna (Bukti A). LABA dengan awal kerja cepat yang diberikan sekali sehari adalah Vilanterol, Indacaterol, dan Olodaterol. Vilanterol mempunyai selektivitas terhadap reseptor Beta-2 Adrenergik yang lebih tinggi dibandingkan Formoterol dan Indacaterol, yang memperbaiki VEP1 di setiap waktu dalam 24 jam secara bermakna. Indacaterol memperbaiki keluhan sesak, status kesehatan, dan laju eksaserbasi.



## Golongan Antikolinergik

Golongan antikolinergik menghambat bronkokonstriksi yang ditimbulkan karena ikatan Asetilkolin pada reseptor muskarinik M3 di otot polos jalan napas. Golongan obat ini dapat dibedakan menjadi 2 jenis, kerja pendek (SAMA) dan kerja panjang (LAMA). SAMA, seperti Ipratropium dan Oxitropium juga menghambat kerja reseptor M2.

LAMA, seperti Tiotropium, Glycopyrronium Bromide (Glycopyrrolate) dan Umeclidinium mempunyai afinitas tinggi di reseptor muskarinik M3, sehingga ikatan yang terbentuk dan efek bronkodilatasinya bertahan lama. Tiotropium dan Umeclidinium diberikan sekali sehari, sedangkan Glycopyrronium dapat diberikan sekali atau 2 kali sehari. Umeclidinium menunjukkan efikasi terhadap VEP1 trough lebih baik dibandingkan Tiotropium untuk pasien PPOK derajat sedang dan berat secara bermakna. Pemberian LAMA memperbaiki status kesehatan, keluhan batuk, dan mengurangi dahak. LAMA meningkatkan efektivitas rehabilitasi paru (Bukti B), mengurangi eksaserbasi, dan laju rawat inap.

## Kombinasi Bronkodilator

Kombinasi kedua golongan obat bronkodilator, yaitu antara Agonis Beta-2 dan Antikolinergik mampu memperkuat efek bronkodilatas dengan risiko efek samping lebih rendah. Kombinasi SABA dan SAMA memperbaiki VEP1 dan gejala lebih baik dibandingkan pengobatan tunggal (Bukti A). Terdapat beberapa pilihan kombinasi LABA dan LAMA dalam satu inhaler (**tabel 7.3**). Kombinasi LABA dan LAMA memperbaiki fungsi paru dibandingkan plasebo, dan perbaikan ini lebih besar secara konsisten bila dibandingkan pengobatan LABA atau LAMA tunggal (Bukti A). Kombinasi Vilanterol dan Umeclidinium meningkatkan VEP1 trough, KVP, dan KI, serta mengurangi penggunaan obat pelega darurat secara bermakna pada pasien PPOK dibandingkan kombinasi Olodaterol dan Tiotropium.



## Golongan Methylxanthine

Aktivitas golongan Methylxanthine masih belum jelas, kemungkinan bekerja sebagai penghambat fosfodiesterase tidak selektif. Sediaan golongan Methylxanthine lepas lambat bermanfaat untuk pengobatan pemeliharaan PPOK jangka panjang, sediaan tablet atau puyer untuk pelega napas, dan sediaan larutan suntik untuk mengatasi eksaserbasi akut.

## Golongan Antiinflamasi

Pemberian golongan obat antiinflamasi bertujuan untuk menekan peradangan pada penderita PPOK. Obat antiinflamasi tersedia dalam sediaan oral, injeksi intravena, dan inhalasi (tabel 7.3). Sediaan kortikosteroid oral dan injeksi digunakan untuk eksaserbasi akut, sedangkan kortikosteroid inhalasi digunakan dalam bentuk kombinasi dengan golongan obat agonis Beta-2 kerja panjang (LABA+ICS) untuk penderita PPOK stabil. Penggunaan kortikosteroid oral atau kortikosteroid inhalasi tunggal dalam jangka panjang tidak direkomendasikan dan meningkatkan risiko efek samping (Bukti A).

### Kombinasi LABA dan Kortikosteroid Inhalasi (LABA+ICS)

Pemberian kortikosteroid inhalasi dalam bentuk kombinasi dengan golongan obat agonis Beta-2 kerja panjang (LABA+ICS) lebih efektif memperbaiki fungsi paru dan status kesehatan, serta menurunkan laju eksaserbasi penderita PPOK dengan riwayat eksaserbasi sedang dan berat, dibandingkan dengan pemberian obat tunggal komponennya (Bukti A).

Kortikosteroid inhalasi (ICS) sangat disarankan diberikan dalam bentuk kombinasi bersama golongan bronkodilator jangka panjang (LABA±LAMA) apabila:

1. Penderita mempunyai riwayat eksaserbasi yang memerlukan rawat inap
2. Penderita mempunyai riwayat  $\geq 2$  eksaserbasi sedang per tahun
3. Kadar Eosinofil darah  $\geq 300$  sel/ $\mu\text{L}$
4. Riwayat atau sedang terjadi bersamaan dengan Asma.

Pemberian kombinasi itu disarankan apabila:

1. Penderita mempunyai riwayat 1 eksaserbasi sedang per tahun
2. Kadar Eosinofil darah  $100 - < 300$  sel/ $\mu\text{L}$ .<sup>31</sup>



Panduan klinis lainnya oleh American Thoracic Society (ATS) menggunakan batasan kadar Eosinofil darah  $\geq 150$  sel/ $\mu\text{L}$  untuk pemberian obat kombinasi yang mengandung ICS.

Sejumlah penelitian menunjukkan kadar Eosinofil darah mampu memberikan prediksi kemampuan ICS (yang ditambahkan kepada pengobatan pemeliharaan dengan obat bronkodilator) dalam mencegah kejadian eksaserbasi di masa datang. Ditemukan hubungan erat antara kadar Eosinofil darah dan efikasi ICS. Pengobatan kombinasi yang mengandung ICS mempunyai efikasi minimal pada kadar Eosinofil darah  $<100$  sel/ $\mu\text{L}$ , dan efikasi optimal pada kadar  $\geq 300$  sel/ $\mu\text{L}$ . Batasan tersebut merupakan estimasi untuk memperkirakan manfaat pengobatan dengan ICS.

Pengobatan yang mengandung ICS (LABA+ICS dan LAMA+LABA+ICS) memberikan manfaat lebih besar dibandingkan LABA+LAMA untuk penderita PPOK berisiko eksaserbasi berat ( $\geq 2$  eksaserbasi dan/atau 1 eksaserbasi yang memerlukan rawat inap di tahun sebelumnya).

#### Kombinasi Tripel (LABA+LAMA+ICS)

Obat kombinasi tripel (LABA+LAMA+ICS) menunjukkan perbaikan fungsi paru dan kualitas hidup, serta penurunan laju eksaserbasi dibandingkan LAMA tunggal, LABA+LAMA, dan LABA+ICS (Bukti A). Sebuah penelitian acak terkontrol (RCT) berskala besar selama 1 tahun (studi IMPACT) menunjukkan obat kombinasi tripel dalam inhaler tunggal Vilanterol, Umeclidinium, dan Fluticasone Furoate menurunkan eksaserbasi, memperbaiki fungsi paru, gejala klinis, dan kualitas hidup secara bermakna dibandingkan kombinasi LABA+LAMA, dan LABA+ICS.

Studi lain (FULFIL) menunjukkan hasil serupa dengan IMPACT, yang dibandingkan terhadap kombinasi LABA+ICS Formoterol dan Budesonide. Pemberian obat kombinasi tripel dalam inhaler tunggal lebih efektif dibandingkan dengan melalui inhaler multipel.

#### Kortikosteroid Sistemik

Pemberian kortikosteroid sistemik untuk penderita rawat inap dengan eksaserbasi akut mengurangi kegagalan pengobatan dan kekambuhan, serta memperbaiki fungsi paru dan gejala sesak. Selain itu, kortikosteroid sistemik tidak direkomendasikan untuk pengobatan PPOK sehari-hari.



## **Penghambat Fosfodiesterase-4**

Penghambat fosfodiesterase-4 mengurangi peradangan melalui hambatan pemecahan AMP siklik intrasel. Roflumilast diberikan melalui oral sekali sehari, dan dapat mengurangi laju eksaserbasi sedang dan berat (Bukti A). Pemberian Roflumilast bersama dengan kombinasi LABA+LAMA, atau LABA+ICS dapat memperbaiki fungsi paru dan menurunkan laju eksaserbasi (Bukti A).

## **Antibiotik**

Pemberian beberapa antibiotik bermanfaat mengurangi eksaserbasi. Azithromycin (250 mg/hari atau 500 mg tiga kali seminggu) atau Erythromycin (250 mg dua kali sehari) selama setahun untuk penderita PPOK berisiko eksaserbasi dapat menurunkan eksaserbasi dibandingkan pengobatan biasa (Bukti A). Antibiotik kurang bermanfaat bagi perokok aktif menurut sebuah analisis post-hoc.

## **Mukolitik dan Antioksidan**

Penggunaan mukolitik seperti Carbocysteine dan N-acetylcysteine (NAC) dengan teratur mengurangi eksaserbasi dan sedikit memperbaiki kualitas hidup penderita PPOK yang tidak mendapatkan ICS. Erdosteine mengurangi eksaserbasi ringan pada penderita dengan / tanpa pengobatan ICS (Bukti B).



Tabel 14. Tatalaksana farmakologis inisial menurut pengelompokan PPOK

Kelompok Penderita PPOK		Obat Pilihan Utama	Obat Pilihan Alternatif	Obat Lainnya
GOLD 2023	GOLD 2022			
A	A	Agonis Beta-2 Kerja Panjang (LABA), <u>atau</u> Antikolinergik Kerja Panjang (LAMA)	Agonis Beta-2 Kerja Pendek (SABA), <u>atau</u> Antikolinergik Kerja Pendek (SAMA)	Theophylline
B	B	Kombinasi Agonis Beta-2 Kerja Panjang dan Antikolinergik Kerja Panjang (LABA+LAMA)*	Antikolinergik Kerja Panjang (LAMA), <u>atau</u> Antikolinergik Kerja Panjang (LAMA)	SABA, <u>dan/atau</u> SAMA, Theophylline
E <sup>#</sup>	C	Kombinasi Agonis Beta-2 Kerja Panjang dan Antikolinergik Kerja Panjang (LABA+LAMA)*, <u>atau</u> Kombinasi Tripel Agonis Beta-2 Kerja Panjang, Antikolinergik Kerja Panjang, dan Kortikosteroid Inhalasi (LABA+LAMA+ICS)*	Antikolinergik Kerja Panjang (LAMA)	SABA, <u>dan/atau</u> SAMA, Theophylline, Carbocysteine, N- Acetylcysteine
	D		Kombinasi Antikolinergik Kerja Panjang dan Penghambat Fosfodiesterase-4 (LAMA+Roflumilast), <u>atau</u> Kombinasi Agonis Beta-2 Kerja Panjang dan Penghambat Fosfodiesterase-4 (LABA+Roflumilast), <u>atau</u> Kombinasi Agonis Beta-2 Kerja Panjang dan Kortikosteroid Inhalasi (LABA+ICS)	

\*Pemberian melalui *inhaler* tunggal direkomendasikan dibandingkan *inhaler* multipel, karena lebih nyaman dan efektif.

#Dikelompokkan sebagai kelompok C & D pada GOLD 2022.

(dikutip dari 2).



**Tabel 15. Tatalaksana farmakologis pemeliharaan menurut pengelompokan *treatable traits* PPOK<sup>2</sup>**

Kelompok <i>Treatable Traits</i>	Obat Pilihan Pertama	Obat Pilihan Lanjutan
<b>Sesak Menetap</b>	Agonis Beta-2 Kerja Panjang (LABA), <u>atau</u> Antikolinergik Kerja Panjang (LAMA)	Kombinasi Agonis Beta-2 Kerja Panjang dan Antikolinergik Kerja Panjang (LABA+LAMA)*#
<b>Eksaserbasi</b>	Agonis Beta-2 Kerja Panjang (LABA), <u>atau</u> Antikolinergik Kerja Panjang (LAMA)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kombinasi Agonis Beta-2 Kerja Panjang dan Antikolinergik Kerja Panjang (LABA+LAMA)*</li> <li>2. Kombinasi Tripel Agonis Beta-2 Kerja Panjang, Antikolinergik Kerja Panjang, dan Kortikosteroid Inhalasi (LABA+LAMA+ICS)*</li> <li>3. Kombinasi / penambahan Penghambat Fosfodiesterase-4 (Roflumilast)</li> <li>4. Kombinasi / penambahan antibiotik (Azithromycin atau Erythromycin)</li> </ol> <p><b>Catatan:</b> Penarikan komponen kortikosteroid inhalasi dapat dipertimbangkan apabila terjadi risiko efek samping atau pneumonia</p>

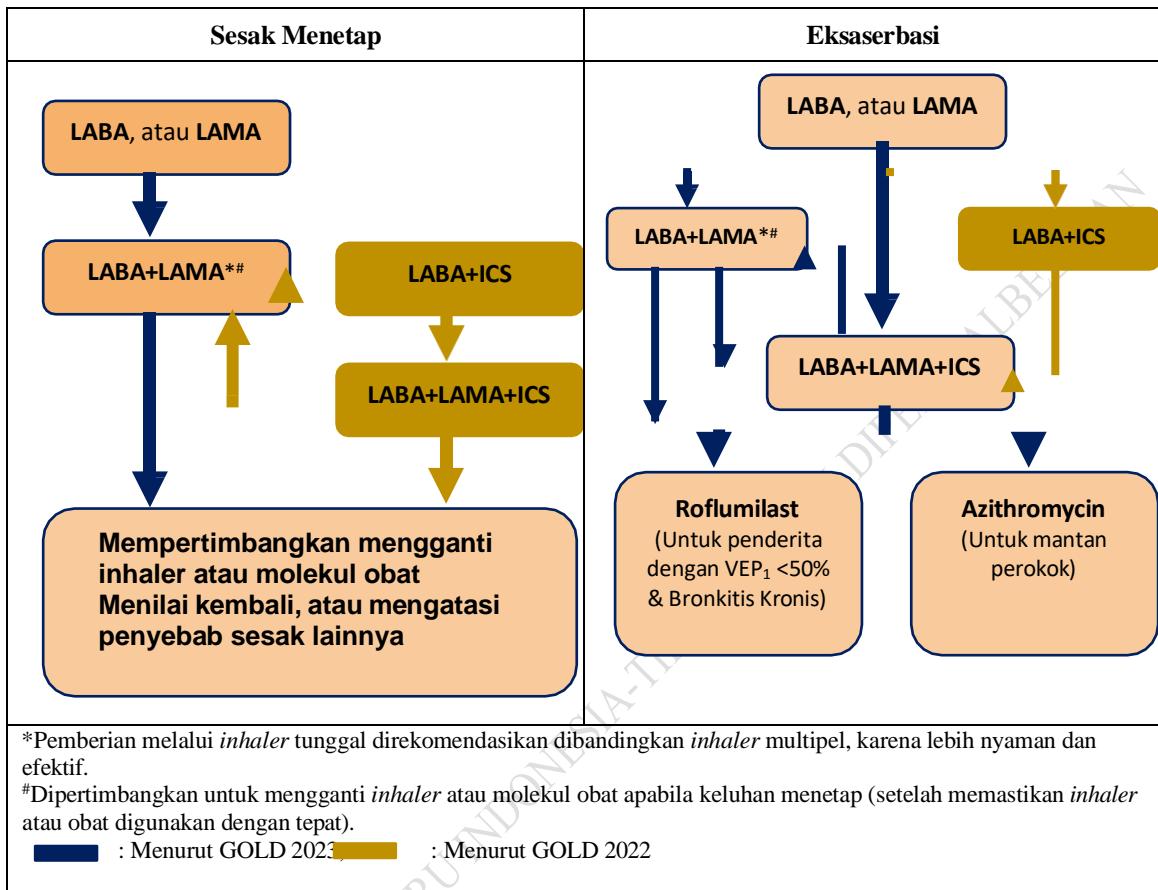
\*Pemberian melalui *inhaler* tunggal direkomendasikan dibandingkan *inhaler* multipel, karena lebih nyaman dan efektif.

#Dipertimbangkan untuk mengganti *inhaler* atau molekul obat apabila keluhan menetap (setelah memastikan *inhaler* atau obat digunakan dengan tepat).

### **Algoritme Alur tatalaksana farmakologis pemeliharaan menurut pengelompokan *treatable traits* PPOK (dikutip dari 2).**

1. Obat pilihan pertama dipertahankan apabila terdapat perbaikan yang bermakna.
2. Apabila tidak terdapat perbaikan, maka perlu diperhatikan hal-hal berikut ini:
  - a. Memeriksa kembali kepatuhan penderita, penggunaan *inhaler*, dan komorbiditas.
  - b. Memastikan kembali *treatable traits* penderita yang dominan. Mengikuti alur tatalaksana pemeliharaan berdasarkan *treatable traits*
  - c. Menilai kembali respon pengobatan





**Gambar 8. Alur tatalaksana farmakologis pemeliharaan menurut pengelompokan *treatable traits* PPOK**

(Dikutip dari 2).



**Tabel 16. Golongan dan Dosis Obat yang digunakan dalam tatalaksana farmakologis PPOK**  
 (dikutip dari 2).

Nama Obat Generik	Dosis (mcg) & Jenis <i>Inhaler</i>	Larutan Nebulizer (mg/ml)	Oral	Injeksi (mcg)	Lama Kerja Obat (jam)
<b>Golongan Agonis Beta-2</b>					
<b>Kerja Pendek (SABA)</b>					
Fenoterol	100 - 200 (MDI)	1	0.05% (sirup)		4 - 6
Levalbuterol*	45 - 90 (MDI)	0.21; 0.42			6 - 8
Salbutamol	100, 200 (MDI)	2.5/2.5	2 mg/5 ml (sirup)		4 - 6
Terbutaline	DPI				4 - 6
<b>Kerja Panjang (LABA)</b>					
Salmeterol	25 (MDI) - 50 (DPI)				12
Vilanterol	25 (DPI)				24
Formoterol	4.5 - 12 (MDI & DPI)	0.01			12
Arformoterol*					12
Indacaterol	75 - 300 (DPI)				12
Oladaterol	5 (SMI)				24
<b>Golongan Antikolinergik</b>					
<b>Kerja Pendek (SAMA)</b>					
Ipratropium Bromide	20, 40 (MDI)	0.25 - 0.5			6 - 8
Oxitropium Bromide*	100 (MDI)	1.5			7 - 9
<b>Kerja Panjang (LAMA)</b>					
Aclidinium Bromide*	400 (DPI)				12
Glycopyrronium Bromide	44 (DPI)				12 - 24
Tiotropium	18 (DPI), 5 (SMI)				24
Umeclidinium	62.5 (DPI)				24
Glycopyrrolate					12
<b>Kombinasi SABA &amp; Golongan Antikolinergik dalam <i>Inhaler</i> Tunggal (SABA+SAMA)</b>					
Fenoterol/Ipratropium*	200/80 (MDI)	1.25/0.5			6 - 8
Salbutamol/Ipratropium*	100/20 (SMI)				6 - 8
<b>Kombinasi LABA &amp; Golongan Antikolinergik dalam <i>Inhaler</i> Tunggal (LABA+LAMA)</b>					
Vilanterol/Umeclidinium	25/62.5 (DPI)				24
Indacaterol/Glycopyrronium	110/50 (DPI)				12 - 24
Formoterol/Aclidinium*	12/340 (DPI)				12
Formoterol/Glycopyrrolate	4.8/9 (MDI)				12
Oladaterol/Tiotropium	2.5/2.5 (SMI)				24
<b>Golongan Methylxanthine</b>					
Aminophylline			200 - 400 (tablet), 105 mg/5	240	Bervariasi, hingga 24 jam



			ml (larutan oral)		
Theophylline (SR)			100 - 600 (tablet)		Bervariasi, hingga 24 jam
<b>Kombinasi LABA &amp; Golongan Kortikosteroid Inhalasi dalam <i>Inhaler Tunggal</i> (LABA+ICS)</b>					
Salmeterol/ Fluticasone Propionate	25/125; 25/250 (MDI), 50/250; 50/500 (DPI)				12
Vilanterol/ Fluticasone Furoate	25/100 (DPI)				24
Formoterol/Budesonide	4.5/160 (MDI), 9/320 (DPI)				12
Formoterol/Mometasone*	10/200; 10/400 (MDI)				12
Formoterol/Beclomethasone*	6/100 (MDI, DPI)				12
<b>Kombinasi Tripel dalam <i>Inhaler Tunggal</i> (LABA+LAMA+ICS)</b>					
Fluticasone Furoate/ Umeclidinium/Vilanterol	100/62.5/25 (DPI)				24
Budesonide/ Formoterol/Glycopyrrrolate*	MDI				12
Beclomethasone/ Formoterol/Glycopyrronium*	MDI, DPI				12
<b>Kortikosteroid Sistemik</b>					
Prednisone			5-60 mg (tablet)		
Methylprednisolone			4, 8, 16 mg (tablet)		
Dexamethasone			0.5 mg (tablet)	5 mg/ml (IV)	
<b>Penghambat Fosfodiesterase-4</b>					
Roflumilast			500 mcg (tablet)		24
<b>Mukolitik &amp; Antioksidan</b>					
Erdosteine			300 mg (kapsul), 175 mg/5 ml (sirup kering)		12
Carbocysteine			500 mg (kapsul), sirup		
N-acetylcysteine (NAC)			500 - 600 mg (kapsul)		



\*Obat ini belum mendapatkan persetujuan untuk digunakan di Indonesia.

#DPI = Dry Powder Inhaler; MDI = Metered Dose Inhaler; SMI = Soft Mist Inhaler; IV = Intravena; Glycopyrrolate dan Glycopryronium merupakan molekul obat yang sama

## Tatalaksana Non Farmakologis

Tatalaksana non farmakologis yang bermanfaat mendukung tatalaksana farmakologis, ikut mengambil bagian dalam penatalaksanaan PPOK stabil secara menyeluruh. Penderita PPOK perlu mendapatkan informasi lengkap dan menyeluruh tentang keadaannya, serta peran tatalaksana non farmakologis, seperti penghentian merokok, latihan fisik, kepatuhan pengobatan, ketepatan penggunaan *inhaler*, vaksinasi, dan rehabilitasi paru, guna mendukung keberhasilan tatalaksana farmakologis. Pilihan tatalaksana non farmakologis berdasarkan pengelompokan PPOK dan *treatable traits* dapat dilihat di tabel berikut.

**Tabel 17. Tatalaksana non farmakologis menurut pengelompokan PPOK (dikutip dari 2).**

Kelompok Penderita PPOK	Pilihan Utama	Pilihan Rekomendasi	Pilihan Tambahan
A	Penghentian Merokok*		Vaksinasi Flu Vaksinasi Pneumokokus Vaksinasi Pertusis Vaksinasi COVID-19
B & E <sup>#</sup>	Penghentian Merokok* Rehabilitasi Paru	Latihan dan Aktivitas Fisik	

\*Menyertai tatalaksana farmakologis.

#Dikelompokkan sebagai kelompok C & D pada GOLD 2022.



**Tabel 18. Tatalaksana non farmakologis lanjutan menurut pengelompokan *treatable traits* PPOK (dikutip dari 2).**

Kelompok <i>Treatable Traits</i>	Tatalaksana Awal	Tatalaksana Pemeliharaan
<b>Sesak Menetap</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Edukasi dan Tatalaksana Mandiri</li> <li>2. Menghentikan Faktor Risiko</li> <li>3. Latihan dan Aktivitas Fisik rutin</li> <li>4. Istirahat dan Nutrisi cukup</li> <li>5. Vaksinasi Pilihan sesuai jadwal</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rehabilitasi Paru</li> </ol>
<b>Eksaserbasi</b>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menghindari Faktor Pencetus</li> <li>2. Pemantauan Perburukan Gejala dan Eksaserbasi secara Mandiri</li> </ol>
Perlu mempertimbangkan dukungan paliatif untuk penderita PPOK berat dan lanjut.		

### **Edukasi dan Tatalaksana Mandiri**

Tatalaksana mandiri dan edukasi oleh tenaga kesehatan memegang peran penting dalam pengelolaan penderita PPOK stabil. Hal tersebut mampu memperbaiki status kesehatan, menurunkan laju rawat inap dan rawat gawat darurat (Bukti B). Pendekatan edukasi untuk PPOK stabil berbeda dengan untuk Asma, karena PPOK adalah suatu penyakit kronis yang progresif dan ireversibel, dibandingkan Asma yang reversibel. Tujuan tatalaksana mandiri dan edukasi adalah agar penderita lebih memahami perjalanan penyakit dan alur tatalaksana menyeluruh, melaksanakan pengobatan dengan patuh, mencapai latihan atau aktivitas fisik yang optimal, dan mempunyai kualitas hidup yang lebih baik.

Melalui pendekatan edukasi, tenaga kesehatan diharapkan mampu membangkitkan upaya mandiri penderita PPOK untuk mengatasi penyakitnya. Edukasi mulai dijalankan sejak penegakan diagnosis dan berkelanjutan secara teratur di setiap kunjungan, baik terhadap penderita, maupun pendamping atau keluarganya. Edukasi dapat dilaksanakan dengan / tanpa alat peraga di rumah, klinik, ruang rawat inap, unit gawat darurat, maupun unit rawat intensif. Materi edukasi disesuaikan menurut derajat penyakit, tingkat pendidikan, keadaan sosio-kultural, dan kondisi ekonomi penderita. Secara umum materi edukasi meliputi pengetahuan dasar PPOK, detail pilihan tatalaksana farmakologis, teknik penggunaan inhaler yang tepat, faktor risiko (contohnya penghentian merokok), mengenali gejala eksaserbasi dini secara mandiri, penggunaan oksigen, dan penyesuaian latihan atau aktivitas fisik.



## **Rehabilitasi Paru**

Program rehabilitasi paru berbasis mandiri di rumah, rumah sakit, atau komunitas merupakan salah satu pendekatan non farmakologis menyeluruh dengan bukti ilmiah pendukung yang kuat. Rehabilitasi paru dapat mengurangi gejala, meningkatkan toleransi latihan fisik, dan memperbaiki kualitas hidup (Bukti A). Rehabilitasi paru mengurangi laju rawat inap akibat eksaserbasi (Bukti B), dan mengurangi kecemasan serta depresi penderita PPOK (Bukti A). Rehabilitasi paru direkomendasikan bagi penderita kelompok B dan E, dengan tetap memperhatikan keadaan setiap individu dan komorbid, termasuk didalamnya usia lanjut, perempuan, mempunyai komorbid Diabetes Melitus, atau Asma.

Tantangan program rehabilitasi paru adalah saat membuat penderita memulai, dan mempertahankan latihan fisiknya. Hal ini sangat penting karena toleransi latihan atau aktivitas fisik penderita PPOK berkurang.<sup>70</sup> Latihan fisik juga merupakan prediktor kuat kejadian kematian penderita PPOK (Bukti A). Program rehabilitasi paru hendaknya dijalankan oleh sebuah tim multidisiplin yang terdiri dari dokter atau tenaga kesehatan, ahli gizi, ahli fisioterapi, dan ahli psikologi. Program ini terdiri dari 3 komponen, yaitu latihan fisik, latihan pernapasan, dan dukungan psikososial.

### **Latihan Fisik (Latihan Jasmani)**

Latihan fisik bertujuan untuk memperbaiki efisiensi dan kapasitas transportasi Oksigen. Latihan fisik yang baik dapat meningkatkan VO<sub>2</sub> maksimum, memperbaiki kapasitas kerja aerobik dan anaerobik, meningkatkan curah jantung dan volume sekuncup, meningkatkan efisiensi distribusi darah, serta mempercepat waktu pemulihan penderita. Latihan fisik dibedakan menjadi dua bentuk, yaitu latihan meningkatkan kemampuan otot pernapasan, dan latihan ketahanan (endurance exercise). Pemilihan bentuk latihan fisik bersifat individual. Bila penderita mempunyai kelelahan otot pernapasan, maka porsi latihan meningkatkan kemampuan otot pernapasan perlu diperbesar, sebaliknya bila didapatkan kadar Karbon Dioksida yang tinggi dalam darah (hiperkapnea) dan terjadi peningkatan ventilasi saat berlatih, maka porsi latihan ketahanan lebih diutamakan.

#### **Latihan Meningkatkan Kemampuan Otot Pernapasan**

Latihan ini direkomendasikan untuk penderita PPOK yang mengalami kelelahan otot pernapasan, yang tidak mampu menghasilkan tekanan inspirasi yang cukup untuk melakukan ventilasi maksimal yang diperlukan.



Latihan pada otot pernapasan memperbaiki kemampuan ventilasi maksimal, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi keluhan sesak napas. Latihan ini bisa menjadi alternatif bagi penderita yang tidak dapat melakukan latihan ketahanan. Namun, apabila penderita dapat melakukan kedua jenis latihan fisik tersebut, maka manfaat yang didapatkan akan jauh lebih besar.

#### Latihan Ketahanan (Endurance Exercise)

Tidak semua penderita PPOK menunjukkan respon kardiovaskuler yang diharapkan. Pada penderita PPOK, peningkatan curah jantung maksimal dan transportasi Oksigen tidak sebesar pada orang sehat. Latihan ketahanan akan meningkatkan toleransi latihan karena peningkatan kapasitas kerja maksimal dengan konsumsi Oksigen yang rendah. Peningkatan toleransi latihan menunjukkan pemanfaatan Oksigen di jaringan dan toleransi Asam Laktat yang efisien.

Sesak napas bukan satu-satunya keluhan yang menghentikan latihan penderita PPOK, faktor lainnya adalah kelelahan otot kaki. Pada penderita PPOK berat, kelelahan otot kaki menjadi faktor utama yang menghentikan latihan fisik. Penurunan latihan fisik tersebut selanjutnya akan menurunkan fungsi otot skeletal. Imobilisasi selama 4 - 6 minggu akan menyebabkan penurunan kekuatan otot, diameter serat otot, penyimpangan energi dan aktivitas enzim metabolism. Tirah baring jangka lama juga menurunkan ambilan Oksigen dan kontrol kardiovaskuler.

Latihan fisik untuk penderita PPOK bisa dilakukan di dua tempat, di rumah atau di rumah sakit. Latihan di rumah bisa dalam bentuk latihan dinamis, atau menggunakan otot secara ritmis (contohnya jalan, jogging, bersepeda, latihan ekstremitas atas). Latihan fisik selama 8 - 12 minggu dapat meningkatkan uji jalan 6 menit dan kualitas hidup secara bermakna dibandingkan dengan penderita PPOK stabil yang hanya mendapatkan tatalaksana farmakologis saja. Bentuk latihan dinamis yang bisa dilakukan di rumah adalah ergometri dan walking-jogging. Ergometri lebih baik dibandingkan walking-jogging.

Program latihan dapat dijalankan 15 - 30 menit setiap hari, selama 4 - 7 hari per minggu. Jenis latihan dapat disesuaikan pada setiap harinya. Setelah menentukan jenis latihan, latihan dimulai selama 2 - 3 menit yang cukup untuk menaikkan denyut nadi sebesar 40% maksimal. Setelah itu ditingkatkan lagi sampai denyut jantung mencapai 60 - 70% maksimal



selama 10 menit. Selanjutnya diikuti dengan 2 - 4 menit istirahat. Setelah beberapa minggu, latihan ditambah sampai dengan 20 - 30 menit setiap hari selama 5 hari per minggu. Dilakukan pencatatan denyut nadi, durasi latihan, dan keluhan subyektif selama berlatih. Denyut nadi maksimal adalah 220 dikurangi umur (dalam tahun), lalu dipotong 80%-nya untuk nilai nadi maksimal penderita PPOK yang diberikan latihan. Konfirmasi obyektif mengenai beban latihan bisa dilakukan 6 - 8 minggu kemudian melalui pemeriksaan laboratorium.

Latihan fisik mempunyai risiko kejadian Aritmia dan Penyakit Jantung Iskemik. Terdapat beberapa hal umum yang perlu diperhatikan sebelum melakukan latihan:

1. Tidak makan 2 - 3 jam sebelum latihan
2. Berhenti merokok 2 - 3 jam sebelum latihan
3. Bila selama berlatih dikeluhkan nyeri dada (Angina), gangguan mental, gangguan koordinasi, atau pusing, maka latihan perlu segera dihentikan.
4. Pakaian longgar dan ringan

### **Latihan Pernapasan**

Latihan pernapasan bertujuan untuk mengurangi dan mengontrol sesak napas. Teknik latihan meliputi pernapasan diafragma dan pernapasan pursed-lip yang bermanfaat untuk memperbaiki ventilasi serta menyelaraskan kerja otot perut dan dada. Latihan pernapasan pada penderita PPOK derajat sedang dan berat dapat meningkatkan VEP1 dan memperbaiki kualitas hidup secara bermakna.

### **Dukungan Psikososial**

Dukungan emosional dan spiritual bagi penderita PPOK sebaiknya dimulai sejak penegakan diagnosis. Dukungan ini memberikan manfaat agar penderita lebih memahami perjalanan PPOK secara positif, tetap semangat beraktivitas, dan lebih patuh terhadap alur pengobatan. Bentuk dukungan lain adalah melalui komunitas penderita PPOK, serta pendekatan spiritual.

### **Penghentian Merokok**

Berhenti merokok menjadi satu-satunya intervensi mandiri yang paling efektif untuk memperlambat perkembangan PPOK. Perilaku tetap merokok pasca diagnosis PPOK memberikan dampak negatif bagi prognosis dan



progresivitas penyakit.<sup>77</sup> Strategi untuk mendukung penderita PPOK berhenti merokok dapat disingkat menjadi 5A, yaitu:

1. Ask (Tanyakan)  
Mengidentifikasi secara sistemik semua perokok pada setiap kunjungan.
2. Advise (Nasihati)  
Memberikan dorongan kuat pada semua perokok untuk berhenti merokok.
3. Assess (Nilai)  
Menilai keinginan penderita untuk berhenti merokok. Dapat menggunakan batasan waktu tertentu sebagai acuan (contohnya penderita akan berhenti merokok dalam 30 hari ke depan).
4. Assist (Bimbing)  
Membantu penderita dengan rencana jelas untuk berhenti merokok, menyediakan konseling praktis, memberikan rekomendasi tatalaksana farmakologis yang tepat.
5. Arrange (Atur)  
Mengatur jadwal kunjungan berikutnya, baik pertemuan langsung atau daring (online).

### Terapi Oksigen

Penderita PPOK mengalami hipoksemia progresif dan berkepanjangan, sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel dan jaringan. Terapi Oksigen jangka panjang (>15 jam per hari) dapat meningkatkan ketahanan hidup penderita hipoksemia kronis berat (Bukti A)<sup>78</sup>, juga penting untuk mempertahankan oksigenasi seluler serta mencegah kerusakan sel dan jaringan lebih lanjut. Manfaat terapi Oksigen adalah sebagai berikut:

1. Mengurangi keluhan sesak napas
2. Memperbaiki toleransi latihan atau aktivitas fisik
3. Mengurangi hipertensi pulmoner
4. Mengurangi vasokonstriksi
5. Menurunkan hematokrit
6. Memperbaiki fungsi neuropsikiatri
7. Meningkatkan kualitas hidup

Indikasi terapi Oksigen jangka panjang adalah:

1. Tekanan Oksigen arteri ( $\text{PaO}_2$ )  $\leq 55 \text{ mmHg}$  atau Saturasi Oksigen ( $\text{SaO}_2$ )  $\leq 88\%$  disertai dengan atau tanpa hiperkapneia, yang dikonfirmasi dua kali dalam periode waktu 3 minggu, atau



2. PaO<sub>2</sub> antara 55 - 60 mmHg atau SaO<sub>2</sub> >88 %, dan disertai hipertensi pulmoner (cor pulmonale), edema perifer akibat gagal jantung kongestif, atau polisitemia (hematokrit >55 %).

Penderita yang telah menerima terapi Oksigen jangka panjang memerlukan evaluasi analisis gas darah ulang atau saturasi Oksigen saat menghirup udara ruangan, serta kadar Oksigen yang diterima selama terapi untuk mengonfirmasi perlu tidaknya pemberian Oksigen tambahan.

Macam-macam terapi Oksigen:

1. Pemberian atau terapi Oksigen jangka panjang
2. Pemberian Oksigen saat aktivitas
3. Pemberian Oksigen saat timbul keluhan sesak
4. Pemberian Oksigen intensif saat terjadi gagal napas

Terapi Oksigen dapat dijalankan di rumah bagi penderita PPOK stabil derajat berat dengan gagal napas kronis, atau di rumah sakit (ruang rawat, unit gawat darurat, atau unit rawat intensif) bagi penderita PPOK yang mengalami eksaserbasi akut. Terapi Oksigen jangka panjang di rumah diberikan selama 15 jam per hari melalui nasal kanul 1 - 2 liter per menit. Terapi Oksigen yang diberikan saat tidur bertujuan untuk mencegah hipoksemia saat penderita tidur, sedangkan terapi Oksigen saat aktivitas bertujuan menghilangkan sesak dan meningkatkan toleransi latihan fisik. Pemberian Oksigen harus mencapai saturasi sebesar 90%. Pemilihan cara pemberian Oksigen perlu dilakukan secara hati-hati, disesuaikan dengan tujuan terapi Oksigen dan hasil analisis gas darah penderita saat itu. Cara pemberian Oksigen dapat melalui:

1. Nasal kanul (kanula hidung)
2. Sungkup Venturi
3. Sungkup re-breathing
4. Sungkup non re-breathing

### **Terapi Nutrisi**

Malnutrisi dan penurunan berat badan umum terjadi pada penderita PPOK, yang semakin memburuk seiring dengan progresivitas penyakit, dan menjadi penanda prognosis yang buruk. Malnutrisi terjadi karena penambahan kebutuhan energi akibat peningkatan kerja otot pernapasan karena hipoksemia kronis, hiperkapnea, dan hipermetabolisme. Malnutrisi berhubungan erat dengan perburukan fungsi paru, peningkatan laju rawat



inan, penurunan toleransi aktivitas fisik, perburukan kualitas hidup, dan peningkatan mortalitas.

Evaluasi malnutrisi dilakukan melalui pemeriksaan kadar albumin darah, pengukuran berat badan, antropometri, dan pengukuran kekuatan otot (MVV, tekanan diafragma, kekuatan otot pipi). Terapi nutrisi penderita PPOK perlu disertai dengan perbaikan fungsi paru, latihan fisik teratur, dan perbaikan oksigenasi jaringan. Perbaikan status nutrisi terbukti mampu meningkatkan kekuatan otot pernapasan dan kualitas hidup penderita PPOK.

### **Vaksinasi**

Pilihan vaksinasi untuk penderita PPOK dapat dilihat di Tabel 7.4.

#### **Vaksin Flu**

Vaksin flu mengurangi perburukan (contohnya infeksi saluran pernapasan bawah yang memerlukan rawat inap) dan mencegah kematian penderita PPOK. Sejumlah studi menunjukkan penurunan laju eksaserbasi pada kelompok subyek yang diberikan vaksinasi dibandingkan kelompok placebo. Vaksin flu yang mengandung virus mati atau telah dilumpuhkan lebih direkomendasikan, karena efektif bagi penderita PPOK usia lanjut.

#### **Vaksin Pneumokokus**

Beberapa studi di Indonesia pada pasien dewasa terdiagnosis pneumonia pada specimen sputum mendeteksi adanya serotype 03, 04, 06A, 06B, 07F, 09V, 11A, 15B, 15F, 16F, dengan serotype terdeteksi yang menyebabkan IPD (Invasive Pneumococcal Disease) adalah 03, 04, 06B, 09V, 11A, 15B, 15F, 16F. Sebagian besar serotype yang terdeteksi termasuk dalam vaksin konjugat pneumokokus atau vaksin polisakarida (86%;12/14), sementara sisanya tidak termasuk (15F dan 16F). 2 Vaksin pneumokokus yang disetujui oleh BPOM di Indonesia saat ini adalah PCV13 (vaksin pneumokokus terkonjugasi) untuk anak usia 6 minggu – 17 tahun dan untuk dewasa 18 tahun ke atas dan PPSV23 (vaksin polisakarida) untuk usia diatas 50 tahun.

Sebuah studi komparasi pada tahun 2021 membandingkan efektivitas PPSV23 dan PCV13 pada pasien COPD dengan desain studi cohort yang diikuti selama 5 tahun. Walaupun kedua vaksin memiliki efek klinis sebanding pada tahun pertama setelah vaksinasi, PCV13 menunjukkan efektivitas klinis persisten selama periode 5 tahun. Pneumonia setelah 5



tahun pasca vaksinasi, dilaporkan terjadi pada 47% kelompok pasien yang di berikan PPSV23 dibandingkan dengan 3.3% kelompok pasien yang diberikan PCV13 ( $p<0.001$ ). Studi Hernandez et al. menyatakan pemberian vaksin PCV13 pada pasien COPD dapat menurunkan eksaserbasi sedang dan berat serta memperbaiki prognosis penyakit dan mengurangi biaya pengeluaran Kesehatan. Vaksin PCV mampu menstimulasi respons imun yang lebih baik dibandingkan vaksin PPSV, sedangkan vaksin PPSV memiliki strain yang lebih banyak dibandingkan vaksin PCV, sehingga pemberian keduanya diharapkan memberikan vaksin yang optimal. Permasalahannya, yang mana yang sebaiknya diberikan lebih dahulu. Beberapa studi menunjukkan pemberian vaksin konjugat (PCV13) lebih dahulu dan diikuti oleh vaksin polisakarida (PPSV23) setahun kemudian akan memberikan respons imun yang lebih baik dibandingkan pemberian vaksin polisakarida lebih dahulu.

### **Vaksin Lainnya**

Vaksinasi lain yang direkomendasikan diantaranya vaksin pertusis (vaksin Tdap, seperti Boostrix dan Adacel), dan vaksin COVID-19.

### **Dukungan Ventilasi Mekanik**

Ventilasi mekanik untuk PPOK dapat digunakan pada saat eksaserbasi dengan gagal napas akut, atau untuk penderita PPOK derajat berat dengan gagal napas kronis. Penggunaan ventilasi tekanan positif non invasif (NPPV) untuk penderita PPOK mampu memperbaiki ketahanan hidup dan mengurangi laju rawat inap (Bukti B). Ventilasi mekanik dapat digunakan di rumah sakit (rawat inap intensif) atau di rumah, melalui dua acara, yaitu tanpa atau dengan intubasi.

Ventilasi mekanik sebaiknya tidak berikan kepada penderita PPOK dengan kondisi sebagai berikut:

1. PPOK derajat berat yang telah mendapatkan tatalaksana maksimal sebelumnya
2. Memiliki keadaan komorbid berat, contohnya edema paru, keganasan
3. Aktivitas fisik sebelumnya terbatas, meskipun telah diberikan tatalaksana maksimal

Komplikasi penggunaan ventilasi mekanik, yaitu:

1. Ventilator acquired pneumonia
2. Barotrauma



### 3. Gangguan weaning (penyapihan)

Cara mengatasi gangguan weaning (penyapihan) adalah sebagai berikut:

1. Menyeimbangkan kebutuhan respirasi dan kapasitas otot pernapasan
2. Memberikan bronkodilator dan obat lain dengan adekuat
3. Memberikan nutrisi yang seimbang
4. Memberikan bantuan ventilasi dengan NPPV

### Ventilasi Mekanik Tanpa Intubasi

Ventilasi mekanik tanpa intubasi digunakan untuk penderita PPOK dengan gagal napas kronis, serta dapat digunakan selama dirawat di rumah. Ventilasi mekanik tanpa intubasi meliputi ventilasi tekanan positif non invasif (NPPV), dan ventilasi tekanan negatif (NPV). NPV tidak dianjurkan karena memiliki perlengkapan yang kompleks, dan dapat menimbulkan obstruksi saluran napas atas

NPPV dapat diberikan melalui tipe ventilasi volume control, pressure control, bilevel positive airway pressure (BiPAP), atau continuous positive airway pressure (CPAP). Penggunaan NPPV bersama dengan terapi oksigen jangka panjang dapat memberikan perbaikan hasil analisis gas darah, kualitas dan kuantitas tidur, dan kualitas hidup penderita.

Indikasi NPPV yaitu:

1. Sesak napas derajat sedang atau berat dengan penggunaan otot pernapasan dan pergerakan abdomen paradoksal
2. Asidosis sedang sampai berat ( $pH < 7.30 - 7.35$ )
3. Frekuensi napas  $>25$  kali per menit

### Ventilasi Mekanik Dengan Intubasi

Ventilasi mekanik dengan intubasi diberikan untuk penderita PPOK dengan keadaan sebagai berikut:

1. Gagal napas pertama kali
2. Perburukan belum lama terjadi, dengan penyebab yang jelas dan dapat diperbaiki, contohnya pneumonia
3. Aktivitas fisik sebelumnya tidak terganggu

Indikasi penggunaan ventilasi mekanik dengan intubasi yaitu:

1. Sesak napas berat dengan penggunaan otot pernapasan tambahan dan pergerakan abdomen paradoksal



2. Frekuensi napas >35 kali per menit
3. Hipoksemia yang mengancam jiwa ( $\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$ )
4. Asidosis berat ( $\text{pH} < 7.25$ ) dan hiperkapneia ( $\text{PCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ )
5. Gagal napas
6. Kesadaran somnolen
7. Aspirasi massif
8. Komplikasi kardiovaskuler (hipotensi, syok, gagal jantung)
9. Komplikasi lain (gangguan metabolisme, sepsis, pneumonia, emboli paru, barotrauma, efusi pleura massif)
10. Gagal menggunakan NPPV

### **Bronkoskopi Intervensi dan Pembedahan**

Pilihan tatalaksana pembedahan untuk PPOK stabil dapat dilihat di Tabel 7.6.

**Tabel 19. Tatalaksana pembedahan untuk PPOK stabil** (dikutip dari 2).

<b>Pilihan Prosedur Pembedahan</b>	<b>Rekomendasi</b>
<b>Pembedahan untuk mengurangi volume paru</b>	Pembedahan untuk mengurangi volume paru dapat memperbaiki ketahanan hidup penderita PPOK dengan emfisema berat di lobus atas, dan kapasitas latihan pasca rehabilitasi yang rendah (Bukti A)
<b>Bulektomi</b>	Bulektomi berhubungan dengan penurunan keluhan sesak napas, perbaikan fungsi paru dan toleransi latihan pada penderita PPOK tertentu (Bukti C)
<b>Transplantasi</b>	Transplantasi paru dapat memperbaiki kualitas hidup dan kapasitas fungsional penderita PPOK sangat berat (Bukti C)
<b>Bronkoskopi Intervensi</b>	Bronkoskopi intervensi mengurangi volume paru ekspirasi akhir, dan memperbaiki toleransi latihan, status kesehatan, dan fungsi paru penderita emfisema berat pada 6 - 12 bulan pasca pengobatan. <i>Endobronchial valves</i> (Bukti A); <i>Lung coils</i> (Bukti B); <i>Vapor ablation</i> (Bukti B)

### **Dukungan Paliatif**

Terdapat beberapa pilihan tatalaksana untuk tujuan paliatif. Obat golongan opiat, stimulasi listrik neuromuskuler, vibrasi dinding dada, dan mengalirkan udara berangin ke wajah penderita dapat mengurangi keluhan sesak. Morfin mampu memperbaiki status kesehatan. Rehabilitasi paru dinilai efektif dan pada sejumlah kasus berat, ventilasi non invasif bisa mengurangi sesak saat aktivitas.



## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, et al. Pharmacotherapy and lung function decline in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(6): 689-98.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Institutes of Health. Update 2023.
4. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of Tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea, and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 832-40.
5. O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, et al. Effect of Fluticasone Propionate/Salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130(3): 647-56.
6. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of Salbutamol and Ipratropium Bromide on airway calibre and bronchial reactivity in Asthma and Chronic Bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4(4): 415-20.
7. Vathenon AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled Albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(4): 850-5.
8. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting Beta-2 Agonists for stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; (4): CD001495.
9. Slack RJ, Barrett VJ, Morrison VF, Sturton RG, Emmons AJ, Ford AJ, Knowles RG. In Vitro pharmacological characterization of Vilanterol, a novel long-acting Beta-2-Adrenoceptor Agonist with 24-hour duration of action. *J Pharm Exp Ther* 2013; 344: 218-230.
10. Kew KM, Maverganes C, Walters JA. Long-acting Beta-2-Agonists for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10(10): CD010177.
11. Hanania NA, Feldman G, Zachgo W, Shim JJ, Crim C, Sanford L, Lettis S, Barnhart F, Haumann B. The efficacy and safety of the novel long-acting  $\beta$ 2-Agonist Vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest* 2012; 142(1): 119-127.
12. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnoea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a systematic review and meta-



- analysis of randomized placebo-controlled trials. BMC Pulm Med 2013; 13: 26.
13. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily Beta-2-Agonist versus twice-daily Beta-2-Agonists or placebo for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Cochrane Database Syst Rev 2015; 1: CD010139.
  14. Melani AS. Long-Acting Muscarinic Antagonists. Expert Rev Clin Pharmacol 2015; 8(4): 479-501.
  15. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
  16. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily Aclidinium Bromide in COPD patients: the ATTAIN study. Eur Respir J 2012; 40(4): 830-6.
  17. Feldman GJ, et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of Umeclidinium 62.5 µg compared with Tiotropium 18 µg in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11: 719-730.
  18. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Cochrane Database Syst Rev 2014; 7(7): CD009285.
  19. Calzetta L, Ritondo BL, Zappa MC, et al. The impact of Long-Acting Muscarinic Antagonists on mucus hypersecretion and cough in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a systematic review. Eur Respir Rev 2022; 31(164).
  20. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of Tiotropium and rehabilitation exercise training in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008; 3(1): 127-136.
  21. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of Tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest 2005; 127(3): 809-817.
  22. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining Long-Acting Beta-2-Agonists and Muscarinic Antagonists in COPD. Pulm Pharmacol Ther 2010; 23(4): 257-67.
  23. Ray R, Tombs L, Naya I, Compton C, Lipson DA, Boucot I. Efficacy and safety of the dual bronchodilator combination Umeclidinium/Vilanterol in COPD by age and airflow limitation



- severity: A pooled post hoc analysis of seven clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 57: 101802.
24. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of Albuterol-Ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; 65(5): 354-62.
  25. Marchetti N, Lammi MR, Travallie JM, Ciccolella D, Civic B, Criner GJ. Air current applied to the face improves exercise performance in patients with COPD. *Lung* 2015; 193(5): 725-31.
  26. Feldman GJ, et al. Comparative efficacy of once-daily Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium/Olodaterol therapy in symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a randomized study. *Adv Ther* 2017; 34(11): 2518-2533.
  27. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; 9(2): 311-24.
  28. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of Theophylline treatment in patients handicapped by Chronic Obstructive Lung disease. *Thorax* 1993; 48(3): 227-32.
  29. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988; 9(2): 325-36.
  30. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined Corticosteroid and Long-Acting Beta-2-Agonist in one inhaler versus Long-Acting Beta-2-Agonists for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9(9): CD006829.
  31. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined Corticosteroid and Long-Acting Beta-2-Agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8(8): CD006826.
  32. ERS 2019. European Respiratory Journal 52(6) 1801219; DOI: 10.1183/13993003.01219-2018. Published 13 December 2018.
  33. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-80.
  34. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to Budesonide in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018; 6(2): 117-26.



35. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: a biomarker of response to extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(4): 523-5.
36. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10125): 1076-84.
37. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled Fluticasone Furoate to Vilanterol in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3(6): 435-42.
38. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus Long-Acting Muscarinic Antagonist therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10082): 1919-29.
39. Singh D, Agusti A, Martinez FJ, et al. Blood eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(1): 17-24.
40. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374(23): 2222-34.
41. Welte T, Miravitles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of Budesonide/Formoterol added to Tiotropium in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(8): 741-50.
42. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of 'triple' therapy with Salmeterol/Fluticasone Propionate and Tiotropium Bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63(7): 592-8.
43. Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of Tiotropium plus Fluticasone Propionate/Salmeterol with Tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012; 106(3): 382-9.
44. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding Fluticasone

- Propionate/Salmeterol to Tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012; 106(1): 91-101.
45. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with Salmeterol/Fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70(6): 519-27.
46. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-daily triple therapy for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(4): 438-46.
47. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and safety of Umeclidinium added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in patients with COPD: results of two randomized, double-blind studies. *COPD* 2016; 13(1): 1-10.
48. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus Long-Acting Beta-2-Agonist therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10048): 963-73.
49. Lipson DA, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 18.
50. Lipson DA, et al. 24-Hour Serial Spirometric Assessment of Once-Daily Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol versus twice-Daily Budesonide/Formoterol in Patients with COPD: Analysis of the FULFIL Study. *Adv Ther* 2020; 37: 4894-4909.
51. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols J, Hameleers N, Wouters EFM, Janssen DJA. Effect of sustained-release morphine for refractory breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on health status: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180(10): 1306-14.
52. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (9): CD001288.
53. Rabe KF. Update on Roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Br J Pharmacol* 2011; 163(1): 53-67.



54. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374(9691): 685-94.
55. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease treated with long-acting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374(9691): 695-703.
56. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of Roflumilast on exacerbations in patients with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2015; 385(9971): 857-66.
57. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Cochrane Database Syst Rev 2013; (11): CD009764.
58. Ni W, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of Macrolid antibiotics for the prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease exacerbation: a meta-analysis. PLoS One 2015; 10(3): e0121257.
59. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term Erythromycin therapy is associated with decreased Chronic Obstructive Pulmonary Disease exacerbations. Am J Respir Crit Med 2008; 178(11): 1139-47.
60. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2014; 2(5): 361-8.
61. Albert RK, Connell J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011; 365(8): 689-98.
62. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease exacerbation reduction in response to daily Azithromycin therapy. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189(12): 1503-8.
63. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. Eur Respir Rev 2015; 24(137): 451-61.
64. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Cochrane Database Syst Rev 2015; (7): CD001287.



65. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of Erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; 50(4): PA675.
66. Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a comparative analysis across Erdosteine, Carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res* 2019; 20(1): 104.
67. Nici L, Mammen MJ, et al. Pharmacologic management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: an official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Resp Crit Care Med* 2020; 9: 56-69.
68. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): e13-64.
69. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on policy in pulmonary rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; 47(5): 1336-41.
70. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary rehabilitation exercise prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: review of selected guidelines: an official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016; 36(2): 75-83.
71. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(9): 972-7.
72. Stone PW, Hickman K, Steiner MC, Roberts CM, Quint JK, Singh SJ. Predictors of referral to pulmonary rehabilitation from UK primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 2941-52.
73. Affyarsyah A, Yunus F, Wiyono WH, Ratnawati A. Manfaat rehabilitasi paru dalam meningkatkan atau mempertahankan kapasitas fungsional dan kualitas hidup pasien penyakit paru obstruktif kronis di RSUP Persahabatan. *J Respir Indo* 2009; 29: 70-8



74. Ikalius, Yunus F, Suradi, Rachma N. Perubahan kualitas hidup dan kapasitas fungsional penderita penyakit paru obstruktif kronis setelah rehabilitasi paru. Maj Kedokt Indon 2007; 57: 446-52.
75. Wiyono WH, Riyadi J, Yunus F, Ratnawati A, Prasetyo S. The benefit of pulmonary rehabilitation against quality of life alteration of functional capacity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patient assessed using St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and 6 minutes walking distance test (6MWT). Maj J Indo 2006; 15: 165-72.
76. Buwono YA, Sartono HMKTR, Witjaksono D, Siswanto. Impact of arm exercise to chest expansion, spirometry and quality of life in stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. Tesis Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUB. Malang: 2009.
77. Silalahi M, Sartono HMKTR, Ridwan M, Nugroho E, Siswanto. Pengaruh breathing exercise dan Latihan ergocycle terhadap hasil spirometry, 6 minutes walking test dan kualitas hidup penderita penyakit paru obstruktif kronis. Tesis Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUB. Malang: 2009.
78. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. JAMA 2000; 283(24): 3244-54.
79. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary Oxygen for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Cochrane Database Syst Rev 2005; (4): CD001744.
80. Collins PF, Elia M, Kurukulaaratchy RJ, Stratton RJ. The influence of deprivation on malnutrition risk in outpatients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Clin Nutr 2018; 37(1): 144-8.
81. Collins PF, Stratton RJ, Kurukulaaratchy RJ, Elia M. Influence of deprivation on healthcare use, healthcare costs, and mortality in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13: 1289-96.
82. Gunay E, Kaymaz D, Selcuk NT, Ergun P, Sengul F, Demir N. Effect of nutritional status in individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease undergoing pulmonary rehabilitation. Respirology 2013; 18(8): 1217-22.



83. Hoong JM, Ferguson M, Hukins C, Collins PF. Economic and operational burden associated with malnutrition in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Nutr* 2017; 36(4): 1105-9.
84. Nguyen HT, Collins PF, Pavely TG, Nguyen NV, Pham TD, Gallegos DL. Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 215-26.
85. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1): 53-9.
86. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002733.
87. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003; 86(6): 497-508.
88. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331(12): 778-84.
89. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR-8): 1-52.
90. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994; 169(1): 68-76.
91. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52(2): 120-5.
92. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64(34): 944-7.



93. Centers for Disease Control and Prevention Mortality and Morbidity Weekly Report. Use of Tetanus Toxoid, reduced Diphtheria Toxoid, and acellular Pertussis vaccines: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2019, artikel daring tersedia disini: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6903a5.htm> [diakses Agustus 2022]
94. Centers for Disease Control and Prevention. Lung Disease including Asthma and Adult Vaccination, 2016, informasi daring tersedia disini: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/lung-disease.html> [diakses Agustus 2022]
95. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines in ambulatory and inpatient care settings. *N Engl J Med* 2021; 385(15): 1355-71.
96. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(3): 325-31.
97. Ekstrom M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A systemic review. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(7): 1079-92.
98. Rocker GM, Simpson AC, Joanne Young B, et al. Opioid therapy for refractory dyspnea in patients with advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease: patients' experiences and outcomes. *CMAJ Open* 2013; 1(1): E27-36.
99. Marciňuk DD, Goodridge D, Hernandez P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J* 2011; 18(2): 69-78.
100. Vieira PJ, Chiappa AM, Cipriano G, Jr., Umpierre D, Arena R, Chiappa GR. Neuromuscular electrical stimulation improves clinical and physiological function in COPD patients. *Respir Med* 2014; 108(4): 609-20.
101. Galbraith S, Fagan P, Perkins P, Lynch A, Booth S. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39(5): 831-8.



## **BAB VII**

### **TATALAKSANA PPOK EKSASERBASI AKUT**

Riwayat eksaserbasi  $\geq 2$  kali/tahun merupakan prediktor yang akurat untuk meramalkan kemungkinan kejadian eksaserbasi selanjutnya. Perburukan nilai VEP1 peningkatan prevalensi eksaserbasi dan hospitalisasi dikaitkan dengan peningkatan risiko mortalitas. Prediktor ini sangat bermakna, utamanya pada GOLD 3 (obstruksi drajat berat dengan nilai VEP1:  $30\% \leq VEP1 < 50\%$  nilai prediksi) dan GOLD 4 (obstruksi derajat sangat berat dengan nilai VEP1  $< 30\%$  nilai prediksi).

Kategori risiko rendah apabila VEP1 pasca bronkodilator  $\geq 50\%$ , dengan skala sesak 0-1 dan riwayat eksaserbasi 0-1 kali pada tahun sebelumnya tanpa disertai riwayat rawat inap. Sedangkan dikategorikan memiliki risiko tinggi apabila VEP1 paska bronkodilator  $< 50\%$ , dengan skala sesak 2-4 dan riwayat eksaserbasi  $\geq 2$  kali pada tahun sebelumnya atau disertai minimal 1 kali riwayat rawat inap.

Derajat eksaserbasi pada umumnya, terbagi menjadi ringan, sedang dan berat. Eksaserbasi ditandai dengan adanya tiga gejala kardinal perburukan respirasi akut jika dibandingkan dengan gejala harian yang berupa peningkatan intensitas sesak, peningkatan volume sputum dan purulensi sputum pada pasien yang telah memenuhi diagnosis PPOK sebelumnya. Derajat ringan ditandai dengan adanya satu di antara tiga gejala kardinal yang disertai dengan bertambahnya wheezing (mengi), peningkatan intensitas batuk, demam tanpa adanya kausa lain, infeksi saluran pernapasan atas dalam 5 hari terakhir, meningkatnya laju pernapasan per menit ( $> 20\%$  nilai dasar) atau frekuensi nadi per menit ( $> 20\%$  dari nilai dasar). Sedangkan, derajat sedang apabila terdapat dua gejala kardinal. Pasien dikatakan eksaserbasi berat apabila mengalami tiga gejala kardinal yang ada. Kejadian eksaserbasi berat dapat disertai dengan gagal napas, hipoksemia dan hiperkapnia.

Pemeriksaan analisis gas darah, foto toraks dan pengukuran saturasi oksigen dengan pulse oximetry dibutuhkan dalam melakukan pendekatan diagnosis. PDPI merekomendasikan dua kelompok pemeriksaan penunjang, yakni (1) umum: foto toraks PA, darah lengkap, analisis gas darah, biakan mikroorganisme dan sputum dan (2) khusus: arus puncak ekspirasi (APE), spirometri, Computed Tomography and Ventilation - Perfusion Scanning



dan sleep studies. Tidak direkomendasikan pemeriksaan spirometri atau pemeriksaan faal paru karena kondisi pasien yang tidak memungkinkan saat eksaserbasi.

Pengklasifikasian derajat eksaserbasi pada pasien untuk menentukan perawatan rawat inap atau tidak dengan menitikberatkan pada penilaian klinis yang meliputi:

1. Tanpa gagal napas:

- laju pernapasan per menit  $\leq$  24 kali per menit,
- denyut nadi  $\leq$  95 kali per menit,
- tidak digunakan otot bantu napas,
- tidak ada perubahan pada kesadaran,
- hipoksemia membaik dengan pemberian suplementasi oksigen dengan FiO<sub>2</sub>: 24-35%
- tidak didapatkan peningkatan PaCO<sub>2</sub>;

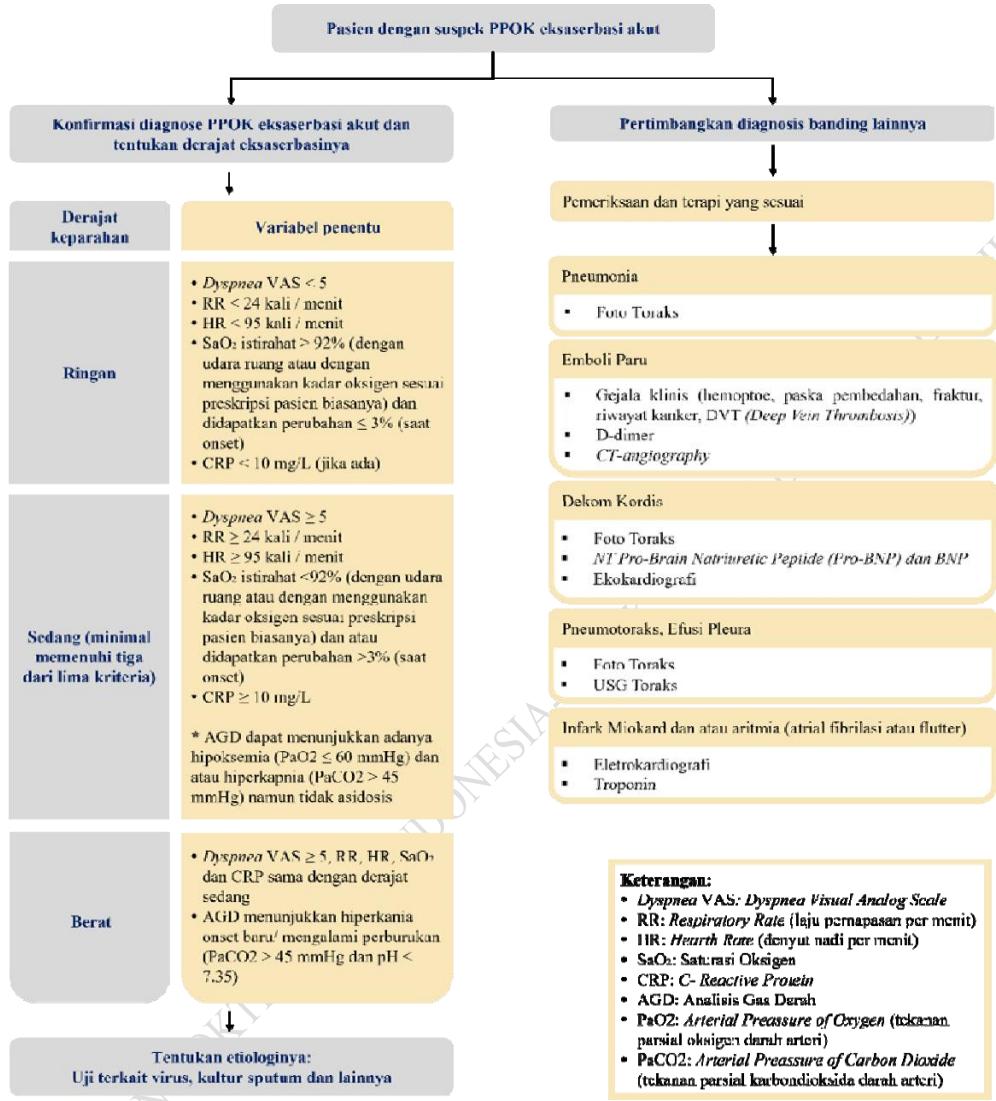
2. Gagal napas akut (tidak mengancam jiwa):

- Frekuensi napas  $>24$  kali per menit,
- menggunakan otot bantu napas,
- tidak didapatkan perubahan kesadaran, hipoksemia membaik dengan pemberian suplementasi oksigen dengan FiO<sub>2</sub>  $>35\%$ ,
- didapatkan peningkatan PaCO<sub>2</sub> hingga 50-60 mmHg atau meningkat jika dibandingkan dengan nilai dasar (hiperkarbia).

3. Gagal napas akut (mengancam jiwa):

- Frekuensi napas  $>24$  kali per menit,
- digunakannya otot bantu napas,
- adanya perubahan kesadaran,
- hipoksemia tidak membaik dengan pemberian suplementasi oksigen dengan FiO<sub>2</sub>  $>40\%$ , didapatkan peningkatan PaCO<sub>2</sub> hingga  $>60$  mmHg atau meningkat jika dibandingkan dengan nilai dasar ,
- didapatkan asidosis ( $pH \leq 7,25$ ).





**Keterangan:**

- Dyspnea VAS: *Dyspnea Visual Analog Scale*
- RR: *Respiratory Rate* (laju pernapasan per menit)
- HR: *Heart Rate* (detak nadi per menit)
- SaO<sub>2</sub>: Saturasi Oksigen
- CRP: *C-Reactive Protein*
- AGD: Analisis Gas Darah
- PaO<sub>2</sub>: *Arterial Pressure of Oxygen* (tekanan parsial oksigen darah arteri)
- PaCO<sub>2</sub>: *Arterial Pressure of Carbon Dioxide* (tekanan parsial karbondioksida darah arteri)

**Gambar 9.** Pendekatan diagnosis pada pasien dengan suspek PPOK eksaserbasi akut

(dikutip dari Celly BR,2021)



Target capaian SaO<sub>2</sub> pada pasien PPOK eksaserbasi adalah 88-92%. Studi lain terkait tidak merekomendasikan penurunan kadar SaO<sub>2</sub> lebih dari 2% dari nilai dasar.

Peningkatan kadar CRP >10mg/dL berbanding lurus dengan peningkatan risiko rawat inap dan mortalitas. Kadar CRP plasma: >50mg/dL (sangat tinggi) berkorelasi kuat (90%) dengan infeksi bakteri. Eksaserbasi derajat berat didiagnosis berdasarkan tanda-tanda klinis yang harus disertai asidosis respiratorik dengan atau tanpa disertai peningkatan CRP>10 mg/dL.

Secara sederhana berdasarkan derajat eksaserbasinya, manajemen PPOK terbagi menjadi tiga, yakni: (1) eksaserbasi derajat ringan: hanya diterapi menggunakan Short Acting  $\beta_2$  Agonist (SABA); (2) eksaserbasi derajat sedang: diterapi menggunakan SABA dan kortikosteroid oral dengan atau tanpa antibiotik dan (3) eksaserbasi derajat berat: memerlukan rawat inap atau penanganan segera di unit gawat darurat dan sering kali terkait kejadian gagal napas.

Saat terjadi eksaserbasi yang disertai dengan hipoksemia, maka suplementasi oksigen perlu diberikan. Jika berdasarkan hasil evaluasi lanjutan, eksaserbasi yang terjadi dapat mengancam jiwa dan ditemukan adanya usaha napas atau gangguan pertukaran gas maka dapat dipertimbangkan penggunaan Non- Invasive Ventilation (NIV) pada layanan rawat inap intensif. Pada kasus eksaserbasi yang tidak terlalu berat, manajemen pasien dapat dilakukan di unit gawat darurat (UGD) atau ruang rawat inap biasa.

Penanganan yang dapat dilakukan di UGD meliputi: (1) evaluasi klinis, pengukuran saturasi oksigen dengan pulse oximetry berkala, analisis gas darah dan pemeriksaan foto toraks; (2) pemberian suplementasi oksigen; (3) pemberian agen bronkodilator; (4) pemberian kortikosteroid; (5) pemberian antibiotik dan (6) NIV bila diperlukan.

**Indikasi rawat inap** pada PPOK eksaserbasi meliputi: gejala klinis eksaserbasi yang parah dan memburuk secara mendadak termasuk gejala sesak, penurunan saturasi oksigen dan penurunan kesadaran; gagal napas akut; adanya sianosis atau edema perifer; tidak respons terhadap pengobatan; adanya penyakit penyerta (komorbid) seperti dekom kordis atau aritmia dan daya dukungan keluarga yang tidak memadai.



Secara umum terapi farmakologis pada PPOK eksaserbasi meliputi pemberian terapi bronkodilator, kortikosteroid dan antibiotik. Inhalasi SABA (Short Acting Beta-2 Agonist) dengan atau tanpa inhalasi antikolinergik kerja singkat atau Short Acting Muscarinic Antagonist (SAMA) merupakan agen bronkodilator yang direkomendasikan sebagai terapi awal pada kejadian akut eksaserbasi. Salbutamol diketahui memiliki efek minimal pada jantung. Onset kerja salbutamol inhalasi  $\leq$  5 menit dengan masa kerja 3-6 jam. Sedangkan, SAMA bekerja sebagai antagonis reseptor M<sub>2</sub> dan M<sub>3</sub> asetilkolin muskarinik yang akan menginhibisi kerja syaraf parasimpatik pada saluran pernapasan sehingga menyebabkan bronkodilatasi dan penekanan sekresi mukus berlebih. SAMA memiliki onset kerja yang lebih lama jika dibandingkan dengan SABA yakni 15 menit dengan masa kerja 6-8 jam. Oleh karena onset kerja yang lebih lama, maka SAMA bukan menjadi pilihan tunggal utama sebagai terapi pelega dalam eksaserbasi. Penggunaan kombinasi dua jenis bronkodilator terbukti bekerja lebih baik dibandingkan penggunaan tunggal.

Dosis yang direkomendasikan pada pemberian melalui metered dose inhalers (MDI dengan atau tanpa spacer) adalah: salbutamol 400-600  $\mu\text{g}$ / 4-6 jam (4-6 isapan/ 4-6 jam); terbutaline 500-1000  $\mu\text{g}$ / 4-6 jam (1-2 isapan/6 jam) dan ipratropium bromide 80-120  $\mu\text{g}$ / 4-6 jam (4-6 isapan/ 4-6 jam). Jika menggunakan nebulizer, dosis salbutamol yang direkomendasikan setara dengan 2,5-5 mg/ 4-6 jam dan ipratropium bromide 0,5-1 mg/ 4-6 jam.

Pemberian bronkodilator dengan MDI (dengan atau tanpa spacer) atau nebulizer tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada VEP1 berdasarkan telaah ilmiah yang telah dilakukan. Apabila nebulisasi tetap dipilih, maka air-driven bronchodilator lebih disarankan daripada oxygen-driven bronchodilator guna mencegah kenaikan PaCO<sub>2</sub>.

Penggunaan oxygen-driven bronchodilator maksimum selama 6 menit. Berdasarkan studi yang dilakukan, medikasi dengan nebulisasi sudah dapat tersampaikan dengan baik pada organ target dalam 6 menit. Hiperoksigenasi pada pasien PPOK akan menyebabkan kemoreseptor menurunkan usaha napas sehingga akan memicu terjadinya retensi CO<sub>2</sub>. Mekanisme hiperkapnea terinduksi oleh oksigen juga dapat dijelaskan melalui pergeseran kurva disosiasi CO<sub>2</sub> ke kanan akibat peningkatan PaO<sub>2</sub>. GOLD



2023 tetap merekomendasikan untuk melanjutkan terapi inhalasi bronkodilator kerja panjang (baik tunggal maupun kombinasi antara Long Acting  $\beta_2$  Agonist (LABA) dan Long Acting Antimuscarinic Agent (LAMA)) dengan atau tanpa Inhaled Corticosteroid (ICS) saat eksaserbasi atau sesegera mungkin sebelum pasien dinyatakan layak untuk pulang. Metilsantin masih dapat dipergunakan mengingat ketersediaan masih mudah didapatkan, hanya perlu pengawasan dan kewaspadaan terhadap efek samping.

Pemberian kortikosteroid sistemik pada PPOK eksaserbasi terbukti dapat memperpendek waktu pemulihan dan lama rawat inap, memperbaiki faal paru VEP1 dan hipoksemia ( $\text{PaO}_2$ ) serta memperkecil kegagalan terapi dan risiko terjadinya kekambuhan berikutnya. GOLD merekomendasikan pemberian prednison 40 mg dosis tunggal selama lima hari atau jenis kortikosteroid lainnya dengan potensi yang sama. Sedangkan dosis prednisone yang direkomendasikan adalah 0,5 mg/kg berat badan/hari selama 5 hari dan dapat ditingkatkan hingga 14 hari pada kasus eksaserbasi berat ataupun sangat berat. Prednison akan dimetabolisme di hati menjadi bentuk aktifnya prednisolone (glukokortikoid agonis kortikosteroid). Penggunaan kortikosteroid dalam jangka panjang dapat menyebabkan retensi cairan dan  $\text{Na}^+$ , hipokalemia, alkalisasi, hipertensi yang diinduksi glukokortikoid dan dekom kordis. Efek samping lainnya dapat berupa kelemahan otot, osteoporosis, memar pada kulit, bengkak pada tungkai, penyembuhan luka yang lebih lama, katarak subskapsular posterior, galukoma, uklus peptikum, peningkatan tekanan intra kranial, kejang, vertigo, peningkatan kadar gula darah, adrenokortikoid sekunder, hipofisis yang tidak responsif dan reduksi toleransi pada karbohidrat.

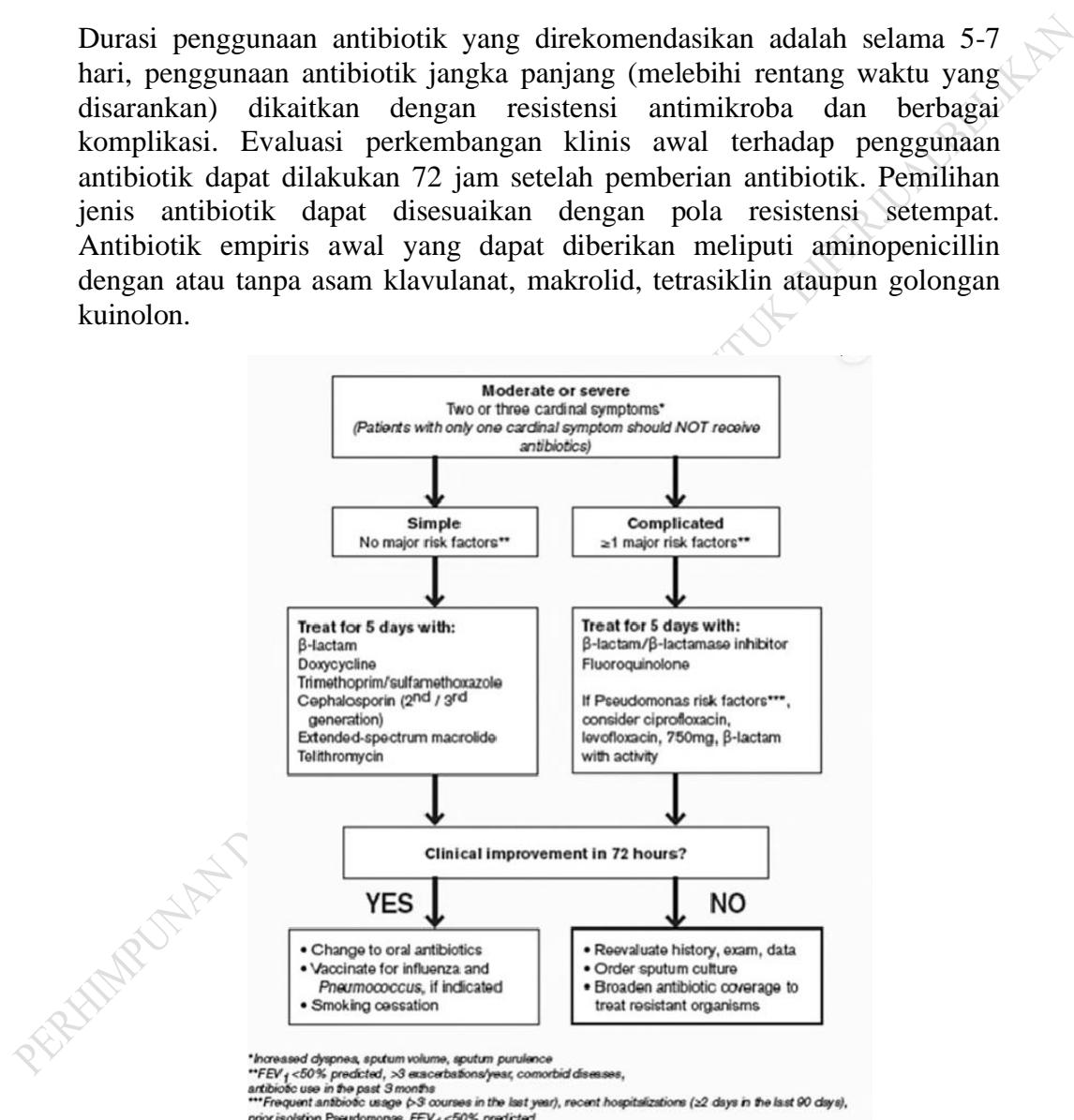
Efektivitas prednison oral sama dengan intra vena. Pemberian budesonide inhalasi dosis tinggi (4- 8 mg per hari dalam dosis terbagi) disebutkan memiliki efektivitas yang sama dengan metilprednisolon injeksi, juga dapat menjadi alternatif pada tatalaksana eksaserbasi. Durasi pemberian kortikosteroid yang lebih lama dikaitkan dengan meningkatnya risiko pneumonia, sepsis dan mortalitas. Pemberian kortikosteroid utamanya diberikan pada kejadian eksaserbasi yang signifikan yang disertai meningkatnya kadar eosinofil darah ( $\geq 300 \text{ sel/mm}^3$ ).

Terapi antibiotik disarankan untuk diberikan pada pasien PPOK eksaserbasi yang disertai tiga gejala kardinal (bertambahnya sesak, volume sputum dan



purulensi sputum) atau hanya disertai dua gejala kardinal namun salah satunya adalah peningkatan purulensi sputum (GOLD,2023).. Indikasi lain pemberian antibiotik, yakni pasien PPOK eksaserbasi yang memerlukan terapi ventilasi mekanis, baik invasif maupun non invasif.

Durasi penggunaan antibiotik yang direkomendasikan adalah selama 5-7 hari, penggunaan antibiotik jangka panjang (melebihi rentang waktu yang disarankan) dikaitkan dengan resistensi antimikroba dan berbagai komplikasi. Evaluasi perkembangan klinis awal terhadap penggunaan antibiotik dapat dilakukan 72 jam setelah pemberian antibiotik. Pemilihan jenis antibiotik dapat disesuaikan dengan pola resistensi setempat. Antibiotik empiris awal yang dapat diberikan meliputi aminopenicillin dengan atau tanpa asam klavulanat, makrolid, tetrasiklin ataupun golongan kuinolon.



**Gambar 10.** Pendekatan pemberian terapi antibiotik pada PPOK eksaserbasi.<sup>(GOLD)</sup>



Risiko infeksi *Pseudomonas aeruginosa* meningkat bila pasien memiliki riwayat penggunaan 4 siklus atau lebih antibiotik pada tahun sebelumnya, FEV1 <50% dari nilai prediktif, adanya bronkiektasis atau ditemukannya *Pseudomonas* pada hasil kultur sebelumnya baik dalam fase akut maupun eksaserbasi.<sup>6</sup> Riwayat rawat inap lebih dari 2 kali dalam 90 hari terakhir juga merupakan faktor risiko infeksi *Pseudomonas*.<sup>30</sup>

**Tabel 20.** Rekomendasi pemberian antibiotik pada PPOK eksaserbasi berdasarkan mikroorganisme penyebabnya.<sup>6</sup>

Severity of exacerbation	Microorganisms	Antibiotic of choice
Mild CES	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicillin-clavulanic acid Cefditoren Levofloxacin <sup>a</sup> Moxifloxacin <sup>a</sup>
Moderate CES	Same as group A + <i>S. pneumoniae</i> with reduced sensitivity to penicillin. Enterobacteria	Amoxicillin-clavulanic acid Cefditoren Levofloxacin <sup>a</sup> Moxifloxacin <sup>a</sup>
Severe-very severe CES <u>with no risk of <i>Pseudomonas</i> infection</u>	Same as group A + <i>S. pneumoniae</i> with reduced sensitivity to penicillin. Enterobacteria	Amoxicillin-clavulanic acid Ceftriaxone Cefotaxime Levofloxacin <sup>a</sup> Moxifloxacin <sup>a</sup>
Severe-very severe CES <u>with risk of <i>Pseudomonas</i> infection</u>	Same as group B + <i>P. aeruginosa</i>	$\beta$ -lactam with anti-pseudomonal activity <sup>b</sup> Alternative: quinolones <sup>c</sup> with antipseudomonal activity <sup>c</sup>

CES: chronic obstructive pulmonary disease exacerbation syndrome.

<sup>a</sup> The US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) recommend avoiding fluoroquinolones if there is an alternative treatment, due to their adverse effects.

<sup>b</sup> Piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, meropenem, ceftolozan-tazobactam, ceftazidime-avibactam.

<sup>c</sup> Ciprofloxacin 500–750 mg every 12 hours or levofloxacin 500 mg every 12 hours.

Pemeriksaan EKG disarankan sebelum memulai pengobatan terutama pada pasien dalam terapi lain yang juga memiliki efek samping pemanjangan interval QT terkoreksi (QTc). Kultur sputum ataupun spesimen lain dari paru direkomendasikan terutama pada pasien dengan frekuensi eksaserbasi sering, mengalami obstruksi saluran pernapasan berat dan atau pada pasien yang memerlukan bantuan ventilasi mekanis. Lung Health Foundation (2020) merekomendasikan pemeriksaan pewarnaan Gram dan kultur sputum khususnya pada pasien dengan peningkatan purulensi sputum yang memiliki faal paru sangat buruk, mengalami eksaserbasi  $\geq 2$  kali dalam setahun atau telah mendapat terapi antibiotik dalam tiga bulan terakhir.



Keseimbangan nutrisi dan ketercukupan cairan pada pasien PPOK juga sangat perlu diperhatikan. Selain terapi farmakologis, pasien PPOK eksaserbasi juga memerlukan terapi suportif lainnya seperti suplementasi oksigen, *High Flow Nasal Therapy* (HFNT) dan ventilasi mekanis. Suplementasi oksigen direkomendasikan diberikan secara titrasi dengan target saturasi 88%-92%. Pemeriksaan dengan menggunakan *pulse oximetry* tidak memberikan hasil yang lebih akurat dari AGD, namun dapat dipertimbangkan sebagai salah satu pemeriksaan sederhana pada fasilitas kesehatan dengan keterbatasan pemeriksaan penunjang. *Masker Venturi* (alat *high flow*) memberikan suplementasi oksigen lebih akurat dan terukur.<sup>2</sup>

HFNT merupakan alat terapi ventilasi non invasif yang dapat memberikan oksigen berkonsentrasi tinggi yang sudah terhumidifikasi dan dihangatkan yang memungkinkan pengiriman oksigen hingga 100% dengan kecepatan 60L/ menit pada pasien dewasa.<sup>6</sup> HFNT dapat memberikan beberapa efek fisiologis menguntungkan seperti: membantu menurunkan usaha dan laju pernapasan, meningkatkan kualitas pertukaran gas, meningkatkan kapasitas volume paru dan meningkatkan *dynamic compliance serta transpulmonary pressure and homogeneity* yang berperan dalam meningkatkan oksigenasi dan ventilasi, memperbaiki kondisi hiperkarbia, mencegah kekambuhan, sehingga diharapkan dapat mempercepat perbaikan klinis dan meningkatkan kualitas hidup pasien.<sup>2,6</sup>

Terapi suportif dengan ventilasi mekanis dapat berupa Noninvasive Mechanical Ventilation (NIV): nasal mask ataupun facial mask dan Invasive Mechanical Ventilation: endo-tracheal tube atau trakeostomi. NIV menjadi pilihan utama dibandingkan dengan intubasi ataupun ventilasi tekanan positif pada pasien PPOK dengan gagal napas yang tidak memiliki kontraindikasi absolut dalam penggunaannya.

**Indikasi penggunaan NIV pada eksaserbasi:** meliputi setidaknya satu dari tiga indikasi (evidence A):

1. Asidosis respirasi ( $\text{PaCO}_2 \geq 6 \text{ kPa}$  atau  $45 \text{ mmHg}$  dengan  $\text{pH} \leq 7.35$ ),
2. esak berat dengan tanda klinis mengesankan kelelahan otot napas, kerja napas meningkat atau keduanya seperti penggunaan otot napas tambahan, gerakan paradoks abdomen atau retraksi sela iga dan
3. Hipoksemia persisten meskipun dengan suplementasi oksigen yang adekuat.<sup>2</sup>



Terapi NIV dapat langsung dihentikan tanpa “weaning period” setelah pasien sudah dapat mentoleransi selama minimal 4 jam tanpa menggunakan alat ini.<sup>2,6</sup> Rerata masa lama pemulihan dan “weaning period” dari kombinasi terapi farmakologis yang tepat dan penggunaan NIV adalah 2-10 hari. Adapun efek samping penggunaan NIV diantaranya kaustrofobia, lecet pada kulit di daerah pemasangan masker, distensi lambung dan pneumonia (masih dapat terjadi dengan angka insidensi yang lebih kecil dibandingkan dengan ventilasi invasif).

### **Indikasi Perawatan ICU**

1. Sesak napas berat dengan respons yang tidak adekuat terhadap terapi inisial di ruang rawat darurat.
2. Perubahan status mental (konfusi, lethargi,koma)
3. Hipoksemia persisten atau memburuk ( $\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$ ) atau perburukan atau asidosis respirasi berat ( $\text{pH} < 7,25$ ) meskipun dengan suplemen oksigen dan ventilasi non-invasif.
4. Membutuhkan ventilasi mekanik invasif.
5. Hemodinamik tidak stabil à membutuhkan vasopresor

### **Indikasi Ventilasi Mekanik Invasif**

1. Kegagalan NIV.
2. *Respiratory atau cardiac arrest*
3. Henti napas dengan kehilangan kesadaran.
4. Aspirasi masif atau muntah persisten.
5. Kesadaran menurun, agitasi psikomotor yang tidak bisa dikontrol dengan sedasi.
6. Ketidakmampuan persisten dalam membersihkan sekresi respirasi.
7.  $\text{HR} < 50 \times \text{permenit}$  dengan penurunan kesadaran

Penggunaan ventilasi invasif berpotensial menyebabkan *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP), barotrauma dan gagal “weaning” ventilasi secara spontan. Lama rawat inap sangat bervariasi pada tiap individu dan masing-masing layanan kesehatan. Klinisi sebaiknya melakukan asesmen ulang mengenai: kebutuhan penggunaan oksigen jangka panjang, riwayat komorbid pasien, keluhan sesak berdasarkan skor mMRC atau COPD Assessment Test (CAT), keterbatasan pasien dalam melakukan aktivitas dan kelayakan untuk dilakukannya rehabilitasi paru. Evaluasi ulang dalam jangka waktu 3-4 bulan setelah pasien pulang dari rumah sakit diperlukan untuk memastikan pasien kembali dalam kondisi stabil.



## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. 2023. [cited 2023 May 5] Available from: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (who.int)
2. Global initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for diagnosis, management and prevention of COPD 2023.
3. MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021;26(6):532–51.
4. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: Definitions and classifications. *European Respiratory Journal*. 2003;21(Supplement 41).
5. Kim V, Aaron SD. What is a COPD exacerbation? current definitions, Pitfalls, challenges and opportunities for improvement. *European Respiratory Journal*. 2018;52(5):1801261.
6. Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG, et al. [translated article] Spanish COPD guidelines (GesEPOC) 2021 update. diagnosis and treatment of COPD exacerbation syndrome. *Archivos de Bronconeumología*. 2022;58(2). doi:10.1016/j.arbres.2021.05.033
7. Fletcher CM. The clinical diagnosis of pulmonary emphysema—an experimental study. *Proc R Soc Med* 1952; 45:577–584.
8. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(11): 1251-8.
9. Agarwal AK, Raja A, Brown BD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32644707
10. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Panduan Umum Praktik Klinis Penyakit Paru dan Pernapasan. Jakarta:2021.
11. RN(AAP)s. Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD): Adult 2022. Available from: Acute-Exacerbation-of-Chronic- Obstructive-Pulmonary-Disease-AECOPD-Adult-CDT-2022.pdf (crns.ca)
12. Gálvez-Barrón C, Villar-Álvarez F, Ribas J, Formiga F, Chivite D,



- Boixeda R, et al. Effort oxygen saturation and effort heart rate to detect exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(1):42. doi:10.3390/jcm8010042
13. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C Reactive Protein. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 28722873
14. MIMS. Salbutamol:Indication, Dosage, Side Effect, Precaution [Internet]. 2023 [cited 2023 May 8]. Available from: <https://www.mims.com/Indonesia/drug/info/salbutamol>
15. American Thoracic Society (ATS). Medecine for COPD- Patient Education (Information Series) [Internet]. 2023 [cited 2023 May 8]. Available from: copd-medicines.pdf (thoracic.org)
16. Almadhoun K, Sharma S. Bronchodilators. 2022 Nov 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30085570.
17. British Columbia Ministry of Health (BCGuidelines.ca).Chronoc Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Diagnosis and Management [Internet]. 2020 [cited 2023 May 8] Available from: [https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/copd\\_full\\_guideline.pdf](https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/copd_full_guideline.pdf)
18. Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, Shirtcliffe P, Berry J, Fingleton J, Weatherall M, Beasley R. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2018 Oct 3;18(1):157. doi: 10.1186/s12890-018-0720-7. PMID: 30285695; PMCID: PMC6171193.
19. Pahal P, Hashmi MF, Sharma S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Compensatory Measures. 2023 Feb 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30247837.
20. Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Nov 7;9:1241-52. doi: 10.2147/COPD.S41476. PMID: 25404854; PMCID: PMC4230177.
21. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. 2022 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID:30285357.



22. MIMS. Inflason Dosage & Drug Information [Internet]. 2023 [cited 2023 May 8]. Available from: <https://www.mims.com/Indonesia/drug/info/inflason>
23. University of Nebraska Medical Center (UNMC). Antibiotic Guidance for Treatment of Acute Exacerbations of COPD (AECOPD) in Adults [Internet]. 2023 [cited 2023 May 8]. Available from: clinicpath-copd\_pathway2018\_update.pdf (unmc.edu)
24. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. Expert Rev Clin Pharmacol 2015; 8(4): 479-501.
25. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
26. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; (3): CD006101
27. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011; 364(12): 1093-103.
28. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013; 1(7): 524-33
29. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COPD (acute exacerbation): antimicrobial prescribing [Internet]. 2023 [cited 2023 May 8]. Available from: guide-to-resources-pdf-6602624893 (nice.org.uk)
30. Global initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for diagnosis, management and prevention of COPD 2019.
31. Stevermer JJ, Fisher L, Lin KW, Liu R, Goodenberger D, Schellhase K, Vaughan B, Bird MD. Pharmacologic Management of COPD Exacerbations: A Clinical Practice Guideline from the AAFP. Am Fam Physician. 2021 Jul 1;104(1): Online. PMID: 34264593.
32. Lung Health Foundation. COPD Diagnosis and Management Algorithm for Primary Care [Internet]. 2023 [cited 2023 May 8]. Available from: COPD- AlgorithmNov2020-1.pdf (lunghealth.ca)
33. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, Yang IA. Acute exacerbation of COPD. Respirology. 2016 Oct;21(7):1152-65. doi: 10.1111/resp.12780. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27028990; PMCID: PMC7169165.



34. Tanaya,Gracia. D. Bakhtiar,Arief. Penatalaksanaan PPOK Eksaserbasi Akut. Tinjauan Kepustakaan. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK Unair. 2023

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN



## BAB VIII

# KOMPLIKASI

PPOK merupakan penyakit progresif, fungsi paru memburuk dari waktu ke waktu, bahkan dengan perawatan yang terbaik. Gejala dan perubahan obstruksi saluran napas harus dipantau untuk menentukan modifikasi terapi dan menentukan komplikasi. Pada penilaian awal saat kunjungan harus mencakup gejala khususnya gejala baru atau perburukan dan pemeriksaan fisis.

Komplikasi pada PPOK merupakan bentuk perjalanan penyakit yang progresif dan tidak sepenuhnya reversibel, seperti:

- Gagal napas
  - Gagal napas kronik
  - Gagal napas akut pada gagal napas kronik
- Infeksi berulang
- Hipertensi pulmoner
- Kor pulmonale
- Gagal jantung kongestif
- Pneumotoraks

Gagal napas kronik:

Hasil analisis gas darah  $\text{PO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  dan  $\text{PCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ , dan pH normal, penatalaksanaan :

- Jaga keseimbangan  $\text{PO}_2$  dan  $\text{PCO}_2$
- Bronkodilator adekuat
- Terapi oksigen yang adekuat terutama waktu aktivitas atau waktu tidur
- Antioksidan
- Latihan pernapasan dengan pursed lips breathing

Gagal napas akut pada gagal napas kronik, ditandai oleh :

- Sesak napas dengan atau tanpa sianosis
- Sputum bertambah dan purulen
- Demam
- Kesadaran menurun



Infeksi berulang :

Pada pasien PPOK produksi sputum yang berlebihan menyebabkan terbentuk koloni kuman, hal ini memudahkan terjadinya infeksi berulang, pada kondisi kronik ini imunitas menjadi lebih rendah, ditandai dengan menurunnya kadar limfosit darah.

Kor pulmonale:

Ditandai oleh P pulmonal pada EKG, hematokrit > 50%, dapat disertai gagal jantung kanan.

PPOK dengan Pneumotoraks:

Dianjurkan dilakukan tindakan pleurodesis pada pneumotoraks.

### **Pemantauan timbulnya komplikasi**

#### **1. Fungsi paru**

Penurunan fungsi paru dapat diketahui melalui pengukuran spirometri secara berkala. Spirometri harus dilakukan minimal setahun sekali untuk dapat mengidentifikasi pasien yang mengalami penurunan fungsi paru secara cepat atau jika ditemukan peningkatan gejala atau komplikasi. Uji fungsi paru lainnya, seperti pengukuran DLCO, kapasitas inspirasi dan pengukuran volume paru lengkap tidak rutin dikerjakan tetapi mampu memberikan informasi tentang dampak keseluruhan dari penyakit ini dan dapat berharga dalam menyelesaikan ketidakpastian diagnostik dan penilaian toleransi operasi.

#### **2. Gejala**

Perubahan gejala harus dievaluasi pada setiap kali kunjungan pasien ke poliklinik, termasuk batuk beserta dahaknya, sesak, keterbatasan aktivitas dan gangguan tidur. Kuesioner COPD Assessment Test (CAT) dan mMRC dapat dilakukan setiap 2 hingga 3 bulan sekali.

#### **3. Pengukuran gas darah arteri**

Kriteria gagal napas adalah bila  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  (8,0 kPa) dengan atau tanpa  $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$  (6,7 kPa). Bila penilaian skrining pasien menggunakan pulse oksimeter ditemukan saturasi oksigen ( $\text{SaO}_2$ ) < 92% diperlukan pemeriksaan analisis gas darah arteri.



Pulse oksimetri tidak memberikan informasi tentang PaCO<sub>2</sub>, namun sebaiknya dilakukan pada semua pasien PPOK stabil dengan VEP1 < 35% atau bila ditemukannya tanda klinis gagal napas atau gagal jantung kanan seperti sianosis sentral, pergelangan kaki bengkak dan peningkatan tekanan vena jugularis.

#### 4. Penilaian hemodinamik paru

Hipertensi pulmoner dapat terjadi sebagai komplikasi lanjut dari PPOK yang umumnya disebabkan oleh vasokonstriksi hipoksik dari arteri pulmoner kecil, dan seringkali disertai perubahan struktural seperti hiperplasia tunika intima dan hipertrofi maupun hiperplasia otot polos. Hipertensi pulmoner ringan sampai sedang (tekanan arteri pulmoner >30 mmHg) merupakan informasi penting pada pasien yang telah mengalami gagal napas. Pengukuran tekanan arteri pulmoner tidak dianjurkan dalam praktek klinis karena tidak menambah informasi praktis.

#### 5. Diagnosis gagal jantung kanan atau kor pulmonale

Peningkatan tekanan vena jugular dan piting edema pergelangan kaki merupakan temuan yang berguna untuk memperkirakan kor pulmonale dalam praktek klinis. Namun tekanan vena jugularis seringkali sulit dinilai pada pasien PPOK karena perubahan besar dalam tekanan intratoraks. Diagnosis kor pulmonale dapat melalui sejumlah pemeriksaan diantaranya radiografi, elektrokardiografi, ekokardiografi, skintigrafi radionukleotida, dan pencitraan resonansi magnetik (MRI). Pemeriksaan di atas tidak serta merta dapat menegakkan diagnosis kor pulmonale secara akurat.

#### 6. CT dan ventilation-perfusion scanning

Pemeriksaan ini tidak dilakukan secara rutin dan hanya dipergunakan terbatas pada penilaian pasien PPOK yang akan dilakukan operasi untuk menentukan distribusi emfisema atau bila ada penyakit penyerta lain. HRCT saat ini sedang diteliti sebagai cara visualisasi menilai patologi saluran napas dan parenkim lebih tepat.

#### 7. Hematokrit.

Polisitemia (hematokrit > 55%) dapat terjadi oleh karena hipoksemia arteri terutama pada perokok. Nilai hematokrit yang rendah menunjukkan prognosis yang buruk pada pasien PPOK dan



memerlukan pengobatan oksigen jangka panjang. Anemia juga ditemukan pada pasien PPOK.

8. Fungsi otot pernapasan

Fungsi otot pernapasan biasanya diukur dengan tekanan inspirasi dan ekspirasi maksimum dalam mulut. Pengukuran kekuatan otot inspirasi berguna dalam menilai pasien ketika sesak napas atau hiperkapnia tidak mudah dijelaskan oleh pengujian fungsi paru lainnya atau saat diduga ada kelemahan otot perifer. Pengukuran ini dapat digunakan pada pasien PPOK (misalnya, setelah rehabilitasi paru).

9. Sleep study

Sleep study dapat diindikasikan bila terdapat hipoksemia atau gagal jantung kanan ditandai oleh keterbatasan aliran udara yang relatif ringan atau ketika pasien memiliki gejala-gejala sleep apnea.

10. Uji latih

Beberapa jenis uji latih untuk mengukur kapasitas latihan antara lain jentera (treadmill) dan sepeda statis (cycle ergometry) di laboratorium atau uji jalan enam menit tetapi ini terutama digunakan bersama dengan program rehabilitasi paru.

Pemberian farmakoterapi dan uji latih dengan sepeda statis selama 8-12 minggu meningkatkan uji jalan 6 menit secara bermakna dibandingkan dengan pemberian farmakoterapi saja.

11. Pemantauan pengobatan

Penentuan terapi yang sesuai dengan derajat penyakit harus dipantau pada setiap kali kunjungan pasien agar penyesuaian terapi dapat segera dilakukan saat terjadi progresivitas penyakit. Pemantauan mencakup regimen terapi saat ini, dosis obat, kepatuhan, teknik penggunaan obat hirup, efektivitas pengendalian gejala, dan pemantauan efek samping obat. Perubahan terapi jika diperlukan dapat dilakukan dengan sedapat mungkin menghindari polifarmasi.

12. Riwayat Eksaserbasi

Setiap kunjungan pasien harus ditanyakan riwayat eksaserbasi yaitu peningkatan jumlah dahak, perubahan warna dahak, perburukan sesak napas, konsultasi ke dokter atau kunjungan ke layanan kesehatan di luar jadwal. Perburukan dapat diperkirakan dari peningkatan



kebutuhan bronkodilator atau steroid dan kebutuhan pengobatan dengan antibiotik. Riwayat rawat inap didokumentasikan termasuk jenis fasilitas kesehatan, lama rawat dan pemakaian fasilitas ICU atau penggunaan ventilasi mekanis.

#### 12. Pemantauan penyakit penyerta

Penyakit penyerta yang sering terdapat pada PPOK sebagian merupakan akibat dari penyakit PPOK dan sebagian lagi merupakan penyakit yang sudah ada sebelumnya, misalnya penyakit jantung iskemik, kanker paru, osteoporosis dan depresi. Penyakit penyerta lain dapat bersamaan dengan PPOK karena proses penuaan, misalnya, arthritis, diabetes, refluks esofagus dan depresi. Penanganan penyakit penyerta menjadi lebih sulit bila ada PPOK, karena PPOK memperberat kecacatan selain itu efek samping obat PPOK dapat memperberat penyakit penyerta



## BAB IX

# PPOK, KOMORBID DAN PROGNOSIS

Kejadian PPOK sering bersamaan dengan penyakit lain sebagai komorbid yang mempengaruhi prognosis penyakit. Beberapa komorbid tersebut muncul secara independen atau tidak berhubungan dengan PPOK, sementara beberapa komorbid lain dapat berhubungan, baik dalam hal faktor risiko, maupun berpengaruh dalam meningkatkan risiko satu sama lain. Inflamasi sistemik yang terjadi pada PPOK merupakan mekanisme yang menghubungkan PPOK dengan komorbid tersebut. Risiko terjadinya penyakit komorbid semakin meningkat karena sequele PPOK, seperti keterbatasan aktivitas. Komorbid ini dapat terjadi pada berbagai derajat PPOK dan seringkali menyebabkan sulitnya diagnosis banding. Terlepas dari berhubungan atau tidaknya PPOK dengan kondisi komorbid lain, penatalaksanaan pasien PPOK harus meliputi komorbidnya. Berikut adalah beberapa komorbid dan penatalaksanaannya pada PPOK stabil, tetapi tetap tidak dapat menggantikan panduan manajemen untuk masing-masing komorbid.

- **Penyakit kardiovaskuler** merupakan komorbid utama dan tersering pada PPOK, seperti penyakit jantung iskemi, gagal jantung, atrial fibrilasi dan hipertensi. Terjadi peningkatan morbiditas dan mortalitas apabila PPOK terjadi bersamaan dengan penyakit kardiovaskular. Kondisi perburukan PPOK akan memperberat kondisi kardiovaskular, dan demikian pula sebaliknya.

Pada dasarnya, tidak ada perbedaan terapi untuk PPOK maupun penyakit kardiovaskular yang terjadi secara bersamaan, kelainan kardiovaskular ditatalaksana sesuai dengan pedoman terapi masing-masing. Pemberian beta bloker selektif terhadap beta-1 sebagai terapi kardiovaskular dipandang lebih aman untuk pasien PPOK. Beta agonis baik secara inhalasi untuk terapi PPOK yang mempunyai komorbid penyakit kardiovaskular perlu mendapat perhatian khusus.

- **Osteoporosis** sebagai komorbid pada PPOK seringkali tidak terdiagnosa dan dihubungkan dengan kondisi kesehatan serta prognosis yang buruk. Osteoporosis lebih banyak terjadi pada pasien



PPOK dengan tipe emfisema dan dikaitkan dengan penurunan indeks massa tubuh dan penurunan fat free mass.

Penggunaan inhalasi budesonid dan flutikason propionat tidak berhubungan dengan kejadian osteoporosis, tetapi inhalasi triamsinolon terbukti menyebabkan penurunan massa tulang menurut Lung Health Study II. Penggunaan kortikosteroid sistemik meningkatkan osteoporosis secara bermakna, sehingga penggunaannya secara berulang pada kasus eksaserbasi bila memungkinkan sebaiknya dihindari.

- **Kecemasan dan depresi** pada umumnya terjadi pada perempuan, usia lebih muda, perokok, VEP1 yang rendah, skor SGRQ yang tinggi, dan riwayat penyakit jantung. Pasien PPOK dengan komorbid depresi mempunyai kualitas hidup lebih rendah dibandingkan dengan pasien PPOK tanpa komorbid depresi.

Penelitian di Jakarta menggunakan MINI ICD 10 (Mini International Neuropsychiatric Interview - International Classification of Disease 10) pada pasien PPOK stabil, prevalens depresi 15,8% pada tahun 201242 dan 19,1% pada tahun 2015. Penelitian di Malang yang melakukan pengukuran tingkat depresi dengan menggunakan kuesioner BDI (Beck Depression Inventory) pada pasien PPOK mendapatkan 6,7% depresi berat. Pasien PPOK yang melakukan latihan fisis melalui program rehabilitasi paru mengalami perbaikan skor BDI yang bermakna pada akhir bulan ketiga program rehabilitasi paru dibandingkan skor sebelum rehabilitasi.

- **Kanker paru** sering ditemukan pada pasien PPOK dan merupakan penyebab kematian tersering pada pasien PPOK ringan. Penurunan fungsi paru yang terjadi pada PPOK seringkali merupakan faktor yang menyebabkan keterbatasan untuk dilakukan tindakan intervensi bedah pada kanker paru.
- **Infeksi saluran napas** seringkali ditemukan pada PPOK. Tidak ada pedoman penatalaksanaan infeksi secara khusus pada pasien PPOK. Pemberian antibiotik golongan makrolid untuk infeksi dapat meningkatkan kadar teofilin dalam serum. Pemberian antibiotik berulang pada eksaserbasi dapat meningkatkan risiko terjadinya



resistensi. Apabila pneumonia terjadi secara berulang, pemberian kortikosteroid inhalasi dapat dihentikan sementara untuk melihatapakah kortikosteroid merupakan penyebab terjadinya infeksi berulang.

- **Penyakit metabolik** seperti diabetes melitus berpengaruh terhadap prognosis PPOK. Penurunan indeks massa tubuh pada pasien DM dengan PPOK disarankan untuk tidak sampai  $\leq 21 \text{ kg/m}^2$ .
- **Gastroesophageal reflux (GERD)** merupakan faktor risiko terjadinya eksaserbasi PPOK dengan mekanisme yang belum jelas diketahui dan diduga tidak hanya akibat refluks dari asam lambung. Pemberian golongan proton pump inhibitor (PPI) sering digunakan sebagai terapi GERD, namun terapi yang efektif untuk menangani komorbid pada PPOK masih belum diketahui.
- Bronkiektasis seringkali ditandai dengan hambatan aliran udara yang persisten, seperti yang terjadi pada PPOK. Namun dengan perkembangan computed tomography, bronkiektasis dapat diketahui sejak dini. Bronkiektasis menyebabkan terjadinya eksaserbasi PPOK yang berkepanjangan serta peningkatan mortalitas, sehingga seringkali pasien membutuhkan terapi antibiotik yang lebih agresif dan lebih lama.
- Penilaian BODE INDEX (BMI, obstruksi, dispneu, exercise) dapat dipergunakan untuk menilai prognosis. Parameter pemeriksaan adalah IMT, obstruksi dengan pengukuran spirometri, sesak napas dengan pengukuran skala mMRC, latihan (kemampuan fungsional) dengan pengukuran Uji Jalan 6 Menit



## BAB X

# KONDISI KHUSUS

### A. EVALUASI DAN MENEJEMEN PERIOPERATIF PASIEN PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan faktor risiko untuk terjadi komplikasi paru intraoperatif dan pasca operasi. Pemilihan jenis dan luas prosedur pembedahan pasien dengan PPOK memiliki risiko mengalami gangguan fungsi paru. Untuk mengurangi komplikasi perioperatif, evaluasi dan persiapan pasien sangat penting. Tujuan persiapan perioperatif pada pasien PPOK adalah mempertahankan rasio ventilasi-perfusi, mencegah terjadi infeksi seperti pneumoni pasca operasi, hipoksemia, brokospasme selama operasi (intraoperatif), gagal napas, pneumotoraks, dan gangguan sistem kardiovaskular.

#### **Perioperatif Pada Pasien PPOK**

Perioperatif digunakan untuk menggambarkan tiga fase dari setiap operasi, yaitu fase pra operatif, fase intraoperatif dan fase pasca operasi. Fase pra operatif dimulai dengan keputusan untuk menjalani operasi dan diakhiri dengan dimulainya operasi. Hal ini dianggap sebagai periode persiapan karena tujuan operasi harus dicapai dan menghindari kejadian komplikasi yang dapat terjadi. Fase kedua, fase intraoperatif yaitu saat tindakan pembedahan berlangsung. Fase ini dimulai dengan pembedahan dan berakhir ketika pasien dipindahkan ke unit perawatan pasca anestesi. Fase terakhir, fase pasca operasi dimulai segera setelah operasi. Tahap ini difokuskan pada kesehatan fisiologis dan pemulihan setelah pembedahan.

Pasien dengan PPOK yang akan mengalami tindakan operasi memiliki tantangan bagi ahli anestesi karena komplikasi intraoperatif dan pasca operasi lebih sering terjadi dari pada pasien yang bukan PPOK, sehingga dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Evaluasi perioperatif yaitu riwayat medis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang serta tes fungsi paru bertujuan untuk mengidentifikasi faktor risiko yang dapat mempengaruhi hasil operatif. Riwayat medis menyeluruh serta pemeriksaan fisik sangat penting bagi pasien yang



direncanakan untuk operasi elektif. Pada anamnesis harus dinilai tingkat toleransi fisik pasien karena berkorelasi dengan tes fungsi paru. Perlu ditanyakan riwayat merokok aktif maupun pasif, paparan terhadap obat toksik misalnya bleomisin atau amiodaron, serta pajanan lingkungan pekerjaan misalnya debu, batu bara dan asbes.

Pada pemeriksaan fisik pasien PPOK dengan dominasi emfisema biasanya dengan postur tubuh kurus, dapat terjadi takipnu bahkan dalam keadaan stabil. Dapat terjadi hipoksia dan retensi CO<sub>2</sub> yang merupakan tanda fase terminal penyakit. Pasien dengan bronkitis biasanya mengalami obesitas dengan edema perifer, aktivitas otot pernapasan lemah, dan juga terjadi retensi CO<sub>2</sub>. Dapat ditemukan tanda "blue bloater" dan "pink puffers". Masalah dasar pada pasien PPOK adalah hipersekresi dan sumbatan jalan napas yang memburuk dengan adanya infeksi. Adanya suara nafas yang melemah, ekspirasi yang memanjang, wheezing dan murmur berkorelasi dengan meningkatnya komplikasi paru pasca operasi. Insidensi komplikasi paru lebih besar dengan temuan positif pada pemeriksaan fisik dan tes fungsi paru yang menunjukkan hasil VEP1 kurang dari 50% prediksi.

Pemeriksaan penunjang dalam hal ini laboratorium dan pencitraan, serta elektrokardiogram (EKG). Pemeriksaan laboratorium memperkirakan kemungkinan risiko pasien terkena Postoperative Pulmonary Complication (PPC). Radiologi dengan temuan tanda hiperinflasi paru, selai iga melebar, jantung pendulum merupakan tanda dari PPOK. Tanda infeksi paru misalnya tampak infiltrat di parenkim. Pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) dapat dilakukan untuk mengidentifikasi masalah jantung yang dapat meningkatkan risiko pembedahan.

Pemeriksaan tes fungsi paru dengan spirometri serta pemeriksaan Diffusing Capacity of the Lung for Carbon monoxide (DLCO). Spirometri sangat erat kaitannya dengan penyakit PPOK, asma dan penyakit paru interstitial. Spirometri mengevaluasi Volume Ekspirasi Paksa dalam 1 detik pertama (VEP1) dan Kapasitas Vital Paksa (KVP) yang digunakan untuk menilai gangguan ventilasi obstruktif atau restrikatif. Pemeriksaan Spirometri dan DLCO juga digunakan sebagai tes perioperatif pada kondisi pembedahan. Keterbatasan aliran



udara (VEP1/ KVP <70% prediksi) merupakan faktor risiko terjadi komplikasi pasca operasi pada pembedahan toraks.

Penelitian yang dilakukan oleh Berry dkk, menunjukkan bahwa VEP1 adalah prediktor komplikasi respirasi. Pasien dengan  $VEP1 < 30\%$  perioperatif memiliki risiko morbiditas gangguan pernapasan sekitar 43%, sedangkan mereka dengan  $VEP1 > 60\%$  memiliki tingkat morbiditas 12%. Penelitian lain oleh Ferguson dkk menggunakan klasifikasi dan analisis pohon regresi menemukan bahwa VEP1 adalah prediktor morbiditas gangguan respirasi dan komplikasi kardiovaskular. Licker dkk menegaskan bahwa nilai cut-off terbaik dari VEP1 untuk memprediksi komplikasi pernapasan adalah 60%. Kesimpulan ini didasarkan pada serangkaian penelitian yang menunjukkan peran terbatas dalam memprediksi komplikasi pada pasien PPOK.

Ferguson dkk menyebutkan pemeriksaan DLCO dengan nilai  $<60\%$  prediksi dikaitkan dengan mortalitas (25%) dan morbiditas (40%). Beberapa penelitian telah merekomendasikan pengukuran DLCO pada pasien dengan bukti penyakit paru parenkim difus secara radiografi, dispnea saat aktivitas, atau penurunan VEP1. Penelitian yang dilakukan oleh Liptay dkk menunjukkan bahwa  $DLCO <40\%$  dikaitkan dengan peningkatan risiko mortalitas. Ferguson dkk menunjukkan bahwa nilai  $DLCO < 60\%$  memiliki rasio bahaya 1,35 kali lipat berkaitan dengan mortalitas.

Analisis Gas Darah (AGD) dapat dilakukan untuk mengetahui kadar oksigen dan karbon dioksida dalam darah. Analisis gas darah harus dilakukan jika pasien mengalami gangguan toleransi fisik, tanda sianotik, SO<sub>2</sub> 95% di udara ruangan atau memiliki tanda edema perifer. Tanda hiperkapnia ( $PaCO_2$  45 mm Hg) yaitu merupakan kriteria eksklusi untuk pasien yang akan dilakukan reseksi paru. Rekomendasi ini dibuat berdasarkan hubungan hiperkapnia dengan fungsi ventilasi yang buruk. Beberapa penelitian yang membahas masalah ini, menunjukkan bahwa hiperkapnia bukanlah faktor risiko independen untuk peningkatan komplikasi perioperatif. Penelitian oleh Stein dkk menyebutkan bahwa hiperkapnia dikaitkan dengan gangguan pernapasan pasca operasi yang serius pada lima pasien, tetapi tidak ada kematian, meskipun  $PaCO_2$  45 mm Hg.<sup>8</sup> Kondisi

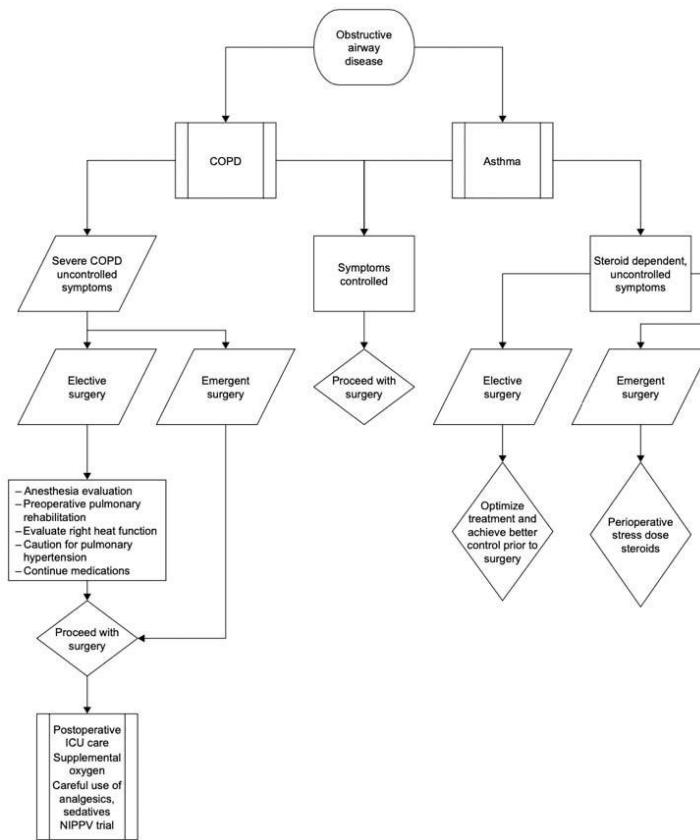


hipoksemia perioperatif didefinisikan sebagai saturasi oksigen arteri < 90%, berkaitan dengan risiko tinggi terjadi komplikasi pasca operasi.

Pemeriksaan kapasitas latihan paru yaitu mencerminkan status kardiopulmoner. Jika seorang pasien dapat menaiki dua anak tangga atau berjalan ~0,4 mil atau 350–400 m dengan kecepatan (3,5 mil/jam) tanpa dispnea, ini melampaui ambang batas empat ekivalen metabolik yang diperlukan untuk operasi elektif. Tingkat kapasitas latihan yang lebih rendah meningkatkan risiko komplikasi jantung dan paru. "Tes latihan" yang sederhana selama evaluasi perioperatif terdiri dari berjalan dengan pasien selama wawancara untuk menilai kemampuan olahraga tanpa dispnea. Tes Latihan kardiopulmoner direkomendasikan untuk pasien berisiko tinggi yang menjalani reseksi toraks. Kebutuhan oksigen maksimal 15 mL/kg/menit menunjukkan peningkatan risiko komplikasi perioperatif.

Evaluasi perioperatif pada pasien dengan obstruksi saluran napas dapat dilakukan seperti algoritma dibawah ini :





Gambar 1. Algoritma menejemen perioperatif pada pasien obstruksi saluran napas.<sup>5</sup>

### Evaluasi Perioperatif Pada Pasien PPOK:

Evaluasi dilakukan pada pasien PPOK dengan tanda klinis infeksi, yaitu keluhan batuk dengan perubahan kuantitas dan kualitas sputum. Tanda klinis infeksi dapat menjadi faktor pencetus eksaserbasi. Bila ditemukan tanda infeksi maka pemberian antibiotik dapat diberikan. Pemberian antibiotik profilaksis perioperatif tidak disarankan. Pasien PPOK yang masih merokok dianjurkan untuk berhenti merokok minimal 2 bulan sebelum operasi elektif. Studi prospektif yang dilakukan oleh Warner dkk pada 200 subjek yang menjalani operasi menunjukkan peningkatan komplikasi paru pasca operasi pada mereka yang berhenti merokok 1-8 minggu sebelum operasi (58%), berbeda



dengan mereka yang berhenti merokok 8 minggu atau lebih sebelum operasi (12%).

Pasien PPOK yang mengalami keterbatasan dalam aktifitas yang akan dilakukan operasi maka dianjurkan untuk rawat inap. Evaluasi terhadap penyakit penyerta (komorbid) juga perlu dilakukan untuk mencegah komplikasi pasca operasi. Pemberian terapi bronkodilator nebulisasi dapat diberikan sebelum opeorasi dan 24 - 48 jam setelah operasi, menunjukan penurunan komplikasi pernapasan pasca operasi. Penggunaan kortikosteroid sebelum operasi tidak meningkatkan risiko pneumonia tau penyembuhan luka. Rehabilitasi paru perioperatif dapat dipertimbangkan termasuk pelatihan otot pernapasan dan perut pada pasien PPOK berat yang akan menjalani operasi elektif.

### Risiko Operasi Pada PPOK

Pasien pasca operasi dapat terjadi komplikasi pada paru yaitu PPC (Postoperative Pulmonary Complications). Pada pasien PPOK yang menjalani operasi dapat terjadi PPC meliputi bronkospasme, atelektasis, infeksi paru, gagal napas, dan eksaserbasi penyakit paru kronis. Bronkospasme dapat terjadi akibat penyempitan saluran napas yang dapat menghambat ventilasi paru. Hambatan aliran udara juga dapat terjadi oleh karena akumulasi sekret / mukus plug.

Prevalensi PPC pada semua operasi dilaporkan 2 sampai 19%, karena berkontribusi terhadap mortalitas dan lama tinggal di rumah sakit, sehingga perlu untuk mengevaluasi secara tepat faktor risiko yang relevan dan membangun manajemen perioperatif. Ada dua jenis faktor risiko untuk PPC yaitu faktor risiko terkait pasien, seperti penuaan yang mengakibatkan fungsi paru menurun, dan faktor risiko terkait prosedur lainnya, seperti teknik anestesi dan lama operasi. Berkurangnya inspirasi dan ekspirasi dapat terjadi saat pasien tidak dapat gerakkan otot selama anestesi. Hal ini dapat menyebabkan hipoksia ataupun hipoksemia.

## B. PPOK DENGAN PENYAKIT KOMORBID

Penyakit paru obstruktif kronik sering disertai dengan penyakit lain (komorbid) yang dapat memberikan prognosis yang buruk. Komorbiditas umumnya dapat terjadi pada setiap derajat keparahan



PPOK, sehingga suatu diagnosis banding seringkali menjadi faktor penyulit. Sebagai contoh, pasien dengan PPOK dan gagal jantung, eksaserbasi PPOK dapat disertai dengan memburuknya gagal jantung atau sebaliknya. Penatalaksanaan pasien PPOK harus mencakup identifikasi dan pengobatan penyakit penyertanya. Beberapa komorbid yang dapat menyertai kondisi PPOK, yaitu :

#### Komorbiditas kardiovaskular

- Gagal jantung

Koeksistensi PPOK dan gagal jantung memperburuk disfungsi ventrikel, jika dibandingkan dengan pasien non-PPOK. Disfungsi ventrikel terjadi pada sekitar 20% pasien PPOK, tetapi seringkali tidak diketahui. Bath dkk menyebutkan prevalensi gagal jantung berkisar antara 5% - 60% pada populasi PPOK, dan meningkat sejalan dengan progresifitas menjadi sekitar 30% pada pasien rawat inap, untuk eksaserbasi PPOK meningkat menjadi 75% pada pasien yang menjalani ventilasi mekanis. Penggunaan terapi Long Acting Beta-2 Agonis (LABA), Inhaled Corticosteroid (ICS) dan kombinasi LABA- Long Acting Muscarinic Antagonist (LAMA) dikatakan aman pada pasien dengan gagal jantung dan tidak meningkatkan risiko penyakit jantung. Beberapa pengobatan untuk gagal jantung (Cardioselective Beta Blocker seperti Carvedilol) juga ditemukan aman pada pasien PPOK dan penggunaan Beta Bloker dikaitkan dengan penurunan risiko kematian dan eksaserbasi PPOK. Oleh karena itu, adanya gagal jantung tidak memerlukan perubahan dalam pengobatan pada pasien dengan PPOK.

- Penyakit jantung koroner

Penyakit Paru Obstruksi Kronis dan penyakit jantung koroner memiliki faktor risiko utama yang sama, yaitu merokok. Koeksistensi telah dilaporkan sekitar 30% atau bahkan lebih tinggi pada pasien PPOK. Kewaspadaan dalam mengenali dan mendiagnosa tanda dan gejala penyakit koroner sangat diperlukan dalam menilai pasien PPOK. Kedua penyakit tersebut ditandai dengan peradangan kronis dan koagulopati. Kunci dari mediator inflamasi kronis pada PPOK adalah peningkatan kadar protein C-reaktif, yang tidak hanya



menyebabkan penyempitan bronkus tetapi juga meningkatkan risiko penyakit koroner.

- Fibrilasi atrium

Fibrilasi atrium dan PPOK adalah dua morbiditas yang umum dan sering terjadi bersamaan. Kehadiran dan tingkat keparahan PPOK berhubungan dengan peningkatan risiko fibrilasi atrium / atrial flutter dan takikardia ventrikel yang tidak berkelanjutan. Prevalensi fibrilasi atrium dan takikardia ventrikel yang tidak berkelanjutan di antara pasien PPOK telah dilaporkan masing-masing sekitar 23,3% dan 13,0%. Pengurangan VEP1 pada PPOK berhubungan dengan insiden fibrilasi atrium yang lebih tinggi.

- Hipertensi arteri pulmonal dan gagal jantung kanan

Hipertensi arteri pulmonal dan gagal jantung kanan pada pasien PPOK sebagai akibat dari remodeling arteri pulmonal. Remodeling ini terjadi pada PPOK karena disfungsi endotel, gangguan pembekuan, vasokonstriksi hipoksia, destruksi kapiler paru, infiltrasi inflamasi pada dinding pembuluh darah, dan stres akibat redistribusi aliran darah. Beberapa laporan memperkirakan bahwa prevalensi hipertensi arteri pulmonal pada pasien PPOK yaitu 40%. Koeksistensi PPOK dan hipertensi arteri pulmonal dikaitkan dengan mortalitas yang tinggi. Pada pasien PPOK, hipertensi arteri pulmonal dapat memicu timbulnya gagal jantung, penyakit jantung iskemik, atau penyakit ginjal kronis yang memperburuk prognosis.

- Tromboemboli vena

Prevalensi tromboemboli vena pada pasien PPOK selama eksaserbasi dilaporkan mencapai 29%. Gunen dkk, menyebutkan prevalensi emboli paru pada pasien PPOK juga lebih tinggi daripada pasien non-PPOK dan meningkat seiring bertambahnya usia. Di Spanyol, estimasi prevalensi tromboemboli vena pada pasien di rumah sakit dengan PPOK antara 8%-25%. Manifestasi klinis pasien PPOK dengan tromboemboli seringkali tertunda karena tersamarkan oleh gejala dari tromboemboli yang menyerupai gejala eksaserbasi PPOK.<sup>14</sup> Salah satu faktor risiko tromboemboli vena seperti



merokok, namun juga dapat terjadi akibat peradangan sistemik, disfungsi endotel dan koagulopati.

- **Stroke**

Pasien PPOK dapat meningkatkan risiko stroke iskemik sebagai akibat dari faktor risiko umum seperti usia, riwayat merokok, peradangan sistemik serta koagulopati yang disebabkan oleh PPOK. Terdapat korelasi linier antara risiko stroke dan obstruksi aliran udara. Sekitar 8% dari semua pasien PPOK memiliki riwayat stroke, 4% dari semua kematian pada pasien PPOK berhubungan dengan kejadian stroke iskemik.

#### Komorbiditas metabolik

- **Diabetes Melitus dan Sindrom Metabolik**

Prevalensi Diabetes Melitus (DM) pada pasien PPOK lebih tinggi dibandingkan populasi umum, diperkirakan 29,4%–37% pasien PPOK yang dirawat di rumah sakit adalah penderita diabetes. Pasien diabetes juga memiliki peningkatan risiko PPOK (serta asma, cystic fibrosis, dan pneumonia), karena penurunan fungsi paru dan peningkatan kejadian infeksi pernapasan yang disebabkan oleh hiperglikemia kronis. Perkembangan penyakit ini akibat dari faktor risiko umum seperti merokok, dan juga efek dari peradangan sistemik yang dimediasi oleh sitokin. Diabetes melitus dapat memperburuk PPOK dengan mempengaruhi beberapa kondisi yaitu memperpanjang waktu rawat inap, risiko kematian selama eksaserbasi, meningkatkan dispnea, dan mengurangi jarak berjalan kaki enam menit yang akhirnya mengurangi toleransi olahraga.

- **Gagal ginjal kronis**

Prevalensi penyakit ginjal kronis (PGK) pada pasien PPOK berkisar antara 6,5% hingga 26,2%.<sup>39</sup> Komplikasi ginjal pada pasien dengan PPOK sering terjadi, terutama pada pasien dengan hipoksemia dan hiperkapneia. Kekakuan arteri dan disfungsi endotel yang disebabkan oleh PPOK sering menyebabkan penurunan fungsi ginjal. Penurunan fungsi ginjal pada pasien PPOK dapat terjadi karena inflamasi sistemik. Penelitian yang dilakukan oleh Chen dkk, menyebutkan bahwa



pasien PPOK memiliki kira-kira dua kali kejadian gagal ginjal akut, dan tiga kali prevalensi gagal ginjal kronis yang terdiagnosis dibandingkan dengan kontrol yang sesuai usia dan jenis kelamin.

#### Komorbid lain

- Osteoporosis

Faktor risiko yang terjadi pada pasien PPOK dengan osteoporosis diantaranya usia, riwayat merokok, proses inflamasi dan penggunaan steroid. Osteoporosis menyebabkan penurunan mobilitas tulang rusuk yang selanjutnya merusak mekanik paru dan penurunan fungsi paru. Sebuah sistematik review dari program rehabilitasi pada pasien dengan PPOK dan osteoporosis menemukan bahwa toleransi latihan yang lebih rendah dari pada pasien dengan komorbiditas lain. Pemeriksaan foto toraks lateral, Computed Tomography Scan (CT Scan), serta Magnetic Resonance Imaging (MRI) torakal dapat digunakan untuk mendeteksi adanya fraktur vertebra yang mungkin dapat terjadi pada pasien dengan PPOK.

### C. TERAPI OKSIGEN JANGKA PANJANG (Long Term Oxygen Therapy (LTOT)) PADA PASIEN PPOK

Long Term Oxygen Therapy (LTOT) adalah salah satu pengobatan farmakologis untuk pasien dengan PPOK. Data dari American Thoracic Society (ATS) 2020 menyebutkan 5 juta orang dewasa mengalami penyakit paru kronis di Amerika Serikat, dengan lebih dari satu juta menggunakan terapi LTOT. Long Term Oxygen Therapy didefinisikan sebagai terapi oksigen yang digunakan setidaknya 15 jam/hari. Alasan pemberian LTOT pada pasien didasarkan pada manfaat kelangsungan hidup seperti yang dilaporkan oleh dua Randomly Clinical Trial (RCT) yang diterbitkan lebih dari tiga dekade lalu pada pasien dengan PPOK dan hipoksemia kronis yang berat. Sejak itu, uji klinis tambahan telah meneliti peran terapi oksigen di rumah pada pasien PPOK dengan hipoksemia sedang saat istirahat atau hipoksemia pada saat aktivitas. Peran oksigen pada PPOK eksaserbasi memiliki kemampuan bersifat terapeutik. Saat istirahat, pasien PPOK hipoksemia berat direkomendasikan untuk



menggunakan terapi LTOT setidaknya 15 jam/hari. Hipoksemia berat didefinisikan dengan salah satu kriteria sebagai berikut :

PaO<sub>2</sub>  $\geq$ 55 mmHg atau saturasi oksigen  $\geq$ 88%

PaO<sub>2</sub> 56-59 mmHg atau saturasi oksigen 89% ditambah 1 dari tanda berikut : edema, hematokrit  $\geq$ 55% atau tanda P pulmonal pada pemeriksaan EKG.

Efektivitas LTOT pada pasien dengan hipoksemia saat aktivitas belum ditetapkan. Meskipun satu penelitian telah menunjukkan bahwa penggunaan LTOT selama rehabilitasi paru meningkatkan kualitas hidup pada pasien dengan hipoksemia akibat olahraga.

### **LTOT Pada PPOK Dengan Hipoksemia Sedang**

Pada pasien dengan PPOK derajat sedang yang mengalami hipoksemia saat istirahat tidak direkomendasikan untuk menggunakan terapi LTOT. Sebuah random trial yang dilakukan oleh Magnus dkk, menunjukkan bahwa LTOT tidak memperbaiki prognosis pasien PPOK dengan hipoksemia sedang kecuali pada beberapa pasien dengan polisitemia atau tanda gagal jantung kanan. Saat mempertimbangkan efek LTOT, faktor utama yaitu tingkat hipoksemia dan kronisitasnya. Satu-satunya percobaan yang menunjukkan manfaat dari LTOT adalah percobaan Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT) dan Medical Research Council (MRC) asli yang mencakup pasien dengan hipoksemia berat dan pasien dengan hipoksemia sedang bersamaan dengan tanda-tanda komplikasi terkait hipoksemia.

Dua percobaan penting telah gagal untuk menunjukkan dampak kelangsungan hidup LTOT pada hipoksemia sedang. Kedua uji coba ini menerapkan LTOT pada subjek dengan PaO<sub>2</sub> 56 mm Hg dengan kelompok kontrol yang tidak menerima oksigen. Subjek diikuti selama 3-7 tahun. Criner telah mencatat bahwa durasi pengiriman oksigen pada subjek ini mungkin tidak cukup untuk mencapai tujuan yang diinginkan dibandingkan dengan uji NOTT dan MRC. Drummond dkk menganalisis data dari National Emphysema Treatment Trial (NETT) dan menemukan bahwa sepertiga pasien dengan penyakit parah tanpa hipoksemia saat istirahat menerima oksigen di rumah. Selain itu, subjek yang menerima oksigen meskipun



normoksemia mengalami kematian yang lebih tinggi dibandingkan mereka yang tidak menerima oksigen.

### **LTOT Pada PPOK Dengan Hipoksemia Berat**

Long term oxygen therapy pada pasien PPOK dengan hipoksemia istirahat, didefinisikan pada  $\text{PaO}_2$  55 - 59 mmHg dengan bukti tanda P pulmonal pada pemeriksaan EKG atau polisitemia dengan hematokrit > 55%. Hipoksemia sering terjadi pada orang dengan PPOK, terutama mereka dengan penyakit yang lebih lanjut, karena V/Q missmatch yang memburuk dan penurunan kapasitas difusi. Pada beberapa pasien, hipoksemia berat dapat terjadi saat istirahat dan berhubungan dengan dispnea, memburuknya fungsi neurokognitif, dan perubahan nilai pH hingga kematian.

Potensi terapeutik pada penyediaan oksigen tambahan. Sejak itu beberapa peneliti melakukan penelitian tentang peran terapi oksigen pada pasien PPOK. Long Term Oxygen Therapy (LTOT) mengacu pada oksigen tambahan untuk jangka waktu lama hingga beberapa tahun. Long Term Oxygen Therapy dapat disampaikan melalui kombinasi peralatan stasioner (misalnya, oksigen stasioner konsentrator dan reservoir cair) dan peralatan oksigen rawat jalan (misalnya, tabung oksigen terkompresi, konsentrator oksigen portable).

Ada bukti kualitas sedang tentang efek LTOT pada orang dewasa dengan PPOK yang mengalami hipoksemia berat dan kronis. Studi NOTT dari 203 peserta menunjukkan pengurangan risiko kematian selama 2 tahun sebesar 55% pada pasien yang diberikan terapi LTOT (24 jam/hari) dibandingkan dengan subjek kontrol yang hanya diberi oksigen nokturnal. Demikian pula studi MRC yang dilakukan pada 87 peserta menunjukkan penurunan risiko kematian selama 5 tahun sebesar 59% pada mereka dengan LTOT versus tanpa oksigen.

Satu studi retrospektif menemukan lebih sedikit rawat inap selama 3 tahun pada pasien yang menggunakan LTOT dibandingkan dengan terapi konvensional. Sebuah studi observasional tidak menemukan risiko rawat inap pada pasien yang menggunakan terapi LTOT. Sekitar 35% pengurangan lama rawat inap pada pasien dengan penggunaan terapi LTOT per tahun namun tidak signifikan. Rekomendasi ATS 2020 yaitu, penggunaan LTOT setidaknya selama



15 jam/hari pada orang dewasa dengan PPOK berat yang mengalami hipoksemia kronis. Pemberian terapi ambulatori oksigen dapat diberikan pada pasien PPOK berat dengan hipoksemia.

Studi acak MRC dan NOTT yang dilakukan pada akhir 1970-an, menunjukkan bahwa pemberian LTOT selama 15-24 jam sehari mampu mengembalikan hipoksemia ( $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}/8 \text{ kPa}$ ), dan meningkatkan kelangsungan hidup subjek PPOK dengan gagal napas berat. Dua percobaan klasik ini menjadi dasar untuk penggunaan LTOT. Studi NOTT dan MRC menguji dua durasi dengan pembanding LTOT yang berbeda. Studi yang dilakukan oleh NOTT menggunakan LTOT selama durasi 24 jam/hari dibandingkan dengan LTOT yang diberikan selama durasi 12 jam/hari. Sedangkan studi yang dilakukan oleh MRC, LTOT digunakan selama durasi minimal 15 jam/hari dibandingkan dengan tidak menggunakan oksigen pada pasien PPOK yang mengalami hipoksemia berat. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian LTOT selama setidaknya 15 jam/ hari lebih bermanfaat dibandingkan dengan tanpa oksigen. Pemberian LTOT selama 24 jam/hari lebih bermanfaat daripada pemberian selama 12 jam/hari. Secara keseluruhan, uji NOTT dan MRC menunjukkan bahwa dosis oksigen itu penting. Kelompok perlakuan MRC memiliki durasi paparan oksigen yang lebih singkat dibandingkan dengan kelompok oksigen oleh NOTT yang diberikan secara terus menerus. Pasien yang menerima terapi oksigen terus menerus menunjukkan penurunan hematokrit dan resistensi pembuluh darah paru. Hasil dari kedua penelitian tersebut juga memiliki luaran yang bermanfaat, yaitu subjek yang menerima oksigen mengalami peningkatan rata-rata kelangsungan hidup 2 kali lipat.

#### D. PPOK PADA KEADAAN KHUSUS PENERBANGAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit kronis yang paling umum di seluruh dunia. Penyakit Ini ditandai dengan gejala sesak yang menetap, dengan keterbatasan aliran udara yang dinilai dengan spirometri (ditentukan dari Volume Ekspirasi Paksa pasca-bronkodilator dalam 1 detik (FEV1), Kapasitas Vital Paksa (FVC)  $< 0,7$ ). Ini terjadi karena faktor penuaan dan berbagai paparan zat iritan



(rokok tembakau , paparan kerja, polusi udara), prevalensnya meningkat di seluruh dunia dan baru-baru ini dievaluasi sebesar 12%

Meskipun penyakit ini menurunkan status kesehatan dan menyebabkan kecacatan yang signifikan, kesadaran untuk meningkatkan perawatan untuk mengurangi gejala dan meningkatkan toleransi latihan dan kualitas hidup. Pasien PPOK sering mempertimbangkan perjalanan mereka dengan ketinggian. Ini adalah pertanyaan yang sering diajukan dalam praktik klinis untuk mengevaluasi mungkin atau tidak bagi orang-orang tersebut untuk melakukan perjalanan pada ketinggian. Telah dijelaskan bahwa ketinggian dapat mengurangi daya tahan latihan pada orang PPOK

### **Fisiologi Pada Ketinggian**

Saat mendaki di ketinggian, terjadi penurunan tekanan oksigen inspirasi ( $PiO_2$ ) menyebabkan penurunan tekanan oksigen alveolar ( $PAO_2$ ) dan, dengan demikian, penurunan tekanan oksigen arteri ( $PaO_2$ ) [33]. Perubahan  $PiO_2$  akibat perubahan ketinggian dapat ditentukan dengan persamaan:

$$PiO_2 = FiO_2 \times (Patm - PH_2O)$$

di mana  $FiO_2$  adalah fraksi oksigen (0,21 di udara atmosfer),  $Patm$  adalah atmosfer tekanan (760 mmHg pada permukaan laut), dan  $PH_2O$  adalah tekanan parsial air (47 mm Hg pada 37 °C). Penurunan  $PaO_2$  tergantung pada respon ventilasi hipoksia [8]. Penurunan pada  $PaO_2$  ini mengarah ke mekanisme adaptasi untuk menghindari potensi bahaya hipoksemia. Hipoksemia dideteksi oleh kemoreseptor yang terletak di dinding karotis. Kemudian, sinyal tersebut ditransmisikan ke batang otak dimana sel-sel saraf bertanggung jawab untuk mengontrol ventilasi terletak .

### **Pemberian Oksigen Pada Pasien PPOK Dalam Penerbangan**

Ambang batas aman untuk oksigenasi adalah menjaga  $PaO_2 > 50$  mmHg dan  $SpO_2$  85% selama penerbangan. Suplementasi oksigen harus dipertimbangkan pada pasien yang dipikirkan memiliki nilai lebih rendah selama perjalanan udara. Hal tersebut menunjukkan bahwa pasien dengan pemberian oksigen dilaporkan memiliki gejala yang lebih sedikit selama penerbangan.



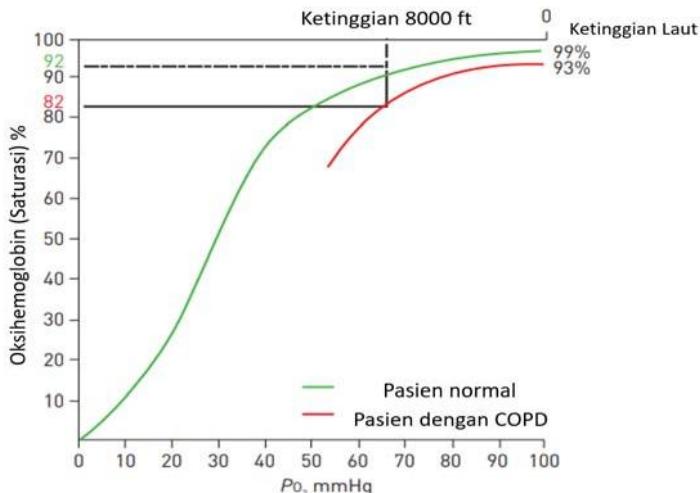
Oksigen tambahan yang diberikan pada  $2\text{-}4 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  harus mempertahankan oksigenasi yang dapat diterima secara klinis selama perjalanan udara komersial pada sebagian besar pasien dengan PPOK. Untuk pasien yang sudah menjalani terapi oksigen jangka panjang biasanya disarankan untuk menggandakan laju aliran, namun, pasien yang membutuhkan oksigen  $>4 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  di permukaan laut mungkin tidak dapat melakukan perjalanan karena sebagian besar maskapai tidak dapat memberikan oksigen ganda. Pasien dengan terapi oksigen jangka panjang juga harus merencanakan suplementasi oksigen mereka ke tujuan akhir mereka.

Nasal kanul adalah pilihan yang paling umum digunakan untuk pengiriman dan Asosiasi Transportasi Udara Internasional melaporkan penggunaan sistem kanula hidung karena pengiriman oksigen mirip dengan masker. Tergantung pada status klinis pasien, masker Venturi dapat menjadi pilihan untuk memastikan FIO<sub>2</sub> tertentu pada pasien yang rentan terhadap depresi pada dorongan pernapasan dengan aliran oksigen yang tinggi.

Oksigen tambahan dapat menyebabkan perubahan hemodinamik yang bermanfaat dan memperbaiki aritmia yang disebabkan oleh hipoksemia pada pasien PPOK selama paparan hipobarik akut, namun, nifedipin dapat menjadi pilihan untuk mencegah perburukan fungsi jantung kanan pada pasien dengan hipertensi pulmonal berat akibat PPOK. Sebagai catatan, penggunaan botol oksigen P3K dan masker oksigen drop-down untuk suplemen oksigen dilarang karena sebagian besar maskapai penerbangan membawa pasokan oksigen yang sangat terbatas yang hanya digunakan dalam keadaan darurat, seperti depressurisasi kabin.



## Risiko Penerbangan Pada Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK)



**Gambar 1. Kurva Disosiasi Oxyhaemoglobin Untuk Individu Sehat Dan Pasien Dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Di Ketinggian. PO<sub>2</sub>: Tekanan Oksigen**

Dibandingkan dengan individu yang sehat, penumpang dengan PPOK sedang hingga berat memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami hipoksemia yang signifikan selama perjalanan udara. Orang yang telah mengalami penurunan PaO<sub>2</sub> mudah terjadi penurunan PaO<sub>2</sub> lebih lanjut, yang mungkin berada di bawah batas **kritis** (Gambar 1). Cadangan fisiologis pasien menentukan tingkat hipoksemia. Kapasitas latihan aerobik maksimal menurun pada ketinggian karena penurunan kandungan oksigen arteri pada ketinggian.

Secara teoritis, hiperkapnia menunjukkan cadangan paru yang buruk pada PPOK dan pasien yang mengalami peningkatan tekanan karbon dioksida arteri (PaCO<sub>2</sub>) dapat mengalami hipoksemia yang lebih parah selama terbang. Namun, masalah ini masih kontroversial karena terbatasnya data. Baik studi simulasi maupun dalam penerbangan menunjukkan bahwa PaCO<sub>2</sub> menurun merupakan respons terhadap hiperventilasi yang diinduksi hipoksemia. Hiperventilasi yang diinduksi hipoksemia, pada gilirannya dapat menyebabkan hiperinflasi



dan oleh karena itu, meningkatkan intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi) yang terutama bertanggung jawab atas kelelahan otot pernapasan pada PPOK berat terutama selama penerbangan jarak jauh (Gambar 2).

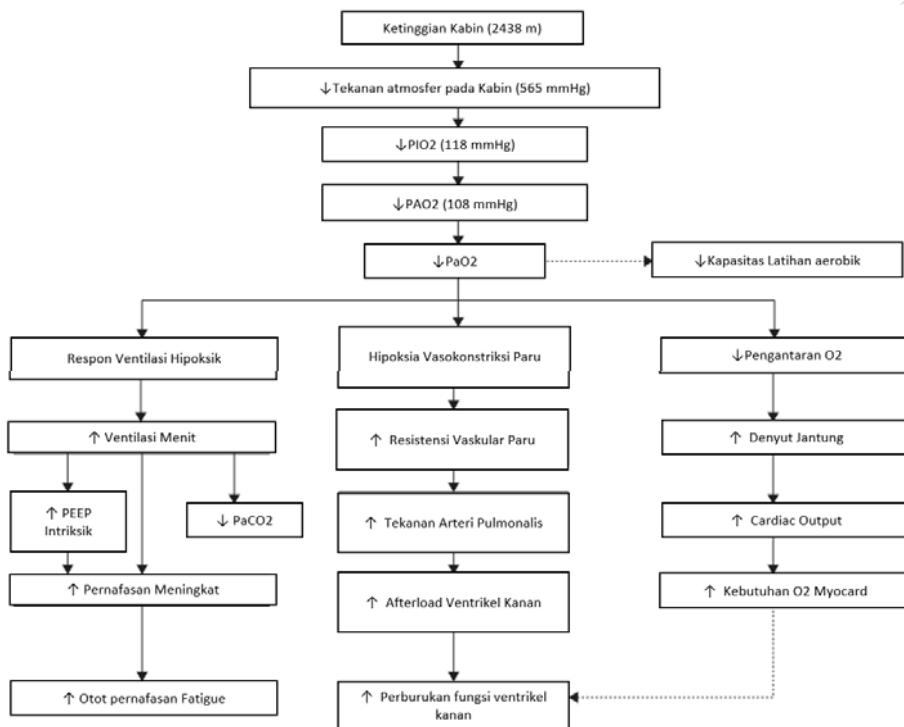
Tekanan arteri pulmonal meningkat karena vasokonstriksi selama perjalanan udara bahkan pada individu sehat tanpa penyakit kardiopulmoner yang sudah ada sebelumnya. Peningkatan tekanan arteri pulmonalis lebih menonjol pada pasien PPOK dengan hipertensi pulmonal yang sudah ada sebelumnya. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan afterload ventrikel kanan dan akhirnya disfungsi ventrikel kanan. Hipoksemia akut menyebabkan aktivasi simpatis melalui kemoreseptor perifer, yang bertanggung jawab untuk peningkatan denyut jantung, tekanan darah, kecepatan kontraksi miokard dan curah jantung. Disfungsi organ yang mengancam jiwa seperti aritmia jantung, iskemia dan nyeri dada dapat terjadi pada pasien rentan yang tidak dapat merespon secara memadai terhadap kebutuhan fisiologis ini selama penerbangan.

Tidur adalah perilaku alami selama penerbangan jarak jauh. Telah terbukti bahwa tidur dapat menyebabkan desaturasi selama penerbangan, yang bahkan lebih jelas daripada yang terjadi selama latihan. Namun, pada subjek sehat, SpO<sub>2</sub> tetap dalam kisaran yang normal. Namun, tidur dapat menyebabkan desaturasi yang relatif signifikan pada pasien PPOK yang lebih rentan terhadap hipoksemia. Selama tidur, pasien PPOK tanpa ada gejala hipoksemia dapat mengalami desaturasi nokturnal yang parah, dan pada pasien yang sudah hipoksemia mungkin mengalami perburukan menjadi hipoksemia berat. Selain itu, mengonsumsi alkohol atau obat penenang lainnya, termasuk obat tidur, dapat memperburuk masalah ini dengan meningkatkan rasa kantuk dan waktu tidur yang sebenarnya.

Selama di ketinggian, masalah lain adalah ekspansi gas. Menurut hukum Boyle, volume gas berbanding terbalik dengan tekanan. Oleh karena itu, pada ketinggian volume gas mengembang dibandingkan dengan nilainya di permukaan laut. Sebagai contoh, 1 L gas akan memuai menjadi ~1,4 L pada ketinggian 2450 m. Tidak menjadi masalah bila semua unit alveolus dikeluarkan melalui trachea, namun,



ketika gas terkurung dalam unit tertutup seperti blebs, pendakian yang cepat dapat menyebabkan perluasan gas yang dapat menyebabkan masalah terutama pada pasien PPOK dengan emfisema bulosa atau riwayat pneumotoraks sebelumnya.



**Gambar 2. Perubahan Patofisiologi Penyakit Paru Obstruktif Kronik Selama Perjalanan Udara**

### Penilaian Untuk Hipoksemia Dalam Penerbangan Pada PPOK

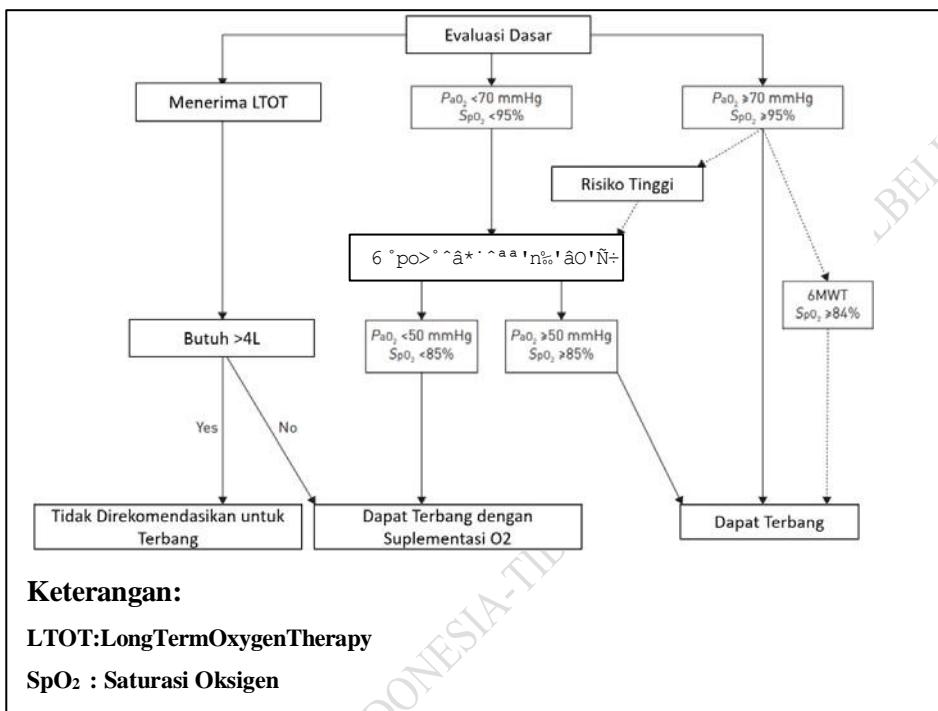
Masih belum ada konsensus tentang pasien mana yang dirujuk sebelum perjalanan udara dan tes standar emas penilaian hipoksemia pada PPOK. Pasien PPOK dengan sesak saat aktivitas, volume ekspirasi paksa dalam 1 detik ( $FEV_1 < 1,5 \text{ L}$  atau  $FEV_1 < 30\%$  prediksi), kebutuhan oksigen/dukungan ventilasi yang sudah ada sebelumnya, penyakit paru bulosa, dan kondisi komorbid dapat memperburuk hipoksemia seperti penyakit jantung dan gejala yang signifikan selama perjalanan udara sebelumnya dianggap sebagai risiko tinggi dan perlu evaluasi lebih lanjut.



Kondisi umum, gejala, riwayat eksaserbasi terakhir ini dan perawatan berkelanjutan harus dievaluasi sehingga semua pasien PPOK harus menjalani pemeriksaan fisik sebelum melakukan penerbangan yang direncanakan. Pendapat dokter paru mengenai metode penilaian dan kriteria untuk merekomendasikan oksigen dalam penerbangan tampaknya bervariasi. Coker et al. mengevaluasi pasien yang dirujuk untuk penilaian pra-penerbangan dan diagnosis paling umum untuk rujukan adalah PPOK (39%), penyakit parenkim paru difus tidak termasuk sarkoidosis (23%), asma (15%), bronkiektasis (8%) dan sarkoidosis (7%).

Tes yang digunakan untuk penilaian pra-penerbangan dilaporkan sebagai berikut saturasi oksigen 96%, tes fungsi paru 95%, Hipoksia Challenge Test (HCT) 45% dan tes berjalan 10%. Pedoman sebelumnya mendukung penggunaan SpO<sub>2</sub> sebagai langkah awal, tergantung pada nilai SpO<sub>2</sub> dan faktor risiko lain yang mungkin dimiliki pasien. Tes tambahan berguna untuk stratifikasi risiko dan kebutuhan oksigen tambahan di pesawat. Pasien PPOK, disarankan menggunakan algoritma yang dikembangkan menggunakan data literatur terbaru (gambar 3). Apapun metode evaluasinya, dokter harus memastikan dua poin penting: pertama, pasien harus mendapatkan perawatan medis yang optimal sesuai dengan tingkat keparahan penyakit dan; kedua, pasien harus berada dalam periode stabil untuk sementara waktu, idealnya minimal 6 minggu, tanpa eksaserbasi terakhir.





**Gambar 3. Algoritma Penilaian Kesiapan Terbang Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik**

### Tes Yang Digunakan Untuk Penilaian Pra-Penerbangan

#### a. Saturasi Oksigen

Cara termudah untuk mengevaluasi kebugaran pasien yang akan terbang adalah oksimetri nadi. Pengukuran SpO<sub>2</sub> pra-penerbangan biasanya merupakan langkah pertama yang digunakan sebagai metode penyaringan. Standar yang digunakan adalah SpO<sub>2</sub> saat istirahat >95% di permukaan laut, karena pada kondisi ini risiko hipoksemia relatif rendah dan oksigen tambahan saat penerbangan tidak diperlukan. Pasien dengan SpO<sub>2</sub> <95% memerlukan pengujian lebih lanjut, terutama bila



ada riwayat gejala selama penerbangan sebelumnya atau efek samping atau komorbiditas jantung.

Akero et al. membagi 100 pasien PPOK ke dalam kelompok berdasarkan SpO<sub>2</sub> dan faktor risiko sebelum melakukan HCT. Terlihat bahwa persentase pasien yang turun menjadi PaO<sub>2</sub> <50 mmHg (6,6 kPa) adalah: 30% pada kelompok SpO<sub>2</sub> >95%, 67% pada kelompok SpO<sub>2</sub> 92–95% dan tanpa faktor risiko tambahan, 70% pada SpO<sub>2</sub> 92–95% dan kelompok faktor risiko tambahan, dan 83% pada kelompok SpO<sub>2</sub> <92%. Robson et al. juga menunjukkan bahwa sepertiga pasien dengan SpO<sub>2</sub> permukaan laut antara 92% dan 95% dan tanpa faktor risiko tambahan mengalami desaturasi selama HCT. Sehubungan dengan temuan ini, SpO<sub>2</sub> pra-penerbangan saja tampaknya menjadi alat yang tidak dapat diandalkan untuk keputusan kelayakan untuk terbang dan tidak membantu untuk membedakan pasien PPOK secara memadai untuk suplementasi oksigen dalam penerbangan.

b. Analisis Gas Darah

Analisis gas darah arteri sebelum penerbangan biasanya diperlukan jika permukaan laut SpO<sub>2</sub> pasien <95%. Asosiasi Medis Aerospace merekomendasikan analisis gas darah di permukaan laut sebagai evaluasi dasar sebelum terbang pada pasien berisiko dengan PaO<sub>2</sub> pra-penerbangan > 70 mmHg (9 kPa) dianggap aman untuk terbang tanpa suplementasi oksigen. Jika tingkat PaO<sub>2</sub> tidak >70 mmHg maka dianjurkan untuk menjalani evaluasi diagnostik pra-penerbangan baik dengan ruang hipobarik atau HCT di pusat khusus. Namun, nilai prediktif PaO<sub>2</sub> dipertanyakan pada PPOK. Meskipun studi sebelumnya menunjukkan bahwa PaO<sub>2</sub> di permukaan laut berkorelasi baik dengan ketinggian yang menyebabkan penurunan PaO<sub>2</sub>, studi selanjutnya menunjukkan bahwa PaO<sub>2</sub> pada permukaan laut tidak prediktif untuk terjadi desaturasi selama terbang pada penderita PPOK.

Temuan yang menarik bahkan olahraga ringan, seperti berjalan di sepanjang lorong menyebabkan hipoksemia parah pada pasien ini. Desaturasi dengan latihan, dinilai dengan tes jalan kaki 50 m pada pasien PPOK juga ditunjukkan pada penelitian lain di



mana PaO<sub>2</sub> pasca latihan adalah 6 mmHg lebih rendah dari nilai sebelum latihan. Aker et al. melakukan studi dalam penerbangan dan mengevaluasi gas darah arteri di pesawat pada 18 pasien PPOK sedang hingga berat. Pada SpO<sub>2</sub> pra-tes >94% pada semua pasien dan mereka semua lulus uji jalan 50 m. Ditunjukkan bahwa terjadi penurunan rata-rata PaO<sub>2</sub> dari 77 menjadi 64,5 mmHg dan tetap stabil selama penerbangan (sekitar 6 jam) pada semua pasien kecuali satu pasien. Dalam kohort ini, PaO<sub>2</sub> pra-penerbangan >70 mmHg tidak memprediksi PaO<sub>2</sub> dalam penerbangan. Meskipun lima pasien mengalami desaturasi lebih dari kisaran yang dapat diterima, tidak satupun dari mereka mengalami perburukan klinis.

c. Tes Fungsi Paru

Tidak adanya kontraindikasi apapun, spirometri disarankan pada pasien dengan riwayat penyakit paru-paru akut atau kronis atau dengan gejala sugestif penyakit paru-paru. Namun, parameter fungsi paru gagal memprediksi hipoksemia atau komplikasi. Kapasitas difusi juga saling bertentangan, tetapi sebelumnya ditunjukkan dalam satu penelitian bahwa pasien dengan gangguan difusi cenderung mengalami desaturasi pada ketinggi merupakan kasus terbesar. Namun, Dillard et al. melaporkan bahwa menggunakan FEV1 sebagai parameter tambahan dapat meningkatkan hasil prediksi untuk memperkirakan PaO<sub>2</sub> dalam penerbangan. Beberapa penulis juga menyarankan menggunakan maximal voluntary ventilation (MVV). Pasien dengan MVV <40 L·min<sup>-1</sup> dianggap berisiko tinggi mengalami dekompensasi selama perjalanan udara.

d. Tes Berjalan

Pasien yang dapat menyelesaikan berjalan kaki sejauh 50m (atau menaiki 10-12 anak tangga) tanpa distres dianggap memiliki cadangan kardiopulmoner yang cukup untuk terbang. Baru-baru ini, tes jalan kaki 6 menit telah menjadi lebih populer dan sering digunakan untuk penilaian kapasitas fungsional dan hipoksemia akibat olahraga pada pasien PPOK. Chetta et al. menunjukkan bahwa SpO<sub>2</sub> selama tes berjalan kaki 6 menit dapat memprediksi desaturasi oksigen dalam penerbangan. Studi terbaru sebuah algoritma yang menggunakan nilai SpO<sub>2</sub> saat



istirahat dan 6 menit jalan kaki dapat menjadi tes yang diandalkan untuk memperkirakan desaturasi selama terbang. Pada SpO<sub>2</sub> istirahat >95% dikombinasikan dengan tes jalan kaki 6 menit SpO<sub>2</sub> >84% memiliki sensitivitas 100% dan spesifisitas 80% untuk “fitness to fly”. Hasil penelitian ini patut mendapat perhatian khusus dan harus divalidasi dengan penelitian baru karena: 1) menunjukkan korelasi yang baik dengan HCT; dan 2) merupakan tes yang mudah dan murah yang saat ini sedang dilakukan di banyak pusat.

e. Persamaan Prediktif Untuk Estimasi Hipoksemia

Beberapa persamaan ditawarkan untuk estimasi PaO<sub>2</sub> dalam penerbangan baik pada individu sehat maupun pasien dengan PPOK. Beberapa dari persamaan ini hanya menggunakan PaO<sub>2</sub> permukaan laut sedangkan yang lain juga memperhitungkan PaCO<sub>2</sub>, FEV1, FVC/kapasitas vital paksa dan kapasitas difusi yang dapat meningkatkan akurasi nilai prediksi. Studi meta-analisis, persamaan regresi berganda telah ditemukan menjadi perkiraan yang baik untuk PaO<sub>2</sub> di ketinggian 8000 kaki pada pasien PPOK normokapnik.<sup>42</sup>

Bradi et al, membandingkan 16 rumus persamaan prediktif dengan HCT pada 27 subjek (22 dengan PPOK) dan menunjukkan bahwa persamaan prediktif memberikan perkiraan yang buruk dari PaO<sub>2</sub> yang diukur selama HCT. Selain itu, persamaan prediktif melaporkan perkiraan kebutuhan O<sub>2</sub> dalam penerbangan yang terlalu tinggi jika dibandingkan dengan simulasi ketinggian. Studi validasi lebih lanjut diperlukan untuk persamaan ini untuk penggunaan rutin terutama pada populasi PPOK.

f. Hipoxemia challenge test

Hipoxemia challenge test (juga dikenal sebagai uji simulasi ketinggian hipoksia, uji simulasi ketinggian tinggi, atau uji inhalasi hipoksia normobarik) adalah simulasi kabin pesawat dengan penurunan fraksi oksigen inspirasi (FIO<sub>2</sub>) di lingkungan normobarik. Tes ini dianggap sebagai alat yang andal dalam memprediksi hipoksemia yang diukur selama perjalanan udara baik pada subjek sehat maupun pasien PPOK. Hal ini



menunjukkan bahwa SpO<sub>2</sub> di HCT berkorelasi baik dengan rata-rata SpO<sub>2</sub> dalam penerbangan. Namun, dalam penelitian terbaru PaO<sub>2</sub> di HCT tidak terkait dengan adanya gejala selama perjalanan udara. Rujukan ke HCT biasanya karena nilai SaO<sub>2</sub> <92-95% di permukaan laut atau kecurigaan kemungkinan hipoksemia dalam penerbangan. Pasien yang mengalami gejala yang dapat dianggap sebagai konsekuensi dari desaturasi juga merupakan kandidat untuk HCT. Pada ketinggian 2438 m, FIO<sub>2</sub> di dalam pesawat adalah 15,1%. Oleh karena itu, tes dimulai dengan subjek menghirup campuran gas yang mengandung 15% O<sub>2</sub> dari masker yang ketat selama 20 menit.

Pasien dipantau untuk gejala, SpO<sub>2</sub> dan perubahan tanda-tanda vital termasuk denyut jantung selama seluruh periode. Setelah 20 menit, gas darah arteri dilakukan evaluasi. Jika kadar PaO<sub>2</sub> >50 mmHg (SpO<sub>2</sub> 85%), oksigen tambahan tidak diperlukan untuk penerbangan. Jika PaO<sub>2</sub> <50 mmHg (SpO<sub>2</sub> <85%), tes dapat diulang dengan oksigen tambahan dengan kecepatan biasa 2-4 L·min<sup>-1</sup>. Meskipun HCT digunakan untuk prediksi hipoksemia dalam penerbangan, relevansi klinis dari tes tersebut belum divalidasi dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan tempat sebenarnya dalam penilaian prapenerbangan untuk pasien gangguan pernapasan. Selain itu, bahkan PaO<sub>2</sub> selama HCT berkorelasi baik dengan tingkat PaO<sub>2</sub> dalam penerbangan; memiliki nilai prediksi yang terbatas untuk memperkirakan terjadinya gejala selama penerbangan. Kelemahan penting lainnya dari teknik ini adalah HCT harus dilakukan di pusat-pusat khusus dengan peralatan canggih, pilihan pemantauan dan staf medis berpengalaman dalam melakukan tes.

g. Uji Ruang Hipobarik

Uji ruang hipobarik mensimulasikan lingkungan hipobarik dari kabin pesawat dengan ketinggian 2438 m. Namun, tes ini umumnya hanya digunakan untuk tujuan penelitian.



## E. TATALAKSANA REHABILITASI PADA PPOK

Menurut American Thoracic Society (ATS) dan European Respiratory Society (ERS), rehabilitasi pulmonal adalah intervensi komprehensif berdasarkan penilaian pasien secara menyeluruh diikuti oleh terapi yang disesuaikan dengan pasien yang meliputi pelatihan olahraga, pendidikan dan perubahan perilaku yang dirancang untuk meningkatkan kondisi fisik dan emosional orang dengan penyakit pernapasan kronis dan untuk meningkatkan kepatuhan jangka panjang.

Rehabilitasi pulmonal bersifat individual dan dirancang untuk mengurangi gejala-gejala, meningkatkan kapasitas fungsional, meningkatkan partisipasi di masyarakat, mengurangi biaya kesehatan melalui pengendalian, dan penghambatan manifestasi sistemik dari penyakit. Rehabilitasi pulmonal juga didasarkan pada asesmen yang didapatkan pada masing-masing pasien, dilakukan identifikasi faktor-faktor yang menyebabkan keterbatasan aktivitas pada pasien seperti gangguan ventilasi, disfungsi otot napas, gangguan kardiovaskular, penyakit sendi atau karena gangguan kognitif. Hal ini mengakibatkan target terapinya spesifik sesuai dengan penyakitnya, komorbid, keadaan psikologis serta sosial.

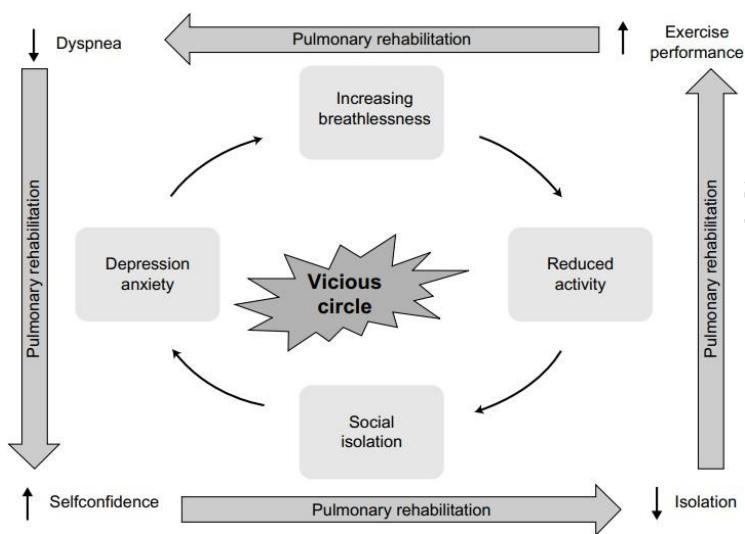
### **Indikasi rehabilitasi pulmonal**

Menurut Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, setiap pasien PPOK simptomatis harus dilakukan rehabilitasi pulmonal. Sedangkan menurut British Thoracal Society (BTS), pasien PPOK yang direkomendasikan untuk menjalani rehabilitasi pulmonal yaitu pasien PPOK yang sebelumnya dirawat karena mengalami eksaserbasi akut, maka seharusnya rehabilitasi pulmonal dimasukkan pada perencanaan setelah pulang. Indikasi lainnya yaitu pasien dengan skor mMRC 2-4. Pasien PPOK dengan skor mMRC 0-1 juga bisa mengikuti rehabilitasi pulmonal untuk meningkatkan kapasitas latihan.

Studi telah menunjukkan manfaat fisiologis berikut dari komponen latihan fisik dalam rehabilitasi pulmonal pada pasien dengan PPOK: penurunan penanda inflamasi, suplai oksigen yang lebih baik ke otot pernapasan dan perifer, peningkatan kapasitas difusi carbon monoksida, dan toleransi usaha. Manfaat rehabilitasi pulmonal pada pasien PPOK juga terkait dengan perbaikan klinis yang secara



langsung tercermin dalam kualitas hidup terkait kesehatan, dispnea, kelelahan, fungsi emosional, kapasitas peningkatan dalam toleransi aktivitas fisik, dan kemampuan ambulasi .



**Gambar 4.1 Peran rehabilitasi pulmonal**

## Metode Rehabilitasi Pulmonal

### a. Latihan pernapasan

Latihan pernapasan merupakan bagian dari rehabilitasi pulmonal yang bertujuan untuk mengurangi gejala sesak, meningkatkan kekuatan dan daya tahan otot napas, optimalisasi pola gerakan pernapasan torakoabdominal, serta menurunkan hiperinflasi dari dinding dada yang mengakibatkan peningkatan pertukaran gas. Pada PPOK terjadi penurunan daya tahan dan kekuatan otot pernapasan yang ikut berperan dalam timbulnya sesak napas, sehingga dengan latihan pernapasan dan posisi tubuh diharapkan untuk meningkatkan kekuatan otot napas. Latihan napas yang dianjurkan adalah *pursed lips breathing* dan *diafragma breathing*.



## **1. *Pursed Lip Breathing (PLB)***

*Pursed lip breathing* (PLB) merupakan latihan pernapasan (*breathing exercise*) dengan cara inhalasi melalui hidung dan ekshalasi udara dengan cara bibir lebih dirapatkan disertai waktu ekshalasi yang lebih panjang. Pasien akan diinstruksikan untuk inhalasi melalui hidung dan ekshalasi secara perlahan dalam 4 – 6 detik dengan bibir dalam posisi bersiul atau mencium. Menurut Mayer *et al*, PLB merupakan strategi ventilasi yang sering dipakai secara spontan oleh pasien dengan PPOK untuk mengurangi dispneu serta pada praktiknya banyak diajarkan sebagai strategi pernafasan untuk mengurangi dispneu .

## **2. *Diaphragm Breathing***

*Diaphragm breathing* atau dikenal juga dengan *abdominal breathing* merupakan salah satu teknik bernapas, yang bertujuan untuk mengurangi dispnea dengan meningkatkan pergerakan diafragma dan secara simultan mengurangi penggunaan otot aksesoris dan koreksi gerakan dinding dada yang abnormal. *Diaphragm breathing* bertujuan untuk :

- Memperkuat otot diafragma
- Mengurangi kerja pernapasan dengan memperlambat laju pernapasan
- Menurunkan kebutuhan oksigen
- Menggunakan lebih sedikit usaha dan energi untuk bernapas

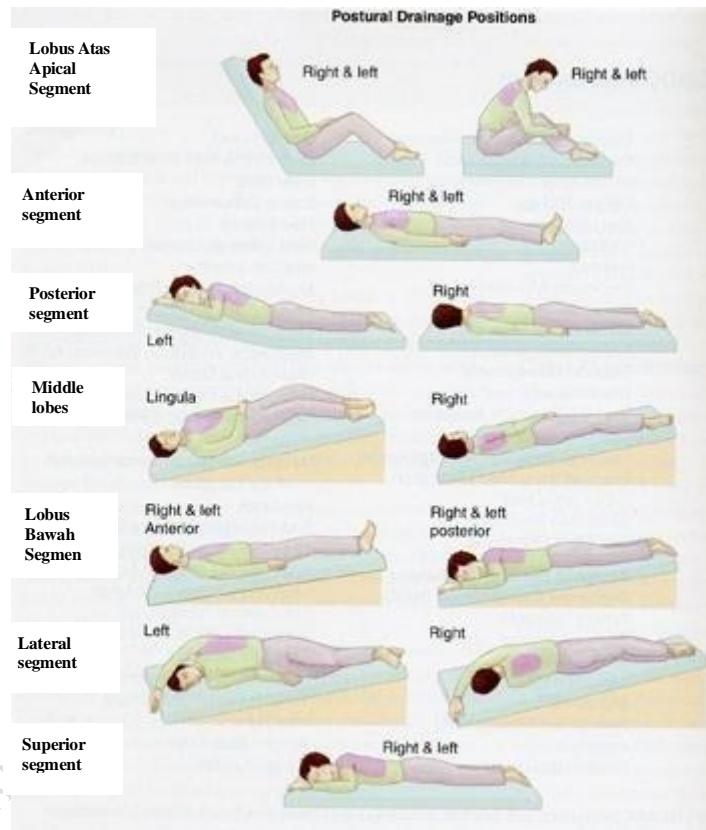
### **b. *Chest physiotherapy***

Timbunan sekret yang sangat kental jika tidak dikeluarkan akan menyumbat saluran napas dan merupakan media yang baik bagi pertumbuhan kuman. Infeksi mengakibatkan inflamasi yang menambah obstruksi saluran napas. Bila berlangsung terus sehingga mengganggu mekanisme batuk dan gerakan mukosilier, maka timbunan sekret merupakan penyakit yang cukup serius. Terapi fisik dada ditujukan untuk melepaskan dan membantu menggerakkan sekret dari saluran napas kecil ke trachea, dapat dilakukan dengan cara drainase postural menggunakan prinsip



hukum gravitasi: pasien dalam posisi sedemikian rupa untuk waktu tertentu sehingga oleh karena gaya berat, sekret dalam saluran nafas mengalir dan berkumpul di bronkus sehingga dapat dibatukan keluar. Jadi, di dalam posisi tersebut, lobus yg akan di “drain” ditempatkan pada posisi yg lebih tinggi dari bronkus utama sehingga posisi perlu disesuaikan dengan arah-arah *bronchial tree*.

Posisi Postural Drainage



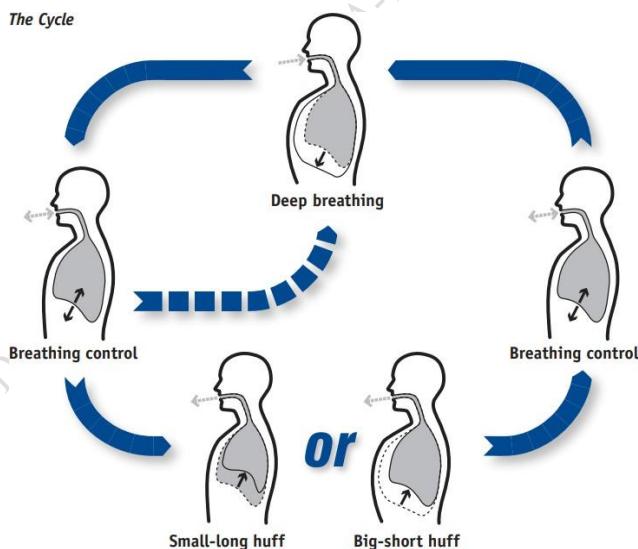
Setelah dilakukan drainase postural dilakukan perkusi,



### c. Active Cycle of Breathing Technique

Teknik yang dapat dilakukan yaitu *Active Cycle of Breathing Technique* (ACBT) yang bertujuan untuk mengurangi sesak napas dan membersihkan sekresi jalan napas. ACBT merupakan kombinasi antara *breathing control*, ekspansi thorax (*deep breathing*), batuk dan *forced expiratory technique*.

Latihan ini membantu melatih otot-otot pernafasan, meningkatkan ekspansi dinding dada serta menggerakan sputum sehingga mudah untuk dibatukkan. Tahapan akhir adalah ekspirasi paksa (*huff*) yang bertujuan untuk mengeluarkan sputum dari paru. Pasien melakukan teknik pertama dan kedua sebanyak 2-3 kali sebelum masuk pada teknik *huff* ini, setelah itu minta pasien untuk berusaha se bisa mungkin membatukan sputum dengan cara mengambil napas dalam-dalam dengan menjaga mulut tetap terbuka lebar dan buang napas secara paksa dari bagian belakang tenggorokan dengan cepat.



Gambar 4.3 Siklus ACBT<sup>49</sup>



**d. Latihan relaksasi**

Latihan relaksasi dapat memiliki dampak sedang pada kesejahteraan psikologis dan fungsi pernapasan yang menghasilkan perbaikan nyata pada keduanya. Latihan teknik relaksasi secara teratur telah dilakukan terbukti mengurangi tingkat kecemasan, stress, dan ketakutan saat sesak napas meningkat. Beberapa studi memperlihatkan bukti hasil positif dengan teknik relaksasi yang berbeda, misalnya dengan *taped message*, musik, *Jacobson relaxation*, *deep breathing*, *meditasi*, *relaxation using imagery*.

**e. Teknik Konservasi Energi**

Posisi tubuh yang benar, penyesuaian aktivitas dengan pola napas, perencanaan, prioritas aktivitas/kerja, dan pemakaian alat bantu jalan (bila perlu). Teknik ini dapat meningkatkan toleransi dan pelaksanaan *activity daily living* (ADL). Studi oleh Wingårdh *et al* program edukatif dilakukan 2 minggu dengan teknik konservasi energi dan berhasil mengurangi energi yang dihabiskan untuk melakukan ADL pada pasien. Tanpa peningkatan ADL yang signifikan dalam waktu sama yang digunakan untuk kegiatan tersebut.

### **Latihan pada penderita PPOK**

**a. Latihan Aerobik**

Latihan dapat dilakukan dengan frekuensi minimal 3-5 hari per minggu. Intensitas latihan derajat sedang - berat (50%-80% dari *peak work rates*) atau nilai 4-6 dari *Borg scale* dengan durasi: 20-60 menit. Seseorang dengan PPOK derajat sedang sampai berat dapat melakukan latihan hanya pada intensitas tertentu selama beberapa menit awal latihan hingga pasien dapat mentoleransi latihan pada intensitas dan durasi aktivitas yang lebih tinggi dibanding sebelumnya. Latihan intensitas berat dengan durasi pendek diselingi dengan periode istirahat (*interval training*) dapat dilakukan pada pasien- pasien PPOK tersebut, dengan hasil penurunan skor gejala. Jenis latihan: berjalan dan atau bersepeda. Pelaksanaan latihan dilakukan dengan bantuan sepeda statis, *treadmill*, atau berjalan.



**b. Latihan Kekuatan / Resistensi**

Latihan ini bisa dilakukan dengan menggunakan resistensi manual atau dengan beban ringan (1-2 kg). Semua pasien harus mengatur pernapasan saat menggerakkan ekstremitas atas, biasanya ekspirasi bersamaan dengan gerakan lengan yang membutuhkan tenaga paling besar. Tujuan: meningkatkan kekuatan otot, terutama otot ambulasi dan otot anggota gerak atas yang berperan dalam ADL.

**c. Latihan Fleksibilitas**

Latihan dapat dilakukan frekuensi  $\geq 2\text{-}3$  hari/minggu. dengan intensitas peregangan sampai terasa sensasi tertarik yang nyaman dengan durasi ketahanan selama 10-30 detik, 2-4 repetisi.

**d. Latihan Otot Pernapasan atau Respiratory Muscle Training (RMT)**

Respiratory muscle training (RMT) adalah suatu teknik latihan yang bertujuan untuk meningkatkan fungsi dari otot pernapasan melalui latihan dengan cara khusus. Hal ini terdiri dari serangkaian latihan pernapasan dan beberapa teknik untuk meningkatkan kekuatan dan daya tahan otot-otot pernapasan yang akhirnya dapat meningkatkan fungsi respirasi. Bernapas lebih dalam menggunakan lebih sedikit energi tetapi juga memungkinkan lebih banyak oksigen masuk ke aliran darah pada setiap tarikan napas sambil memperkuat otot-otot pernapasan.

### **Antisipasi Pasien PPOK Saat Bersosial**

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit pernapasan yang paling umum di dunia. Pasien ini juga menderita dispnea, eksaserbasi penyakit, dan juga rentan terhadap infeksi paru secara umum. Penyakit paru obstruktif kronik jarang didiagnosis pada pasien di bawah usia 40 tahun dan paling umum pada orang di atas usia 60 tahun. Selain PPOK itu sendiri, komorbiditas dan usia membuat pasien PPOK menjadi kelompok pasien yang sangat lemah



Penyakit paru obstruktif kronik meningkatkan kerentanan terhadap CAP (Community-acquired pneumonia). Penyakit paru obstruktif kronik adalah penyebab utama kematian ketiga di dunia. Pasien PPOK berada pada peningkatan risiko pneumonia, yang dapat dikaitkan dengan lebih banyak kolonisasi patogen sebagai konsekuensi dari mekanisme kekebalan yang berubah, yang menghasilkan kerentanan yang lebih tinggi terhadap infeksi. Selain itu, PPOK dapat menjadi faktor prognostik yang merugikan bagi pasien yang dirawat di rumah sakit dengan pneumonia. Namun, pengaruh PPOK pada mortalitas terkait CAP tidak meyakinkan.

Penggunaan vaksin pada GOLD juga di rekomendasikan untuk pasien PPOK untuk semua pasien berusia >65 tahun, dan pada pasien yang lebih muda dengan kondisi komorbid. Ada 2 vaksin yang di rekomendasikan yaitu, vaksinasi pneumokokus: PCV13 dan PPSV23. Vaksin konjugasi pneumokokus 13-valent (PCV13) ini membantu melindungi dari infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Streptococcus pneumoniae*, yang dapat menyebabkan berbagai penyakit, termasuk pneumonia, meningitis, dan infeksi telinga. Vaksin PCV13 mengandung protein dari 13 jenis bakteri yang berbeda, yang telah dikaitkan dengan infeksi yang paling parah dan umum. Vaksin ini biasanya diberikan kepada bayi dan anak kecil, serta orang dewasa dengan kondisi medis tertentu atau yang berisiko tinggi terkena penyakit pneumokokus.

Sedangkan vaksin polisakarida pneumokokus 23-valent (PPSV23) adalah vaksin yang membantu melindungi dari infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Streptococcus pneumoniae*, yang dapat menyebabkan berbagai penyakit, termasuk pneumonia, meningitis, dan infeksi telinga. Tidak seperti PCV13, yang mengandung protein dari 13 jenis bakteri yang berbeda, PPSV23 mengandung gula dari 23 jenis bakteri yang berbeda. Vaksin ini biasanya diberikan kepada orang dewasa yang berusia 65 tahun atau lebih, serta orang dewasa yang lebih muda yang memiliki kondisi medis tertentu atau yang berisiko tinggi terkena penyakit pneumokokus.

Beban pasien dengan penyakit paru kronik secara umum tinggi dan beimbang pada penggunaan layanan kesehatan yang berlebihan seperti rawat inap sehingga morbiditas dan mortalitas meningkat. Pada PPOK,



infeksi saluran napas merupakan pemicu penting eksaserbasi dan mempercepat perkembangan penyakit. Ada bukti kemanjuran PPV23 pada orang dewasa yang lebih tua, tetapi bukti untuk perlindungan pada pasien penyakit paru kronis telah dianggap tidak meyakinkan. Studi Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults (CAPITA) memberikan bukti klinis bahwa PCV13 efektif untuk mencegah pneumonia pada orang dewasa yang lebih tua, termasuk mereka yang memiliki penyakit penyerta. Analisis post hoc dari CAPITA konsisten dengan kemanjuran PCV13 pada pasien dengan komorbiditas, tetapi hasil ini harus dilihat dengan hati-hati. Namun, mengingat risiko infeksi pernafasan yang jauh lebih tinggi dan konsekuensi yang mengerikan dari infeksi tersebut pada pasien dengan PPOK atau penyakit paru kronis, vaksinasi diperlukan pada pasien ini, terlepas dari tingkat perlindungan diri yang ada di masyarakat.

Influenza dan infeksi pneumokokus merupakan kontributor penting untuk CAP dan eksaserbasi akut pada pasien PPOK, sehingga vaksinasi pneumokokus dan influenza bersama-sama mungkin memiliki efek pencegahan tambahan. Vaksinasi di awal perjalanan PPOK dapat membantu mempertahankan status kesehatan yang stabil, meskipun bukti lebih lanjut masih belum jelas. Terlepas dari beban berat pneumonia dan infeksi pneumokokus, perlunya vaksinasi pada pasien dengan penyakit paru kronis PPOK, merupakan bukti kemanjuran vaksin pneumokokus, dan direkomendasikan. Peningkatan diperlukan dalam cakupan, pengetahuan, dan kesadaran vaksin pneumokokus. Dokter perlu mengkomunikasikan manfaat vaksin pneumokokus yang efektif kepada pasien, terutama pada pasien penyakit paru kronis.

## Berdasarkan GOLD

### Vaksin

- Vaksinasi influenza adalah rekomendasi untuk semua pasien dengan PPOK
- Vaksinasi pneumokokus: PCV13 dan PPSV23 direkomendasikan untuk semua pasien berusia >65 tahun, dan pada pasien yang lebih muda dengan kondisi komorbid yang signifikan termasuk penyakit jantung atau paru kronis.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, Sylvia JS, Ziniti JP, Hersh CP, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010;42:200-2.
2. Mandras A, et al. Preoperative considerations for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Chirurgica Iugoslavica*:2015;58.
3. Chintale et al. Perioperative Phases of Surgery. *J Perioper Med*:2021;3;2.
4. Park HJ, et al. The value of preoperative spirometry testing for predicting postoperative risk in upper abdominal and thoracic surgery assessed using big-data analysis. *J Thorac Dis* 2020;12(8):4157-4167
5. Berry MF, Villamizar-Ortiz NR, Tong BC, et al. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(4): 1044-1051.
6. Ferguson MK, Siddique J, Garrison T. Modeling major lung resection outcomes using classification trees and multiple imputation techniques. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34(5):1085-1089.
7. Licker MJ, Widikker I, Robert J, et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(5):1830-1837.
8. Warner MA, Offord KP, Warner ME, Lennon RL, Conover MA, Jansson-Schumacher U. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: a blinded prospective study of coronary artery bypass patients. *Mayo Clin Proc* 2016; 64:609-16
9. Stein M , Koota GM , Simon M , Frank HA . Pulmonary evaluation of surgical patients. *JAMA*. 2019. ;181(9):765-770.
10. Brunelli A, et al. Physiologic Evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery. *CHEST*:2013;143;5
11. Numata et al. Risk factors of postoperative pulmonary complications in patients with asthma and COPD. *BMC Pulmonary Medicine* (2018) 18:4
12. Maddali MM. Chronic obstructive lung disease: Perioperative management. *Middle East J Anaesthesiol* 2018;19:1219-39.
13. Fuentez et al. Perioperative Evaluation of Patients with Pulmonary Conditions Undergoing Non-Cardiothoracic Surgery. *Health Services in SigHtS* 2016;9(S1)



14. Lee AHY, et al. Pre-operative optimisation for chronic obstructive pulmonary disease: narrative review. *Anaesthesia* 2021;76,681–694
15. Florin et al. Preoperative Pulmonary Evaluation. *Curr Anesthesiol Rep* (2018) 8:52–58
16. Duggappa DR, et al. Anaesthesia for patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Indian Journal of Anaesthesia*:2015;5.
17. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res.* 2013;162(4):237–251.
18. Kim V, Goel N, Gangar J, et al. Risk factors for venous thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2014;1(2):239–249. doi:10.15326
19. Brekke PH, Omland T, Smith P, Søyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med.* 2008;102(9): 1243–1247.
20. Recio J, et al. management of the COPD patient with Comorbidities: An Experts Recommendation Document. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2020:15
21. Chen CY, Hsu TW, Mao SJ, et al. Abnormal renal resistive index in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2013;10(2):216–225.
22. Georgios H, et al. Managing comorbidities in COPD. *International Journal of COPD* 2015;10 95–109
23. Miravitles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable phase. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(6):324–335
24. Magnus E, et al. Which patients with moderate hypoxemia benefit from long-term oxygen therapy? ways forward . *International Journal of COPD:*2018.
25. Carolina B et al. Impact of adherence to long-term oxygen therapy on patients with COPD and exertional hypoxemia followed for one year. *J Bras Pneumol.* 2018;44(5):390-397
26. Richard B, et al. Oxygen therapy in COPD. *Respiratory Care :* 2018;6:p.734-48.
27. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. The randomized trial of Long-Term Oxygen for COPD with moderate desaturation. *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 1617–1622.



28. Edvardsen A, Akero A, Hardie JA, et al. High prevalence of respiratory symptoms during air travel in patients with COPD. *Respir Med*. 2011;105(1):50-56.
29. Josephs, Lynn K., Robina K. Coker, and Mike Thomas. "Managing patients with stable respiratory disease planning air travel: a primary care summary of the British Thoracic Society recommendations." *Primary Care Respiratory Journal* 22.2 (2013): 234-238.
30. International Civil Aviation Organization. *Manual of Civil Aviation Medicine*. 3rd edition, 2012. [www.icao.int/publications/Documents/8984\\_cons\\_en.pdf](http://www.icao.int/publications/Documents/8984_cons_en.pdf) Date last accessed: February 28, 2018.
31. Hinkelbein, Jochen, et al. "In-flight medical emergencies during airline operations: a survey of physicians on the incidence, nature, and available medical equipment." *Open Access Emergency Medicine: OAEM* 9 (2017): 31.
32. Coker, R. K., R. Shiner, and M. R. Partridge. "Is air travel safe for those with lung disease?." *European Respiratory Journal* 32.5 (2008): 1423-1424.
33. Lee, James M., et al. "Health effects of airline cabin environments in simulated 8-hour flights." (2017).
34. Edvardsen A, Ryg M, Akero A, et al. COPD and air travel: does hypoxia-altitude simulation testing predict in-flight respiratory symptoms? *Eur Respir J* 2013; 42: 1216–1223.
35. Ergan, Begum, et al. "Should I stay or should I go? COPD and air travel." *European Respiratory Review* 27.148 (2018).
36. Stream JO, Luks AM, Grissom CK. Lung disease at high altitude. *Expert Rev Respir Med* 2009; 3: 635–650.
37. Barthsch, Peter, and J. Simon R. Gibbs. "Effect of altitude on the heart and the lungs." *Circulation* 116.19 (2007): 2191-2202.
38. Ergan, Begum, and Stefano Nava. "Long-term oxygen therapy in COPD patients who do not meet the actual recommendations." *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 14.3 (2017): 351-366.
39. Ahmedzai, S., et al. "Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations." *Thorax* 66.Suppl 1 (2011): i1-i30.
40. Akerø, A., Christensen, C. C., Edvardsen, A., Ryg, M., & Skjønsberg, O. H. (2008). Pulse oximetry in the preflight evaluation of patients



- with chronic obstructive pulmonary disease. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 79(5), 518-524.
41. Chetta, Alfredo, et al. "Walking capacity and fitness to fly in patients with chronic respiratory disease." *Aviation, space, and environmental medicine* 78.8 (2007): 789-792.
42. Bradi, Ana C., et al. "Predicting the need for supplemental oxygen during airline flight in patients with chronic pulmonary disease: a comparison of predictive equations and altitude simulation." *Canadian respiratory journal* 16.4 (2009): 119-124.
43. Tzani, Panagiota, et al. "Flying with respiratory disease." *Respiration* 80.2 (2010): 161-170.
44. Corhay, J. L., Dang, D. N., Van Cauwenberge, H., & Louis, R. (2013). Pulmonary rehabilitation and copd: Providing patients a good environment for optimizing therapy. *International Journal of COPD*, 9, 27–39.
45. Faradila, F., Fauzar, & Kurniati, R. (2019). Terapi Rehabilitasi Pulmonal Pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik. *Indonesia Journal Chest*, 6(2), 84–89.
46. Araujo, Z. T. S., Mendonça, K. M. P. P., Souza, B. M. M., Santos, T. Z. M., Chaves, G. S. S., Andriolo, B. N. G., & Nogueira, P. A. M. S. (2019). Pulmonary rehabilitation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine*, 98(38), e17129.
47. Mayer, A. F., Karloch, M., dos Santos, K., de Araujo, C. L. P., & Gulart, A. A. (2018). Effects of acute use of pursed-lips breathing during exercise in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy (United Kingdom)*, 104(1), 9–17.
48. Belli, S., Prince, I., Savio, G., Paracchini, E., Cattaneo, D., Bianchi, M., Masocco, F., Bellanti, M. T., & Balbi, B. (2021). Airway Clearance Techniques: The Right Choice for the Right Patient. *Frontiers in Medicine*, 8(February), 1–10.
49. Zisi, D., Chryssanthopoulos, C., Nanas, S., & Philippou, A. (2022). The effectiveness of the active cycle of breathing technique in patients with chronic respiratory diseases: A systematic review. In *Heart and Lung* (Vol. 53, pp. 89– 98).
50. Hyland, M. E., Halpin, D. M. G., Blake, S., Seemark, C., Pinnuck, M., Ward, D., Whalley, B., Greaves, C. J., Hawkins, A. L., & Seemark, D. (2016). Preference for different relaxation techniques by COPD patients: Comparison between six techniques. *International Journal of COPD*, 11(1), 2315–2319.



51. Wingårdh, A. S. L., Göransson, C., Larsson, S., Slinde, F., & Vanfleteren, L. E. G. W. (2020). Effectiveness of Energy Conservation Techniques in Patients with COPD. *Respiration*, 99(5), 409–416.
52. Riebe, D. (2018). ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Philadelphia: Wolters Kluwer. 277-288.
53. Álvarez-Herms, J., Julià-Sánchez, S., Corbi, F., Odriozola-Martínez, A., & Burtscher, M. (2019). Putative role of respiratory muscle training to improve endurance performance in hypoxia: A review. *Frontiers in Physiology*, 10(JAN), 1–11.
54. Gale NS, Albarrati AM, Munnery MM, et al. Frailty: a global measure of the multisystem impact of COPD. *Chron Respir Dis*. 2018;15(4):347–355.
55. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67:71–79.
56. Liu D.S., Han X.D., Liu X.D. Current status of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chin. Med. J.* 2018;131:1086–1091.
57. Millett E.R.C., Quint J.K., Smeeth L., Daniel R.M., Thomas S.L. Incidence of community-acquired lower respiratory tract infections and pneumonia among older adults in the United Kingdom: A population-based study. *PLoS ONE*. 2013;8:e75131.
58. Müllerova H., Chigbo C., Hagan G.W., Woodhead M.A., Miravitles M., Davis K.J., Wedzicha J.A. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: A population database analysis. *Respir. Med.* 2012;106:1124–1133.
59. Venkatesan, P. (2022). GOLD report: 2022 update. In *The Lancet Respiratory Medicine* (Vol. 10, Issue 2, p. e20). Elsevier BV.
60. Eichler N, Joseph L, Megged O, Goldberg S, Picard E. The impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevalence and severity of hospitalizations for pneumonia in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022 Mar;41(3):439-444.
61. Papadatou I, Tzovara I, Licciardi PV. The Role of Serotype-Specific Immunological Memory in Pneumococcal Vaccination: Current Knowledge and Future Prospects. *Vaccines (Basel)*. 2019 Jan 29;7(1)
62. Asai N, Mikamo H. Recent topics of pneumococcal vaccination: Indication of pneumococcal vaccine for individuals at a risk of pneumococcal disease in adults. *Microorganisms*. 2021;9(11):2342.

63. Cannon K, Elder C, Young M, Scott DA, Scully IL, Baugher G, et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults  $\geq$ 65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2021;39(51):7494–502.
64. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., Abraham J., Adair T., Aggarwal R., Ahn S.Y., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095–2128.
65. Søgaard M., Madsen M., Løkke A., Hilberg O., Sørensen H.T., Thomsen R.W. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia- Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2016;11:455–465.
66. Crim C., Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B., Ferguson G.T., Jenkins C., Jones P.W., Willits L.R., Yates J.C., Vestbo J. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur. Respir. J.* 2009;34:641–647.
67. Molinos L., Clemente M.G., Miranda B., Alvarez C., del Busto B., Cocina B.R., Alvarez F., Gorostidi J., Orejas C., ASTURPAR Group Community-acquired pneumonia in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *J. Infect.* 2009;58:417–424.
68. Ewig S., Birkner N., Strauss R., Schaefer E., Pauletzki J., Bischoff H., Schraeder P., Welte T., Hoeffken G. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009;64:1062–1069.
69. Restrepo M.I., Mortensen E.M., Pugh J.A., Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2006;28:346–351.



## **BAB XI**

### **RUJUKAN KE SPESIALIS PARU**

Rujukan ke spesialis paru dapat berasal dari spesialis bidang lain atau dari pelayanan kesehatan primer, yaitu pelayanan kesehatan oleh dokter umum di praktek mandiri, klinik kesehatan dan puskesmas.

Pasien PPOK memerlukan rujukan diagnostik dan pengobatan ke spesialis paru.

#### **A. RUJUKAN DIAGNOSTIK**

Kendala dalam menegakkan diagnosis seringkali menyebabkan perlunya pelayanan spesialistik. Beberapa kondisi yang membutuhkan penanganan spesialistik untuk evaluasi diagnosis lebih lanjut antara lain :

- Keraguan diagnosis, terutama bila ada kecurigaan diagnosis lain yang harus disingkirkan (misalnya bronkiktasis, fibrosis pasca TB, SOPT (Sindrom Obstruksi Pasca TB), bronkiolitis, fibrosis paru, hipertensi pulmoner, penyakit kardiovaskular, dan penyakit lain yang menimbulkan gejala respirasi).
- Pasien dengan kecurigaan asma atau PPOK yang tidak khas atau ada gejala tambahan yang dapat memberikan diagnosis tambahan (batuk darah, penurunan berat badan yang bermakna, keringat malam, demam, tanda-tanda bronkiktasis atau penyakit paru lainnya). Pada kondisi ini, rujukan harus segera dilakukan tanpa menunggu hasil terapi asma atau PPOK.
- Kecurigaan penyakit saluran napas kronik, namun tanda-tanda ke arah asma dan PPOK tidak terlalu jelas
- Pasien dengan komorbid (penyakit kardiovaskular, DM, stroke, penyakit ginjal kronik, dll) yang dapat mempengaruhi diagnosis dan tatalaksana penyakit respirasi.



## B. RUJUKAN PENGOBATAN

- PPOK Stabil

Setelah diagnosis PPOK ditegakkan pengobatan dilaksanakan oleh spesialis paru. Untuk tindak lanjut pengobatan dapat dilakukan di fasilitas layanan primer dengan sistem rujuk balik ke dokter spesialis paru secara berkala minimal setiap 3 bulan untuk evaluasi pengobatan selanjutnya. Pemeriksaan spirometri untuk evaluasi fungsi paru dapat diulang setiap 6 bulan.

- PPOK Eksaserbasi

Untuk kasus PPOK eksaserbasi ringan dan sedang, penatalaksanaan awal dapat dilakukan oleh dokter layanan primer, jika kondisi memburuk harus segera dirujuk ke Spesialis paru.

Kasus PPOK eksaserbasi berat dan mengancam jiwa harus segera dirujuk ke spesialis paru setelah dilakukan penatalaksanaan awal oleh dokter layanan primer.



## **BAB XII**

# **DETEKSI DINI DAN PERAN PUSKESMAS & PELAYANAN KESEHATAN PRIMER PADA PPOK**

### **DETEKSI DINI**

Underdiagnosis PPOK merupakan masalah di Indonesia namun saat ini tidak ada metode deteksi yang tersedia untuk menyaring pasien berisiko tinggi untuk spirometri. Pasien secara umum tidak akan mengunjungi fasilitas Kesehatan untuk diagnosis PPOK sampai muncul keluhan serius (misalnya eksaserbasi) dan tidak semua fasilitas kesehatan memiliki spirometri.

Upaya deteksi dini terhadap PPOK bukan hanya dapat mencegah satu atau lebih eksaserbasi melalui penanganan cepat kepada pasien, namun juga pada orang yang belum terdeteksi mengalami obstruksi aliran udara. Deteksi dini PPOK juga berpotensi memiliki pengaruh dalam meningkatkan upaya berhenti merokok, meningkatkan upaya pencegahan penyakit seperti vaksinasi terhadap influenza dan pneumokokus sehingga angka kematian akibat PPOK dapat dicegah.

Kelompok individu berisiko:

- a. Usia  $\geq 40$  tahun
- b. Mempunyai riwayat pajanan: asap rokok, polusi udara, lingkungan tempat kerja
- c. Mempunyai gejala dan keluhan batuk berdahak, sesak napas, gejala berlangsung lama umumnya semakin memberat.
- d. Termasuk dalam kelompok individu berisiko adalah ibu rumah tangga yang memasak dengan menggunakan kayu bakar atau kompor minyak tanah dengan ventilasi ruangan yang kurang baik.

Kelompok Masyarakat.

- Kelompok masyarakat yang bekerja atau tinggal di daerah pertambangan (batu, batu bara, asbes), pabrik (bahan baku asbes, baja, mesin, perkakas logam keras, tekstil, kapas, semen , bahan kimia), penghalusan batu, penggerindaan logam keras, penggergajian kayu, daerah pasca erupsi gunung berapi, daerah kebakaran hutan dan



pekerja khusus (salon, cat, fotocopy), polantas, karyawan penjaga pintu tol, dan lain-lain.

### Metode Deteksi Dini

Deteksi PPOK dapat menggunakan skrining instrumen kuesioner (kuesioner PUMA) (Tabel 21) dengan isian 7 pertanyaan dan nilai maximum 9, ditambah dengan gejala dan tanda klinis yang ditemukan. Kuesioner PUMA merupakan kuesioner yang dikerjakan di 4 negara Amerika Latin (Argentina, Colombia, Venezuela dan Uruguay) untuk mendeteksi pasien terduga PPOK yang asimptomatik di layanan primer. Nama PUMA sendiri merupakan singkatan dari nama studi aslinya yaitu Prevalence StUdy and Regular Practice, Diagnosis and TreatMent Among General Practitioners in Populations at Risk of COPD in Latin America.

Jika hasil wawancara didapatkan nilai  $> 6$  maka responden dirujuk ke FKTP untuk melakukan pemeriksaan uji fungsi paru menggunakan spirometri untuk penegakan diagnosis. Deteksi dini dilakukan pada kelompok individu berisiko tinggi dan masyarakat secara aktif baik di fasilitas pelayanan kesehatan maupun di tatanan masyarakat. Dengan alur dapat dilihat pada gambar 11

Interpretasi:

- Skor  $< 6$  : Risiko rendah PPOK
- Skor  $> 6$  : Risiko tinggi PPOK, lakukan pemeriksaan spirometri

## PERAN PUSKESMAS & PELAYANAN KESEHATAN PRIMER PADA PPOK

Tenaga kesehatan di Puskesmas dan fasilitas layanan primer (fasyankes), hendaklah melaksanakan tindakan promotif, preventif dan kuratif terhadap penyakit paru obstruktif kronik (PPOK).

### 1. Promotif

- Penyuluhan dan sosialisasi tentang PPOK
- Promosi deteksi dini PPOK melalui media sosial, media cetak dan media online serta bekerjasama dengan lintas program, lintas sektor, tokoh masyarakat, jejaring kerja puskesmas dan public figure.



- Pemberdayaan masyarakat dalam pencegahan dan pengendalian faktor risiko PPOK melalui posbindu penyakit tidak menular (PTM).
  - Meningkatkan akses yang berkualitas kepada masyarakat untuk deteksi dini dan tindak lanjut dini faktor risiko PPOK.
  - Memperkuat jejaring kerja dan kemitraan pencegahan dan pengendalian PPOK.
  - Mengembangkan dan memperkuat sistem surveilans epidemiologi faktor risiko PPOK termasuk monitoring dan sistem informasi melalui surveilans faktor risiko PPOK di masyarakat terkait dengan faktor risiko merokok dan surveilans FKTP dengan menggunakan Sistem Informasi PPTM.
  - Penyuluhan dan sosialisasi tentang penyakit penyerta dan komplikasi PPOK
  - Edukasi faktor risiko untuk PPOK (merokok, polusi udara, infeksi saluran napas berulang, sosioekonomi dan lingkungan)
  - Edukasi bahaya merokok dan risiko untuk menjadi PPOK
  - Edukasi bahaya polusi udara dalam dan luar ruangan serta tempat kerja untuk terjadinya PPOK
  - Edukasi dan sosialisasi gaya hidup sehat.
2. Preventif
- Semua pasien yang merokok diedukasi untuk berhenti merokok.
  - Deteksi dini pasien dengan faktor risiko (pasien perokok, pasien perokok dengan infeksi pernapasan) dilakukan pemeriksaan kuesioner (contoh: kuesioner PUMA), pemeriksaan fisis dan faal paru (spirometri).
3. Kuratif (Penatalaksanaan)
- Diagnosis
  - Penanganan eksaserbasi akut
  - Penanganan jangka panjang, bekerja sama dengan spesialis paru dengan sistem rujuk balik
  - Tatalaksana PPOK yang efektif dan efisien, yang didukung kecukupan ketersediaan obat, ketenagaan, sarana/prasarana, sistem rujukan, jaminan pembayaran dan regulasi memadai, untuk menjamin akses pasien PPOK dan faktor risiko terhadap tatalaksana pengobatan baik di FKTP, maupun di Fasilitas Kesehatan Rujukan Tingkat Lanjut (FKRTL).



#### 4. Rehabilitatif

- Menyesuaikan aktivitas
- Latihan ekspektorasi atau batuk yang efektif (huff cough)
- Latihan pernapasan pursed-lips breathing
- Dan latihan ekstremitas atas dan otot bantu napas.

### Diagnosis

Pada mereka yang mempunyai faktor risiko dan predisposisi untuk PPOK dan ada keluhan respirasi (batuk, sesak napas, berdahak) diberikan kuesioner PUMA untuk menjaring kasus PPOK (lihat lampiran). Bila dari kuesioner tersebut didapatkan nilai  $\geq 6$  maka lakukan pemeriksaan spirometri untuk memastikan diagnosis PPOK.

### Penatalaksanaan PPOK eksaserbasi

Eksaserbasi PPOK terbagi menjadi derajat ringan, sedang dan berat. Penatalaksanaan derajat ringan dapat dilakukan di rumah atau poliklinik rawat jalan. Eksaserbasi derajat sedang yang tidak respons dengan pengobatan atau yang berat dapat diberikan obat-obatan intra vena untuk kemudian bila memungkinkan dirujuk ke rumah sakit yang lebih memadai setelah kondisi daruratnya teratasi.

Obat-obatan pada eksaserbasi akut:

1. Penambahan dosis bronkodilator dan frekuensi pemberiannya. Bila terjadi eksaserbasi berat obat diberikan secara injeksi.
  - Terbutalin 0,3 ml subkutan dapat diulang sampai 3 kali setiap 1 jam dan dapat dilanjutkan dengan pemberian perdrip 3 ampul per 24 jam.
  - Adrenalin 0,3 mg subkutan, digunakan secara hati-hati. Sebaiknya tidak diberikan pada pasien diatas 40 tahun dan ada penyakit jantung.
  - Aminofilin bolus 5 mg/kgBB (dengan pengenceran) diberikan perlahan-lahan selama 10 menit untuk menghindari efek samping. Kemudian dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 0,5-0,8 mg/kgBB/jam.
  - Pemberian aminofilin drip dan terbutalin dapat bersama-sama dalam 1 botol cairan infus. Cairan infus yang digunakan adalah Dekstrose 5%, NaCl 0,9% atau Ringer Laktat.
2. Kortikosteroid diberikan dalam dosis 30mg/hari peroral selama 5-7 har atau injeksi metilprednisolon 3 x 30 mg perhari maksimal 3 hari kemudian dilanjutkan peroral.



3. Antibiotik sesuai pedoman
4. Pemberian cairan harus seimbang. Pada pasien PPOK yang berdahak kental dan sulit dikeluarkan maka diberikan cukup hidrasi untuk memudahkan pengeluaran dahak. Namun pada pasien PPOK dengan gagal jantung kongestif pemberian cairan harus hati-hati.

### **Penanganan jangka panjang dengan sistem rujuk balik**

Dalam penatalaksanaan PPOK stabil termasuk disini melanjutkan pengobatan pemeliharaan dari rumah sakit atau dokter spesialis paru setelah mengalami serangan berat atau evaluasi spesialistik lainnya, seperti pemeriksaan fungsi paru, analisis gas darah, elektrokardiografi dan lain lain.

Obat-obatan diberikan dengan tujuan mengurangi laju beratnya penyakit dan mempertahankan keadaan stabil yang telah tercapai dengan mempertahankan bronkodilatasi dan penekanan inflamasi. Pengobatan PPOK yang diberikan mengacu kepada pedoman PPOK pada BAB VII.

Rujukan dari Puskesmas dan pelayanan kesehatan primer ke rumah sakit/ Spesialis Paru dilakukan bila :

1. Rujukan untuk diagnosis dan derajat PPOK
2. PPOK eksaserbasi setelah mendapat penanganan awal
3. Pengobatan jangka panjang dengan sistem rujuk balik

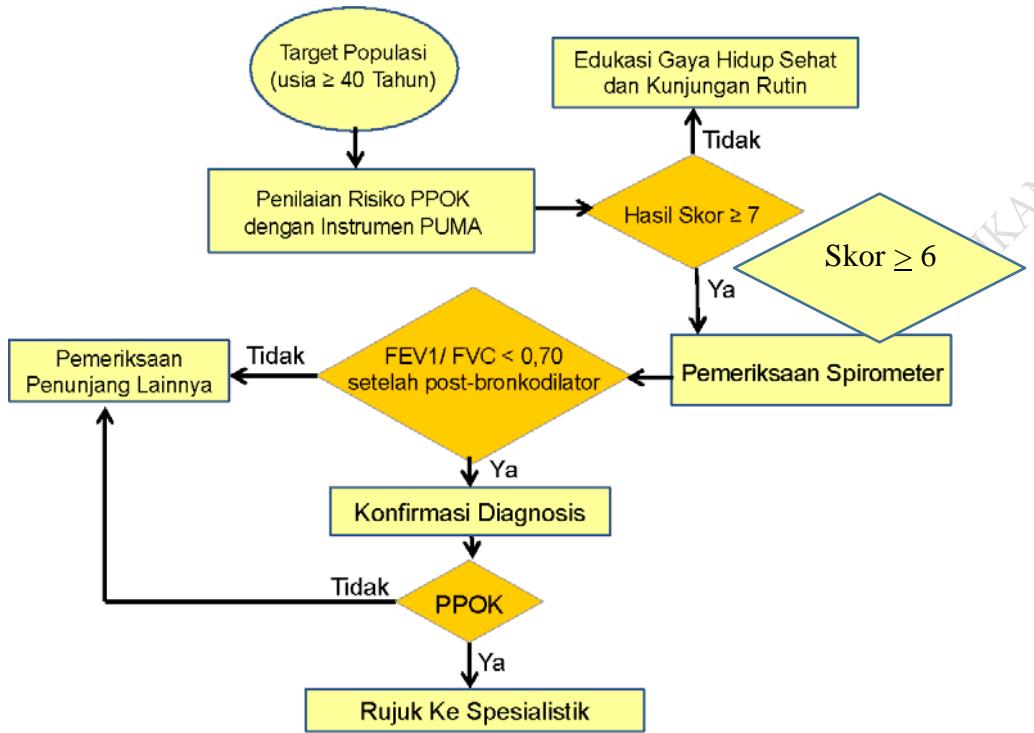
Penanganan PPOK stabil dapat dilakukan oleh pelayanan primer bekerja sama dengan Spesialis Paru (evaluasi oleh spesialis paru setiap 1-3 bulan), mengingat PPOK bersifat persisten, progresif dan disertai komorbid sebagai akibat dari efek sistemik.



**Tabel. 21. Daftar pertanyaan Kuesioner PUMA**

No.	Pertanyaan	Skor
1	Jenis kelamin	<input type="checkbox"/> 0 : Perempuan <input type="checkbox"/> 1 : Laki - laki
2	Usia dalam tahun	<input type="checkbox"/> 0: 40 – 49 tahun <input type="checkbox"/> 1: 50 – 59 tahun <input type="checkbox"/> 2: > 60 tahun
3	Merokok Apakah Anda pernah merokok?	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Tidak merokok</b>, jika merokok kurang dari 20 bungkus selama hidup atau kurang dari 1 rokok/ hari dalam 1 tahun maka pilih Tidak</li> <li>- <b>Merokok : (Diisi oleh Responden)</b> Rata-rata jumlah rokok/ hari = _____ batang Lama merokok dalam tahun = _____ tahun</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 0: Tidak atau < 20 bungkus per tahun  <input type="checkbox"/> 1: 20–30 bungkus per tahun  <input type="checkbox"/> 2: > 30 bungkus per tahun
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Catatan untuk Petugas</b> <b>Hitung Indeks Brinkman =</b> Lama merokok dalam tahun x Jumlah batang rokok per hari/20   <i>Contoh :</i>  <i>Jumlah merokok/hari = 15 batang</i>  <i>Lama merokok = 20 tahun</i>  <i>Indeks Brinkman = 15 x 20 = 300, kemudian dibagi 20 = 15 bungkus tahun</i> </li> </ul>	
4	Apakah Anda pernah merasa napas pendek ketika Anda berjalan lebih cepat pada jalan yang datar atau pada jalan yang sedikit menanjak?	<input type="checkbox"/> 0: Tidak <input type="checkbox"/> 1: Ya
5	Apakah Anda biasanya mempunyai dahak yang berasal dari paru atau kesulitan mengeluarkan dahak saat Anda sedang tidak menderita flu?	<input type="checkbox"/> 0: Tidak <input type="checkbox"/> 1: Ya
6	Apakah Anda biasanya batuk saat Anda sedang tidak menderita flu?	<input type="checkbox"/> 0: Tidak <input type="checkbox"/> 1: Ya
7	Apakah Dokter atau tenaga kesehatan lainnya pernah meminta Anda untuk melakukan pemeriksaan fungsi paru dengan alat spirometri atau peakflow meter (meniup ke dalam suatu alat) untuk mengetahui fungsi paru anda?	<input type="checkbox"/> 0: Tidak <input type="checkbox"/> 1: Ya
	<b>Total Skor</b>	





**Gambar 11. Alur Deteksi Dini PPOK dengan Kuesioner PUMA**



## **BAB XIII**

# **PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK**

## **AKIBAT HUBUNGAN KERJA**

Telah diketahui bahwa Penyakit Paru Obstruktif Kronik disebabkan oleh pajanan partikel dan gas berbahaya. Selain kebiasaan merokok sebagai faktor risiko utama, terdapat faktor risiko lain yang dihubungkan dengan PPOK. Pajanan di tempat kerja terhadap uap (vapors), gas , debu, dan asap (fumes) - atau dikenal sebagai VGDM- memiliki hubungan kausatif dengan peningkatan gangguan fungsi paru dan prevalens PPOK di tempat kerja. Pajanan di tempat kerja berkontribusi sebesar 14% sebagai *population attributable fraction*. Hubungan antara kadar ambient PM<sub>2.5</sub>/10 dengan prevalens PPOK melalui Studi potong lintang oleh Liu et al (2017) maupun Doiron et al ( 2019) melaporkan masing masing 12.03% dan 10.75%. Laporan program surveilans dari the National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) menemukan prevalens obstruksi saluran napas pada bukan bukan perokok sebesar 7.7%, pada pekerja dengan pneumoconiosis batubara sebesar 16.4% dan 32.3% pada pekerja dengan fibrosis progresif masif. Bepko dan Mansalis 2016 melaporkan 15% kasus PPOK berhubungan dengan pajanan di tempat kerja.

PPOK akibat hubungan kerja seringkali kurang terdiagnosis (*underdiagnosed*) . Hal ini terutama karena kesulitan menemukan komponen okupasi dalam setting klinis. Kasus PPOK yang berhubungan dengan pekerjaan dapat berupa terdiri atas pekerja dengan PPOK serta PPOK akibat kerja. Polutan di tempat kerja seperti debu inorganik dapat mengawiti kerusakan dan inflamasi saluran napas yang merupakan dasar dari pathogenesis PPOK .

PPOK dapat terjadi akibat interaksi kompleks antara pajanan kumulatif jangka lama gas dan partikel berbahaya dengan faktor individu seperti kerentanan genetik, hiperresponsivitas saluran napas dan gangguan pertumbuhan paru pada masa kanak kanak. Pajanan di lingkungan kerja meliputi pajanan gas dan partikel berbahaya asap rokok, polusi udara baik indoor maupun outdoor.

Pada anamnesis identifikasi gejala dan faktor risiko di tempat kerja sangatlah penting. Eksaserbasi menimbulkan penurunan cepat fungsi paru yang berakibat kepada berkurangnya performa kerja dan latihan serta



hilangnya hari produktif yang bermuara kepada turunnya kualitas hidup pekerja. Eksaserbasi dapat dipicu dan atau diperberat oleh beberapa faktor di tempat kerja seperti pajanan singkat terhadap *fine particulate matter (PM2.5)*, polusi udara serta suhu ambient di lingkungan kerja.

PPOK akibat kerja dapat didiagnosis sebagai Penyakit Paru Akibat Kerja (PPAK) lainnya menggunakan metode tujuh langkah diagnosis okupasi yang merupakan sistematika medis yang sama dan sudah disepakati oleh berbagai profesi. Beberapa rujukan yang mengatur adalah Petunjuk Teknis Penyelenggaraan Pelayanan Kesehatan Kerja yang dikeluarkan oleh Direktur Jenderal Pembinaan Pengawasan Ketenagakerjaan (2008) yang saat ini masih berlaku. Beberapa peraturan terbaru lainnya adalah Peraturan Menteri Ketenagakerjaan tentang Tata Cara Pemberian Program Kembali Kerja Serta Kegiatan Promotif dan Kegiatan Preventif KK dan PAK (Permenaker 10/2016) dan peraturan menteri kesehatan (PMK 11/2022) tentang pelayanan kesehatan PAK yang menggantikan PMK 56/2016 (penyelenggaraan pelayanan PAK). Tujuh langkah penegakan Diagnosis PPOK akibat kerja sebagai berikut:

**Tabel 1. Tujuh langkah Penegakan Penyakit Paru Akibat Kerja<sup>9</sup>**

- 
1. Penegakan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (Diagnosis Klinis)
  2. Penentuan terdapatnya pajanan di tempat Kerja
  3. Penentuan hubungan pajanan dengan diagnosis klinis
  4. Penentuan besarnya pajanan
  5. Penentuan factor individu yang terlibat
  6. Penentuan pajanan di luar tempat kerja
  7. Penegakan PPOK akibat Kerja (Diagnosis PPAK)
- 

Tatalaksana pada Pekerja dengan PPOK maupun PPOK akibat kerja meliputi tatalaksana medis dan tatalaksana okupasi. Tata laksana medis terdiri dari tata laksana saat eksaserbasi akut dan tatalaksana saat stabil sebagaimana telah dijelaskan pada bab-bab awal. Sedangkan tata laksana okupasi sebagaimana dijelaskan melalui PMK 11/2022 meliputi tata laksana okupasi individual pada pekerja tersebut dan tata laksana pada komunitas kerja. Salah satu tatalaksana okupasi meliputi reduksi total pajanan personal terhadap VGDM di tempat kerja, rumah tangga dan polusi udara outdoor.



Kebijakan publik secara nasional dapat membantu dalam reduksi total pajanan personal dan biomassa.

Tujuan tatalaksana medis saat stabil bagi pekerja adalah untuk mengurangi gejala, toleransi latihan dan status kesehatan pekerja termasuk mengurangi risiko yang ada di tempat kerja untuk mencegah eksaserbasi di tempat kerja serta mencegah perburukakn penyakit hingga kematian. Pengurangan eksaserbasi di masa depan memiliki peran penting bagi kesejahteraan pekerja. Sehingga pencegahan PPOK akibat kerja adalah penting.

Pencegahan tersebut terbagi menjadi pencegahan primer, sekunder dan tersier. Pencegahan primer PPOK di tempat kerja meliputi evaluasi risiko, reduksi/ penghindaran pajanan, pelatihan dan pendidikan keselamatan dan kesehatan kerja serta penggunaan alat pelindung diri (APD) bagi pekerja.<sup>1</sup> Hirarki kontrol dalam perlindungan pekerja meliputi eliminasi, substitusi, pengendalian teknis, pengendalian administrasi dan APD. Pencegahan sekunder meliputi deteksi dini PPOK pada pekerja terutama pada kelompok risiko. Pencegahan tersier dilakukan terhadap pekerja yang sudah terdiagnosis PPOK dapat mengurangi derajat dan konsekuensi dari PPOK.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Murgia N, Gambelunghe A. Occupational COPD—The most under-recognized occupational lung disease? *Respirology*. 2022;27(6):399-410.
2. Li T, Yu Y, Sun Z, Duan J. A comprehensive understanding of ambient particulate matter and its components on the adverse health effects based from epidemiological and laboratory evidence. *Particle and Fibre Toxicology*. 2022; 19
3. Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N, Fortier I, Cai Y, De Matteis S, et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *European Respiratory Journal*. 2019;54(1).
4. Kurth L, Laney AS, Blackley DJ, Halldin CN. Prevalence of spirometry-defined airflow obstruction in never-smoking working US coal miners by pneumoconiosis status. *Occupational and environmental medicine*. 2020;77(4):265-7.



5. Bepko J, Mansalis K. Common occupational disorders: asthma, COPD, dermatitis, and musculoskeletal disorders. American family physician. 2016;93(12):1000-6.
6. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update. The Lancet Respiratory Medicine. 2023;11(1):18.
7. Keputusan Direktur Jenderal Pembinaan Pengawasan Ketenagakerjaan Nomor KEP. 22/DJPPK/V/2008 tentang Petunjuk Teknis Penyelenggaraan Pelayanan Kesehatan Kerja. 2008.
8. Kementerian Ketenagakerjaan. Peraturan Menteri Ketenagakerjaan tentang Tata Cara Pemberian Program Kembali Kerja Serta Kegiatan Promotif dan Kegiatan Preventif Kecelakaan Kerja dan Penyakit Akibat Kerja, 10 (2016).
9. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia.Nomor 56 Tahun 2016 Tentang Penyelenggaraan Pelayanan Penyakit Akibat Kerja. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2016.
10. PP Nomor 88 Tahun 2019 Tentang Kesehatan Kerja. 2019.
11. Perpres Nomor 07 Tahun 2019 tentang Penyakit Akibat Kerja. Jakarta2019.
12. Astono S, Muzakir M, Ichsan NP, Kusumawati A, Widowati R, Oktariani P. Pedoman Pengendalian PAK Berbasis Jejaring Kerja. Jakarta: Kementerian Tenaga Kerja; 2017.

