



Diagnosis dan Farmakoterapi Penyakit Paru Obstruktif Kronis

Johan Indra Lukito

Dokter Umum, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) adalah penyakit paru dengan gejala pernapasan kronis dan eksaserbasi yang dapat dicegah dan diobati. PPOK ditandai dengan obstruksi aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel, umumnya akibat paparan jangka panjang terhadap asap rokok, polusi, ataupun faktor risiko lingkungan lainnya. Penilaian PPOK berbasis multiaspek setelah konfirmasi diagnosis perlu untuk memandu pengobatan. Diagnosis ditegakkan dengan spirometri serta evaluasi klinis, termasuk penilaian gejala, riwayat eksaserbasi, kadar eosinofil darah, dan adanya penyakit penyerta. Farmakoterapi PPOK ditujukan untuk mengurangi gejala, menurunkan risiko eksaserbasi, serta meningkatkan kualitas hidup pasien. Farmakoterapi diberikan saat stabil ataupun saat eksaserbasi dengan menggunakan bronkodilator tunggal ataupun kombinasi, *corticosteroid*, serta obat penunjang lain sesuai kebutuhan, kemampuan, dan kondisi pasien. Terapi dipersonalisasi berdasarkan derajat gejala, riwayat eksaserbasi, dan respons pasien. Pemantauan berkala, teknik penggunaan *inhaler* yang tepat, dan kepatuhan pengobatan berperan penting untuk mencapai hasil klinis optimal.

Kata Kunci: Bronkodilator, diagnosis, farmakoterapi, penyakit paru obstruktif kronis, PPOK.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a lung disease with chronic respiratory symptoms and exacerbations that can be prevented and treated. COPD is characterized by airflow obstruction that is not fully reversible, generally due to long-term exposure to cigarette smoke, pollution, or other environmental risk factors. Multiaspect COPD assessment after confirmation of COPD diagnosis is needed to guide treatment. The diagnosis is established by spirometry and clinical evaluation, including assessment of symptoms, history of exacerbations, blood eosinophil levels, and the presence of comorbidities. COPD pharmacotherapy aims to reduce symptoms, reduce the risk of exacerbations, and improve the patient's quality of life. Pharmacotherapy is administered during stable conditions or during exacerbations using bronchodilators alone or in combination, corticosteroids, and other supportive medications according to the patient's needs, abilities, and condition. Personalized therapy based on symptom severity, history of exacerbations, and patient response. Regular monitoring, proper inhaler technique, and treatment adherence are essential for achieving optimal clinical outcomes. **Johan Indra Lukito. Diagnosis and Pharmacotherapy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.**

Keywords: Bronchodilator, diagnosis, pharmacotherapy, chronic obstructive pulmonary disease, COPD.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Pendahuluan

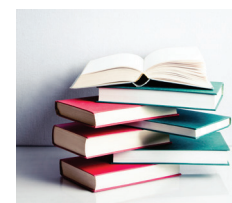
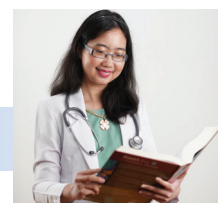
Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) atau *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD) merupakan penyebab kematian ketiga di seluruh dunia dengan 3,23 juta kematian pada tahun 2019.^{1,2} Selain itu, PPOK juga menjadi penyebab kondisi kesehatan buruk ketujuh di seluruh dunia.¹ Penderita PPOK juga berisiko lebih tinggi mengalami komplikasi atau komorbiditas masalah kesehatan lainnya.¹ Secara global, beban PPOK diproyeksikan akan meningkat dalam beberapa dekade mendatang karena paparan berkelanjutan terhadap faktor risiko PPOK dan penuaan

populasi.^{1,2} *Asia Pacific COPD Round Table Group* memperkirakan jumlah pasien PPOK sedang hingga berat di Indonesia pada tahun 2006 mencapai 4,8 juta orang dengan prevalensi 5,6%.³ Data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 menunjukkan prevalensi PPOK mencapai 3,7% atau sekitar 9,2 juta jiwa penderita.⁴

PPOK adalah penyakit paru yang ditandai dengan gejala pernapasan kronis (sesak, batuk, produksi sputum dan/atau eksaserbasi) akibat kelainan saluran napas (bronkitis, bronkiolitis) dan/atau alveoli (emfisema) yang menyebabkan obstruksi persisten

aliran udara dan sering progresif.^{2,5} PPOK disebabkan oleh interaksi faktor genetik dan lingkungan sepanjang hidup individu, yang dapat merusak dan/atau mengubah perkembangan normal paru.² Paparan lingkungan utama yang menyebabkan PPOK adalah merokok dan menghirup partikel dan gas toksik dari polusi udara dalam ataupun luar ruangan.² Risiko PPOK berbanding lurus dengan dosis, jenis, dan durasi merokok.^{1,6} Data Survei Kesehatan Indonesia tahun 2023 oleh Kementerian Kesehatan menunjukkan bahwa jumlah perokok aktif diperkirakan mencapai 70 juta orang.⁶ Kejadian PPOK bisa

Alamat Korespondensi email: johanindra7@gmail.com



meningkat dengan makin banyaknya jumlah perokok karena 90% penderita PPOK adalah perokok atau mantan perokok.⁶

Diagnosis PPOK

Walaupun PPOK adalah penyakit yang dapat dicegah dan diobati, kesalahan diagnosis dapat menyebabkan pengobatan yang tidak tepat.^{2,3} Diperlukan diagnosis PPOK yang tepat dan dini.^{2,3} Penilaian awal kondisi PPOK bertujuan untuk menentukan tingkat keparahan obstruksi aliran udara, dampak penyakit terhadap status kesehatan pasien, risiko kejadian di masa depan (seperti eksaserbasi, rawat inap di rumah sakit, atau kematian), serta untuk memandu pengobatan.^{2,3}

Kriteria diagnosis PPOK:²

- Adanya obstruksi aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel (*forced expiratory volume in one second* (FEV1)/*forced vital capacity* (FVC) <0,7 pasca-bronkodilatasi) yang diukur dengan spirometri menegaskan diagnosis PPOK.
- Diagnosis PPOK harus dipertimbangkan pada pasien yang mengalami sesak,

batuk kronis atau produksi sputum, serta memiliki riwayat infeksi saluran pernapasan bawah berulang dan/atau riwayat paparan terhadap faktor risiko.

- Subjek disebut 'pra-COPD' jika mengalami gejala pernapasan dan/atau lesi struktural paru (misalnya emfisema) dan/atau kelainan fisiologis (termasuk FEV1 rendah, terperangkapnya gas, hiperinflasi, penurunan kapasitas difusi paru dan/atau penurunan FEV1 secara cepat) tanpa adanya hambatan aliran udara (FEV1/FVC ≥0,7 pasca-bronkodilatasi). Istilah 'PRISm' (*preserved ratio impaired spirometry*) telah diusulkan untuk mengidentifikasi mereka yang memiliki rasio normal tetapi hasil spirometrinya abnormal. Subjek pra-COPD atau PRISm berisiko mengalami obstruksi aliran udara seiring waktu.

Manifestasi klinis PPOK:^{2,3,5}

- Sesak napas, keterbatasan aktivitas fisik, batuk dengan/tanpa sputum, dan peluang mengalami eksaserbasi (peningkatan gejala pernapasan akut yang memerlukan terapi secara khusus).
- Sering memiliki penyakit penyerta/

komorbiditas yang dapat menyerupai dan/atau memperburuk eksaserbasi akut, antara lain: penyakit kardiovaskular, disfungsi otot rangka, sindrom metabolik, osteoporosis, depresi, kecemasan, dan kanker paru. Penyakit penyerta harus dicari secara aktif, dan diobati dengan tepat karena memengaruhi status kesehatan, risiko rawat inap, dan kematian, terlepas dari tingkat keparahan obstruksi aliran udara akibat PPOK.

- PPOK juga dapat menimbulkan gangguan ekstrapulmoner/sistemik yang signifikan seperti penurunan berat badan, kelainan nutrisi, dan disfungsi otot rangka serta sarkopenia (kehilangan sel otot). Penyebabnya diduga multifaktorial, antara lain akibat kurang aktivitas, pola makan buruk, peradangan dan/atau hipoksia, serta dapat berkontribusi terhadap intoleransi aktivitas fisik dan status kesehatan yang buruk pada pasien PPOK.

Eksaserbasi PPOK adalah kejadian sesak napas dan/atau batuk dan sputum yang memburuk selama <14 hari.² Eksaserbasi PPOK sering dikaitkan dengan peningkatan peradangan

Tabel 1. Derajat eksaserbasi PPOK.²

Derajat	Menurut Pengobatan yang Diberikan	Menurut Kondisi Klinis Pasien
Ringan	Hanya diobati dengan bronkodilator kerja pendek	■ Skala VAS sesak napas <5 ■ Laju napas <24 napas/menit ■ Denyut jantung <95 x/menit ■ SaO₂ saat istirahat ≥92% menghirup udara bebas (atau menghirup oksigen yang biasa diresepkan) dan perubahan ≤3% (bila diketahui) ■ CRP <10 mg/L (jika diperoleh)
Sedang	Diobati dengan bronkodilator kerja pendek dan <i>corticosteroid</i> oral ± antibiotik	Minimal 3 dari 5 poin* berikut terpenuhi: ■ Skala VAS sesak napas ≥5 ■ Laju napas ≥24 napas/menit ■ Denyut jantung ≥95 x/menit ■ SaO₂ saat istirahat <92% menghirup udara bebas (atau menghirup oksigen yang biasa diresepkan) dan perubahan >3% (bila diketahui) ■ CRP ≥10 mg/L *Jika diperoleh, hasil analisis gas darah menunjukkan hipoksemia (PaO₂ ≤10 mmHg) dan/atau hiperkapnia (PaCO₂ >45 mmHg) tanpa asidosis.
Berat	Pasien memerlukan rawat inap atau kunjungan ke unit gawat darurat (UGD). Juga dapat dikaitkan dengan gagal napas akut.	■ VAS sesak napas, laju napas, denyut jantung, SaO₂, dan CRP sama seperti derajat sedang ■ Hasil analisis gas darah menunjukkan hiperkapnia dan asidosis (PaCO₂ >45 mmHg, pH <7,35)

Keterangan: VAS: *Visual analogue scale*; SaO₂: Saturasi oksigen; PaO₂: Tekanan arteri oksigen; PaCO₂: Tekanan arteri CO₂; CRP: *C-reactive protein*.

TINJAUAN PUSTAKA

lokal dan sistemik yang disebabkan oleh infeksi saluran napas, polusi, atau gangguan lain pada paru.² Karena gejalanya tidak spesifik, diagnosis banding yang relevan juga perlu dipertimbangkan, khususnya pneumonia, gagal jantung kongestif, dan emboli paru.²

Klasifikasi derajat keparahan eksaserbasi PPOK berdasarkan pengobatan yang diberikan

memiliki keterbatasan karena variabilitas sumber daya untuk merawat pasien dan kebiasaan setempat yang memengaruhi kriteria kunjungan ke rumah sakit (RS).² Oleh karena itu, diusulkan juga klasifikasi yang berdasarkan kondisi klinis pasien (**Tabel 1**).²

Diagnosis PPOK dikonfirmasi melalui spirometri, selanjutnya penilaian PPOK harus

difokuskan pada penentuan 5 aspek berikut:²

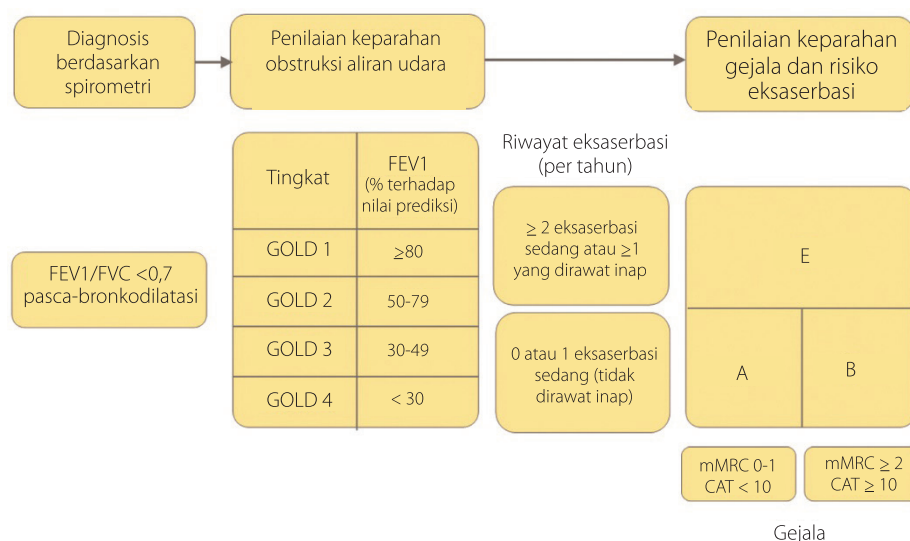
1. Tingkat keparahan obstruksi aliran udara
2. Sifat dan keparahan gejala saat ini
3. Riwayat eksaserbasi sedang dan berat sebelumnya
4. Jumlah eosinofil dalam darah
5. Adanya penyakit penyerta lain (multimorbiditas)

Tabel 2. Tingkat keparahan obstruksi aliran udara menurut *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) tahun 2024.²

Tingkat	Keparahan	FEV1 (% Terhadap Nilai Prediksi)
GOLD 1	Ringan	≥80
GOLD 2	Sedang	50- $<$ 80
GOLD 3	Berat	30- $<$ 50
GOLD 4	Sangat berat	$<$ 30

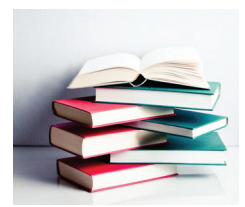
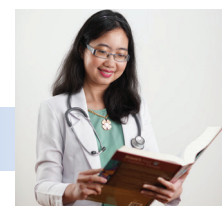
Tabel 3. Tingkat keparahan gejala sesak napas berdasarkan kuesioner *modified Medical Research Council* (mMRC).²

Tingkat	Deskripsi Sesak Napas
0	Saya hanya mengalami sesak napas saat berolahraga berat.
1	Saya mengalami sesak napas saat berjalan terburu-buru di tanah datar atau berjalan menanjak sedikit.
2	Di tanah datar, saya berjalan lebih lambat daripada orang-orang seusia saya karena sesak napas, atau saya harus berhenti untuk bernapas saat berjalan dengan kecepatan saya sendiri di tanah datar.
3	Saya berhenti untuk bernapas setelah berjalan sekitar 100 meter atau setelah beberapa menit di tanah datar.
4	Saya terlalu sesak napas untuk meninggalkan rumah atau saya sesak napas saat berpakaian.



Gambar. Panduan diagnosis dan penilaian PPOK untuk memandu pengobatan.²

Keterangan: FEV1: *Forced expiratory volume in the first second*; FVC: *Forced vital capacity*; mMRC: *Modified medical research council dyspnea scale*; CAT: *COPD assessment test*; CCQ: *Clinical COPD questionnaire*; E, A, B: merujuk pada Tabel 6.



Pada pasien dengan rasio FEV1/FVC $<$ 0,7, penilaian tingkat keparahan obstruksi aliran udara didasarkan pada nilai FEV1 pasca-bronkodilator dalam persentase terhadap nilai prediksi (**Tabel 2**).²

Penilaian sifat dan keparahan gejala menggunakan kuesioner tervalidasi diperlukan karena tingkat keparahan obstruksi aliran udara hanya berkorelasi lemah dengan gejala.² Kuesioner *modified Medical Research Council* (mMRC) (**Tabel 3**) dikembangkan untuk mengukur keparahan gejala sesak napas.² Nilai mMRC berhubungan baik dengan ukuran status kesehatan multidimensi lainnya dan memprediksi risiko kematian.²

PPOK memengaruhi pasien lebih dari sekadar gejala sesak napas.² Oleh karena itu, kuesioner multidimensi diperlukan untuk menilai gejala dan status kesehatan pasien PPOK. Kuesioner status kesehatan yang paling komprehensif seperti *chronic respiratory questionnaire* (CRQ) dan St. George's respiratory questionnaire (SGRQ) terlalu rumit untuk digunakan dalam praktik rutin.² Kuesioner komprehensif yang lebih singkat seperti *COPD assessment test* (CAT) lebih cocok untuk digunakan di klinik.² Nilai CAT berkisar dari 0 hingga 40 berkorelasi sangat erat dengan SGRQ.² Nilai SGRQ $<$ 25 jarang terjadi pada pasien PPOK dan skor $\geq$ 25 sangat jarang terjadi pada orang sehat.² Oleh karena itu, disarankan agar skor gejala yang setara dengan skor SGRQ $\geq$ 25 digunakan sebagai ambang batas untuk memulai pengobatan rutin. Nilai ambang batas tersebut setara dengan nilai CAT 10.²

Mengetahui jumlah eosinofil dalam darah bermanfaat memandu penggunaan ICS (*inhaled corticosteroid*) serta memprediksi besar efeknya sebagai bronkodilator pemeliharaan reguler dalam mencegah eksaserbasi.²

Farmakoterapi PPOK

Tujuan pengobatan utama PPOK adalah

TINJAUAN PUSTAKA

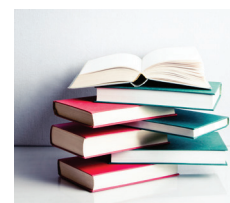
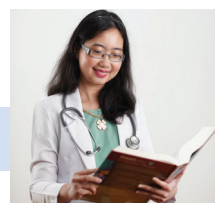
untuk mengurangi gejala dan risiko dengan berhenti merokok serta menghindari
eksaserbasi.^{2,3,5} Menghindari faktor pencetus paparan debu, asap, dan gas polutan

Tabel 4. Jenis zat aktif obat yang digunakan dalam farmakoterapi PPOK.^{2,3,7}

Golongan	Contoh	Efek
SABA (<i>short-acting beta₂-agonist</i>)	■ Salbutamol (<i>Albuterol</i>) ■ Fenoterol ■ Levalbuterol ■ Terbutaline	Bronkodilator
LABA (<i>long-acting beta₂-agonist</i>)	■ Formoterol ■ Salmeterol ■ Vilanterol ■ Indacaterol ■ Olodaterol	Bronkodilator
ICS (<i>inhaled corticosteroid</i>)	■ Budesonide ■ Fluticasone ■ Beclometasone	Mengurangi inflamasi
LAMA (<i>long-acting muscarinic antagonist</i>)	■ Aclidinium ■ Tiotropium ■ Umeclidinium ■ Glycopyrronium ■ (Glycopyrrolate)	■ Bronkodilator ■ Mengurangi sekresi mukus
SAMA (<i>short-acting muscarinic antagonist</i>)	<i>Ipratropium</i>	■ Bronkodilator ■ Mengurangi sekresi mukus
Phosphodiesterase-4 (PDE4) Inhibitor	<i>Roflumilast</i>	Mengurangi inflamasi
Methylxanthine	■ Theophylline	Bronkodilator
Mukolitik & antioksidan	■ Erdosteine ■ Carbocysteine ■ N-acetylcysteine	Mukolitik & antioksidan

Tabel 5. Sediaan kombinasi obat yang digunakan dalam farmakoterapi PPOK.^{2,8-10}

Golongan	Contoh
LABA+LAMA	■ Formoterol+Aclidinium ■ Formoterol+Glycopyrronium ■ Indacaterol +Glycopyrronium ■ Indacaterol+Tiotropium ■ Vilanterol+Umeclidinium ■ Olodaterol+Tiotropium
LABA+LAMA+ICS	■ Beclometasone Dipropionate+Formoterol Fumarate+Glycopyrronium Bromide ■ Fluticasone Furoate+Vilanterol+Umeclidinium ■ Budesonide+Formoterol+Glycopyrrolate
LABA+ICS	■ Salmeterol+Fluticasone Propionate ■ Vilanterol+Fluticasone Furoate ■ Formoterol+Beclometasone ■ Formoterol+Budesonide ■ Formoterol+Mometasone
SABA+SAMA	■ Fenoterol+Ipratropium ■ Salbutamol+Ipratropium

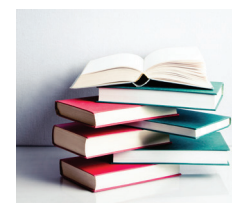
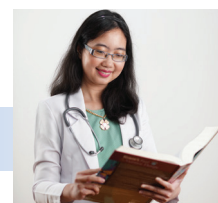


udara merupakan hal pertama yang harus dilakukan.^{2,3} Farmakoterapi dapat mengurangi gejala, mengurangi frekuensi dan keparahan eksaserbasi, meningkatkan status kesehatan dan toleransi beraktivitas fisik, juga berdampak positif terhadap laju penurunan fungsi paru dan kematian.^{2,3,5} Regimen obat harus disesuaikan secara individual dan dipandu oleh tingkat keparahan gejala, risiko eksaserbasi, efek samping, penyakit penyerta, ketersediaan dan biaya obat, respons pasien, preferensi pasien, serta kemampuannya menggunakan alat pemberian obat. Teknik penggunaan *inhaler* perlu dinilai secara berkala.^{2,3} Farmakoterapi PPOK tampak pada **Tabel 4 dan 5**.

Pengobatan PPOK, termasuk farmakoterapi, didasarkan dari penilaian penyakit berbasis tingkat keparahan gejala (mMRC atau CAT), dan frekuensi eksaserbasi sebelumnya.^{2,3} Strategi penilaian multiaspek ini bertujuan menggabungkan kondisi pasien dan menyoroti pentingnya pencegahan eksaserbasi dalam penanganan PPOK.^{2,3} Tingkat keparahan obstruksi aliran udara (tingkat GOLD 1-4) sudah tidak dipakai lagi sebagai penilaian penyakit dalam menentukan pengobatan PPOK karena akurasi yang lebih rendah pada tingkat individu (dibandingkan pada tingkat populasi) untuk memprediksi hasil dan keputusan pengobatan, serta juga memperumit proses klasifikasi oleh dokter.² Panduan diagnosis dan penilaian PPOK untuk memandu pengobatan tampak pada **Gambar**.

Farmakoterapi untuk PPOK Stabil

Inisiasi farmakoterapi untuk pasien PPOK stabil diklasifikasikan dalam 3 kelompok, yaitu A, B, dan E (**Tabel 6**), yang selanjutnya dapat ditingkatkan atau diturunkan berdasarkan adanya gejala dominan berupa sesak napas persisten dan keterbatasan aktivitas fisik, serta terjadinya eksaserbasi yang berkelanjutan selama menjalani terapi pemeliharaan.² Dasar rekomendasi ini selain berasal dari hasil uji klinik, juga menyertakan saran ahli berdasarkan pengalaman klinisnya untuk mendukung pengambilan keputusan oleh dokter.² Penyakit penyerta juga harus ditangani berdasarkan pedoman khusus yang sesuai.²



Tabel 6. Panduan pemilihan farmakoterapi awal berdasarkan klasifikasi PPOK.^{2,3}

Kelompok PPOK	Obat Pilihan Utama	Obat Pilihan Alternatif	Obat Lainnya
A	LABA atau LAMA	SABA atau SAMA	<i>Theophylline</i>
B	LABA+LAMA	LABA atau LAMA	■ SABA atau SAMA ■ <i>Theophylline</i>
E	LABA+LAMA atau LABA+LAMA+ICS	■ Tambahkan <i>roflumilast</i> ■ Tambahkan <i>macrolide</i> ■ LABA+ICS	■ SABA atau SAMA ■ <i>Theophylline</i> ■ <i>Erdosteine</i> ■ <i>Carbocysteine</i> ■ <i>N-acetylcysteine</i>

Keterangan: SABA: *Short-acting beta₂-agonist*; LABA: *Long-acting beta₂-agonist*; ICS: *Inhaled corticosteroid*; LAMA: *Long-acting muscarinic antagonist*; SAMA: *Short-acting muscarinic antagonist*.

Keterangan tabel:

Kelompok A

- Semua pasien kelompok A harus ditawarkan pengobatan bronkodilator baik kerja pendek maupun kerja panjang.² Jika tersedia dan terjangkau, bronkodilator kerja panjang lebih disukai, kecuali pada pasien yang sangat jarang sesak napas.²
- Bagi pasien yang telah mendapat monoterapi bronkodilator, namun mengalami sesak napas atau keterbatasan aktivitas fisik persisten, dianjurkan penggunaan kombinasi 2 bronkodilator kerja panjang.² Jika penggunaan kombinasi 2 bronkodilator kerja panjang tidak memperbaiki gejala, disarankan untuk mempertimbangkan penggantian perangkat *inhaler* atau molekul zat aktif obat.²

Kelompok B

Pengobatan harus dimulai dengan kombinasi LABA+LAMA.² Uji klinik pada pasien dengan ≤ 1 eksaserbasi sedang pada tahun sebelum penelitian dan CAT ≥ 10 menunjukkan

LABA+LAMA lebih unggul daripada LAMA saja.^{2,10} Oleh karena itu, jika tidak ada hambatan terkait ketersediaan, biaya, dan efek samping, direkomendasikan LABA+LAMA sebagai pilihan farmakoterapi awal.² Jika kombinasi LABA+LAMA tidak mungkin digunakan, pilihan alternatifnya dapat berupa bronkodilator kerja panjang tunggal seperti LABA atau LAMA. Pilihan tergantung persepsi pasien mengenai pengurangan gejala.²

Kelompok E

- Kombinasi LABA+LAMA lebih efektif dibandingkan bronkodilator kerja panjang tunggal untuk mengurangi eksaserbasi PPOK pada kelompok ini.²
- Penggunaan LABA+ICS pada kelompok PPOK stabil ini tidak dianjurkan.^{2,11,12} Jika ada indikasi pemberian ICS, kombinasi LABA+LAMA+ICS telah terbukti lebih unggul daripada LABA+ICS, sehingga lebih direkomendasikan.^{2,9} Pertimbangan LABA+LAMA+ICS jika kadar eosinofil darah ≥ 300 sel/ μ L.² Respons menguntungkan setelah penambahan ICS dapat diamati

pada pasien dengan kadar eosinofil darah ≥ 100 sel/ μ L, respons lebih baik lebih mungkin terjadi pada jumlah eosinofil yang lebih tinggi.²

Jika pasien yang diobati dengan LABA+LAMA+ICS (atau dengan kadar eosinofil darah < 100 sel/ μ L) masih mengalami eksaserbasi, pilihan berikut dapat dipertimbangkan:^{2,3,5}

1. Tambahkan *roflumilast*. Ini dapat dipertimbangkan pada pasien dengan FEV1 $< 50\%$ dari prediksi dan bronkitis kronis, khususnya jika mereka telah mengalami setidaknya satu kali rawat inap karena eksaserbasi pada tahun sebelumnya.
2. Tambahkan antibiotik *macrolide*. Bukti ilmiah terbaik tersedia untuk penggunaan *azithromycin*, khususnya pada pasien bukan perokok.
3. Penghentian ICS dapat dipertimbangkan jika terjadi pneumonia atau efek samping signifikan. Namun, perlu diingat bahwa jika kadar eosinofil darah ≥ 300 sel/ μ L, de-eskalasi ICS mungkin dapat meningkatkan risiko eksaserbasi. Pertimbangan dengan cermat dosis ICS untuk mengurangi potensi efek samping terkait ICS yang lebih sering terjadi pada dosis lebih tinggi.

Pertimbangan penambahan ICS ke rejimen bronkodilator kerja panjang tampak pada **Tabel 7**.

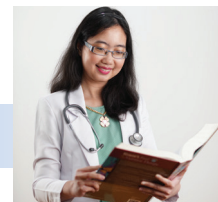
Jika pasien PPOK tidak memiliki ciri-ciri asma telah diobati dengan LABA+ICS dan terkontrol baik, LABA+ICS dapat dilanjutkan. Namun, jika pasien mengalami:²

- Eksaserbasi lebih lanjut: pengobatan harus ditingkatkan ke LABA+LAMA+ICS jika kadar eosinofil darah ≥ 100 sel/ μ L atau diganti ke LABA+LAMA jika kadar eosinofil darah < 100 sel/ μ L.
- Gejala utama PPOK: penggantian ke LABA+LAMA perlu dipertimbangkan.

Apabila pasien memberikan respons baik, pengobatan tersebut dilanjutkan. Pada semua tahap, sesak napas akibat penyebab lain (bukan PPOK) harus diselidiki dan diobati dengan tepat.² Teknik penggunaan *inhaler* dan kepatuhan berobat harus dipertimbangkan sebagai penyebab respons pengobatan tidak memadai.² Penggunaan *inhaler* tunggal untuk kombinasi obat seperti LABA+LAMA atau LABA+LAMA+ICS lebih dianjurkan karena

Tabel 7. Pertimbangan penambahan ICS ke rejimen bronkodilator kerja panjang.²

Sangat dianjurkan	■ Riwayat rawat inap karena eksaserbasi PPOK ■ ≥ 2 eksaserbasi PPOK sedang per tahun, walaupun sudah mendapat bronkodilator kerja panjang ■ Kadar eosinofil darah ≥ 300 sel/μL ■ Riwayat atau sedang mengalami asma
Dianjurkan	■ 1 eksaserbasi PPOK sedang per tahun, walaupun sudah mendapat bronkodilator kerja panjang ■ Kadar eosinofil darah 100 - < 300 sel/μL
Tidak dianjurkan	■ Pneumonia berulang ■ Kadar eosinofil darah < 100 sel/μL ■ Riwayat infeksi mikobakterial



lebih praktis dan mendukung kepatuhan pasien.^{2,3}

Efek pengobatan, kepatuhan berobat, teknik penggunaan *inhaler*, kondisi, eksaserbasi, penyakit penyerta, hingga status merokok dan paparan terhadap faktor risiko pasien perlu ditinjau ulang setelah interval waktu yang sesuai (lebih singkat pada pasien yang lebih parah dan lebih panjang pada pasien yang tidak terlalu parah).² Spirometri perlu diulang setidaknya setiap tahun.² Pengobatan bronkodilator tidak boleh dihentikan hanya untuk melakukan spirometri.²

Asma dan PPOK ditetapkan sebagai kondisi penyakit yang berbeda, meskipun keduanya mungkin memiliki beberapa gambaran klinis yang sama.² Asma dan PPOK dapat terjadi bersamaan.² Jika pasien PPOK juga menderita asma, diobati seperti pasien asma; dalam keadaan ini pasien harus diberi ICS.² Bronkodilator jangka pendek sebagai obat penyelamat harus diresepkan untuk semua pasien PPOK.²

Corticosteroid oral tidak berperan dalam pengobatan harian kronis PPOK stabil karena kurangnya manfaat dibarengi dengan tingginya efek samping dan komplikasi sistemik.^{2,13,14} Pada pasien PPOK yang tidak mendapat ICS, pengobatan rutin dengan mukolitik seperti *erdosteine*, *carbocysteine*, dan *N-acetylcysteine* (NAC) dapat mengurangi eksaserbasi dan sedikit memperbaiki status kesehatan.^{2,3,15-18}

Semua penelitian yang menunjukkan kemanjuran *theophylline* pada PPOK dilakukan dengan sediaan lepas lambat.^{2,3} Terdapat bukti adanya efek bronkodilator *theophylline* dibandingkan dengan plasebo pada PPOK stabil.¹⁹ Penambahan *theophylline* ke *salmeterol* menghasilkan perbaikan FEV1 yang lebih besar dan gejala sesak napas dibandingkan *salmeterol* saja.²⁰ Namun, beberapa penelitian lain menunjukkan hasil kurang memuaskan.^{2,21,22} Toksisitas *theophylline* berbanding lurus dengan dosis, yang merupakan ciri khas derivat *xanthine* karena rasio terapeutiknya kecil dan sebagian besar manfaatnya hanya pada dosis mendekati toksik.²

Farmakoterapi untuk Eksaserbasi PPOK

Tujuan pengobatan eksaserbasi adalah untuk meminimalkan dampak negatif dan mencegah komplikasi.² Berikut beberapa poin farmakoterapi yang perlu dipertimbangkan:^{2,3}

- SABA dengan atau tanpa SAMA direkomendasikan sebagai bronkodilator awal.
- Terapi pemeliharaan dengan bronkodilator kerja panjang harus dimulai sesegera mungkin. Pada pasien yang sering eksaserbasi dan kadar eosinofil darah meningkat, harus dipertimbangkan penambahan ICS pada rejimen bronkodilator.
- Pada pasien eksaserbasi berat, *corticosteroid* sistemik dapat meningkatkan fungsi paru (FEV1), oksigenasi, dan mempersingkat waktu

pemulihan termasuk durasi rawat inap. Durasi terapi biasanya tidak lebih dari 5 hari.

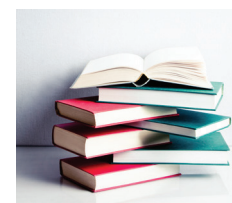
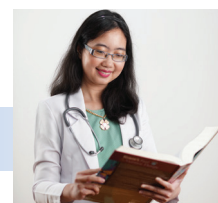
- Antibiotik, bila diindikasikan, dapat mempersingkat waktu pemulihan, mengurangi risiko kekambuhan dini, kegagalan pengobatan, dan durasi rawat inap. Durasi terapi dianjurkan selama 5 hari.
- *Methylxanthine* tidak dianjurkan karena profil efek sampingnya meningkat.

Simpulan

Adanya obstruksi aliran udara berupa rasio FEV1/FVC <0,7 pasca-bronkodilatasi yang diukur dengan spirometri menegaskan diagnosis PPOK. Untuk memandu pengobatan setelah konfirmasi diagnosis PPOK, dilakukan penilaian PPOK berbasis multiaspek, mencakup derajat obstruksi aliran udara dan gejala, riwayat eksaserbasi, jumlah eosinofil dalam darah, dan adanya penyakit penyerta lain. Farmakoterapi PPOK diberikan pada saat stabil maupun saat eksaserbasi menggunakan bronkodilator tunggal ataupun kombinasi, *corticosteroid*, dan obat penunjang lain sesuai kebutuhan, kemampuan, dan kondisi pasien. Inisiasi farmakoterapi untuk PPOK stabil terutama didasarkan tingkat keparahan gejala dan frekuensi eksaserbasi sebelumnya, kemudian diklasifikasikan menjadi 3 kelompok (A, B, dan E); selanjutnya dapat disesuaikan berdasarkan gejala dominan sesak napas persisten dan keterbatasan aktivitas fisik, serta eksaserbasi selama menjalani terapi pemeliharaan.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [cited 2024 June 25]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. United States: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2024 [cited 2024 June 25]. Available from: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.
3. PDPI. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan PPOK 2023 [Internet]. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2023 [cited 2024 June 25]. Available from: <https://bukupdpi.klikpdpi.com/wp-content/uploads/2023/08/Dummy-Buku-PPOK-2023.pdf>.
4. Widyawati. Merokok, penyebab utama penyakit paru obstruktif kronis [Internet]. Jakarta: Kemenkes; 2021 [cited 2024 June 25]. Available from: <https://kemkes.go.id/id/merokok-penyebab-utama-penyakit-paru-obstruktif-kronis>.
5. Medscape. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. Jakarta: Kemenkes; 2022 [cited 2024 June 25]. Available from: <https://bukupdpi.klikpdpi.com/wp-content/uploads/2023/08/Dummy-Buku-PPOK-2023.pdf>.
6. Tarmizi SN. Perokok aktif di Indonesia tembus 70 juta orang, mayoritas anak muda [Internet]. Jakarta: Kemenkes; 2024 [cited 2024 June 25]. Available from: <http://kemkes.go.id/id/perokok-aktif-di-indonesia-tembus-70-juta-orang-mayoritas-anak-muda>.
7. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;2006(2):CD001387. doi: 10.1002/14651858.CD001387.
8. Burkes RM, Panos RJ. Ultra long-acting β -agonists in chronic obstructive pulmonary disease. J Exp Pharmacol. 2020;12:589-602. doi: 10.2147/JEP.S259328.



9. Vanfleteren L, Fabbri LM, Papi A, Petruzzelli S, Celli B. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3971-81. doi: 10.2147/COPD.S185975.
10. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, Jones PW, Watkins ML, Tombs L, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res.* 2019;20(1):238. doi: 10.1186/s12931-019-1193-9.
11. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al; SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10030):1817-26. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
12. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(8):775-89. doi: 10.1056/NEJMoa063070.
13. Renkema TE, Schouten JP, Koëter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996;109(5):1156-62. doi: 10.1378/chest.109.5.1156.
14. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, Parenti CM, Duane PG, Kuskowski M, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):174-8. doi: 10.1164/ajrccm.162.1.9909066.
15. 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. doi: 10.1186/s12931-019-1078-y.
16. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):CD001287. doi: 10.1002/14651858.CD001287.
17. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, et al; RESTORE group; RESTORE study. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J.* 2017;50(4):1700711. doi: 10.1183/13993003.00711-2017.
18. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2015;24(137):451-61. doi: 10.1183/16000617.00002215.
19. Ram FS, Jones PW, Castro AA, De Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2002(4):CD003902. doi: 10.1002/14651858.CD003902.
20. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119(6):1661-70. doi: 10.1378/chest.119.6.1661.
21. Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, Yanez A, Cordova R, Palou A, et al. Oral low-dose theophylline on top of inhaled fluticasone-salmeterol does not reduce exacerbations in patients with severe COPD: a pilot clinical trial. *Chest* 2016;150(1):123-30. doi: 10.1016/j.chest.2016.04.011.
22. Devereux G, Cotton S, Fielding S, McMeekin N, Barnes PJ, Briggs A, et al. Effect of theophylline as adjunct to inhaled corticosteroids on exacerbations in patients with COPD: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(15):1548-59. doi: 10.1001/jama.2018.14432.