

Buku Referensi
Diagnosis Medis & Tatalaksana Terupdate
Kelainan Pulmonologi

Bryn A. Boslett, MD
Brian S. Schwartz, MD



Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan,
HP 081949581088, Email: hippocrates@medicalcoaching.page

Gangguan saluran napas memiliki penyebab yang beragam tetapi memiliki patofisiologi dan gambaran klinis tertentu yang sama. Keterbatasan aliran udara adalah karakteristik dan sering menyebabkan dispnea dan batuk. Gejala lain biasanya spesifik penyakit. Gangguan saluran udara dapat diklasifikasikan sebagai gangguan yang melibatkan saluran udara bagian atas—secara longgar didefinisikan sebagai gangguan di atas dan termasuk pita suara—dan yang melibatkan saluran udara bagian bawah.

GANGGUAN JALAN UDARA ATAS

Obstruksi akut pada saluran napas atas dapat segera mengancam jiwa dan harus segera diatasi untuk menghindari asfiksia. Penyebab obstruksi saluran napas atas akut termasuk trauma pada laring atau faring, aspirasi benda asing, laringospasme, edema laring akibat cedera termal atau angioedema, infeksi (epiglottitis akut, angina Ludwig, abses faring atau retrofaring), dan laringitis alergi akut.

Obstruksi kronis saluran napas atas dapat disebabkan oleh goiter, karsinoma faring atau laring, stenosis laring atau subglotis, granuloma atau jaringan laring, atau paralisis pita suara bilateral. Stenosis laring atau subglotis dapat menjadi jelas beberapa minggu atau bulan setelah intubasi endotrakeal translaryngeal. Stridor inspirasi, retraksi interkostal saat inspirasi, sensasi inspirasi teraba di atas laring, dan mengi yang terlokalisasi di leher atau trakea pada auskultasi adalah temuan karakteristik. Loop volume-aliran dapat menunjukkan keterbatasan aliran yang khas. Radiografi jaringan lunak leher dapat menunjukkan penyempitan supraglotis atau infraglottik. Pemindaian CT dan MRI dapat mengungkap lokasi obstruksi yang tepat. Endoskopi fleksibel mungkin diagnostik, tetapi kehati-hatian diperlukan untuk menghindari eksaserbasi edema saluran napas atas dan mempercepat penyempitan saluran napas kritis.

Sindrom disfungsi pita suara, sejenis obstruksi laring yang dapat diinduksi, ditandai dengan adduksi pita suara paradoks yang menyebabkan obstruksi saluran napas atas akut atau kronis, atau keduanya. Ini muncul

sebagai dispnea dan mengi yang dapat dibedakan dari asma atau asma yang diinduksi oleh aktivitas dengan kurangnya respon terhadap terapi bronkodilator, spirometri normal segera setelah serangan, bukti spirometri dari obstruksi jalan napas atas, atau tes provokasi bronkial negatif. Namun, disfungsi pita suara juga dapat terjadi bersamaan dengan asma, diinduksi oleh aktivitas, dipicu oleh paparan iritan inhalasi, refluks laringofaringeal dari isi lambung, atau stres psikologis. Diagnosis pasti membutuhkan visualisasi langsung dari adduksi pita suara saat inspirasi. Pengobatan terdiri dari mengatasi pencetus yang mendasari termasuk kontributor psikogenik, selain terapi wicara.

Bardin PG et al. Controversies and conundrums in vocal cord dysfunction. *Lancet Respir Med.* 2017 Jul;5(7):546–8. [PMID: 28664856]

Eskander A et al. Acute upper airway obstruction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 14;381(20):1940–9. [PMID: 31722154]

Halvorsen T et al. Inducible laryngeal obstruction: an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement. *Eur Respir J.* 2017 Sep 9;50(3):1602221. [PMID: 28889105]

Shaffer M et al. Speech-language pathology as a primary treatment for exercise-induced laryngeal obstruction. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018 May;38(2):293–302. [PMID: 29631737]

GANGGUAN JALAN NAFAS BAWAH

Obstruksi trakea mungkin intratoraks (di bawah suprasternal notch) atau ekstratoraks. Obstruksi trakea tetap dapat disebabkan oleh stenosis trakea didapat atau kongenital, neoplasma trakea primer atau sekunder, kompresi ekstrinsik (tumor paru-paru, timus, atau tiroid; limfadenopati; kongenital vascular ring; aneurisma; dll), aspirasi benda asing, granuloma trakea dan papiloma, dan trauma trakea. Trakeomalasia, aspirasi benda asing, dan sekret yang tertahan dapat menyebabkan obstruksi trakea yang bervariasi.

Stenosis trakea didapat biasanya sekunder dari trakeotomi atau intubasi endotrakeal sebelumnya. Dispnea, batuk, dan ketidakmampuan untuk membersihkan sekret paru terjadi berminggu-minggu hingga berbulan-bulan setelah dekanulasi trakea atau ekstubasi. Temuan fisik mungkin tidak ada sampai diameter trakea berkurang 50% atau lebih, saat mengi,

sensasi trakea teraba, dan suara napas yang keras dapat dideteksi. Diagnosis biasanya dikonfirmasi oleh film polos atau CT trakea. Komplikasi termasuk infeksi paru berulang dan kegagalan pernapasan yang mengancam jiwa. Penatalaksanaan diarahkan untuk memastikan ventilasi dan oksigenasi yang memadai dan menghindari prosedur manipulatif yang dapat meningkatkan edema mukosa trakea. Rekonstruksi bedah, penempatan stent endotrakeal, atau fotoreseksi laser mungkin diperlukan.

Obstruksi bronkus dapat disebabkan oleh sekret paru yang tertahan, aspirasi, benda asing, bronkomalasia, karsinoma bronkogenik, kompresi oleh massa ekstrinsik, dan tumor yang bermetastasis ke saluran napas. Temuan klinis dan radiografi bervariasi tergantung pada lokasi obstruksi dan derajat penyempitan saluran napas. Gejalanya meliputi dispnea, batuk, mengi, dan, jika ada infeksi, demam dan menggigil. Riwayat pneumonia berulang pada lobus atau segmen yang sama atau resolusi yang lambat (lebih dari 3 bulan) pneumonia pada radiografi berturut-turut menunjukkan kemungkinan obstruksi bronkus dan perlunya bronkoskopi.

Temuan radiografi termasuk atelektasis (kolaps parenkim lokal), infiltrat pascaobstruktif, dan perangkap udara yang disebabkan oleh obstruksi ekspirasi searah. CT scan dapat menunjukkan sifat dan lokasi yang tepat dari obstruksi bronkus sentral. MRI mungkin lebih unggul daripada CT untuk menggambarkan tingkat penyakit yang mendasari di hilus, tetapi biasanya dicadangkan untuk kasus di mana temuan CT samar-samar. Bronkoskopi adalah studi diagnostik definitif, terutama jika tumor atau aspirasi benda asing dicurigai. Temuan suara napas bronkial pada pemeriksaan fisik atau air bronchogram pada radiografi dada di daerah atelektasis mengesampingkan obstruksi jalan napas lengkap. Bronkoskopi tidak mungkin bermanfaat terapeutik dalam situasi ini.

Murgu SD et al. Central airway obstruction: benign strictures, tracheobronchomalacia, and malignancy-related obstruction. *Chest*. 2016 Aug;150(2):426–41. [PMID: 26874192]

Shroff GS et al. Pathology of the trachea and central bronchi. *Semin Ultrasound CT MR*. 2016 Jun;37(3):177–89. [PMID: 27261343]

ASMA

ESSENSIAL

- Gejala episodik atau kronis mengi, dispnea, atau batuk.
 - Gejala sering memburuk pada malam hari atau dini hari.
 - Ekspirasi memanjang dan mengi difus pada pemeriksaan fisik.
 - Keterbatasan aliran udara pada tes fungsi paru atau positive bronchoprovocation challenge.
 - Reversibilitas obstruksi aliran udara, baik secara spontan atau setelah terapi bronkodilator.
-

Pertimbangan Umum

Asma adalah penyakit umum, mempengaruhi sekitar 8-10% dari populasi. Asma sedikit lebih sering terjadi pada anak laki-laki (kurang dari 14 tahun) dan pada wanita dewasa. Ada kecenderungan genetik untuk asma. Prevalensi, rawat inap, dan asma fatal semuanya meningkat di Amerika Serikat selama 20 tahun terakhir. Setiap tahun, sekitar 10 juta kunjungan klinik, 1,8 juta kunjungan gawat darurat, dan lebih dari 3500 kematian di Amerika Serikat dikaitkan dengan asma. Tingkat rawat inap tertinggi di antara orang Afrika-Amerika dan anak-anak, dan tingkat kematian secara konsisten tertinggi di antara orang Afrika-Amerika berusia 15-24 tahun.

Laporan Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 berjudul Global Strategy for Asthma Management and Prevention adalah sumber daya yang komprehensif dan praktis yang membahas diagnosis, penilaian, manajemen, dan eksaserbasi asma.

Definisi & Patogenesis

Asma adalah gangguan saluran napas kronis yang ditandai dengan variabel obstruksi jalan napas, hiperresponsif saluran napas, dan inflamasi saluran napas. Tidak ada gambaran histopatologi tunggal yang patognomonik tetapi temuan umum termasuk infiltrasi sel inflamasi saluran napas dengan eosinofil, neutrofil, dan limfosit (terutama sel T); hiperplasia sel goblet, terkadang menyumbat saluran udara kecil dengan lendir; deposisi kolagen di bawah membran basal; hipertrofi otot polos bronkus; edema jalan napas; aktivasi sel mast; dan denudasi epitel saluran napas. IgE memainkan peran sentral dalam patogenesis asma alergi. Interleukin-5 penting dalam mempromosikan peradangan eosinofilik.

Banyak fenotipe klinis asma telah diidentifikasi. Yang paling umum adalah asma alergi, yang biasanya

dimulai pada masa kanak-kanak dan berhubungan dengan penyakit alergi lainnya seperti eksim, rinitis alergi, atau alergi makanan. Paparan pasien sensitif terhadap alergen yang dihirup dapat menyebabkan gejala segera (respon asma segera) atau 4-6 jam setelah paparan alergen (respon asma lambat). Alergen umum termasuk tungau debu rumah (sering ditemukan di bantal, kasur, furnitur berlapis kain, karpet, dan tirai), kecoak, bulu kucing, dan serbuk sari musiman. Secara substansial mengurangi paparan mengurangi temuan patologis dan gejala klinis. Asma nonalergi tidak berhubungan dengan alergi. Asma dewasa dengan onset lambat muncul untuk pertama kalinya dalam kehidupan dewasa. Asma dengan keterbatasan aliran udara yang persisten diduga disebabkan oleh remodeling jalan napas. Asma dengan obesitas mengacu pada gejala pernapasan yang menonjol pada pasien obesitas dengan sedikit peradangan saluran napas.

Faktor pencetus asma nonspesifik antara lain infeksi saluran pernapasan atas, rinosinusitis, postnasal drip, aspirasi, refluks gastroesofageal, perubahan cuaca, stres, dan olahraga. Paparan produk pembakaran (misalnya, dari

tembakau, metamfetamin, bahan bakar diesel, dan agen lainnya) meningkatkan gejala asma dan kebutuhan akan obat-obatan dan mengurangi fungsi paru-paru. Polusi udara (peningkatan tingkat partikel terhirup udara, ozon, SO₂, dan NO₂) memicu gejala asma dan meningkatkan kunjungan gawat darurat dan rawat inap. Individu tertentu mungkin mengalami gejala asma setelah terpapar aspirin (penyakit pernapasan yang diperparah aspirin), obat antiinflamasi nonsteroid, atau pewarna tartrazin. Obat lain dapat memicu gejala asma (lihat Tabel 9-24). Asma akibat kerja dipicu oleh berbagai agen di tempat kerja dan dapat terjadi berminggu-minggu hingga bertahun-tahun setelah paparan awal dan sensitisasi. Wanita mungkin mengalami asma katamenial pada waktu yang dapat diprediksi selama siklus menstruasi. Bronkokonstriksi yang diinduksi oleh latihan dimulai selama latihan atau dalam 3 menit setelah berakhir, memuncak dalam 10-15 menit, dan kemudian hilang dalam 60 menit. Fenomena ini dianggap sebagai konsekuensi dari pemanasan saluran udara dan melembabkan peningkatan volume udara ekspirasi selama latihan. "Asma jantung" adalah mengi yang dipicu oleh edema paru dalam keadaan gagal jantung

dekompensasi. Asma varian batuk memiliki batuk bukan mengi sebagai gejala utama hiperreaktivitas bronkus.

Temuan Klinis

Gejala dan tanda sangat bervariasi di antara pasien maupun individu dari waktu ke waktu. Temuan klinis umum pada pasien asma stabil dan temuan yang terlihat selama eksaserbasi asma tercantum dalam Tabel 9-1.

Tabel 9-1. Penilaian Kontrol Asma.

Komponen Kontrol Asma	Klasifikasi Kontrol Asma		
	Terkontrol Baik	Terkontrol Parsial	Tidak Terkontrol
Gejala Asma >2x/minggu Terbangun di malam hari akibat asma Gangguan aktivitas akibat asma Kebutuhan obat pelega untuk gejala asma >2x/minggu	Tidak ada komponen ini dalam 4 minggu terakhir	1-2 dari komponen ini dalam 4 minggu terakhir	3-4 dari komponen ini dalam 4 minggu terakhir

Diadaptasi dari National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Institutes of Health Pub. No. 08-4051. Bethesda, MD, 2007 and Global Initiative for Asthma. Global Strategy Management and Prevention. 2019. (Tersedia dari: www.ginaasthma.org.)

A. Gejala dan Tanda

Asma ditandai dengan wheezing episodik, sesak napas, dada sesak, dan batuk. Gejala bervariasi dari waktu ke waktu dan dalam intensitas dan sering lebih berat di malam hari atau di pagi hari. Gejala asma dapat terjadi secara spontan atau dipicu atau diperburuk oleh banyak pemicu yang berbeda, seperti yang dibahas di atas. Gambaran berikut mengurangi kemungkinan bahwa pernapasan disebabkan oleh asma: batuk terisolasi tanpa gejala lain, produksi sputum kronis, nyeri dada, sesak napas dengan parestesia. Beberapa temuan pemeriksaan fisik meningkatkan kemungkinan asma. Pembengkakan mukosa hidung, peningkatan sekresi, dan polip sering terlihat pada pasien asma alergi. Eksim, dermatitis atopik, atau kelainan kulit alergi lainnya juga dapat terjadi. Wheezing atau fase ekspirasi yang memanjang selama pernapasan normal berkorelasi baik dengan adanya obstruksi aliran udara; wheezing selama ekspirasi paksa tidak. Pemeriksaan dada mungkin normal antara eksaserbasi pada pasien dengan asma ringan. Selama eksaserbasi asma yang berat, aliran udara mungkin terlalu terbatas untuk menghasilkan wheezing, dan satu-satunya petunjuk diagnostik pada auskultasi adalah suara napas

yang berkurang secara global dengan ekspirasi yang memanjang. Bahu yang bungkuk dan penggunaan otot bantu pernapasan menunjukkan peningkatan kerja pernapasan.

B. Temuan Laboratorium

Pengukuran gas darah arteri (ABG) mungkin normal selama eksaserbasi asma ringan, tetapi alkalosis respiratorik dan peningkatan perbedaan oksigen alveolar-arteri (A-a-DO₂) sering terjadi. Selama eksaserbasi berat, hipoksemia berkembang dan PaCO₂ kembali normal. Kombinasi peningkatan PaCO₂ dan asidosis respiratorik dapat mengindikasikan kegagalan pernapasan yang akan datang dan kebutuhan akan ventilasi mekanis.

C. Pengujian Fungsi Paru-paru

Dokter dengan tepat mengidentifikasi obstruksi aliran udara pada pemeriksaan tetapi memiliki kemampuan terbatas untuk mengukur keparahannya atau untuk memprediksi apakah itu reversibel. Evaluasi asma karena itu harus mencakup spirometri (volume ekspirasi paksa dalam 1 detik [FEV₁], kapasitas vital paksa [FVC], dan

FEV1/FVC) sebelum dan sesudah pemberian bronkodilator kerja pendek. Pengukuran ini membantu menentukan keberadaan dan luasnya obstruksi aliran udara dan apakah hal itu segera reversibel. Obstruksi aliran udara ditunjukkan dengan penurunan rasio FEV1/FVC. Reversibilitas yang signifikan dari obstruksi aliran udara didefinisikan oleh peningkatan 12% atau lebih dan 200 mL dalam FEV1 atau FVC setelah menghirup bronkodilator kerja pendek. Respon bronkodilator positif sangat mendukung diagnosis asma tetapi kurangnya respons di laboratorium fungsi paru tidak menghalangi keberhasilan dalam uji klinis terapi bronkodilator. Obstruksi aliran udara yang berat menghasilkan jebakan udara yang signifikan, dengan peningkatan volume residu dan akibatnya penurunan FVC, menghasilkan pola yang mungkin menyerupai defek ventilasi restriktif.

Tes provokasi bronkial dengan histamin inhalasi atau metakolin mungkin berguna bila dicurigai asma tetapi spirometri tidak dapat mendiagnosis. Provokasi bronkial tidak dianjurkan jika FEV1 kurang dari 65% dari yang diprediksi. Tes metakolin positif didefinisikan

sebagai penurunan FEV1 20% atau lebih pada paparan konsentrasi metakolin kurang dari atau sama dengan 8 mg/mL. Tes metakolin negatif memiliki nilai prediksi negatif untuk asma 95%. Tes tantangan latihan mungkin berguna pada pasien dengan gejala bronkospasme yang diinduksi oleh olahraga.

Peak expiratory flow (PEF) meter adalah perangkat genggam yang dirancang sebagai alat pemantauan pribadi. Pemantauan PEF dapat menetapkan variabilitas aliran puncak, mengukur keparahan asma, dan memberikan pasien dan dokter dengan pengukuran objektif yang menjadi dasar keputusan pengobatan. Ada data yang bertentangan tentang apakah mengukur PEF meningkatkan hasil asma tetapi hal itu direkomendasikan untuk membantu memastikan diagnosis asma, untuk meningkatkan kontrol asma pada pasien dengan persepsi obstruksi aliran udara yang buruk, dan untuk mengidentifikasi penyebab gejala lingkungan dan pekerjaan. Nilai yang diprediksi untuk PEF bervariasi menurut usia, tinggi, dan jenis kelamin tetapi standarnya buruk. Perbandingan dengan nilai referensi kurang membantu dibandingkan dengan perbandingan dengan

nilai dasar pasien sendiri. PEF menunjukkan variasi diurnal; umumnya terendah pada saat bangun pertama dan tertinggi beberapa jam sebelum titik tengah hari terjaga. PEF harus diukur pada pagi hari sebelum pemberian bronkodilator dan sore hari setelah minum bronkodilator. Perubahan 20% dalam nilai PEF dari pagi ke sore atau dari hari ke hari menunjukkan asma yang tidak terkontrol secara memadai. Nilai PEF kurang dari 200 L/menit menunjukkan obstruksi aliran udara yang berat.

D. Pengujian Tambahan

Radiografi dada rutin pada pasien asma biasanya normal atau hanya menunjukkan hiperinflasi. Temuan lain mungkin termasuk penebalan dinding bronkus dan berkurangnya bayangan pembuluh darah paru perifer. Pencitraan dada diindikasikan ketika pneumonia, kelainan lain yang menyerupai asma, atau komplikasi asma seperti pneumotoraks dicurigai.

Tes kulit atau tes in vitro, termasuk IgE serum total dan IgE spesifik alergen, untuk menilai sensitivitas terhadap alergen lingkungan dapat mengidentifikasi atopi pada pasien dengan asma persisten yang mungkin

mendapat manfaat dari terapi yang diarahkan pada diatesis alergi mereka. Evaluasi untuk penyakit sinus paranasal atau refluks gastroesofageal harus dipertimbangkan pada pasien dengan gejala asma yang persisten, berat, atau refrakter. Jumlah eosinofil absolut dapat mengidentifikasi pasien yang memenuhi syarat untuk terapi anti-interleukin-5 untuk mengelola penyakit saluran napas eosinofilik.

Komplikasi

Komplikasi asma termasuk kelelahan, dehidrasi, infeksi saluran napas, dan sinkop tussive. Pneumotoraks terjadi tetapi jarang. Gagal napas hiperkapnia dan hipoksemia akut terjadi pada penyakit yang berat.

Diagnosis Banding

Pasien yang memiliki gejala atipikal atau respons yang buruk terhadap terapi mungkin memiliki salah satu dari beberapa kondisi yang menyerupai asma. Gangguan ini biasanya jatuh ke dalam: gangguan saluran napas atas, gangguan saluran napas bawah, vaskulitis sistemik, gangguan jantung, dan gangguan kejiwaan. Gangguan

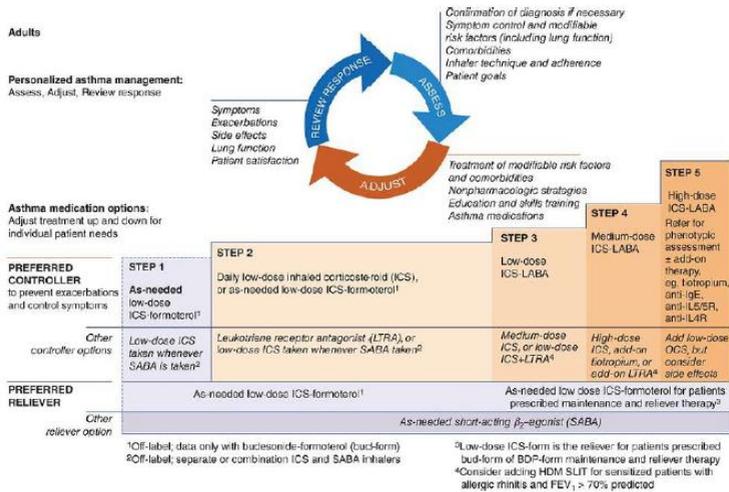
saluran napas atas yang menyerupai asma termasuk paralisis pita suara, sindrom disfungsi pita suara, penyempitan saluran napas supraglotis, dan massa atau disfungsi laring. Gangguan saluran napas bawah termasuk aspirasi benda asing, massa atau penyempitan trakea, trakeobronkomalasia, edema jalan napas (misalnya, angioedema atau cedera inhalasi), penyakit paru obstruktif kronik nonasma (PPOK) (bronkitis kronis atau emfisema), bronkiektasis, mikosis bronkopulmonalis alergi, cystic fibrosis, pneumonia eosinofilik, pneumonitis hipersensitivitas, sarkoidosis, dan bronkiolitis obliterans. Vaskulitis sistemik dengan keterlibatan paru mungkin memiliki komponen asma, seperti granulomatosis eosinofilik dengan poliangitis. Gangguan jantung termasuk gagal jantung dan hipertensi pulmonal. Penyebab psikiatrik termasuk gangguan konversi (asma "fungsional"), wheezing laring emosional, atau diskinesia laring episodik. Jarang, sindrom Münchausen atau malingering dapat menjelaskan keluhan pasien.

Pendekatan Manajemen

The 2019 GINA Report Global Strategy for Asthma Management and Prevention memberikan pedoman untuk pengelolaan asma dan mengidentifikasi lima aspek penting dari manajemen asma kronis: (1) menilai kontrol dan keparahan asma, (2) membedakan antara asma berat dan asma yang tidak terkontrol, (3) terapi farmakologis yang dipersonalisasi untuk asma, (4) pengobatan faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan pengendalian faktor lingkungan, dan (5) pendidikan manajemen diri yang dipandu dan pelatihan keterampilan.

1. Menilai kontrol dan keparahan asma—Kontrol asma dinilai dengan mengevaluasi gejala, keterbatasan aktivitas, dan risiko eksaserbasi di masa depan. Gejala asma dinilai dengan menanyakan pasien tentang 4 minggu terakhir mereka termasuk frekuensi gejala (hari per minggu), bangun dari tidur, dan frekuensi penggunaan pereda short-acting beta-agonis (SABA) untuk menghilangkan gejala (Tabel 9-1). Risiko eksaserbasi di masa depan meningkat oleh kontrol gejala yang buruk serta beberapa faktor

risiko lain: lebih dari 1 eksaserbasi pada tahun sebelumnya, kepatuhan pengobatan asma yang buruk, teknik inhaler yang salah, sinusitis kronis, dan merokok. Tingkat keparahan asma dievaluasi secara retrospektif dari tingkat pengobatan yang diperlukan untuk mengontrol gejala dan eksaserbasi. Misalnya, pasien yang memerlukan pengobatan Langkah 3 untuk mencapai kontrol memiliki penyakit sedang. Gambar 9-1 menjelaskan langkah terapi dalam rencana manajemen asma yang dipersonalisasi. Biasanya, asma ringan merespons perawatan Langkah 1 atau 2, asma sedang, terhadap perawatan Langkah 3, dan asma berat, terhadap perawatan Langkah 4 atau 5.



Gambar 9-1. Manajemen yang dipersonalisasi untuk mengontrol gejala asma dan meminimalkan risiko di masa depan. BDP, beklometason dipropionat; HDM SLIT, house dust mite sublingual immunotherapy; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, longacting beta-2-agonist; OCS, oral corticosteroids; SABA, short-acting beta-2-agonist. (Diadaptasi dengan izin dari Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019, ©2019 Global Initiative for Asthma. Tersedia dari: www.ginasthma.org).

2. Asma berat vs tidak terkontrol—Penting untuk membedakan antara asma berat dan tidak terkontrol pada pasien yang menggunakan perawatan Langkah 4 atau Langkah 5. Dokter harus menilai teknik inhaler, kepatuhan pengobatan, komorbiditas seperti apnea tidur

obstruktif atau penyakit refluks gastroesofageal (GERD), dan paparan alergen yang berkelanjutan sebagai penyebab kontrol asma yang buruk. Jika pasien masih memerlukan terapi Langkah 4 atau 5 setelah masalah ini diatasi, maka pasien menderita asma berat dan harus dirujuk ke spesialis paru atau asma.

3. Farmakoterapi untuk asma—Tujuan terapi farmakologis adalah untuk meminimalkan gejala kronis yang mengganggu aktivitas normal (termasuk olahraga), untuk mencegah eksaserbasi berulang, untuk mengurangi atau menghilangkan kebutuhan untuk kunjungan gawat darurat atau rawat inap, dan untuk mempertahankan normal atau mendekati normal. fungsi paru. Manajemen asma yang dipersonalisasi adalah siklus berkelanjutan yang melibatkan penilaian, pengobatan, dan peninjauan dengan tujuan mengendalikan gejala dan meminimalkan risiko di masa depan. Tujuan ini harus dipenuhi sambil memberikan agen terapeutik dengan efek samping

yang paling sedikit dan sambil memenuhi harapan pasien akan perawatan asma. Penatalaksanaan harus mencakup peningkatan terapi jika asma tetap tidak terkontrol meskipun kepatuhan dan teknik inhaler baik, dan penghentian untuk menemukan dosis terapi minimum yang efektif.

4. Obati faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan kendalikan faktor lingkungan—Pengurangan yang signifikan dalam paparan iritasi saluran napas nonspesifik pada semua pasien atau alergen yang dihirup pada pasien atopik dapat mengurangi gejala dan kebutuhan pengobatan. Kondisi komorbiditas yang mengganggu manajemen asma, seperti merokok, rinosinusitis, refluks gastroesofageal, obesitas, dan apnea tidur obstruktif, harus diidentifikasi dan diobati. Intervensi nonfarmakologis meliputi peningkatan aktivitas fisik dan latihan pernapasan.
5. Pendidikan dan pelatihan keterampilan manajemen diri asma yang dipandu—Manajemen

mandiri mencakup pemantauan sendiri terhadap gejala atau aliran puncak, rencana tindakan tertulis dan tinjauan rutin pengendalian asma, pengobatan dan keterampilan dengan profesional perawatan kesehatan.

Pengobatan

A. Agen Farmakologis

Obat asma dapat dibagi menjadi tiga kategori: (1) obat pengontrol jangka panjang (Tabel 9-2) digunakan jangka panjang untuk mengurangi peradangan saluran napas, gejala dan risiko eksaserbasi di masa depan, (2) obat pereda (Tabel 9-3) digunakan sesuai kebutuhan untuk meredakan gejala terobosan, dan (3) terapi tambahan untuk asma berat. Gambar 9-1 menunjukkan rencana pengelolaan asma yang dipersonalisasi untuk mengendalikan gejala dan meminimalkan risiko di masa depan.

Tabel 9-2. Obat pengontrol jangka panjang untuk asma.

Obat	Dosis Sediaan	Dosis Dewasa	Keterangan
Kortikosteroid Inhalasai (ICS)			(Lihat Tabel 9-4)

Kortikosteroid Sistemik			(Berlaku untuk ketiga kortikosteroid)
Metilprednisolon	Tablet 2-,4-,6-,8-,16-,32-mg	40-60 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Berikan dosis tunggal dalam AM baik setiap hari atau bergantian (terapi hari alternatif dapat mengurangi supresi adrenal) sesuai kebutuhan untuk kontrol. • Pengobatan jangka pendek atau "bursts) sebagai dosis tunggal atau terbagi dua dosis selama 3-10 hari efektif untuk menjaga kontrol saat terapi awal atau selama periode perburukan. • Tidak ada bukti bahwa penurunan dosis yang mengikuti perbaikan kontrol gejala dan
Prednisolon	Tablet 5-mg; 5 mg/5 mL, 15 mg/5 mL oral solution	40-60 mg	
Prednison	Tablet 1-, 2,5-, 10-, 20-, 50-mg; 5 mg/5 mL oral solution	7.5-60 mg	

			fungsi pulmonal mencegah relaps.
LABA Inhalasi			Sesbaiknya tidak digunakan untuk mengatasi gejala eksaserbasi. Gunakan dengan kortikosteroid inhalasi.
Formoterol	Inhalasi: 20 mcg/2 mL nebulisasi (DPI dihentikan oleh FDA di Amerika Serikat)	20 mcg seriap 12 jam	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis tambahan sebaiknya tidak boleh diberikan setidaknya selama 12 jam. • Agen sebaiknya tidak hanya digunakan dengan inhaler spesifik dan sebaiknya tidak diberikan secara oral. • Penurunan durasi proteksi yang menantang EIB mungkin terjadi bersama dosis reguler.
Salmeterol	DPI: 50 mcg/aktuasi	1 blister setiap 12 jam	
Obat Kombinasi			

Budesonide/formotero l	HFA MDI: 80 mcg/4.5 mcg 160 mcg/4.5 mcg	2 inhalasi dua kali sehari; dosis tergantun g keparahan asma	<ul style="list-style-type: none"> • 80/4.5 mcg untuk sama tidak terkontrol pada ICS dosis rendah hingga sedang • 160/4.5 mcg untuk sama tidak terkontrol pada ICS dosis rendah hingga sedang
Fluticasone/salmatero l	DPI: 100 mcg/50 mcg 250 mcg/50 mcg 500 mcg/50 mcg HFA: 45 mcg/21 mcg 115 mcg/21 mcg 230 mcg/21 mcg	1 inhalasi dua kali sehari; dosis tergantun g keparahan asma	<ul style="list-style-type: none"> • 100/50 mcg DPI atau 45/21 mcg HFA untuk sama tidak terkontrol pada ICS dosis rendah hingga sedang • 250/50 mcg DPI atau 115/21 mcg HFA untuk sama tidak terkontrol pada ICS dosis rendah hingga sedang
Fluticasone furoate/vilanterol	DPI: 100 mcg/25 mcg atau 200 mg/25 mcg per blister	1 isapan inhalasi setiap hari	<ul style="list-style-type: none"> • Satu kali sehari untuk pemeliharaan asma

Mometasone/formoterol	100 mcg/5 mcg/semprotan 200 mcg/5 mcg/semprotan	2 inhalasi dua kali sehari	
Cromolyn dan Nedocromil			
Cromolyn	MDI: 0.8 mg/isapan	2 isapan empat kali sehari 1 ampul empat kali sehari	<ul style="list-style-type: none"> • 4-5 minggu percobaan mungkin dibutuhkan untuk menentukan manfaat maksimum. • Dosis MDI mungkin tidak adekuat untuk mempengaruhi hiperresponsif • Satu dosis sebelum olahraga atau terpapar alergen efektif sebagai profilaksis selama 1-2 jam. Tidak seefektif EIB seperti SABA. • Satu dosis dicapai, frekuensi dosis dapat dikurangi.
Nedocromil	MDI: 1.75 mg/isapan	2 isapan empat kali sehari	
Antikolinergik Kerja Panjang Inhalasi			Sebaiknya tidak digunakan untuk

			peringan gejala atau eksaserbasi. Gunakan bersama ICS
Tiotropium	DPI: 18 mcg/blister	1 blister setiap hari	
Leukotriene Modifiers			
Antagonis Reseptor Leukotriene			
Montelukast	4- atau 5- mg tablet kunyah; 10-mg tablet	10 mg setiap hari saat akan tidur	<ul style="list-style-type: none"> • Menunjukkan kurva respon dosis datar. Dosis > 10 mg tidak menghasilkan respon lebih besar pada dewasa.
Zafirlukast	10- atau 20-mg tablet	20 mg tablet dua kali sehari	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian bersama makanan menurunkan bioavailabilitas; konsumsi setidaknya 1 jam sebelum atau 2 jam setelah makan. • Pantau gejala dan tanda disfungsi hepar.
5-Lipooxygenase Inhibitor			
Zileuton	600-mg tablet	600 mg empat kali sehari	<ul style="list-style-type: none"> • Pantau enzim hepar (ALT).
Methylxanthines			
Theophylline	Liquid, tablet sustained-release, dan kapsul	Dosis awal: 10 mg/kg hingga 300 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Sesuaikan dosis untuk mencapai konsentrasi serum 5-15 mcg/mL

		maksimum Dosis maksimal biasa: 800 mg/kg	setelah setidaknya 48 jam pada dosis yang sama. • Akibat variabilitas antarpasien yang luas pada pembersihan metabolit teofilin, pemantauan kadar teofilin serum secara rutin penting.
--	--	--	--

ALT, alanine aminotransferase; DPI, dry powder inhaler; EIB, exercise-induced bronchospasm; FDA, US Food and Drug Administration; HFA, hydrofluoroalkane; LABA, long-acting beta 2-agonist; MDI, metered-dose inhaler; SABA, short-acting beta 2-agonist.

Tabel 9-3. Obat pereda asma.

Obat	Dosis Sediaan	Dosis Dewasa	Penjelasan
Beta 2 Agonis Kerja Pendek (SABA) Inhalasi			

Albuterol CFC	MDI: 90 mcg/semprotan, 200 semprotan/kotak kecil	2 semprotan 5 menit sebelum olahraga 2 semprotan setiap 4-6 jam sesuai kebutuhan	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan penggunaan atau penurunan pengaruh yang diharapkan mengindikasikan penurunan kontrol asma. • Tidak direkomendasikan untuk tatalaksana setiap hari jangka panjang. Penggunaan reguler melebihi 2 hari/minggu mengindikasikan kebutuhan untuk meningkatkan terapi. • Dapat mengandakan dosis biasa untuk eksaserbsi. • Utamakan inhaler pelepas empat aktuasi sebelum digunakan. • Secara periodik membersihkan aktivator HFA, karena obat dapat memblokir/menyumbat lubang.
Albuterol HFA	MDI: 90 mcg/semprotan, 200 semprotan/kotak kecil	2 semprotan 5 menit sebelum olahraga	
Pributerol CFC	MDI: 200 mcg/semprotan, 400 semprotan/kotak kecil	2 semprotan setiap 4-6 jam sesuai kebutuhan	
Levalbuterol HFA	MDI: 45 mcg/semprotan, 200 semprotan/kotak kecil	2 semprotan 5 menit sebelum olahraga 2 semprotan setiap 4-6 jam sesuai kebutuhan	

Albuterol	Nebulizer solution: 0.63 mg/3 mL 1.25 mg/3 mL 2.5 mg/3 mL 5 mg/mL (0.5%)	1.25-5 mg dalam 3 mL salin setiap 4-8 jam sesuai kebutuhan	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat dicampur dengan budesonide inhalan suspensi, cromolyn, atau ipratropium nebulizer solution. • Dapat menggandakan dosis untuk eksaserbasi berat.
Levalbuterol (R-albuterol)	Nebulizer solution: 0.31 mg/3 mL 0.63 mg/3 mL 1.25 mg/0.5 mL 1.25 mg/3 mL	0.63-1.25 mg setiap 8 jam sesuai kebutuhan	<ul style="list-style-type: none"> • Cocok dengan bidesonide inhalan suspensi. Produk berisi bahan steril, bebas pengawet, vial dosis satuan.
Antikolinergik			
Ipratropium HFA	MDI: 17 mcg/semprotan 200 semprotan/botol kecil	2-3 semprotan setiap 6 jam	<ul style="list-style-type: none"> • Bukti kurang untuk antikolinergik yang menghasilkan manfaat tambahan terhadap beta 2 agonis pada terapi kontrol asma jangka panjang
	Nebulizer solution: 0.25 mg/mL (0.025%)	0.25 mg setiap 6 jam	
Ipratropium dengan albuterol	MDI: 18 mcg/semprotan dari ipratropium bromide dan 90 mcg/semprotan dari albuterol, 200	2-3 semprotan setiap 6 jam	

	semprotan/botol kecil		
	Nebulizer solution: 0.5 mg/3 mL ipratropium bromide dan 2.5 mg/3 mL albuterol	3 mL setiap 4-6 jam	<ul style="list-style-type: none"> • Mengandung EDTA untuk mencegah perubahan warna solution. Dosis tambahan ini tidak menginduksi bronkospasme.
Kortikosteroid sistemik			
Metilprednisolon	2-, 4-, 6-, 8-, 16-, 32-mg tablet	40-60 mg/hari tunggal atau terbagi 2 dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Pengobatan jangka pendek atau “bursts” efektif untuk membangun kontrol saat terapi awal atau selama periode penurunan berlangsung. • Dosis penuh/bursts sebainya dilanjutkan hingga gejala mereda dan PEF setidaknya 80% pada pengukuran terbaik. Pengobatan ini biasanya membutuhkan waktu 3-10 hari tetapi mungkin lebih lama. Tidak ada bukti bahwa penurunan dosis yang diikuti perbaikan mencegah relaps.

Prednisolon	5- mg tablet, 5 mg/5 mL, 15 mg/5 mL oral solution	40-60 mg/hari tunggal atau terbagi 2 dosis	
Prednison	1-, 2.5-, 5-, 10-, 20-, 50- mg tablet; 5 mg/mL oral solution	40-60 mg/hari tunggal atau terbagi 2 dosis	
Metilprednisolon acetate	Injeksi respiratori: 40 mg/mL 80 mg/mL	240 mg intramuskular satu kali	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat digunakan sebagai ganti kortikosteroid dosis penuh pada pasien yang muntah atau jika kepatuhan menjadi masalah.

CFC, chlorofluorocarbon; EIB, exercise-induced bronchospasm; HFA, hydroflouroalkane; MDI, metered-dose inhaler; PEF, peak expiratory flow. Diadaptasi dari National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma. National Institutes of Health Pub. No. 08-4051. Bethesda, MD,2007.

Kebanyakan obat asma diberikan melalui inhalasi atau dengan dosis oral. Inhalasi agen yang tepat menghasilkan onset efek paru yang lebih cepat serta efek sistemik yang lebih sedikit dibandingkan dengan dosis oral yang diperlukan untuk mencapai efek yang sama pada saluran napas. Teknik inhaler yang tepat dan penggunaan ruang inhalasi ("spacer") dengan inhaler dosis terukur (MDI) meningkatkan pengiriman obat ke paru-paru dan mengurangi deposisi obat orofaringeal.

Terapi nebulizer disediakan untuk pasien yang sakit akut dan mereka yang tidak dapat menggunakan inhaler karena kesulitan dengan koordinasi, pemahaman, atau kerja sama.

1. Kortikosteroid inhalasi—Kortikosteroid inhalasi adalah obat pengontrol yang penting (Tabel 9–3 dan 9–4). Setelah diagnosis asma dibuat, inisiasi awal terapi kortikosteroid inhalasi mengarah pada peningkatan fungsi paru yang lebih besar daripada terapi yang tertunda. Meresepkan kortikosteroid inhalasi intermiten atau pengontrol harian pada awal terapi asma menyampaikan pesan kepada pasien bahwa kontrol gejala dan pengurangan risiko adalah andalan pengobatan asma. Penentu yang paling penting dari pilihan obat, perangkat dan dosis adalah gejala pasien dan faktor risiko, bersama dengan masalah praktis (seperti biaya dan mekanisme pengiriman). Dosis kortikosteroid inhalasi diklasifikasikan sebagai kekuatan dosis rendah, sedang dan tinggi di berbagai sumber yang diterbitkan termasuk GINA, tetapi kortikosteroid

inhalasi dosis rendah memberikan manfaat klinis dan cukup untuk sebagian besar pasien asma. Dosis untuk kortikosteroid inhalasi bervariasi tergantung pada agen spesifik dan perangkat pengiriman (Tabel 9-4). Untuk pasien yang membutuhkan kortikosteroid inhalasi dosis tinggi untuk mencapai kontrol gejala yang memadai, setelah 3 bulan kontrol yang baik dosis kortikosteroid inhalasi harus diturunkan ke dosis terendah yang mempertahankan kontrol gejala dan meminimalkan risiko eksaserbasi.

Tabel 9–4. Perkiraan dosis harian yang sebanding secara klinis untuk kortikosteroid inhalasi untuk orang dewasa dengan asma.

Obat	Dosis Harian Rendah	Dosis Harian Sedang	Dosis Harian Tinggi
Beclomethasone dipropionate HFA 40 atau 80 mcg/semprotan	80-24 mcg	>240-480 mcg	>480 mcg
Budesonide dipropionate DPI 90, 180, atau 200 mcg/inhalasi	180-400 mcg	>400-800 mcg	>800 mcg
Flunisolide 250 mcg/semprotan	500-1000 mcg	>1000-2000 mcg	>2000 mcg

Flusinolide HFA 80 mcg/semprotan	320 mcg	>320-640 mcg	>640 mcg
Fluticasone propionate HFA/MDI: 44, 110, atau 220 mcg/semprotan DPI: 50, 100, atau 250 mcg/inhalasi	88-264 mcg 100-300 mcg	>264-440 mcg >300-500 mcg	>440 mcg >500 mcg
Mometasone furoate DPI 200 mcg/semprotan	200 mcg	400 mcg	>400 mcg
Triamcinolone acetonide 75 mcg/semprotan	300-750 mcg	>750-1500 mcg	>1500 mcg

DPI, dry powder inhaler; HFA, hydrofluoroalkane; MDI, metered-dose inhaler.

Catatan:

- Penentu paling penting dari dosis yang tepat adalah penilaian klinisi terhadap respon terapi pasien. Banyak manfaat klinis dari terapi kortikosteroid inhalasi yang terlihat pada dosis rendah; respon bervariasi diantara pasien.
- Interaksi obat potensial:
Sejumlah kortikosteroid inhalasi, termasuk fluticasone, budesonide, dan mometasone, dimetabolisme di traktus gastrointestinal dan hati oleh isoenzim CYP 3A4. Inhibitor poten CYP 3A4, seperti ritonavir dan ketokonazol, memiliki potensi meningkatkan konsentrasi sistemik kortikosteroid inhalasi dengan meningkatkan avabilitas oral dan menurunkan pembersihan sistemik. Beberapa kasus Cushing Syndrome yang signifikan secara klinis dan insufisiensi adrenal sekunder telah dilaporkan.

Diadaptasi dari National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Institutes of Health Pub No. 08-4051. Bethesda, MD, 2007, dan Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. (Tersedia dari: www.ginasthma.org.)

Penggunaan bersamaan dari MDI dan ruang inhalasi ditambah dengan pemcuci mulut setelah penggunaan kortikosteroid inhalasi mengurangi

penyerapan sistemik dan efek samping lokal (batuk, disfonia, kandidiasis orofaringeal). Dry powder inhalers suppression, osteoporosis, penipisan kulit, mudah memar, dan katarak) dapat terjadi dengan terapi kortikosteroid inhalasi dosis tinggi. Inhaler kombinasi dengan kortikosteroid inhalasi dan long-acting beta-2-agonis (LABA) menawarkan pengobatan asma yang nyaman. Laporan GINA merekomendasikan kortikosteroid/formoterol inhalasi dosis rendah sebagai agen pilihan karena bukti klinis tetapi mencatat bahwa biaya dan ketersediaannya di berbagai negara harus dipertimbangkan. Budesonide/formoterol terdaftar sebagai obat esensial Organisasi Kesehatan Dunia.

2. Agonis beta-adrenergik—Beta-agonis dibagi menjadi SABA dan LABA. SABAs, termasuk albuterol, levalbuterol, bitolterol, pirbuterol, dan terbutaline (Tabel 9-3), adalah andalan terapi pereda atau penyelamatan untuk pasien asma. Tidak ada bukti yang meyakinkan untuk mendukung penggunaan satu agen di atas yang lain. Semua penderita asma harus memiliki akses

langsung ke SABA karena mereka adalah bronkodilator yang paling efektif selama eksaserbasi dan memberikan bantuan langsung dari gejala. Pemberian sebelum latihan secara efektif mencegah bronkokonstriksi akibat latihan.

Terapi SABA inhalasi sama efektifnya dengan terapi beta-agonis oral atau parenteral dalam merelaksasi otot polos saluran napas dan meningkatkan asma akut dan menawarkan keuntungan onset kerja yang cepat (kurang dari 5 menit) dengan efek samping sistemik yang lebih sedikit. Pemberian berulang menghasilkan bronkodilatasi tambahan. Satu atau dua inhalasi SABA dari MDI biasanya cukup untuk gejala ringan hingga sedang. Eksaserbasi berat sering membutuhkan dosis yang lebih tinggi: 6-12 isapan setiap 30-60 menit albuterol oleh MDI dengan ruang inhalasi atau 2,5 mg dengan nebulizer memberikan bronkodilatasi yang setara. Pemberian dengan nebulisasi tidak menawarkan pengiriman yang lebih efektif daripada MDI yang digunakan dengan benar tetapi memberikan dosis yang lebih tinggi. Dengan sebagian besar SABA, dosis yang direkomendasikan oleh nebulizer untuk asma akut (albuterol, 2,5 mg) adalah 25-

30 kali yang diberikan oleh satu aktivasi MDI (albuterol, 0,09 mg). Perbedaan ini menunjukkan bahwa dosis standar inhalasi dari MDI mungkin tidak cukup dalam keadaan eksaserbasi akut. Terlepas dari dosis, terapi nebulizer mungkin lebih efektif pada pasien yang tidak dapat mengoordinasikan inhalasi obat dari MDI karena usia, agitasi, atau keparahan eksaserbasi.

GINA tidak merekomendasikan pengobatan asma SABA saja pada orang dewasa atau remaja dan tidak merekomendasikan penggunaan SABA setiap hari. Meskipun SABA efektif sebagai obat pereda cepat, pasien yang diobati dengan SABA saja berisiko lebih tinggi untuk kematian terkait asma dan perawatan kesehatan yang mendesak bahkan jika gejalanya terkontrol. Peningkatan penggunaan (lebih dari satu tabung per bulan) atau kurangnya efek yang diharapkan menunjukkan kontrol asma berkurang dan kebutuhan untuk terapi pengontrol jangka panjang tambahan.

LABA memberikan bronkodilatasi hingga 12 jam setelah dosis tunggal. Salmeterol, formoterol, dan olodaterol adalah LABA yang tersedia untuk asma di Amerika Serikat. Dalam kombinasi dengan kortikosteroid

inhalasi, mereka diindikasikan untuk pencegahan gejala asma jangka panjang (termasuk gejala nokturnal) dan untuk pencegahan bronkospasme yang diinduksi oleh olahraga. LABA tidak boleh digunakan sebagai monoterapi karena tidak memiliki efek antiinflamasi dan karena monoterapi telah dikaitkan dengan peningkatan risiko serangan asma berat atau fatal yang kecil namun signifikan secara statistik dalam dua penelitian besar. Inhaler kombinasi yang mengandung formoterol dan budesonide dosis rendah adalah pilihan yang lebih disukai karena penelitian besar pada asma ringan yang menunjukkan pengurangan 64% pada eksaserbasi berat dibandingkan dengan pengobatan SABA saja, dan dua penelitian besar pada asma ringan yang menunjukkan noninferiority untuk eksaserbasi berat dibandingkan dengan kortikosteroid inhalasi dosis rendah saja.

3. Kortikosteroid sistemik—Kortikosteroid sistemik (prednison oral atau prednisolon atau metilprednisolon parenteral) paling efektif dalam mencapai kontrol cepat asma selama eksaserbasi akut. Kortikosteroid sistemik efektif sebagai

pengobatan utama untuk pasien dengan eksaserbasi asma sedang sampai berat dan untuk pasien dengan eksaserbasi yang tidak merespon dengan segera dan sepenuhnya terapi SABA inhalasi. Obat-obat ini mempercepat resolusi obstruksi aliran udara dan mengurangi tingkat kekambuhan. Keterlambatan dalam pemberian kortikosteroid dapat menyebabkan gangguan progresif. Oleh karena itu, pasien dengan asma sedang sampai berat harus diberikan kortikosteroid oral sehingga tersedia untuk pemberian awal di rumah. Dosis efektif minimal kortikosteroid sistemik untuk pasien asma belum diidentifikasi. Terapi "burst" prednison rawat jalan adalah 0,5-1 mg/kg/hari (biasanya 40-60 mg) dalam 1-2 dosis selama 3-10 hari. Eksaserbasi berat yang memerlukan rawat inap biasanya membutuhkan 1 mg/kg prednison atau metilprednisolon setiap 6-12 jam selama 48 jam atau sampai FEV1 (atau tingkat PEF) kembali ke 50% dari yang diprediksi (atau 50% dari baseline). Dosis kemudian diturunkan menjadi 0,5

mg/kg/hari sampai PEF mencapai 70% dari prediksi atau personal best. Tidak ada keuntungan yang jelas telah ditemukan untuk dosis yang lebih tinggi dari kortikosteroid. Mungkin bijaksana untuk memberikan kortikosteroid intravena untuk pasien sakit kritis untuk menghindari kekhawatiran tentang penyerapan gastrointestinal yang berubah.

Pada pasien dengan asma refrakter yang tidak terkontrol dengan baik, kortikosteroid sistemik mungkin diperlukan untuk penekanan gejala jangka panjang. Upaya berulang harus dilakukan untuk mengurangi dosis ke minimum yang diperlukan untuk mengendalikan gejala. Perawatan alternatif-hari lebih disukai daripada perawatan harian. Pengobatan bersamaan dengan suplemen kalsium dan vitamin D harus dimulai untuk mencegah kehilangan mineral tulang akibat kortikosteroid dengan pemberian jangka panjang. Pengujian kepadatan mineral tulang setelah 3 bulan atau lebih paparan kortikosteroid sistemik kumulatif dapat memandu penggunaan bifosfonat untuk pengobatan osteoporosis yang diinduksi steroid. Penghentian cepat

kortikosteroid sistemik setelah penggunaan jangka panjang dapat memicu insufisiensi adrenal.

4. Antikolinergik—Agen antikolinergik membalikkan bronkospasme yang dimediasi vagal tetapi bukan bronkospasme yang diinduksi oleh alergen atau olahraga. Mereka dapat menurunkan hipersekresi kelenjar mukus. Baik agen muskarinik kerja pendek (SAMAs) dan agen muskarinik kerja panjang (LAMA) tersedia. Ipratropium bromide, suatu SAMA, kurang efektif dibandingkan SABA untuk meredakan bronkospasme akut, tetapi merupakan obat pilihan inhalasi untuk pasien dengan intoleransi terhadap SABA atau dengan bronkospasme karena obat beta-blocker. Ipratropium bromide mengurangi tingkat rawat inap di rumah sakit bila ditambahkan ke SABA inhalasi pada pasien dengan eksaserbasi asma sedang hingga berat. Meskipun LAMAs telah lama menjadi landasan terapi untuk COPD, peran mereka dalam asma terus berkembang. Penelitian telah menunjukkan bahwa penambahan

tiotropium ke kortikosteroid inhalasi dosis sedang dan salmeterol meningkatkan fungsi paru-paru dan mengurangi frekuensi eksaserbasi asma.

5. Leukotriene modifiers—Leukotrien adalah mediator poten yang berkontribusi pada obstruksi jalan napas dan gejala asma dengan mengontraksikan otot polos saluran napas, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan sekresi lendir, serta menarik dan mengaktifkan sel-sel inflamasi saluran napas. Zileuton adalah inhibitor 5-lipoxygenase yang menurunkan produksi leukotrien, dan zafirlukast dan montelukast adalah antagonis reseptor sisteinil leukotrien. Dalam uji coba terkontrol secara acak (RCT), agen ini menyebabkan perbaikan sederhana dalam fungsi paru-paru dan pengurangan gejala asma dan mengurangi kebutuhan untuk terapi penyelamatan SABA. Agen ini kurang efektif dibandingkan kortikosteroid inhalasi untuk mengurangi eksaserbasi tetapi dapat dipertimbangkan sebagai

alternatif pada pasien asma yang tidak dapat menggunakan kortikosteroid inhalasi atau memiliki efek samping yang tidak diinginkan.

6. Inhibitor fosfodiesterase—Teofilin memberikan bronkodilatasi ringan pada pasien asma. Ini juga memiliki sifat anti-inflamasi dan imunomodulator, meningkatkan pembersihan mukosiliar, dan memperkuat kontraktilitas diafragma. Sediaan teofilin lepas lambat efektif dalam mengendalikan gejala nokturnal dan sebagai terapi tambahan pada pasien dengan asma persisten sedang atau berat yang gejalanya tidak cukup dikendalikan oleh kortikosteroid inhalasi. Teofilin lepas lambat dosis rendah disertakan sebagai pilihan yang kurang efektif dalam pengobatan Langkah 3. Baik teofilin maupun aminofilin tidak direkomendasikan untuk terapi eksaserbasi asma akut.

Teofilin memiliki kisaran toksik terapeutik yang sangat sempit. Pada dosis terapeutik, potensi efek samping termasuk insomnia, perburukan dispepsia dan

refluks gastroesofagus, dan kesulitan buang air kecil pada pria dengan hiperplasia prostat. Toksisitas terkait dosis termasuk mual, muntah, takiaritmia, sakit kepala, kejang, hiperglikemia, dan hipokalemia. Tingkat serum teofilin sangat bervariasi karena banyak faktor yang mengubah penyerapan obat, perbedaan individu yang signifikan dalam metabolisme, dan interaksi obat-obat ganda. Oleh karena itu, konsentrasi serum perlu dipantau secara ketat.

7. Inhibitor mediator—Natrium kromolin dan nedokromil adalah obat kontrol jangka panjang yang mencegah gejala asma dan memperbaiki fungsi saluran napas pada pasien dengan asma persisten ringan atau akibat olahraga. Agen-agen ini memodulasi pelepasan mediator sel mast dan perekrutan eosinofil dan menghambat respons asma awal dan akhir terhadap tantangan alergen dan bronkospasme yang diinduksi oleh olahraga. Respon klinis terhadap agen ini kurang dapat diprediksi dibandingkan kortikosteroid inhalasi. Kedua agen memiliki profil keamanan yang sangat baik.

8. Agen antibodi monoklonal—Pasien asma yang memerlukan terapi antibodi monoklonal harus dievaluasi oleh ahli paru atau ahli alergi yang berpengalaman dalam penggunaannya. Omalizumab adalah antibodi rekombinan yang mengikat IgE tanpa mengaktifkan sel mast. Dalam uji klinis pada pasien dengan asma sedang hingga berat dan peningkatan kadar IgE serum, omalizumab mengurangi kebutuhan akan kortikosteroid. Reslizumab, mepolizumab, dan benralizumab adalah antibodi monoklonal antagonis interleukin-5 (anti IL-5/5R) yang disetujui untuk pengobatan asma berat dengan eosinofilia darah tepi yang tidak merespons pengobatan standar. Dupilumab adalah antibodi monoklonal yang dikelola sendiri (anti-IL-4R) yang menghambat pensinyalan interleukin-4 dan interleukin-13 yang terlalu aktif.

B. Desensitisasi

Imunoterapi untuk alergen tertentu dapat dipertimbangkan pada pasien asma tertentu yang mengalami eksaserbasi ketika terpapar alergen yang sensitif dan ketika tidak responsif terhadap tindakan pengendalian lingkungan atau terapi lain. Studi menunjukkan pengurangan gejala asma pada pasien yang diobati dengan imunoterapi alergen tunggal. Karena risiko bronkokonstriksi yang diinduksi imunoterapi, obat ini harus diberikan hanya dalam keadaan di mana komplikasi tersebut dapat segera diobati.

C. Vaksinasi

Pasien dewasa berusia 19-64 tahun dengan asma harus menerima vaksin polisakarida pneumokokus 23-valent (Pneumovax 23) dan vaksinasi influenza tahunan. Vaksin tidak aktif (Pneumovax) dikaitkan dengan sedikit efek samping. Namun, penggunaan vaksin influenza hidup yang dilemahkan intranasal dapat dikaitkan dengan eksaserbasi asma pada anak kecil.

Pengobatan Eksaserbasi Asma

Algoritma pengobatan asma GINA dimulai dengan penilaian keparahan asma dasar pasien. Penyesuaian terhadap algoritme tersebut mengikuti pendekatan bertahap berdasarkan penilaian yang cermat terhadap kontrol asma. Mendidik pasien untuk mengenali gejala eksaserbasi dan menggunakan rencana tindakan mereka adalah aspek penting dari manajemen asma. Gejala eksaserbasi termasuk sesak napas progresif, peningkatan sesak dada, penurunan aliran puncak, dan kurangnya perbaikan setelah terapi SABA (Tabel 9-5). Sebagian besar kasus asma yang tidak terkontrol adalah ringan dan dapat dikelola dengan sukses oleh pasien di rumah dengan rencana manajemen diri. Eksaserbasi yang lebih berat memerlukan evaluasi dan manajemen di klinik perawatan primer (Gambar 9-2) atau unit gawat darurat (Gambar 9-3).

Tabel 9-5. Evaluasi dan klasifikasi keparahan eksaserbasi asma.

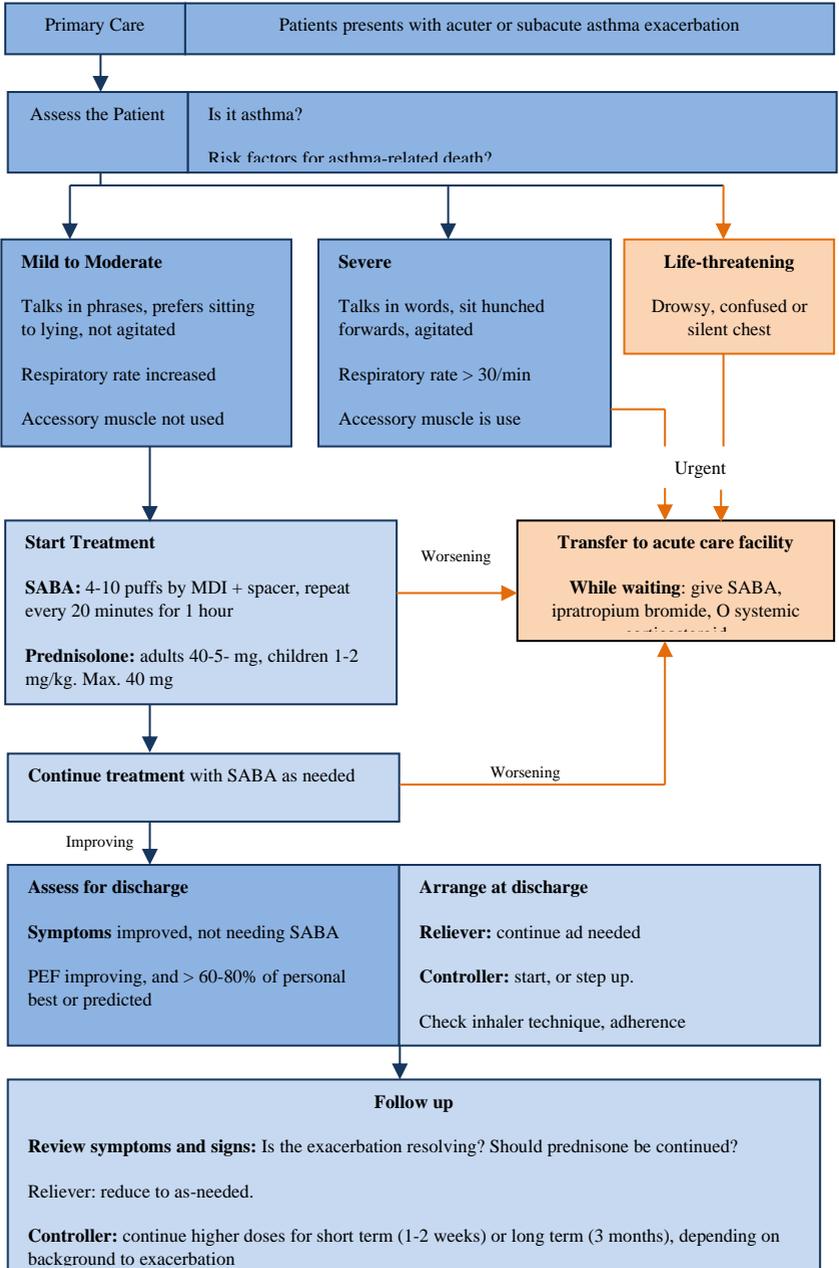
	Ringan	Sedang	Berat	Henti napas imminen
Gejala				
Sesak nafas	Selama berjalan	Saat istirahat, aktivitas terbatas	Saat istirahat, mengganggu percakapan	Selama istirahat, diam
Berbicara	Kalimat	Frasa	Kata-kata	Diam
Kesadaran	Mungkin agitasi	Biasanya agitasi	Biasanya agitasi	Mengantuk atau bingung
Tanda				
Frekuensi nafas	Meningkat	Meningkat	Sering >30 menit	>30/menit
Posisi tubuh	Dapat berbaring	Lebih suka duduk	Duduk tegak	Tidak dapat berbaring
Penggunaan otot nafas tambahan; retraksi suprasternal	Biasanya tidak	Umum	Biasanya ada	Pergerakan torakoabdominal paradoksikal
Mengi	Sedang, sering hanya pada akhir ekspirasi	Kuat, selama ekshalasi	Biasanya kuat, selama inhalasi dan ekshalasi	Tidak ada
Nadi/menit	<100	100-120	>120	Bradikardi
Pulsus paradoksus	Tidak < 100 mmHg	Mungkin 10-25 mmHg	Sering >25 mmHg	Tidak mencurigai fatigue otot respiratori
Penilaian fungsional				
Prediksi PEF atau FEV ₁ % atau % personal best	≥ 70%	40-69 %	< 40%	< 25%

PaO ₂ (pada udara, mmHg)	Normal ¹	≥ 60 ¹	< 60; sianosis	< 60; sianosis
PCO ₂ (mmHg)	< 42 ¹	< 42 ¹	≥ 42 ¹	≥ 42 ¹
SaO ₂ (mmHg)	>95% ¹	90-95% ¹	<90% ¹	<90% ¹

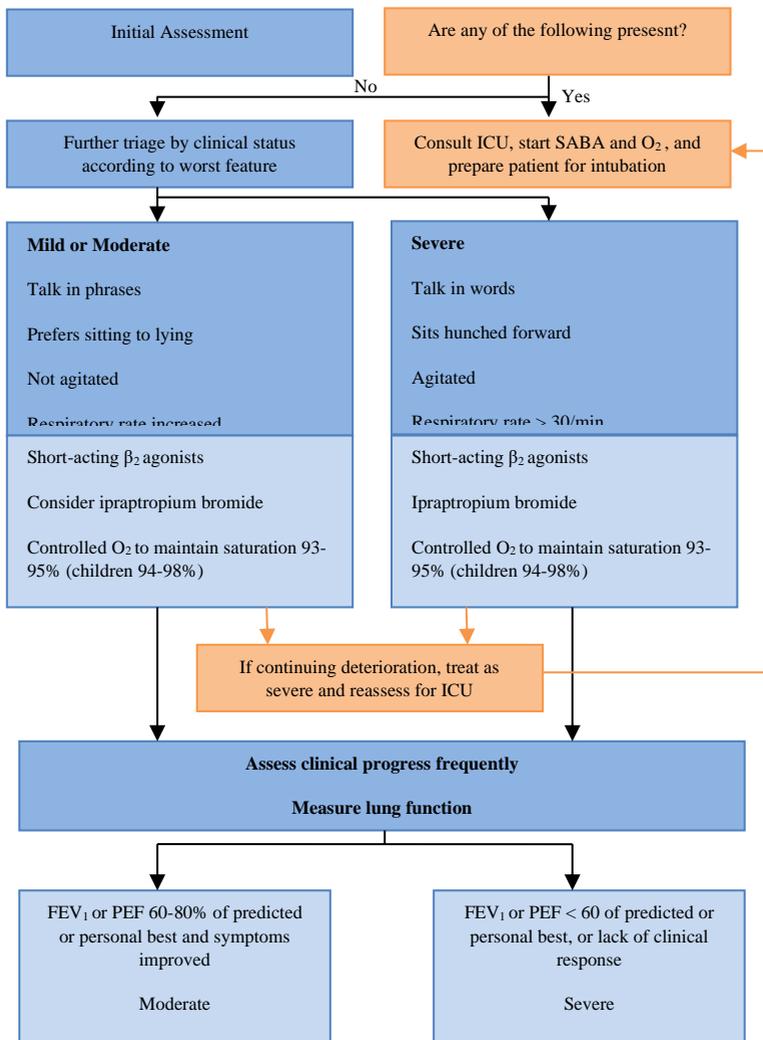
¹Tes biasanya tidak diperlukan.

FEV₁, forced expiratory in 1 second; PEF, peak expiratory flow; SaO₂, oxygen saturation.

Diadaptasi dari National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guideline for the Diagnosis and Management of Asthma. National Institutes of Health Pub. No. 08-4051. Bethesda, MD.2007.



Gambar 9–2. Manajemen eksaserbasi asma dalam perawatan primer. O₂, oxygen; PEF, peak expiratory flow; SABA, short-acting beta-2-agonist (dosis untuk salbutamol). (Diadaptasi dengan izin dari Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019, ©2019 Global Initiative for Asthma. Tersedia dari: www.ginasthma.org.)



Gambar 9–3. Manajemen eksaserbasi asma di fasilitas perawatan akut (misalnya, gawat darurat) FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; ICS, inhaled corticosteroids; ICU, intensive care unit; O₂, oxygen; PEF, peak expiratory flow; SABA, short-acting beta-2-agonist. (Diadaptasi dengan izin Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019, ©2019 Global Initiative for Asthma. Tersedia dari: www.ginasthma.org.)

A. Eksaserbasi Ringan hingga Sedang

Eksaserbasi asma ringan ditandai dengan hanya perubahan kecil pada fungsi saluran napas (PEF lebih besar dari 60% dari yang terbaik) dengan gejala dan tanda-tanda disfungsi saluran napas yang minimal. Banyak pasien seperti itu merespon dengan cepat dan penuh terhadap SABA inhalasi saja. Namun, SABA inhalasi mungkin perlu dilanjutkan dengan dosis yang ditingkatkan, misalnya setiap 3-4 jam selama 24-48 jam. Pasien mungkin juga memerlukan peningkatan jangka pendek kortikosteroid inhalasi hingga empat kali dosis biasa. Pada pasien yang tidak membaik setelah 48 jam, pemberian kortikosteroid oral selama 5 sampai 7 hari

(misalnya prednison 0,5-1,0 mg/kg/hari) mungkin diperlukan.

Tujuan utama untuk mengobati eksaserbasi asma sedang adalah mengoreksi hipoksemia, memperbaiki obstruksi aliran udara, dan mengurangi kemungkinan kekambuhan obstruksi. Intervensi dini dapat mengurangi keparahan dan memperpendek durasi eksaserbasi. Obstruksi aliran udara diobati dengan pemberian SABA inhalasi secara terus menerus dan pemberian kortikosteroid sistemik awal. Kortikosteroid sistemik harus diberikan pada pasien yang memiliki peak flow kurang dari 70% dari baseline atau yang tidak berespons terhadap beberapa pengobatan SABA. Pengukuran serial fungsi paru untuk mengukur keparahan obstruksi aliran udara dan responnya terhadap pengobatan berguna. Peningkatan FEV1 setelah 30-60 menit pengobatan berkorelasi secara signifikan dengan keparahan eksaserbasi asma. Pengukuran serial aliran udara di unit gawat darurat dapat mengurangi tingkat rawat inap di rumah sakit untuk eksaserbasi asma. Perencanaan perawatan pasca eksaserbasi adalah penting. Semua pasien, terlepas dari tingkat keparahannya, harus

diberikan (1) obat yang diperlukan dan diajarkan cara menggunakannya, (2) instruksi dalam penilaian diri, (3) janji tindak lanjut, dan (4) rencana tindakan untuk mengelola kambuh.

B. Eksaserbasi Berat

Eksaserbasi asma yang berat dapat mengancam jiwa, jadi pengobatan harus segera dimulai. Semua pasien dengan eksaserbasi berat harus segera menerima oksigen, SABA inhalasi dosis tinggi, dan kortikosteroid sistemik. Sebuah sejarah singkat yang berkaitan dengan eksaserbasi dapat diselesaikan saat pengobatan tersebut sedang dimulai. Penilaian yang lebih rinci, termasuk penilaian laboratorium, biasanya ditambahkan sedikit sejak dini dan karenanya harus ditunda sampai setelah terapi dimulai. Inisiasi awal terapi oksigen sangat penting karena asfiksia adalah penyebab umum kematian asma. Oksigen tambahan harus diberikan untuk mempertahankan SaO₂ lebih besar dari 90% atau PaO₂ lebih besar dari 60 mm Hg. Hipoventilasi yang diinduksi oksigen sangat jarang terjadi pada pasien asma, dan perhatian terhadap hiperkapnia tidak boleh menunda koreksi hipoksemia.

Pemberian SABA inhalasi dosis tinggi yang sering diindikasikan dan biasanya ditoleransi dengan baik pada obstruksi jalan napas yang berat. Setidaknya tiga perawatan MDI atau nebulizer harus diberikan pada jam pertama terapi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terapi berkelanjutan lebih efektif daripada pemberian obat ini secara intermiten, tetapi tidak ada konsensus yang jelas selama dosis yang sama diberikan. Setelah satu jam pertama, frekuensi pemberian bervariasi sesuai dengan perbaikan aliran udara dan gejala serta terjadinya efek samping. Ipratropium bromide mengurangi tingkat rawat inap di rumah sakit bila ditambahkan ke SABA inhalasi pada pasien dengan eksaserbasi asma sedang hingga berat.

Kortikosteroid sistemik diberikan seperti yang dijelaskan di atas. Magnesium sulfat intravena (2 g intravena selama 20 menit) tidak dianjurkan untuk penggunaan rutin pada eksaserbasi asma. Namun, infus 2 g selama 20 menit dapat mengurangi tingkat rawat inap pada asma berat akut (FEV1 kurang dari 25% dari yang diprediksi pada presentasi atau kegagalan untuk menanggapi pengobatan awal).

Agen mukolitik (misalnya, asetilsistein, kalium iodida) dapat memperberat batuk atau obstruksi aliran udara. Obat ansiolitik dan hipnotik umumnya dikontraindikasikan pada eksaserbasi asma berat karena potensi efek depresan pernapasannya.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa infeksi virus (rhinovirus) dan bakteri (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*) merupakan predisposisi eksaserbasi akut asma dan mungkin mendasari asma kronis dan berat. Penggunaan antibiotik empiris, bagaimanapun, tidak dianjurkan pada eksaserbasi asma rutin karena tidak ada bukti yang konsisten untuk mendukung peningkatan hasil klinis. Antibiotik harus dipertimbangkan ketika ada kemungkinan tinggi infeksi saluran pernapasan bakteri akut, seperti ketika pasien mengalami demam atau dahak purulen dan bukti pneumonia atau sinusitis bakteri.

Dalam keadaan gawat darurat, penilaian ulang pasien dengan eksaserbasi berat harus dilakukan setelah dosis awal SABA inhalasi dan sekali lagi setelah 3 dosis SABA inhalasi (60-90 menit setelah memulai pengobatan). Respon terhadap pengobatan awal adalah

prediktor yang lebih baik dari kebutuhan rawat inap daripada keparahan eksaserbasi pada presentasi. Keputusan untuk rawat inap pasien harus didasarkan pada durasi dan keparahan gejala, keparahan obstruksi aliran udara, hasil ABG (jika tersedia), perjalanan dan tingkat keparahan eksaserbasi sebelumnya, penggunaan obat pada saat eksaserbasi, akses ke perawatan medis dan obat-obatan, kecukupan dukungan sosial dan kondisi rumah, dan adanya penyakit kejiwaan. Secara umum, pulang ke rumah adalah tepat jika PEF atau FEV1 telah kembali ke 60% atau lebih dari yang diprediksi atau terbaik pribadi dan jika gejalanya minimal atau tidak ada. Pasien dengan respon cepat terhadap pengobatan harus diobservasi selama 30 menit setelah dosis bronkodilator terbaru untuk memastikan stabilitas respon sebelum dipulangkan.

Dalam keadaan perawatan intensif, sebagian kecil pasien tidak akan menanggapi pengobatan dan akan berkembang menjadi gagal napas yang akan datang karena kombinasi obstruksi aliran udara yang memburuk dan kelelahan otot pernapasan (lihat Gambar 9-3 dan Tabel 9-5). Karena pasien tersebut dapat memburuk dengan cepat, mereka harus dipantau dalam keadaan

perawatan kritis. Intubasi pada pasien asma akut secara teknis sulit dan paling baik dilakukan secara semi-elektif sebelum krisis henti napas. Pada saat intubasi, volume intravaskular pasien harus dipantau secara ketat karena hipotensi biasanya mengikuti pemberian obat penenang dan inisiasi ventilasi tekanan positif; pasien ini sering mengalami dehidrasi karena asupan oral yang buruk baru-baru ini dan kerugian tak kasat mata yang tinggi.

Tujuan utama dari ventilasi mekanik adalah untuk memastikan oksigenasi yang memadai dan untuk menghindari barotrauma. Hipoventilasi terkontrol dengan hiperkapnia permisif sering diperlukan untuk membatasi tekanan jalan napas. Pemberian SABA inhalasi dosis tinggi yang sering harus dilanjutkan bersama dengan agen anti-inflamasi seperti yang dibahas di atas. Masih banyak pertanyaan mengenai pemberian SABA inhalasi yang optimal kepada pasien yang diintubasi dan berventilasi mekanis.

Kapan Harus Merujuk?

- Gambaran gejala atipikal atau diagnosis asma yang tidak pasti, terutama jika tes diagnostik tambahan

diperlukan (pemeriksaan bronkoprovokasi, tes alergi kulit, rinoskopi, pertimbangan pajanan di tempat kerja).

- Masalah komorbiditas yang rumit, seperti rinosinusitis, penggunaan tembakau, alergi lingkungan multipel, dugaan mikosis bronkopulmonalis alergi.
- Asma akibat kerja.
- Gejala tidak terkontrol meskipun telah diberikan kortikosteroid inhalasi dosis sedang dan LABA.
- Pasien tidak mencapai tujuan terapi asma setelah 3-6 bulan pengobatan.
- Penggunaan layanan kesehatan terkait asma yang sering.
- Lebih dari dua program terapi prednison oral dalam 12 bulan terakhir.
- Setiap eksaserbasi atau eksaserbasi asma yang mengancam jiwa yang memerlukan rawat inap di rumah sakit dalam 12 bulan terakhir.
- Adanya masalah sosial atau psikologis yang mengganggu tatalaksana asma.

- Bateman ED et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1877–87. [PMID: 29768147]
- Drazen JE et al. New biologics for asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2533–4. [PMID: 29782236]
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. <https://ginasthma.org/>
- Israel E et al. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med*. 2017 Sep 7;377(10):965–76. [PMID: 28877019]
- Rabe KF et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2475–85. [PMID: 29782224]
- Sobieraj DM et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2018 Apr 10;319(14):1485–96. [PMID: 29554195]
- Sobieraj DM et al. Medications for asthma. *JAMA*. 2018 Apr 10;319(14):1520. [PMID: 29634830]

PENYAKIT PULMONAL OBSTRUKSI KRONIK

ESSENSIAL

- Riwayat merokok atau paparan inhalasi kronis lainnya.
- Batuk kronis, dispnea, dan produksi sputum.

-
- Ronki, penurunan intensitas bunyi nafas, dan ekspirasi memanjang pada pemeriksaan fisik.
 - Keterbatasan aliran udara pada pengujian fungsi paru yang tidak sepenuhnya reversibel dan paling sering progresif.
-

Pertimbangan Umum

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) mendefinisikan PPOK sebagai keadaan penyakit yang umum, dapat dicegah, dan dapat diobati yang ditandai dengan gejala pernapasan yang persisten dan keterbatasan aliran udara karena kelainan saluran napas dan alveolar yang biasanya disebabkan oleh pajanan yang signifikan terhadap partikel atau gas berbahaya. Istilah "PPOK" telah berkembang dari istilah umum untuk bronkitis kronis dan emfisema menjadi istilah yang mengacu pada sindrom klinis gejala pernapasan kronis, kelainan struktural paru (saluran udara atau alveoli), dan gangguan fungsi paru yang timbul dari berbagai penyebab yang mengakibatkan pembatasan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel. Gejalanya meliputi batuk, dispnea, dan produksi sputum. PPOK merupakan

penyebab utama morbiditas kronis dan merupakan penyebab kematian ketiga di dunia.

Merokok sejauh ini merupakan penyebab PPOK paling penting di Amerika Utara dan Eropa Barat. Mayoritas perokok mengalami penurunan fungsi paru yang dipercepat yang bergantung pada dosis dan durasi. Satu studi utama perokok aktif melaporkan penurunan tahunan FEV1 66 mL per tahun pada pria dan 54 mL per tahun pada wanita dibandingkan dengan 30 mL per tahun pada pria dan 22 mL per tahun pada wanita yang berhenti merokok. Lima belas persen perokok mengembangkan gejala yang melumpuhkan secara progresif di usia 40-an dan 50-an. Sekitar dua pertiga pasien yang terlihat untuk PPOK memiliki paparan asap tembakau yang signifikan. Sepertiga sisanya mungkin memiliki kombinasi paparan asap tembakau lingkungan, debu dan bahan kimia di tempat kerja, dan polusi udara dalam ruangan dari bahan bakar biomassa yang digunakan untuk memasak dan memanaskan di gedung berventilasi buruk. Polusi udara luar ruangan, infeksi saluran napas, faktor lingkungan, dan alergi juga terlibat, bersama dengan faktor keturunan (terutama, defisiensi alfa-1-antiprotease [alfa-1-

antitripsin])). Atopi dan bronkokonstriksi sebagai respons terhadap rangsangan jalan napas nonspesifik mungkin merupakan faktor risiko penting. Ada bukti bahwa paparan paru-paru terhadap polusi dan alergen di awal kehidupan dapat menyebabkan pertumbuhan paru-paru yang buruk di masa kanak-kanak dan keterbatasan aliran udara ekspirasi, menghasilkan nilai spirometrik yang lebih rendah dari yang diperkirakan pada usia paruh baya.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien dengan PPOK secara khas hadir pada dekade kelima atau keenam kehidupan dengan keluhan batuk berlebihan, produksi sputum, dan sesak napas. Gejala sering muncul selama 10 tahun atau lebih, namun jika didiagnosis lebih awal, berhenti merokok dapat mengurangi penurunan fungsi paru-paru. Dispnea dicatat awalnya hanya pada aktivitas berat, tetapi sebagai kondisi berlangsung terjadi pada saat aktivitas ringan. Pada penyakit yang berat, dispnea terjadi saat istirahat. Seiring perkembangan penyakit, dua pola gejala cenderung muncul, yang secara historis disebut sebagai “pink

puffers” dan “blue bloaters” (Tabel 9-6). Sebagian besar pasien PPOK memiliki gambaran dari kedua gangguan tersebut, dan perjalanan klinis serta tingkat keparahannya mungkin melibatkan faktor lain, seperti kontrol pusat ventilasi dan gangguan pernapasan saat tidur.

Tabel 9–6. Pola penyakit pada PPOK lanjut.

	Tipe A: Pink Puffer (Emfisema Predominan)	Tipe B: Blue Bloater (Bronkitis Predominan)
Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik	Keluhan utama adalah dispnea, sering berat, biasanya muncul setelah usia 50. Batuk jarang, dengan kurang jelas, sputum mukoid. Pasien kurus, dengan penurunan berat badan. Pasien tampak tidak nyaman, dengan penggunaan otot pernapasan tambahan. Dada sangat tenang tanpa suara tambahan. Tidak ada edema perifer.	Keluhan utama adalah batuk kronik, produksi sputum mukopurulen, dengan eksaserbasi sering akibat infeksi dada. Sering muncul pada usia 30 dan 40 akhir. Dispnea biasanya ringan, meskipun pasien mungkin mengalami keterbatasan dalam aktivitas. Pasien biasanya kelebihan berat badan dan sianotik tetapi terlihat nyaman saat istirahat. Dada bising, dengan ronki selalu ada, wheezing ada.
Pemeriksaan Laboratorium	Hemoglobin biasanya normal (12-15 g/dL). PaO ₂ normal hingga sedikit menurun (65-75 mmHg) tetapi SaO ₂	Hemoglobin biasanya meningkat (15-18 g/dL). PaO ₂ menurun (45-60 mmHg) dan PaCO ₂ sedikit hingga

	normal saat istirahat. PaCO ₂ normal hingga sedikit menurun (35-40 mmHg). Radiografi dada menunjukkan hiperinflasi dengan diafragma datar. Tanda vaskular menghilang, terutama pada bagian apeks.	sangat meningkat (50-60 mmHg). Radografi dada menunjukkan tanda interstitial (“dirty lung”), terutama bagian basal. Diafragma tidak mendatar.
Tes Fungsi Pulmonal	Obstruksi jalan nafas. Kapasitas paru total meningkat, kadang-kadang sangat meningkat. DL _{CO} menurun. Pengembangan paru statis meningkat.	Obstruksi jalan nafas. Kapasitas paru total umumnya normal tetapi dapat sedikit meningkat. DL _{CO} normal. Pengembangan paru statis normal.
Evaluasi Khusus		
Test Ventilasi-Perfusi	Peningkatan ventilasi ke area V/Q tinggi, seperti dead space ventilation tinggi	Peningkatan perfusi hingga area V/Q rendah.
Hemodinamik	Cardiac output normal hingga sedikit rendah. Tekanan arteri pulmonal sedikit tinggi dan meningkat saat latihan.	Cardiac output normal. Tekanan arteri pulmonal meningkat, kadang-kadang sangat meningkat, dan memburuk dengan latihan.
Ventilasi nokturnal	Derajat desaturasi oksigen ringan hingga sedang biasanya tidak dihubungkan dengan obstructive sleep apnea.	Desaturasi oksigen berat, sering dihubungkan dengan obstructive sleep apnea.
Ventilasi latihan	Peningkatan ventilasi menit untuk tingkat konsumsi oksigen; PaO ₂ cenderung sangat rendah; PaCO ₂ sedikit meningkat.	Penurunan ventilasi menit untuk tingkat konsumsi oksigen; PaO ₂ mungkin meningkat; PaCO ₂ mungkin meningkat secara signifikan.

DL_{CO}, single-breath diffusing capacity for carbon monoxide; V/Q, ventilation-perfusion.

Ciri khas PPOK adalah eksaserbasi akut gejala di luar variasi normal sehari-hari, seringkali termasuk peningkatan dispnea, peningkatan frekuensi atau keparahan batuk, dan peningkatan volume sputum atau perubahan karakter sputum. Eksaserbasi ini biasanya dipicu oleh infeksi (lebih sering virus daripada bakteri) atau faktor lingkungan. Pneumonia, hipertensi pulmonal, kor pulmonal, dan gagal napas kronis mencirikan stadium akhir PPOK.

B. Temuan Laboratorium

Spirometri memberikan informasi objektif tentang fungsi paru dan menilai respons terhadap terapi. Tes fungsi paru pada awal perjalanan PPOK dapat mengungkapkan hanya volume penutupan yang abnormal dan penurunan laju aliran pertengahan ekspirasi. Penurunan FEV₁ dan rasio FEV₁ terhadap kapasitas vital (rasio FEV₁% atau FEV₁/FVC) menunjukkan adanya obstruksi aliran udara. Pada penyakit yang berat, FVC sangat berkurang. Pengukuran volume paru-paru menunjukkan peningkatan

volume residu (RV) dan kapasitas paru total (TLC), dan peningkatan rasio RV/TLC, yang menunjukkan adanya jebakan udara, terutama umum pada pasien dengan emfisema. Pada keadaan obstruksi aliran udara, pengurangan kapasitas difusi napas tunggal (DLCO) memprediksi emfisema paru. Penurunan DLCO yang berat memprediksi desaturasi oksihemoglobin saat beraktivitas dan berhubungan dengan hipertensi pulmonal. Jarak jalan kaki 6 menit kurang dari 350 m dikaitkan dengan peningkatan mortalitas.

Pengukuran AGD secara khas menunjukkan tidak ada kelainan pada awal PPOK selain peningkatan A-a-DO₂. Memang, pengukuran AGD tidak diperlukan kecuali (1) hipoksemia atau hiperkapnia dicurigai, (2) FEV₁ kurang dari 40% dari yang diprediksi, atau (3) ada tanda-tanda klinis gagal jantung kanan. Hipoksemia terjadi pada penyakit lanjut, terutama bila bronkitis kronis mendominasi. Asidosis respiratorik terkompensasi terjadi pada pasien dengan gagal napas kronis, terutama pada bronkitis kronis, dengan perburukan asidemia selama eksaserbasi akut.

Kultur sputum positif berkorelasi buruk dengan eksaserbasi akut, dan teknik penelitian menunjukkan bukti infeksi virus sebelumnya pada kebanyakan pasien dengan eksaserbasi. EKG dapat menunjukkan sinus takikardia dan, pada penyakit lanjut, hipertensi pulmonal kronis dapat menghasilkan kelainan elektrokardiografi khas kor pulmonal. Aritmia supraventrikular (takikardia atrium multifokal, flutter atrium, dan fibrilasi atrium) dan iritabilitas ventrikel juga terjadi.

C. Pencitraan

Radiografi pasien dengan bronkitis kronis biasanya hanya menunjukkan tanda peribronkial dan perivaskular nonspesifik. Radiografi polos tidak sensitif untuk diagnosis emfisema; mereka menunjukkan hiperinflasi dengan pendataran diafragma atau defisiensi arteri perifer pada sekitar setengah kasus. CT dada mengidentifikasi dan dapat mengukur fenotipe emfisema yang terkait dengan hilangnya jaringan. CT dada juga mendeteksi penyempitan saluran napas dan karakteristik penebalan dinding dari fenotip bronkitik. Pada penyakit lanjut, hipertensi pulmonal dapat ditunjukkan dengan

pembesaran arteri pulmonalis sentral pada radiografi dada atau CT dada, dan ekokardiografi Doppler memberikan perkiraan tekanan arteri pulmonalis.

Diagnosis Banding

Temuan klinis, pencitraan, dan laboratorium harus memungkinkan klinisi untuk membedakan PPOK dari gangguan paru obstruktif lainnya, seperti asma, bronkiektasis, fibrosis kistik, mikosis bronkopulmoner, dan obstruksi aliran udara sentral. Asma ditandai dengan reversibilitas total atau hampir lengkap dari obstruksi aliran udara. Bronkiektasis dibedakan dari PPOK oleh pneumonia berulang dan hemoptisis, digital clubbing, dan kelainan pencitraan yang khas. Fibrosis kistik terjadi pada anak-anak, remaja, dan dewasa muda dan memiliki karakteristik pencitraan serta kelainan endokrin dan hati. Mikosis bronkopulmoner ditandai dengan eosinofilia; peningkatan kadar imunoglobulin E; dan perburukan episodik yang ditandai dengan demam, malaise, batuk produktif, dan infiltrat radiografi. Obstruksi mekanis pada saluran napas sentral dapat dibedakan dari PPOK oleh flow-volume loop.

Komplikasi

Bronkitis akut, pneumonia, tromboemboli paru, disritmia atrium (seperti fibrilasi atrium, flutter atrium, dan takikardia atrium multifokal), dan kegagalan ventrikel kiri yang terjadi bersamaan dapat memperburuk PPOK yang stabil. Hipertensi pulmonal, kor pulmonal, dan gagal napas kronis sering terjadi pada PPOK lanjut. Pneumotoraks spontan terjadi pada sebagian kecil pasien dengan emfisema. Hemoptisis dapat terjadi akibat bronkitis kronis atau mungkin menandakan karsinoma bronkogenik.

Pencegahan

PPOK sebagian besar dapat dicegah dengan menghindari paparan jangka panjang terhadap asap tembakau, produk pembakaran bahan bakar biomassa, dan racun inhalasi lainnya. Perokok dengan bukti awal keterbatasan aliran udara dapat secara signifikan mengubah perjalanan penyakit mereka dengan berhenti merokok. Vaksinasi influenza mengurangi frekuensi dan keparahan penyakit seperti influenza serta jumlah eksaserbasi PPOK.

Vaksinasi pneumokokus tampaknya mengurangi frekuensi pneumonia yang didapat dari komunitas dan jumlah eksaserbasi PPOK.

Tatalaksana

Tatalaksana PPOK berdasarkan tingkat keparahan gejala atau adanya eksaserbasi gejala stabil. Standar untuk pengelolaan pasien dengan PPOK stabil dan eksaserbasi PPOK dari American Thoracic Society dan GOLD, komite ahli gabungan dari Institut Jantung, Paru, dan Darah Nasional dan Organisasi Kesehatan Dunia, dimasukkan dalam rekomendasi di bawah ini. Ada tiga cara yang umum digunakan untuk mengidentifikasi pasien PPOK risiko tinggi yang mungkin memerlukan pengobatan lebih intensif: (1) FEV1 kurang dari 50% (GOLD III/IV), (2) lebih dari dua eksaserbasi dalam tahun sebelumnya, dan (3) satu atau lebih rawat inap untuk eksaserbasi PPOK pada tahun sebelumnya.

A. Pasien Rawat Jalan

1. Berhenti merokok—Intervensi yang paling penting pada perokok dengan PPOK adalah

mendorong berhenti merokok (lihat Bab 1). Cukup memberitahu pasien untuk berhenti berhasil 5% dari waktu. Pendekatan perilaku, mulai dari saran dokter hingga program kelompok intensif, dapat meningkatkan tingkat penghentian. Terapi farmakologis meliputi bupropion, penggantian nikotin (transdermal patch, permen karet, permen, inhaler, atau semprot hidung), dan varenicline (agonis parsial reseptor asetilkolin nikotinat). Farmakoterapi kombinasi (dua bentuk pengganti nikotin, atau pengganti nikotin dan bupropion), dengan atau tanpa pendekatan perilaku, telah direkomendasikan. Varenicline efektif tetapi penggunaannya dibatasi oleh kekhawatiran tentang efek samping neuropsikiatri. Rokok elektronik dipasarkan sebagai bantuan untuk berhenti merokok. Satu RCT 2019 menunjukkan rokok elektronik menggandakan pantangan dari merokok tembakau pada 1 tahun, tetapi 80% peserta yang diacak pada rokok elektronik masih menggunakan perangkat tersebut pada 1 tahun. Kebanyakan

pulmonologists tidak merekomendasikan rokok elektronik sebagai bantuan penghentian tembakau, berdasarkan masalah keamanan (mereka tidak diatur dan mengandung berbagai bahan kimia) dan data uji klinis terbatas.

2. Terapi oksigen—Oksigen tambahan untuk pasien dengan hipoksemia istirahat ($\text{PaO}_2 < 56$ mm Hg) adalah satu-satunya terapi dengan bukti perbaikan riwayat alami PPOK. Manfaat terapi oksigen di rumah yang terbukti pada pasien hipoksemia termasuk kelangsungan hidup yang lebih lama, pengurangan rawat inap, dan kualitas hidup yang lebih baik. Kelangsungan hidup pada pasien hipoksemia dengan PPOK yang diobati dengan terapi oksigen tambahan berbanding lurus dengan jumlah jam per hari oksigen diberikan: pada pasien PPOK hipoksemia yang diobati dengan oksigen terus menerus selama 24 jam setiap hari, kelangsungan hidup setelah 36 bulan adalah sekitar 65%—secara signifikan lebih baik dari tingkat kelangsungan hidup sekitar 45% pada

mereka yang diobati dengan hanya oksigen nokturnal. Oksigen dengan nasal prong harus diberikan minimal 15 jam sehari kecuali terapi khusus ditujukan hanya untuk olahraga atau tidur. Namun, beberapa penelitian terapi oksigen tambahan menunjukkan tidak ada manfaat kelangsungan hidup pada pasien PPOK dengan batas kadar oksigen istirahat normal yang rendah (PaO₂ antara 56 mm Hg dan 69 mm Hg). Dalam sebuah penelitian pada pasien dengan PPOK stabil dan desaturasi sedang yang diinduksi istirahat atau olahraga, pemberian oksigen tambahan jangka panjang tidak menghasilkan waktu yang lebih lama untuk rawat inap atau kematian pertama daripada tanpa oksigen tambahan jangka panjang, juga tidak memberikan oksigen tambahan jangka panjang. manfaat dalam hasil terukur lainnya. Persyaratan cakupan Medicare AS untuk penggunaan oksigen dan peralatan oksigen di rumah pasien tercantum dalam Tabel 9-7. Analisis ABG lebih disukai daripada oksimetri untuk memandu terapi oksigen awal. Pasien hipoksemia

dengan hipertensi pulmonal, kor pulmonal kronis, eritrositosis, gangguan fungsi kognitif, intoleransi olahraga, kegelisahan nokturnal, atau sakit kepala pagi hari sangat mungkin mendapat manfaat dari terapi oksigen di rumah.

Tabel 9–7. Terapi oksigen di rumah: persyaratan untuk cakupan Medicare.¹

Grup I (salah satu dari berikut ini):

1. PaO₂ 55 mm Hg atau SaO₂ 88% didapatkan saat terjaga, saat istirahat, menghirup udara ruangan.
2. Selama tidur (resep hanya untuk penggunaan oksigen nokturnal): PaO₂ 55 mm Hg atau SaO₂ 88% untuk pasien yang terjaga, istirahat, udara ruangan PaO₂ 56 mm Hg atau SaO₂ 89%, atau Penurunan PaO₂ > 10 mm Hg atau penurunan SaO₂ >5% terkait dengan gejala atau tanda yang secara wajar dikaitkan dengan hipoksemia (misalnya, gangguan proses kognitif, kegelisahan malam hari, insomnia).
3. Selama latihan (resep penggunaan oksigen hanya selama latihan): PaO₂ 55 mg Hg atau SaO₂ 88% didapatkan selama latihan untuk pasien yang terjaga, istirahat, udara ruangan PaO₂ adalah 56 mm Hg atau SaO₂ 89%, dan ada bukti bahwa penggunaan oksigen tambahan selama latihan meningkatkan hipoksemia yang ditunjukkan selama latihan sambil menghirup udara ruangan.

Grup II²:

PaO₂ = 56–59 mm Hg atau SaO₂ = 89% jika ada bukti salah satu dari berikut ini:

1. Edema dependen yang menunjukkan gagal jantung.
2. P pulmonal pada EKG (gelombang P > 3 mm pada sadapan standar II, III, atau aVF).
3. Hematokrit > 56%.

¹Center for Medicare & Medicaid Services, 2003.

²Pasien dalam kelompok harus melakukan tes oksigen kedua 3 bulan setelah pengaturan oksigen awal.

Oksigen rumah dapat disuplai oleh sistem oksigen liquid, tabung gas terkompresi, atau konsentrator oksigen. Sebagian besar pasien mendapat manfaat dari memiliki sistem stasioner dan portabel. Untuk sebagian besar pasien, laju aliran 1-3 L/menit mencapai PaO₂ lebih besar dari 55 mm Hg. Kanula hidung reservoir atau "pendants" dan sistem pengiriman oksigen permintaan (denyut nadi) tersedia untuk menghemat oksigen.

3. Bronkodilator inhalasi—Bronkodilator tidak mengubah penurunan fungsi paru yang tak terhindarkan yang merupakan ciri khas PPOK, tetapi memperbaiki gejala, toleransi latihan, FEV₁, dan status kesehatan secara keseluruhan. Agresivitas terapi bronkodilator harus disesuaikan dengan tingkat keparahan penyakit pasien. Pada pasien yang tidak mengalami perbaikan gejala, bronkodilator harus dihentikan.

Bronkodilator short-acting yang paling sering diresepkan adalah SAMAs, ipratropium bromide, dan

SABAs (misalnya, albuterol, metaproterenol), yang diberikan melalui MDI atau sebagai larutan inhalasi dengan nebulizer. Beberapa klinisi lebih memilih ipratropium sebagai agen lini pertama karena durasi kerjanya yang lebih lama dan tidak adanya efek samping simpatomimetik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ipratropium mencapai bronkodilatasi superior pada pasien PPOK. Dosis tipikal adalah 2-4 isapan (36-72 mcg) setiap 6 jam. Dokter lain lebih memilih SABA karena lebih murah dan memiliki onset kerja yang lebih cepat, biasanya mengarah pada kepuasan pasien yang lebih besar. Pada dosis maksimal, agonis beta-2 memiliki aksi bronkodilator yang setara dengan ipratropium tetapi dapat menyebabkan takikardia, tremor, atau hipokalemia. Tampaknya tidak ada keuntungan dari penggunaan SABA yang terjadwal dibandingkan dengan pemberian sesuai kebutuhan. Belum ada perbedaan yang konsisten dalam kemanjuran yang ditunjukkan antara SABA dan SAMA. Menggunakan SABA dan SAMA pada dosis submaksimal menyebabkan peningkatan bronkodilatasi dibandingkan dengan salah satu agen saja tetapi tidak memperbaiki dispnea.

LAMAs (misalnya, tiotropium, aclidinium, umeclidinium) dan LABA (misalnya, formoterol, salmeterol, indacaterol, arformoterol, vilanterol) tampaknya mencapai bronkodilatasi yang setara atau lebih unggul dari apa yang dialami dengan ipratropium, di samping peningkatan serupa dalam status kesehatan. Meskipun lebih mahal daripada agen short-acting, bronkodilator long-acting mungkin memiliki kemanjuran klinis yang unggul pada orang dengan penyakit lanjut. Satu RCT pemberian tiotropium jangka panjang yang ditambahkan ke terapi standar melaporkan lebih sedikit eksaserbasi atau rawat inap, dan peningkatan skor dispnea, pada kelompok tiotropium. Tiotropium tidak berpengaruh pada penurunan jangka panjang dalam fungsi paru-paru. RCT lain yang membandingkan efek tiotropium dengan efek salmeterol-flutikason selama 2 tahun melaporkan tidak ada perbedaan dalam risiko eksaserbasi PPOK. Insiden pneumonia lebih tinggi pada kelompok salmeterolfluticasone, namun skor dispnea lebih rendah dan terdapat mortalitas dibandingkan dengan tiotropium. Kombinasi tiotropium dan formoterol (LAMA/LABA) telah terbukti meningkatkan FEV1 dan

FVC lebih dari kombinasi salmeterol dan flutikason kortikosteroid/LABA inhalasi pada pasien dengan FEV1 dasar kurang dari 55% yang diprediksi. Obat pilihan awal untuk pasien dengan penyakit ringan dan tidak ada eksaserbasi adalah LAMA. Jika pasien mengalami dispnea yang lebih berat dan obstruksi aliran udara, LAMA/LABA dapat dimulai.

Manfaat simtomatik dari bronkodilator kerja lama sangat kuat. Peningkatan eksaserbasi dan mortalitas yang dilaporkan pada beberapa pasien asma yang diobati dengan salmeterol tidak diamati pada pasien PPOK, dan beberapa penelitian melaporkan kecenderungan kematian yang lebih rendah pada pasien yang diobati dengan salmeterol saja, dibandingkan dengan plasebo. Selain itu, percobaan tiotropium 4 tahun melaporkan lebih sedikit kejadian kardiovaskular pada kelompok intervensi. Meta-analisis selanjutnya yang mencakup percobaan tiotropium 4 tahun tidak menemukan peningkatan kejadian kardiovaskular pada pasien yang diobati. Kebanyakan praktisi percaya bahwa manfaat terapi antikolinergik yang terdokumentasi lebih besar daripada risiko potensial.

4. Kortikosteroid—Beberapa uji klinis besar telah melaporkan penurunan frekuensi eksaserbasi PPOK dan peningkatan status fungsional yang dilaporkan sendiri pada pasien PPOK yang diobati dengan kortikosteroid inhalasi. Percobaan yang sama ini menunjukkan tidak ada efek kortikosteroid inhalasi pada mortalitas atau penurunan karakteristik fungsi paru yang dialami oleh pasien PPOK. Dengan demikian, kortikosteroid inhalasi saja tidak boleh dianggap sebagai terapi lini pertama pada pasien PPOK stabil.

Tiga uji klinis besar terapi kombinasi dengan inhalasi kortikosteroid ditambahkan ke LABA menunjukkan penurunan frekuensi eksaserbasi dan perbaikan sederhana dalam fungsi paru-paru. Manfaat kortikosteroid inhalasi harus dipertimbangkan terhadap peningkatan risiko relatif 1,57 kali lipat pneumonia bakteri. Penghentian kortikosteroid inhalasi harus dipertimbangkan ketika pasien telah stabil selama 2 tahun.

Terlepas dari eksaserbasi akut, PPOK umumnya tidak responsif terhadap terapi kortikosteroid oral.

Mengingat risiko efek samping yang merugikan, kortikosteroid oral tidak direkomendasikan untuk pengobatan PPOK jangka panjang.

5. Teofilin—Teofilin oral adalah agen lini keempat untuk mengobati pasien PPOK yang tidak mencapai kontrol gejala yang memadai dengan terapi antikolinergik inhalasi, agonis beta-2, dan kortikosteroid. Teofilin meningkatkan tingkat dispnea, kinerja olahraga, dan fungsi paru pada banyak pasien dengan PPOK stabil. Manfaatnya dihasilkan dari bronkodilatasi; sifat antiinflamasi; dan efek ekstrapulmoner pada kekuatan diafragma, kontraktilitas miokard, dan fungsi ginjal. Toksisitas teofilin merupakan perhatian yang signifikan karena *therapeutic window* yang sempit, dan pemberian jangka panjang memerlukan pemantauan kadar serum yang cermat. Pedoman GOLD merekomendasikan teofilin hanya sebagai pilihan terakhir jika bronkodilator lain tidak tersedia atau tidak terjangkau.

6. Antibiotik—Antibiotik biasanya diresepkan untuk pasien rawat jalan dengan PPOK untuk indikasi berikut: (1) untuk mengobati eksaserbasi akut, (2) untuk mengobati bronkitis akut, dan (3) untuk mencegah eksaserbasi akut bronkitis kronis (antibiotik profilaksis). Pada pasien dengan PPOK, antibiotik tampaknya sedikit meningkatkan hasil pada ketiga situasi tersebut. Pasien dengan PPOK eksaserbasi yang berhubungan dengan peningkatan purulensi sputum disertai dispnea atau peningkatan jumlah sputum dianggap paling diuntungkan dari terapi antibiotik. Pilihan antibiotik tergantung pada pola resistensi bakteri lokal dan risiko individu infeksi *Pseudomonas aeruginosa* (riwayat isolasi *Pseudomonas*, FEV1 kurang dari 50% dari prediksi, rawat inap baru-baru ini [2 hari atau lebih dalam 3 bulan terakhir], lebih dari tiga konsumsi antibiotik dalam satu tahun terakhir, penggunaan kortikosteroid sistemik). Pilihan antibiotik oral termasuk doksisisiklin (100 mg setiap 12 jam),

trimetoprim-sulfametoksazol (160/800 mg setiap 12 jam), sefalosporin (mis., cefpodoxime 200 mg setiap 12 jam atau cefprozil 500 mg setiap 12 jam), makrolida (mis. , azitromisin 500 mg diikuti dengan 250 mg setiap hari selama 5 hari), fluoroquinolone (misalnya, ciprofloxacin 500 mg setiap 12 jam), dan amoksisilin-klavulanat (875/125 mg setiap 12 jam). Durasi terapi yang disarankan adalah 3-5 hari dan tergantung pada respons terhadap terapi. Ada beberapa percobaan terkontrol antibiotik pada eksaserbasi PPOK berat, tetapi pemberian segera adalah tepat, terutama pada orang dengan faktor risiko untuk hasil yang buruk (usia lebih tua dari 65 tahun, FEV1 kurang dari 50% dari yang diprediksi, tiga atau lebih eksaserbasi dalam satu tahun terakhir, terapi antibiotik dalam 3 bulan terakhir, kondisi komorbiditas, seperti penyakit jantung). Pada pasien PPOK yang sering mengalami eksaserbasi meskipun terapi medis optimal, azitromisin (setiap hari atau tiga kali seminggu) dan moksifloksasin (pengobatan selama 5 hari 1 minggu dalam 8

selama 48 minggu) cukup efektif dalam uji klinis dalam mengurangi frekuensi eksaserbasi; pemantauan untuk gangguan pendengaran dan perpanjangan QT sangat penting.

7. Rehabilitasi paru—Program latihan fisik aerobik bertingkat (misalnya, berjalan 20 menit tiga kali seminggu atau bersepeda) sangat membantu untuk mencegah memburuknya kondisi fisik dan meningkatkan kemampuan pasien untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Latihan otot-otot inspirasi dengan memberikan inspirasi melawan beban resistif yang semakin besar mengurangi dispnea dan meningkatkan toleransi latihan, status kesehatan, dan kekuatan otot pernapasan pada beberapa tetapi tidak semua pasien. Pursed-lip breathing untuk memperlambat laju pernapasan dan latihan pernapasan perut untuk menghilangkan kelelahan otot bantu pernapasan dapat mengurangi dispnea pada beberapa pasien. Banyak pasien menjalani latihan dan intervensi pendidikan ini dalam program rehabilitasi

terstruktur. Rehabilitasi paru telah ditunjukkan dalam beberapa penelitian untuk meningkatkan kapasitas latihan, mengurangi rawat inap, dan meningkatkan kualitas hidup. Rujukan ke program rehabilitasi komprehensif direkomendasikan pada pasien yang mengalami dispnea berat, penurunan kualitas hidup, atau sering dirawat di rumah sakit meskipun terapi medis telah optimal.

8. Penghambat fosfodiesterase 4—Roflumilast telah terbukti mengurangi frekuensi eksaserbasi pada pasien dengan PPOK sedang atau berat (FEV1 kurang dari 50% dari yang diprediksi) dan bronkitis kronis, dengan eksaserbasi yang sering dan menggunakan LABA/kortikosteroid inhalasi dengan atau tanpa LAMA .
9. Tindakan lain—Pada pasien dengan bronkitis kronis, peningkatan mobilisasi sekret dapat dicapai melalui hidrasi sistemik yang memadai, metode pelatihan batuk yang efektif, atau penggunaan alat bergetar genggam dan drainase

postural, terkadang dengan perkusi atau getaran dada. Drainase postural dan perkusi dada harus digunakan hanya pada pasien tertentu dengan jumlah sekret yang berlebihan yang tidak dapat dibersihkan dengan batuk dan metode lain; langkah-langkah ini tidak bermanfaat dalam emfisema murni. Terapi ekspektoran-mukolitik umumnya dianggap tidak membantu pada pasien dengan bronkitis kronis. Penekan batuk dan obat penenang harus dihindari. Morfin dapat mengurangi dispnea kronis pada pasien dengan PPOK yang sangat berat.

Human alpha-1-antitrypsin tersedia untuk terapi penggantian pada emfisema karena defisiensi kongenital (PiZZ atau null genotype) alpha-1-antiprotease (alpha-1-antitrypsin). Pasien berusia di atas 18 tahun dengan obstruksi aliran udara oleh spirometri dan kadar serum kurang dari 11 mmol/L (~50 mg/dL) merupakan kandidat potensial untuk terapi pengganti. Alpha-1-antitrypsin diberikan secara intravena dalam dosis 60 mg/kg berat badan sekali seminggu.

Dispnea berat, terlepas dari manajemen medis yang optimal, mungkin memerlukan uji klinis opioid (misalnya, morfin 5-10 mg per oral setiap 3-4 jam, oksikodon 5-10 mg per oral setiap 4-6 jam, morfin lepas lambat 10 mg per oral). sekali sehari). Obat penenang-hipnotik (misalnya, diazepam, 5 mg tiga kali sehari) sedikit memperbaiki dispnea yang sulit diatasi tetapi menyebabkan kantuk yang signifikan; mereka mungkin bermanfaat bagi pasien yang sangat cemas. Ventilasi tekanan positif transnasal di rumah untuk mengistirahatkan otot-otot pernapasan merupakan pendekatan untuk meningkatkan fungsi otot pernapasan dan mengurangi dispnea pada pasien PPOK berat.

Lihat Bab 37 untuk pembahasan perjalanan udara pada pasien dengan penyakit paru-paru.

B. Pasien Rawat Inap

Penatalaksanaan pasien rawat inap dengan PPOK eksaserbasi akut meliputi (1) oksigen tambahan (dititrasi untuk mempertahankan SaO₂ antara 90% dan 94% atau PaO₂ antara 60 mm Hg dan 70 mm Hg); (2) ipratropium bromida inhalasi (500 mcg dengan nebulizer, atau 36 mcg

oleh MDI dengan spacer, setiap 4 jam sesuai kebutuhan) ditambah agonis beta-2 (misalnya albuterol 2,5 mg yang diencerkan dengan saline hingga total 3 mL dengan nebulizer, atau MDI, 90 mcg per isapan, empat hingga delapan isapan melalui spacer, setiap 1-4 jam sesuai kebutuhan); (3) kortikosteroid (prednison 0,5 mg/kg/hari per oral selama 7-10 hari biasanya cukup, bahkan 5 hari mungkin cukup); (4) antibiotik spektrum luas; dan (5) dalam kasus tertentu, fisioterapi dada.

Untuk pasien tanpa faktor risiko *Pseudomonas*, pilihan manajemen termasuk fluoroquinolone (misalnya, levofloxacin 750 mg secara oral atau intravena per hari, atau moksifloksasin 400 mg secara oral atau intravena setiap 24 jam) atau sefalosporin generasi ketiga (misalnya, ceftriaxone 1 g intravena per hari, atau sefotaksim 1 g intravena setiap 8 jam).

Untuk pasien dengan faktor risiko *Pseudomonas*, pilihan terapi termasuk piperacillin-tazobactam (4,5 g intravena setiap 6 jam), ceftazidime (1 g intravena setiap 8 jam), cefepime (1 g intravena setiap 12 jam), atau levofloxacin (750 mg oral atau intravena per hari selama 3-7 hari).

Terapi oksigen tidak boleh ditunda karena takut memburuknya asidemia respiratorik; hipoksemia lebih merugikan daripada hiperkapnia. Kor pulmonal biasanya merespon tindakan yang mengurangi tekanan arteri pulmonalis, seperti oksigen tambahan dan koreksi asidemia; tirah baring, pembatasan garam, dan diuretik dapat menambah beberapa manfaat. Disritmia jantung, terutama takikardia atrium multifokal, biasanya merespons pengobatan agresif PPOK itu sendiri. Fibrilasi atrium dan flutter mungkin memerlukan kardioversi DC setelah memulai terapi di atas. Teofilin tidak boleh dimulai pada keadaan akut, tetapi pasien yang memakai teofilin sebelum rawat inap akut harus memiliki kadar serum teofilin yang diukur dan dipertahankan dalam kisaran terapeutik. Jika terjadi kegagalan pernapasan progresif, intubasi trakea dan ventilasi mekanis diperlukan. Dalam uji klinis pasien PPOK dengan gagal napas akut hiperkapnia, ventilasi tekanan positif noninvasif (NIPPV) yang diberikan melalui masker wajah mengurangi kebutuhan intubasi dan memperpendek lama rawat inap di unit perawatan intensif (ICU). Penelitian lain menunjukkan risiko infeksi nosokomial yang lebih

rendah dan penggunaan antibiotik yang lebih sedikit pada pasien PPOK yang diobati dengan NIPPV.

C. Tindakan pada PPOK

1. Transplantasi Paru-Persyaratan untuk transplantasi paru-paru adalah penyakit paru-paru yang berat, aktivitas sehari-hari yang terbatas, kelelahan terapi medis, status rawat jalan, potensi rehabilitasi paru, harapan hidup yang terbatas tanpa transplantasi, fungsi adekuat sistem organ lain, dan sistem pendukung sosial yang baik.. Tingkat kelangsungan hidup dua tahun setelah transplantasi paru-paru untuk PPOK adalah 75%. Komplikasi termasuk penolakan akut, infeksi oportunistik, dan bronkiolitis obliteratif. Perbaikan substansial dalam fungsi paru dan kinerja olahraga telah dicatat setelah transplantasi.
2. Operasi pengurangan volume paru-paru—Lung volume reduction surgery (LVRS), atau pneumoplasti reduksi, adalah pendekatan bedah untuk meredakan dispnea dan meningkatkan

toleransi latihan pada pasien dengan emfisema difus lanjut dan hiperinflasi paru. Reseksi bilateral dari 20-30% volume paru pada pasien tertentu menghasilkan perbaikan sederhana pada fungsi paru, kinerja olahraga, dan dispnea. Durasi perbaikan serta manfaat kematian tetap tidak pasti. Kebocoran udara yang berkepanjangan terjadi hingga 50% dari pasien pasca operasi. Tingkat kematian di pusat-pusat dengan pengalaman terbesar dengan LVRS berkisar dari 4% hingga 10%.

Percobaan Pengobatan Emfisema Nasional membandingkan LVRS dengan pengobatan medis dalam uji klinis acak multisenter dari 1.218 pasien dengan emfisema berat. Secara keseluruhan, pembedahan meningkatkan kapasitas latihan tetapi tidak mortalitas jika dibandingkan dengan terapi medis. Persistensi manfaat ini masih harus didefinisikan. Analisis subkelompok menunjukkan bahwa pasien dengan emfisema dominan lobus atas dan kapasitas latihan yang rendah mungkin telah meningkatkan kelangsungan hidup, sementara

kelompok lain mengalami kematian berlebih ketika diacak untuk operasi.

3. Bullektomi—Bullektomi adalah prosedur bedah yang lebih tua untuk paliatif dispnea pada pasien dengan emfisema bulosa berat. Bullektomi paling sering dilakukan ketika bula tunggal menempati setidaknya 30-50% dari hemitoraks.

Prognosis

Prospek untuk pasien dengan PPOK yang signifikan secara klinis adalah buruk. Derajat disfungsi paru pada saat pasien pertama kali terlihat merupakan prediktor penting untuk kelangsungan hidup: kelangsungan hidup rata-rata pasien dengan FEV1 = 1 L atau kurang adalah sekitar 4 tahun. Indeks multidimensi (indeks BODE), yang mencakup indeks massa tubuh, obstruksi jalan napas (FEV1), dispnea (modified Medical Research Council dyspnea score), dan kapasitas latihan, adalah alat yang memprediksi kematian dan rawat inap lebih baik daripada FEV1 saja. Program perawatan yang komprehensif, penghentian merokok, dan oksigen tambahan dapat

mengurangi tingkat penurunan fungsi paru, tetapi terapi dengan bronkodilator dan pendekatan lain mungkin memiliki sedikit, jika ada, berdampak pada perjalanan alami PPOK.

Dispnea pada akhir kehidupan bisa sangat tidak nyaman dan menyusahkan pasien dan keluarga. Sebagai pasien yang mendekati akhir hayat, perhatian yang cermat terhadap perawatan paliatif sangat penting untuk mengelola dispnea secara efektif (lihat Bab 5).

Kapan Harus Merujuk?

- Onset PPOK terjadi sebelum usia 40 tahun.
- Eksaserbasi yang sering (dua atau lebih dalam setahun) meskipun pengobatannya optimal.
- PPOK berat atau progresif cepat.
- Gejala yang tidak sebanding dengan beratnya obstruksi aliran udara.
- Kebutuhan terapi oksigen jangka panjang.
- Awitan penyakit penyerta (misalnya, bronkiektasis, gagal jantung, atau kanker paru-paru).

Kapan Harus Rawat Inap?

- Gejala berat atau perburukan akut yang gagal merespons penanganan rawat jalan.
- Hipoksemia akut atau memburuk, hiperkapnia, edema perifer, atau perubahan status mental.
- Perawatan di rumah yang tidak memadai, atau ketidakmampuan untuk tidur atau mempertahankan nutrisi/hidrasi karena gejala.
- Adanya kondisi komorbiditas berisiko tinggi.

Agustí A et al. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1248–56. [PMID: 31553836]

Celli BR et al. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1257–66. [PMID: 31553837]

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2019 report. <https://goldcopd.org/gold-reports/>

Hurley K et al. Serum α 1-antitrypsin concentration in the diagnosis of α 1-antitrypsin deficiency. *JAMA*. 2018 May 15;319(19):2034–5. [PMID: 29800192]

Lipson DA et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Aug 15;196(4):438–46. [PMID: 28375647]

- Mackay AJ et al. Randomized double-blind controlled trial of roflumilast at acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Sep 1;196(5):656–9. [PMID: 28146642]
- Pavord ID et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2017 Oct 26;377(17):1613–29. [PMID: 28893134]
- The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). <https://goldcopd.org/>
- The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med.* 2016 Oct 27;375(17):1617–27. [PMID: 27783918]
- Vogelmeier CF et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Mar 1;195(5):557–82. [PMID: 28128970]
- Wedzicha JA et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2017 Mar 15;49(3):1600791. [PMID: 28298398]
- Wedzicha JA et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2017 Sept 9 50(3):1602265. [PMID: 28889106]
- Zhou Y et al. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2017 Sep 7;377(10):923–35. [PMID: 28877027]

BRONKIEKTASIS

-
- Batuk produktif kronis dengan dispnea dan mengi.
 - Temuan radiografi saluran udara melebar, menebal dan tersebar, kekeruhan tidak teratur.
-

Pertimbangan Umum

Bronkiektasis adalah kelainan kongenital atau didapat dari bronkus besar yang ditandai dengan pelebaran abnormal permanen dan kerusakan dinding bronkus. Ini mungkin disebabkan oleh peradangan berulang atau infeksi saluran udara dan mungkin terlokalisir atau difus. Fibrosis kistik menyebabkan sekitar setengah dari semua kasus bronkiektasis. Penyebab lain termasuk infeksi paru-paru (tuberkulosis, infeksi jamur, abses paru-paru, pneumonia), mekanisme pertahanan paru-paru yang abnormal (imunodefisiensi humoral, defisiensi alfa-1-antitripsin dengan merokok, gangguan pembersihan mukosiliar, penyakit rematik), dan obstruksi jalan napas lokal (benda asing), tumor, impaksi mukoid). Keadaan defisiensi imun yang dapat menyebabkan bronkiektasis termasuk panhypogammaglobulinemia kongenital atau didapat; imunodefisiensi variabel umum; defisiensi subkelas IgA, IgM, dan IgG selektif; dan defisiensi imun

didapat dari terapi sitotoksik, AIDS, limfoma, myeloma sel plasma, dan leukemia. Kebanyakan pasien dengan bronkiektasis memiliki panhypergammaglobulinemia, bagaimanapun, mungkin mencerminkan respon sistem kekebalan terhadap infeksi saluran napas kronis.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gejala bronkiektasis termasuk batuk kronis dengan produksi sputum purulen dalam jumlah banyak, hemoptisis, dan nyeri dada pleuritik. Dispnea dan mengi terjadi pada 75% pasien. Penurunan berat badan, anemia, dan manifestasi sistemik lainnya sering terjadi. Temuan fisik tidak spesifik, tetapi ronki persisten pada dasar paru sering terjadi. Clubbing jarang terjadi pada kasus ringan tetapi sering terjadi pada penyakit berat (Gambar 6-42). Berlebihan, berbau busuk, dahak purulen adalah karakteristik. Disfungsi paru obstruktif dengan hipoksemia terlihat pada penyakit sedang atau berat.

B. Pencitraan

Abnormalitas radiografik termasuk bronkus yang melebar dan menebal yang mungkin tampak sebagai “tram tracks” atau sebagai tanda seperti cincin. Kekeuhan tidak teratur yang tersebar, atelektasis, dan konsolidasi fokal mungkin ada. CT resolusi tinggi adalah studi diagnostik pilihan.

C. Mikrobiologi

H influenzae adalah organisme yang paling umum ditemukan pada pasien fibrosis non-kistik dengan bronkiektasis. *P aeruginosa*, *S pneumoniae*, dan *Staphylococcus aureus* umumnya diidentifikasi. Mikobakteri nontuberkulosis terlihat lebih jarang. Pasien dengan infeksi *Pseudomonas* mengalami perjalanan yang dipercepat, dengan eksaserbasi yang lebih sering dan penurunan fungsi paru yang lebih cepat.

Tatalaksana

Tatalaksan eksaserbasi akut terdiri dari antibiotik, fisioterapi dada harian dengan drainase postural dan perkusi dada, dan bronkodilator inhalasi. Perangkat katup flutter genggam mungkin sama efektifnya dengan fisioterapi dada dalam membersihkan sekret. Terapi

antibiotik harus dipandu oleh apusan dahak dan kultur sebelumnya. Jika bakteri patogen tertentu tidak dapat diisolasi, maka terapi antibiotik oral empiris selama 10-14 hari adalah tepat. Regimen umum termasuk amoksisilin atau amoksisilin-klavulanat (500 mg setiap 8 jam), ampisilin (250-500 mg empat kali sehari), doksisisilin (100 mg dua kali sehari), trimetoprim-sulfametoksazol (160/800 mg setiap 12 jam), atau ciprofloxacin (500-750 mg dua kali sehari). Penting untuk menyaring pasien untuk infeksi mikobakteri nontuberkulosis karena organisme ini mungkin mendasari kurangnya respon pengobatan. Pengobatan preventif atau supresif kadang-kadang diberikan pada pasien rawat jalan yang stabil dengan bronkiektasis yang memiliki dahak purulen yang banyak. Terapi makrolida dalam jangka waktu panjang (azitromisin 500 mg tiga kali seminggu selama 6 bulan atau 250 mg setiap hari selama 12 bulan) telah ditemukan untuk menurunkan frekuensi eksaserbasi dibandingkan dengan plasebo. Siklus bergantian antibiotik yang tercantum di atas diberikan secara oral selama 2-4 minggu juga digunakan pada pasien yang tidak terkolonisasi dengan *Pseudomonas*, meskipun praktik ini tidak

didukung oleh data uji klinis. Pada pasien dengan fibrosis kistik yang mendasari, aminoglikosida aerosol yang dihirup mengurangi kolonisasi oleh spesies *Pseudomonas*, meningkatkan FEV1, dan mengurangi rawat inap; pada pasien dengan bronkiektasis fibrosis non-kistik, peran aminoglikosida aerosol inhalasi tidak jelas. Komplikasi bronkiektasis termasuk hemoptisis, cor pulmonale, amiloidosis, dan abses viseral sekunder di tempat yang jauh (misalnya, otak). Bronkoskopi kadang-kadang diperlukan untuk mengevaluasi hemoptisis, membuang sekret yang tertahan, dan menyingkirkan lesi obstruksi jalan napas. Hemoptisis masif mungkin memerlukan embolisasi arteri bronkial atau reseksi bedah. Reseksi bedah sebaliknya disediakan untuk beberapa pasien dengan bronkiektasis lokal dan fungsi paru yang memadai di mana manajemen konservatif gagal.

Gruffydd-Jones K et al. Primary care implications of the British Thoracic Society Guidelines for bronchiectasis in adults 2019. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2019 Jun 27;29(1):24. [PMID: 31249313]

King CS et al. Critical care of the adult patient with cystic fibrosis. *Chest*. 2019 Jan;155(1):202–14. [PMID: 30077689]

- Lesan A et al. Short review on the diagnosis and treatment of bronchiectasis. *Med Pharm Rep.* 2019 Apr;92(2):111–6. [PMID: 31086836]
- McShane PJ et al. Bronchiectasis. *Chest.* 2019 Apr;155(4):825–33. [PMID: 30403962]
- Singh A et al. Bronchiectasis revisited: imaging-based pattern approach to diagnosis. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2019 Jan;48(1):53–60. [PMID: 29530453]

MIKOSIS BRONKOPULOMONAR ALERGI

Mikosis bronkopulmonalis alergi adalah gangguan hipersensitivitas paru yang disebabkan oleh alergi terhadap antigen jamur yang mengkolonisasi pohon trakeobronkial. Biasanya terjadi pada individu yang mengalami asma atopik yang berusia 20-40 tahun atau mereka yang menderita cystic fibrosis, sebagai respons terhadap antigen spesies *Aspergillus*. Untuk alasan ini, gangguan ini sering disebut sebagai alergi bronkopulmoner aspergillosis (ABPA). Kriteria utama untuk diagnosis ABPA meliputi (1) riwayat klinis asma atau cystic fibrosis; (2) peningkatan kadar IgE total serum (biasanya lebih besar dari 1000 unit internasional/mL; nilai kurang dari 1000 unit internasional/mL dapat diterima jika semua kriteria lainnya terpenuhi); (3)

hipersensitivitas kulit langsung terhadap antigen *Aspergillus* atau peningkatan kadar IgE serum spesifik untuk *Aspergillus fumigatus*; dan (4) setidaknya dua dari berikut ini: (a) antibodi serum yang mengendap terhadap antigen *Aspergillus* atau peningkatan serum *Aspergillus* IgG dengan immunoassay, (b) kekeruhan paru radiografis yang konsisten dengan ABPA, atau (c) jumlah eosinofil darah tepi lebih besar dari 500 sel /mL. Prednison dosis tinggi (0,5-1 mg/kg per oral per hari) selama minimal 2 minggu adalah pengobatan awal pilihan. Bergantung pada situasi klinis, dosis prednison kemudian dapat dikurangi atau diubah menjadi setiap hari dan diturunkan perlahan selama 3-6 bulan. Kekambuhan sering terjadi, dan pengobatan yang berkepanjangan atau berulang dengan kortikosteroid tidak jarang. Pasien dengan penyakit tergantung kortikosteroid dapat mengambil manfaat dari itrakonazol (200 mg per oral tiga kali sehari selama 3 hari, diikuti dengan dua kali sehari [dengan makanan jika formulasi kapsul digunakan] selama setidaknya 16 minggu) tanpa tambahan toksisitas. Bronkodilator (lihat Tabel 9-3) juga membantu. Komplikasi termasuk hemoptisis, bronkiektasis berat, dan fibrosis paru.

- Koutsokera A et al. Omalizumab for asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020 Jan;19(1):119–24. [PMID: 31405730]
- Muthu V et al. Diagnostic cutoffs and clinical utility of recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Feb;8(2):579–87. [PMID: 31520840]
- Periselneris J et al. Posaconazole for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Jun 1;74(6):1701–3. [PMID: 30805605]

KISTIK FIBROSIS

ESSENSIAL

- Masalah paru: batuk produktif kronis atau berulang, dispnea, dan wheezing; infeksi saluran napas berulang atau kolonisasi kronis saluran napas dengan *H influenzae*, *P aeruginosa*, *S aureus*, atau *Burkholderia cenocepacia*; bronkiektasis dan jaringan parut pada radiografi dada; obstruksi aliran udara pada spirometri.
- Masalah gastrointestinal: insufisiensi pankreas, pankreatitis berulang, sindrom obstruksi usus distal, atau penyakit hati kronis.
- Masalah genitourinari: infertilitas pria dan kelainan urogenital.

-
- Konsentrasi klorida keringat lebih besar dari 60 mEq/L pada dua pemeriksaan.
 - Terdapat dua (satu dari setiap orang tua) mutasi gen diketahui menyebabkan kistik fibrosis.
 - Perbedaan potensial hidung abnormal.
-

Pertimbangan Umum

Kistik fibrosis adalah penyebab paling umum dari penyakit paru-paru kronis yang berat pada orang dewasa muda dan kelainan herediter fatal yang paling umum pada orang kulit putih di Amerika Serikat. Ini adalah gangguan autosomal-resesif yang mempengaruhi sekitar 1 dari 3000 orang kulit putih; 1 dari 25 adalah pembawa. Fibrosis kistik disebabkan oleh kelainan pada saluran membran klorida (protein pengatur konduktansi transmembran kistik fibrosis [CFTR]) yang menghasilkan perubahan transportasi klorida dan fluks air melintasi permukaan apikal sel epitel. Hampir semua kelenjar eksokrin menghasilkan lendir abnormal yang menghalangi kelenjar dan saluran dan menyebabkan kerusakan jaringan. Pada saluran pernapasan, hidrasi yang tidak memadai dari epitel trakeobronkial merusak fungsi mukosiliar. Konsentrasi DNA ekstraseluler yang tinggi dalam sekret

saluran napas (karena peradangan saluran napas kronis dan autolisis neutrofil) meningkatkan viskositas sputum. Lebih dari sepertiga dari hampir 30.000 pasien fibrosis kistik di Amerika Serikat adalah orang dewasa. Pasien dewasa dengan fibrosis kistik memiliki peningkatan risiko osteopenia, artropati, dan keganasan saluran pencernaan.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Fibrosis kistik harus dicurigai pada orang dewasa dengan riwayat penyakit paru kronis (terutama bronkiektasis), pankreatitis, atau infertilitas. Batuk, produksi sputum, penurunan toleransi latihan, dan hemoptisis berulang adalah keluhan yang khas. Pasien juga sering mengeluhkan gejala rinosinusitis kronis, steatorrhea, diare, dan nyeri perut. Pasien dengan kistik fibrosis sering kekurangan gizi dengan indeks massa tubuh rendah. Digital clubbing (Gambar 6-42), peningkatan diameter dada anteroposterior, hiperresonansi pada perkusi, dan ronki apikal dicatat pada pemeriksaan fisik. Nyeri sinus, sekret hidung purulen, dan polip hidung juga dapat terlihat. Hampir semua pria dengan kistik fibrosis tidak

memiliki vas deferens kongenital bilateral dengan azoospermia. Sirosis bilier dan batu empedu dapat terjadi.

B. Temuan Laboratorium

Pemeriksaan AGD sering mengungkapkan hipoksemia dan, pada penyakit lanjut, asidosis respiratorik kronis dan terkompensasi. Penilaian fungsi paru menunjukkan pola obstruktif dan restriktif campuran. Ada penurunan FVC, laju aliran udara, dan TLC. Perangkap udara (rasio RV terhadap TLC yang tinggi) dan penurunan kapasitas difusi paru sering terjadi.

C. Pencitraan

Hiperinflasi terlihat pada awal proses penyakit. Manset peribronkial, sumbatan mukus, bronkiektasis (bayangan cincin dan kista), peningkatan tanda interstisial, kekeruhan perifer bulat kecil, dan atelektasis fokal adalah temuan umum. Pneumotoraks juga dapat terlihat. Pemindaian CT irisan tipis sering mengkonfirmasi adanya bronkiektasis.

D. Diagnosis

Uji keringat iontoforesis pilocarpine kuantitatif menunjukkan peningkatan kadar natrium dan klorida (lebih besar dari 60 mEq/L) pada keringat pasien dengan kistik fibrosis. Dua tes pada hari yang berbeda dilakukan di laboratorium yang berpengalaman diperlukan untuk diagnosis yang akurat. Tes klorida keringat yang normal tidak menyingkirkan diagnosis, dalam hal ini genotipe atau studi diagnostik alternatif lainnya (seperti pengukuran perbedaan potensial membran hidung, analisis semen, atau penilaian fungsi pankreas) harus dilakukan, terutama jika ada gejala klinis yang tinggi. Kecurigaan kistik fibrosis. Semua pasien dengan kistik fibrosis harus menjalani genotipe CFTR.

Tatalaksana

Pengenalan dini dan terapi multidisiplin komprehensif meningkatkan kontrol gejala dan kemungkinan bertahan hidup. Rujukan ke pusat kistik fibrosis regional sangat dianjurkan. Program pengobatan berfokus pada area berikut: pembersihan dan pengurangan sekret saluran napas bawah; memperbaiki bronkokonstriksi; pengobatan infeksi saluran pernapasan dan beban bakteri saluran

napas; penggantian enzim pankreas; dukungan nutrisi dan psikososial (termasuk konseling genetik dan pekerjaan); dan obat modulator CFTR oral, tunggal atau kombinasi, untuk pasien dengan mutasi genetik spesifik. Komite Terapi Paru dari Cystic Fibrosis Foundation telah mengeluarkan rekomendasi berbasis bukti mengenai penggunaan obat jangka panjang untuk pemeliharaan fungsi paru-paru dan pengurangan eksaserbasi pada pasien dengan kistik fibrosis.

Pembersihan sekret saluran napas bawah dapat ditingkatkan dengan drainase postural, perkusi dada atau teknik getaran, tekanan ekspirasi positif (PEP) atau alat pernapasan katup flutter, batuk terarah, dan teknik pernapasan lainnya; pendekatan ini memerlukan instruksi pasien yang terperinci oleh personel yang berpengalaman. deoksiribonuklease human rekombinan yang dihirup (rhDNase, dornase alpha) memotong DNA ekstraseluler dalam dahak, menurunkan viskositas dahak; ketika diberikan jangka panjang dengan dosis nebulisasi harian 2,5 mg, terapi ini mengarah pada peningkatan FEV1 dan mengurangi risiko eksaserbasi pernapasan terkait fibrosis kistik dan kebutuhan akan antibiotik intravena.

Menghirup salin hipertonic (7%) dua kali sehari telah dikaitkan dengan perbaikan kecil pada fungsi paru dan lebih sedikit eksaserbasi paru. Efek menguntungkan dari salin hipertonic dapat berasal dari perbaikan pembersihan lendir saluran napas.

Antibiotik jangka pendek digunakan untuk mengobati infeksi saluran napas aktif berdasarkan hasil kultur dan uji kepekaan dahak. *S aureus* (termasuk strain resisten methicillin) dan varian mukoid dari *P aeruginosa* biasanya ada. *H influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, dan *B cenocepacia* (organisme yang sangat resistan terhadap obat) kadang-kadang diisolasi. Terapi antibiotik jangka panjang sangat membantu dalam memperlambat perkembangan penyakit dan mengurangi eksaserbasi pada pasien dengan kultur sputum positif *P aeruginosa*. Antibiotik ini termasuk azitromisin 500 mg secara oral tiga kali seminggu, yang memiliki sifat imunomodulator, dan berbagai antibiotik inhalasi (misalnya, tobramycin, aztreonam, colistin, dan levofloxacin) yang diminum dua hingga tiga kali sehari. Lama terapi tergantung pada keberadaan *P aeruginosa* yang persisten dalam dahak. Insiden kolonisasi

mikobakteri atipikal lebih tinggi pada pasien kistik fibrosis, dan pengobatan antibiotik dianjurkan untuk frekuensi eksaserbasi, penurunan progresif fungsi paru-paru, atau gagal tumbuh. Skrining tahunan dengan kultur basil tahan asam sputum disarankan.

Bronkodilator inhalasi (misalnya albuterol, dua tiupan setiap 4 jam sesuai kebutuhan) harus dipertimbangkan pada pasien yang menunjukkan peningkatan setidaknya 12% pada FEV1 setelah bronkodilator inhalasi. Kortikosteroid inhalasi harus ditambahkan ke rejimen pengobatan untuk pasien yang memiliki kistik fibrosis dengan asma persisten atau mikosis bronkopulmoner alergi.

Terapi yang ditargetkan mencakup beberapa obat yang memodulasi perdagangan, pelipatan, atau fungsi CFTR. Obat-obatan ini tersedia untuk pasien yang memiliki kistik fibrosis dengan mutasi tertentu; contohnya adalah ivacaftor, sebuah potensiator saluran CFTR yang bekerja dengan menambah waktu saluran tetap terbuka setelah diaktifkan; dan lumacaftor, tezacaftor, dan elexacaftor yang bekerja dengan meningkatkan pelipatan protein CFTR dan pergerakan

permukaan sel. Obat ini tersedia dalam kombinasi yang berbeda, diindikasikan untuk mutasi CFTR yang berbeda, dan harus diresepkan oleh spesialis kistik fibrosis. Khususnya, kombinasi elexacaftor, tezacaftor, dan ivacaftor telah disetujui untuk pasien dengan setidaknya satu mutasi F508, kelompok yang mencakup sebagian besar pasien dengan kistik fibrosis.

Transplantasi paru-paru adalah satu-satunya pengobatan definitif untuk kistik fibrosis lanjut. Transplantasi paru-paru ganda atau jantung-paru diperlukan. Beberapa pusat transplantasi menawarkan transplantasi paru lobaris hidup kepada pasien tertentu. Kelangsungan hidup rata-rata setelah transplantasi untuk kistik fibrosis adalah 7,8 tahun.

Vaksinasi terhadap infeksi pneumokokus dan influenza tahunan disarankan. Skrining anggota keluarga dan konseling genetik disarankan.

Prognosis

Umur panjang pasien dengan kistik fibrosis meningkat, dan usia kelangsungan hidup rata-rata sekarang lebih dari 39 tahun. Kematian terjadi akibat komplikasi paru

(misalnya pneumonia, pneumotoraks, atau hemoptisis) atau sebagai akibat dari gagal napas kronis terminal dan kor pulmonal.

Heijerman HGM et al; VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1940–8. [PMID: 31679946]

Langton Hewer SC et al. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 25;4:CD004197. [PMID: 28440853]

Middleton PG et al; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809–19. [PMID: 31697873]

Perbtani Y et al. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Res*. 2019 Nov 26;8:1991. [PMID: 31824646]

Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: an overview. *Respir Care*. 2020 Feb;65(2):233–51. [PMID: 31772069]

BRONKOLITIS

ESSENSIAL

➤ Onset batuk dan dispnea yang berbahaya.

-
- Obstruksi aliran udara ireversibel dan perangkap udara pada pengujian fungsi paru.
 - Temuan minimal pada radiografi dada, obstruksi aliran udara heterogen, dan perangkap udara pada CT scan dada.
 - Paparan atau faktor risiko yang relevan: asap beracun, infeksi virus, transplantasi organ, penyakit jaringan ikat.
-

Pertimbangan Umum

Bronkiolitis adalah istilah umum yang digunakan untuk berbagai proses inflamasi yang mempengaruhi bronkiolus, yang merupakan saluran udara konduksi kecil dengan diameter kurang dari 2 mm. Gangguan yang terkait dengan bronkiolitis termasuk transplantasi organ, penyakit jaringan ikat, dan pneumonitis hipersensitivitas. Trauma inhalasi serta penyebab pascainfeksi dan akibat obat diidentifikasi oleh hubungan dengan paparan yang diketahui atau penyakit sebelum timbulnya gejala. Kasus idiopatik ditandai dengan timbulnya dispnea atau batuk yang berbahaya.

Pendekatan klinis untuk bronkiolitis membagi pasien ke dalam kelompok berdasarkan etiologi, tetapi sindrom klinis yang berbeda mungkin memiliki temuan

histopatologi yang identik. Akibatnya, tidak ada skema klasifikasi tunggal yang diterima secara luas, dan ada istilah yang tumpang tindih untuk menggambarkan gangguan ini dari sudut pandang dokter, ahli patologi, dan ahli radiologi.

Temuan Klinis

Bronkiolitis akut dapat terlihat setelah infeksi virus.

Bronkiolitis konstrikatif (juga disebut sebagai bronkiolitis obliteratif, atau bronkiolitis obliterans) relatif jarang, meskipun merupakan temuan paling umum setelah trauma inhalasi. Ini juga dapat dilihat pada rheumatoid arthritis; reaksi obat; dan penolakan kronis setelah transplantasi jantung-paru, paru-paru, atau sumsum tulang. Pasien dengan bronkiolitis konstrikatif memiliki obstruksi aliran udara dan jebakan udara pada spirometri, radiografi dada tampak normal tetapi obstruksi aliran udara heterogen dan jebakan udara pada CT scan dada, dan perjalanan klinis yang progresif dan memburuk.

Bronkiolitis proliferasif dikaitkan dengan beragam gangguan paru, termasuk infeksi, aspirasi, ARDS,

pneumonitis hipersensitivitas, penyakit jaringan ikat, dan transplantasi organ. Dibandingkan dengan bronkiolitis konstriktif, bronkiolitis proliferaif lebih cenderung memiliki radiografi dada yang abnormal.

Cryptogenic organizing pneumonitis (COP) mempengaruhi pria dan wanita antara usia 50 dan 70 tahun, biasanya dengan batuk kering, dispnea, dan gejala konstitusional yang mungkin ada selama berminggu-minggu hingga berbulan-bulan sebelum mencari perhatian medis. Sebuah riwayat penyakit virus sebelumnya hadir dalam setengah kasus. Tes fungsi paru biasanya mengungkapkan defek ventilasi restriktif dan gangguan oksigenasi. Radiografi dada sering menunjukkan bilateral patchy, ground-glass atau infiltrat alveolar, meskipun pola lain telah dijelaskan.

Bronkiolitis folikular paling sering dikaitkan dengan penyakit jaringan ikat, terutama rheumatoid arthritis dan sindrom Sjögren, dan dengan keadaan imunodefisiensi. Bronkiolitis respiratorik biasanya terjadi tanpa gejala atau bukti fisiologis kerusakan paru.

Panbronkiolitis difus paling sering didiagnosis di Jepang. Pria terkena sekitar dua kali lebih sering daripada

wanita, dua pertiganya bukan perokok, dan kebanyakan pasien memiliki riwayat pansinusitis kronis. Pasien mengeluh sesak, batuk, dan produksi sputum, dan pemeriksaan dada menunjukkan crackles dan ronki. Tes fungsi paru mengungkapkan kelainan obstruktif, dan radiografi dada menunjukkan pola yang berbeda dari bayangan nodular difus dengan hiperinflasi.

Tatalaksana

Bronkiolitis restriktif relatif tidak responsif terhadap kortikosteroid dan sering progresif. Kortikosteroid efektif pada dua pertiga pasien dengan bronkiolitis proliferasi, dan perbaikan dapat segera dilakukan. Terapi dimulai dengan prednison 1 mg/kg/hari secara oral selama 1-3 bulan. Dosis kemudian diturunkan perlahan menjadi 20-40 mg/hari, tergantung pada responsnya, dan disapih selama 3-6 bulan berikutnya sesuai toleransi. Relaps sering terjadi jika kortikosteroid dihentikan sebelum waktunya atau diturunkan terlalu cepat. Kebanyakan pasien dengan COP pulih setelah pengobatan kortikosteroid. Panbronkiolitis difus secara efektif diobati dengan azitromisin.

Ruttens D et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2018 Apr 6;13(4):e0193564. [PMID: 29624575]

INFEKSI PULMONAL

PNEUMONIA

Pneumonia secara klasik dianggap sebagai organisme yang menginfeksi (Tabel 9-8). Pendekatan ini memfasilitasi diskusi tentang gambaran klinis yang khas tetapi merupakan panduan terbatas untuk manajemen pasien karena informasi mikrobiologis spesifik tidak selalu tersedia pada presentasi awal. Skema klasifikasi yang lebih baru menekankan faktor epidemiologi yang memprediksi etiologi dan memandu terapi awal. Pneumonia dapat diklasifikasikan sebagai komunitas yang didapat (CAP) atau nosokomial dan, dalam yang terakhir, sebagai didapat di rumah sakit (HAP) atau terkait ventilator (VAP). Kategori ini didasarkan pada keadaan dan agen infeksi yang berbeda dan memerlukan intervensi diagnostik dan terapeutik yang berbeda. Pneumonia anaerob dan abses paru dapat terjadi baik di rumah sakit

maupun di komunitas dan memerlukan pertimbangan tersendiri.

Tabel 9–8. Karakteristik pneumonia yang dipilih.

Organisme; Tampilan pada Apusan Sputum	Keadaan Klinis	Komplikasi
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumococcus). Gram-positive diplococci.	Penyakit kardiopulmonar kronik; diikuti infeksi saluran pernapasan atas	Bakterimia, meningitis, endokarditis, perikarditis, emfiema
<i>Haemophilus influenzae</i> . Pleomorphic gram-negatif coccobacili	Penyakit kardiopulmonar kronik; diikuti infeksi saluran pernapasan atas	Emfiema, endokarditis
<i>Staphylococcus aureus</i> . Plump gram-positive cocci pada koloni	Tinggal di fasilitas perawatan jangka panjang, rumah sakit, epidemik influenza, kistik fibrosis, bronkiektasis, penggunaan obat suntik	Emfiema, kavitasi
<i>Klebsiella pneumoniae</i> . Plump gram-negative encapsulated rods.	Penyalahgunaan alkohol, diabetes melitus; terkait rumah sakit	Kavitasi, empiema
<i>Escherichia coli</i> . Gram negative-rods.	Terkait rumah sakit; jarang, terkait komunitas	Empiema
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Gram negative-rods.	Terkait rumah sakit; kistik fibrosis, bronkiektasis	Kavitas
Anaerob. Flora campuran.	Aspirasi, kebersihan gigi buruk	Necrotizing pneumonia, abses, empiema

<i>Mycoplasma pneumoniae</i> . PMNs dan monosit; tidak ada bakteri.	Dewasa muda; musim panas dan musim gugur	Ruam kulit, miringitis bulosa, anemia hemolitik
<i>Legionella</i> species. Sedikit PMN, tidak ada bakteri.	Musim panas dan gugur; paparan bahan konstruksi yang terkontaminasi, sumber air, pendingin ruangan, terkait komunitas atau rumah sakit	Empiema, kavitas, endokarditis, perikarditis
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> . Nonspesifik.	Secara klinis mirip dengan M pneumoniae, tetapi gejala prodromal berlangsung lebih lama (hingga 2 minggu); nyeri tenggorokan dengan suara serak umum terjadi; pneumonia ringan pada remaja dan dewasa muda	Reinfeksi pada lanjut usia dengan PPOK yang mendasari atau gagal jantung dapat menjadi kejadian yang berat atau fatal
<i>Moraxella catarrhalis</i> . Gram-negative diplococci.	Penyakit paru-paru yang telah ada sebelumnya; pasien lebih tua; terapi kortikosteroid atau immunosupresif	Jarang, efusi pleura dan bakterimia
<i>Pneumocytis jirovecii</i> . Nonspesifik.	AIDS, terapi immunosupresif atau obat sitotoksik, kanker	Pneumotoraks, gagal nafas, ARDS, kematian
SARS-CoV-2. Nonspesifik.	Pandemik. Pneumonia lebih ringan (remaja, dewasa muda); pneumonia lebih berat (lebih tua, immunokompromais, individu dewasa dengan penyakit komorbid multipel)	Gagal nafas, ARDS, kematian

ARDS, acute respiratory distress syndrome; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PMN, polymorphonuclear leukocyte; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome akibat coronavirus-2 (lihat pembahasan COVID-19, Bab 32, dan konsultasi <https://www.coronavirus.gov> untuk yang terbaru dari CDC)

Bagian ini menetapkan evaluasi dan pengelolaan infiltrat paru pada orang imunokompeten secara terpisah dari pendekatan pada orang dengan gangguan sistem kekebalan—didefinisikan sebagai individu dengan penyakit HIV, jumlah neutrofil absolut kurang dari 1000/mcL ($1,0 \times 10^9/L$), paparan saat ini atau baru-baru ini untuk obat myelosupresif atau immunosupresif, atau mereka yang sedang menggunakan prednison dalam dosis lebih besar dari 5 mg/hari.

1. Community-Acquired Pneumoni

ESSENSIAL

- Demam atau hipotermia, takipnea, batuk dengan atau tanpa dahak, dispnea, rasa tidak nyaman pada dada, berkeringat atau kaku (atau keduanya).
- Suara nafas bronkial atau ronki inspirasi pada auskultasi dada.
- Opasitas parenkim pada radiografi dada.
- Terjadi di luar rumah sakit atau dalam 48 jam setelah masuk rumah sakit pada pasien yang

tidak tinggal di fasilitas perawatan jangka panjang.

Pertimbangan Umum

Community-acquired pneumonia (CAP) adalah gangguan umum, dengan sekitar 4-5 juta kasus didiagnosis setiap tahun di Amerika Serikat, 25% di antaranya memerlukan rawat inap. Ini adalah penyakit menular paling mematikan di Amerika Serikat dan penyebab kematian kedelapan. Kematian pada kasus yang lebih ringan yang dirawat sebagai pasien rawat jalan kurang dari 1%. Di antara pasien yang dirawat di rumah sakit karena CAP, kematian di rumah sakit sekitar 10-12% dan kematian 1 tahun (pada mereka yang berusia di atas 65 tahun) lebih besar dari 40%. Faktor risiko untuk pengembangan CAP termasuk usia lanjut; alkoholisme; penggunaan tembakau; kondisi medis komorbiditas, terutama asma atau PPOK; dan immunosupresi.

Riwayat pasien, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan pencitraan sangat penting untuk menegakkan diagnosis CAP. Namun, tidak satu pun dari upaya ini mengidentifikasi penyebab mikrobiologis

tertentu. Pemeriksaan dahak dapat membantu pada pasien tertentu tetapi 40% pasien tidak dapat menghasilkan sampel dahak yang dapat dievaluasi; sputum Pewarnaan Gram dan kultur kurang sensitif terhadap penyebab pneumonia yang paling umum. Karena hasil pasien membaik ketika pilihan antibiotik awal sesuai untuk organisme yang menginfeksi, American Thoracic Society dan Infectious Diseases Society of America merekomendasikan pengobatan empiris berdasarkan data epidemiologi (Tabel 9-9). Perawatan tersebut meningkatkan cakupan antibiotik awal, mengurangi rawat inap yang tidak perlu, dan tampaknya meningkatkan kelangsungan hidup 30 hari.

Tabel 9–9. Antibiotik empiris yang direkomendasikan untuk pneumonia bakteri yang didapat dari komunitas.

Manajemen rawat jalan

1. Untuk pasien yang sebelumnya sehat tanpa faktor risiko MRSA atau Pseudomonas:

- a. Amoksisilin, 1 g per oral tiga kali sehari, atau
- b. Doksisisiklin, 100 mg per oral dua kali sehari, atau
- c. Di daerah dengan tingkat infeksi yang rendah (< 25%) dengan tingkat tinggi (MIC 16 mcg/mL)

Streptococcus pneumoniae yang resisten terhadap makrolida, maka makrolida (klaritromisin, 500 mg per oral dua kali sehari; atau azitromisin, 500 mg per oral sebagai dosis pertama dan kemudian 250 mg per oral setiap hari selama 4 hari, atau 500 mg per oral setiap hari selama 3 hari).

2. Untuk pasien dengan penyakit penyerta seperti penyakit jantung, paru-paru, hati, atau ginjal kronis; diabetes mellitus; alkoholisme; keganasan; asplenia; kondisi immunosupresan atau penggunaan obat immunosupresif; atau penggunaan antibiotik dalam 3 bulan sebelumnya (dalam hal ini agen dari kelas antibiotik yang berbeda harus dipilih):

a. Makrolida atau doksisisiklin (seperti di atas) ditambah beta-laktam oral (amoksisilin/klavulanat 500 mg/125 mg tiga kali sehari, amoksisilin/klavulanat 875 mg/125 mg dua kali sehari, amoksisilin/klavulanat 2 g/125 mg dua kali sehari; cefpodoxime, 200 mg dua kali sehari; cefuroxime, 500 mg dua kali sehari).

b. Monoterapi dengan fluoroquinolone oral (moxifloxacin, 400 mg setiap hari; gemifloxacin, 320 mg setiap hari; levofloxacin, 750 mg setiap hari).

Penatalaksanaan rawat inap pneumonia tidak berat (biasanya tidak memerlukan perawatan intensif)

1. Fluorokuinolon respiratori. Dosis oral dan intravena setara: moksifloksasin, 400 mg setiap hari atau levofloksasin, 500-750 mg setiap hari atau

2. Makrolida (lihat di atas untuk terapi oral) ditambah beta-laktam (lihat di atas untuk terapi beta-laktam oral).

Untuk terapi intravena: ampicilin/sulbaktam, 1,5-3 g setiap 6 jam; sefotaksim, 1-2 g setiap 8 jam;

ceftriaxone, 1-2 g setiap 12-24 jam; ceftaroline, 600 mg setiap 12 jam.

3. Untuk pasien dengan isolasi MRSA sebelumnya, pertimbangkan untuk menambahkan cakupan untuk MRSA dan dapatkan kultur atau PCR nasal untuk mengkonfirmasi infeksi atau untuk memungkinkan deskalasi terapi: vankomisin, biasanya mulai dari 15 mg/kg secara intravena setiap 12 jam dengan interval dosis berdasarkan fungsi ginjal untuk mencapai konsentrasi serum 15-20 mcg/mL atau linezolid, 600 mg oral atau intravena setiap 12 jam.

4. Untuk pasien dengan isolasi respiratori sebelumnya dari *Pseudomonas aeruginosa*, sangat mempertimbangkan untuk menambahkan cakupan untuk *P aeruginosa* dan mendapatkan kultur untuk mengkonfirmasi infeksi atau untuk memungkinkan de-eskalasi terapi. Terapi intravena saja: piperacillin-tazobactam, 3,375-4,5 g setiap 6 jam; cefepime, 1-2 g setiap 8 jam; imipenem, 0,5-1 g setiap 6 jam; meropenem, 1 g setiap 8 jam; atau aztreonam 2 g setiap 8 jam.

Manajemen rawat inap pneumonia berat (biasanya membutuhkan perawatan intensif). Semua agen diberikan secara intravena, kecuali seperti yang disebutkan.

1. Azitromisin (500 mg per oral sebagai dosis pertama dan kemudian 250 mg per oral setiap hari selama 4 hari, atau 500 mg per oral setiap hari selama 3 hari) atau fluoroquinolone respiratori (seperti di atas) ditambah beta-laktam anti-pneumokokus intravena (seperti di atas)

2. Untuk pasien yang alergi terhadap antibiotik beta-laktam, fluoroquinolone plus aztreonam (2 g setiap 8 jam).

3. Untuk pasien dengan risiko *P aeruginosa*, tambahkan cakupan untuk *P aeruginosa* dan dapatkan kultur untuk mengkonfirmasi infeksi atau untuk memungkinkan penurunan terapi: piperasilin-tazobactam, 3,375-4,5 g setiap 6 jam; cefepime, 1-2 g setiap 8 jam; imipenem, 0,5-1 g setiap 6 jam; meropenem, 1 g setiap 8 jam; atau aztreonam 2 g setiap 8 jam.

4. Untuk pasien dengan risiko infeksi *Pseudomonas* DAN yang sakit kritis, dengan peningkatan risiko resistensi obat, atau jika insiden lokal *Pseudomonas* resisten monoterapi > 10%, pertimbangkan untuk menambahkan salah satu

a. Fluoroquinolone anti-pseudomonal (ciprofloxacin 400 mg setiap 8-12 jam atau levofloxacin 750 mg setiap hari) atau

b. Aminoglikosida (gentamisin, tobramycin, amikasin, semua dosis berdasarkan berat badan diberikan setiap hari disesuaikan dengan tingkat palung yang sesuai).

1. Untuk pasien dengan risiko infeksi MRSA, tambahkan cakupan untuk MRSA dan dapatkan kultur dan/atau PCR hidung untuk mengkonfirmasi infeksi atau untuk memungkinkan de-eskalasi terapi: vankomisin, biasanya mulai dari 15 mg/kg secara intravena setiap 12 jam dengan dosis interval berdasarkan fungsi ginjal untuk mencapai konsentrasi serum 15-20 mcg/mL atau linezolid, 600 mg setiap 12 jam.

MIC, minimum inhibitory concentration; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PCR, polymerase chain reaction.

Recommendations assembled from Metlay JP et al; Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Oct1;200(7):e45–e67

Keputusan mengenai rawat inap dan perawatan ICU harus didasarkan pada kriteria prognostik.

Definisi & Patogenesis

CAP didiagnosis di luar rumah sakit pada pasien rawat jalan yang bukan penghuni panti jompo atau fasilitas perawatan jangka panjang lainnya. Ini juga dapat didiagnosis pada pasien rawat jalan sebelumnya dalam waktu 48 jam setelah masuk ke rumah sakit.

Mekanisme pertahanan paru (refleks batuk, sistem pembersihan mukosiliar, respons imun) biasanya mencegah perkembangan infeksi saluran pernapasan bawah setelah aspirasi sekret orofaring yang mengandung bakteri atau inhalasi aerosol yang terinfeksi. CAP terjadi ketika ada defek pada satu atau lebih mekanisme pertahanan normal ini atau ketika inokulum infeksius yang besar atau patogen virulen menguasai respon imun.

Studi prospektif gagal mengidentifikasi penyebab CAP pada 30-60% kasus; dua atau lebih penyebab

diidentifikasi hingga sepertiga kasus. Patogen bakteri yang paling umum diidentifikasi dalam sebagian besar studi CAP adalah *S pneumoniae*, terhitung sekitar dua pertiga dari isolat bakteri. Patogen bakteri umum lainnya termasuk *H influenzae*, *M pneumoniae*, *C pneumoniae*, *S aureus*, *M catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, batang gram negatif lainnya, dan spesies *Legionella*. Penyebab virus umum CAP termasuk coronavirus (SARS CoV-2, MERS), virus influenza, virus pernapasan, adenovirus, dan virus parainfluenza. Penilaian rinci faktor risiko epidemiologi dapat membantu dalam mendiagnosis pneumonia karena penyebab umum berikut: *Chlamydomphila psittaci* (psittacosis), *Coxiella burnetii* (Q fever), *Francisella tularensis* (tularemia), jamur endemik (*Blastomyces*, *Coccidioides*, *Histoplasma*), dan sin virus nombre (sindrom paru hantavirus).

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Kebanyakan pasien dengan CAP mengalami demam akut atau subakut, batuk dengan atau tanpa produksi sputum, dan dispnea. Gejala umum lainnya termasuk berkeringat,

menggigil, kaku, ketidaknyamanan dada, pleurisy, hemoptisis, kelelahan, mialgia, anoreksia, sakit kepala, dan sakit perut.

Temuan fisik yang umum termasuk demam atau hipotermia, takipnea, takikardia, dan desaturasi oksigen arteri. Banyak pasien tampak sakit akut. Pemeriksaan dada sering mengungkapkan ronki inspirasi dan suara napas bronkial. Perkusi redup dapat diamati jika konsolidasi lobar atau efusi pleura parapneumonik hadir. Evaluasi klinis kurang dari 50% sensitif dibandingkan dengan pencitraan dada untuk diagnosis CAP (lihat bagian Pencitraan di bawah). Pada kebanyakan pasien, oleh karena itu, radiografi dada sangat penting untuk evaluasi dugaan CAP.

B. Pengujian Diagnostik

Tes diagnostik untuk penyebab infeksi spesifik CAP umumnya tidak diindikasikan pada pasien rawat jalan yang dirawat sebagai pasien rawat jalan karena terapi antibiotik empiris hampir selalu efektif pada populasi ini. Pada pasien rawat jalan yang gambaran (riwayat perjalanan, paparan) menunjukkan etiologi yang tidak

tercakup oleh terapi standar (misalnya, *Coccidioides*) atau masalah kesehatan masyarakat (misalnya, SARS CoV-2, *Mycobacterium tuberculosis*, influenza), pengujian diagnostik sesuai. Pengujian diagnostik direkomendasikan pada pasien CAP yang dirawat di rumah sakit karena beberapa alasan: kemungkinan penyebab infeksi yang tidak responsif terhadap terapi standar lebih tinggi pada penyakit yang lebih berat, situasi rawat inap memungkinkan penyempitan cakupan antibiotik karena informasi diagnostik spesifik tersedia, dan hasil pengujian adalah membaik pada pasien yang sakit berat.

Tes diagnostik digunakan untuk memandu terapi antibiotik awal, memungkinkan penyesuaian terapi yang dipilih secara empiris untuk penyebab infeksi tertentu atau pola resistensi, dan memfasilitasi analisis epidemiologi. Tiga tes diagnostik perawatan cepat yang tersedia secara luas dapat memandu terapi awal: pewarnaan Gram sputum, tes antigen urin untuk spesies *S pneumoniae* dan *Legionella*, dan tes deteksi antigen cepat untuk influenza dan SARS-CoV-2 (lihat COVID-19 diskusi, Bab 32, dan lihat <https://www.coronavirus.gov>

untuk informasi terbaru dari CDC). Pewarnaan sputum Gram tidak sensitif atau spesifik untuk *S pneumoniae*, penyebab paling umum CAP. Kegunaan pewarnaan Gram sputum terletak pada perluasan cakupan awal pada pasien yang dirawat di rumah sakit untuk CAP, paling sering untuk menutupi *S aureus* (termasuk strain resisten methicillin yang didapat masyarakat, CA-MRSA) atau batang gram negatif (termasuk *P aeruginosa*). Tes antigen urin untuk *Legionella pneumophila* dan *S pneumoniae* setidaknya sama sensitif dan spesifiknya dengan pewarnaan dan kultur Gram sputum. Hasil tersedia segera dan tidak terpengaruh oleh inisiasi awal terapi antibiotik. Tes positif dapat mempersempit cakupan antibiotik awal. Tes antigen urin untuk *S pneumoniae* harus dipertimbangkan untuk pasien dengan leukopenia, asplenia, penggunaan alkohol aktif, penyakit hati kronis yang berat, efusi pleura, dan mereka yang membutuhkan masuk ICU. Tes antigen urin untuk *L pneumophila* harus dipertimbangkan untuk pasien dengan penggunaan alkohol aktif, perjalanan dalam 2 minggu sebelumnya, efusi pleura, dan mereka yang membutuhkan masuk ICU. Pengujian rapid influenza dan SARS-CoV-2 memiliki

sensitivitas sedang tetapi spesifisitas tinggi. Tes positif dapat mengurangi penggunaan antibakteri yang tidak perlu dan/atau isolasi langsung pasien yang dirawat di rumah sakit.

Amplifikasi reaksi berantai multipleks-polimerase (PCR) turnaround cepat tersedia secara luas. Produk komersial yang berbeda dapat mengidentifikasi beberapa strain bakteri dan virus, selain gen yang mengkode resistensi antibiotik, dengan hasil yang tersedia dalam 60-90 menit. Pengalaman awal dengan multiplex-PCR menunjukkan peningkatan hasil diagnostik secara keseluruhan, terutama untuk infeksi virus, dan insiden koinfeksi bakteri/virus yang lebih tinggi daripada yang diketahui sebelumnya. Mengingat kurangnya pengobatan yang efektif untuk sebagian besar infeksi virus pernapasan, nilai multipleks-PCR mungkin untuk menghindari terapi antibakteri pada infeksi virus, dan penyesuaian awal terapi antibiotik empiris sesuai dengan pola resistensi. Keterbatasan multipleks-PCR termasuk biaya dan ketersediaan, selain tantangan untuk menafsirkan hasil positif palsu yang berpotensi dari tes

yang sangat sensitif. Pengujian untuk pandemi SARS-CoV-2 diulas di Bab 32.

Pengujian mikrobiologi tambahan termasuk sputum pra-antibiotik dan kultur darah (setidaknya dua set dengan jarum suntik di tempat terpisah) telah menjadi praktik standar untuk pasien dengan CAP yang memerlukan rawat inap. Namun, hasil kultur darah dan sputum rendah; hasil positif palsu sering terjadi, dan dampak hasil kultur pada hasil pasien kecil. Akibatnya, pengujian yang ditargetkan direkomendasikan untuk pasien dengan penyakit berat dan bagi mereka yang dirawat secara empiris untuk infeksi MRSA atau *P aeruginosa*. Hasil kultur tidak tersedia sebelum memulai terapi antibiotik. Peran mereka adalah untuk mempersempit cakupan antibiotik empiris awal, penyesuaian cakupan berdasarkan pola resistensi antibiotik tertentu, untuk mengidentifikasi patogen yang tidak terduga yang tidak tercakup oleh terapi awal, dan untuk memberikan informasi untuk analisis epidemiologi.

Selain tes mikrobiologi, pasien rawat inap harus menjalani hitung darah lengkap dengan diferensial dan panel kimia (termasuk glukosa serum, elektrolit, nitrogen

urea, kreatinin, bilirubin, dan enzim hati). Pasien hipoksemia harus memiliki sampel AGD. Hasil tes membantu menilai keparahan penyakit dan memandu evaluasi dan manajemen. Tes HIV harus dipertimbangkan pada semua pasien dewasa dan dilakukan pada mereka yang memiliki faktor risiko.

C. Pencitraan

Opasitas paru pada radiografi dada atau CT scan diperlukan untuk menegakkan diagnosis CAP. CT scan dada lebih sensitif dan spesifik daripada radiografi dada dan dapat diindikasikan pada kasus tertentu. Temuan radiografik berkisar dari kekeruhan ruang udara yang tidak merata hingga konsolidasi lobar dengan bronkogram udara hingga kekeruhan alveolar atau interstisial difus. Temuan tambahan dapat mencakup efusi pleura dan kavitasi. Pencitraan dada tidak dapat mengidentifikasi penyebab mikrobiologis spesifik CAP. Tidak ada pola kelainan radiografi yang patognomonik dari setiap penyebab infeksi.

Pencitraan dada dapat membantu menilai tingkat keparahan dan respons terhadap terapi dari waktu ke

waktu. Perkembangan kekeruhan paru selama terapi antibiotik atau kurangnya perbaikan radiografi dari waktu ke waktu adalah tanda-tanda prognostik yang buruk dan meningkatkan kekhawatiran tentang proses paru sekunder atau alternatif. Pembersihan kekeruhan paru pada pasien dengan CAP dapat memakan waktu 6 minggu atau lebih. Klirens biasanya paling cepat pada pasien yang lebih muda, bukan perokok, dan mereka yang hanya memiliki keterlibatan lobus tunggal.

D. Ujian Khusus

Pasien dengan CAP yang memiliki kumpulan cairan pleura yang signifikan mungkin memerlukan torakosentesis diagnostik (dengan cairan pleura untuk pemeriksaan glukosa, laktat dehidrogenase [LD], dan kadar protein total; jumlah leukosit dengan diferensial; penentuan pH; dan pewarnaan dan kultur Gram) dengan apusan Gram cairan pleura dan kultur. Kultur pleura positif menunjukkan perlunya drainase tabung thoracostomy.

Pasien dengan kekeruhan kavitas harus memiliki kultur jamur dan mikobakteri sputum.

Induksi sputum dan bronkoskopi fiberoptik untuk mendapatkan sampel sekret saluran napas bawah diindikasikan pada pasien yang tidak dapat memberikan sampel dahak yang diekspektasi atau yang mungkin menderita pneumonia *P jirovecii*, SARS-CoV-2, atau *M tuberculosis*.

Prokalsitonin adalah prekursor kalsitonin yang dilepaskan sebagai respons terhadap toksin bakteri dan dihambat oleh infeksi virus. Respon yang berbeda terhadap infeksi bakteri dan virus ini menawarkan dukungan laboratorium untuk penilaian klinis dari proses virus pada pasien dengan gejala pernapasan bagian bawah. Beberapa uji klinis telah menunjukkan bahwa pengukuran prokalsitonin memungkinkan dokter untuk mengurangi pemberian awal antibiotik dan durasi terapi antibiotik di CAP tanpa mengorbankan hasil pasien.

Diagnosis Banding

Diagnosis banding infeksi saluran pernapasan bawah sangat luas dan mencakup infeksi saluran pernapasan atas, penyakit saluran napas reaktif, gagal jantung, cryptogenic

organizing pneumonitis, kanker paru-paru, vaskulitis paru, penyakit tromboemboli paru, dan atelektasis.

Tatalaksana

Dua prinsip umum memandu terapi antibiotik setelah diagnosis CAP ditegakkan: inisiasi pengobatan yang cepat yang patogen etiologinya rentan.

Pada pasien yang memerlukan evaluasi diagnostik spesifik, spesimen sputum dan kultur darah harus diperoleh sebelum memulai antibiotik. Sejak awal pemberian antibiotik untuk pasien yang sakit akut dikaitkan dengan hasil yang lebih baik; memperoleh spesimen diagnostik lain atau hasil tes tidak boleh menunda dosis awal antibiotik.

Terapi antibiotik yang optimal akan diarahkan ke patogen, tetapi diagnosis mikrobiologis definitif tidak selalu tersedia pada presentasi. Pendekatan sindrom untuk terapi, berdasarkan presentasi klinis dan pencitraan dada, tidak andal memprediksi mikrobiologi CAP. Oleh karena itu, pilihan antibiotik awal biasanya empiris, berdasarkan ketajaman (pengobatan sebagai pasien rawat jalan, rawat

inap, atau di ICU), faktor risiko pasien untuk patogen tertentu, dan pola resistensi antibiotik lokal (Tabel 9-9).

Sejak *S pneumoniae* tetap menjadi penyebab umum CAP pada semua kelompok pasien, prevalensi lokal *S pneumoniae* yang resistan terhadap obat secara signifikan mempengaruhi pilihan antibiotik awal. Pengobatan sebelumnya dengan satu antibiotik dalam kelas farmakologis (misalnya, beta-laktam, makrolida, fluoroquinolone) merupakan predisposisi munculnya *S pneumoniae* yang resistan terhadap obat, dengan resistensi yang berkembang terhadap kelas antibiotik tersebut yang sebelumnya terpapar patogen. Definisi resistensi telah bergeser berdasarkan pengamatan kemanjuran klinis lanjutan pada tingkat serum yang dapat dicapai. Pada CAP, untuk penisilin G parenteral atau amoksisilin oral, galur yang rentan memiliki konsentrasi penghambatan minimum (MIC) 2 mcg/mL atau kurang; resistensi menengah didefinisikan sebagai MIC antara 2 mcg/mL dan 4 mcg/mL karena kegagalan pengobatan jarang terjadi dengan MIC 4 mcg/mL atau kurang. Resistensi makrolida telah meningkat; sekitar sepertiga dari isolat *S pneumoniae* sekarang menunjukkan

resistensi in vitro terhadap makrolida. Kegagalan pengobatan telah dilaporkan tetapi tetap jarang dibandingkan dengan jumlah pasien yang diobati. Saat ini kemanjuran vivo tampaknya membenarkan mempertahankan makrolida sebagai terapi lini pertama kecuali di daerah di mana ada prevalensi tinggi strain resisten. *S pneumoniae* yang resisten terhadap fluoroquinolones jarang terjadi di Amerika Serikat (1% terhadap levofloxacin, 2% terhadap ciprofloxacin) tetapi meningkat.

S aureus resisten methicillin yang didapat masyarakat (CA-MRSA) secara genetik dan fenotip berbeda dari strain MRSA yang didapat di rumah sakit. CA-MRSA adalah penyebab langka pneumonia nekrotikans, empiema, gagal napas, dan syok; tampaknya terkait dengan infeksi influenza sebelumnya. Linezolid mungkin lebih disukai daripada vankomisin dalam pengobatan infeksi paru CA-MRSA. Untuk diskusi yang lebih luas tentang antibiotik spesifik, lihat Bab 30 dan e1.

A. Tatalaksana Rawat Jalan

Lihat Tabel 9-9 untuk dosis obat tertentu. Etiologi CAP yang paling umum pada pasien rawat jalan yang tidak memerlukan rawat inap adalah *S pneumoniae*; *P. pneumoniae*; *C. pneumoniae*; dan virus pernapasan, termasuk influenza. Untuk pasien yang sebelumnya sehat tanpa penggunaan antibiotik baru-baru ini (90 hari), pengobatan yang direkomendasikan adalah makrolida (klaritromisin atau azitromisin), doksisisiklin, atau amoksisilin. Di daerah dengan insiden tinggi *S pneumoniae* resisten makrolida, terapi awal pada pasien tanpa komorbiditas mungkin termasuk kombinasi beta-laktam ditambah makrolida, atau fluoroquinolone pernapasan.

Pada pasien rawat jalan dengan penyakit jantung, paru-paru, hati, atau ginjal kronis; diabetes mellitus; alkoholisme; keganasan; atau asplenia atau yang menerima terapi antibiotik dalam 90 hari terakhir, pengobatan yang direkomendasikan adalah makrolida atau doksisisiklin ditambah beta-laktam (amoksisilin dan amoksisilin klavulanat dosis tinggi lebih disukai daripada cefpodoxime dan cefuroxime) atau monoterapi dengan

fluoroquinolone pernapasan (moxifloxacin, gemifloxacin), atau levofloksasin).

Durasi default terapi antibiotik untuk CAP harus 5 hari; Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi durasi terapi adalah stabilitas klinis, etiologi (MRSA dan *P aeruginosa* memerlukan terapi 7 hari, misalnya), tingkat keparahan penyakit, komplikasi, dan masalah medis penyerta. Perawatan yang lebih pendek mungkin sesuai pada pasien tertentu karena tampaknya tidak ada keuntungan untuk memperpanjang terapi antibiotik secara rutin lebih dari 3 hari setelah perbaikan klinis dengan demam.

B. Perawatan Pasien Rawat Inap dan ICU

Etiologi CAP yang paling umum pada pasien yang memerlukan rawat inap tetapi tidak perawatan intensif adalah *S pneumoniae*, *M pneumoniae*, *C pneumoniae*, *H influenzae*, spesies *Legionella*, dan virus pernapasan. Beberapa pasien memiliki aspirasi sebagai pencetus langsung CAP tanpa etiologi bakteri tertentu. Terapi lini pertama pada pasien rawat inap adalah kombinasi makrolida (klaritromisin atau azitromisin) ditambah beta-

laktam (sefotaksim, ceftriaxone, ceftaroline, atau ampicilin-sulbaktam) atau monoterapi dengan fluoroquinolone pernapasan (misalnya, moksifloksasin, gemifloksasin, atau levofloksasin) (lihat Tabel 9-9).

Hampir semua pasien yang dirawat di rumah sakit untuk pengobatan CAP menerima antibiotik intravena. Namun, tidak ada penelitian pada pasien rawat inap yang menunjukkan hasil yang lebih baik dengan antibiotik intravena dibandingkan dengan antibiotik oral, asalkan pasien dapat mentoleransi terapi oral dan obat diserap dengan baik. Durasi pengobatan antibiotik rawat inap sama dengan pasien rawat jalan.

Etiologi CAP yang paling umum pada pasien yang memerlukan perawatan intensif adalah *S pneumoniae*, spesies *Legionella*, *H influenzae*, spesies *Enterobacteriaceae*, *S aureus*, spesies *Pseudomonas*, dan virus pernapasan. Terapi lini pertama pada pasien ICU dengan CAP adalah anti-pneumokokus beta-laktam (cefotaxime, ceftriaxone, ceftaroline, atau ampicilin-sulbaktam) ditambah azitromisin atau fluoroquinolone pernapasan (moxifloxacin, gemifloxacin, atau levofloxacin). Pada pasien dengan faktor risiko spesifik

untuk infeksi *Pseudomonas*, kombinasikan betalaktam anti-pneumokokus, anti-pseudomonal (piperacillin-tazobactam, cefepime, imipenem, meropenem) dengan azitromisin atau fluoroquinolone pernapasan (moxifloxacin, gemifloxacin, atau levofloxacin). Pada pasien sakit kritis, pada mereka yang meningkatkan risiko resistensi obat, atau jika insiden *Pseudomonas* resisten monoterapi lebih besar dari 10%, pertimbangkan penggunaan dua agen dengan kemanjuran anti-pseudomonal: baik ciprofloxacin atau levofloxacin ditambah anti-pneumokokus, beta-laktam antipseudomonal atau betalaktam anti-pneumokokus, anti-pseudomonal ditambah aminoglikosida (gentamisin, tobramycin, amikasin) ditambah azitromisin atau fluoroquinolone pernapasan. Pasien dengan faktor risiko spesifik untuk methicillin-resistant *S aureus* (MRSA) harus diobati dengan vankomisin atau linezolid. Pasien dengan penyakit yang sangat berat (gagal napas yang membutuhkan ventilasi mekanis atau syok septik) juga harus dipertimbangkan untuk terapi MRSA.

Pencegahan

Vaksin pneumokokus memiliki potensi untuk mencegah atau mengurangi keparahan infeksi pneumokokus pada pasien imunokompeten. Dua vaksin pneumokokus untuk orang dewasa tersedia dan disetujui untuk digunakan di Amerika Serikat: satu mengandung antigen polisakarida kapsuler dari 23 galur umum *S pneumoniae* yang digunakan selama bertahun-tahun (Pneumovax 23) dan vaksin konjugasi yang mengandung 13 galur umum yang disetujui untuk digunakan orang dewasa di 2011 (Prevnar-13).

Rekomendasi saat ini adalah untuk pemberian dua vaksin secara berurutan pada mereka yang berusia 65 tahun atau lebih dan pada orang dengan gangguan kekebalan, dimulai dengan Prevnar-13. Orang dewasa dengan penyakit kronis yang meningkatkan risiko CAP (lihat Bab 30) harus menerima vaksin 23-valent tanpa memandang usia. Pasien immunokompromais dan mereka yang berisiko tinggi untuk infeksi pneumokokus fatal harus menerima vaksinasi ulang tunggal dari vaksin 23-valent 5 tahun setelah vaksinasi pertama tanpa memandang usia. Orang yang imunokompeten berusia 65 tahun atau lebih harus menerima dosis kedua vaksin 23-

valent jika pasien pertama kali menerima vaksin 6 tahun atau lebih sebelumnya dan berusia di bawah 65 tahun pada saat vaksinasi pertama.

Vaksin influenza musiman efektif dalam mencegah penyakit berat akibat virus influenza dengan dampak positif yang dihasilkan pada pneumonia influenza primer dan pneumonia bakteri sekunder. Vaksin influenza musiman diberikan setiap tahun kepada orang yang berisiko mengalami komplikasi infeksi influenza (berusia 65 tahun atau lebih, penghuni fasilitas perawatan jangka panjang, pasien dengan gangguan paru atau kardiovaskular, pasien yang baru saja dirawat di rumah sakit dengan gangguan metabolisme kronis) serta kesehatan pekerja kesehatan dan orang lain yang dapat menularkan influenza ke pasien berisiko tinggi.

Pasien rawat inap yang akan mendapat manfaat dari vaksin pneumokokus dan influenza harus divaksinasi selama rawat inap. Kedua vaksin dapat diberikan secara bersamaan segera setelah pasien stabil.

Kapan Harus Mengaku?

Setelah diagnosis CAP dibuat, keputusan manajemen pertama adalah menentukan tempat perawatan: Apakah aman untuk merawat pasien di rumah atau apakah dia memerlukan perawatan di rumah sakit atau perawatan intensif? Ada dua aturan prediksi klinis yang digunakan secara luas untuk memandu keputusan masuk dan triase, Indeks Keparahan Pneumonia (PSI) dan CURB-65.

A. Keputusan Masuk Rumah Sakit

PSI adalah model prediksi tervalidasi yang menggunakan 20 item dari demografi, riwayat kesehatan, pemeriksaan fisik, hasil laboratorium, dan pencitraan untuk mengelompokkan pasien ke dalam lima kelompok risiko. PSI berbobot terhadap diskriminasi pada prediksi kematian yang rendah. Dalam hubungannya dengan penilaian klinis, memfasilitasi keputusan yang aman untuk mengobati CAP dalam pengaturan rawat jalan. Kalkulator risiko PSI online tersedia di [https://www.thecalculator.co/health/Pneumonia-Severity-Index-\(PSI\)-Calculator-977.html](https://www.thecalculator.co/health/Pneumonia-Severity-Index-(PSI)-Calculator-977.html). CURB-65 menilai lima prediktor independen sederhana dari peningkatan mortalitas (kebingungan, uremia, laju

pernapasan, tekanan darah, dan usia lebih dari 65 tahun) untuk menghitung perkiraan mortalitas 30 hari (<https://www.mdcalc.com/curb-65-skor-pneumonia-keparahan>). Dibandingkan dengan PSI, CURB-65 yang lebih sederhana kurang membedakan pada mortalitas rendah tetapi sangat baik dalam mengidentifikasi pasien dengan mortalitas tinggi yang mungkin mendapat manfaat dari perawatan tingkat ICU. Versi modifikasi (CRB-65) mengeluarkan nitrogen urea darah serum dan menghilangkan kebutuhan untuk pengujian laboratorium. Keduanya memiliki keuntungan dari kesederhanaan: Pasien dengan nol prediktor CRB-65 memiliki prediksi kematian yang rendah (kurang dari 1%) dan biasanya tidak memerlukan rawat inap; rawat inap harus dipertimbangkan untuk mereka yang memiliki satu atau dua prediktor, karena mereka memiliki peningkatan risiko kematian; dan rawat inap yang mendesak (dengan pertimbangan masuk ICU) diperlukan untuk mereka yang memiliki tiga atau empat prediktor.

B. Keputusan Masuk Unit Perawatan Intensif

Pendapat ahli telah mendefinisikan kriteria mayor dan minor untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi untuk kematian. Kriteria mayor adalah syok septik dengan kebutuhan dukungan vasopresor dan gagal napas dengan kebutuhan ventilasi mekanis. Kriteria minor adalah frekuensi pernapasan = 30 kali atau lebih per menit, hipoksemia (didefinisikan sebagai $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 = 250$ atau kurang), hipotermia (suhu inti kurang dari 36,0C), hipotensi yang memerlukan resusitasi cairan agresif, kebingungan/disorientasi, kekeruhan paru multilobar, leukopenia akibat infeksi sel darah putih kurang dari 4000/mcL (kurang dari $4,0 \times 10^9/\text{L}$), trombositopenia dengan jumlah trombosit kurang dari 100.000/mcL (kurang dari $100 \times 10^9/\text{L}$), uremia dengan nitrogen urea darah = 20 mg/ dL atau lebih (7,1 mmol/L atau lebih), asidosis metabolik, atau peningkatan kadar laktat. Salah satu kriteria mayor atau tiga atau lebih kriteria minor dari keparahan penyakit umumnya memerlukan perawatan tingkat ICU.

Selain masalah khusus pneumonia, praktik klinis yang baik selalu membuat keputusan masuk dengan mempertimbangkan keseluruhan pasien. Faktor tambahan

yang menyarankan perlunya rawat inap rawat inap meliputi:

- Eksaserbasi penyakit yang mendasari (misalnya, gagal jantung) yang akan bermanfaat dari rawat inap.
- Kebutuhan medis atau psikososial lainnya (seperti disfungsi kognitif, penyakit psikiatri, tunawisma, penyalahgunaan obat, kurangnya sumber daya rawat jalan, atau status fungsional keseluruhan yang buruk).
- Kegagalan terapi rawat jalan, termasuk ketidakmampuan untuk mempertahankan asupan oral dan obat-obatan.

Lanks CW et al. Community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Med Clin North Am.* 2019 May;103(3):487–501. [PMID: 30955516]

López-Alcalde J et al. Short-course versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Sep 6;9:CD009070. [PMID: 30188565]

Metlay JP et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Oct 1;200(7):e45–67. [PMID: 31573350]

Rider AC et al. Community-acquired pneumonia. *Emerg Med Clin North Am.* 2018 Nov;36(4):665–83. [PMID: 30296998]

Torres A et al. Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review. *Intensive Care Med.* 2019 Feb;45(2):159–71. [PMID: 30706119]

Wunderink RG et al. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults. *BMJ.* 2017 Jul 10;358:j2471. [PMID: 28694251]

2. Penunonia Nosokomial (Hospital Acquired & Ventilator-Associated)

ESSENSIAL

- Hospital-acquired pneumonia (HAP) terjadi lebih dari 48 jam setelah masuk ke rumah sakit atau fasilitas perawatan kesehatan lainnya dan tidak termasuk infeksi yang ada pada saat masuk.
- Ventilator-associated pneumonia (VAP) berkembang lebih dari 48 jam setelah intubasi endotrakeal dan ventilasi mekanis.
- Setidaknya dua dari berikut ini: demam, leukositosis, sputum purulen. Kekeruhan parenkim baru atau progresif pada radiografi dada.

Pertimbangan Umum

Pasien rawat inap membawa flora yang berbeda dengan pola resistensi yang berbeda dari pasien sehat di

masyarakat, dan status kesehatan mereka dapat menempatkan mereka pada risiko yang lebih tinggi untuk infeksi yang lebih parah. Pendekatan diagnostik dan pengobatan antibiotik pasien dengan HAP, oleh karena itu, berbeda dari pasien dengan CAP. Demikian pula, manajemen pasien yang VAP berkembang setelah intubasi endotrakeal dan ventilasi mekanik harus mengatasi masalah khusus untuk kelompok pasien ini.

Dianggap bersama-sama, pneumonia nosokomial ini (HAP atau VAP) merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas meskipun penggunaan luas dari tindakan pencegahan, kemajuan dalam pengujian diagnostik, dan agen antimikroba baru yang kuat. HAP merupakan penyebab infeksi terbanyak kedua di antara pasien rawat inap di rumah sakit dan merupakan penyebab utama kematian akibat infeksi, dengan angka kematian berkisar antara 20% hingga 50%. Sementara sebagian kecil kasus terjadi pada pasien ICU, pasien dengan risiko tertinggi adalah mereka yang berada di ICU atau yang menggunakan ventilasi mekanis; pasien ini juga mengalami morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi dari HAP. Identifikasi definitif penyebab infeksi dari

infeksi saluran pernapasan bawah jarang tersedia pada presentasi; pengobatan antibiotik awal karena itu empiris dan diinformasikan oleh data epidemiologi dan pasien daripada patogen-diarahkan.

Definisi & Patogenesis

HAP berkembang lebih dari 48 jam setelah masuk rumah sakit dan VAP berkembang pada pasien dengan ventilasi mekanik lebih dari 48 jam setelah intubasi endotrakeal.

Tiga faktor yang membedakan pneumonia nosokomial dari CAP: (1) penyebab infeksi yang berbeda; (2) pola kerentanan antibiotik yang berbeda, khususnya, insiden resistensi obat yang lebih tinggi; dan (3) status kesehatan dasar pasien yang lebih buruk menempatkan mereka pada risiko infeksi yang lebih parah. Karena akses ke saluran pernapasan bagian bawah terjadi terutama melalui mikroaspirasi, pneumonia nosokomial dimulai dengan perubahan flora saluran pernapasan bagian atas. Kolonisasi faring dan mungkin lambung dengan bakteri merupakan langkah terpenting dalam patogenesis pneumonia nosokomial. Kolonisasi faring didorong oleh faktor eksogen (misalnya, instrumentasi saluran napas

bagian atas dengan pipa nasogastrik dan endotrakeal; kontaminasi oleh tangan yang kotor, peralatan, dan aerosol yang terkontaminasi; dan pengobatan dengan antibiotik spektrum luas yang mendorong munculnya organisme yang resistan terhadap obat) dan faktor pasien (misalnya, malnutrisi, usia lanjut, kesadaran yang berubah, gangguan menelan, dan penyakit paru dan sistemik yang mendasarinya). Dalam 48 jam setelah masuk, 75% pasien rawat inap yang sakit parah memiliki saluran napas bagian atas yang dikolonisasi oleh organisme dari lingkungan rumah sakit. Gangguan mekanisme pertahanan seluler dan mekanik di paru-paru pasien rawat inap meningkatkan risiko infeksi setelah aspirasi terjadi.

Asam lambung mungkin berperan dalam perlindungan terhadap pneumonia nosokomial. Studi observasional telah menyarankan bahwa peningkatan pH lambung karena antasida, antagonis reseptor H₂, inhibitor pompa proton (PPI), atau makanan enteral dikaitkan dengan pertumbuhan berlebih mikroba lambung, kolonisasi trakeobronkial, dan HAP/VAP. Sukralfat, agen sitoprotektif yang tidak mengubah pH lambung, dikaitkan

dengan kecenderungan penurunan insiden VAP. Infectious Diseases Society of America dan organisasi profesional lainnya merekomendasikan bahwa obat penekan asam (antagonis reseptor H₂ dan PPI) hanya diberikan kepada pasien yang berisiko tinggi untuk gastritis stres.

Mikrobiologi pneumonia nosokomial berbeda dari CAP tetapi secara substansial sama antara HAP dan VAP. Organisme yang paling umum bertanggung jawab untuk HAP termasuk *S aureus* (baik *S aureus* dan MRSA yang sensitif terhadap methicillin), *P aeruginosa*, batang gram negatif, termasuk organisme penghasil beta-laktamase (non-ESBL) spektrum yang tidak diperpanjang dan organisme yang memproduksi ESBL. spesies *Enterobacter*, *K pneumoniae*, dan *Escherichia coli*). Pasien VAP mungkin terinfeksi spesies *Acinetobacter* dan *S maltophilia*. Organisme anaerob (*Bacteroides*, streptokokus anaerob, *Fusobacterium*) juga dapat menyebabkan pneumonia pada pasien rawat inap; ketika diisolasi, mereka umumnya merupakan bagian dari flora polimikroba. Mikobakteri, jamur, klamidia, virus,

riketsia, dan organisme protozoa adalah penyebab yang jarang dari pneumonia nosokomial.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gejala dan tanda yang terkait dengan pneumonia nosokomial tidak spesifik; namun, dua atau lebih temuan klinis (demam, leukositosis, sputum purulen) dalam pengaturan opasitas paru baru atau progresif pada radiografi dada kira-kira 70% sensitif dan 75% spesifik untuk diagnosis VAP dalam satu penelitian. Temuan lain termasuk yang tercantum di atas untuk CAP. Diagnosis banding gejala dan tanda baru saluran pernapasan bawah pada pasien rawat inap meliputi gagal jantung, atelektasis, aspirasi, ARDS, tromboemboli paru, perdarahan paru, dan reaksi obat.

B. Temuan Laboratorium

Evaluasi diagnostik untuk dugaan pneumonia nosokomial meliputi kultur darah dari dua tempat yang berbeda. Kultur darah dapat mengidentifikasi patogen hingga 20% dari semua pasien dengan pneumonia nosokomial; positif

dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi dan tempat infeksi lainnya. Hitung darah dan tes kimia klinis tidak menegakkan diagnosis spesifik; namun, mereka membantu menentukan tingkat keparahan penyakit dan mengidentifikasi komplikasi. Penilaian oksigenasi dengan ABG atau penentuan oksimetri nadi membantu menentukan tingkat keparahan penyakit dan menentukan kebutuhan akan bantuan ventilasi. Thoracentesis untuk analisis cairan pleura harus dipertimbangkan pada pasien dengan efusi pleura.

Pemeriksaan sekret saluran pernapasan bawah memiliki kelemahan yang sama seperti pada CAP. Pewarnaan gram dan biakan sputum tidak sensitif atau spesifik dalam diagnosis pneumonia nosokomial. Identifikasi organisme bakteri dengan biakan sekret saluran pernapasan bagian bawah tidak membuktikan bahwa organisme tersebut adalah patogen saluran pernapasan bagian bawah. Namun, dapat digunakan untuk membantu mengidentifikasi pola sensitivitas antibiotik bakteri dan sebagai panduan untuk menyesuaikan terapi empiris.

C. Pencitraan

Temuan radiografi pada HAP/VAP tidak spesifik dan sering dikacaukan oleh proses lain yang awalnya menyebabkan rawat inap atau masuk ICU. (Lihat CAP di atas.)

D. Pemeriksaan Khusus

Ketika HAP dicurigai pada pasien yang kemudian membutuhkan ventilasi mekanis, sekresi yang diperoleh dengan ekspektorasi spontan, induksi sputum, suction nasotrakeal, dan aspirasi endotrakeal harus dikultur. Untuk pasien dengan dugaan VAP, aspirasi endotrakeal menggunakan kateter suction steril dengan kultur semi-kuantitatif dari sekret saluran pernapasan bawah adalah metode evaluasi yang direkomendasikan.

Tatalaksana

Tatalaksana awal HAP dan VAP biasanya empiris, berdasarkan faktor risiko MRSA dan beberapa patogen yang resistan terhadap obat (Tabel 9-10) serta antibiogram lokal dan risiko kematian (Tabel 9-11). Setiap rumah sakit harus menghasilkan antibiogram untuk

memandu pilihan antibiotik yang optimal dengan tujuan mengurangi paparan antibiotik yang tidak perlu dan pengembangan resistensi antibiotik, sehingga meminimalkan bahaya pasien. Karena angka kematian yang tinggi, terapi harus dimulai segera setelah dicurigai adanya HAP atau VAP. Setelah hasil kultur sputum, darah, dan cairan pleura tersedia, dimungkinkan untuk mempersempit terapi yang awalnya luas menjadi agen yang lebih spesifik. Kultur aspirasi endotrakeal memiliki nilai prediksi negatif yang signifikan tetapi nilai prediksi positif yang terbatas dalam diagnosis penyebab infeksi spesifik HAP/VAP. Jika pendekatan diagnostik invasif untuk dugaan VAP menggunakan kultur kuantitatif lavage bronchoalveolar (BAL), sikat spesimen terlindung (PSB), atau pengambilan sampel bronkial buta (BBS), antibiotik dapat ditahan ketika hasilnya di bawah ambang diagnostik (BAL kurang dari 10⁴ CFU/mL, PSB atau BBS kurang dari 10³ CFU/mL). Durasi terapi antibiotik adalah 7 hari, konsisten dengan respons klinis, tetapi harus disesuaikan secara individual berdasarkan patogen, tingkat keparahan penyakit, respons terhadap terapi, dan kondisi komorbiditas.

Tabel 9–10. Faktor risiko untuk patogen yang resistan terhadap banyak obat (MDR), *Staphylococcus aureus* (MRSA) yang resisten methicillin, serta *Pseudomonas* dan basil gram negatif lainnya pada pasien dengan pneumonia yang didapat di rumah sakit (HAP) dan pneumonia terkait ventilator (VAP).

Faktor risiko patogen MDR

Terapi antibiotik dalam 90 hari sebelumnya

Syok septik

Sindrom gangguan pernapasan akut sebelum VAP 5 hari atau lebih di rumah sakit sebelum terjadinya HAP/VAP

Terapi penggantian ginjal akut sebelum onset HAP/VAP

Perawatan di unit di mana > 10% isolat gram negatif resisten terhadap agen yang dipertimbangkan untuk monoterapi

Perawatan di unit di mana tingkat kerentanan antibiotik lokal tidak diketahui

Faktor risiko MRSA

Terapi antibiotik dalam 90 hari sebelumnya

Terapi penggantian ginjal dalam 30 hari sebelumnya

Penggunaan agen penekan asam lambung

Kultur positif atau kolonisasi MRSA sebelumnya, terutama dalam 90 hari sebelumnya

Rawat inap di unit di mana > 20% isolat *S aureus* adalah MRSA

Rawat inap di unit di mana prevalensi MRSA tidak diketahui

Faktor risiko *Pseudomonas aeruginosa* dan basil gram negatif lainnya

Terapi antibiotik dalam 90 hari sebelumnya

Penyakit paru struktural (PPOK, terutama dengan eksaserbasi berulang; bronkiektasis; atau kistik fibrosis)

Rawat inap baru-baru ini, terutama dengan manipulasi saluran aerodigestif (nutrisi nasoenterik, intubasi)

Pewarnaan Gram kualitas tinggi dari sekret pernapasan dengan basil gram negatif yang banyak dan dominan

Kultur positif untuk *P. aeruginosa* dalam satu tahun terakhir

COPD, chronic obstructive lung disease.

Data from Kalil AC et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016 Sept 1;63(5):e61–111.

Tabel 9–11. Rekomendasi antibiotik empiris awal untuk pneumonia yang didapat di rumah sakit (HAP) dan pneumonia terkait ventilator (VAP).

HAP tidak berisiko tinggi untuk kematian, atau VAP tanpa faktor risiko MRSA, MDR, atau *Pseudomonas* dan basil gram negatif lainnya

GUNAKAN salah satu dari berikut ini:

Piperacillin-tazobactam, 4,5 g intravena setiap 6 jam¹

Cefepime, 2 g intravena setiap 8 jam¹

Levofloxacin, 750 mg intravena setiap hari

Imipenem, 500 mg intravena setiap 6 jam¹

Meropenem, 1 g intravena setiap 8 jam¹

HAP atau VAP dengan faktor risiko MRSA tetapi tidak ada faktor risiko MDR, Pseudomonas, dan basil gram negatif lainnya

GUNAKAN salah satu dari berikut ini:

Piperacillin-tazobactam, 4,5 g intravena setiap 6 jam¹

Cefepime, 2 g intravena setiap 8 jam¹

Ceftazidime, 2 g intravena setiap 8 jam

Levofloxacin, 750 mg intravena setiap hari

Ciprofloxacin, 400 mg intravena setiap 8 jam

Imipenem, 500 mg intravena setiap 6 jam¹

Meropenem, 1 g intravena setiap 8 jam¹

Aztreonam, 2 g intravena setiap 8 jam

PLUS salah satu dari berikut ini:

Vankomisin, 15 mg/kg secara intravena setiap 8-12 jam dengan target level = 15-20 mg/mL (pertimbangkan dosis awal 25-30 mg/kg sekali untuk penyakit berat)²

Linezolid, 600 mg intravena setiap 12 jam

HAP dengan faktor risiko Pseudomonas dan basil gram negatif lainnya, tetapi tidak ada faktor risiko MRSA dan tidak berisiko tinggi untuk kematian

GUNAKAN salah satu dari berikut ini:

Piperacillin-tazobactam, 4,5 g intravena setiap 6 jam¹

Cefepime, 2 g intravena setiap 8 jam¹

Ceftazidime, 2 g intravena setiap 8 jam

Imipenem, 500 mg intravena setiap 6 jam¹

Meropenem, 1 g intravena setiap 8 jam¹

Aztreonam, 2 g intravena setiap 8 jam

PLUS salah satu dari berikut ini:

Levofloxacin, 750 mg intravena setiap hari

Ciprofloxacin, 400 mg intravena setiap 8 jam

Gentamisin, 5-7 mg / kg intravena setiap hari²

Tobramycin, 5-7 mg / kg intravena setiap hari²

Aztreonam, 2 g intravena setiap 8 jam

HAP berisiko tinggi untuk kematian atau VAP dengan faktor risiko MRSA dan faktor risiko MDR, Pseudomonas, dan basil gram negatif lainnya

GUNAKAN salah satu dari berikut ini:

Piperacillin-tazobactam, 4,5 g intravena setiap 6 jam¹

Cefepime, 2 g intravena setiap 8 jam¹

Ceftazidime, 2 g intravena setiap 8 jam

Imipenem, 500 mg intravena setiap 6 jam¹

Meropenem, 1 g intravena setiap 8 jam¹

Aztreonam, 2 g intravena setiap 8 jam

PLUS salah satu dari berikut ini:

Levofloxacin, 750 mg intravena setiap hari

Ciprofloxacin, 400 mg intravena setiap 8 jam

Amikasin, 15-20 mg / kg intravena setiap hari²

Gentamisin, 5-7 mg / kg intravena setiap hari²

Tobramycin, 5-7 mg / kg intravena setiap hari²

Meropenem, 1 g intravena setiap 8 jam¹

Polymyxin B, 2,5–3,0 mg/kg per hari dibagi dalam 2 dosis intravena harian Colistin: konsultasikan dengan apoteker klinis untuk bantuan pemberian dosis

PLUS salah satu dari berikut ini:

Vankomisin, 15 mg/kg secara intravena setiap 8-12 jam dengan target target level = 15-20 mg/mL

(pertimbangkan dosis awal 25-30 mg/kg sekali untuk penyakit berat)²
Linezolid, 600 mg intravena setiap 12 jam

CrCl, klirens kreatinin; MDR, tahan multi-obat; MRSA, *Staphylococcus aureus* yang resisten methicillin.

¹Infus yang diperpanjang mungkin sesuai.

²Pemantauan tingkat obat dan penyesuaian dosis diperlukan.

Data dari Kalil AC et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sept 1;63(5):e61–111.

Untuk diskusi yang lebih luas tentang antibiotik spesifik, lihat Bab 30.

Carr C et al. Ventilator-associated pneumonia: how do the different criteria for diagnosis match up? *Am Surg*. 2019 Sep 1;85(9):992–7. [PMID: 31638512]

Ewig S et al. Healthcare-associated pneumonia: is there any reason to continue to utilize this label in 2019? *Clin Microbiol Infect*. 2019 Oct;25(10):1173–9. [PMID: 30825674]

Kalil AC et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sept 1;63(5):e61–111. [PMID: 27418577]

Kollef MH et al. Ventilator-associated pneumonia: the role of emerging diagnostic technologies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Jun;38(3):253–63. [PMID: 28578550]

- Lanks CW et al. Community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Med Clin North Am.* 2019 May;103(3):487–501. [PMID: 30955516]
- Ranzani OT et al. Invasive and non-invasive diagnostic approaches for microbiological diagnosis of hospital-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2019 Feb 18;23(1):51. [PMID: 30777114]
- Younan D et al; UHRISES Research Consortium. Factors predictive of ventilator-associated pneumonia in critically ill trauma patients. *World J Surg.* 2020 Apr;44(4):1121–5. [PMID: 31773217]

3. Pneumonia Anaerobik & Abses Paru

ESSENSIAL

- Riwayat atau predisposisi aspirasi.
- Gejala indolen, termasuk demam, penurunan berat badan, dan malaise.
- Gigi yang buruk.
- Sputum purulen berbau busuk (pada banyak pasien).
- Infiltrat di zona paru dependen, dengan satu atau beberapa area kavitas atau efusi pleura.

Pertimbangan Umum

Aspirasi sejumlah kecil sekret orofaringeal terjadi selama tidur pada individu normal tetapi jarang menyebabkan penyakit. Sekuele aspirasi sejumlah besar bahan termasuk asma nokturnal, pneumonitis kimia, obstruksi mekanis

saluran udara oleh partikel, bronkiektasis, dan infeksi pleuropulmonar. Individu yang rentan terhadap penyakit yang disebabkan oleh aspirasi termasuk mereka dengan tingkat kesadaran yang tertekan karena penggunaan obat atau alkohol, kejang, anestesi umum, atau penyakit sistem saraf pusat; mereka dengan gangguan menelan karena gangguan esofagus atau gangguan neurologis; dan mereka yang menggunakan pipa trakea atau nasogastrik, yang mengganggu pertahanan mekanis saluran udara.

Penyakit periodontal dan kebersihan gigi yang buruk, yang meningkatkan jumlah bakteri anaerob dalam bahan yang disedot, berhubungan dengan kemungkinan yang lebih besar dari infeksi pleuropulmonary anaerobik. Aspirasi isi orofaringeal yang terinfeksi awalnya menyebabkan pneumonia di zona paru dependen, seperti segmen posterior lobus atas dan segmen superior dan basilar lobus bawah. Posisi tubuh pada saat aspirasi menentukan zona paru mana yang bergantung. Timbulnya gejala berbahaya. Pada saat pasien mencari pertolongan medis, pneumonia nekrotikans, abses paru, atau empiema mungkin terlihat.

Pada sebagian besar kasus aspirasi dan pneumonia nekrotikans, abses paru, dan empiema, beberapa spesies bakteri anaerob menyebabkan infeksi. Sebagian besar kasus yang tersisa disebabkan oleh infeksi bakteri anaerob dan aerob. Spesies *Prevotella melaninogenica*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium nucleatum*, dan *Bacteroides* umumnya merupakan bakteri anaerob yang diisolasi.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien dengan infeksi pleuropulmonar anaerobik biasanya datang gejala konstitusional, seperti demam, penurunan berat badan, dan malaise. Batuk dengan dahak purulen berbau busuk menunjukkan infeksi anaerob, meskipun tidak adanya batuk produktif tidak mengesampingkan infeksi tersebut. Gigi sering buruk. Pasien jarang edentulous; jika demikian, lesi bronkial yang menghalangi mungkin ada.

B. Temuan Laboratorium

Sputum ekspektorasi tidak sesuai untuk kultur organisme anaerob karena kontaminasi flora mulut. Bahan representatif untuk biakan hanya dapat diperoleh dengan aspirasi transtoraks, torakosentesis, atau bronkoskopi dengan sikat yang dilindungi. Aspirasi transtorakal jarang diindikasikan, karena drainase terjadi melalui bronkus dan infeksi pleuropulmonal anaerobik biasanya merespon dengan baik terhadap terapi empiris.

C. Pencitraan

Berbagai jenis infeksi pleuropulmonar anaerobik dibedakan oleh hasil pemeriksaan radiografinya. Abses paru tampak sebagai rongga soliter berdinding tebal yang dikelilingi oleh konsolidasi. Air-fluid level biasanya ada. Penyebab lain penyakit paru kavitas (tuberkulosis, mikosis, kanker, infark, granulomatosis dengan poliangiitis [sebelumnya Wegener granulomatosis]) harus disingkirkan. Pneumonia nekrotikans dibedakan dengan beberapa area kavitas dalam area konsolidasi. Empiema ditandai dengan adanya cairan pleura purulen dan dapat menyertai salah satu dari dua temuan radiografi lainnya.

Ultrasonografi bermanfaat dalam menemukan cairan dan juga dapat mengungkapkan lokulasi pleura.

Tatalaksana

Obat pilihan adalah klindamisin (600 mg intravena setiap 8 jam sampai perbaikan, kemudian 300 mg per oral setiap 6 jam) atau amoksisilin-klavulanat (875 mg/125 mg per oral setiap 12 jam). Penisilin (amoksisilin, 500 mg setiap 8 jam, atau penisilin G, 1-2 juta unit secara intravena setiap 4-6 jam) ditambah metronidazol (500 mg secara oral atau intravena setiap 8-12 jam) adalah pilihan lini kedua. Penisilin saja adalah pengobatan yang tidak memadai untuk infeksi pleuropulmonar anaerobik karena peningkatan jumlah organisme anaerob menghasilkan beta-laktamase, dan hingga 20% pasien tidak berespon terhadap penisilin atau amoksisilin. Terapi antibiotik untuk pneumonia anaerob harus dilanjutkan sampai radiografi dada membaik, suatu proses yang mungkin memakan waktu satu bulan atau lebih; pasien dengan abses paru secara tradisional telah diobati sampai resolusi rongga abses ditunjukkan oleh radiografi dada. Dalam kedua kasus, durasi terapi yang optimal tidak diketahui,

dan terapi yang berkepanjangan (lebih dari 4 minggu) masih kontroversial. Penyakit pleuropulmoner anaerobik membutuhkan drainase yang memadai dengan tabung thoracostomy untuk pengobatan empiema. Drainase pleura terbuka kadang-kadang diperlukan karena kecenderungan infeksi ini untuk menghasilkan lokulasi di rongga pleura.

Makhnevich A et al. Aspiration pneumonia in older adults. *J Hosp Med.* 2019 Jul 1;14(7):429–35. [PMID: 30794136]

Rolston KVI et al. Post-obstructive pneumonia in patients with cancer: a review. *Infect Dis Ther.* 2018 Mar;7(1):29–38. [PMID: 29392577]

INFILTRAT PULMONAL PADA PASIEN IMMUNOKOMPROMAIS

Infiltrat paru pada pasien immunokompromais (pasien dengan penyakit HIV, jumlah neutrofil absolut kurang dari 1000/mcL [kurang dari $1,0 \times 10^9/L$], pajanan saat ini atau baru-baru ini terhadap obat myelosupresif atau immunosupresif, atau mereka yang sedang mengonsumsi lebih dari 5 mg/hari prednison) dapat timbul dari penyebab infeksi atau noninfeksi. Infeksi dapat

disebabkan oleh bakteri, mikobakteri, jamur, protozoa, cacing, atau patogen virus. Proses noninfeksi, seperti edema paru, perdarahan alveolar, reaksi obat, penyakit tromboemboli paru, keganasan, dan pneumonitis radiasi, dapat menyerupai infeksi.

Meskipun hampir semua patogen dapat menyebabkan pneumonia pada pejamu yang mengalami gangguan sistem imun, dua alat klinis membantu klinisi mempersempit diagnosis banding. Yang pertama adalah pengetahuan tentang defek imunologi yang mendasarinya. Defek imunologi spesifik berhubungan dengan infeksi tertentu. Defek pada imunitas humoral merupakan predisposisi infeksi bakteri; Defek pada imunitas seluler menyebabkan infeksi virus, jamur, mikobakteri, dan protozoa. Neutropenia dan gangguan fungsi granulosit merupakan predisposisi infeksi dari *S aureus*, *Aspergillus*, basil gram negatif, dan *Candida*. Kedua, perjalanan waktu infeksi juga memberikan petunjuk tentang etiologi pneumonia pada pasien immunokompromais. Pneumonia fulminan sering disebabkan oleh infeksi bakteri, sedangkan pneumonia berbahaya lebih cenderung disebabkan oleh infeksi virus,

jamur, protozoa, atau mikobakteri. Pneumonia yang terjadi dalam 2-4 minggu setelah transplantasi organ biasanya bakteri, sedangkan beberapa bulan atau lebih setelah transplantasi *P jirovecii*, virus (misalnya, cytomegalovirus) dan jamur (misalnya, *Aspergillus*) lebih sering ditemui.

Temuan Klinis

Radiografi dada jarang membantu dalam mempersempit diagnosis banding. Pemeriksaan dahak ekspektorasi untuk bakteri, jamur, mikobakteri, *Legionella*, dan *P jirovecii* penting dan dapat menghalangi kebutuhan akan prosedur diagnostik invasif yang mahal. Induksi sputum sering diperlukan untuk diagnosis. Sensitivitas sputum yang diinduksi untuk mendeteksi *P jirovecii* tergantung pada keahlian institusional, jumlah spesimen yang dianalisis, dan metode deteksi.

Evaluasi rutin sering gagal untuk mengidentifikasi organisme penyebab. Dokter dapat memulai terapi antimikroba empiris sebelum melanjutkan ke prosedur invasif, seperti bronkoskopi, aspirasi jarum transtoraks, atau biopsi paru terbuka. Pendekatan manajemen harus

didasarkan pada tingkat keparahan infeksi paru, penyakit yang mendasari, risiko terapi empiris, dan keahlian dan pengalaman lokal dengan prosedur diagnostik. BAL menggunakan bronkoskop fleksibel adalah metode yang aman dan efektif untuk mendapatkan sekret paru yang representatif untuk studi mikrobiologis. Ini melibatkan lebih sedikit risiko perdarahan dan komplikasi lain daripada menyikat bronkial dan biopsi transbronkial. BAL sangat cocok untuk diagnosis pneumonia *P jirovecii* pada pasien dengan HIV/AIDS ketika analisis sputum yang diinduksi negatif. Biopsi paru bedah, sekarang sering dilakukan dengan video-assisted thoracoscopy, memberikan pilihan definitif untuk diagnosis infiltrat paru pada host immunokompromais. Namun, diagnosis spesifik diperoleh hanya pada sekitar dua pertiga kasus, dan informasi yang diperoleh mungkin tidak mempengaruhi hasil.

Cillóniz C et al. *Pneumocystis pneumonia* in the twenty-first century: HIVinfected versus HIV-uninfected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019 Oct;17(10):787–801. [PMID: 31550942]

Haydour Q et al. Diagnosis of fungal infections: a systematic review and meta-analysis supporting

- American Thoracic Society Practice Guideline. Ann Am Thorac Soc. 2019 Sep;16(9):1179–88. [PMID: 3121934]
- Kato H et al. Diagnosis and treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected or non-HIV-infected patients-difficulties in diagnosis and adverse effects of trimethoprim-sulfamethoxazole. J Infect Chemother. 2019 Nov;25(11):920–4. [PMID: 31300379]

TUBERKULOSIS PULMONAR

ESSENSIAL

- Fatigue, penurunan berat badan, demam, keringat malam, dan batuk produktif.
- Faktor risiko penularan infeksi: paparan rumah tangga, inkarserasi, penggunaan narkoba, perjalanan ke daerah endemik.
- Radiografi dada: kekeruhan paru, paling sering apeks.
- Basil tahan asam pada apusan dahak atau kultur sputum positif M tuberculosis.

Pertimbangan Umum

Tuberkulosis adalah salah satu penyakit paling luas dan mematikan di dunia. *M. tuberculosis*, organisme yang menyebabkan infeksi dan penyakit tuberkulosis, menginfeksi sepertiga populasi dunia. Pada tahun 2014,

terdapat 9,6 juta kasus baru tuberkulosis di seluruh dunia dengan 1,5 juta orang meninggal karena penyakit tersebut. Di Amerika Serikat, diperkirakan 11 juta orang terinfeksi M tuberculosis, dan pada tahun 2014, ada 9421 kasus aktif. Pada tahun 2015, jumlah kasus tuberkulosis meningkat untuk pertama kalinya dalam 23 tahun di 29 negara bagian AS, khususnya di Texas, California, Florida, dan New York. Tuberkulosis terjadi secara tidak proporsional di antara populasi yang kurang beruntung, seperti kurang gizi, tunawisma, dan mereka yang tinggal di perumahan yang terlalu padat dan di bawah standar. Ada peningkatan kejadian tuberkulosis di antara orang HIV-positif. Infeksi M tuberculosis dimulai ketika orang yang rentan menghirup droplet nuclei di udara yang mengandung organisme hidup. Basil tuberkel yang mencapai alveoli dicerna oleh makrofag alveolar. Infeksi terjadi jika inokulum lolos dari aktivitas mikrobisida makrofag alveolar. Setelah infeksi terbentuk, penyebaran limfatik dan hematogen tuberkulosis biasanya terjadi sebelum pengembangan respon imun yang efektif. Tahap infeksi ini, tuberkulosis primer, biasanya diam secara klinis dan radiografis.

Pada kebanyakan orang dengan imunitas yang diperantarai sel utuh, sel T dan makrofag mengelilingi organisme dalam granuloma yang membatasi multiplikasi dan penyebarannya. Infeksi dapat diatasi tetapi tidak diberantas, karena organisme yang hidup dapat dorman di dalam granuloma selama bertahun-tahun hingga beberapa dekade. Individu dengan infeksi tuberkulosis laten tidak memiliki penyakit aktif dan tidak dapat menularkan organisme kepada orang lain. Namun, reaktivasi penyakit dapat terjadi jika pertahanan kekebalan inang terganggu. Tuberkulosis aktif akan berkembang pada sekitar 6% individu dengan infeksi tuberkulosis laten yang tidak diberikan terapi pencegahan; setengah dari kasus ini terjadi dalam 2 tahun setelah infeksi primer. Berbagai kondisi seperti gastrektomi, silikosis, diabetes mellitus, dan gangguan respon imun (misalnya, infeksi HIV; terapi dengan kortikosteroid, penghambat faktor nekrosis tumor atau obat immunosupresif lainnya) dikaitkan dengan peningkatan risiko reaktivasi. Pada sekitar 5% kasus, respon imun tidak cukup untuk menahan infeksi primer dan berkembang menjadi tuberkulosis primer yang progresif, disertai dengan gejala paru dan gejala

konstitusional seperti yang dijelaskan di bawah ini. Gambaran klinis tidak secara definitif membedakan penyakit primer dari reaktivasi infeksi TB laten. Ajaran standar telah menyatakan bahwa 90% dari tuberkulosis pada orang dewasa merupakan aktivasi penyakit laten. Namun, sidik jari DNA basil menunjukkan bahwa sebanyak sepertiga dari kasus baru tuberkulosis pada populasi perkotaan adalah infeksi primer yang dihasilkan dari penularan dari orang ke orang.

Prevalensi strain yang resistan terhadap obat meningkat di seluruh dunia; Namun, di Amerika Serikat, laju isolat yang resistan terhadap obat turun menjadi kurang dari 1,3%. Faktor-faktor risiko untuk resistensi obat termasuk imigrasi dari negara-negara dengan prevalensi tinggi tuberkulosis resistan obat, kontak dekat dan berkepanjangan dengan individu dengan tuberkulosis yang resistan obat, terapi yang tidak berhasil, dan ketidakmampuan untuk pengobatan. Resistansi obat dapat berupa tunggal atau ganda. Tuberkulosis resisten obat tahan terhadap satu obat antituberkulus lini pertama, baik isoniazid atau rifampin. Multidrug resistant tuberkulosis resisten terhadap isoniazid dan rifampin, dan mungkin

agen tambahan. Extensively drug-resistant tuberculosis resisten terhadap isoniazid, rifampin, fluoroquinolones, dan aminoglikosida atau capreomisin atau keduanya. Hasil perawatan tuberculosis yang resistan terhadap obat lebih buruk daripada ketika isolatnya peka terhadap obat, tetapi hasil tampaknya bervariasi dengan status HIV. Dalam ulasan tentang kasus extensively drug-resistant tuberculosis di Amerika Serikat, kematian masing-masing adalah 10% dan 68% pada pasien HIV-negatif dan HIV-positif.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien dengan tuberculosis paru biasanya muncul dengan gejala konstitusional secara progresif secara progresif, anoreksia, penurunan berat badan, demam, dan keringat malam. Batuk kronis adalah gejala paru yang paling umum. Mungkin kering pada awalnya tetapi biasanya menjadi produktif dari dahak purulen saat penyakit berkembang. Dahak bergaris darah adalah umum, tetapi hemoptisis signifikan jarang merupakan gejala yang menyajikan; Hemoptisis yang mengancam jiwa dapat

terjadi pada penyakit lanjut. Dispnea tidak biasa kecuali ada penyakit yang luas. Pada pemeriksaan fisik, pasien muncul sakit kronis dan kurang gizi. Pada pemeriksaan dada, tidak ada temuan fisik khusus untuk infeksi tuberkulosis. Pemeriksaan mungkin normal atau dapat mengungkapkan temuan klasik seperti Rales apikal posttussif.

B. Temuan Laboratorium

Diagnosis definitif tergantung pada pemulihan m tuberculosis dari budaya atau identifikasi organisme dengan teknik amplifikasi DNA atau RNA. Tiga spesimen dahak pagi berturut-turut disarankan. Pewarnaan fluorokrom dengan rhodamine-auramine spesimen sputum terkonsentrasi dan dicerna dilakukan pada awalnya sebagai metode skrining, dengan konfirmasi oleh pewarnaan Kinyoun atau Ziehl-Neelsen. Demonstrasi basil cepat asam pada smear dahak tidak menetapkan diagnosis m tuberculosis, karena mikobakteri nontorusus dapat mengkolonisasi saluran udara dan semakin diakui menyebabkan penyakit klinis pada pasien dengan penyakit paru-paru struktural yang mendasarinya.

Pada pasien yang dianggap memiliki tuberkulosis yang tidak dapat menghasilkan spesimen yang memuaskan atau ketika apusan dahak spontan yang secara spontan negatif untuk basil asam-cepat, induksi dahak dengan salin hipertonik 3% harus dilakukan. Bronkoskopi fleksibel dengan pencucian bronkial memiliki hasil diagnostik serupa untuk menginduksi dahak; Biopsi paru transbronkial tidak secara signifikan meningkatkan hasil diagnostik tetapi dapat menyebabkan diagnosis sebelumnya dengan mengidentifikasi granuloma jaringan. Spesimen dahak yang dilaksanakan pasca-bronkoskopi harus dikumpulkan. Kultur darah positif untuk m tuberkulosis jarang pada pasien dengan jumlah CD4 normal, tetapi organisme dapat dikultur dari darah hingga 50% pasien HIV-seropositif dengan tuberkulosis yang jumlahnya CD4 kurang dari 100 / ml (kurang dari $0,1 \times 10^9 / L$).

Pemeriksaan mikroskop cahaya tradisional pewarnaan basil tahan asam dahak dan kultur spesimen dahak merupakan diagnosis pilihan tuberkulosis. Tingkat pertumbuhan mikobakterial yang lambat, urgensi untuk menyediakan perawatan awal, yang sesuai untuk pasien

untuk meningkatkan hasil dan membatasi penyebaran masyarakat, dan kekhawatiran tentang potensi toksisitas obat pada pasien yang diobati secara empiris yang tidak memiliki infeksi tuberkulosis telah mendorong penggunaan teknik diagnostik yang cepat (Tabel 9-12). Diagnostik molekuler menawarkan beberapa opsi dan banyak keunggulan secara signifikan meningkatkan beban. Pengujian amplifikasi asam nukleat tidak hanya mendeteksi TB (NAAT-TB) tetapi juga mengidentifikasi penanda resistensi (NAAT-R). NAAT-TB dapat mengidentifikasi TB dalam beberapa jam dari pemrosesan dahak, memungkinkan isolasi dan perawatan dini, tetapi nilai prediksi negatif rendah pada pasien dengan apusan-negatif. NAAT-R memungkinkan identifikasi cepat resistensi obat primer dan ditunjukkan pada pasien berikut: (1) yang dirawat sebelumnya untuk TBC, (2) mereka yang lahir (atau yang hidup selama lebih dari 1 tahun) di negara dengan insiden tuberkulosis moderat atau insiden tinggi dari beberapa isolat resistan obat, (3) kontak pasien dengan multidrug-resistant tuberculosis, atau (4) mereka yang merupakan seropositif HIV. Kecurigaan klinis tetap menjadi faktor penting

dalam menafsirkan semua penelitian ini. Pengujian kerentanan obat standar dari isolat kultur dianggap rutin untuk isolat pertama dari m tuberculosis, ketika rejimen pengobatan gagal, dan ketika kultur dahak tetap positif setelah 2 bulan terapi.

Tabel 9-12. Tes laboratorium yang penting untuk deteksi mycobacterium tuberculosis.¹

Tes	Waktu untuk Hasil	Karakteristik Tes
Acid-fast bacili light microscopy	1 hari	Spesimen tiga pagi direkomendasikan. Sensitivitas kombinasi 70% (54% untuk spesimen pertama. 11% untuk spesimen kedua, dan 5% untuk spesimen pertama). Spesimen pagi pertama meningkatkan hasil sebesar 12% dibandingkan dengan spesimen spot.
Nucleic acid amplification test, detection (NAAT-TB)	1 hari	Sensitivitas/spesifisitas tinggi untuk spesimen apusan positif, 85-97% untuk keduanya; sensitivitas jatuh pada spesimen apusan negatif hingga ~66%. Positif NAAT pada pasien apusan negatif dengan probabilitas tes intermediet hingga tinggi (>30%) dari infeksi M tuberculosis

		membantu sementara NAAT negatif tidak. Sebaiknya tidak meminta pada pasien dengan probabilitas pretes rendah dari infeksi <i>M tuberculosis</i> .
Bucleic acid amplification test, resistance markers (NAAT-R)	1-2 hari	Pengujian multipel untuk rifampin dan isoniazid tersedia. Spesifisitas seragam tersedia, >98%. Sensitivitas bervariasi dari sekitar 84% ke 96%, meningkat dengan spesimen multipel. Lihat teks indikasi tes.
Deteksi pertumbuhan mikobakterial Liquid (berbasis kaldu) medium Solid (berbasis agar atau telur) medium	Mencapai 6-8 minggu Rata-rata 10-14 hari Rata-rata 3-4 minggu	Metode kultur liquid lebih sensitif daripada metode kultur solid (~90% dan 76%, berturut-turut), dengan waktu deteksi lebih pendek tetapi kontaminasi lebih tinggi dengan pertumbuhan bakteri. Spesifisitas melebihi 99% untuk semua metode.
Identifikasi kompleks <i>M tuberculosis</i> dengan DNA probe atau kromatografi liquid kinerja tinggi	1 hari ¹	Mungkin berguna pada area insiden <i>M tuberculosis</i> rendah dimana mikobakteria nontuberkulosis umumnya terisolasi.
Pengujian kerentanan obat lini pertama (liquid medium)	1-2 minggu ¹	Baku emas. Harus dilakukan secara rutin pada isolat awal.
Lini kedua dan pengujian		

kerentanan obat senyawa baru	1-2 minggu ¹	
Liquid (berbasis kaldu) medium	3-4 minggu ¹	
Solid (berbasis agar atau telur) medium		

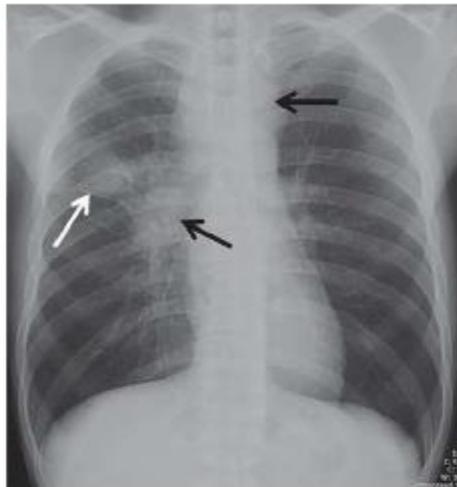
¹Berikut deteksi pertumbuhan mikobakteri.

Diadaptasi dari Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention diadaptasi oleh ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Apr; 161(4 Pt 1):1376-95.

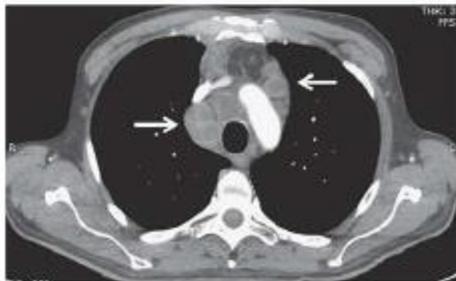
Biopsi jarum pleura mengungkapkan peradangan granulomatous pada sekitar 60% pasien dengan efusi pleura yang disebabkan oleh M Tuberculosis. Kultur cairan pleura positif untuk m tuberculosis pada 23-58% kasus tuberculosis pleura. Kultur tiga spesimen biopsi pleura dikombinasikan dengan pemeriksaan mikroskopis biopsi pleura menghasilkan diagnosis hingga 90% pasien dengan tuberculosis pleura. Tes untuk fluida pleura adenosine deaminase (sekitar 90% sensitivitas dan spesifisitas untuk tuberculosis pleura pada kadar lebih besar dari 70 unit / l) dan interferon-gamma (sensitivitas 89%, 97% spesifisitas dalam meta-analisis baru-baru ini) dapat sangat membantu alat bantu diagnostik , khususnya dalam membuat keputusan untuk mengejar pengujian invasif dalam kasus-kasus yang kompleks.

C. Imaging

Bertentangan dengan pengajaran tradisional, analisis molekuler menunjukkan bahwa kelainan radiografi pada tuberkulosis paru tidak membedakan penyakit primer dari reaktivasi tuberkulosis laten (Gambar 9-4). Satu-satunya prediktor independen pola atipikal pada radiografi dada - yaitu, tidak terkait dengan lobus atas atau kavitas - adalah gangguan respon host. Pada pasien usia lanjut, infiltrat lobus yang lebih rendah dengan atau tanpa efusi pleura sering ditemui. Tuberkulosis paru-paru yang lebih rendah dapat menyamar sebagai pneumonia atau kanker paru-paru. Pola "miliar" (kepadatan nodular kecil difus) dapat dilihat dengan penyebaran hematologis atau limfatik dari organisme. Pasien immunokompromais terutama yang dengan infeksi HIV akhir tahap - sering menampilkan zona paru-paru, difus, atau infiltrat miliar; efusi pleura; dan keterlibatan hilar dan, terutama, kelenjar getah bening mediastinal.



A



B

Gambar 9-4. Tuberkulosis paru-paru. Tuberkulosis paru primer pada pria berusia 20 tahun dengan radiografi dada (a) menunjukkan konsolidasi lobus atas kanan (panah putih) dan limfadenopati hilar dan mediastinum kanan (panah hitam) dan ct scan yang ditingkatkan kontras (b) menunjukkan limfadenopati mediastinal (panah). (Digunakan, dengan izin, dari Carlos Santiago Restrepo, MD, di USATINE Rp, Smith Ma, Mayeaux EJ JR, Chumley H. Warna Atlas Of Family Medicine, 2nd Ed. McGraw-Hill, 2013.)

Resolusi Tuberkulosis aktif meninggalkan temuan radiografi karakteristik. Nodul padat di hila paru, dengan atau tanpa kalsifikasi yang jelas, bekas luka fibronodular lobus atas, dan bronkiektasis dengan kehilangan volume adalah temuan umum. Ghon (fokus utama kalsifikasi) dan Ranke (fokus utama kalsifikasi dan kalsifikasi nodus limfa hilar) terlihat pada minoritas pasien.

D. Pemeriksaan Khusus

Pengujian untuk infeksi tuberkulosis laten digunakan untuk mengevaluasi individu yang asimtomatik tetapi infeksi TBC dicurigai (misalnya, setelah paparan kontak) atau untuk menetapkan prevalensi infeksi TB pada suatu populasi. Pengujian dapat digunakan pada seseorang dengan gejala tuberkulosis aktif, tetapi tes positif tidak membedakan antara infeksi aktif dan laten. Pengujian rutin individu pada risiko rendah untuk tuberkulosis tidak dianjurkan.

Pendekatan tradisional untuk menguji infeksi tuberkulosis laten adalah tes kulit tuberkulin. Tes Mantoux adalah metode yang disukai: 0,1 ml derivatif protein murni (PPD) yang mengandung 5 unit tuberkulin

disuntikkan secara intradermal pada permukaan volar lengan menggunakan jarum tuberkulin pada jarum suntik tuberkulin 27-gauge. Lebar transversal dalam milimeter indurasi di situs uji kulit diukur setelah 48-72 jam. Untuk mengoptimalkan kinerja pengujian, kriteria untuk menentukan reaksi positif bervariasi tergantung pada kemungkinan infeksi. Tabel 9-13 merangkum kriteria yang didirikan oleh Centers for Disease and Prevention (CDC) untuk interpretasi tes kulit Mantoux Tuberkulin. Sensitivitas dan spesifisitas tes kulit tuberkulin tinggi: masing-masing 77% dan 97%. Spesifisitas turun menjadi 59% pada populasi yang sebelumnya divaksinasi dengan Bacillus Calmette-Guérin (BCG, bentuk mycobacterium bovis yang dilemahkan). Reaksi tes kulit tuberkulin yang salah dapat terjadi akibat teknik pengujian yang tidak tepat; infeksi bersamaan, termasuk tuberkulosis fulminan; malnutrisi; usia lanjut; gangguan imunologis; keganasan; terapi kortikosteroid; penyakit ginjal kronis; dan infeksi HIV. Beberapa individu dengan infeksi tuberkulosis laten mungkin memiliki tes kulit TB negatif ketika diuji bertahun-tahun setelah paparan. Pengujian anergi tidak disarankan untuk penggunaan rutin untuk membedakan

hasil yang sebenarnya negatif dari anergy. Standardisasi uji anergi yang buruk dan kurangnya data hasil membatasi evaluasi efektivitasnya. Interpretasi uji kulit tuberkulin pada orang-orang yang sebelumnya menerima vaksinasi BCG sama dengan pada mereka yang belum memiliki BCG.

Tabel 9-13. Klasifikasi reaksi tes kulit tuberkulin positif.¹

Ukuran Indurasi	Kelompok
≥5 mm	<ol style="list-style-type: none"> 1. Individu positif HIV 2. Kontak baru-baru ini dari individu dengan penyakit tuberkulosis infeksius. 3. Individu dengan perubahan fibrotik pada radiografi dada yang mengarah ke tuberkulosis awal. 4. Individu dengan transplantasi organ dan individu immunosupresif lain (mengonsumsi setara dengan >15 mg/hari prednison selama 1 bulan atau lebih, atau mengonsumsi antagonis TNF-alfa).
≥ 10 mm	<ol style="list-style-type: none"> 1. Imigran baru-baru ini (< 5 tahun) dari negara dengan prevalensi tuberkulosis tinggi (seperti, Asia, Afrika, Amerika Latin). 2. Penggunaan obat injeksi HIV negatif 3. Personel laboratorium mikobakteriologi 4. Penduduk dan karyawan di tempat berkumpul yang berisiko tinggi: lembaga permasyarakatan; fasilitas layanan kesehatan jangka panjang; rumah sakit dan fasilitas kesehatan lainnya; fasilitas penduduk untuk pasien HIV/AIDS; dan tempat penampungan tuna wisma. 5. Individu dengan kondisi medis yang meningkatkan risiko perkembangan penyakit

	<p>tuberkulosis: gastrektomi, >10% dibawah berat badan ideal, jejunoileal bypass, diabetes mellitus, silikosis, penyakit ginjal kronik lanjut, beberapa penyakit hematologi, (seperti, leukomia, limfoma), dan malignansi spesifik lain (seperti, karsinoma kepala atau leher dan paru-paru).</p> <p>6. Anak-anak lebih muda dari 4 tahun atau bayi, anak-anak, dan remaja yang terpapar orang dewasa dengan risiko tinggi.</p>
≥ 15 mm	1. Individu dengan faktor risiko tuberkulosis yang tidak diketahui.

¹Reaksi tes kulit tuberkulin dianggap positif jika diameter transversal area indurasi mencapai ukuran yang dibutuhkan untuk grup tertentu. Semua reaksi lain dianggap negatif.

Data dari Latent Tuberculosis Infection. A Guide for Primary Health Care Providers. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/publications/ltni/pdf/targetedtbi.pdf>

Interferon gamma release assays (termasuk uji kuantiferon dan t-spot) adalah uji in vitro dari pelepasan gamma interferon CD4 +-dimediasi sel dalam menanggapi stimulasi oleh antigen TBC tertentu. Antigen tidak ada dari semua strain BCG dan banyak mikobakteri nontuberkulosis; Oleh karena itu, whole blood, spesifisitas uji rilis gamma interferon lebih unggul daripada tes kulit TB pada individu yang divaksinasi BCG. Sensitivitas sebanding dengan tes kulit tuberkulin: 60-90% tergantung pada uji spesifik dan populasi studi. Sensitivitas dikurangi dengan infeksi HIV, terutama pada pasien dengan jumlah CD4 rendah. Spesifisitas tinggi,

lebih besar dari 95%. Potensi keuntungan dari pengujian uji rilis gamma interferon termasuk lebih sedikit hasil positif palsu dari vaksinasi BCG sebelumnya, diskriminasi yang lebih baik dari respons positif karena mikobakteri nontuberkulosis, dan persyaratan hanya satu kontak pasien (misalnya, tidak perlu pasien kembali melakukan Tes kulit tuberculin yang dibaca 48-72 jam kemudian). Kerugian termasuk perlunya peralatan dan personel laboratorium khusus, dan biaya yang meningkat secara substansial dibandingkan dengan tes kulit tuberkulin.

Di daerah endemik, uji rilis gamma interferon tidak lebih sensitif daripada tes kulit tuberkulin dalam tuberkulosis aktif (20-40% tingkat false-negative) dan tidak dapat membedakan aktif dari penyakit laten. Tes pelepasan gamma interferon tidak boleh digunakan untuk mengecualikan tuberkulosis aktif.

Pedoman yang ditetapkan oleh CDC memungkinkan pengujian rilis gamma interferon untuk digunakan secara bergantian dengan pengujian kulit TB pada diagnosis infeksi tuberkulosis laten. Interferon gamma release assays lebih disukai pada pasien dengan

vaksinasi BCG sebelumnya; Tes kulit tuberculin lebih disukai pada anak di bawah 5 tahun. Penggunaan rutin kedua tes tidak dianjurkan. Pada individu dengan uji kulit tuberculin positif tetapi probabilitas infeksi tuberkulosis laten rendah dan risiko rendah untuk perkembangan untuk penyakit aktif, Interferon gamma release assays dapat bermanfaat sebagai tes konfirmasi untuk mengecualikan tes kulit tuberculin positif.

Tatalaksana

A. Langkah Umum

Tujuan terapi adalah untuk menyembuhkan pasien, meminimalkan risiko morbiditas dan mortalitas yang berkaitan dengan pengobatan, mengurangi transmisi m tuberculosi ke orang lain, dan mencegah munculnya resistensi obat yang signifikan secara klinis pada tuberkel basilus. Prinsip-prinsip dasar perlakuan antoritubekulosi adalah (1) untuk mengelola beberapa obat yang rentan organisme; (2) untuk memberikan terapi teraman dan paling efektif dalam periode waktu terpendek; (3) untuk memastikan kepatuhan terhadap terapi; dan (4) untuk

menambah setidaknya dua agen antituberkulus baru ke rejimen ketika kegagalan pengobatan dicurigai.

Semua kasus tuberkulosis yang dicurigai dan dikonfirmasi harus dilaporkan segera kepada otoritas kesehatan masyarakat lokal dan negara bagian. Departemen Kesehatan Masyarakat akan melakukan investigasi kasus pada sumber dan kontak pasien untuk menentukan apakah individu lain dengan TBC yang tidak diobati dan menular hadir di masyarakat. Mereka dapat mengidentifikasi kontak yang terinfeksi yang memenuhi syarat untuk pengobatan infeksi TB laten dan memastikan bahwa rencana pemantauan kepatuhan terhadap terapi ditetapkan untuk setiap pasien dengan TBC. Pasien dengan tuberkulosis harus diobati oleh dokter yang terampil dalam pengelolaan infeksi ini. Keahlian klinis sangat penting dalam kasus tuberkulosis yang resistan terhadap obat.

Ketidakseimbangan terhadap tatalaksana antituberkulosis merupakan penyebab utama kegagalan pengobatan, transmisi tuberkulosis yang berkelanjutan, dan pengembangan resistensi pengobatan. Kepatuhan terhadap pengobatan dapat ditingkatkan dengan

memberikan pendidikan pasien terperinci tentang TBC dan perlakuannya selain manajer kasus yang mengawasi semua aspek perawatan pasien. Terapi yang diamati secara langsung (dot), yang mengharuskan pekerja perawatan kesehatan secara fisik mengamati pasien menelan obat antorituberkulosis di rumah, klinik, rumah sakit, atau di tempat lain, juga meningkatkan kepatuhan terhadap pengobatan. Pentingnya pengamatan langsung terapi tidak dapat terlalu ditekankan. CDC merekomendasikan DOT untuk semua pasien dengan drug resistant tuberculosis dan untuk mereka yang menerima terapi intermiten (dua kali atau tiga kali mingguan).

Rawat inap untuk terapi awal tuberkulosis tidak diperlukan bagi sebagian besar pasien. Itu harus dipertimbangkan jika pasien tidak mampu dengan perawatan diri atau kemungkinan akan mengekspos individu yang baru dan rentan terhadap tuberkulosis. Pasien yang dirawat di rumah sakit dengan penyakit aktif memerlukan ruang pribadi dengan ventilasi tekanan negatif sampai basil tuberkel tidak lagi ditemukan di

sputum ("smear-negative") pada tiga apusan berturut-turut diambil pada hari-hari yang terpisah.

Karakteristik obat antituberkulosis disediakan pada Tabel 9-14. Pertimbangan perawatan tambahan dapat ditemukan di Bab 33. Informasi yang lebih lengkap dapat diperoleh dari divisi CDC dari situs web eliminasi TBC di <https://www.cdc.gov/tb/>.

Tabel 9-14. Karakteristik obat antituberkulosis.

Obat	Efek Samping paling Umum	Pemeriksaan Efek Samping	Interaksi Obat	Catatan
Isoniazid	Neropati perifer, hepatitis, ruam, efek SSP ringan.	AST dan ALT, pemeriksaan neurologi.	Fenitoin (sinergistik); disulfiram.	Bakterisida baik organisme ekstraseluler atau interseluler. Piridoksin, 25-50 mg per oral serial hari diberikan sebagai profilaksis untuk neuritis; 50-100 mg per oral setiap hari sebagai tatalaksana.
Rifampin	Hepatitis, demam, ruam,	CBC, platelet,	Rifampin menghamb	Bakterisida untuk

	flu-like illness, gangguan gastrointestinal, masalah perdarahan, gagal ginjal.	ASR dan ALT.	at efek kontrasepsi oral, quinidine, kortikosteroid, warfarin, metadon, digoksin, hipoglikemi oral, asam aminosalisilat mungkin mengganggu absorpsi rifampin. Interaksi signifikan dengan inhibitor protease dan inhibitor nonnucleoside reverse transcriptase.	semua populasi organisme. Warna urin dan sekresi cairan tubuh lainnya oranye. Dapat menghitamkan kontak lensa.
Rifapentine	Supresi sumsum tulang, hematuria/piuria, hepatitis, gangguan gastrointestinal, flu-like illness.	CBC, platelet, ASR dan ALT.	Penginduksi sitokrom P450 kuat dengan interaksi obat multipel. Penggunaan pada pasien HIV yang mendapatkan terapi antiretroviral sebaiknya	Bakterisida baik pada organisme ekstraseluler dan intraseluler. Warna urin dan sekresi tubuh lainnya oranye. Waktu paruh panjang, dapat diberikan

			dibatasi pada ahli dalam terapi antiretroviral.	setiap minggu pada profilaksis LTBI. Tidak digunakan pada fase induksi terapi.
Pirazinamid	Hiperurisemia, hepatotoksitas, ruam, gangguan gastrointestinal, nyeri sendi.	Asam urat, AST, ALT.	Jarang.	Bakterisida untuk organisme intraseluler.
Etambutol	Optik neuritis (reversibel dengan tidak melanjutkan obat: jarang pada 15 mg/kg); ruam.	Diskriminasi warna merah hijau dan ketajaman visual.	Jarang.	Bakterisida baik organisme intraseluler dan ekstraseluler. Terutama digunakan untuk menghambat resistensi mutan. Penggunaan dengan kewaspadaan penyakit ginjal atau ketika pemeriksaan oftalmologi tidak dapat dilaksanakan.
Streptomisin	Kerusakan nervus	Fungsi vestibular (audiogram)	Agen yang memblok neuromusk	Bakterisida untuk organisme

	delapan, nefrotoksisitas.	, BUN dan kreatinin.	ular mungkin berpotensi dan menyebabkan prolans paralisis.	ekstraseluler. Gunakan dengan kewaspadaan pada pasien usia tua atau yang memiliki penyakit ginjal.
--	---------------------------	----------------------	--	--

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; CBC, complete blood count; LTBI, latent tuberculosis infection.

B. Tatalaksana Tuberkulosis pada Pasien dengan HIV Negatif

Sebagian besar pasien dengan tuberkulosis paru yang sebelumnya tidak diobati dapat diobati secara efektif dengan rejimen 6 bulan atau 9 bulan, meskipun rejimen 6 bulan lebih disukai. Fase awal rejimen 6 bulan terdiri dari 2 bulan harian Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamide, dan Ethambutol. Setelah isolat ditentukan untuk menjadi isoniazid-sensitive, etambutol dapat dihentikan. Jika M Tuberculosis isolat rentan terhadap isoniazid dan rifampin, fase kedua terapi terdiri dari isoniazid dan rifampin selama minimal 4 bulan tambahan, dengan pengobatan untuk memperpanjang setidaknya 3 bulan

melampaui dokumentasi konversi kultur sputum negatif M Tuberkulosis.

Jika DOT digunakan, obat-obatan dapat diberikan secara intermiten menggunakan satu dari tiga rejimen: (1) harian isoniazid, rifampin, pyrazinamide, dan etambutol selama 2 bulan, diikuti oleh isoniazid dan rifampin dua atau tiga kali setiap minggu selama 4 bulan jika kerentanan terhadap isoniazid dan rifampin ditunjukkan. (2) Isoniazid Harian, Rifampin, Pyrazinamide, dan Ethambutol selama 2 minggu, kemudian pemberian agen yang sama dua kali seminggu selama 6 minggu diikuti oleh pemberian isoniazid dan rifampin dua kali setiap minggu selama 4 bulan jika kerentanan terhadap isoniazid dan rifampin ditunjukkan. (3) Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamide, dan Ethambutol tiga kali seminggu selama 6 bulan.

Pasien yang tidak bisa atau tidak boleh (misalnya, wanita hamil) yang mengonsumsi Pyrazinamide harus menerima Isoniazid dan Rifampin setiap hari bersama dengan Ethambutol selama 4-8 minggu. Jika kerentanan terhadap isoniazid dan rifampin ditunjukkan atau resistansi obat tidak mungkin, Ethambutol dapat

dihentikan, dan isoniazid dan rifampin dapat diberikan dua kali seminggu untuk total 9 bulan terapi. Jika resistensi obat adalah masalah, pasien harus menerima isoniazid, rifampin, dan etambutol selama 9 bulan. Pasien dengan pewarnaan dan kultur negatif (misalnya, tuberkulosis paru yang didiagnosis pada kasus klinis) dan pasien dengan tes kerentanan obat tidak tersedia dapat diobati dengan 6 bulan isoniazid dan rifampin dikombinasikan dengan pyrazinamide selama 2 bulan pertama. Regimen ini mengasumsikan prevalensi yang rendah dari resistensi obat. Pedoman sebelumnya telah menggunakan streptomisin secara bergantian dengan etambutol. Peningkatan resistensi streptomisin di seluruh dunia telah membuat obat ini kurang berguna sebagai terapi empiris.

Ketika rejimen mingguan dua kali atau tiga mingguan digunakan sebagai ganti rejimen harian, dosis Isoniazid, pyrazinamide, dan etambutol atau streptomycin harus ditingkatkan. Dosis yang disarankan untuk pengobatan awal TBC tercantum pada Tabel 9-15.

Kombinasi dosis tetap dari isoniazid dan rifampin (rifamate) dan isoniazid, rifampin, dan pyrazinamide

(Rifer) tersedia untuk menyederhanakan pengobatan. Tablet tunggal meningkatkan kepatuhan tetapi lebih mahal daripada obat individu yang dibeli secara terpisah.

Tabel 9-15. Dosis yang disarankan untuk pengobatan awal TBC.¹

Obat	Setiap hari ²	Harga ³ / hari	Dua kali seminggu ₂	Harga ³ / Mg	Tiga kali seminggu ₂	Harga ³ / Mg
Isoniazid	5 mg/kg Maks: 300 mg/dosis	\$0.31/300 mg	5 mg/kg Maks: 900 mg/dosis	\$1.86	5 mg/kg Maks: 900 mg/dosis	\$2.79
Rifampin	10 mg/kg Maks: 600 mg/dosis	\$2.66/600 mg	10 mg/kg Maks: 600 mg/dosis	\$5.32	10 mg/kg Maks: 600 mg/dosis	\$7.98
Pirazinamid	18.2-26.3 mg/kg Maks: 2 g/dosis	\$13.95/2 g	Dosis berdasarkan berat badan: lihat referensi dibawah ₁	-	Dosis berdasarkan berat badan: lihat referensi dibawah ₁	-
Etambutol	14.5-21.1 mg/kg Maks: 1.6 g	\$3.74/1.6 g	Dosis berdasarkan berat badan: lihat	-	Dosis berdasarkan berat badan: lihat	-

	g/dosis		referensi dibawah 1		referensi dibawah 1	
--	---------	--	---------------------	--	---------------------	--

¹Data dari Nahid P et al. Official America Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of American Clinical Practice Guidelines:Treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016 Oct 1;63(7):e147-95.

²Semua rejimen dosis sebaiknya digunakan dengan terapi observasi secara langsung.

³Average wholesale price (AWP, untuk AB-rated generic ketika tersedia) untuk daftar kuantitas. Sumber: IBM Micromedex. Red Book (versi elektronik). IBM Watson Village, CO, USA. Tersedia di <https://www.micromedexsolutions.com/> (disitasi 25 Maret 2020). AWP mungkin tidak akurat mewakili harga farmasi aktual karena variasi kontraktual luas diantara institusi.

Juga tersedia di www.cdc.gov/tb/topic/guidelinehighlights.htm.

C. Tatalaksana Tuberkulosis pada Pasien dengan HIV Positif

Manajemen TBC kompleks pada pasien dengan penyakit HIV bersamaan. Para ahli dalam pengelolaan tuberkulosis dan penyakit HIV harus terlibat dalam perawatan pasien tersebut. CDC telah menerbitkan rekomendasi terperinci untuk pengobatan tuberkulosis pada pasien HIV-positif (www.cdc.gov/tb/topic/basics/tbhivcoinfection.htm).

Pendekatan dasar untuk pasien HIV-positif dengan tuberkulosis mirip dengan yang terperinci di atas untuk pasien tanpa penyakit HIV. Pertimbangan tambahan pada pasien HIV-positif meliputi (1) durasi terapi yang lebih lama dan (2) interaksi obat antara derivatif rifamisin

seperti rifampin dan rifabutin yang digunakan untuk mengobati tuberkulosis dan beberapa inhibitor protease dan nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) yang digunakan untuk mengobati HIV (lihat www.cdc.gov/tb/topic/basics/tbhivcoinfection.htm).

DOT harus digunakan untuk semua pasien TBC HIV-positif. Pyridoxine (vitamin B6), 25-50 mg secara oral setiap hari, harus diberikan kepada semua pasien HIV-positif yang diperlakukan dengan isoniazid untuk mengurangi efek samping sistem saraf pusat dan perifer.

D. Tatalaksana Tuberkulosis Resisten Obat

Pasien dengan tuberkulosis resisten obat membutuhkan pengawasan dan manajemen yang cermat. Dokter yang tidak terbiasa dengan pengobatan tuberkulosis obat harus mencari saran ahli. Tuberkulosis resisten hanya untuk isoniazid dapat berhasil diobati dengan rejimen 6 bulan rifampin, pyrazinamide, dan etambutol atau streptomycin atau rejimen rifampin dan etambutol 12 bulan. Ketika resistansi isoniazid didokumentasikan selama rejimen 9 bulan tanpa pirazinamida, isoniazid harus dihentikan. Jika Ethambutol adalah bagian dari rejimen awal, Rifampin

dan Ethambutol harus dilanjutkan selama minimal 12 bulan. Jika Ethambutol bukan bagian dari rejimen awal, tes kerentanan harus diulang dan dua obat lain yang rentan harus ditambahkan. Pengobatan M Tuberculosis yang resisten terhadap agen selain isoniazid dan pengobatan resistensi obat pada pasien yang terinfeksi HIV membutuhkan konsultasi ahli.

Multidrug resistant tuberculosis dan extensively drug-resistant tuberculosis untuk rencana DOT harian individual di bawah pengawasan dokter yang berpengalaman. Rejimen pengobatan didasarkan pada status keseluruhan pasien dan hasil studi kerentanan. Sebagian besar isolat yang resistan terhadap obat tahan terhadap setidaknya isoniazid dan rifampin dan membutuhkan minimal tiga obat yang rentan organisme. Rejimen ini dilanjutkan sampai konversi kultur didokumentasikan, dan kemudian rejimen dua obat dilanjutkan setidaknya 12 bulan. Beberapa ahli merekomendasikan setidaknya 18-24 bulan rejimen threeprug.

E. Tatalaksana Tuberkulosis Ekstrapulmonal

Dalam kebanyakan kasus, rejimen yang efektif untuk mengobati tuberkulosis paru juga efektif untuk mengobati penyakit ekstrapulmoner. Namun, banyak ahli merekomendasikan 9-12 bulan terapi ketika gangguan miliar, meningeal, atau tulang dan sendi hadir. Pengobatan tuberkulosis kerangka ditingkatkan oleh drainase bedah awal dan debridemen tulang nekrotik. Terapi kortikosteroid telah terbukti membantu mencegah perikarditis konstrikatif dari perikarditis TB dan untuk mengurangi komplikasi neurologis dari meningitis tuberkulosis (Bab 33).

F. Tatalaksana Wanita Hamil dan Menyusui

TBC pada kehamilan biasanya diobati dengan isoniazid, rifampin, dan etambutol selama 2 bulan, diikuti oleh isoniazid dan rifampin selama 7 bulan tambahan. Ethambutol dapat dihentikan setelah bulan pertama jika kerentanan Isoniazid dan Rifampin dikonfirmasi. Karena risiko teratogenisitas dengan pirazinamida belum didefinisikan dengan jelas, Pyrazinamide harus digunakan hanya jika resistensi terhadap obat lain didokumentasikan dan kerentanan terhadap pirazinamida kemungkinan.

Streptomycin dikontraindikasikan pada kehamilan karena dapat menyebabkan tuli bawaan. Wanita hamil yang mengonsumsi isoniazid harus menerima piridoksin (vitamin B6), 10-25 mg sekali sehari, untuk mencegah neuropati perifer. Konsentrasi kecil obat antituberkulosis hadir dalam ASI.

Terapi lini pertama tidak diketahui berbahaya untuk ibu menyusui bayi baru lahir pada konsentrasi ini. Oleh karena itu, menyusui tidak dikontraindikasikan saat menerima terapi antituberkulosis lini pertama. Wanita menyusui yang menerima agen lain harus berkonsultasi dengan ahli tuberkulosis.

G. Pemantauan Perawatan

Orang dewasa harus melakukan pengukuran hitung darah lengkap (termasuk trombosit) dan serum bilirubin, enzim hati, nitrogen urea, dan kreatinin sebelum memulai terapi untuk tuberkulosis. Ketajaman visual dan tes penglihatan warna merah-hijau dianjurkan sebelum memulai etambutol, dan asam urat serum dianjurkan sebelum memulai pirazinamid. Audiometri harus dilakukan jika terapi streptomisin dimulai.

Pemantauan rutin tes laboratorium untuk bukti toksisitas obat selama terapi tidak dianjurkan, kecuali jika hasil awal tidak normal atau diduga ada penyakit hepar. Pertanyaan bulanan untuk gejala toksisitas obat disarankan. Pasien harus diedukasi tentang efek samping umum dari obat antituberkulosis dan diinstruksikan untuk mencari perhatian medis jika gejala ini terjadi. Tindak lanjut bulanan pasien rawat jalan direkomendasikan, termasuk pewarnaan sputum dan kultur M tuberculosis, sampai kultur berubah menjadi negatif. Pasien dengan kultur sputum negatif setelah 2 bulan pengobatan harus memiliki setidaknya satu apusan dahak tambahan dan kultur dilakukan pada akhir terapi. Pasien dengan isolat yang resistan terhadap obat harus menjalani kultur sputum setiap bulan selama pengobatan. Radiografi dada pada akhir terapi memberikan dasar yang berguna untuk film masa depan. Pasien yang kulturnya tidak menjadi negatif atau yang gejalanya tidak hilang meskipun sudah 3 bulan terapi harus dievaluasi untuk ketidakpatuhan terhadap rejimen dan organisme yang resistan terhadap obat. DOT diperlukan untuk sisa rejimen pengobatan, dan penambahan setidaknya dua obat yang sebelumnya tidak

diberikan harus dipertimbangkan sambil menunggu pengujian kerentanan obat berulang. Dokter harus mencari bantuan ahli jika resistensi obat baru ditemukan, jika pasien tetap bergejala, atau jika apusan atau kultur tetap positif.

Pasien dengan hanya diagnosis klinis tuberkulosis paru (apusan dan kultur negatif untuk *M tuberculosis*) yang gejala dan kelainan radiografinya tidak berubah setelah 3 bulan pengobatan biasanya memiliki proses lain atau pernah menderita tuberkulosis di masa lalu.

H. Tatalaksana Tuberkulosis Laten

Pengobatan infeksi tuberkulosis laten sangat penting untuk mengendalikan dan menghilangkan tuberkulosis. Pengobatan infeksi tuberkulosis laten secara substansial mengurangi risiko bahwa infeksi akan berkembang menjadi penyakit aktif. Pengujian yang ditargetkan dengan uji kulit tuberkulin atau interferon gamma release assays digunakan untuk mengidentifikasi orang-orang yang berisiko tinggi terhadap tuberkulosis dan yang memperoleh manfaat dari pengobatan infeksi laten. Tabel 9-13 memberikan kriteria uji kulit tuberkulin untuk

pengobatan infeksi tuberkulosis laten. Secara umum, pasien dengan tes kulit tuberkulin positif atau uji pelepasan gamma interferon yang berisiko tinggi terkena paparan atau penyakit diobati. Penting bahwa setiap orang yang memenuhi kriteria untuk pengobatan infeksi TB laten menjalani penilaian yang cermat untuk menyingkirkan penyakit aktif. Riwayat pengobatan TB sebelumnya dan kontraindikasi pengobatan harus dicari. Semua pasien yang berisiko terinfeksi HIV harus menjalani tes HIV. Pasien yang diduga menderita tuberkulosis harus menerima salah satu rejimen multiobat yang direkomendasikan untuk penyakit aktif sampai diagnosis dikonfirmasi atau disingkirkan.

Beberapa kontak dekat orang dengan TB aktif harus dievaluasi untuk pengobatan infeksi TB laten meskipun reaksi uji kulit tuberkulin negatif (indurasi kurang dari 5 mm). Ini termasuk individu immunosupresi dan mereka yang mungkin mengembangkan penyakit dengan cepat setelah infeksi tuberkulosis. Kontak dekat yang memiliki reaksi uji kulit tuberkulin negatif pada pengujian awal harus diuji ulang 10-12 minggu kemudian.

Beberapa rejimen pengobatan untuk orang HIV-negatif dan HIV-positif tersedia untuk pengobatan infeksi TB laten: (1) Isoniazid: Rejimen oral 9 bulan (minimal 270 dosis yang diberikan dalam 12 bulan) lebih disukai daripada 6 bulan pengobatan. terapi. Pilihan dosis termasuk dosis harian 300 mg atau dosis dua kali seminggu 15 mg/kg. Orang yang berisiko mengembangkan neuropati perifer terkait isoniazid (mereka yang menderita diabetes mellitus, uremia, malnutrisi, alkoholisme, infeksi HIV, kehamilan, atau gangguan kejang) dapat diberikan piridoksin tambahan (vitamin B6), 10-50 mg/hari. (2) Isoniazid dan rifampisin: Regimen oral 3 bulan isoniazid harian (300 mg) dan rifampisin (600 mg). (3) Isoniazid dan rifapentine: Regimen oral 3 bulan isoniazid sekali seminggu pada 15 mg/kg dan rifapentin pada 15-30 mg/kg. (4) Rifampisin.

Pasien yang tidak dapat mentoleransi isoniazid dapat dipertimbangkan untuk rejimen rifampisin oral selama 4 bulan dengan dosis 600 mg setiap hari. Pasien HIV-positif yang menerima PI atau NNRTI yang diberi rifampisin atau rifapentin memerlukan penanganan oleh para ahli baik dalam penyakit TB maupun HIV (lihat

Pengobatan Tuberkulosis pada Orang HIV-Positif, di atas).

Kontak dengan orang yang resisten terhadap isoniazid, TB yang sensitif terhadap rifampisin harus menerima rejimen rifampisin dan pirazinamid 2 bulan atau rejimen rifampisin harian saja selama 4 bulan. Kontak dari pasien dengan TB yang resisten terhadap obat harus menerima dua obat yang organisme penginfeksiannya telah menunjukkan kerentanan. Kontak dengan tes kulit tuberkulin atau uji pelepasan gamma interferon negatif dan kontak yang seronegatif HIV dapat diamati tanpa pengobatan atau diobati selama 6 bulan. Kontak HIV-positif harus dirawat selama 12 bulan. Semua kontak dari orang dengan tuberkulosis yang resisten terhadap banyak obat atau tuberkulosis yang resisten terhadap obat secara ekstensif harus memiliki 2 tahun masa tindak lanjut terlepas dari jenis pengobatannya.

Orang dengan tes kulit tuberkulin positif (indurasi 5 mm atau lebih) dan lesi fibrotik yang menunjukkan tuberkulosis lama pada radiografi dada yang tidak memiliki bukti penyakit aktif dan tidak ada riwayat pengobatan tuberkulosis harus menerima isoniazid 9

bulan atau rifampisin 4 bulan (dengan atau tanpa isoniazid). Wanita hamil atau menyusui dengan tuberkulosis laten harus menerima isoniazid dengan piridoksin (vitamin B6) setiap hari atau dua kali seminggu. Pengujian laboratorium dasar diindikasikan untuk pasien yang berisiko penyakit hati, pasien dengan infeksi HIV, wanita yang sedang hamil atau dalam waktu 3 bulan setelah melahirkan, dan orang yang menggunakan alkohol secara teratur. Pasien yang menerima pengobatan untuk infeksi TB laten harus dievaluasi sebulan sekali untuk menilai gejala dan tanda TB aktif dan hepatitis dan kepatuhan terhadap rejimen pengobatan mereka. Pengujian laboratorium rutin selama pengobatan diindikasikan untuk mereka yang memiliki tes laboratorium dasar yang abnormal dan bagi mereka yang berisiko mengembangkan penyakit hati.

Vaksin BCG adalah vaksin antimikobakteri yang dikembangkan dari strain *M. bovis* yang dilemahkan. Jutaan orang di seluruh dunia telah divaksinasi dengan BCG. Namun, umumnya tidak direkomendasikan di Amerika Serikat karena rendahnya prevalensi infeksi tuberkulosis, gangguan vaksin dengan kemampuan untuk

menentukan infeksi tuberkulosis laten menggunakan reaktivitas uji kulit tuberkulin, dan efektivitas variabel dalam profilaksis tuberkulosis paru. Vaksinasi BCG di Amerika Serikat harus dilakukan hanya setelah berkonsultasi dengan pejabat kesehatan setempat dan ahli tuberkulosis. Vaksinasi petugas kesehatan harus dipertimbangkan secara individual dalam pengaturan di mana persentase tinggi pasien tuberkulosis terinfeksi dengan strain yang resisten terhadap isoniazid dan rifampisin, di mana penularan M tuberculosus yang resisten terhadap obat dan infeksi berikutnya mungkin terjadi, dan di mana tindakan pencegahan pengendalian infeksi tuberkulosis yang komprehensif telah dilaksanakan tetapi belum berhasil. Vaksin BCG dikontraindikasikan pada orang dengan gangguan respon imun akibat penyakit atau obat-obatan.

Prognosis

Hampir semua pasien tuberkulosis yang imunokompeten yang dirawat dengan baik dapat disembuhkan. Tingkat kekambuhan kurang dari 5% dengan rejimen saat ini.

Penyebab utama kegagalan pengobatan adalah ketidakpatuhan terhadap terapi.

Belknap RW. Current medical management of pulmonary tuberculosis. *Thorac Surg Clin*. 2019 Feb;29(1):27–35. [PMID: 30454919]

Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017; Ahmad N et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018 Sep 8;392(10150):821–34. [PMID: 30215381]

Goletti D et al. Can we predict tuberculosis cure? What tools are available? *Eur Respir J*. 2018 Nov 8;52(5):1801089. [PMID: 30361242]

Ignatius EH et al. New drugs for the treatment of tuberculosis. *Clin Chest Med*. 2019 Dec;40(4):811–27. [PMID: 31731986]

Pranger AD et al. The role of fluoroquinolones in the treatment of tuberculosis in 2019. *Drugs*. 2019 Feb;79(2):161–71. [PMID: 30617959]

Shaw JA et al. Tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2019 Oct;24(10):962–71. [PMID: 31418985]

Tiberi S et al. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology, clinical features, management and treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Dec;33(4):1063–85. [PMID: 31668191]

Yablonskii PK et al. Surgical resection in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Thorac Surg Clin*. 2019 Feb;29(1):37–46. [PMID: 30454920]

PENYAKIT PULMONAR YANG DISEBABKAN OLEH MIKOBAKTERIA NONTUBERKULOSIS

ESSENSIAL

- Batuk kronis, produksi sputum, dan fatigue; lebih jarang: malaise, dyspnea, demam, hemoptisis, dan penurunan berat badan.
- Kekेरuhan parenkim pada radiografi dada, paling sering rongga berdinding tipis atau beberapa nodul kecil yang berhubungan dengan bronkiektasis.
- Isolasi mikobakteri nontuberkulosis dalam kultur sputum.

Pertimbangan Umum

Mikobakteri selain *M tuberculosis*—mikobakteri nontuberkulosis (NTM), kadang-kadang disebut sebagai mikobakteri “atipikal”—ada di mana-mana di air dan tanah dan telah diisolasi dari air ledeng. Terdapat variabilitas geografis yang nyata, baik pada spesies NTM yang bertanggung jawab atas penyakit maupun dalam prevalensi penyakit. Organisme ini tidak dianggap menular dari orang ke orang, memiliki karakteristik laboratorium yang berbeda, dan sering resisten terhadap sebagian besar obat antituberkulosis (Bab 33). Data

epidemiologi jangka panjang menunjukkan bahwa penyakit NTM telah meningkat di Amerika Serikat.

Definisi & Patogenesis

Diagnosis penyakit paru-paru yang disebabkan oleh NTM didasarkan pada kombinasi kriteria klinis, radiografi, dan bakteriologis dan mengesampingkan penyakit lain yang dapat menyerupai kondisi tersebut. Kriteria diagnostik khusus dibahas di bawah ini. Data pelengkap penting untuk diagnosis karena organisme NTM dapat berada di atau menkolonisasi saluran udara tanpa menyebabkan penyakit klinis.

Mycobacterium avium complex (MAC) adalah penyebab paling sering penyakit paru NTM pada manusia di Amerika Serikat. *Mycobacterium kansasii* adalah patogen paru paling sering berikutnya. Penyebab NTM lain dari penyakit paru termasuk *Mycobacterium absesus*, *Mycobacterium xenopi*, dan *Mycobacterium malmoense*; daftar spesies NTM etiologi yang lebih tidak biasa panjang. Kebanyakan NTM menyebabkan infeksi paru kronis yang menyerupai tuberkulosis tetapi cenderung berkembang lebih lambat. Penyakit diseminata jarang

terjadi pada inang yang imunokompeten; namun, penyakit MAC diseminata adalah umum pada pasien dengan AIDS.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Infeksi NTM di antara pejamu imunokompeten sering muncul dalam salah satu dari tiga pola prototipikal: lesi lobus atas kavitas pada perokok pria yang lebih tua yang mungkin menyerupai M tuberculosis; bronkiektasis nodular mempengaruhi zona paru-paru tengah pada wanita paruh baya dengan batuk kronis; dan pneumonitis hipersensitivitas setelah paparan lingkungan. Sebagian besar pasien dengan infeksi NTM mengalami batuk kronis, produksi sputum, dan kelelahan. Gejala yang kurang umum termasuk malaise, dyspnea, demam, hemoptisis, dan penurunan berat badan. Gejala dari penyakit paru yang hidup bersama (COPD, bronkiektasis, penyakit mikobakteri sebelumnya, fibrosis kistik, dan pneumokoniosis) dapat mengacaukan evaluasi. Pada pasien dengan bronkiektasis, koinfeksi dengan NTM dan Aspergillus merupakan faktor prognostik negatif. Infiltrat

baru atau yang memburuk serta adenopati atau efusi pleura (atau keduanya) dijelaskan pada pasien HIV-positif dengan infeksi NTM sebagai bagian dari sindrom pemulihan kekebalan setelah terapi antiretroviral.

B. Temuan Laboratorium

Diagnosis infeksi NTM bertumpu pada pemulihan patogen dari kultur. Kultur sputum positif untuk mikobakteri atipikal tidak membuktikan infeksi karena NTM mungkin ada sebagai saprofit yang menjajah saluran udara atau mungkin kontaminan lingkungan. Pencucian bronkus dianggap lebih sensitif daripada sampel dahak yang diekspektasi; Namun, spesifisitas mereka untuk penyakit klinis tidak diketahui.

Kriteria bakteriologis telah diusulkan berdasarkan studi pasien dengan penyakit kavitas dengan MAC atau M kansasii. Kriteria diagnostik pada orang imunokompeten meliputi: hasil kultur positif dari setidaknya dua sampel sputum ekspektorasi yang terpisah; atau kultur positif dari setidaknya satu cucian bronkus; atau kultur positif dari cairan pleura atau tempat lain yang biasanya steril. Diagnosis juga dapat ditegakkan

dengan menunjukkan NTM yang dikultur dari biopsi paru, cuci bronkus, atau sputum ditambah perubahan histopatologis, seperti peradangan granulomatosa pada biopsi paru. Identifikasi spesies cepat dari beberapa NTM dimungkinkan menggunakan probe DNA atau kromatografi cair tekanan tinggi.

Kriteria diagnostik kurang ketat untuk pasien dengan immunosupresi berat. Pasien terinfeksi HIV mungkin menunjukkan pertumbuhan MAC yang signifikan pada kultur bilasan bronkus tanpa infeksi klinis; oleh karena itu, pasien HIV yang sedang dievaluasi untuk infeksi MAC harus dipertimbangkan secara individual.

Pengujian kerentanan obat pada kultur NTM direkomendasikan untuk NTM berikut: (1) *Mycobacterium avium intracellulare* hanya untuk makrolida (klaritromisin dan azitromisin); (2) *M. kansasii* untuk rifampisin; dan (3) penumbuh cepat (seperti *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, dan *M. abscessus*) menjadi amikasin, doksisisiklin, imipenem, fluorokuinolon, klaritromisin, cefoxitin, dan sulfonamid.

C. Pencitraan

Temuan radiografi dada termasuk infiltrat yang progresif atau bertahan selama minimal 2 bulan, lesi kavitas, dan densitas nodular multipel. Kavitas seringkali ber dinding tipis dan memiliki sedikit infiltrat parenkim di sekitarnya daripada yang biasa terlihat pada infeksi MTB. Bukti penyebaran yang berdekatan dan keterlibatan pleura sering ada. CT dada resolusi tinggi dapat menunjukkan beberapa nodul kecil dengan atau tanpa bronkiektasis multifokal. Perkembangan infiltrat paru selama terapi atau kurangnya perbaikan radiografi dari waktu ke waktu adalah tanda prognostik yang buruk dan juga meningkatkan kekhawatiran tentang proses paru sekunder atau alternatif. Pembersihan infiltrat paru karena NTM lambat.

Pengobatan

Menegakkan infeksi NTM tidak mengharuskan pengobatan pada semua kasus, karena dua alasan. Pertama, penyakit klinis mungkin tidak pernah berkembang pada beberapa pasien, terutama pasien tanpa gejala dengan sedikit organisme yang diisolasi dari

spesimen tunggal. Kedua, spektrum keparahan penyakit klinis sangat luas; pada pasien dengan gejala ringan atau progresif lambat, rejimen kemoterapi tradisional yang menggunakan kombinasi agen dapat menyebabkan efek samping yang diinduksi obat lebih buruk daripada penyakit itu sendiri.

Rejimen pengobatan khusus dan tanggapan terhadap terapi bervariasi dengan spesies NTM. Pasien HIV-seronegatif dengan penyakit paru MAC biasanya menerima kombinasi klaritromisin atau azitromisin setiap hari, rifampisin atau rifabutin, dan etambutol (Tabel 9-15). Untuk pasien dengan penyakit fibrocavitary berat, streptomisin atau amikasin ditambahkan selama 2 bulan pertama. Durasi pengobatan yang optimal tidak diketahui, tetapi terapi harus dilanjutkan selama 12 bulan setelah konversi sputum. Perawatan medis pada awalnya berhasil pada sekitar dua pertiga kasus, tetapi kekambuhan setelah perawatan sering terjadi; manfaat jangka panjang ditunjukkan pada sekitar setengah dari semua pasien. Mereka yang tidak merespon dengan baik umumnya memiliki penyakit aktif tetapi stabil. Reseksi bedah merupakan alternatif bagi pasien dengan penyakit

progresif yang merespon buruk terhadap kemoterapi; tingkat keberhasilan dengan terapi bedah adalah baik. Penyakit yang disebabkan oleh *M. kansasii* berespon baik terhadap terapi obat. Regimen harian rifampisin, isoniazid, dan etambutol selama minimal 18 bulan dengan minimal 12 bulan kultur negatif biasanya berhasil. Mikobakteri yang tumbuh cepat (*M. absces*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*) umumnya resisten terhadap terapi antituberkulosis standar.

Kapan Harus Merujuk?

Pasien dengan infeksi mikobakteri yang berkembang pesat harus dirujuk untuk manajemen ahli.

Baldwin SL et al. The complexities and challenges of preventing and treating nontuberculous mycobacterial diseases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Feb 14;13(2):e0007083. [PMID: 30763316]

Drummond WK et al. Nontuberculous mycobacteria: epidemiology and the impact on pulmonary and cardiac disease. *Thorac Surg Clin*. 2019 Feb;29(1):59–64. [PMID: 30454922]

Kwon YS et al. Treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2019 Jan;82(1):15–26. [PMID: 30574687]

- Mitchell JD. Surgical treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Thorac Surg Clin.* 2019 Feb;29(1):77–83. [PMID: 30454924]
- Phillely JV et al. Medical management of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Thorac Surg Clin.* 2019 Feb;29(1):65–76. [PMID: 30454923]
- Rivero-Lezcano OM et al. The unexplained increase of nontuberculous mycobacteriosis. *Int J Mycobacteriol.* 2019 Jan–Mar;8(1):1–6. [PMID: 30860172]
- Shulha JA et al. Pharmacotherapy approaches in nontuberculous mycobacteria infections. *Mayo Clin Proc.* 2019 Aug;94(8):1567–81. [PMID: 31160063]
- Wi YM. Treatment of extrapulmonary nontuberculous mycobacterial diseases. *Infect Chemother.* 2019 Sep;51(3):245–55. [PMID: 31583858]

NEOPLASMA PULMONAL

Lihat Bab 39 untuk diskusi tentang Kanker Paru, Kanker Paru Sekunder, dan Mesothelioma.

SKRINING UNTUK KANKER PARU

Dua RCT besar melaporkan temuan pada tahun 2011 mengenai kegunaan skrining kanker paru-paru. Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Randomized Trial (PLCO) mengacak 154.901 orang dewasa (52% perokok atau mantan perokok) antara usia 55 dan 74 tahun untuk tidak

menerima skrining atau radiografi dada posterior-anterior tahunan selama 4 tahun berturut-turut. Para peneliti memantau peserta setelah penyaringan selama rata-rata 12 tahun. Hasil menunjukkan tidak ada manfaat mortalitas dari empat radiografi dada tahunan baik di seluruh kohort atau dalam subset perokok berat yang memenuhi kriteria masuk untuk uji coba utama lainnya, National Lung Screening Trial (NLST). NLST mendaftarkan 53.454 perokok atau mantan perokok (riwayat paparan minimal 30 bungkus tahun) antara usia 55 dan 74 tahun yang secara acak ditugaskan ke salah satu dari dua skrining modalitas: tiga radiografi dada posterior-anterior tahunan atau tiga CT scan dada dosis rendah tahunan. Mereka dipantau selama 6,5 tahun lagi setelah penyaringan. Dibandingkan dengan radiografi dada, CT dada dosis rendah mendeteksi lebih banyak kanker paru-paru stadium awal dan lebih sedikit kanker paru-paru stadium lanjut, menunjukkan bahwa skrining CT secara sistematis menggeser waktu diagnosis ke stadium awal, sehingga memberikan lebih banyak orang kesempatan untuk pengobatan yang efektif. Selanjutnya, dibandingkan dengan radiografi dada, kohort yang

menunjukkan tiga kali CT scan tahunan memiliki manfaat mortalitas yang signifikan secara statistik, dengan pengurangan baik kematian akibat kanker paru (20,0%) dan semua penyebab kematian (6,7%). Ini adalah bukti pertama dari RCT yang menunjukkan bahwa skrining kanker paru-paru mengurangi semua penyebab kematian.

Informasi tambahan dari PLCO, NLST, dan beberapa uji coba acak lainnya yang sedang berlangsung tersedia. Uji coba di Belanda dan Belgia (NELSON), Jerman (LUSI), Denmark (DLCST), Inggris Raya (UKLS), dan Italia (MILD) telah lengkap. Ini telah mengungkapkan variabel temuan tergantung pada profil risiko pasien yang disertakan, tetapi hasil yang luas adalah bahwa skrining kemungkinan besar akan efektif jika dilakukan dalam interval waktu singkat pada populasi berisiko tinggi, seperti yang dilakukan di NLST.

Isu-isu penting yang meredam antusiasme untuk skrining luas saat ini meliputi: (1) Generalisasi untuk praktik masyarakat: Lembaga yang berpartisipasi NLST menunjukkan keahlian tingkat tinggi dalam interpretasi pencitraan dan evaluasi diagnostik. Sembilan puluh enam persen temuan pada CT adalah positif palsu tetapi

sebagian besar pasien dipantau dengan pencitraan serial. Evaluasi diagnostik invasif jarang terjadi dan dikaitkan dengan tingkat komplikasi yang rendah (1,4%). (2) Durasi skrining: Tingkat deteksi kanker paru-paru baru tidak turun dengan setiap skrining tahunan berikutnya selama 3 tahun. Karena kanker paru-paru baru dapat dideteksi setiap tahun interval panjang skrining, jumlah optimal CT scan tahunan tidak diketahui seperti interval penyaringan yang optimal. (3) Overdiagnosis: Setelah 6,4 tahun pasca-pengamatan skrining terdapat lebih banyak kanker paru-paru pada kohort NLST CT daripada kohort radiografi dada (1089 dan 969, masing-masing). Karena kelompok diacak dan cocok, kejadian kanker paru seharusnya identik. Oleh karena itu, 18,5% dari kanker paru-paru yang terdeteksi oleh CT tetap diam secara klinis dan tidak terlihat pada radiografi dada selama 6,4 tahun. Banyak, mungkin sebagian besar, dari kanker paru-paru ini tidak akan pernah menyebabkan penyakit klinis dan mewakili diagnosis yang berlebihan. (4) Efektivitas biaya: Jumlah yang diperlukan untuk skrining dengan tiga CT scan dada tahunan untuk mencegah satu kematian akibat kanker paru-paru adalah 320.

Mengingat tingkat bukti dari penelitian AS yang menunjukkan manfaat, Satuan Tugas Layanan Pencegahan AS telah merekomendasikan skrining dengan dosis rendah CT dada pada individu berisiko tinggi sejak akhir 2013. Tidak ada bukti manfaat dalam populasi campuran yang diskining dengan radiografi dada.

Arbour KC et al. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review. *JAMA*. 2019 Aug 27;322(8):764–74. [PMID: 31454018]

Duma N et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019 Aug;94(8):1623–40. [PMID: 31378236]

Nasim F et al. Lung cancer. *Med Clin North Am*. 2019 May;103(3):463–73. [PMID: 30955514]

O’Dowd EL et al. Lung cancer screening—low dose CT for lung cancer screening: recent trial results and next steps. *Br J Radiol*. 2018 Oct;91(1090):20170460. [PMID: 28749712]

Wang S et al. Current diagnosis and management of small-cell lung cancer. *Mayo Clin Proc*. 2019 Aug;94(8):1599–622. [PMID: 31378235]

NODUL PULMONAL SOLITER

Nodul paru soliter, kadang-kadang disebut sebagai "lesi koin," adalah opasitas bulat terisolasi kurang dari 3 cm pada pencitraan dada yang digariskan oleh paru-paru

normal dan tidak terkait dengan infiltrat, atelektasis, atau adenopati. Sebagian besar tidak menunjukkan gejala dan merupakan temuan yang tidak terduga pada radiografi dada atau pemindaian CT-scan. Temuan ini penting karena membawa risiko keganasan yang signifikan. Frekuensi keganasan dalam rangkaian bedah berkisar antara 10% hingga 68% tergantung pada populasi pasien. Neoplasma jinak, seperti hamartoma, menyumbang kurang dari 5% dari nodul soliter. Kebanyakan nodul jinak adalah granuloma infeksius.

Tujuan evaluasi adalah untuk mengidentifikasi dan reseksi tumor ganas pada pasien yang akan mendapat manfaat dari reseksi sambil menghindari prosedur invasif pada tumor jinak. Tugasnya adalah mengidentifikasi nodul dengan probabilitas keganasan yang cukup tinggi untuk menjamin biopsi atau reseksi atau probabilitas keganasan yang cukup rendah untuk membenarkan pengamatan.

Gejala saja jarang menentukan penyebabnya, tetapi data klinis dan pencitraan dapat digunakan untuk menilai kemungkinan keganasan. Nodul ganas jarang terjadi pada individu di bawah usia 30 tahun. Di atas usia 30,

kemungkinan keganasan meningkat seiring bertambahnya usia. Perokok berada pada risiko tinggi, dan kemungkinan keganasan meningkat dengan jumlah rokok yang dihisap setiap hari. Pasien dengan keganasan sebelumnya memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk memiliki nodul soliter ganas.

Langkah pertama dan terpenting dalam evaluasi pencitraan adalah meninjau pemeriksaan pencitraan lama. Perbandingan dengan pemeriksaan sebelumnya memungkinkan estimasi pengganda waktu, yang merupakan penanda penting untuk keganasan. Perkembangan yang cepat (doubling time kurang dari 30 hari) menunjukkan infeksi, sementara stabilitas jangka panjang (doubling time lebih besar dari 465 hari) menunjukkan jinak. Fitur radiografi tertentu membantu dalam memperkirakan kemungkinan keganasan. Ukuran berkorelasi dengan keganasan. Sebuah studi tentang nodul soliter yang diidentifikasi dengan CT scan menunjukkan tingkat keganasan 1% pada nodul berukuran 2-5 mm, dan 24% pada nodul 6-10 mm, 33% pada nodul 11-20 mm, dan 80% pada nodul berukuran 21-45 mm. Munculnya tepi yang halus dan terbatas tegas

adalah karakteristik dari proses jinak. Tepi yang tidak jelas atau gambaran lobular menunjukkan keganasan. Temuan CT resolusi tinggi dari tepi spikula dan halo perifer keduanya sangat terkait dengan keganasan. Kalsifikasi dan polanya juga merupakan petunjuk yang berguna. Lesi jinak cenderung memiliki kalsifikasi padat dalam pola sentral atau laminasi. Lesi ganas berhubungan dengan kalsifikasi sparser yang biasanya berbintik-bintik atau eksentrik. Lesi kavitas dengan dinding tebal (lebih besar dari 16 mm) jauh lebih banyak kemungkinan menjadi ganas. CT resolusi tinggi menawarkan resolusi yang lebih baik dari karakteristik ini daripada radiografi dada dan lebih mungkin untuk mendeteksi limfadenopati atau adanya lesi multipel. CT dada diindikasikan untuk setiap nodul paru soliter yang mencurigakan.

Tatalaksana

Berdasarkan data klinis dan radiologis, dokter harus menetapkan probabilitas spesifik keganasan pada lesi. Keputusan apakah akan merekomendasikan biopsi atau eksisi bedah tergantung pada interpretasi kemungkinan ini berdasarkan situasi klinis unik pasien. Probabilitas dalam

tanda kurung di bawah ini hanya mewakili pedoman dan tidak boleh ditafsirkan sebagai preskriptif.

Dalam kasus nodul paru soliter, fungsi probabilitas kontinu dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori. Pada pasien dengan probabilitas rendah (kurang dari 5%) keganasan (misalnya, usia di bawah 30 tahun, lesi stabil selama lebih dari 2 tahun, pola karakteristik kalsifikasi jinak), watchful waiting adalah tepat. Manajemen terdiri dari pemeriksaan pencitraan serial (CT scan atau radiografi dada) pada interval yang dapat mengidentifikasi pertumbuhan sugestif keganasan. Tiga-rekonstruksi dimensi gambar CT resolusi tinggi memberikan tes yang lebih sensitif untuk pertumbuhan.

Pasien dengan kemungkinan tinggi (lebih besar dari 60%) keganasan harus dilanjutkan langsung ke reseksi setelah staging, asalkan risiko bedah dapat diterima. Biopsi jarang menghasilkan diagnosis jinak yang spesifik dan tidak diindikasikan.

Penatalaksanaan optimal pasien dengan kemungkinan menengah keganasan (5-60%) masih kontroversial. Pendekatan tradisional adalah untuk mendapatkan biopsi diagnostik, baik melalui aspirasi

jarum transtoraks (TTNA) atau bronkoskopi. Bronkoskopi menghasilkan diagnosis pada 10-80% prosedur tergantung pada ukuran nodul dan lokasinya. Secara umum, hasil bronkoskopi untuk nodul yang kurang dari 2 cm dan perifer rendah, meskipun komplikasi umumnya jarang terjadi. Modalitas bronkoskopi yang lebih baru, seperti navigasi elektromagnetik dan bronkoskopi ultra tipis sedang dikembangkan dan dipelajari, meskipun dampaknya terhadap hasil diagnostik masih belum pasti. TTNA memiliki hasil diagnostik yang lebih tinggi, dilaporkan antara 50% dan 97%. Namun, hasil sangat bergantung pada operator, dan dipengaruhi oleh lokasi dan ukuran lesi. Komplikasi lebih tinggi daripada bronkoskopi, dengan pneumotoraks terjadi pada 30% pasien, dengan sepertiga pasien memerlukan pemasangan selang dada.

Hasil diagnostik yang mengecewakan dan tingkat negatif palsu yang tinggi (hingga 20-30% pada TTNA) telah mendorong pendekatan alternatif. Positron emission tomography (PET) mendeteksi peningkatan metabolisme glukosa dalam lesi ganas dengan sensitivitas tinggi (85-97%) dan spesifisitas (70-85%). Banyak algoritma

diagnostik telah memasukkan PET ke dalam penilaian pasien dengan temuan CT resolusi tinggi yang tidak meyakinkan. PET positif meningkatkan kemungkinan keganasan, dan PET negatif mengecualikan sebagian besar kanker. Negatif palsu PET dapat terjadi pada tumor dengan aktivitas metabolisme rendah (terutama tumor karsinoid dan adenokarsinoma, terutama invasif minimal atau adenokarsinoma in situ), dan pencitraan CT lanjutan biasanya dilakukan pada interval diskrit untuk memastikan tidak adanya pertumbuhan. PET memiliki beberapa kelemahan, namun: resolusi di bawah 1 cm buruk, tes mahal, dan ketersediaan tetap terbatas.

Sitologi sputum sangat spesifik tetapi kurang sensitif. Ini digunakan pada lesi sentral dan pada pasien yang merupakan kandidat yang buruk untuk prosedur diagnostik invasif. Beberapa pusat merekomendasikan reseksi operasi thoracoscopic (VATS) dengan bantuan video dari semua nodul paru soliter dengan kemungkinan menengah keganasan. Dalam beberapa kasus, ahli bedah akan mengangkat nodul dan mengevaluasinya di ruang operasi dengan bagian beku. Jika nodulnya ganas, ia akan melanjutkan ke lobektomi dan pengambilan sampel

kelenjar getah bening, baik secara thoracoscopic atau melalui konversi ke torakotomi standar. Pendekatan ini kurang umum ketika pemindaian PET tersedia.

Semua pasien harus diberikan perkiraan kemungkinan keganasan, dan preferensi mereka harus digunakan untuk membantu memandu diagnostik dan keputusan terapeutik. Sebuah strategi yang merekomendasikan observasi mungkin tidak disukai oleh pasien yang menginginkan diagnosis definitif. Demikian pula, pendekatan bedah mungkin tidak cocok untuk semua pasien kecuali adanya kanker definitif. Preferensi pasien harus diperoleh, dan pasien harus diberi informasi yang baik mengenai risiko dan manfaat spesifik yang terkait dengan pendekatan yang direkomendasikan serta strategi alternatif.

Chilet-Rosell E et al. The determinants of lung cancer after detecting a solitary pulmonary nodule are different in men and women, for both chest radiograph and CT. *PLoS One*. 2019 Sep 11;14(9):e0221134. [PMID: 31509550]

Cruickshank A et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Intern Med J*. 2019 Mar;49(3):306–15. [PMID: 30897667]

Huang HL et al. Surgical resection is sufficient for incidentally discovered solitary pulmonary nodule caused by nontuberculous mycobacteria in asymptomatic patients. *PLoS One*. 2019 Sep 12;14(9):e0222425. [PMID: 31513659]

Khan T et al. Diagnosis and management of peripheral lung nodule. *Ann Transl Med*. 2019 Aug;7(15):348. [PMID: 31516894]

Nasim F et al. Management of the solitary pulmonary nodule. *Curr Opin Pulm Med*. 2019 Jul;25(4):344–53. [PMID: 30973358]

Tang K et al. The value of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of different size of solitary pulmonary nodules. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(11):e14813. [PMID: 30882661]

SINDROM LOBUS TENGAH KANAN

Sindrom lobus tengah kanan adalah atelektasis berulang atau persisten dari lobus tengah kanan. Kolaps ini terkait dengan diameter bronkus lobus tengah kanan yang relatif panjang dan sempit dan pintu berbentuk oval (“fish mouth”) ke lobus, dalam keadaan gangguan ventilasi kolateral. Serat optik bronkoskopi atau CT scan sering diperlukan untuk menyingkirkan tumor yang menghalangi. Benda asing atau penyebab jinak lainnya sering terjadi.

TUMOR KARSINOID BRONKIAL

Tumor kelenjar karsinoid dan bronkial kadang-kadang disebut "adenoma bronkial." Istilah ini harus dihindari karena menyiratkan bahwa lesi jinak ketika, pada kenyataannya, tumor karsinoid dan karsinoma kelenjar bronkial merupakan neoplasma maligna derajat rendah.

Tumor karsinoid sekitar enam kali lebih umum daripada karsinoma kelenjar bronkial, dan kebanyakan dari mereka terjadi sebagai pertumbuhan bertangkai atau sessile di bronkus pusat. Pria dan wanita sama-sama terpengaruh. Sebagian besar pasien berusia di bawah 60 tahun. Gejala umum tumor karsinoid bronkial adalah: hemoptisis, batuk, wheezing fokal, dan pneumonia berulang. Tumor karsinoid bronkial yang terletak perifer jarang dan hadir sebagai nodul paru soliter asimtomatik. Sindrom karsinoid (flushing, diare, wheezing, hipotensi) jarang terjadi. Bronkoskopi serat optik dapat mengungkapkan tumor merah muda atau ungu di jalan napas sentral. Lesi ini memiliki stroma yang tervascularisasi dengan baik, dan biopsi dapat dipersulit oleh perdarahan yang signifikan. Pemindaian CT sangat membantu untuk melokalisasi lesi dan mengikuti

pertumbuhannya dari waktu ke waktu. Skintigrafi Octreotide juga tersedia untuk lokalisasi tumor ini.

Tumor karsinoid bronkial tumbuh lambat dan jarang bermetastasis. Komplikasi melibatkan perdarahan dan obstruksi jalan napas daripada invasi oleh tumor dan metastasis. Eksisi bedah dari lesi bergejala klinis sering diperlukan, dan prognosis umumnya menguntungkan. Kebanyakan tumor karsinoid bronkial resisten terhadap radiasi dan kemoterapi (lihat Bab 39).

Petrella F et al. The role of endobronchial treatment for bronchial carcinoid: considerations from the thoracic surgeon's point of view. *Respiration*. 2018;96(2):204. [PMID: 29953990]

Rahouma M et al. Role of wedge resection in bronchial carcinoid (BC) tumors: SEER database analysis. *J Thorac Dis*. 2019 Apr;11(4):1355–62. [PMID: 31179077]

Tripathy S et al. Role of serial 68Ga DOTANOC PET-CT scans in follow-up of metastatic bronchial carcinoid: 12 year follow-up from a tertiary care institute. *Clin Nucl Med*. 2019 Jul;44(7):602–3. [PMID: 31021915]

MASSA MEDIASTINUM

Berbagai perkembangan, neoplastik, infeksi, traumatis, dan gangguan kardiovaskular dapat menyebabkan massa yang muncul di mediastinum pada radiografi dada.

Sebuah konvensi yang berguna membagi mediastinum menjadi tiga kompartemen — anterior, tengah, dan posterior — untuk mengklasifikasikan massa mediastinum dan membantu dalam diagnosis banding. Massa mediastinum tertentu memiliki predileksi untuk satu atau lebih kompartemen ini; sebagian besar terletak di anterior atau kompartemen tengah. Diagnosis banding massa mediastinum anterior meliputi timoma, teratoma, lesi tiroid, limfoma, dan tumor mesenkim (lipoma, fibroma). Diagnosis banding massa mediastinum medial meliputi limfadenopati, pembesaran arteri pulmonalis, aneurisma aorta atau arteri innominata, kista perkembangan (bronkogenik, enterik, pleuroperikardial), dilatasi vena azigot atau hemiazigot, dan foramen hernia Morgagni. Diagnosis banding massa mediastinum posterior meliputi hernia hiatus, tumor neurogenik, meningokel, tumor esofagus, foramen hernia Bochdalek, penyakit tulang belakang toraks, dan ekstrapedular hematopoiesis. Kelompok tumor neurogenik termasuk neurilemmoma, neurofibroma, neurosarcoma, ganglioneuroma, dan pheochromocytoma.

Gejala dan tanda massa mediastinum tidak spesifik dan biasanya disebabkan oleh efek massa pada struktur sekitarnya. Onset tersembunyi dari nyeri dada retrosternal, disfagia, atau dispnea sering merupakan petunjuk penting adanya massa mediastinum. Pada sekitar setengah kasus, gejala tidak ada, dan massa terdeteksi pada radiografi dada rutin. Temuan fisik bervariasi tergantung pada sifat dan lokasi massa.

Pemindaian CT sangat membantu dalam manajemen; manfaat pemeriksaan radiografi tambahan termasuk menelan barium jika dicurigai penyakit kerongkongan, sonografi Doppler atau venografi vena brakiosefalika dan vena kava superior, dan angiografi. MRI berguna; keuntungannya termasuk penggambaran struktur hilar yang lebih baik dan perbedaan antara pembuluh dan massa. MRI juga memungkinkan pencitraan di beberapa bidang, sedangkan CT hanya memungkinkan pencitraan aksial. Diagnosis jaringan diperlukan jika dicurigai adanya kelainan neoplastik. Pengobatan dan prognosis tergantung pada penyebab yang mendasari.

Gentili F et al. Update in diagnostic imaging of the thymus and anterior mediastinal masses. *Gland Surg.* 2019 Sep;8(Suppl 3):S188–207. [PMID: 31559186]

Maurizi G et al. Salvage resection of advanced mediastinal tumors. *J Thorac Dis.* 2019 Aug;11(Suppl 13):S1653–61. [PMID: 31516738]

Sakka D et al. Mediastinal masses: clinical, radiological and pathological analysis. *Eur Respir J.* 2018;52(Suppl 62):PA2579.
https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/PA2579

PENYAKIT PARU INTERSTITIAL (Penyakit Paru Parenkim Difus)

ESSENSIAL

- Onset tersembunyi dari dispnea progresif dan batuk kronis nonproduktif; temuan ekstrapulmoner dapat menyertai diagnosis spesifik.
- Takipnea, volume paru kecil, ronki kering bibasilar; clubbing digital dan gagal jantung kanan dengan penyakit lanjut.
- Radiografi dada dengan volume paru-paru rendah dan distribusi patchy ground glass, retikuler, nodular, retikulonodular, atau opasitas kistik.
- Berkurangnya volume paru-paru, kapasitas difusi paru, dan jarak jalan kaki 6 menit; hipoksemia akibat olahraga.
- Penyakit paru interstisial, atau penyakit paru parenkim difus, terdiri dari kelompok gangguan

heterogen yang memiliki gambaran umum (dispnea), temuan fisik (krakler akhir inspirasi), dan radiografi dada (penebalan septum dan perubahan retikulonodular).

Istilah "interstisial" adalah salah karena proses patologis biasanya dimulai dengan trauma pada epitel alveolar atau sel endotel kapiler (alveolitis). Alveolitis persisten dapat menyebabkan obliterasi kapiler alveolar dan reorganisasi parenkim paru, disertai dengan fibrosis ireversibel. Proses ini tidak mempengaruhi saluran napas proksimal dari bronkiolus respiratorius. Setidaknya 180 entitas penyakit dapat muncul sebagai penyakit paru interstisial. Tabel 9–16 menguraikan daftar pilihan diagnosis banding penyakit paru interstisial. Pada kebanyakan pasien, tidak ada penyebab spesifik yang dapat diidentifikasi. Selebihnya, obat-obatan, berbagai debu organik dan anorganik, dan penyakit jaringan ikat adalah penyebab utama. Anamnesis—khususnya riwayat pekerjaan dan pengobatan—dapat memberikan bukti penyebab spesifik.

Tabel 9–16. Diagnosis banding penyakit paru interstisial (terdaftar menurut abjad dalam kategori).

Terkait obat-obatan

Agen antiaritmia (amiodaron)

Agen antibakteri (nitrofurantoin, sulfonamid)

Agen antineoplastik (bleomisin, siklofosamid, metotreksat, nitrosourea)

Agen antirematik (garam emas, penisilamin)

Fenitoin

Lingkungan dan pekerjaan (paparan inhalasi)

Debu, anorganik (asbes, silika, logam keras, berilium)

Debu, organik (actinomycetes termofilik, antigen unggas, spesies *Aspergillus*)

Gas, asap, dan uap (klorin, isosianat, paraquat, sulfur dioksida)

Radiasi pengion

Talc (pengguna narkoba suntikan)

Infeksi

Jamur, disebarluaskan (*Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*,

Histoplasma capsulatum)

Mycobacteria, disebarluaskan

Pneumocystis jirovecii

Virus

Gangguan paru primer

Pneumonia pengorganisasian kriptogenik

Pneumonia interstisial idiopatik: pneumonia interstisial akut, pneumonia interstisial deskuamasi, pneumonia interstisial nonspesifik, pneumonia interstisial biasa, penyakit paru interstisial terkait bronkiolitis pernapasan

Proteinosis alveolus paru

Gangguan sistemik
Sindrom kesulitan pernapasan akut
Amiloidosis
Spondilitis ankilosa
Penyakit autoimun: dermatomyositis, polimiositis,
arthritis reumatoid, sklerosis sistemik
(skleroderma), lupus eritematosus sistemik
Pneumonia eosinofilik kronis
Sindrom Goodpasture
Hemosiderosis paru idiopatik
Penyakit radang usus
Histiositosis sel Langerhans (granuloma eosinofilik)
Penyebaran kanker limfangitik (karsinoma
limfangitik)
Limfangiomiomatosis
Edema paru
Hipertensi vena pulmonal, kronis
Sarkoidosis
Poliangiitis granulomatosis

Adanya penyakit parenkim paru difus pada keadaan penyakit jaringan ikat, seperti rheumatoid arthritis, lupus eritematosus sistemik, skleroderma, polymyositis-dermatomyositis, sindrom Sjögren, dan kondisi tumpang tindih lainnya, menunjukkan penyebabnya. Dalam beberapa kasus, penyakit paru mendahului manifestasi yang lebih khas dari penyakit jaringan ikat yang mendasarinya dalam beberapa bulan atau tahun.

Penyebab penyakit paru interstitial yang diketahui akan dibahas di bagian spesifiknya. Bentuk idiopatik penting dibahas di bawah ini.

PNEUMONIA INTERSTITIAL DIFUS

ESSENSIAL

- Penting untuk mengidentifikasi gangguan fibrosis spesifik.
- Penyakit idiopatik mungkin memerlukan biopsi untuk diagnosis.
- Diagnosis yang akurat mengidentifikasi pasien yang paling mungkin mendapat manfaat dari terapi.

Pertimbangan Umum

Diagnosis paling umum di antara pasien dengan penyakit paru interstitial difus salah satunya adalah pneumonia interstitial, termasuk semua entitas yang dijelaskan dalam Tabel 9-17. Secara historis, diagnosis penyakit paru interstitial didasarkan pada kriteria klinis dan radiografi dengan hanya sejumlah kecil pasien yang menjalani biopsi paru bedah. Ketika biopsi diperoleh, elemen umum dari fibrosis menyebabkan pengelompokan beberapa pola histologis di bawah kategori pneumonia interstitial atau

fibrosis paru idiopatik (IPF). Fitur histopatologi yang berbeda sekarang dipahami untuk mewakili riwayat alam yang berbeda dan tanggapan terhadap terapi (Tabel 9-17). Oleh karena itu, dalam evaluasi pasien dengan penyakit paru interstisial difus, klinisi harus berusaha mengidentifikasi gangguan spesifik.

Tabel 9–17. Pneumonia interstisial idiopatik.

Nama dan Gambaran Klinis	Histopatologi	Gambaran Radiologi	Respon terhadap Terapi dan Prognosis
<p>Usual Interstitial Pneumonia (UIP) Usia 55-60, predominan laki-laki. Batuk kering yang nyata dan dispnea berlangsung bulan hingga tahun. Terdapat clubbing yang terdapat pada 25-50% diagnosis. Crackles akhir inspirasi difus pada auskultasi</p>	<p>Patchy, distribusi fibrosis temporer dan geografik nonuniform, honeycomb change, dan paru-paru normal. Pneumosit tipe I hilang, dan terdapat proliferasi sel alveolar tipe I. “Fibroblast foci” dari miofibroblas dan miofibroblas proliferaatif yang aktif. Inflamasi</p>	<p>Volume paru berkurang. Peningkatan bibasilar linier atau retikular dan opasitas subpleural. Penyakit unilateral jarang. Pemindaian CT resolusi tinggi menunjukkan ground-glass minimal dan honeycomb change bervariasi. Area paru-paru normal mungkin berdekatan</p>	<p>Penelitian non acak telah menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup dibandingkan dengan pasien yang tidak diobati. Progresif tak terelakkan. Kelangsungan hidup rata-rata sekitar 3 tahun, tergantung pada tahap klinis. Nintedanib dan pirfenidone</p>

<p>paru. Defek ventilasi restriktif dan penurunan kapasitas difus pada pemeriksaan fungsi paru. ANA dan RF positif pada ~25% tanpa asanya penyakit kolagen-vaskular yang terdokumentasi</p>	<p>umumnya ringan dan terdiri dari limfosit kecil. Akumulasi makrofag intraalveolar ada tetapi bukan gambaran dominan.</p>	<p>dengan area fibrosis luas. Diantara 2% dan 10% mempunyai radiografi dada dan CT scan resolusi tinggi normal pada diagnosis.</p>	<p>mengurangi tingkat penurunan fungsi paru.</p>
<p>Respiratory bronchitis-associated interstitial lung disease (RB-ILD)¹ Usia 40-45. Gambaran mirip dengan UIP meskipun pada pasien yang lebih muda. Hasil mirip pada pemeriksaan fungsi paru, tetapi abnormalitas yang kurang berat. Pasien dengan bronkiolitis respiratori selalu merupakan perokok berat.</p>	<p>Peningkatan jumlah makrofag bahkan tersebar dalam ruangan alveolar. Fibroblast foci jarang, fibrosis kecil, honeycomb change minimal. Pada RB-ILD akumulasi makrofag terlokalisasi dalam air spaces peribronkiolar; pada DIP¹, makrofag difus. Arsitektur alveolar</p>	<p>Mungkin tidak dapat dibedakan dari UIP. Lebih sering hadir dengan pola nodular atau retikulonodular. Honeycomb jarang. CT resolusi tinggi mungkin mengungkapkan opasitas ground glass dan emfisema lobus atas.</p>	<p>Remisi spontan terjadi pada 20% pasien, sehingga riwayat alami tidak jelas. Berhenti merokok penting. Prognosis jelas lebih baik daripada UIP: kelangsungan hidup rata-rata lebih besar dari 10 tahun. Kortikosteroid dianggap efektif, tetapi tidak ada uji klinis acak yang mendukung</p>

	dipertahankan.		pandangan ini.
<p>Acute interstitial pneumonia (AIP)</p> <p>Secara klinis disebut sindrom Hamman-Rich. Rentang usia luas, kebanyakan pasien muda. Onset akut dispnea diikuti perkembangan cepat gagal napas. Setengah pasien melaporkan sindrom viral mendahului penyakit paru. Gambaran klinis tidak dapat dibedakan dari ARDS idiopatik.</p>	<p>Perubahan patologi merefleksikan respon akut cedera dalam hari hingga minggu. Menyerupai fase organizing kerusakan alveolar difus. Fibrosis dan deposisi kolagen minimal. Mungkin terlihat mirip dengan UIP tetapi lebih homogen dan tidak ada honeycomb change- meskipun ini mungkin muncul jika prosesnya berlangsung lebih dari sebulan pada pasien dengan ventilasi mekanik.</p>	<p>Konsolidasi airspace bilateral difus dengan area redaman ground glass pada CT scan resolusi tinggi.</p>	<p>Perawatan suportif (ventilasi mekanik) kritis tetapi efek terapi spesifik tidak jelas. Mortalitas awal tinggi: 50-90% kematian dalam 2 bulan setelah diagnosis. Tidak progresif jika pasien selamat. Fungsi paru mungkin kembali normal atau mungkin terganggu secara permanen.</p>
<p>Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)</p> <p>Usia 45-55. Sedikit</p>	<p>Tidak spesifik karena histopatologi tidak sesuai dengan kategori yang</p>	<p>Mungkin tidak dapat dibedakan dari UIP. Kebanyakan gambaran</p>	<p>Pengobatan dianggap efektif, tetapi tidak ada studi klinis prospektif</p>

<p>dominasi wanita. Mirip dengan UIP tetapi onset batuk dan dispnea selama berbulan-bulan, bukan tahun.</p>	<p>lebih baik. Derajat variasi inflamasi dan fibrosis, tidak merata dalam distribusi tetapi seragam dalam waktu. Banyak sel limfosit dan inflamasi sel plasma tanpa fibrosis. Honeycomb ada tetapi sedikit. Beberapa telah menganjurkan pembagian menjadi subtipe seluler dan fibrotik.</p>	<p>tipikal adalah area bilateral redaman ground glass dan fibrosis pada CT scan resolusi tinggi. Honeycomb jarang.</p>	<p>yang dipublikasikan. Prognosis baik tetapi tergantung luasnya fibrosis pada saat diagnosis. Kelangsungan hidup rata-rata lebih besar dari 10 tahun.</p>
<p>Cryptogenic organizing pneumonia (COP) Biasanya usia 50-60 tahun tetapi variasi luas. Onset mendadak, sering berminggu-minggu hingga beberapa bulan setelah penyakit seperti flu.</p>	<p>Termasuk idiopathic interstitial pneumonia pada gambaran klinis. Tunas jaringan ikat longgar (Masson bodies) dan sel inflamasi mengisi alveolus dan bronkial distal.</p>	<p>Volume paru normal. Radiografi dada tipikal menunjukkan interstitial dan penyakit parenkim dengan diskret, alveolar perifer dan infiltrat ground-glass. Opasitas nodular umum. CT resolusi tinggi menunjukkan</p>	<p>Respon cepat kortikosteroid pada duapertiga pasien. Prognosis jangka panjang umumnya baik bagi yang merespon ini. Kekambuhan umum.</p>

Dispnea dan batuk kering prominen, tetapi gejala konstitusional umum: fatigue, demam, dan penurunan berat bada. Pemeriksaan fungsi paru menunjukkan restriksi, tetapi hingga 25% menunjukkan obstruksi bersamaan.		konsolidasi subpleural dan penebalan dinding bronkial dan dilatasi.	
---	--	---	--

¹Termasuk desquamative interstitial pneumonia (DIP). ANA, antinuclear antibody; ARDS, acute respiratory distress syndrome; RF, rheumatoid factor; UIP, usual interstitial pneumonia.

Pasien dengan pneumonia interstisial difus mungkin memiliki salah satu pola histologis yang dijelaskan pada Tabel 9-17. Langkah pertama dalam evaluasi adalah mengidentifikasi pasien yang penyakitnya benar-benar idiopatik. Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 9-16, penyebab pneumonia interstisial difus yang paling dapat diidentifikasi adalah terkait obat, paparan agen lingkungan atau pekerjaan, atau infeksi. Penyakit paru interstisial yang terkait dengan gangguan sistemik lainnya (sindrom ginjal paru, penyakit autoimun) dapat

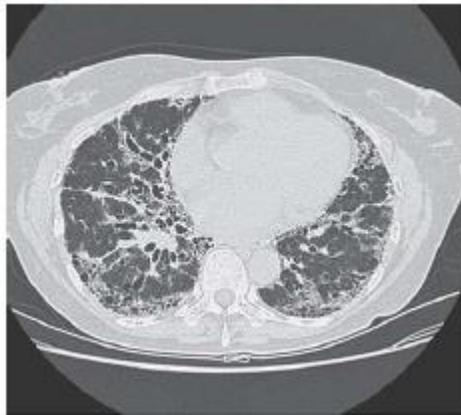
diidentifikasi melalui riwayat medis yang cermat. Terlepas dari pneumonia interstitial akut, presentasi klinis dari pneumonia interstitial difus cukup mirip untuk menghalangi diagnosis spesifik. Radiografi dada dan CT scan resolusi tinggi adalah pilihan diagnostik pada beberapa pasien. Pada akhirnya, banyak pasien dengan penyakit yang tampaknya idiopatik memerlukan pembedahan biopsi paru untuk menegakkan diagnosis pasti. Pentingnya diagnosis yang akurat ada dua. Pertama, memungkinkan dokter untuk memberikan informasi yang akurat tentang penyebab dan riwayat penyakit. Kedua, diagnosis yang akurat membantu membedakan pasien yang paling mungkin mendapat manfaat dari terapi.

Temuan Klinis

A. Gejala, Tanda, dan Pencitraan

Pneumonia interstitial difus yang paling umum adalah fibrosis paru terkait dengan pola histopatologis dari pneumonia interstitial biasa (UIP). Ketika tidak ada penyebab terkait yang jelas, ini adalah IPF. Diagnosis IPF/UIP dapat dibuat dengan keyakinan 90% pada pasien di atas 65 tahun yang memiliki (1) penyakit idiopatik

berdasarkan riwayat dan ronki inspirasi pada pemeriksaan fisik; (2) fisiologi restriktif pada tes fungsi paru; (3) karakteristik bukti radiografi dari fibrosis progresif selama beberapa tahun; dan (4) difus, patchy fibrosis dengan pleura-based honeycombing pada CT scan resolusi tinggi (Gambar 9-5). Pasien tersebut tidak memerlukan biopsi paru bedah.



Gambar 9–5. Fibrosis paru idiopatik. CT scan paru-paru menunjukkan pola radiografi khas fibrosis paru idiopatik, dengan dominan basilar, pola perifer traksi bronkiektasis, retikulasi, dan honeycombing awal.

B. Pemeriksaan Khusus

Tiga teknik diagnostik yang umum digunakan: BAL, biopsi transbronkial, dan biopsi paru bedah, baik melalui

prosedur terbuka atau menggunakan VATS. BAL dapat memberikan diagnosis spesifik pada kasus infeksi, terutama dengan *P jirovecii* atau mikobakteri, atau bila pemeriksaan sitologi menunjukkan adanya sel ganas. Temuan mungkin sugestif dan kadang-kadang diagnostik pneumonia eosinofilik, histiositosis sel Langerhans, atau proteinosis alveolar.

Biopsi transbronkial melalui bronkoskop fleksibel mudah dilakukan pada kebanyakan pasien. Risiko pneumotoraks (5%) dan perdarahan (1-10%) rendah. Namun, spesimen jaringan yang ditemukan kecil, kesalahan pengambilan sampel sering terjadi, dan artefak penghancur dapat memperumit diagnosis. Biopsi transbronkial dapat membuat diagnosis definitif sarkoidosis, penyebaran limfangitik karsinoma, proteinosis alveolus paru, tuberkulosis milier, dan histiositosis sel Langerhans. Perhatikan bahwa diagnosis IPF tidak dapat dikonfirmasi pada biopsi paru transbronkial karena diagnosis histologis memerlukan pola perubahan daripada temuan patognomonik tunggal. Biopsi transbronkial dapat mengecualikan IPF dengan mengkonfirmasi diagnosis alternatif yang spesifik. Biopsi

transbronkial juga tidak dapat menegakkan diagnosis spesifik interstitial idiopatik radang paru-paru. Pasien-pasien ini umumnya memerlukan biopsi paru-paru bedah.

Biopsi paru bedah adalah standar untuk diagnosis penyakit paru interstitial difus. Dua atau tiga biopsi yang diambil dari beberapa tempat di paru-paru yang sama, termasuk jaringan yang tampaknya normal, dapat menghasilkan diagnosis spesifik serta informasi prognostik mengenai luasnya fibrosis versus peradangan aktif. Pasien di bawah usia 60 tahun tanpa diagnosis spesifik umumnya harus menjalani biopsi paru bedah. Pada pasien yang lebih tua dan lebih sakit, risiko dan manfaat harus dipertimbangkan dengan cermat karena tiga alasan: (1) morbiditas prosedur dapat menjadi signifikan; (2) diagnosis definitif mungkin tidak mungkin bahkan dengan biopsi paru bedah; dan (3) ketika diagnosis spesifik dibuat, mungkin ada: menjadi pengobatan yang tidak efektif. Terapi empiris atau tanpa pengobatan mungkin lebih disukai daripada biopsi paru bedah pada beberapa pasien.

Tatalaksana

Pasien dengan pneumonia interstitial difus harus ditatalaksana oleh ahli paru. Pengalaman klinis menunjukkan bahwa pasien dengan RB-ILD, pneumonia interstitial nonspesifik (NSIP), atau COP (Tabel 9-17) sering berespon terhadap kortikosteroid dan harus diberikan terapi percobaan-biasanya prednison, 1-2 mg/kg/hari untuk minimal 2 bulan. Terapi yang sama tidak efektif pada pasien dengan IPF. Karena terapi ini membawa morbiditas yang signifikan, para ahli tidak merekomendasikan penggunaan rutin kortikosteroid pada pasien dengan IPF. Nintedanib dan pirfenidone disetujui untuk pengobatan IPF berdasarkan uji coba terkontrol pada pasien terpilih yang menunjukkan penurunan signifikan dalam tingkat penurunan fungsi paru-paru. Namun, tidak ada agen yang meningkatkan kelangsungan hidup atau kualitas hidup dibandingkan tanpa pengobatan. Satu-satunya pengobatan definitif untuk IPF adalah transplantasi paru-paru, dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun diperkirakan 50%.

Kapan Harus Merujuk?

Pasien dengan pneumonia interstisial difus harus dirujuk lebih awal ke ahli paru untuk diagnosis dan manajemen ahli. Pasien dengan IPF harus dirujuk lebih awal ke program transplantasi paru untuk evaluasi.

Barratt SL et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): an overview. *J Clin Med*. 2018 Aug 6;7(8):E201. [PMID: 30082599]

Lederer DJ et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1811–23. [PMID: 29742380]

Lunardi F et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and antifibrotic treatments: focus on experimental studies. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Sep;142(9):1090–7. [PMID: 30141997]

Raghu G et al. Effect of recombinant human pentraxin 2 vs placebo on change in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018 Jun 12;319(22):2299–307. [PMID: 29800034]

SARKOIDOSIS

ESSENSIAL

- Gejala yang berhubungan dengan paru-paru, kulit, mata, saraf tepi, hati, ginjal, jantung, dan jaringan lainnya.
- Gambaran granuloma noncaseating dalam spesimen biopsi.

➤ Pengecualian gangguan granulomatosa lainnya.

Pertimbangan Umum

Sarkoidosis adalah penyakit sistemik dengan etiologi yang tidak diketahui yang ditandai pada sekitar 90% pasien dengan peradangan granulomatosa paru-paru. Insiden tertinggi pada orang kulit hitam Amerika Utara dan kulit putih Eropa utara; di antara orang kulit hitam, wanita lebih sering terkena daripada pria. Onset penyakit biasanya pada dekade ketiga atau keempat.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien mungkin mengalami malaise, demam, dan dispnea dengan onset yang berbahaya. Gejala dari keterlibatan kulit (eritema nodosum, lupus pernio [Gambar 9–6]), iritis, neuropati perifer, artritis (Bab 20), atau kardiomiopati juga dapat menyebabkan pasien mencari perawatan. Beberapa individu tidak menunjukkan gejala dan datang ke klinik medis setelah temuan abnormal (biasanya limfadenopati hilus bilateral dan paratrakeal

kanan) pada radiografi dada. Temuan fisik adalah penyakit paru interstitial atipikal dimana crackles jarang ditemukan pada pemeriksaan dada. Gejala dan temuan lain mungkin termasuk pembesaran kelenjar parotis, hepatosplenomegali, dan limfadenopati.



Gambar 9–6. Keterlibatan kulit pada sarkoidosis (lupus pernio), di sini melibatkan tepi hidung. (Digunakan, dengan izin, dari Richard P. Usatine, MD, dalam Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

B. Temuan Laboratorium

Tes laboratorium dapat menunjukkan leukopenia, peningkatan laju sedimentasi eritrosit, dan hiperkalsemia

(sekitar 5% pasien) atau hiperkalsiuria (20%). Tingkat enzim pengubah angiotensin (ACE) meningkat pada 40-80% pasien dengan penyakit aktif. Temuan ini tidak sensitif atau cukup spesifik untuk memiliki signifikansi diagnostik. Tes fisiologis dapat mengungkapkan bukti obstruksi aliran udara, tetapi perubahan restriktif dengan penurunan volume paru dan kapasitas difusi lebih sering terjadi. Tes kulit alergi terdapat pada 70% kasus. EKG dapat menunjukkan gangguan konduksi dan disritmia.

C. Pencitraan

Temuan radiografi bervariasi dan termasuk adenopati hilar bilateral saja (stadium I radiografi), adenopati hilar dan keterlibatan parenkim (stadium I radiografi), atau keterlibatan parenkim saja (stadium III radiografi). Keterlibatan parenkim biasanya dimanifestasikan secara radiografi oleh infiltrat reticular difus, tetapi infiltrat fokal, bayangan asinar, nodul, dan, jarang, kavitas dapat terlihat. Efusi pleura tercatat pada kurang dari 10% pasien. Penyakit stadium IV mengacu pada perubahan fibrotik lanjut terutama di lobus atas.

D. Pemeriksaan Khusus

Diagnosis sarkoidosis umumnya memerlukan demonstrasi histologis granuloma nonkaseosa dalam biopsi dari pasien dengan manifestasi terkait lainnya. Penyakit granulomatososa lainnya (misalnya, beriliosis, tuberkulosis, infeksi jamur) dan limfoma harus disingkirkan. Biopsi dari tempat yang mudah diakses (misalnya, kelenjar getah bening yang teraba, lesi kulit, atau kelenjar ludah) mungkin positif. Biopsi paru transbronkial juga memiliki hasil yang tinggi (75-90%), terutama pada pasien dengan bukti radiografi keterlibatan parenkim. Beberapa dokter percaya bahwa biopsi jaringan tidak diperlukan saat stadium I temuan radiografi terdeteksi dalam situasi klinis yang sangat mendukung diagnosis sarkoidosis (misalnya, seorang wanita kulit hitam muda dengan eritema nodosum). Biopsi sangat penting setiap kali temuan klinis dan radiografi menunjukkan kemungkinan diagnosis alternatif, seperti limfoma. Cairan BAL pada sarkoidosis biasanya ditandai dengan peningkatan limfosit dan rasio sel CD4/CD8. BAL tidak menegakkan diagnosis tetapi mungkin berguna dalam mengikuti aktivitas sarkoidosis pada pasien

tertentu. Semua pasien memerlukan evaluasi oftalmologi lengkap.

Tatalaksana

Indikasi pengobatan dengan kortikosteroid oral (prednison, 0,5-1,0 mg/kg/hari) termasuk gejala konstitusional yang melumpuhkan, hiperkalsemia, iritis, uveitis, arthritis, keterlibatan sistem saraf pusat, keterlibatan jantung, hepatitis granulomatosa, lesi kulit selain eritema nodosum, dan lesi paru progresif. Terapi jangka panjang biasanya diperlukan lebih dari beberapa bulan hingga tahun. Obat immunosupresif, paling sering methotrexate, azathioprine, atau infliximab, digunakan pada pasien yang tidak toleran terhadap kortikosteroid atau yang memiliki penyakit refrakter kortikosteroid, tetapi penelitian klinis yang baik untuk mendukung agen spesifik masih kurang.

Prognosis

Prospek terbaik untuk pasien dengan adenopati hilar saja; keterlibatan radiografi dari parenkim paru dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. Eritema nodosum menandakan hasil yang baik. Sekitar 20% pasien dengan

keterlibatan paru-paru menderita kerusakan paru ireversibel, ditandai dengan fibrosis progresif, bronkiektasis, dan kavitasi. Pneumotoraks, hemoptisis, pembentukan misetoma di rongga paru-paru, dan gagal napas sering mempersulit stadium lanjut ini. Sarkoidosis miokard terjadi pada sekitar 5% pasien, kadang-kadang menyebabkan kardiomiopati restriktif, disritmia jantung, dan gangguan konduksi. Kematian akibat insufisiensi pernapasan terjadi pada sekitar 5% dari pasien.

Pasien memerlukan tindak lanjut jangka panjang: minimal, pemeriksaan fisik tahunan, tes fungsi paru, panel kimia, evaluasi oftalmologi, radiografi dada, dan EKG.

Adler BL. Anti-tumor necrosis factor agents in sarcoidosis: a systematic review of efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Jun;48(6):1093–104. [PMID: 30446173]

Birnie DH et al. Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management. *Eur Heart J.* 2017 Sep 14;38(35):2663–70. [PMID: 27469375]

Grunewald J et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jul 4;5(1):45. [PMID: 31273209]

Llabres M et al. Synthetic pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Aug;20(11):1397–404. [PMID: 31090462]

- Llanos O et al. Sarcoidosis. *Med Clin North Am*. 2019 May;103(3):527–34. [PMID: 30955519]
- Patterson KC et al. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest*. 2018 Jun;153(6):1432–42. [PMID: 29224832]
- Trisolini R et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in sarcoidosis: beyond the diagnostic yield. *Respirology*. 2019 Jun;24(6):531–42. [PMID: 30912244]
- Ungrasert P et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sarcoidosis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019 Aug 2;3(3):358– 75. [PMID: 31485575]

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR

Proteinosis alveolar paru adalah penyakit langka di mana fosfolipid menumpuk di dalam ruang alveolus. Kondisi ini mungkin primer (idiopatik) atau sekunder (terjadi pada imunodefisiensi; keganasan hematologi; menghirup debu mineral; atau setelah infeksi paru-paru, termasuk tuberkulosis dan infeksi virus). Dispnea progresif adalah gejala yang biasa muncul, dan radiografi dada menunjukkan infiltrat alveolar bilateral yang menunjukkan edema paru. Diagnosis didasarkan pada demonstrasi temuan karakteristik pada BAL (penampakan seperti susu dan bahan lipoprotein PAS-

positif) dalam hubungannya dengan gambaran klinis dan radiografi yang khas. Pada penyakit sekunder, peningkatan titer anti-GM-CSF (anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) dalam serum atau cairan BAL sangat sensitif dan spesifik. Dalam beberapa kasus, biopsi paru transbronkial atau bedah (mengungkapkan fosfolipid intra-alveolar amorf) diperlukan. Perjalanan penyakit bervariasi. Beberapa pasien mengalami remisi spontan; lain mengembangkan insufisiensi pernapasan progresif. Infeksi pulmonal *Nocardia* atau jamur dapat terjadi. Terapi untuk proteinosis alveolar terdiri dari lavage seluruh paru secara berkala. Pasien yang tidak dapat mentolerir bilas seluruh paru atau yang gagal merespon dapat mengambil manfaat dari GM-CSF inhalasi atau subkutan.

Kumar A et al. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med.* 2018 Jul;6(7):554–65. [PMID: 29397349]

Suzuki T et al. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. *Clin Chest Med.* 2016 Sep;37(3):431–40. [PMID: 27514590]

Trapnell BC et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Mar 7;5(1):16. [PMID: 30846703]

SINDROM PULMONAR EOSINOFILIK

Sindrom paru eosinofilik adalah kelompok beragam gangguan yang biasanya ditandai dengan infiltrat paru eosinofilik, dispnea, dan batuk. Banyak pasien memiliki gejala konstitusional, termasuk demam. Penyebab umum termasuk paparan obat (nitrofurantoin, fenitoin, ampisilin, asetaminofen) atau infeksi cacing (misalnya, *Ascaris*, cacing tambang, *Strongyloides*) atau filaria, (misalnya, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, eosinofilia paru tropis). Sindrom Löffler mengacu pada infiltrat paru eosinofilik akut sebagai respons terhadap perjalanan larva cacing secara transpulmonal. Eosinofilia paru juga dapat menjadi ciri penyakit lain, termasuk mikosis bronkopulmonalis alergika, granulomatosis eosinofilik dengan poliangiitis, sindrom hipereosinofilik sistemik, granuloma eosinofilik paru-paru (disebut sebagai histiositosis sel Langerhans paru), neoplasma, dan banyak penyakit paru interstitial. Jika penyebab ekstrinsik diidentifikasi, terapi terdiri dari penghapusan obat yang mendasari atau pengobatan infeksi parasit yang mendasarinya.

Sepertiga kasus adalah idiopatik, dan ada dua sindrom umum. Pneumonia eosinofilik kronis terlihat terutama pada wanita dan ditandai dengan demam, keringat malam, penurunan berat badan, dan dispnea. Asma hadir dalam setengah kasus. Radiografi dada sering menunjukkan infiltrat perifer, "fotografi negatif" dari edema paru. BAL biasanya memiliki tanda eosinofilia; eosinofilia darah perifer hadir di lebih dari 80%. Terapi dengan prednison oral (1 mg/kg/hari selama 1-2 minggu, diikuti penurunan dosis secara bertahap selama berbulan-bulan) biasanya menghasilkan peningkatan dramatis; namun, sebagian besar pasien memerlukan setidaknya 10-15 mg prednison setiap hari selama satu tahun atau lebih (kadang-kadang tanpa batas waktu) untuk mencegah kekambuhan. Pneumonia eosinofilik akut adalah penyakit demam akut yang ditandai dengan batuk dan dispnea, kadang-kadang dengan cepat berkembang menjadi gagal napas. Radiografi dada tidak normal tetapi tidak spesifik. BAL sering menunjukkan eosinofilia tetapi eosinofilia darah tepi jarang terjadi pada awal gejala. Respon terhadap kortikosteroid biasanya dramatik.

- Bartal C et al. Drug-induced eosinophilic pneumonia: a review of 196 case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan;97(4):e9688. [PMID: 29369189]
- De Giacomo F et al. Acute eosinophilic pneumonia. Causes, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Mar 15;197(6):728–36. [PMID: 29206477]
- Zimmermann N et al. Hypereosinophilic syndrome in the differential diagnosis of pulmonary infiltrates with eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Aug;121(2):179–85. [PMID: 29803709]

GANGGUAN SIRKULASI PULMONAR

TROMBOEMBOLI VENA PULMONAR

ESSENSIAL

- Predisposisi trombosis vena, biasanya pada ekstremitas bawah.
- Satu atau lebih dari berikut ini: dispnea, nyeri dada, hemoptisis, sinkop.
- Takipnea dan perbedaan PO₂ alveolar-arteri yang melebar.
- Peningkatan D-dimer dan defek karakteristik pada CT pulmonaryangiography, ventilasi-perfusi scan, atau pulmonary angiogram.

Pertimbangan Umum

Tromboemboli vena paru, sering disebut sebagai emboli paru (PE), adalah komplikasi yang umum, serius, dan

berpotensi fatal dari pembentukan trombus dalam sirkulasi vena dalam. PE adalah penyebab kematian ketiga di antara pasien rawat inap. Meskipun prevalensi ini, kebanyakan kasus tidak dikenali antemortem, dan kurang dari 10% pasien dengan emboli fatal telah menerima pengobatan khusus untuk kondisi tersebut. Penatalaksanaan menuntut pendekatan sistematis yang waspada terhadap diagnosis dan pemahaman tentang faktor risiko sehingga terapi pencegahan yang tepat dapat diberikan.

Banyak zat dapat menjadi emboli ke sirkulasi paru, termasuk udara (selama bedah saraf, dari kateter vena sentral), cairan ketuban (selama persalinan aktif), lemak (patah tulang panjang), benda asing (talk pada pengguna narkoba suntikan), telur parasit (schistosomiasis), emboli septik (endokarditis infeksi akut), dan sel tumor (karsinoma sel ginjal). Embolus yang paling umum adalah trombus, yang mungkin timbul di mana saja dalam sirkulasi vena atau jantung, tetapi paling sering berasal dari vena dalam pada ekstremitas bawah. Trombus yang terbatas pada betis jarang menjadi emboli ke sirkulasi paru. Namun, sekitar 20% dari trombus vena betis

menyebar secara proksimal ke vena poplitea dan iliofemoral, di mana mereka dapat pecah dan menjadi emboli ke sirkulasi pulmonal. Emboli paru akan berkembang pada 50-60% pasien dengan trombosis vena dalam (DVT) proksimal; setengah dari peristiwa emboli ini akan menjadi asimtomatik. Sekitar 50-70% pasien yang memiliki gejala emboli paru akan memiliki DVT ekstremitas bawah saat dievaluasi.

PE dan DVT adalah dua manifestasi dari penyakit yang sama. Faktor risiko PE adalah faktor risiko pembentukan trombus dalam sirkulasi vena: stasis vena, cedera pada dinding pembuluh darah, dan hiperkoagulabilitas (triad Virchow). Stasis vena meningkat dengan imobilitas (obesitas, stroke, tirah baring—terutama pascaoperasi), hiperviskositas (polisitemia), dan peningkatan tekanan vena sentral (keadaan curah jantung rendah, kehamilan). Pembuluh darah mungkin rusak oleh episode sebelumnya dari trombosis, operasi ortopedi, atau trauma. Hiperkoagulabilitas dapat disebabkan oleh obat-obatan (kontrasepsi oral, terapi penggantian hormon) atau penyakit (keganasan, pembedahan) atau mungkin akibat dari cacat gen yang diturunkan. Penyebab paling umum

yang diturunkan pada populasi kulit putih adalah resistensi terhadap protein C yang diaktifkan, juga dikenal sebagai faktor V Leiden. Sifat ini hadir pada sekitar 3% pria Amerika yang sehat dan pada 20-40% pasien dengan trombosis vena idiopatik. Risiko utama lainnya untuk hiperkoagulabilitas termasuk yang berikut: defisiensi atau disfungsi protein C, protein S, dan antitrombin; mutasi gen protrombin; hyperhomocysteinemia dan adanya antibodi antifosfolipid (antikoagulan lupus dan antibodi anticardiolipin).

PE memiliki beberapa efek fisiologis. Obstruksi fisik dari dasar vaskular dan vasokonstriksi dari refleks neurohumoral keduanya meningkatkan resistensi pembuluh darah paru. Trombus masif dapat menyebabkan gagal ventrikel kanan. Obstruksi vaskular meningkatkan ruang mati fisiologis (ventilasi terbuang) dan menyebabkan hipoksemia melalui piraу kanan-ke-kiri, penurunan curah jantung, dan penipisan surfaktan yang menyebabkan atelektasis. Refleks bronkokonstriksi meningkatkan mengi dan meningkatkan kerja pernapasan.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Diagnosis klinis PE sangat sulit karena dua alasan. Pertama, temuan klinis tergantung pada ukuran embolus dan status kardiopulmoner pasien yang sudah ada sebelumnya. Kedua, gejala dan tanda umum emboli paru tidak spesifik untuk gangguan ini (Tabel 9-18).

Tabel 9–18. Frekuensi gejala dan tanda spesifik pada pasien dengan risiko tromboemboli paru.

	UPET ¹ PE+ (n=327)	PIOPED I ² PE+ (n=117)	PIOPED I ² PE+ (n=248)
Gejala			
Dispnea	84%	73%	72%
Nyeri dada respirofasik	74%	66%	59%
Batuk	53%	37%	36%
Nyeri kaki	NR	26%	24%
Palpitasi	NR	10%	18%
Wheezing	NR	9%	11%
Nyeri angina	14%	4%	16%
Tanda			
Frekuensi napas ≥ 16 UPET, ≥ 20 PIOPED I	92%	70%	68%
Crackles (Rales)	58%	51%	40% ³
Denyut jantung ≥ 100x/menit	44%	30%	24%

Suara jantung ke-4 (S ₄)	NR	25%	13% ³
Komponen paru yang ditekan dari suara jantung kedua (S ₂ P)	53%	23%	13% ³
T ≥ 37.5 ⁰ C, ≥ 38.5 ⁰ C PIOPED	43%	7%	12%
Homans sign	NR	4%	2%
Pleural friction rub	NR	3%	2%
Suara jantung ketiga (S ₃)	NR	3%	4%
Sianosis	19%	1%	2%

¹Data dari Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial (UPET), seperti yang dilaporkan dalam Bell WR et al. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. Am J Med. 1977 Mar;62(3):355-60.

²Data dari pasien yang terdaftar dalam PIOPED I, seperti yang dilaporkan dalam Stein PD et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonaru embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. Chest. 1991 Sep;100(3):598-603.

³P<0.05 dibandingkan pasien pada studi PIOPED I.

PE+, diagnosis konfirmasi pulmonary embolism; PE-, diagnosis emboli paru disingkirkan; NR, tidak dilaporkan.

Memang, tidak ada gejala tunggal atau tanda atau kombinasi temuan klinis khusus untuk PE. Beberapa temuan cukup sensitif: dispnea dan nyeri saat inspirasi terjadi pada 75-85% dan 65-75% pasien, masing-masing. Takipnea adalah satu-satunya tanda yang ditemukan pada lebih dari separuh pasien. Strategi klinis yang umum adalah dengan menggunakan kombinasi temuan klinis

untuk mengidentifikasi risiko pasien untuk PE. Sebagai contoh, 97% pasien dalam studi Prospective Investigation of Pulmonary Emboli Diagnosis (PIOPED I) asli dengan bukti angiografik emboli paru memiliki satu atau lebih dari tiga temuan: dispnea, nyeri dada saat bernapas, atau takipnea. Wells dan rekan telah menerbitkan dan memvalidasi aturan keputusan klinis sederhana yang mengukur dan mendikotomikan penilaian risiko klinis ini, yang memungkinkan pengalihan pasien yang dianggap tidak mungkin memiliki PE ke algoritma diagnostik yang lebih sederhana (lihat Pendekatan Terpadu untuk Diagnosis Emboli Paru, di bawah).

B. Temuan Laboratorium

EKG abnormal pada 70% pasien dengan PE. Namun, kelainan yang paling umum adalah takikardia sinus dan perubahan gelombang ST dan T nonspesifik, masing-masing terlihat pada sekitar 40% pasien. Lima persen atau kurang pasien dalam penelitian PIOPED I memiliki P pulmonal, hipertrofi ventrikel kanan, deviasi aksis kanan, dan blok cabang berkas kanan.

AGD biasanya menunjukkan alkalosis respiratorik akut karena hiperventilasi. PO₂ arteri dan perbedaan oksigen alveolar-arteri (A-a-DO₂) biasanya abnormal pada pasien dengan PE dibandingkan dengan kontrol yang sehat dan sesuai usia. Namun, AGD tidak diagnostik: di antara pasien yang dievaluasi dalam studi PIOPED I, baik PO₂ maupun A-a-DO₂ tidak membedakan antara mereka dengan dan mereka yang tanpa emboli paru. Hipoksia berat dengan radiografi dada normal tanpa adanya penyakit paru yang sudah ada sebelumnya sangat mencurigakan untuk PE.

Kadar plasma D-dimer, produk degradasi dari ikatan silang fibrin, meningkat dengan adanya trombus. Nilainya sebagai alat diagnostik untuk mengecualikan PE. Menggunakan ambang D-dimer antara 300 dan 500 ng/mL (300 dan 500 mcg/L), uji kuantitatif cepat terkait enzim imunosorben (ELISA) telah menunjukkan sensitivitas untuk tromboemboli vena 95-97% dan spesifisitas 45 %. Oleh karena itu, D-dimer kurang dari 500 ng/mL (kurang dari 500 mcg/L) menggunakan ELISA kuantitatif cepat memberikan bukti kuat terhadap tromboemboli vena, dengan rasio kemungkinan 0,11-

0,13. Karena tingkat positif palsu yang jauh lebih tinggi, D-dimer tidak berguna dalam pengaturan rumah sakit.

Kadar serum troponin I, troponin T, dan plasma B-type natriuretic peptide (BNP) biasanya lebih tinggi pada pasien dengan PE dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalami emboli; keberadaan dan besarnya elevasi tidak berguna dalam diagnosis, tetapi berkorelasi dengan hasil yang merugikan, termasuk ventilasi mekanis, rawat inap yang berkepanjangan, dan kematian.

C. Pencitraan dan Pemeriksaan Khusus

1. Radiografi dada—Radiografi dada diperlukan untuk menyingkirkan penyakit paru-paru umum lainnya dan untuk memungkinkan interpretasi pemindaian ventilasi-perfusi (V/Q), tetapi tidak menegakkan diagnosis dengan sendirinya. Radiografi dada normal hanya pada 12% pasien dengan PE yang dikonfirmasi dalam penelitian PIOPED I. Temuan yang paling sering adalah atelektasis, infiltrat parenkim, dan efusi pleura. Namun, prevalensi temuan ini sama pada pasien rawat inap tanpa PE. Arteri pulmonalis sentral

yang menonjol dengan oligemia lokal (tanda Westermark) atau area berbasis pleura dengan peningkatan opasitas yang menunjukkan perdarahan intraparenkim (Hampton hump) jarang terjadi. Paradoksnya, radiografi dada mungkin paling sugestif PE ketika normal dalam pengaturan hipoksemia.

2. CT-pulmonary angiography (PA)—Helical CT-PA digunakan sebagai studi diagnostik awal di Amerika Utara untuk dugaan PE. CT-PA membutuhkan pemberian pewarna radiokontras intravena tetapi sebaliknya non-invasif. Sebuah penelitian berkualitas tinggi sangat sensitif untuk mendeteksi trombus di arteri pulmonalis proksimal. Membandingkan CT-PA dengan scan sebagai tes awal untuk PE, deteksi trombus kira-kira sebanding, meskipun diagnosis paru lebih alternatif dibuat dengan CT-PA scan. Karakteristik tes CT-PA sangat bervariasi menurut studi dan fasilitas. Faktor hasil yang mempengaruhi termasuk ukuran dan kerjasama

pasien, jenis dan kualitas pemindai, protokol pencitraan, dan pengalaman ahli radiologi yang menafsirkan. Penelitian PIOPED II tahun 2006, menggunakan CT heliks multi-detektor (empat baris) dan mengecualikan 6% pasien yang penelitiannya "inconclusive", melaporkan sensitivitas 83% dan spesifisitas 96%.

Tingkat negatif palsu 15-20% tinggi untuk tes skrining dan menimbulkan pertanyaan praktis apakah aman untuk menahan antikoagulasi pada pasien dengan CT-PA negatif. Data penelitian memberikan dua jawaban yang saling melengkapi. Wawasan PIOPED I, bahwa penilaian klinis probabilitas pretest meningkatkan kinerja pemindaian, dikonfirmasi dengan CT-PA di PIOPED II, di mana nilai prediksi positif dan negatif tertinggi pada pasien dengan penilaian klinis yang sesuai tetapi buruk dengan penilaian yang bertentangan. Nilai prediksi negatif dari CT-PA normal pada pasien dengan probabilitas pretest tinggi hanya 60%. Oleh karena itu, CT-PA normal saja tidak mengecualikan PE pada pasien berisiko tinggi, dan terapi empiris atau pengujian lebih lanjut diindikasikan.

Percobaan prospektif yang besar, Studi Christopher, memasukkan penilaian klinis pretest yang objektif dan tervalidasi ke dalam algoritma diagnostik menggunakan pengukuran D-dimer. Dalam penelitian ini, pasien dengan probabilitas pretest tinggi dan CT-PA negatif yang tidak menerima antikoagulan memiliki insiden PE berikutnya yang rendah (kurang dari 2%) selama 3 bulan. Tingkat komplikasi yang rendah ini mendukung anggapan bahwa banyak penelitian negatif palsu menunjukkan trombus distal kecil yang tidak signifikan secara klinis dan memberikan dukungan untuk memantau sebagian besar pasien dengan terapi penghentian CT-PA negatif berkualitas tinggi (lihat Pendekatan Terpadu untuk Diagnosis Emboli Paru di bawah). Tingkat CT-PA positif palsu dan pengobatan PE yang berlebihan belum dipelajari dengan baik sampai saat ini.

3. Pemindaian paru ventilasi-perfusi—Pemindaian perfusi dilakukan dengan menyuntikkan albumin mikroagregasi berlabel radio ke dalam sistem vena, memungkinkan partikel-partikel tersebut menjadi emboli ke dasar kapiler paru. Untuk

melakukan pemindaian ventilasi, pasien menghirup gas radioaktif atau aerosol sementara distribusi radioaktivitas di paru-paru dicatat. Defek pada perfusi pemindaian menunjukkan berkurangnya aliran darah ke wilayah paru-paru itu. Temuan ini tidak spesifik untuk PE. Cacat pada pemindaian perfusi diinterpretasikan dalam hubungannya dengan pemindaian ventilasi untuk memberikan kemungkinan tinggi, rendah, atau menengah (tidak pasti) bahwa PE adalah penyebab kelainan. Kriteria interpretasi gabungan pemindaian ventilasi dan perfusi (biasanya disebut sebagai tes tunggal, pemindaian) rumit, membingungkan, dan tidak sepenuhnya standar. Pemindaian perfusi normal mengecualikan diagnosis PE yang signifikan secara klinis (nilai prediksi negatif 91% dalam studi PIOPED I). Pemindaian probabilitas tinggi paling sering didefinisikan sebagai memiliki dua atau lebih defek perfusi segmental dengan adanya ventilasi normal dan cukup untuk membuat diagnosis PE dalam banyak kasus (nilai prediksi positif 88% di

antara pasien PIOPED I). scan paling membantu ketika mereka normal atau menunjukkan kemungkinan PE yang tinggi. Pembacaan semacam itu dapat diandalkan—kesepakatan antarpengamat adalah yang terbaik untuk pemindaian normal dan dengan probabilitas tinggi—dan membawa kekuatan prediktif. Rasio kemungkinan yang terkait dengan pemindaian normal dan probabilitas tinggi adalah 0,10 dan 18, masing-masing, menunjukkan perubahan yang signifikan dan sering konklusif dari probabilitas pretest ke posttest.

Namun, 75% dari pemindaian PIOPED I adalah nondiagnostik, yaitu probabilitas rendah atau menengah. Pada angiografi, pasien ini memiliki insiden keseluruhan PE masing-masing 14% dan 30%.

Salah satu temuan yang paling penting dari PIOPED I adalah bahwa penilaian klinis probabilitas pretest dapat digunakan untuk membantu interpretasi scan. Untuk pasien dengan pemindaian probabilitas rendah dan probabilitas pretest klinis PE yang rendah (20% atau kurang), diagnosis dikonfirmasi hanya pada 4%. Pasien

tersebut mungkin cukup diamati dari terapi tanpa angiografi. Semua pasien lain dengan pemindaian nondiagnostik memerlukan pengujian lebih lanjut untuk menentukan adanya tromboemboli vena.

4. Pemeriksaan trombosis vena—Tujuh puluh persen pasien dengan PE akan memiliki DVT pada evaluasi, dan sekitar setengah dari pasien dengan DVT akan memiliki PE pada angiografi. Karena anamnesis dan pemeriksaan fisik tidak sensitif atau spesifik untuk PE dan karena hasil pemindaian sering tidak jelas, dokumentasi DVT pada pasien dengan dugaan PE menetapkan perlunya pengobatan dan mungkin menghalangi pengujian lebih lanjut.

Teknik diagnostik yang umum tersedia termasuk ultrasonografi vena, plethysmography impedansi, dan venografi kontras. Di sebagian besar pusat, ultrasonografi vena adalah tes pilihan untuk mendeteksi DVT proksimal. Ketidakmampuan untuk menekan vena femoralis atau poplitea umum pada pasien simtomatik adalah diagnostik DVT episode pertama (nilai prediksi positif 97%);

kompresibilitas penuh dari kedua situs tidak termasuk DVT proksimal (nilai prediksi negatif 98%). Tes ini kurang akurat pada trombus distal, trombus berulang, atau pada pasien tanpa gejala. Plethysmography impedansi bergantung pada perubahan impedansi listrik antara vena paten dan obstruksi untuk menentukan adanya trombus. Akurasinya sebanding meski tidak setinggi ultrasonografi. Kedua ultrasonografi dan plethysmography impedansi berguna dalam pemeriksaan serial pasien dengan kecurigaan klinis tinggi tromboemboli vena tetapi pemeriksaan tungkai negatif. Pada pasien dengan dugaan DVT episode pertama dan USG negatif atau pemeriksaan plethysmography impedansi, beberapa penelitian telah mengkonfirmasi keamanan penghentian antikoagulan saat melakukan dua pemeriksaan berurutan pada hari 1-3 dan 7-10. Demikian pula, pasien dengan scan nondiagnostik dan USG vena negatif awal atau pemeriksaan plethysmography impedansi dapat dipantau dari terapi dengan pemeriksaan tungkai serial selama 2 minggu. Ketika pemeriksaan serial negatif untuk DVT proksimal, risiko tromboemboli vena berikutnya selama 6 bulan berikutnya kurang dari 2%.

Venografi kontras tetap menjadi standar referensi untuk diagnosis DVT. Defek pengisian intraluminal adalah diagnostik trombosis vena. Namun, venografi memiliki kekurangan yang signifikan dan telah digantikan oleh USG vena sebagai prosedur diagnostik pilihan. Venografi mungkin berguna dalam situasi kompleks di mana ada perbedaan antara kecurigaan klinis dan pengujian non-invasif.

5. Angiografi paru—Angiografi paru adalah standar referensi historis untuk diagnosis PE.

Ini adalah prosedur yang aman tetapi invasif dengan data morbiditas dan mortalitas yang terdefinisi dengan baik. Komplikasi kecil terjadi pada sekitar 5% pasien. Sebagian besar adalah reaksi kontras alergi, gagal ginjal transien, atau cedera terkait kateter perkutan; perforasi jantung dan aritmia dilaporkan tetapi jarang.

Angiografi pulmonal diindikasikan pada setiap pasien yang diagnosisanya diragukan ketika ada kemungkinan pretest klinis yang tinggi dari PE atau ketika diagnosis PE harus ditegakkan dengan pasti, seperti ketika

antikoagulasi dikontraindikasikan atau penempatan filter vena cava inferior adalah durenungkan.

Pendekatan Terpadu untuk Diagnosis Emboli Paru

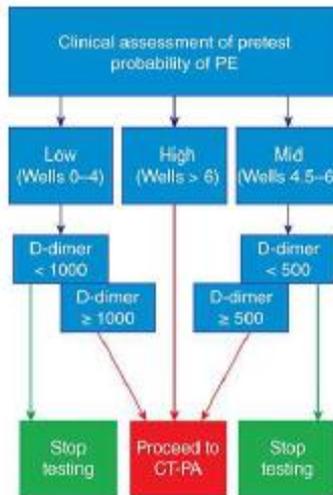
Pendekatan terpadu untuk diagnosis PE menggunakan kemungkinan klinis tromboemboli vena yang berasal dari aturan prediksi klinis (Tabel 9-19) bersama dengan hasil tes diagnostik untuk sampai pada salah satu dari tiga poin keputusan: untuk menetapkan tromboemboli vena (PE atau DVT) sebagai diagnosis, untuk menyingkirkan tromboemboli vena dengan keyakinan yang cukup untuk menghentikan terapi antikoagulasi dan memantau pasien, atau merujuk pasien untuk pengujian tambahan. Algoritme diagnostik yang ideal akan berjalan dengan cara yang hemat biaya dan bertahap untuk sampai pada titik keputusan ini dengan risiko minimal bagi pasien. Sebagian besar pusat di Amerika Utara menggunakan aturan prediksi klinis Wells (Tabel 9-19) atau yang serupa untuk memandu algoritma diagnostik berbasis D-dimer dan CT-PA yang cepat (Gambar 9-7). Pendekatan ini sangat efektif. Insiden PE setelah evaluasi klinis, D-dimer, dan CT-PA terintegrasi negatif yang

mengecualikan PE sebanding dengan yang terlihat mengikuti standar emas tradisional dari angiografi paru negatif. Algoritma yang digunakan dalam penelitian terbaru berkualitas tinggi oleh peneliti PEGeD (Gambar 9-7) dikaitkan dengan hanya satu kejadian VTE dalam 3 bulan masa tindak lanjut dari 1863 pasien yang tidak menerima diagnosis awal emboli paru.

Tabel 9–19. Aturan prediksi klinis untuk emboli paru (PE).

Variabel	Nilai
Gejala dan tanda klinis dari deep vein thrombosis (DVT) (bengkak pada tungkai dan nyeri dengan palpasi vena dalam)	3.0
Diagnosis alternatif lebih sedikit daripada PE	3.0
Denyut jantung >100 kali/menit	1.5
Immobilisasi lebih dari 3 hari atau operasi dalam 4 minggu sebelumnya	1.5
PE atau DVT sebelumnya	1.5
Hemoptisis	1.0
Kanker (dengan terapi dalam 6 bulan lalu atau perawatan paliatif)	1.0
Probabilitas klinis tiga tingkat (Wells criteria)	Skor
Tinggi	>6.0
Sedang	2.0 hingga 6.0
Rendah	<2.0
Probabilitas klinis dikotomis (Modified Wells criteria)	
Kemungkinan PE	>4.0
Tidak mungkin PE	<atau = 4.0

Data dari Wells PS et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the models' utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000 Mar;83(3):416-20.



Gambar 9-7. Probabilitas klinis, D-dimer, dan algoritma diagnostik berbasis CT-PA heliks untuk PE. cPTP, probabilitas prates klinis; cPTP, clinical pretest probability; CT-PA, computed tomography pulmonary angiogram; PE, pulmonary embolism. (Data dari Kearon C et al. Diagnosis of pulmonary embolism with d-dimer adjusted to clinical probability. *N Engl J Med* 2019 Nov 28;381(22):2125-34, and Wells PS et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the models' utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000 Mar;83(3):416-20.)

Turunan model klinis sederhana untuk mengkategorikan kemungkinan pasien emboli paru:

meningkatkan utilitas model dengan D-dimer SimpliRED. *Tromb Haemost.* 2000 Mar;83(3):416–20.) Kekhawatiran atas pengukuran D-dimer positif palsu pada pasien berisiko rendah yang mendorong CT-PA yang tidak perlu telah menyebabkan para peneliti mengembangkan Pulmonary Embolism Role-out Criteria (PERC, Tabel 9-20). Dalam analisis prospektif dari 8138 pasien gawat darurat yang berisiko PE, peneliti mengidentifikasi 20% (1666) yang memiliki probabilitas pretest rendah (kurang dari 20%) PE dan memenuhi semua delapan kriteria PERC. Kelompok ini memiliki insiden 1,0% PE, dengan satu kematian. Pasien dengan Modified Wells Score 4 atau kurang yang memenuhi kedelapan PERC kriteria tidak perlu menjalani pengujian D-dimer dan dapat dipantau secara klinis.

Tabel 9–20. Kriteria aturan emboli paru (PERC) untuk pasien berisiko rendah.

Untuk pasien dengan Modified Wells Score 4¹ yang memenuhi SEMUA kriteria berikut, PE disingkirkan, pantau antikoagulan, dan cari diagnosis alternatif.

- Usia < 50 tahun

- Denyut jantung < 100 bpm
- Saturasi oksihemoglobin pada udara ruangan 95%
- Tidak ada riwayat tromboemboli vena sebelumnya
- Tidak ada trauma atau operasi baru-baru ini (dalam 4 minggu) yang memerlukan rawat inap
- Tidak ada hemoptisis presenting
- Tidak ada terapi estrogen
- Tidak ada pembengkakan kaki unilateral

¹Lihat tabel 9-19.

Data dari Kline JA et al. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency room. *Ann Emerg Med.* 2004 Nov;44(5):490–502.

Algoritma berbasis scan standar (Tabel 9-21) tetap berguna pada banyak pasien, terutama mereka yang tidak dapat menjalani CT-PA (misalnya, mereka dengan penyakit ginjal kronis lanjut).

Tabel 9–21. Algoritme diagnostik berbasis pemindaian ventilasi-perfusi paru untuk PE.

Perhatian klinis untuk PE :			
1. Menganalisa penilaian probabilitas klinis tiga tingkat			
2. Pemindaian			
3. Mencocokkan hasil pada tabel berikut			
Kecurigaan klinis untuk PE dengan penilaian probabilitas klinis			
	Tinggi	Sedang	Rendah
Pemindaian probabilitas tinggi	BERHENTI. Diagnosis ditegakkan.	BERHENTI. Diagnosis ditegakkan.	Kemungkinan diagnosis (56% pada

	Tatalaksana PE.	Tatalaksana PE.	PIOPED I, tetapi sejumlah kecil pada pasien). Tatalaksana untuk PE atau evaluasi lebih lanjut dengan LE US atau CT-PA.
Pemindaian probabilitas intermediet	Kemungkinan diagnosis (56% pada PIOPED I, tetapi sejumlah kecil pada pasien). Tatalaksana untuk PE atau evaluasi lebih lanjut dengan LE US atau CT-PA.	Diagnosis tidak pasti. Evaluasi lebih lanjut dengan LE US atau CT-PA.	Diagnosis tidak pasti. Evaluasi lebih lanjut dengan LE US atau CT-PA.
Pemindaian probabilitas rendah	Diagnosis tidak pasti. Evaluasi lebih lanjut dengan LE US atau CT-PA.	Diagnosis tidak pasti. Evaluasi lebih lanjut dengan LE US atau CT-PA.	BERHENTI. Diagnosis dikecualikan; memantau antikoagulan. Pertimbangkan diagnosis alternatif.
Pemindaian normal	BERHENTI. Diagnosis dikecualikan; memantau antikoagulan. Pertimbangkan diagnosis alternatif.	BERHENTI. Diagnosis dikecualikan; memantau antikoagulan. Pertimbangkan diagnosis alternatif.	BERHENTI. Diagnosis dikecualikan; memantau antikoagulan. Pertimbangkan diagnosis alternatif.

CT-PA, helical CT pulmonary angiography; LE US, ultrasound vena ekstremitas bawah untuk DVT; PE, pulmonary embolism. Data dari PIOPED Investigators. Nilai pemindaian ventilasi/perfusi pada embolisme pulmonar

akut: hasil dari Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). JAMA. 1990 May 23-30;263(20):2753-9.

Skor prediksi klinis, D-dimer, dan tes diagnostik lainnya belum divalidasi dengan baik selama kehamilan. Sebuah studi Eropa selama 8 tahun terhadap 395 wanita hamil yang menggunakan algoritma diagnostik, D-dimer yang sensitif, ultrasonografi vena, dan CT-PA mengecualikan PE jika pemeriksaan diagnostik negatif; tindak lanjut pada 3 bulan menghasilkan tingkat 0,0% kejadian tromboemboli vena di antara peserta yang tidak diobati. Insiden keseluruhan PE dalam populasi ini adalah 7,1%.

Pencegahan

Tromboemboli vena sering diam secara klinis sampai muncul dengan morbiditas atau mortalitas yang signifikan. Ini adalah penyakit yang lazim, jelas terkait dengan faktor risiko yang dapat diidentifikasi. Misalnya, kejadian DVT proksimal, PE, dan PE fatal pada pasien yang tidak diobati yang menjalani operasi patah tulang pinggul dilaporkan menjadi 10-20%, 4-10%, dan 0,2-5%, masing-masing. Ada bukti yang jelas tentang kemanjuran terapi profilaksis dalam situasi ini dan situasi klinis

lainnya, namun tetap kurang digunakan. Hanya sekitar 50% dari kematian bedah akibat PE telah menerima segala bentuk terapi pencegahan. Diskusi tentang strategi pencegahan tromboemboli vena dapat ditemukan di Bab 14.

Tatalaksana

A. Antikoagulan

Antikoagulasi bukanlah terapi definitif tetapi merupakan bentuk pencegahan sekunder. Heparin mengikat dan mempercepat kemampuan antitrombin untuk menonaktifkan trombin, faktor Xa, dan faktor IXa. Dengan demikian menghambat pembentukan trombus tambahan, memungkinkan mekanisme fibrinolitik endogen untuk melisiskan bekuan yang ada. Regimen standar heparin diikuti dengan 6 bulan warfarin oral menghasilkan pengurangan 80-90% dalam risiko trombosis vena berulang dan kematian dari PE (lihat Tabel 14–16, 14–19, 14–20). Heparin dengan berat molekul rendah (LMWHs) sama efektifnya dengan heparin tak terfraksi dalam pengobatan tromboemboli. Panduan CHEST 2016 dan Laporan Panel Pakar

merekomendasikan antikoagulan oral langsung daripada antagonis vitamin K (warfarin) dan LMWH pada semua pasien dengan tromboemboli vena tanpa diagnosis kanker dan merekomendasikan LMWH untuk pasien dengan kanker.

Durasi optimal terapi antikoagulan untuk tromboemboli vena tidak diketahui. Tampaknya ada manfaat protektif untuk melanjutkan antikoagulasi pada episode pertama tromboemboli vena (dua kali tingkat kekambuhan dalam 6 minggu dibandingkan dengan 6 bulan terapi) dan penyakit berulang (risiko delapan kali lipat kekambuhan dalam 6 bulan dibandingkan dengan 4 tahun terapi) . Studi-studi ini tidak membedakan pasien dengan faktor risiko reversibel, seperti pembedahan atau imobilitas sementara, dari pasien yang memiliki keadaan hiperkoagulasi nonreversibel, seperti faktor V Leiden, defisiensi antitrombin, sindrom antifosfolipid, atau keganasan. RCT warfarin dosis rendah (INR 1,5-2,0) versus tidak ada terapi setelah 6 bulan terapi standar pada pasien dengan DVT idiopatik dihentikan lebih awal. Manfaat protektif dari antikoagulan lanjutan termasuk DVT yang lebih sedikit selain kecenderungan kematian

yang lebih rendah meskipun lebih banyak perdarahan pada kelompok warfarin. Pengurangan risiko konsisten di seluruh kelompok dengan dan tanpa trombofilia bawaan.

Bagi banyak pasien, trombosis vena adalah penyakit berulang, dan terapi lanjutan menghasilkan tingkat kekambuhan yang lebih rendah dengan biaya peningkatan risiko perdarahan. Oleh karena itu, durasi terapi yang tepat perlu mempertimbangkan usia pasien, faktor risiko yang berpotensi reversibel, kemungkinan dan konsekuensi potensial dari perdarahan, dan preferensi untuk melanjutkan terapi. Pedoman CHEST 2016 dan Laporan Panel Ahli merekomendasikan 3 bulan antikoagulasi setelah episode pertama dipicu oleh operasi atau faktor risiko non-bedah sementara. Terapi yang diperpanjang (tidak ada tanggal penghentian yang dijadwalkan) direkomendasikan untuk episode yang tidak diprovokasi dengan risiko perdarahan rendah hingga sedang. Jenis kelamin pasien dan kadar D-dimer yang diukur sebulan setelah penghentian terapi antikoagulan dapat mempengaruhi keputusan pengobatan ini. Pasien yang terus menerima antikoagulan jangka panjang harus dinilai ulang untuk trombosis secara berkala (setidaknya

setiap tahun). Untuk pasien dengan kanker, terapi diperpanjang dengan LMWH dianjurkan terlepas dari risiko perdarahan. Pengujian D-dimer telah disarankan untuk mengidentifikasi mereka yang mungkin mendapat manfaat dari lanjutan antikoagulan setelah 3 bulan terapi, tetapi data klinis belum mendukung kegunaannya dalam hal ini.

Komplikasi utama antikoagulan adalah perdarahan. Faktor risiko perdarahan meliputi intensitas antikoagulasi; durasi terapi; pemberian obat secara bersamaan, seperti aspirin, yang mengganggu fungsi trombosit; dan karakteristik pasien, terutama bertambahnya usia, perdarahan gastrointestinal sebelumnya, dan penyakit ginjal kronis yang menyertai. Insiden perdarahan mayor yang dilaporkan setelah pemberian heparin tak terfraksi intravena adalah nihil sampai 7%; bahwa perdarahan fatal adalah nihil sampai 2%. Insiden dengan LMWH tidak berbeda secara statistik. Tidak ada informasi yang membandingkan tingkat perdarahan pada dosis heparin yang berbeda. Risiko kematian akibat emboli paru lain selama pemberian heparin subterapeutik dalam 24-48 jam pertama setelah

diagnosis adalah signifikan; tampaknya lebih besar daripada risiko tingkat heparin supratherapeutik jangka pendek. Insiden dari perdarahan selama terapi dengan warfarin dilaporkan antara 3% dan 4% per tahun pasien. Frekuensi bervariasi dengan target INR dan secara konsisten lebih tinggi ketika INR melebihi 4.0. Tidak ada manfaat antitrombotik tambahan yang jelas pada tromboemboli vena dengan target INR di atas 2,0-3,0 (lihat Bab 14).

B. Terapi Trombolitik

Streptokinase, urokinase, dan aktivator plasminogen jaringan rekombinan (rt-PA; alteplase) meningkatkan kadar plasmin dan dengan demikian secara langsung melisis trombus intravaskular. Pada pasien dengan PE, terapi trombolitik mempercepat resolusi emboli dalam 24 jam pertama dibandingkan dengan terapi heparin standar. Ini adalah temuan yang konsisten menggunakan angiografi, pemindaian, ekokardiografi, dan pengukuran langsung tekanan arteri pulmonalis. Namun, pada 1 minggu dan 1 bulan setelah diagnosis, agen ini tidak menunjukkan perbedaan hasil dibandingkan dengan

heparin dan warfarin. Pasien dengan hemodinamik stabil dengan bukti ekokardiografi dari regangan jantung kanan dari PE akut tidak menunjukkan perbaikan jangka panjang dalam fungsi atau kematian saat diberikan terapi trombolitik. Memang, penelitian klinis menunjukkan tidak ada perbaikan dalam kematian pada setiap populasi pasien. Perbaikan halus dalam fungsi paru, termasuk peningkatan kapasitas difusi napas tunggal dan insiden yang lebih rendah dari hipertensi pulmonal akibat olahraga, telah diamati. Keandalan dan kepentingan klinis dari temuan ini tidak jelas. Kerugian utama dari terapi trombolitik dibandingkan dengan heparin adalah biaya yang lebih besar dan peningkatan yang signifikan dalam komplikasi hemoragik utama. Insiden perdarahan intrakranial pada pasien dengan PE yang diobati dengan alteplase adalah 2,1% dibandingkan dengan 0,2% pada pasien yang diobati dengan heparin. Praktek saat ini mendukung terapi trombolitik untuk PE pada pasien dengan risiko tinggi kematian akibat hipotensi refrakter atau hipoksemia meskipun terapi heparin, pasien dengan resolusi trombus yang lebih cepat dapat menyelamatkan nyawa. Kontraindikasi absolut untuk terapi trombolitik

termasuk perdarahan internal aktif dan stroke dalam 2 bulan terakhir. Kontraindikasi utama termasuk hipertensi yang tidak terkontrol dan pembedahan atau trauma dalam 6 minggu terakhir.

C. Tindakan Tambahan

Interupsi vena cava inferior dapat diindikasikan pada pasien dengan kontraindikasi mayor terhadap antikoagulasi yang memiliki atau berisiko tinggi untuk berkembangnya DVT atau PE proksimal. Penempatan filter vena cava inferior juga direkomendasikan untuk tromboemboli berulang meskipun antikoagulan yang memadai, untuk emboli rekuren kronis dengan gangguan pembuluh darah paru (misalnya, pada hipertensi pulmonal), dan dengan kinerja bersamaan embolektomi paru bedah atau tromboendarterektomi paru. Penempatan transjugular perkutan dari filter mekanis adalah mode yang disukai pada gangguan vena cava inferior. Perangkat ini mengurangi insiden jangka pendek PE pada pasien dengan DVT ekstremitas bawah proksimal. Namun, mereka terkait dengan dua kali lipat peningkatan risiko DVT berulang dalam 2 tahun pertama setelah penempatan

sehingga rencana biasanya harus dibuat untuk pemindaian berikutnya.

Pada pasien sakit kritis yang jarang yang terapi trombolitik dikontraindikasikan atau tidak berhasil, ekstraksi mekanis atau bedah trombus dapat diindikasikan. Embolektomi paru merupakan tindakan darurat pilihan terakhir dengan angka kematian yang sangat tinggi. Ini dilakukan hanya di beberapa pusat khusus.

Prognosis

PE diperkirakan menyebabkan lebih dari 50.000 kematian setiap tahunnya. Pada sebagian besar kematian, PE tidak dikenali antemortem atau kematian terjadi sebelum pengobatan spesifik dapat dimulai. Statistik ini menyoroti pentingnya pencegahan terapi pada pasien berisiko tinggi (Bab 14). Prospek untuk pasien dengan PE yang didiagnosis dan diobati dengan tepat umumnya baik. Prognosis keseluruhan tergantung pada penyakit yang mendasari daripada PE itu sendiri. Kematian akibat tromboemboli berulang jarang terjadi, terjadi pada kurang dari 3% kasus. Defek perfusi sembuh pada sebagian besar

penderita. Hipertensi pulmonal tromboemboli kronis berkembang pada sekitar 1% pasien. Pasien tertentu dapat mengambil manfaat dari endarterektomi paru.

Kapan Harus Rawat Inap?

Kebanyakan pasien dengan PE akut memerlukan rawat inap. Keputusan untuk menerima pasien dengan PE akut memerlukan penilaian faktor yang menempatkan mereka pada risiko tinggi, termasuk keparahan penyakit (misalnya, hipoksemia berat), komorbiditas (misalnya, DVT, disfungsi jantung), kebutuhan edukasi (misalnya, kurangnya pengetahuan tentang PE. dan manajemennya), dan/atau situasi sosial yang bermasalah (misalnya, ketidakpatuhan sebelumnya dengan perawatan lanjutan). Beberapa institusi dan sistem perawatan kesehatan telah menunjukkan bahwa pasien berisiko rendah yang dipilih dengan hati-hati dengan PE akut dapat dikelola dengan aman dan efektif sebagai pasien rawat jalan dengan bantuan sistem pendukung keputusan klinis yang terintegrasi.

- Anderson DR et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):699–707. [PMID: 29466159]
- Freund Y et al; PROPER Investigator Group. Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Feb 13;319(6):559–66. [PMID: 29450523]
- Kahn SR et al. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized patients at risk for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 24;4:CD008201. [PMID: 29687454]
- Kearon C et al; PEGeD Study Investigators. Diagnosis of pulmonary embolism with d-dimer adjusted to clinical probability. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2125–34. [PMID: 31774957]
- Kline JA. Utility of a clinical prediction rule to exclude pulmonary embolism among low-risk emergency department patients: reason to PERC up. *JAMA*. 2018 Feb 13;319(6):551–3. [PMID: 29450510]
- Vinson DR et al; eSPEED Investigators of the KP CREST Network. Increasing safe outpatient management of emergency department patients with pulmonary embolism: a controlled pragmatic trial. *Ann Intern Med*. 2018 Dec 18;169(12):855–65. [PMID: 30422263]
- Wells PS et al. Diagnosis of venous thromboembolism: 20 years of progress. *Ann Intern Med*. 2018 Jan 16;168(2):131–40. [PMID: 29310137]

HIPERTENSI PULMONAL

ESSENSIAL

- Dispnea, fatigue, nyeri dada, dan sinkop saat aktivitas.
- Pemisahan suara jantung kedua yang sempit dengan komponen paru yang keras; temuan hipertrofi ventrikel kanan dan gagal jantung pada penyakit lanjut.
- Bukti elektrokardiografi dari regangan atau hipertrofi ventrikel kanan dan pembesaran atrium kanan.
- Pembesaran arteri pulmonalis sentral pada radiografi dada. Peningkatan tekanan sistolik ventrikel kanan pada ekokardiografi dua dimensi dengan pemeriksa aliran Doppler.

Pertimbangan Umum

Hipertensi pulmonal adalah masalah kompleks yang ditandai dengan peningkatan patologis pada tekanan arteri pulmonal. Tekanan sistolik arteri pulmonalis normal saat istirahat adalah 15-30 mm Hg, dengan tekanan rata-rata antara 10 mm Hg dan 18 mm Hg. Sirkulasi paru adalah sistem tekanan rendah, resistensi rendah karena luas penampang yang besar, dan dapat mengakomodasi peningkatan aliran darah yang signifikan selama latihan.

Mekanisme patologis utama pada hipertensi pulmonal adalah peningkatan resistensi pembuluh darah paru yang menyebabkan peningkatan tekanan sistolik paru lebih besar dari 30 mm Hg atau tekanan rata-rata lebih besar dari 20 mm Hg.

Organisasi Kesehatan Dunia saat ini mengklasifikasikan hipertensi pulmonal berdasarkan kesamaan dalam mekanisme patologis dan termasuk lima kelompok berikut.

Kelompok 1 (hipertensi arteri pulmonal sekunder akibat berbagai kelainan): Kelompok ini mengumpulkan penyakit yang terlokalisasi langsung ke arteri pulmonalis yang menyebabkan perubahan struktural, hipertrofi otot polos, dan disfungsi endotel. Kelompok ini termasuk hipertensi arteri pulmonal idiopatik (sebelumnya primer), hipertensi arteri pulmonal herediter, infeksi HIV, hipertensi portal, obat-obatan dan toksin, kelainan jaringan ikat, kelainan bawaan penyakit jantung, schistosomiasis, penyakit veno-oklusif primer, dan hemangiomatosis kapiler paru.

Kelompok 2 (hipertensi vena pulmonal sekunder akibat penyakit jantung kiri): Sering disebut sebagai

hipertensi vena pulmonal atau hipertensi pulmonal “post-capillary”, kelompok ini mencakup disfungsi sistolik atau diastolik ventrikel kiri dan penyakit jantung katup.

Kelompok 3 (hipertensi paru sekunder akibat penyakit paru atau hipoksemia): Kelompok ini disebabkan oleh penyakit paru obstruktif dan restriktif lanjut, termasuk PPOK, penyakit paru interstisial, fibrosis paru, bronkiektasis, serta penyebab lain hipoksemia kronis, seperti gangguan pernapasan saat tidur, sindrom hipoventilasi alveolar, dan paparan ketinggian.

Kelompok 4 (hipertensi pulmonal sekunder akibat tromboemboli kronis): Kelompok ini terdiri dari pasien dengan hipertensi pulmonal karena oklusi tromboemboli pada arteri pulmonalis proksimal dan distal. (Klasifikasi ini tidak lagi mencakup pasien dengan oklusi non-trombotik, seperti: tumor atau benda asing.)

Kelompok 5 (hipertensi arteri pulmonal sekunder akibat hematologi, sistemik, metabolik, atau penyebab lain-lain): Pasien ini memiliki hipertensi pulmonal sekunder akibat kelainan hematologi (misalnya, anemia hemolitik kronis, kelainan mieloproliferatif, splenektomi), kelainan sistemik (misalnya, sarkoidosis,

vaskulitis, histiositosis sel Langerhans paru, neurofibromatosis tipe 1), gangguan metabolisme (misalnya, penyakit penyimpanan glikogen, penyakit Gaucher, penyakit tiroid), dan penyebab lain-lain (embolisasi tumor, kompresi eksternal pembuluh darah paru, penyakit ginjal stadium akhir pada dialisis).

Tingkat keparahan klinis hipertensi pulmonal diklasifikasikan menurut sistem klasifikasi New York Heart Association (NYHA), yang awalnya dikembangkan untuk gagal jantung tetapi kemudian dimodifikasi oleh Organisasi Kesehatan Dunia; didasarkan terutama pada gejala dan status fungsional.

Kelas I : Hipertensi pulmonal tanpa pembatasan aktivitas fisik. Tidak ada dispnea, kelelahan, nyeri dada, atau hampir pingsan saat beraktivitas.

Kelas II: Hipertensi pulmonal yang mengakibatkan sedikit keterbatasan aktivitas fisik. Tidak ada gejala saat istirahat tetapi aktivitas fisik biasa menyebabkan dispnea, kelelahan, nyeri dada, atau hampir pingsan.

Kelas III: Hipertensi pulmonal yang mengakibatkan keterbatasan fisik yang nyata aktivitas. Tidak ada gejala saat istirahat tetapi aktivitas kurang dari

biasa menyebabkan dispnea, kelelahan, nyeri dada, atau hampir pingsan.

Kelas IV: Hipertensi pulmonal dengan ketidakmampuan untuk melakukan aktivitas fisik apa pun tanpa gejala. Bukti gagal jantung kanan. Dispnea dan kelelahan saat istirahat dan memburuknya gejala dengan aktivitas apapun.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Tidak ada gejala atau tanda khusus tetapi pasien dengan penyakit hipertensi pulmonal biasanya mengalami dispnea dengan aktivitas dan bahkan, dengan penyakit lanjut, saat istirahat. Nyeri angina, batuk nonproduktif, malaise, dan kelelahan mungkin ada. Sinkop terjadi dengan pengerahan tenaga ketika tidak ada cukup curah jantung atau jika ada aritmia. Hemoptisis adalah kejadian yang jarang tetapi mengancam jiwa pada hipertensi pulmonal yang biasanya disebabkan oleh pecahnya arteri pulmonalis. Temuan pada pemeriksaan fisik dapat mencakup distensi vena jugularis, komponen katup pulmonal yang menonjol dari bunyi jantung kedua, bunyi

jantung ketiga sisi kanan, murmur regurgitasi trikuspid, hepatomegali, dan edema ekstremitas. Sianosis dapat terjadi pada pasien dengan foramen ovale paten terbuka dan pirau kanan-ke-kiri karena peningkatan tekanan atrium kanan.

B. Temuan Laboratorium

Pemeriksaan darah rutin seringkali normal; setiap kelainan yang dicatat biasanya berhubungan dengan penyakit yang mendasari pada hipertensi pulmonal sekunder. Pada analisis AGD, pasien dengan hipertensi arteri paru idiopatik sering memiliki PaO₂ normal saat istirahat tetapi menunjukkan bukti hiperventilasi dengan penurunan PaCO₂. Semua pasien harus dievaluasi untuk HIV dan penyakit pembuluh darah kolagen.

EKG biasanya normal kecuali pada penyakit lanjut, di mana hipertrofi ventrikel kanan (deviasi sumbu ke kanan, blok cabang berkas kanan yang tidak lengkap) dan pembesaran atrium kanan (puncak gelombang P di sadapan sisi inferior dan kanan) dapat dicatat.

C. Pencitraan dan Pemeriksaan Khusus

Radiografi dan CT scan dada berguna dalam diagnosis. Pembesaran arteri pulmonalis utama kanan dan kiri sering terjadi; pembesaran ventrikel kanan dan atrium kanan terlihat pada penyakit lanjut. Pencitraan dada dan pengujian fungsi paru juga berguna dalam menentukan penyebab hipertensi pulmonal untuk pasien di Grup 3 (hipertensi pulmonal karena penyakit paru). Pada pengujian fungsi paru, kombinasi penurunan kapasitas difusi napas tunggal, FVC normal pada spirometri, TLC normal pada pengukuran volume paru-paru, dan peningkatan ventilasi yang terbuang pada pengujian latihan kardiopulmonar menunjukkan peningkatan patologis tekanan arteri pulmonal.

Pasien yang diduga hipertensi pulmonal harus menjalani ekokardiografi dengan aliran Doppler. Ekokardiogram berguna dalam penilaian penyakit jantung yang mendasari, sementara aliran Doppler dapat memperkirakan tekanan sistolik ventrikel kanan. Tekanan sistolik ventrikel kanan dapat diperkirakan berdasarkan kecepatan jet trikuspid dan tekanan atrium kanan. Tingkat keparahan hipertensi pulmonal juga dapat dinilai berdasarkan ukuran dan fungsi ventrikel kanan.

Kateterisasi jantung sisi kanan tetap menjadi standar emas untuk diagnosis dan kuantifikasi hipertensi pulmonal dan harus dilakukan sebelum memulai terapi lanjutan. Perkiraan tekanan pada ekokardiogram berkorelasi dengan pengukuran kateterisasi jantung kanan tetapi dapat bervariasi setidaknya 10 mm Hg di lebih dari 50% kasus sehingga tidak boleh digunakan untuk terapi langsung. Kateterisasi jantung sangat membantu dalam membedakan hipertensi arteri pulmonal dari hipertensi vena pulmonal dengan penilaian penurunan tekanan di sirkulasi paru, juga dikenal sebagai gradien transpulmonal. Tantangan vasodilator sering dilakukan selama kateterisasi jantung kanan dan respon vasodilator akut yang signifikan terdiri dari penurunan tekanan paru rata-rata lebih besar dari 10 mm Hg (atau 20%) menjadi kurang dari 40 mm Hg.

Pada pasien dengan hipertensi pulmonal yang tidak dapat dijelaskan yang memiliki riwayat PE atau faktor risiko penyakit tromboemboli, penyakit tromboemboli kronis (Grup 4 hipertensi pulmonal) harus disingkirkan sebelum mendiagnosis hipertensi pulmonal idiopatik. Pemindaian paru adalah tes yang sangat sensitif yang

dapat membedakan hipertensi pulmonal tromboemboli kronis dari hipertensi arteri pulmonal idiopatik. Saat ini, angiografi paru dianggap sebagai prosedur diagnostik paling definitif untuk menentukan distribusi dan luasnya penyakit pada hipertensi pulmonal tromboemboli kronis.

Tatalaksana

Terapi primer mengacu pada pengobatan yang diarahkan pada penyebab yang mendasari hipertensi pulmonal. Saat ini, tidak ada terapi utama yang tersedia yang menargetkan lesi yang mendasari untuk pasien di Grup 1 (hipertensi arteri pulmonal) tetapi terapi lanjutan tersedia yang secara langsung menargetkan hipertensi pulmonal itu sendiri. Terapi lanjutan yang dipilih biasanya didasarkan pada gejala pasien dan status fungsional menurut klasifikasi NYHA/WHO. Berdasarkan studi observasional yang menunjukkan peningkatan status fungsional dan kemungkinan penurunan mortalitas, terapi lini pertama terdiri dari penghambat saluran kalsium oral. Namun, obat-obatan ini harus diberikan hanya kepada pasien dengan respon vasodilator akut positif ketika diuji

di laboratorium jantung kateterisasi karena mungkin berbahaya bagi nonresponders.

Tatalaksana yang disukai untuk pasien Grup 1 di kelas fungsional II termasuk antagonis reseptor endotelin oral (ambrisentan, bosentan, macitentan), inhibitor fosfodiesterase (sildenafil, tadalafil), dan stimulator guanylate cyclase terlarut (riociguat). RCT yang menggunakan antagonis reseptor endotelin atau inhibitor fosfodiesterase telah menunjukkan perbaikan gejala, jarak 6 menit berjalan kaki, status fungsional WHO, dan pengukuran hemodinamik. Sebuah RCT utama menunjukkan pengurangan hasil komposit (kematian, rawat inap, perkembangan, atau respons yang tidak memuaskan) untuk terapi kombinasi dibandingkan dengan monoterapi gabungan. Akibatnya, pasien di kelas fungsional II dan sering III sering dimulai pada kombinasi antagonis endotelin dan inhibitor fosfodiesterase. Untuk pasien Grup 1 di kelas fungsional III dan IV atau pasien Grup 1 yang tidak responsif terhadap terapi sebelumnya, agen prostanoid (epoprostenol intravena, treprostinil intravena atau subkutan) tersedia. Infus epoprostenol intravena jangka panjang terus menerus meningkatkan

mortalitas dalam satu RCT prospektif. Keterbatasan untuk prostasiklin yang tidak melalui jalur termasuk waktu paruh obat yang pendek yang membutuhkan infus kontinu yang andal, kesulitan dalam titrasi, dan biaya terapi yang tinggi. Prostanoid inhalasi (iloprost, treprostinil) dan prostanoid subkutan (treprostinil) tersedia untuk pasien yang tidak dapat mentolerir infus intravena terus menerus.

Pengobatan pasien dengan hipertensi pulmonal Grup 2 (sekunder akibat gagal jantung kiri) dibahas dalam Bab 10. Tujuan utamanya adalah untuk menurunkan tekanan vena pulmonal dengan mengobati gagal jantung dan kelebihan volume. Pasien dengan hipertensi pulmonal Grup 3 (karena penyakit paru-paru) dan hipoksemia saat istirahat atau dengan aktivitas fisik harus menerima oksigen tambahan. Pada pasien dengan PPOK dan hipoksemia, pemberian oksigen tambahan selama 15 jam atau lebih per hari telah terbukti memperlambat perkembangan hipertensi pulmonal.

Untuk pasien dengan hipertensi pulmonal Grup 1 dan hipertensi pulmonal Grup 4 (karena penyakit tromboemboli), antikoagulan jangka panjang direkomendasikan dan diterima secara umum, hanya

berdasarkan studi observasional menunjukkan peningkatan dalam kelangsungan hidup. Khususnya, ini tidak termasuk pasien dengan hipertensi arteri pulmonal terkait dengan sklerosis sistemik, yang memiliki peningkatan risiko kematian terkait dengan antikoagulasi dalam studi ini. Untuk pasien Grup 4 di kelas fungsional IV dan tidak ada respon terhadap terapi lanjutan lainnya, dianjurkan tromboendarterektomi. Hanya pasien dengan lesi yang dapat diakses melalui pembedahan dan risiko perioperatif yang dapat diterima yang harus menjalani prosedur ini.

Transplantasi paru-paru adalah pilihan pengobatan untuk pasien tertentu dengan hipertensi pulmonal ketika terapi medis tidak lagi efektif. Transplantasi paru ganda adalah metode yang lebih disukai, meskipun transplantasi paru tunggal juga rutin dilakukan. Dalam beberapa kasus, transplantasi jantung dan kedua paru-paru dibutuhkan.

Prognosis

Prognosis hipertensi pulmonal idiopatik (beberapa Grup 1) buruk dan tidak terpengaruh oleh terapi yang terutama digunakan untuk mengobati gejala. Sebaliknya, prognosis

untuk pasien dengan hipertensi pulmonal sekunder (beberapa Grup 1 dan Grup 2-5) tergantung pada penyakit yang mendasari dan responsnya terhadap pengobatan. Dalam semua kasus, fungsi ventrikel kanan adalah salah satu faktor prognostik yang paling penting. Kehadiran kor pulmonal membawa hasil kelangsungan hidup yang buruk terlepas dari penyebab yang mendasarinya.

Kapan Harus Merujuk?

Pasien dengan hipertensi arteri pulmonal dan gejala dispnea, kelelahan, nyeri dada, atau hampir pingsan harus dirujuk ke ahli paru atau ahli jantung di pusat khusus untuk manajemen ahli.

Kapan Harus Rawat Inap?

- Pasien dengan hipertensi pulmonal, gejala berat, dan bukti gagal jantung kanan dekompensasi dengan kelebihan volume harus dirawat di rumah sakit untuk diuresis agresif.
- Pasien dengan hipertensi pulmonal Grup 1 dan gejala kelas fungsional III atau IV harus dirawat di pusat

khusus untuk inisiasi terapi lanjutan, seperti prostasiklin intravena.

Ghofrani HA et al; MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2017 Oct;5(10):785–94. [PMID: 28919201]

Mehta S et al. Macitentan improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: results from the randomized controlled SERAPHIN Trial. *Chest.* 2017 Jan;151(1):106–18. Erratum in: *Chest.* 2018 May;153(5):1287. [PMID: 27671974]

Thenappan T et al. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ.* 2018 Mar 14;360:j5492. [PMID: 29540357]

Westerhof BE et al. Treatment strategies for the right heart in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res.* 2017 Oct 1;113(12):1465–73. [PMID: 28957540]

VASKULITIS PULMONAR

Granulomatosis dengan poliangiitis adalah penyakit idiopatik yang dimanifestasikan oleh kombinasi glomerulonefritis, vaskulitis granulomatosa nekrotikans pada saluran pernapasan atas dan bawah, dan berbagai derajat vaskulitis pembuluh darah kecil.. Sinusitis kronis,

arthralgia, demam, ruam kulit, dan penurunan berat badan merupakan gejala yang sering muncul. Keluhan paru spesifik lebih jarang terjadi. Tanda paling umum dari penyakit paru-paru adalah infiltrat paru nodular, sering dengan kavitas, terlihat pada radiografi dada. Stenosis trakea dan penyakit endobronkial kadang-kadang terlihat. Diagnosis paling sering didasarkan pada tes serologis dan biopsi paru-paru, jaringan sinus, atau ginjal dengan demonstrasi vaskulitis granulomatosa nekrosis (Bab 20).

Granulomatosis eosinofilik dengan poliangiitis adalah multisistem idiopatik vaskulitis arteri kecil dan sedang yang terjadi pada pasien asma. Kulit dan paru-paru paling sering terkena, tetapi organ lain, termasuk sinus paranasal, jantung, saluran pencernaan, hati, dan saraf perifer, juga dapat terpengaruh. Eosinofilia perifer lebih besar dari 1500 sel/mcL (lebih besar dari $1,5 \times 10^9/L$) atau lebih besar dari 10% sel darah putih perifer adalah aturannya.

Kelainan pada radiografi dada berkisar dari kekeruhan sementara hingga beberapa nodul. Penyakit ini mungkin merupakan bagian dari spektrum yang mencakup poliarteritis nodosa. Diagnosis memerlukan

demonstrasi fitur histologis, termasuk granuloma epiteloid nekrotikans fibrinoid dan granuloma eosinofilik.

Tatalaksana

Pengobatan vaskulitis paru biasanya membutuhkan kortikosteroid dan siklofosamid. Prednison oral (awalnya 1 mg/kg berat badan ideal per hari, diturunkan perlahan ke terapi alternatif selama 3-6 bulan) adalah kortikosteroid pilihan; pada granulomatosis dengan poliangiitis, beberapa dokter mungkin menggunakan siklofosamid saja. Untuk vaskulitis fulminan, terapi dapat dimulai dengan metilprednisolon intravena (sampai 1 g intravena per hari) selama beberapa hari. Siklofosamid (1-2 mg/kg berat badan ideal secara oral per hari pada awalnya, dengan penyesuaian dosis untuk menghindari neutropenia) diberikan sampai remisi lengkap diperoleh dan kemudian diturunkan perlahan, dan sering diganti dengan metotreksat atau azatioprin untuk terapi pemeliharaan.

Prognosis

Tingkat kelangsungan hidup lima tahun pada pasien dengan sindrom vaskulitis ini telah ditingkatkan dengan terapi kombinasi. Remisi lengkap dapat dicapai pada lebih dari 90% pasien dengan granulomatosis dengan poliangiitis. Penambahan trimetoprim-sulfametoksazol (satu tablet kekuatan ganda melalui mulut dua kali sehari) pada terapi standar dapat membantu mencegah kekambuhan.

Flores-Suárez LF et al. Pulmonary involvement in systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2017 Sep;19(9):56. [PMID: 28752492]

Nguyen Y et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg- Strauss). *Semin Respir Crit Care Med.* 2018 Aug;39(4):471–81. [PMID: 30404114]

Talarico R et al. Systemic vasculitis and the lung. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Jan;29(1):45–50. [PMID: 27755177]

Wechsler ME et al; EGPA Mepolizumab Study Team. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017 May 18;376(20):1921–32. [PMID: 28514601]

SINDROM ALVEOLAR HEMORAGIK

Perdarahan alveolar difus dapat terjadi pada berbagai gangguan imun dan non imun. Infiltrat alveolar pada radiografi dada, dispnea, anemia, hemoptisis, dan kadang-

kadang demam adalah karakteristik. Pembersihan cepat infiltrat pulmonar difus dalam 2 hari adalah petunjuk untuk diagnosis perdarahan alveolar difus. Perdarahan paru dapat dikaitkan dengan peningkatan kapasitas difusi napas tunggal untuk karbon monoksida (DLCO). Penyebab perdarahan alveolar imun difus termasuk penyakit antibodi membran anti-basement (sindrom Goodpasture), granulomatosis dengan poliangiitis, vaskulitis nekrotikans sistemik, kapilaritis paru yang berhubungan dengan glomerulonefritis progresif cepat idiopatik, lupus eritematosus sistemik, dan penyakit vaskular vaskulitis dan kolagen lainnya. Penyebab perdarahan difus non imun termasuk koagulopati, stenosis mitral, infeksi paru-paru nekrotikan, obat-obatan (penicillamine), racun (trimellitic anhydride), dan), hemosiderosis paru idiopatik.

Sindrom Goodpasture adalah perdarahan alveolar berulang idiopatik dan glomerulonefritis progresif cepat. Penyakit ini dimediasi oleh antibodi membran basal anti-glomerulus. Sindrom Goodpasture terjadi terutama pada pria yang berusia 30-an dan 40-an. Hemoptisis adalah gejala yang biasa muncul, tetapi perdarahan paru mungkin

tersembunyi. Dispnea, batuk, hipoksemia, dan infiltrat alveolar bilateral difus merupakan gambaran khas. Anemia defisiensi besi dan hematuria mikroskopis biasanya ada. Diagnosa didasarkan pada endapan IgG linier karakteristik yang terdeteksi oleh imunofluoresensi dalam glomerulus atau alveoli dan adanya antibodi membran basal antiglomerulus dalam serum. Kombinasi obat immunosupresif (awalnya metilprednisolon, 30 mg/kg secara intravena selama 20 menit setiap hari selama tiga dosis, diikuti dengan prednison oral setiap hari, 1 mg/kg/hari, dengan siklofosamid, 2 mg/kg per oral per hari) dan plasmapheresis memberikan hasil yang sangat baik.

Hemosiderosis paru idiopatik adalah penyakit anak-anak atau dewasa muda yang ditandai dengan perdarahan paru berulang; berbeda dengan sindrom Goodpasture, keterlibatan ginjal dan antibodi membran basal antiglomerulus tidak ada, tetapi defisiensi besi adalah tipikal. Ini sering dikaitkan dengan penyakit celiac. Pengobatan episode akut perdarahan dengan kortikosteroid mungkin berguna. Episode berulang dari perdarahan paru dapat menyebabkan fibrosis interstisial dan gagal paru.

- Marques C et al. Prognostic factors in anti-glomerular basement membrane disease: a multicenter study of 119 patients. *Front Immunol.* 2019 Jul 18;10:1665. [PMID: 31396214]
- Martínez-Martínez MU et al. Diffuse alveolar hemorrhage in autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2017 May;19(5):27. [PMID: 28397125]
- McAdoo SP et al. Antiglomerular basement membrane disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018 Aug;39(4):494–503. [PMID: 30404116]
- Nasser M et al. Alveolar hemorrhage in vasculitis (primary and secondary). *Semin Respir Crit Care Med.* 2018 Aug;39(4):482–93. [PMID: 30404115]
- Segelmark M et al. Anti-glomerular basement membrane disease: an update on subgroups, pathogenesis and therapies. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Nov 1;34(11):1826–32. [PMID: 30371823]
- Stoots SA et al. Clinical insights into diffuse alveolar hemorrhage in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2019 Sep 6;21(10):56. [PMID: 31493005]

PENYAKIT PARU LINGKUNGAN & KERJA

INHALASI ASAP

Menghirup produk pembakaran dapat menyebabkan komplikasi pernapasan yang serius. Sebanyak sepertiga pasien yang dirawat di unit perawatan luka bakar

mengalami cedera paru akibat menghirup asap. Morbiditas dan mortalitas akibat menghirup asap dapat melebihi yang disebabkan oleh luka bakar itu sendiri. Tingkat kematian pasien dengan luka bakar berat dan menghirup asap melebihi 50%.

Semua pasien yang dicurigai menghirup asap signifikan harus dinilai untuk tiga konsekuensi dari inhalasi asap: gangguan oksigenasi jaringan, cedera termal pada saluran napas bagian atas, dan cedera pada saluran udara bagian bawah dan parenkim paru. Gangguan oksigenasi jaringan dapat terjadi akibat inhalasi campuran gas hipoksia, karbon monoksida atau sianida, atau dari perubahan V/Q matching, dan merupakan ancaman langsung terhadap kehidupan. Pengobatan segera dengan oksigen 100% sangat penting. Penatalaksanaan pasien dengan keracunan karbon monoksida dan sianida dibahas dalam Bab 38. Klinisi harus mengenali bahwa pasien dengan keracunan karbon monoksida menunjukkan tekanan parsial oksigen yang normal dalam darah arteri (PaO_2), tetapi memiliki tekanan parsial yang rendah (yaitu, tidak oksimetris) saturasi hemoglobin (SaO_2). Pengobatan dengan oksigen

100% harus dilanjutkan sampai kadar karboksihemoglobin yang diukur turun menjadi kurang dari 10% dan asidosis metabolik yang menyertai telah teratasi.

Trauma termal pada permukaan mukosa saluran napas atas terjadi karena inhalasi gas yang sangat panas. Komplikasi, termasuk edema mukosa, obstruksi jalan napas atas, dan gangguan kemampuan untuk membersihkan sekret oral, biasanya menjadi jelas dalam 18-24 jam dan menghasilkan stridor inspirasi. Kegagalan pernapasan terjadi pada kasus yang berat. Penatalaksanaan awal (Bab 37) mencakup penggunaan masker wajah dengan kelembapan tinggi dengan oksigen tambahan, pengisapan lembut untuk evakuasi sekret oral, elevasi kepala 30 derajat untuk meningkatkan pembersihan sekret, dan epinefrin topikal untuk mengurangi edema membran mukosa orofaringeal. Campuran gas helium-oksigen (Heliox) dapat mengurangi sesak napas karena penyempitan saluran napas bagian atas yang kritis. Pemantauan ketat dengan AGD dan kemudian dengan oksimetri adalah penting. Pemeriksaan jalan napas atas dengan laringoskop

fiberoptik atau bronkoskop lebih baik daripada pemeriksaan fisik rutin. Intubasi endotrakeal sering diperlukan untuk mempertahankan patensi jalan napas dan mungkin diperlukan pada pasien dengan luka bakar wajah yang dalam atau edema orofaringeal atau laring. Trakeotomi harus dihindari, jika mungkin, karena peningkatan risiko pneumonia dan kematian akibat sepsis.

Trauma pada saluran udara bagian bawah dan parenkim paru terjadi akibat menghirup gas beracun dan produk pembakaran, termasuk aldehida dan asam organik. Lokasi cedera paru tergantung pada kelarutan gas yang dihirup, durasi paparan, dan ukuran partikel yang dihirup yang mengangkut gas berbahaya ke unit paru distal. Bronkorea dan bronkospasme terlihat lebih awal setelah terpapar bersama dengan dispnea, takipnea, dan takikardia. Pernafasan yang sulit dan sianosis dapat terjadi. Pemeriksaan fisik pada tahap ini memeperlihatkan wheezing dan ronki difus. Edema bronkiolus dan alveolus (misalnya ARDS) dapat berkembang dalam 1-2 hari setelah paparan. Peluruhan mukosa bronkiolus dapat terjadi dalam 2-3 hari, menyebabkan obstruksi jalan napas, atelektasis, dan hipoksemia yang memburuk.

Kolonisasi bakteri dan pneumonia sering terjadi 5-7 hari setelah pajanan.

Pengobatan inhalasi asap terdiri dari oksigen tambahan, bronkodilator, pengisapan debris mukosa dan sekret mukopurulen melalui pipa endotrakeal, terapi fisik dada untuk membantu pembersihan sekret, dan pelembapan yang memadai dari gas inspirasi. Tekanan akhir ekspirasi positif (PEEP) telah dianjurkan untuk mengobati edema bronkiolus. Tatalaksana cairan yang bijaksana dan pemantauan ketat untuk infeksi bakteri sekunder melengkapi protokol tatalaksana.

Penggunaan rutin kortikosteroid untuk cedera paru akibat menghirup asap telah terbukti tidak efektif dan bahkan mungkin berbahaya. Penggunaan rutin atau profilaksis antibiotik tidak dianjurkan. Pasien yang bertahan hidup harus diwaspadai perkembangan bronkiolitisobliterans yang terlambat.

Chao KY et al. Respiratory management in smoke inhalation injury. *J Burn Care Res.* 2019 Jun 21;40(4):507–12. [PMID: 30893426]

**CEDERA PARU TERKAIT E-CIGARETTE ATAU
PRODUK VAPING**

Pertimbangan Umum

Wabah cedera paru-paru terkait produk rokok elektrik atau vaping (EVALI) dimulai di Amerika Serikat pada tahun 2019 dengan laporan lebih dari 2000 kasus di 49 negara bagian. Usia rata-rata pasien yang dilaporkan adalah 24 tahun dengan 80% berusia di bawah 35 tahun. Lebih dari 95% kasus yang dilaporkan memerlukan rawat inap: 47% dirawat di perawatan intensif, 22% diintubasi, dan banyak yang meninggal. Berdasarkan karakteristik pasien ini, diagnosis EVALI memerlukan penggunaan e-rokok atau produk vaping yang dilaporkan dalam waktu 3 bulan sejak timbulnya gejala, temuan pencitraan dada yang kompatibel, dan evaluasi yang mengecualikan etiologi infeksi.

Tidak ada agen penyebab tunggal yang telah diidentifikasi. Sebagian besar kasus melibatkan produk vaping yang mengandung tetrahydrocannabinol (THC) atau nikotin atau keduanya. Faktor-faktor yang diduga berkontribusi terhadap pengembangan EVALI termasuk perasa rokok elektrik, paparan diacetyl (penyedap popcorn yang telah dikaitkan dengan cedera paru-paru),

THC, pemalsuan THC, pemalsuan perangkat pengiriman, dan vitamin E asetat (digunakan sebagai agen pengental).

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien dengan EVALI memiliki gejala pernapasan (95%), termasuk batuk, sesak napas, dan nyeri dada; gejala gastrointestinal (77%), termasuk mual, muntah, dan diare; dan gejala konstitusional (85%), termasuk demam, menggigil, dan penurunan berat badan). Penyakit ini biasanya akut hingga subakut dengan pasien yang mengalami gejala selama sehari-hari hingga berminggu-minggu sebelum mencari perawatan kesehatan.

Takikardia dan takipnea masing-masing terjadi pada 55% dan 45% pasien. Sebagai catatan, 57% kasus memiliki saturasi oksigen udara ruangan yang tercatat < 95%. Mengingat sifat presentasi yang tidak spesifik terutama selama musim influenza dan pandemi COVID-19, klinisi harus memiliki kecurigaan klinis tingkat tinggi dan bertanya kepada pasien secara khusus tentang vaping.

B. Temuan Laboratorium

Tidak ada temuan laboratorium yang spesifik untuk diagnosis EVALI. Mungkin ada leukositosis, peningkatan protein C-reaktif, dan peningkatan laju endap eritrosit.

C. Pencitraan

Serangkaian kasus temuan pencitraan dada di EVALI menunjukkan berbagai pola cedera paru-paru. Radiografi dada biasanya menunjukkan kekeruhan paru bilateral. CT dada telah menunjukkan pola yang terlihat pada gangguan lain, seperti pneumonitis hipersensitivitas, sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), perdarahan alveolar difus, pneumonia eosinofilik, pneumonia lipid, pneumonia interstisial sel raksasa, dan pneumonia komunitas.

Diagnosis Banding

Diagnosis banding luas untuk pasien dengan gejala pernapasan dan gastrointestinal dan infiltrat paru bilateral. Pertimbangan diagnostik pertama adalah CAP dan COVID-19. Definisi kasus EVALI memerlukan pemeriksaan negatif untuk penyebab infeksi. Diagnosis lain yang perlu dipertimbangkan termasuk pneumonia

eosinofilik akut, ARDS, pneumonitis hipersensitivitas, pneumonia lipoid, dan pneumonia komunitas. Pengujian influenza harus dilakukan pada musimnya, dan pengujian SARS-CoV-2, seperti yang ditunjukkan.

Tatalaksana

Perkembangan alami EVALI tidak diketahui. Dalam laporan yang diterbitkan dari pasien rawat inap dengan EVALI yang telah menerima kortikosteroid, perbaikan cepat telah dijelaskan.

Henry TS et al. Imaging findings of vaping-associated lung injury. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar;214(3):498–505. [PMID: 31593518]

Jatlaoui TC et al; Lung Injury Response Clinical Working Group. Update: interim guidance for health care providers for managing patients with suspected e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury—United States, November 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Nov 22;68(46):1081–86. [PMID: 31751322]

Layden JE et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin—preliminary report. *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):903–16. [PMID: 31491072]

SINDROM ASPIRASI PARU

Aspirasi bahan ke dalam percabangan trakeobronkial dari berbagai gangguan yang mengganggu deglutisi normal, terutama gangguan kesadaran dan disfungsi esofagus.

1. Aspirasi Akut Isi Lambung (Sindrom Mendelson)

Aspirasi akut isi lambung dapat menyebabkan bencana. Respon paru tergantung pada karakteristik dan jumlah isi lambung yang diaspirasi. Semakin asam bahan, semakin besar tingkat pneumonitis kimia. Aspirasi asam lambung murni ($\text{pH} < 2,5$) menyebabkan deskuamasi luas pada epitel bronkus, bronkiolitis, perdarahan, dan edema paru. Aspirasi lambung akut adalah salah satu penyebab ARDS yang paling umum. Gambaran klinisnya adalah distress pernapasan yang onsetnya mendadak, disertai batuk, mengi, demam, dan takipnea. Crackles mungkin terdengar di dasar paru-paru. Hipoksemia dapat dicatat segera setelah aspirasi terjadi. Kelainan radiografi, terdiri dari kekeruhan alveolar yang tidak merata di zona paru dependen, muncul dalam beberapa jam. Jika bahan makanan partikulat telah disedot bersama dengan asam lambung, gambaran radiografi dari obstruksi bronkus

dapat diamati. Demam dan leukositosis sering terjadi bahkan tanpa adanya infeksi.

Pengobatan aspirasi akut isi lambung terdiri dari oksigen tambahan, tindakan untuk mempertahankan jalan napas, dan tindakan biasa untuk pengobatan gagal napas akut. Tidak ada bukti yang mendukung penggunaan rutin antibiotik profilaksis atau kortikosteroid. Infeksi paru sekunder, yang terjadi pada sekitar seperempat pasien, biasanya muncul 2-3 hari setelah aspirasi. Manajemen infeksi tergantung pada flora yang diamati dari pohon trakeobronkial. Hipotensi sekunder akibat trauma membran kapiler alveolus dan penipisan volume intravaskular adalah umum dan dikelola dengan pemberian cairan intravena secara bijaksana.

2. Aspirasi Kronis Isi Lambung

Aspirasi kronis isi lambung dapat terjadi akibat kelainan primer laring atau esofagus, seperti akalasia, striktur esofagus, sklerosis sistemik (skleroderma), karsinoma esofagus, esofagitis, dan GERD. Pada GERD, relaksasi tonus sfingter esofagus bagian bawah memungkinkan refluks isi lambung ke esofagus dan merupakan

predisposisi aspirasi paru kronis, terutama pada malam hari. Merokok, konsumsi alkohol atau kafein, dan penggunaan teofilin diketahui dapat mengendurkan sfingter esofagus bagian bawah. Gangguan paru yang terkait dengan GERD dan aspirasi kronis termasuk asma, batuk kronis, bronkiektasis, dan fibrosis paru. Bahkan tanpa adanya aspirasi, asam di kerongkongan dapat memicu bronkospasme atau hiperreaktivitas bronkus melalui mekanisme refleks.

Diagnosis dan manajemen refluks gastroesofageal dan aspirasi kronis merupakan tantangan. Diskusi tentang strategi untuk evaluasi, pencegahan, dan pengelolaan manifestasi refluks ekstraesofageal dapat ditemukan di Bab 15.

3. “Cafe Coronary”

Obstruksi akut saluran napas atas oleh makanan dikaitkan dengan kesulitan menelan, usia tua, masalah gigi yang mengganggu mengunyah, dan penggunaan alkohol dan obat penenang. Prosedur Heimlich menyelamatkan nyawa dalam banyak kasus.

4. Retensi Benda Asing yang Disedot

Retensi benda asing yang diaspirasi di percabangan trakeobronkial dapat menyebabkan kondisi akut dan kronis, termasuk atelektasis, hiperinflasi pascaobstruktif, baik pneumonia akut maupun rekuren, bronkiektasis, dan abses paru. Kadang-kadang, kesalahan diagnosis asma, PPOK, atau kanker paru-paru dilakukan pada pasien dewasa yang telah melakukan aspirasi benda asing. Radiografi dada polos biasanya menunjukkan lokasi benda asing. Dalam beberapa kasus, film ekspirasi, menunjukkan hiperinflasi regional karena efek check-valve, sangat membantu. Bronkoskopi biasanya diperlukan untuk menegakkan diagnosis dan upaya pengangkatan benda asing.

5. Aspirasi Bahan Inert

Kebanyakan pasien tidak menderita gejala sisa yang serius dari aspirasi bahan inert. Namun, dapat menyebabkan asfiksia jika jumlah yang disedot sangat banyak dan jika batuk mengganggu, dalam hal ini pengisapan trakeobronkial segera diperlukan.

6. Aspirasi Bahan Beracun

Aspirasi bahan beracun ke dalam paru-paru biasanya menghasilkan bukti klinis radang paru-paru. Pneumonitis hidrokarbon disebabkan oleh aspirasi sulingan minyak bumi yang tertelan, misalnya bensin, minyak tanah, semir furnitur, dan produk minyak rumah tangga lainnya. Cedera paru-paru terutama disebabkan oleh produk muntah yang tertelan dan aspirasi sekunder. Terapi bersifat suportif. Paru-paru harus dilindungi dari aspirasi berulang dengan tabung endotrakeal yang difiksasi jika perlu. Pneumonia lipoid adalah sindrom kronis yang berhubungan dengan aspirasi berulang bahan berminyak, misalnya, minyak mineral, minyak ikan cod, dan obat tetes hidung berminyak; lipoid pneumonia biasanya terjadi pada pasien usia lanjut dengan gangguan menelan. Kekeruhan yang tidak merata di zona paru-paru yang bergantung dan makrofag yang mengandung lipid dalam dahak yang diekspektasi adalah temuan karakteristik.

Hasegawa S et al. Ceftriaxone versus ampicillin/sulbactam for the treatment of aspiration-associated pneumonia in adults. *J Comp Eff Res*. 2019 Nov;8(15):1275–84. [PMID: 31736321]

Lee AS et al. Aspiration pneumonia and related syndromes. Mayo Clin Proc. 2018 Jun;93(6):752–62. [PMID: 29730088]

PENYAKIT PARU OKUPASI

Banyak penyakit paru akut dan kronis berhubungan langsung dengan inhalasi zat berbahaya yang ditemui di tempat kerja. Gangguan yang terkait dengan pajanan kerja dapat diklasifikasikan sebagai berikut: (1) pneumokoniosis, (2) pneumonitis hipersensitivitas, (3) gangguan saluran napas obstruktif, (4) cedera paru-paru toksik, (5) kanker paru-paru, (6) penyakit pleura, dan (7) penyakit paru akibat kerja lainnya.

1. Pneumokoniosis

Pneumokoniosis adalah penyakit paru-paru fibrotik kronis yang disebabkan oleh inhalasi debu anorganik inert. Pneumokoniosis mungkin gangguan asimtomatik dengan kekeruhan nodular difus pada radiografi dada atau mungkin berat, simtomatik, gangguan yang memperpendek hidup. Pneumokoniosis yang penting secara klinis termasuk pneumokoniosis pekerja batubara,

silikosis, dan asbestosis (Tabel 9-22). Perawatan untuk masing-masing bersifat suportif.

Tabel 9–22. Pneumokoniosis yang dipilih.

Penyakit	Agen	Okupasi
Asbestosis	Asbestos	Pertambangan, isolasi, konstruksi, bangunan toko
Baritosis	Barium salts	Pembuatan kaca dan insektisida
Coal worker's pneumoconiosis	Debu batubara	Pertambangan batubara
Kaolin pneumoconiosis	Pasir, mika, alumunium silisilat	Pertambangan tanah liat Cina, pekerjaan tembikar dan semen
Shaver disease	Aluminum powder	Pembuatan korundum
Siderosis	Metallic iron atau iron oxide	Pertambangan, pengelasan, pekerjaan pengecoran
Silicosis	Free silica (silicon dioxide)	Pertambangan batu, penggalian, pemotongan batu, terowongan, peledakan pasir, tembikar, tanah diatom
Stannosis	Timah, tin oxide	Pertambangan, pekerjaan timah, peleburan
Talcosis	Magnesium silicate	Pertambangan, insulasi, konstruksi, bangunan toko

A. Pneumokoniosis Pekerja Batubara

Pada pneumokoniosis pekerja batubara, konsumsi debu batubara yang dihirup oleh makrofag alveolar menyebabkan pembentukan makula batubara, biasanya berdiameter 2-5 mm, yang muncul pada radiografi dada sebagai kekeruhan kecil difus yang terutama menonjol di paru-paru bagian atas. Pneumokoniosis pekerja batubara sederhana biasanya tanpa gejala; kelainan fungsi paru tidak mengesankan. Merokok tidak meningkatkan prevalensi pneumokoniosis pekerja batubara tetapi mungkin memiliki efek merugikan tambahan pada fungsi ventilasi. Pada pneumokoniosis pekerja batubara yang rumit ("fibrosis masif progresif"), terjadi konglomerasi dan kontraksi di zona paru atas, dengan gambaran radiografi menyerupai silikosis berat. Sindrom Caplan adalah kondisi langka yang ditandai dengan adanya nodul rheumatoid nekrobiotik (diameter 1-5 cm) di pinggiran paru-paru pada pekerja batubara dengan artritis reumatoid.

B. Silikosis

Pada silikosis, inhalasi partikel silika bebas (silikon dioksida) secara ekstensif atau berkepanjangan dalam

rentang terhirup (0,3–5 mcm) menyebabkan pembentukan partikel kecil yang keruh bulat (nodul silikotik) di seluruh paru-paru. Kalsifikasi perifer kelenjar getah bening hilus (kalsifikasi "eggshell") adalah temuan radiografi yang tidak biasa yang sangat menunjukkan silikosis. Silikosis sederhana biasanya asimtomatik dan tidak berpengaruh pada tes fungsi paru rutin; pada silikosis rumit, densitas konglomerat besar muncul di paru bagian atas dan disertai dengan dispnea dan disfungsi paru obstruktif dan restriktif. Insiden tuberkulosis paru meningkat pada pasien dengan silikosis. Semua pasien dengan silikosis harus menjalani tes kulit tuberkulin dan radiografi dada saat ini. Jika diduga tuberkulosis paru lama yang telah sembuh, pengobatan multiobat untuk tuberkulosis (bukan terapi pencegahan agen tunggal) harus dilakukan.

C. Asbestosis

Asbestosis adalah fibrosis interstisial nodular yang terjadi pada pekerja yang terpapar serat asbes (pekerja galangan kapal dan konstruksi, tukang pipa, isolator) selama bertahun-tahun (biasanya 10-20 tahun). Pasien dengan asbestosis biasanya mencari pertolongan medis pertama

kali setidaknya 15 tahun setelah terpapar dengan gejala dan tanda-tanda berikut: dispnea progresif, ronki saat inspirasi, dan dalam beberapa kasus, clubbing dan sianosis. Gambaran radiografi asbestosis termasuk goresan linier pada dasar paru, kekeruhan berbagai bentuk dan ukuran, dan perubahan sarang lebah pada kasus lanjut. Adanya kalsifikasi pleura dapat menjadi petunjuk untuk diagnosis. Pemindaian CT resolusi tinggi adalah metode pencitraan terbaik untuk asbestosis karena kemampuannya untuk mendeteksi fibrosis parenkim dan menentukan adanya plak pleura yang hidup berdampingan. Merokok pada pekerja asbes meningkatkan prevalensi perubahan radiografi pleura dan parenkim dan secara nyata meningkatkan kejadian karsinoma paru. Ini juga dapat mengganggu pembersihan serat asbes pendek dari paru-paru. Pemeriksaan fungsi paru menunjukkan disfungsi restriktif dan penurunan kapasitas difusi. Adanya ferruginous body dalam jaringan menunjukkan paparan asbes yang signifikan; namun, gambaran histologis lainnya harus ada untuk diagnosis. Tidak ada pengobatan khusus.

Mandrioli D et al. WHO/ILO work-related burden of disease and injury: protocol for systematic reviews of occupational exposure to dusts and/or fibres and of the effect of occupational exposure to dusts and/or fibres on pneumoconiosis. *Environ Int.* 2018 Oct;119:174–85. [PMID: 29958118]

Perret JL et al. Coal mine dust lung disease in the modern era. *Respirology.* 2017 May;22(4):662–70. [PMID: 28370783]

2. Pneumonitis Hipersensitivitas

Pneumonitis hipersensitivitas (juga disebut alveolitis alergi ekstrinsik) adalah penyakit paru inflamasi nonatopik nonasma. Itu dimanifestasikan terutama sebagai penyakit akibat kerja (Tabel 9-23), di mana paparan antigen organik yang dihirup menyebabkan penyakit akut. Diagnosis segera sangat penting karena gejala biasanya reversibel jika antigen penyebab dihilangkan dari lingkungan pasien pada awal perjalanan penyakit. Paparan lanjutan mungkin menyebabkan penyakit progresif. Histopatologi hipersensitivitas akut pneumonitis ditandai dengan infiltrat interstitial limfosit dan plasma sel, dengan granuloma noncaseating di interstitium dan ruang udara.

Tabel 9–23. Penyebab terpilih dari pneumonitis hipersensitivitas.

Penyakit	Agen	Sumber
Farmer's lung	<i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>	Jerami kering
"Humidifier" lung	Thermophilic actinomycetes	Pelembab terkontaminasi, sistem penghangat, atau air conditioners
Bird fancier's lung	Avian protein	Serum burung dan excreta
Bagassosis	<i>Thermoactinomyces sacchari</i> dan <i>T vulgaris</i>	Serat tebu berjamur (bagasse)
Sequoiosis	<i>Graphium</i> , <i>Aureobasidium</i> , dan jamur lain	Serbuk gergaji kayu merah berjamur
Maple bark stripper's disease	<i>Cryptostroma (Coniosporium) corticale</i>	Batang pohon maple yang membusuk atau kulit kayu
Mushroom picker's disease	Sama seperti farmer's lung	Kompos berjamur
Suberosis	<i>Penicillium frequentans</i>	Debu gabus berjamur
Detergent worker's lung	Enzim <i>Bacillus subtilis</i>	Enzim adiktif

Temuan Klinis

A. Penyakit Akut

Gejalanya ditandai dengan malaise yang tiba-tiba, menggigil, demam, batuk, dispnea, dan mual 4-8 jam

setelah terpapar antigen penyebab. Hal ini dapat terjadi setelah pasien meninggalkan pekerjaan atau bahkan pada malam hari dan dengan demikian dapat menyerupai dispnea nokturnal paroksismal. Crackles bibasilar, takipnea, takikardia, dan (kadang-kadang) sianosis dicatat. Kepadatan nodular kecil menyisakan apeks dan dasar paru-paru ditemukan pada radiografi dada. Pemeriksaan laboratorium mengungkapkan peningkatan jumlah sel darah putih dengan pergeseran ke kiri, hipoksemia, dan adanya antibodi pencetus terhadap agen penyebab dalam serum. Tersedia panel antibodi pneumonitis hipersensitivitas terhadap antigen penyebab umum; hasil positif, meskipun mendukung, tidak menegaskan diagnosis pasti. Pemeriksaan fungsi paru mengungkapkan disfungsi restriktif dan penurunan kapasitas difusi.

B. Penyakit Subakut dan Kronis

Sindrom pneumonitis hipersensitivitas subakut (15% kasus) ditandai dengan onset yang berbahaya dari batuk kronis dan progresif lambat, dispnea, anoreksia, dan penurunan berat badan. Paparan kronis menyebabkan

insufisiensi pernapasan progresif dan munculnya fibrosis paru pada pencitraan dada. Biopsi paru bedah mungkin diperlukan untuk diagnosis subakut dan pneumonitis hipersensitivitas kronis. Bahkan dengan biopsi paru bedah, bagaimanapun, pneumonitis hipersensitivitas kronis mungkin sulit untuk didiagnosis karena pola histopatologi tumpang tindih dengan beberapa pneumonia interstisial idiopatik.

Tatalaksana

Tatalaksana pneumonitis hipersensitivitas akut terdiri dari identifikasi agen penyebab dan menghindari paparan lebih lanjut. Pada kasus akut berat atau berkepanjangan, kortikosteroid oral (prednison, 0,5 mg/kg setiap hari sebagai dosis pagi tunggal selama 2 minggu, diturunkan ke nol selama 4-6 minggu) dapat diberikan. Perubahan pekerjaan seringkali tidak dapat dihindari.

Elicker BM et al. Multidisciplinary approach to hypersensitivity pneumonitis. *J Thorac Imaging*. 2016 Mar;31(2):92–103. [PMID: 26479131]

- Nogueira R et al. Hypersensitivity pneumonitis: antigen diversity and disease implications. *Pulmonology*. 2019 Mar–Apr;25(2):97–108. [PMID: 30126802]
- Raj R et al. Surgical lung biopsy for interstitial lung diseases. *Chest*. 2017 May;151(5):1131–40. [PMID: 27471113]
- Soumagne T et al. Current and emerging techniques for the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Expert Rev Respir Med*. 2018 Jun;12(6):493–507. [PMID: 29727203]

3. Gangguan Saluran Udara Obstruktif

Penyakit paru akibat kerja yang bermanifestasi sebagai gangguan saluran napas obstruktif meliputi asma akibat kerja, bronkitis industri, dan bisinosis.

A. Asma Kerja

Diperkirakan 2% sampai 5% dari semua kasus asma berhubungan dengan pekerjaan. Agen penyerang di tempat kerja sangat banyak; mereka termasuk debu biji-bijian, debu kayu, tembakau, serbuk sari, enzim, gom arab, pewarna sintetis, isosianat (terutama toluena diisosianat), rosin (fluks solder), bahan kimia anorganik (garam nikel, platinum, dan kromium), trimellitic anhydride, ftalat anhidrida, formaldehida, dan berbagai

agen farmasi. Diagnosis asma akibat kerja tergantung pada indeks kecurigaan yang tinggi, riwayat yang tepat, studi spirometri sebelum dan setelah terpapar zat penyebab, dan pengukuran laju aliran puncak di tempat kerja. Tes provokasi bronkial dapat membantu dalam beberapa kasus. Pengobatan terdiri dari menghindari paparan lebih lanjut terhadap agen penyebab dan bronkodilator, tetapi gejala dapat bertahan selama bertahun-tahun setelah paparan di tempat kerja dihentikan.

Ojanguren I et al. Clinical and inflammatory characteristics of asthma—COPD overlap in workers with occupational asthma. *PLoS One*. 2018 Mar 2;13(3):e0193144. Erratum in: *PLoS One*. 2018 Apr 4;13(4):e0195648. [PMID: 29499062]

Perlman DM et al. Occupational lung disease. *Med Clin North Am*. 2019 May;103(3):535–48. [PMID: 30955520]

B. Bronkitis Industri

Bronkitis industri adalah bronkitis kronis yang ditemukan pada penambang batu bara dan lainnya yang terpapar kapas, rami, atau debu rami. Cacat kronis dari bronkitis industri jarang terjadi.

C. Bisinosis

Bisinosis adalah gangguan seperti asma pada pekerja tekstil yang disebabkan oleh menghirup debu kapas. Patogenesisnya tidak jelas. Dada sesak, batuk, dan sesak napas secara khas memburuk pada hari Senin atau hari pertama kembali bekerja, dengan gejala mereda di akhir minggu. Paparan berulang menyebabkan bronkitis kronis.

4. Cedera Paru-Paru Beracun

Cedera paru toksik akibat inhalasi gas iritan dibahas pada bagian inhalasi asap. Penyakit Silo-filler adalah permeabilitas tinggi toksik akut edema paru yang disebabkan oleh inhalasi nitrogen dioksida yang ditemui silo yang baru saja diisi. Bronkiolitis obliterans adalah komplikasi akhir yang umum, yang dapat dicegah dengan pengobatan dini reaksi akut dengan kortikosteroid. Paparan ekstensif terhadap gas silase bisa berakibat fatal. Menghirup senyawa diacetyl, konstituen butter-flavoring, telah dikaitkan dengan perkembangan bronkiolitis obliterans di antara produksi popcorn microwave pekerja.

5. Kanker Paru-paru

Banyak karsinogen paru industri telah diidentifikasi, termasuk asbes, gas radon, arsenik, besi, kromium, nikel, asap tar batubara, kabut minyak bumi, minyak isopropil, gas mustard, dan tinta cetak. Hampir semua jenis histologis kanker paru-paru telah dikaitkan dengan karsinogen ini. Merokok sigaret bertindak sebagai kokarsinogen dengan asbes dan gas radon menyebabkan karsinoma bronkogenik. Asbes saja menyebabkan mesothelioma ganas. Klorometil metil eter secara khusus menyebabkan karsinoma sel kecil paru-paru.

6. Penyakit Pleura

Penyakit akibat kerja pada pleura dapat terjadi akibat paparan asbes atau bedak. Menghirup bedak menyebabkan plak pleura yang mirip dengan yang disebabkan oleh asbes. Efusi pleura asbes jinak terjadi pada beberapa pekerja asbes dan dapat menyebabkan penumpulan sudut kostofrenikus kronis pada radiografi dada.

7. Penyakit Paru Akibat Kerja Lainnya

Agen pekerjaan juga bertanggung jawab untuk gangguan paru lainnya. Ini termasuk paparan berilium, yang sekarang terjadi dalam pemesinan dan penanganan produk dan paduan berilium. Penambang berilium tidak berisiko beriliosis dan berilium tidak lagi digunakan dalam produksi lampu neon, yang merupakan sumber paparan sebelum tahun 1950. Beriliosis, gangguan paru akut atau kronis, terjadi dari penyerapan berilium melalui paru-paru atau kulit dan luas penyebarannya ke seluruh tubuh. Beriliosis akut adalah trakeobronkitis ulseratif beracun dan pneumonitis kimia setelah paparan berilium yang intens dan parah. Beriliosis kronis, penyakit sistemik yang mirip dengan sarkoidosis, lebih sering terjadi. Penyakit berilium paru kronis adalah alveolitis yang dimediasi oleh proliferasi sel T CD4 spesifik berilium di paru-paru.

Ye L et al. Immunotherapy strategies for mesothelioma—the role of tumor specific neoantigens in a new era of precision medicine. *Expert Rev Respir Med.* 2019 Feb;13(2):181–92. [PMID: 30596292]

PENYAKIT PARU TERINDUKSI OBAT-OBATAN

Pola khas dari respons paru terhadap obat yang terlibat dalam penyakit pernapasan yang diinduksi obat dirangkum dalam Tabel 9-24. Cedera paru terhadap obat terjadi sebagai akibat dari reaksi alergi, reaksi idiosinkratik, overdosis, atau efek samping yang tidak diinginkan. Pada kebanyakan pasien, mekanisme cedera paru tidak diketahui.

Tabel 9–24. Manifestasi paru dari toksisitas obat tertentu.

<p>Asma</p> <ul style="list-style-type: none"> Beta-blockers Aspirin Nonsterooidal anti-inflammatory drugs Histamine Methacholine Acetylcystein Aerosolized pentamidine Obat nebulisasi apa saja <p>Batu kronik</p> <ul style="list-style-type: none"> Angiotensin-converting enzyme inhibitors Infiltrasi pulmonar Tanpa eosinifilia Amitriptyline Azathioprine Amiodarone Dengan eosinofilia Sulfonamide L-Tryptophan Nitrofurantoin Penicilin Methotrexate Crack cocaine <p>Drug-induced systemic lupus erythematosus</p>	<p>Edema pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> Nonkardiogenik Aspirin Chlordiazepoxide Cocaine Ethchlorvynol Heroin Kardogenik Beta-blockers <p>Efusi pleura</p> <ul style="list-style-type: none"> Bromocriptine Nitrofurantoin Obat apa saja yang menginduksi systemic lupus erythematosus Methysergide Agen kemoterapi (contoh, carmustine, cyclophosphamide, dasatinib, docetaxel, GM-CSF, methotrexate) <p>Pelebaran mediastinum</p> <ul style="list-style-type: none"> Phenytoin Kortikosteroid Methotrexate <p>Respiratory failure</p> <ul style="list-style-type: none"> Neuromuscular blokade Aminoglycosides Agen paralitik
--	--

Hydralazine Procainamide Isoniazid Chlorpromazine Phenytoin Pneumonitis interstitial/fibrosis Nitrofurantoin Bleomycin Busulfan Cyclophosphamide Methysergide Phenytoin	Sistem saraf pusat Depresi Sedatif Hipnotik Opioid Alkohol Antidepresan trisiklik Oksigen
--	--

GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

Diagnosis yang tepat dari penyakit paru akibat obat seringkali sulit karena hasil pemeriksaan laboratorium rutin tidak membantu dan temuan radiografi tidak spesifik. Indeks kecurigaan yang tinggi dan riwayat penggunaan obat yang teliti sangat penting untuk menegakkan diagnosis penyakit paru akibat obat. Respon klinis terhadap penghentian agen penyebab yang dicurigai juga membantu. Episode akut penyakit paru yang diinduksi obat biasanya hilang 24-48 jam setelah pengobatan dihentikan, tetapi sindrom kronis mungkin membutuhkan waktu lebih lama untuk sembuh. Tes tantangan untuk mengkonfirmasi diagnosis berisiko dan jarang dilakukan.

Pengobatan penyakit paru-paru yang diinduksi obat terdiri dari penghentian agen penyebab segera dan mengelola gejala paru dengan tepat.

Menghirup kokain crack dapat menyebabkan spektrum sindrom paru akut, termasuk infiltrasi paru dengan eosinofilia, pneumotoraks dan pneumomediastinum, bronkiolitis obliterans, dan gagal napas akut yang berhubungan dengan kerusakan alveolar difus dan perdarahan alveolar. Kortikosteroid telah digunakan dengan berbagai keberhasilan untuk mengobati perdarahan alveolar.

Leger P et al. Pulmonary toxicities from conventional chemotherapy. *Clin Chest Med.* 2017 Jun;38(2):209–22. [PMID: 28477634]

CEDERA PARU RADIASI

Paru-paru adalah organ radiosensitif yang dapat dirusak oleh terapi radiasi sinar eksternal. Derajat cedera paru ditentukan oleh volume paru yang diiradiasi, dosis dan kecepatan paparan, dan faktor yang mempotensiasi, (misalnya, kemoterapi bersamaan, terapi radiasi sebelumnya di area yang sama, dan penghentian terapi

kortikosteroid secara simultan). Cedera paru radiasi simtomatik terjadi pada sekitar 10% pasien yang dirawat karena karsinoma payudara, 5-15% pasien yang dirawat karena karsinoma paru-paru, dan 5-35% pasien yang dirawat karena limfoma. Dua fase respons paru terhadap radiasi tampak jelas: fase akut (pneumonitis radiasi) dan fase kronis (fibrosis radiasi).

1. Pneumonitis Radiasi

Pneumonitis radiasi akut biasanya terjadi 2-3 bulan (kisaran 1-6 bulan) setelah selesainya radioterapi dan ditandai dengan timbulnya dispnea yang tersembunyi, batuk kering yang tidak dapat diatasi, rasa penuh atau nyeri dada, kelemahan, dan demam. Radiasi terlambat pneumonitis dapat berkembang 6-12 bulan setelah selesai radiasi. Patogenesis pneumonitis radiasi akut tidak diketahui, tetapi ada spekulasi bahwa mekanisme hipersensitivitas terlibat. Temuan histopatologi yang dominan adalah pneumonitis interstisial limfositik yang berkembang menjadi alveolitis eksudatif. Krepels inspirasi dapat terdengar di area yang terlibat. Pada penyakit yang berat, gangguan pernapasan dan sianosis

terjadi yang merupakan karakteristik ARDS. Peningkatan jumlah sel darah putih dan peningkatan laju sedimentasi sering terjadi. Pemeriksaan fungsi paru mengungkapkan pengurangan volume paru-paru, penurunan kepatuhan paru-paru, hipoksemia, penurunan kapasitas difusi, dan penurunan maksimum ventilasi volunter. Radiografi dada, yang berkorelasi buruk dengan adanya gejala, biasanya menunjukkan kekeruhan alveolar atau nodular yang terbatas pada area yang diiradiasi. Bronkogram udara sering diamati. Batas tajam dari opasitas dapat membantu membedakan pneumonitis radiasi dari kondisi kondisi yang lain, seperti pneumonia infeksius, penyebaran limfangitik karsinoma, dan tumor berulang; Namun, opasitas dapat melampaui medan radiasi. Tidak ada terapi spesifik yang terbukti efektif pada pneumonitis radiasi, tetapi prednison (1 mg/kg/hari oral) biasanya diberikan segera selama sekitar 1 minggu. Dosis dikurangi dan dipertahankan pada 20-40 mg/hari selama beberapa minggu, kemudian diturunkan secara perlahan. Pneumonitis radiasi dapat membaik dalam 2-3 minggu setelah timbulnya gejala sebagai fase eksudatif selesai. Gagal napas akut, jika ada, diobati secara suportif.

Kematian akibat ARDS tidak biasa pada pneumonitis radiasi.

Giuranno L et al. Radiation-induced lung injury (RILI).

Front Oncol. 2019 Sep 6;9:877. [PMID: 31555602]

Hanania AN et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management. Chest. 2019 Jul;156(1):150–62. [PMID: 30998908]

Lu L et al. Radiation-induced lung injury: latest molecular developments, therapeutic approaches, and clinical guidance. Clin Exp Med. 2019 Nov;19(4):417–26. [PMID: 31313081]

2. Fibrosis Radiasi Paru

Fibrosis radiasi dapat terjadi dengan atau tanpa pneumonitis radiasi yang mendahului. Cor pulmonale dan gagal napas kronis jarang terjadi. Temuan radiografi termasuk obliterasi tanda paru normal, interstisial padat dan fibrosis pleural, pengurangan volume paru-paru, kelenturan diafragma, dan penggambaran area yang disinari dengan tajam. Tidak ada terapi spesifik yang terbukti efektif, dan kortikosteroid tidak ada nilainya. Fibrosis paru dapat berkembang setelah periode intervensi (6-12 bulan) pada pasien yang mengalami pneumonitis radiasi. Fibrosis radiasi paru terjadi pada sebagian besar

pasien yang menerima terapi radiasi lengkap untuk kanker paru-paru atau payudara. Kebanyakan pasien adalah asimtomatik, meskipun dispnea progresif lambat dapat terjadi.

Giuranno L et al. Radiation-induced lung injury (RILI).
Front Oncol. 2019 Sep 6;9:877. [PMID: 31555602]

3. Komplikasi Lain Terapi Radiasi

Komplikasi lain dari terapi radiasi yang diarahkan ke thorax termasuk efusi perikardial, perikarditis restriktif, fistula trakeoesofageal, kandidiasis esofagus, dermatitis radiasi, dan patah tulang rusuk. Efusi pleura kecil, pneumonitis radiasi di luar area yang disinari, spontan pneumotoraks, dan obstruksi total saluran napas sentral adalah kejadian yang tidak biasa.

Giuranno L et al. Radiation-induced lung injury (RILI).
Front Oncol. 2019 Sep 6;9:877. [PMID: 31555602]

PENYAKIT PLEURA

PLEURITIS

Nyeri akibat inflamasi pleura akut disebabkan oleh iritasi pada pleura parietalis. Rasa sakit seperti terlokalisir, tajam, dan cepat berlalu; diperburuk oleh batuk, bersin, pernapasan dalam, atau gerakan. Ketika bagian tengah dari pleura parietal diafragma teriritasi, nyeri dapat dirujuk ke bahu ipsilateral. Ada banyak penyebab pleuritis. Keadaan di mana nyeri pleuritik berkembang membantu mempersempit diagnosis banding. Di masa muda, sebaliknya orang sehat, pleuritis biasanya disebabkan oleh infeksi virus pernapasan atau radang paru-paru. Adanya efusi pleura, penebalan pleura, atau udara di rongga pleura memerlukan tindakan diagnostik dan terapeutik lebih lanjut. Fraktur tulang rusuk sederhana dapat menyebabkan pleuritis yang berat.

Pengobatan pleuritis terdiri dari mengobati penyakit yang mendasarinya. Analgesik dan obat anti-inflamasi (misalnya, indometasin, 25 mg secara oral dua atau tiga kali sehari) sering membantu untuk menghilangkan rasa sakit. Kodein (30-60 mg per oral setiap 8 jam) atau opioid lain dapat digunakan untuk mengontrol batuk yang berhubungan dengan nyeri dada pleuritik jika retensi sekret saluran napas bukan merupakan komplikasi yang

mungkin terjadi. Blok saraf interkostal terkadang membantu tetapi manfaatnya biasanya sementara.

EFUSI PLUERA

ESSENSIAL

- Mungkin tanpa gejala; nyeri dada sering terlihat pada pleuritis, trauma, atau infeksi; dispnea sering terjadi pada efusi yang besar.
- Perkusi redup dan penurunan suara nafas pada efusi.
- Bukti radiografi efusi pleura.
- Temuan diagnostik pada thoracentesis.

Pertimbangan Umum

Ada pergerakan konstan cairan dari kapiler pleura parietal ke dalam rongga pleura dengan kecepatan 0,01 mL/kg berat badan/jam. Penyerapan cairan pleura terjadi melalui limfatik pleura parietal. Homeostasis yang dihasilkan meninggalkan 5-15 mL cairan dalam rongga pleura normal. Efusi pleura adalah akumulasi abnormal cairan di rongga pleura. Efusi pleura dapat diklasifikasikan berdasarkan diagnosis banding (Tabel 9-25) atau dengan patofisiologi yang mendasarinya. Lima proses patofisiologi menjelaskan sebagian besar efusi pleura:

peningkatan produksi cairan dalam keadaan kapiler normal karena peningkatan hidrostatik atau penurunan tekanan onkotik (transudat); peningkatan produksi cairan karena permeabilitas kapiler abnormal (eksudat); penurunan pembersihan limfatik cairan dari rongga pleura (eksudat); infeksi pada ruang pleura (empiema); dan perdarahan ke dalam rongga pleura (hemothorax). Efusi pleura parapneumonik adalah eksudat yang menyertai pneumonia.

Tabel 9–25. Penyebab transudat dan eksudat cairan pleura.

Transudat	Eksudat
Gagal jantung (> 90% kasus)	Pneumonia (efusi parapneumonia, termasuk empiema)
Sirosis dengan asites	Kanker
Sindrom nefrotik	Emboli pulmonar
Dialisis peritoneal	Infeksi bakteri (termasuk empiema)
Miksedema	Tuberkulosis
Atelektasis (akut)	Penyakit jaringan konektif
Perikarditis konstriktif	Infeksi virus
Obstruksi vena cava superior	Infeksi jamur
Emboli pulmonar	Infeksi riketsia
	Infeksi parasit
	Asbestos
	Sindrom Meigs
	Penyakit pankreatik
	Uremia
	Atelektasis kronik
	Trapped lung

	Chylothorax Sarkoidosis Reaksi obat Post-miocardial injury syndrome
--	--

Torakosentesis diagnostik harus dilakukan setiap kali ada efusi pleura dan tidak ada penyebab klinis yang jelas. Observasi tepat dalam beberapa situasi (misalnya, efusi pleura bilateral simetris dalam keadaan gagal jantung), tetapi presentasi atipikal atau kegagalan efusi untuk menyelesaikan sebagai diharapkan menjamin thoracentesis. Pengambilan sampel memungkinkan visualisasi cairan selain analisis kimia dan mikrobiologis untuk mengidentifikasi proses patofisiologi yang mendasari.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien dengan efusi pleura paling sering melaporkan dispnea, batuk, atau nyeri dada respirofasik. Gejala lebih sering terjadi pada pasien dengan penyakit kardiopulmoner. Efusi pleura kecil cenderung tidak bergejala daripada efusi yang lebih besar. Temuan fisik biasanya tidak ada pada efusi kecil. Efusi yang lebih besar

dapat muncul dengan perkusi redup dan suara napas berkurang atau tidak ada di atas efusi. Atelektasis kompresif dapat menyebabkan suara napas bronkial dan egofoni tepat di atas efusi. Efusi masif dengan peningkatan tekanan intrapleura dapat menyebabkan pergeseran trakea kontralateral dan penonjolan ruang interkostal. Sebuah gesekan gesekan pleura menunjukkan infark paru atau pleuritis.

B. Temuan Laboratorium

Penampilan kasar cairan pleura membantu mengidentifikasi beberapa jenis efusi pleura. Cairan yang sangat purulen menandakan empiema. Cairan pleura putih susu harus disentrifugasi. Sebuah supernatan yang jelas di atas pelet sel darah putih menunjukkan empiema, sedangkan supernatan keruh terus-menerus menunjukkan efusi chylous; analisis supernatan ini mengungkapkan kilomikron dan tingkat trigliserida yang tinggi (lebih besar dari 100 mg/dL [1 mmol/L]), seringkali dari gangguan pada saluran toraks. Efusi pleura hemoragik adalah campuran darah dan cairan pleura. Sepuluh ribu sel darah merah per mikroliter menghasilkan cairan pleura

yang bercampur darah; 100.000 sel darah merah/mcL menghasilkan cairan pleura yang sangat berdarah. Hemotoraks adalah adanya darah kotor di rongga pleura, biasanya setelah trauma dada atau instrumentasi. Ini didefinisikan sebagai rasio hematokrit cairan pleura terhadap hematokrit darah perifer lebih besar dari 0,5.

Sampel cairan pleura harus dikirim untuk pengukuran protein, glukosa, dan LD selain jumlah sel darah putih total dan diferensial. Penentuan kimia digunakan untuk mengklasifikasikan efusi sebagai transudat atau eksudat. Klasifikasi ini penting karena diagnosis banding dan evaluasi selanjutnya untuk setiap entitas sangat berbeda (Tabel 9-25). Eksudat pleura adalah efusi yang memiliki satu atau lebih gambaran laboratorium berikut: (1) rasio protein cairan pleura terhadap protein serum lebih besar dari 0,5; (2) rasio LD cairan pleura terhadap LD serum lebih besar dari 0,6; (3) LD cairan pleura lebih besar dari dua pertiga batas atas LD serum normal. Transudat pleura terjadi pada keadaan integritas kapiler normal dan tidak menunjukkan gambaran laboratorium eksudat. Sebuah transudat menunjukkan tidak adanya penyakit pleura lokal; temuan

laboratorium karakteristik termasuk glukosa sama dengan glukosa serum, pH, antara 7,40 dan 7,55, dan kurang dari 1000 sel darah putih/mcL ($1,0 \times 10^9/L$) dengan dominasi sel mononuklear. Gagal jantung menyumbang 90% dari transudat. Pneumonia bakteri dan kanker adalah penyebab paling umum dari efusi eksudatif. Penyebab lain eksudat dengan temuan laboratorium yang khas dirangkum dalam Tabel 9-26.

Tabel 9–26. Karakteristik efusi pleura eksudatif yang penting.

Etiologi atau Tipe Efusi	Gambaran Terlihat	Jumlah Sel Darah Putih (sel/mcL)	Jumlah Sel Darah Merah (sel/mcL)	Glukosa	Keterangan
Malignansi	Keruh sampai berdarah; biasanya serous	1000-100,00 M	100 hingga beberapa ratus ribu	Sama dengan kadar serum; < 60 mg/dL pada 15% kasus	Eosinofilia tidak umum; hasil positif pada pemeriksaan sitologi
Uncomplicated parapneumonic	Jernih hingga keruh	5000-25,000 P	< 5000	Sama dengan kadar serum	Selang torakostomi tidak diperlukan
Empiema	Keruh hingga purulen	25,000-100,000 M	< 5000	Kurang dari kadar serum; sering	Drainase dibutuhkan; bau busuk mengindikasikan infeksi anaerobik

				sangat rendah	
Tuberkulosis	Serous hingga serosanguineous	5000-10,000 M	<10,000	Sama dengan kadar serum; biasanya < 60 mg/dL	Protein > 4,0 g/dL (dapat lebih dari 5 g/dL); sering predominan limfosit (>50%); eosinofilia (>10%) atau sel mesotelial (>5%) membuat kemungkinan diagnosis; lihat teks untuk pemeriksaan diagnostik tambahan
Reumatoid	Keruh; kuning kehijauan	1000-20,000 M atau P	< 1000	< 40 mg/dL	Empiema sekunder umum; LD tinggi, komplemen rendah, faktor reumatoid, kristal kolesterol merupakan karakteristik
Infarksi pulmonar	Serous hingga sangat berdarah	1000-50,000 M atau P	100 hingga > 100,000	Sama dengan kadar serum	Penemuan bervariasi; tidak ada gambaran patognomonik
Ruptur esofagus	Keruh hingga purulen; coklat merah	< 5000 hingga > 50,000 P	1000-10,000	Biasanya rendah	Kadar amilase tinggi (salivary origin); pneumotoraks pada 25% kasus; efusi biasanya pada sisi kiri; pH < 6.0 kuat mengindikasikan diagnosis
Pankreatitis	Keruh hingga serosanguineous	1000-50,000 P	1000-10,000	Sama dengan kadar serum	Biasanya sisi kiri; kadar amilase tinggi

LD, lactate dehydrogenase; M, mononuclear cell predominance; P, polymorphonuclear leukocyte predominance.

PH cairan pleura berguna dalam penilaian efusi parapneumonik. pH kurang dari 7,30 menunjukkan perlunya drainase rongga pleura. Peningkatan kadar amilase dalam cairan pleura menunjukkan pankreatitis, pseudokista pankreas, adenokarsinoma paru atau pankreas, atau ruptur esofagus. Dugaan efusi pleura tuberkulosis harus dievaluasi dengan thoracentesis dengan kultur bersama dengan biopsi pleura, karena kultur cairan pleura positif untuk M tuberkulosis rendah (kurang dari 23-58% kasus). Biopsi pleura tertutup mengungkapkan peradangan granulomatosa pada sekitar 60% pasien, dan kultur tiga spesimen biopsi pleura dikombinasikan dengan pemeriksaan histologis dari biopsi pleura untuk granuloma menghasilkan diagnosis hingga 90% pasien. Tes untuk adenosin deaminase cairan pleura (sekitar 90% sensitivitas dan spesifisitas untuk tuberkulosis pleura pada tingkat yang lebih besar dari 70 unit/L) dan interferon-gamma (sensitivitas 89%, spesifisitas 97% dalam meta-analisis) dapat menjadi alat bantu diagnostik yang sangat membantu, terutama dalam membuat keputusan untuk mengejar pengujian invasif pada pasien yang kompleks.

Antara 40% dan 80% efusi pleura eksudatif bersifat ganas, sedangkan lebih dari 90% efusi pleura ganas adalah eksudatif. Hampir semua bentuk kanker dapat menyebabkan efusi, tetapi penyebab paling umum adalah kanker paru-paru (sepertiga kasus) dan kanker payudara. Pada 5-10% efusi pleura maligna, tidak ada tumor primer yang teridentifikasi.

Spesimen cairan pleura harus dikirim untuk pemeriksaan sitologi pada semua kasus dari efusi eksudatif pada pasien yang diduga menyembunyikan penyakit keganasan yang mendasarinya. Hasil diagnostik tergantung pada sifat dan tingkat keganasan yang mendasarinya. Sensitivitas adalah antara 50% dan 65%. Pemeriksaan sitologi negatif pada pasien dengan kemungkinan keganasan sebelumnya yang tinggi harus diikuti oleh satu torakosentesis berulang. Jika pemeriksaan itu negatif, torakoskopi lebih disukai daripada biopsi pleura tertutup. Sensitivitas torakoskopi adalah 92-96%.

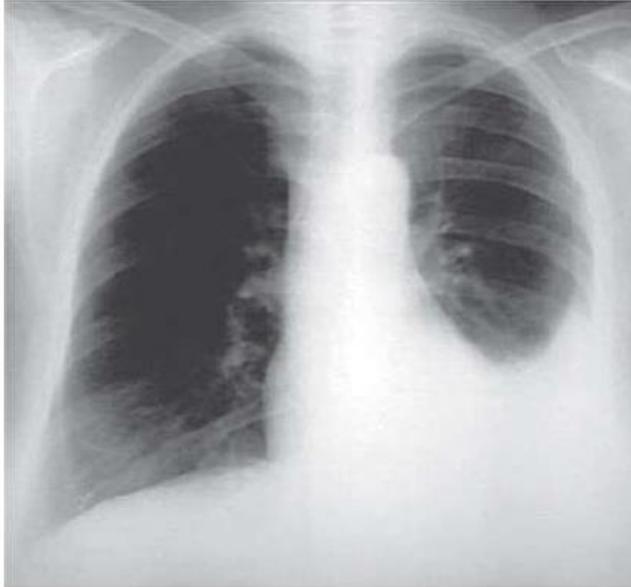
Istilah efusi pleura paramaligna mengacu pada efusi pada pasien dengan kanker ketika upaya berulang untuk mengidentifikasi sel tumor di pleura atau cairan pleura

tidak terdiagnosis tetapi ketika ada hubungan dugaan dengan keganasan yang mendasarinya. Misalnya, sindrom vena cava superior dengan peningkatan tekanan vena sistemik yang menyebabkan efusi transudatif “paramaligna.”

C. Pencitraan

Paru-paru kurang padat daripada air dan mengapung di atas cairan pleura yang terakumulasi di daerah dependen. Cairan subpulmonal dapat muncul sebagai perpindahan lateral apeks diafragma dengan kemiringan mendadak ke sulkus kostofrenikus atau pemisahan lebih dari 2 cm antara gelembung udara lambung dan paru-paru. Pada radiografi dada tegak standar (Gambar 9-8), sekitar 75-100 mL cairan pleura harus menumpuk di sulkus kostofrenikus posterior agar terlihat pada tampilan lateral, dan 175-200 mL harus ada di sulkus kostofrenikus lateral untuk terlihat pada tampilan depan. CT scan dada dapat mengidentifikasi sedikitnya 10ml cairan. Setidaknya 1 cm cairan pada tampilan dekubitus diperlukan untuk memungkinkan thoracentesis buta. Ultrasonografi

meningkatkan keamanan thoracentesis dan harus dimasukkan secara rutin oleh pengguna terlatih.



Gambar 9–8. Efusi pleura kiri. Rontgen dada bagian depan menunjukkan densitas berbentuk meniskus pada sulkus sudut kostofrenikus kiri yang menunjukkan efusi pleura berukuran sedang. (Direproduksi, dengan izin, dari Lechner AJ, Matuschak GM, Brink DS. *Respiratory: An Integrated Approach to Disease*. McGraw-Hill, 2012.)

Cairan pleura dapat terperangkap (terlokalisasi) oleh adhesi pleura, sehingga membentuk kumpulan yang tidak biasa di sepanjang dinding dada lateral atau di dalam fisura paru. Kumpulan cairan bulat atau oval pada fisura

yang menyerupai massa intraparenkim disebut pseudotumor. Efusi pleura masif yang menyebabkan kekeruhan pada seluruh hemitoraks paling sering disebabkan oleh kanker tetapi dapat terlihat pada tuberkulosis dan penyakit lainnya.

Tatalaksana

A. Efusi Pleura Transudatif

Efusi pleura transudatif secara khas terjadi tanpa adanya penyakit. Oleh karena itu, pengobatan diarahkan pada kondisi yang mendasarinya. Torakosentesis terapeutik untuk dispnea berat biasanya hanya memberikan manfaat sementara. Pleurodesis dan tube thoracostomy jarang diindikasikan.

B. Efusi Pleura Ganas

Kemoterapi, terapi radiasi, atau keduanya menawarkan kontrol sementara pada beberapa efusi maligna tetapi umumnya tidak efektif pada kanker paru-paru di ruang pleura kecuali untuk kanker paru-paru sel kecil. Efusi ganas asimtomatik biasanya tidak memerlukan

pengobatan khusus. Pasien simtomatik harus menjalani thoracentesis terapeutik. Jika gejala berkurang tetapi efusi kembali, pilihan termasuk thoracentesis serial, percobaan pleurodesis, dan penempatan kateter drainase yang dapat diakses pasien di rumah. Pilihan di antara opsi-opsi ini tergantung pada tingkat reakupulasi selain fungsi status, toleransi terhadap ketidaknyamanan, dan harapan hidup pasien. Konsultasi dengan spesialis toraks disarankan (Bab 39).

C. Efusi Pleura Parapneumonik

Efusi pleura parapneumonik dibagi menjadi tiga kategori: sederhana atau tidak rumit, rumit, dan empiema. Parapneumonia tanpa komplikasi efusi adalah eksudat steril yang mengalir bebas dengan ukuran sedang yang sembuh dengan cepat dengan pengobatan antibiotik pneumonia. Mereka tidak membutuhkan drainase. Empiema adalah infeksi kotor rongga pleura yang ditunjukkan dengan pewarnaan Gram atau kultur positif. Empiema harus dievaluasi oleh spesialis toraks untuk menentukan apakah drainase dengan tabung thoracostomy diperlukan untuk memfasilitasi

pembersihan infeksi dan untuk mengurangi kemungkinan selubung fibrosa paru, menyebabkan kerusakan paru permanen.

Efusi parapneumonia yang rumit menghadirkan keputusan manajemen yang paling sulit. Mereka cenderung lebih besar dari edisi parapneumonia sederhana dan untuk menunjukkan lebih banyak bukti rangsangan inflamasi, seperti kadar glukosa rendah, pH rendah, atau bukti lokulasi. Peradangan mungkin mencerminkan invasi bakteri yang sedang berlangsung ke rongga pleura meskipun kultur bakteri positif jarang terjadi. Tube thoracostomy diindikasikan bila glukosa cairan pleura kurang dari 60 mg/dL (kurang dari 3,3 mmol/L) atau pH kurang dari 7,2. Ambang batas ini belum divalidasi secara prospektif dan tidak boleh ditafsirkan secara ketat. Klinisi harus mempertimbangkan drainase efusi yang rumit jika pH cairan pleura antara 7,2 dan 7,3 atau LD lebih besar dari 1000 unit/L (lebih besar dari 20 mkat/L). Jumlah sel cairan pleura dan protein memiliki nilai diagnostik yang kecil dalam hal ini.

Drainase torakostomi tabung empiema atau efusi parapneumonia berat sering dipersulit oleh lokulasi yang

mencegah drainase yang memadai. Instilasi intrapleural dari agen fibrinolitik saja belum ditunjukkan dalam uji coba terkontrol untuk meningkatkan drainase. Kombinasi jaringan intrapleural plasminogen activator dan deoxyribonuclease (DNase), suatu enzim yang mengkatalisis DNA ekstraseluler dan mendegradasi pembentukan biofilm di dalam rongga pleura, telah ditemukan untuk meningkatkan hasil klinis (peningkatan drainase, penurunan perawatan jangka panjang, dan penurunan rujukan bedah) dibandingkan dengan plasebo atau salah satu agen saja, dan harus dipertimbangkan ketika demam, leukositosis, atau anoreksia bertahan meskipun antibiotik dan tabung thoracostomy.

D. Hemotoraks

Hemotoraks volume kecil yang stabil atau membaik pada radiografi dada dapat dikelola dengan pengamatan yang cermat. Dalam semua kasus lain, hemotoraks diobati dengan memasukkan segera tabung thoracostomy untuk (1) mengalirkan darah yang ada dan bekuan darah, (2) mengukur jumlah perdarahan, (3) mengurangi risiko fibrotoraks, dan (4) memungkinkan aposisi permukaan

pleura dalam upaya untuk mengurangi perdarahan. Konsultasi bedah toraks diindikasikan. Torakotomi mungkin diperlukan untuk mengontrol perdarahan, menghilangkan bekuan darah, dan mengobati komplikasi seperti pembentukan fistula bronkopleural.

Aboudara M et al. Update in the management of pleural effusions. *Med Clin North Am.* 2019 May;103(3):475–85. [PMID: 30955515]

Bhatnagar R et al. Outpatient talc administration by indwelling pleural catheter for malignant effusion. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5;378(14):1313–22. [PMID: 29617585]

Bramley K et al. Indwelling pleural catheter placement for nonmalignant pleural effusions. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018 Dec;39(6):713–9. [PMID: 30641589]

Feller-Kopman D et al. Pleural disease. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):740–51. [PMID: 29466146]

McCracken DJ et al. Malignant pleural effusions: management options. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018 Dec;39(6):704–12. [PMID: 30641588]

Patil M et al. Management of benign pleural effusions using indwelling pleural catheters: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2017 Mar;151(3):626–35. [PMID: 27845052]

PNEUMOTORAKS

-
- Onset akut nyeri dada unilateral dan dispnea.
 - Temuan fisik minimal pada kasus ringan; ekspansi dada unilateral, penurunan fremitus taktil, hiperresonansi, suara napas berkurang, pergeseran mediastinum, sianosis dan hipotensi pada tension pneumotoraks.
 - Adanya udara pleura pada radiografi dada.
-

Pertimbangan Umum

Pneumotoraks, atau akumulasi udara di rongga pleura, diklasifikasikan sebagai spontan (primer atau sekunder), traumatis, atau iatrogenik. Pneumotoraks spontan primer terjadi tanpa adanya penyakit paru yang mendasari, sedangkan pneumotoraks spontan sekunder merupakan komplikasi dari penyakit paru yang sudah ada sebelumnya. Pneumotoraks traumatis terjadi akibat trauma tembus atau tumpul. Pneumotoraks iatrogenik dapat terjadi akibat prosedur seperti thoracentesis, biopsi pleura, subklavia atau penempatan kateter vena jugularis interna, biopsi paru perkutan, bronkoskopi dengan biopsi transbronkial, dan ventilasi mekanis tekanan positif. Tension pneumothorax biasanya terjadi pada keadaan trauma tembus, infeksi paru-paru, resusitasi kardiopulmonar, atau ventilasi mekanik tekanan positif

pada tension pneumotoraks, tekanan udara dalam rongga pleura melebihi tekanan alveolus dan vena sepanjang siklus pernapasan yang mengakibatkan kompresi paru dan penurunan aliran balik vena ke hemitoraks; mekanisme check-valve memungkinkan udara masuk ke rongga pleura saat inspirasi dan mencegah keluarnya udara saat ekspirasi.

Pneumotoraks primer mempengaruhi terutama anak laki-laki dan laki-laki tinggi kurus antara usia 10 dan 30 tahun. Diperkirakan terjadi dari pecahnya bleb apikal subpleural sebagai respons terhadap tekanan intrapleural negatif yang tinggi. Riwayat keluarga dan merokok juga dapat menjadi faktor penting.

Pneumothorax sekunder terjadi sebagai komplikasi PPOK, asma, cystic fibrosis, TBC, Pneumocystis pneumonia, menstruasi (catamenial pneumothorax), dan berbagai macam penyakit paru interstisial, termasuk sarkoidosis, limfangioleiomiomatosis, tuberous sclerosis, histiositosis sel Langerhans, dan sindrom Birt-Hogg-Dube (kondisi hereditas dengan beberapa tumor kulit jinak, kista paru-paru, dan peningkatan risiko tumor ginjal jinak dan ganas). Setengah dari pasien dengan

pneumotoraks pada keadaan pneumonia *Pneumocystis* berulang (tetapi tidak primer) akan berkembang menjadi pneumotoraks pada sisi kontralateral. Angka kematian pneumotoraks pada *Pneumocystis* pneumonia tinggi.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Nyeri dada mulai dari yang ringan hingga berat pada sisi yang terkena dan dispnea terjadi pada hampir semua pasien. Gejala biasanya mulai saat istirahat dan biasanya sembuh dalam 24 jam bahkan jika pneumotoraks berlanjut. Kalau tidak, pneumotoraks dapat hadir dengan kegagalan pernapasan yang mengancam jiwa jika ada penyakit paru-paru yang mendasarinya.

Jika pneumotoraks kecil (kurang dari 15% hemitoraks), temuan fisik, selain takikardia ringan, adalah normal. Jika pneumotoraks besar, suara napas berkurang, fremitus taktil menurun, dan penurunan gerakan dada sering ditemukan. Tension pneumothorax harus dicurigai dengan adanya takikardia yang nyata, hipotensi, dan pergeseran mediastinum atau trakea.

B. Temuan Laboratorium

Analisis AGD sering tidak diperlukan tetapi menunjukkan hipoksemia dan alkalosis respiratorik akut pada sebagian besar pasien. Pneumotoraks primer sisi kiri dapat menghasilkan sumbu QRS dan perubahan gelombang T prekordial pada EKG yang dapat disalahartikan sebagai infark miokard akut.

C. Pencitraan

Demonstrasi pada radiografi dada dari lusensi tanpa tanda paru-paru antara dinding dada dan paru-paru, dan visualisasi pleura visceral ("garis pleura") adalah diagnostik. Beberapa pasien memiliki efusi pleura sekunder yang menunjukkan karakteristik air-fluid level pada radiografi dada. Pada pasien terlentang, pneumotoraks pada radiografi dada konvensional dapat muncul sebagai sulkus kostofrenikus radiolusen yang abnormal (tanda "sulkus dalam"). Pada pasien dengan tension pneumotoraks, radiografi dada menunjukkan sejumlah besar udara di hemitoraks yang terkena dan pergeseran kontralateral mediastinum.

Diagnosis Banding

Jika pasien adalah seorang pria muda, tinggi, kurus, perokok, diagnosis pneumotoraks spontan primer biasanya jelas dan dapat dikonfirmasi dengan radiografi dada. Pada pneumotoraks sekunder, terkadang sulit untuk membedakan pneumotoraks loculated dari bleb emfisematous. Kadang-kadang, pneumotoraks dapat menyerupai infark miokard, emboli paru, atau pneumonia.

Komplikasi

Tension pneumothorax dapat mengancam jiwa. Pneumomediastinum dan emfisema subkutan dapat terjadi sebagai komplikasi pneumotoraks spontan. Jika pneumomediastinum terdeteksi, ruptur esofagus atau bronkus harus dipertimbangkan dalam diagnosis banding.

Tatalaksana

Tatalaksana tergantung pada tingkat keparahan pneumotoraks dan sifat penyakit yang mendasarinya. Pada pasien yang dapat diandalkan dengan pneumotoraks primer spontan yang kecil (kurang dari 15%), stabil,

observasi saja mungkin sesuai. Banyak pneumotoraks kecil sembuh secara spontan saat udara diserap dari rongga pleura; terapi oksigen tambahan dapat meningkatkan kecepatan reabsorpsi. Drainase aspirasi sederhana dari udara pleura dengan kateter lubang kecil (misalnya, angiokateter 16-gauge atau kateter drainase yang lebih besar) dapat dilakukan untuk pneumotoraks primer spontan yang besar atau progresif. Penempatan tabung dada lubang kecil (7F hingga 14F) yang dipasang pada katup satu arah Heimlich memberikan perlindungan terhadap perkembangan tension pneumotoraks dan memungkinkan pengamatan dari rumah. Pasien seharusnya diobati secara simtomatik untuk batuk dan nyeri dada, dan diikuti dengan radiografi dada serial setiap 24 jam.

Pasien dengan pneumotoraks sekunder, pneumotoraks besar, tension pneumotoraks, atau gejala berat atau mereka yang mengalami pneumotoraks. Pasien dengan pneumotoraks sekunder, pneumotoraks besar, tension pneumotoraks, atau gejala berat atau mereka yang memiliki pneumotoraks pada ventilasi mekanis harus menjalani pemasangan selang dada torakostomi). Tabung

dada ditempatkan di bawah drainase segel air, dan pengisapannya:

diterapkan sampai paru-paru mengembang. Selang dada dapat dilepas setelah kebocoran udara mereda.

Semua pasien yang merokok harus disarankan untuk berhenti merokok dan diperingatkan bahwa risiko kekambuhan adalah 50% jika merokok dilanjutkan. Paparan di masa depan untuk ketinggian tinggi, terbang di pesawat tanpa tekanan, dan scuba diving harus dihindari.

Indikasi untuk torakoskopi atau torakotomi terbuka termasuk kekambuhan pneumotoraks spontan, setiap kejadian pneumotoraks bilateral, dan kegagalan tabung thoracostomy untuk episode pertama (kegagalan paru-paru untuk mengembang kembali atau kebocoran udara persisten). Pembedahan memungkinkan reseksi blebs yang bertanggung jawab atas pneumotoraks dan pleurodesis oleh abrasi mekanis dan insuflasi talk.

Tatalaksana pneumotoraks pada pasien dengan pneumonia *Pneumocystis* menantang karena kecenderungan kekambuhan, dan tidak ada konsensus tentang pendekatan terbaik. Penggunaan selang dada kecil yang dipasang pada katup Heimlich telah diusulkan untuk

memungkinkan pasien meninggalkan rumah sakit. Beberapa dokter menyukai penyalipannya di awal perawatan.

Prognosis

Rata-rata 30% pasien dengan pneumotoraks spontan mengalami kekambuhan gangguan setelah observasi atau tabung thoracostomy untuk episode pertama. Kekambuhan setelah terapi bedah lebih jarang terjadi. Terapi yang berhasil, tidak ada diikuti oleh komplikasi jangka panjang.

- Imran JB et al. JAMA patient page. Pneumothorax. JAMA. 2017 Sep 12;318(10):974. [PMID: 28898380]
- Novoa NM et al. When to remove a chest tube. Thorac Surg Clin. 2017 Feb;27(1):41–6. [PMID: 27865326]
- Plojoux J et al. New insights and improved strategies for the management of primary spontaneous pneumothorax. Clin Respir J. 2019 Apr;13(4):195–201. [PMID: 30615303]
- Pompili C et al. Chest tube management after surgery for pneumothorax. Thorac Surg Clin. 2017 Feb;27(1):25–8. [PMID: 27865323]
- Thelle A et al. Randomised comparison of needle aspiration and chest tube drainage in spontaneous pneumothorax. Eur Respir J. 2017 Apr 12;49(4). [PMID: 28404647]

GANGGUAN KONTROL VENTILASI

Pengaruh utama pada kontrol ventilasi adalah PCO₂ arteri, pH, PO₂, dan pH jaringan batang otak. Variabel-variabel ini dipantau oleh kemoreseptor perifer dan sentral. Dalam kondisi normal, sistem kontrol ventilasi mempertahankan pH arteri dan PCO₂ dalam batas yang sempit; PO₂ arteri lebih terkontrol secara longgar.

Kontrol ventilasi yang tidak normal dapat dilihat dengan berbagai kondisi mulai dari gangguan yang jarang terjadi, seperti hipoventilasi alveolar sentral, Ondine course, gangguan neuromuskular, miksedema, kelaparan, dan reseksi tubuh karotis hingga gangguan yang lebih umum, seperti asma, PPOK, obesitas, gagal jantung, dan gangguan pernapasan terkait tidur. Beberapa gangguan ini akan dibahas dalam bagian ini.

SINDROM HIPERVENTILASI

Hiperventilasi adalah peningkatan ventilasi menit alveolar yang menyebabkan hipokapnia. Ini dapat disebabkan oleh berbagai kondisi, seperti kehamilan,

hipoksemia, penyakit paru obstruktif dan infiltratif, sepsis, disfungsi hati, demam, dan nyeri. Hiperventilasi fungsional mungkin akut atau kronis. Hiperventilasi akut muncul dengan hiperpnea, parestesia, spasme karpopedal, tetani, dan kecemasan. Hiperventilasi kronis dapat muncul dengan berbagai gejala nonspesifik, termasuk kelelahan, dispnea, kecemasan, palpitasi, dan pusing. Diagnosis sindrom hiperventilasi kronis ditegakkan jika gejala direproduksi selama hiperventilasi volunter. Setelah penyebab organik hiperventilasi telah disingkirkan, pengobatan akut hiperventilasi terdiri dari bernapas melalui bibir yang mengerucut atau melalui hidung dengan satu lubang hidung terjepit atau menghirup kembali gas kadaluarsa dari kantong kertas yang diletakkan di atas wajah untuk mengurangi alkalemia pernapasan dan gejala yang terkait. Obat ansiolitik mungkin juga berguna.

Vidotto LS et al. Dysfunctional breathing: what do we know? *J Bras Pneumol.* 2019 Feb 11;45(1):e20170347. [PMID: 30758427]

SINDROM OBESITAS-HIPOVENTILASI (Sindrom Pickwickian)

Pada sindrom obesitas-hipoventilasi, hipoventilasi alveolar yang terjaga tampaknya merupakan hasil dari kombinasi dorongan ventilasi yang tumpul dan peningkatan mekanisme beban yang dikenakan pada dada akibat obesitas. Hiperventilasi volunter mengembalikan PCO₂ dan PO₂ menuju nilai normal, koreksi yang tidak terlihat pada penyakit paru-paru yang menyebabkan gagal napas kronis, seperti PPOK. Kriteria diagnostik termasuk indeks massa tubuh lebih besar dari 30, tekanan parsial karbon dioksida arteri lebih besar dari 45 mm Hg, dan mengesampingkan penyebab lain dari hipoventilasi alveolar. Kebanyakan pasien dengan sindrom obesitas-hipoventilasi juga menderita apnea tidur obstruktif, yang harus ditangani secara agresif jika diidentifikasi sebagai gangguan komorbiditas. Terapi sindrom obesitas-hipoventilasi terutama terdiri dari penurunan berat badan, yang meningkatkan hiperkapnia dan hipoksemia serta respons ventilasi terhadap hipoksia dan hiperkapnia. Menghindari hipnotik sedatif, opioid, dan alkohol juga dianjurkan. NIPPV sangat membantu pada banyak pasien. Pasien dengan sindrom obesitas-hipoventilasi memiliki

risiko komplikasi pada periode perioperatif, termasuk gagal napas, intubasi, dan gagal jantung. Pengakuan pasien ini pada periode perioperatif merupakan ukuran keamanan yang penting.

Howard ME et al. A randomised controlled trial of CPAP versus non-invasive ventilation for initial treatment of obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. 2017 May;72(5):437–44. [PMID: 27852952]

Masa JF et al. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev*. 2019 Mar 14;28(151):180097. [PMID: 30872398]

Piper A. Obesity hypoventilation syndrome: weighing in on therapy options. *Chest*. 2016 Mar;149(3):856–68. [PMID: 26292036]

GANGGUAN PERNAPASAN TERKAIT TIDUR

Ventilasi abnormal selama tidur dimanifestasikan oleh apnea (henti napas setidaknya selama 10 detik) atau hipopnea (penurunan aliran udara dengan penurunan saturasi hemoglobin minimal 4%). Episode apnea adalah sentral jika tidak ada upaya ventilasi dilakukan selama episode apnea, obstruktif jika upaya ventilasi berlanjut sepanjang episode apnea tetapi tidak ada aliran udara yang terjadi karena obstruksi sementara saluran napas bagian

atas, dan campuran jika tidak ada upaya ventilasi mendahului obstruksi jalan napas bagian atas selama episode apnea. Apnea tidur sentral murni jarang terjadi; ini mungkin merupakan temuan tersendiri atau dapat terjadi pada pasien dengan hipoventilasi alveolar primer atau dengan lesi batang otak. Apnea tidur obstruktif dan campuran lebih sering terjadi dan mungkin berhubungan dengan aritmia jantung yang mengancam jiwa, hipoksemia berat saat tidur, mengantuk di siang hari, hipertensi pulmonal, kor pulmonal, hipertensi sistemik, dan eritrositosis sekunder.

APNEA TIDUR OBSTRUKTIF

ESSENSIAL

- Somnolen atau kelelahan di siang hari.
- Riwayat mendengkur keras dengan peristiwa apnea yang disaksikan.
- Polisomnografi semalam menunjukkan episode apnea dengan hipoksemia.

Pertimbangan Umum

Obstruksi jalan napas atas selama tidur terjadi ketika hilangnya tonus otot faring normal memungkinkan faring

kolaps secara pasif selama inspirasi. Pasien dengan saluran napas bagian atas yang menyempit secara anatomis (misalnya, mikrognatia, makroglosia, obesitas, hipertrofi tonsil) cenderung berkembang menjadi apnea tidur obstruktif. Menelan alkohol atau obat penenang sebelum tidur atau obstruksi hidung jenis apa pun, termasuk flu biasa, dapat memicu atau memperburuk kondisi. Hipotiroidisme dan merokok merupakan faktor risiko tambahan untuk apnea tidur obstruktif. Sebelum membuat diagnosis tidur obstruktif apnea, riwayat obat harus diperoleh dan gangguan kejang, narkolepsi, dan depresi harus disingkirkan.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Sebagian besar pasien dengan apnea tidur obstruktif atau campuran adalah pria paruh baya yang gemuk. Hipertensi arteri sering terjadi. Pasien mungkin mengeluh mengantuk berlebihan di siang hari, lesu dan sakit kepala di pagi hari, kelelahan di siang hari, gangguan kognitif, penambahan berat badan baru-baru ini, dan impotensi. Pasangan tidur biasanya melaporkan dengkur siklus

yang keras, penghentian napas, apnea yang disaksikan, kegelisahan, dan gerakan meronta-ronta pada ekstremitas saat tidur. Perubahan kepribadian, penilaian yang buruk, masalah yang berhubungan dengan pekerjaan, depresi, dan kemunduran intelektual (gangguan memori, ketidakmampuan untuk berkonsentrasi) juga dapat diamati. Gugus Tugas Layanan Pencegahan AS tidak merekomendasikan skrining tanpa gejala pada orang dewasa untuk apnea tidur.

Pemeriksaan fisik mungkin normal atau dapat mengungkapkan hipertensi sistemik dan pulmonal dengan kor pulmonal. Pasien mungkin tampak mengantuk atau bahkan jatuh tertidur selama evaluasi. Orofaring sering ditemukan menyempit oleh lipatan jaringan lunak yang berlebihan, amandel yang besar, uvula yang memanjang, atau lidah yang menonjol. Obstruksi hidung oleh septum hidung yang menyimpang, aliran udara hidung yang buruk, dan dentingan hidung pada pidato dapat diamati. Gambaran "bull neck" adalah hal biasa.

B. Temuan Laboratorium

Eritrositosis sering terjadi. Tes fungsi tiroid (serum TSH, FT4) harus diperoleh untuk menyingkirkan hipotiroidisme.

C. Pemeriksaan Lain

Observasi pasien tidur dapat mengungkapkan dengkur keras yang diinterupsi oleh episode upaya ventilasi yang semakin kuat yang gagal menghasilkan aliran udara. Dengkur keras sering menyertai napas pertama setelah episode apnea. Evaluasi diagnostik definitif untuk dugaan sleep apnea meliputi: pemeriksaan otorhinolaryngologic dan polisomnografi semalam, pemantauan beberapa faktor fisiologis selama tidur). Pemeriksaan lengkap polisomnografi meliputi elektroensefalografi, elektrookulografi, elektromiografi, EKG, oksimetri nadi, dan pengukuran upaya pernapasan dan aliran udara. Polisomnografi mengungkapkan episode apnea yang berlangsung selama 60 detik. Saturasi oksigen turun, seringkali ke tingkat yang sangat rendah. Bradydysrhythmias, seperti bradikardia sinus, henti sinus, atau blok atrioventrikular, mungkin terjadi. Takidysritmia, termasuk takikardia supraventrikular paroksismal,

fibrilasi atrium, dan takikardia ventrikel, dapat terlihat sekali aliran udara dibangun kembali. Pemeriksaan tidur di rumah dapat dilakukan untuk orang tanpa komorbiditas dan probabilitas pretest sedang hingga tinggi untuk apnea tidur obstruktif. Sementara pemeriksaan di rumah tidak dapat mengukur tahapan tidur, mereka dapat memberikan indeks yang andal dari peristiwa pernapasan dan desaturasi.

Tatalaksana

Penurunan berat badan dan menghindari alkohol dan obat-obatan hipnotis secara ketat adalah langkah pertama dalam manajemen. Penurunan berat badan mungkin bersifat kuratif, tetapi kebanyakan pasien tidak dapat menurunkan 10-20% dari berat badan yang dibutuhkan. Tekanan saluran napas positif terus menerus hidung (nasal CPAP) pada malam hari bersifat kuratif pada banyak pasien. Mesin CPAP titrasi otomatis memungkinkan rentang tekanan yang ditentukan (5–15 cm H₂O). Polisomnografi sering diperlukan untuk mengoptimalkan tingkat CPAP yang diperlukan untuk menghilangkan apnea obstruktif dan mengelola

hipoksemia. Sayangnya, hanya sekitar 75% pasien yang terus menggunakan CPAP hidung setelah 1 tahun. Terapi farmakologis untuk apnea tidur obstruktif mengecewakan. Oksigen tambahan dapat mengurangi keparahan desaturasi nokturnal tetapi dapat juga memperpanjang apnea; itu tidak boleh diresepkan secara rutin tanpa polisomnografi untuk menilai efek terapi oksigen. Perangkat mekanik dimasukkan ke dalam mulut pada waktu tidur untuk menahan rahang ke depan dan mencegah oklusi faring memiliki efektivitas sederhana dalam menghilangkan apnea; namun kepatuhan pasien belum optimal.

Uvulopalatopharyngoplasty (UPPP), prosedur yang terdiri dari reseksi jaringan lunak faring dan amputasi sekitar 15 mm dari tepi bebas palatum lunak dan uvula, membantu pada sekitar 50% pasien tertentu. Ini lebih efektif dalam menghilangkan mendengkur daripada episode apnea. UPPP mungkin dilakukan secara rawat jalan dengan laser. Nasal septoplasty dilakukan jika terdapat kelainan anatomis septum nasi. Trakeostomi mengurangi obstruksi jalan napas atas dan konsekuensi fisiologisnya dan merupakan pengobatan definitif untuk

apnea tidur obstruktif. Namun, ia memiliki banyak efek samping, termasuk pembentukan granuloma, kesulitan berbicara, dan infeksi stoma dan saluran napas. Selain itu, perawatan jangka panjang dari trakeostomi, terutama pada pasien obesitas, bisa sulit. Trakeostomi dan pendekatan bedah maksilofasial lainnya dicadangkan untuk pasien dengan aritmia yang mengancam jiwa atau disabilitas berat yang tidak merespon terapi konservatif. Stimulasi saraf hypoglossal dapat menjadi pilihan untuk pasien tertentu yang tidak menanggapi CPAP dan memiliki fitur anatomi tertentu, termasuk kolaps jalan napas nonkonsentrik; sebuah studi tindak lanjut 5 tahun menunjukkan peningkatan kantuk, kualitas hidup, dan hasil pernapasan dalam kelompok pengobatan. Sebuah percobaan acak dari ventilasi servo adaptif pada pasien sleep apnea dengan apnea sentral yang dominan dan gangguan fraksi ejeksi ventrikel kiri (kurang dari 45%) melaporkan peningkatan mortalitas kardiovaskular dan semua penyebab pada kelompok perlakuan.

Jun JC et al. Sleep apnoea. *Eur Respir Rev.* 2016 Mar;25(139):12–8. [PMID: 26929416]

- Lim DC et al. Obstructive sleep apnea: update and future. *Annu Rev Med.* 2017 Jan 14;68:99–112. [PMID: 27732789]
- Mokhlesi B et al. Diagnostic testing for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2017 Nov 28;318(20):2035–6. [PMID: 29183053]
- Sutherland K et al. Oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea: state of the art. *J Clin Med.* 2019 Dec 2;8(12):2121. [PMID: 31810332]
- Woodson BT et al. Upper airway stimulation for obstructive sleep apnea: 5- year outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018 Jul;159(1):194–202. [PMID: 29582703]

GAGAL PERNAPASAN AKUT

Gagal napas didefinisikan sebagai disfungsi pernapasan yang mengakibatkan kelainan oksigenasi atau ventilasi (eliminasi CO₂) yang cukup berat sehingga mengancam fungsi organ vital. Kriteria AGD untuk gagal napas tidak mutlak tetapi dapat ditentukan secara sewenang-wenang sebagai PO₂ di bawah 60 mm Hg (7,8 kPa) atau PCO₂ di atas 50 mm Hg (6,5 kPa). Gagal napas akut dapat terjadi pada berbagai gangguan paru dan nonparu (Tabel 9-27). Hanya sedikit prinsip-prinsip umum manajemen yang dipilih akan ditinjau di sini.

Tabel 9–27. Penyebab terpilih dari gagal napas akut pada orang dewasa.

<p>Gangguan jalan nafas Asma Eksaserbasi akut bronkitis kronis atau emfisema Obstruksi faring, laring, trakea, bronkus cabang utama, atau bronkus lobar akibat edema, mukus, massa, atau benda asing</p> <p>Edema pulmonar Peningkatan tekanan hidrostatik Disfungsi ventrikel kiri (contoh, iskemik miokardial, gagal jantung) Regurgitasi mitral Obstruksi aliran keluar atrium kanan (contoh, mitral stenosis) Keadaan kelebihan volume Peningkatan permeabilitas kapiler pulmonar Sindrom distress nafas akut Cedera paru akut Etiologi tidak jelas Neurogenik Tekanan negatif (obstruksi jalan nafas inspiratori) Re-expansion Terkait tokolitik</p> <p>Gangguan parenkimal paru Pneumonia Penyakit paru interstitial Sindrom perdarahan alveolar difus Aspirasi Kontusio paru</p> <p>Gangguan vaskular paru Tromboembolisme</p>	<p>Gangguan neuromuskular dan terkait Penyakit neuromuskular primer Guillain-Barre syndrome Miastenia gravis Polimielitis Polimiositis Obat atau toksin terinduksi Botulisme Organofosfat Agen blokade neuromuskular Aminoglikosida Trauma spinal cord Trauma nervus phrenic atau disfungsi Gangguan elektrolit Hipokalemia Hipofosfatemia Miksedema</p> <p>Gangguan sistem saraf pusat Obat: sedatif, hipnotik, opioid, anestetik Gangguan respiratori batang otak sentral: trauma, tumor, gangguan vaskular, hipotiroid Hipertensi intrakranial Infeksi sistem saraf pusat</p> <p>Peningkatan produksi CO₂ Demam Infeksi Hiperalimentasi dengan kalori berlebihan dan intake karbohidrat Hipertiroidisme Kejang Kaku Obat-obatan</p>
---	---

Air embolism Embolisme cairan amniotik Gangguan dinding dada, diafragma, dan pleura Fraktur tulang rusuk Flail chest Pneumotoraks Efusi pleura Asites masif Distensi abdominal dan sindrom kompartemen abdominal	
--	--

Temuan Klinis

Gejala dan tanda gagal napas akut adalah gejala dan tanda penyakit yang mendasari yang dikombinasikan dengan gejala hipoksemia atau hiperkapnia. Gejala utama hipoksemia adalah dispnea, meskipun hipoksemia berat dapat terjadi jika tidak ada keluhan. Tanda-tanda hipoksemia termasuk sianosis, kegelisahan, kebingungan, kecemasan, delirium, takipnea, bradikardia atau takikardia, hipertensi, jantung disritmia, dan tremor. Dispnea dan sakit kepala adalah gejala utama dari hiperkapnia. Tanda-tanda hiperkapnia meliputi hiperemia perifer dan konjungtiva, hipertensi, takikardia, takipnea, gangguan kesadaran, papil edema, dan asteriks. Gejala dan tanda gagal napas akut tidak sensitif dan tidak spesifik; oleh karena itu, klinisi harus mempertahankan

indeks kecurigaan yang tinggi dan mendapatkan analisis AGD jika dicurigai gagal napas.

Tatalaksana

Tatalaksana pasien dengan gagal napas akut terdiri dari (1) terapi spesifik yang diarahkan pada penyakit yang mendasarinya, (2) perawatan suportif pernapasan yang diarahkan pada pemeliharaan pertukaran gas yang memadai, dan (3) perawatan suportif umum. Hanya dua aspek terakhir yang dibahas di bawah ini.

A. Dukungan Pernafasan

Dukungan pernapasan memiliki aspek nonventilasi dan ventilasi.

1. Aspek nonventilasi—Tujuan terapi utama pada gagal napas hipoksemia akut adalah untuk memastikan oksigenasi organ vital yang memadai. Konsentrasi oksigen inspirasi harus menjadi nilai terendah yang menghasilkan saturasi hemoglobin arteri sebesar 88% atau lebih (PO_2 55 mm Hg atau lebih [7,3 kPa atau lebih]). Tegangan oksigen

arteri yang lebih tinggi tidak terbukti bermanfaat dan dapat merusak. Pemulihan normoksia jarang menyebabkan hipoventilasi pada pasien dengan hiperkapnia kronis; namun, terapi oksigen tidak boleh ditunda karena takut menyebabkan acidemia respiratorik yang progresif. Hipoksemia pada pasien dengan penyakit saluran napas obstruktif biasanya mudah dikoreksi dengan pemberian oksigen aliran rendah dengan kanula hidung (1–3 L/menit) atau masker Venturi (24–40%). Konsentrasi oksigen yang lebih tinggi diperlukan untuk mengoreksi hipoksemia pada pasien dengan ARDS, pneumonia, dan penyakit parenkim paru lainnya.

Kanula hidung aliran tinggi yang dilembabkan memberikan pengiriman oksigen yang dapat disesuaikan dan pembersihan karbon dioksida yang bergantung pada aliran dari saluran napas bagian atas yang menghasilkan pengurangan kerja pernapasan dan penyesuaian kebutuhan pernapasan yang lebih baik selama gangguan pernapasan. Pada hipoksemia akibat kegagalan pernapasan akut, oksigenasi dengan penggunaan kanula

hidung aliran tinggi yang dilembabkan telah terbukti serupa dan, dalam beberapa kasus, lebih unggul daripada suplementasi oksigen aliran rendah konvensional dan ventilasi tekanan positif noninvasif.

2. Aspek ventilasi—Pendukung ventilasi terdiri dari mempertahankan patensi jalan napas dan memastikan ventilasi alveolus yang memadai. Ventilasi mekanis dapat diberikan melalui masker (noninvasif) atau melalui intubasi trakea.

A. VENTILASI TEKanan POSITIF NONINVASIVE—NIPPV yang diberikan melalui masker wajah penuh atau masker hidung adalah terapi lini pertama pada pasien PPOK dengan hiperkapnia gagal napas yang dapat melindungi dan mempertahankan patensi jalan napasnya, menangani sekretnya sendiri, dan mentoleransi alat masker. Beberapa penelitian telah menunjukkan efektivitas terapi ini dalam mengurangi tingkat intubasi dan rawat inap di ICU pada pasien dengan kegagalan ventilasi. Mode

ventilasi tekanan positif dua tingkat lebih disukai untuk sebagian besar pasien. Pasien dengan cedera paru akut atau ARDS atau mereka yang menderita gangguan oksigenasi yang berat cenderung tidak mendapat manfaat dan harus diintubasi jika mereka memerlukan ventilasi mekanis.

B. INTUBASI TRAKEAL—Indikasi untuk intubasi trakea meliputi (1) hipoksemia meskipun oksigen tambahan; (2) obstruksi jalan napas atas; (3) gangguan perlindungan jalan napas; (4) ketidakmampuan untuk membersihkan sekret; (5) asidosis respiratorik; (6) kelelahan umum yang progresif, takipnea, penggunaan alat bantu oto pernapasan, atau penurunan status mental; dan (7) apnea. Pasien dengan gagal napas yang menjalani uji coba NIPPV dan tidak membaik dalam 30-90 menit harus diintubasi. Secara umum, intubasi orotrakeal lebih disukai daripada intubasi nasotrakeal dalam situasi mendesak atau darurat karena lebih mudah, lebih cepat, dan kurang traumatis. Ujung tabung endotrakeal harus

diposisikan 2–4 cm di atas carina dan segera diverifikasi dengan radiografi dada mengikuti intubasi. Hanya tabung trakea dengan volume tinggi, manset berisi udara bertekanan rendah yang boleh digunakan. Tekanan inflasi manset harus dijaga di bawah 20 mm Hg, jika memungkinkan, untuk meminimalkan cedera mukosa trakea.

C. VENTILASI MEKANIK—Indikasi untuk ventilasi mekanis meliputi (1) apnea, (2) hiperkapnia akut yang tidak segera diatasi oleh terapi, (3) hipoksemia berat, dan (4) kelelahan pasien progresif meskipun pengobatan yang tepat. Beberapa mode ventilasi tekanan positif tersedia. Ventilasi mekanis terkontrol (CMV; juga dikenal sebagai bantuan-kontrol [A-C]) dan ventilasi wajib intermiten yang disinkronkan (SIMV) adalah mode ventilasi di mana ventilator memberikan jumlah napas minimum dari volume tidal tertentu setiap menit. Pada CMV dan SIMV, pasien dapat memicu ventilator untuk

memberikan napas tambahan. Pada CMV, ventilator merespons napas yang diprakarsai oleh pasien di atas kecepatan yang ditetapkan dengan memberikan napas volume tidal penuh tambahan. Di SIMV, napas tambahan tidak didukung oleh ventilator kecuali mode dukungan tekanan ditambahkan. Banyak mode alternatif ventilasi mekanis sekarang ada, yang paling populer adalah tekanan ventilasi pendukung (PSV), ventilasi kontrol tekanan (PCV), dan CPAP.

PEEP berguna dalam meningkatkan oksigenasi pada pasien dengan penyakit paru parenkim difus, seperti ARDS. Ini harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan penyakit parenkim lokal, emfisema, hiperinflasi, atau kebutuhan tekanan jalan napas yang tinggi selama ventilasi mekanis.

D. KOMPLIKASI VENTILASI MEKANIK—

Potensi komplikasi ventilasi mekanis sangat banyak. Migrasi ujung pipa endotrakeal ke bronkus utama dapat menyebabkan atelektasis paru kontralateral dan overdistensi dari paru-paru

yang diintubasi. Barotrauma mengacu pada ruptur dan hilangnya integritas ruang alveolar akibat tekanan transmural tinggi yang diterapkan selama ventilasi tekanan positif. Barotrauma dimanifestasikan oleh emfisema subkutan, pneumomediastinum, kista udara subpleural, pneumotoraks, atau emboli gas sistemik. Volutrauma kadang-kadang digunakan untuk merujuk pada cedera parenkim halus karena overdistensi alveoli dari volume tidal yang berlebihan tanpa ruptur alveolar, dimediasi melalui mekanisme inflamasi daripada fisik. Strategi utama untuk menghindari volutrauma adalah penggunaan ventilasi volume tidal rendah.

Alkalosis respiratorik akut yang disebabkan oleh overventilasi sering terjadi. Hipotensi yang disebabkan oleh peningkatan tekanan intratoraks yang mengakibatkan penurunan kembalinya darah vena sistemik ke jantung dapat terjadi pada pasien yang diobati dengan PEEP, terutama mereka dengan deplesi volume intravaskular, dan pada pasien dengan obstruksi aliran udara yang parah pada tingkat pernapasan tinggi yang

meningkatkan "breath stacking" (hiperinflasi dinamis). Pneumonia terkait ventilator adalah komplikasi serius lainnya dari ventilasi mekanis.

B. Perawatan Pendukung Umum

Hipokalemia dan hipofosfatemia dapat memperburuk hypoventilasi karena kelemahan otot pernapasan. Obat penenang-hipnotik dan analgesik opioid harus dititrasi dengan hati-hati untuk menghindari sedasi berlebihan, yang menyebabkan perpanjangan intubasi. Kelumpuhan sementara dengan agen penghambat neuromuskular nondepolarisasi digunakan untuk memfasilitasi ventilasi mekanis dan untuk menurunkan konsumsi oksigen. Kelemahan otot yang berkepanjangan karena miopati akut merupakan komplikasi potensial dari agen ini. Miopati lebih sering terjadi pada pasien dengan penyakit gagal ginjal dan pada mereka yang diberikan kortikosteroid bersamaan.

Dukungan psikologis dan emosional dari pasien dan keluarga, perawatan kulit untuk menghindari luka tekan (sebelumnya disebut ulkus tekan), dan menghindari infeksi terkait perawatan kesehatan dan komplikasi

tabung trakea adalah aspek penting dari perawatan komprehensif untuk pasien dengan gagal pernapasan akut.

Perhatian juga harus diberikan untuk mencegah komplikasi yang berhubungan dengan penyakit serius. Gastritis stres dan ulkus dapat dihindari dengan pemberian sukralfat (1 g per oral dua kali sehari), antagonis reseptor histamin H₂, atau PPI. Ada beberapa kekhawatiran bahwa dua agen terakhir, yang meningkatkan pH lambung, dapat menyebabkan peningkatan pertumbuhan bakteri gram negatif di perut, yang merupakan predisposisi kolonisasi faring dan akhirnya HCAP; oleh karena itu banyak klinisi lebih memilih sukralfat. Risiko DVT dan PE dapat dikurangi dengan pemberian heparin subkutan (5000 unit setiap 12 jam), penggunaan LMWH (lihat Tabel 14-14), atau penempatan perangkat kompresi berurutan di bagian ekstremitas bawah.

Perawatan & Prognosis

Perawatan dan prognosis gagal napas akut bervariasi dan tergantung pada penyakit yang mendasarinya. Prognosis

gagal napas akut yang disebabkan oleh obat penenang tanpa komplikasi atau overdosis opioid sangat baik. Gagal napas akut pada pasien dengan PPOK yang tidak memerlukan intubasi dan ventilasi mekanik memiliki prognosis langsung yang baik. Di sisi lain, ARDS dan gagal napas yang berhubungan dengan sepsis memiliki prognosis yang buruk.

Azoulay E et al. Acute respiratory failure in immunocompromised adults. *Lancet Respir Med*. 2019 Feb;7(2):173–86. [PMID: 30529232]

Brodie D et al. Extracorporeal life support for adults with respiratory failure and related indications: a review. *JAMA*. 2019 Aug 13;322(6):557–68. [PMID: 31408142]

Comellini V et al. Benefits of non-invasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Respirology*. 2019 Apr;24(4):308–17. [PMID: 30636373]

David-João PG et al. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2019 Feb;49:84–91. [PMID: 30388493]

Frat JP et al. Noninvasive ventilation versus oxygen therapy in patients with acute respiratory failure. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019 Apr;32(2):150–5. [PMID: 30817387]

Kapil S et al. Mechanical ventilation in hypoxemic respiratory failure. *Emerg Med Clin North Am*. 2019 Aug;37(3):431–44. [PMID: 31262413]

Rochweg B et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2019 May;45(5):563–72. [PMID: 30888444]

Vanoni NM et al. Management of acute respiratory failure due to community- acquired pneumonia: a systematic review. *Med Sci (Basel).* 2019 Jan 14;7(1):10. [PMID: 30646626]

SINDROM DISTRES PERNAPASAN AKUT

ESSENSIAL

- Awitan distres pernapasan, sering berkembang menjadi gagal napas, dalam 7 hari setelah diketahui adanya gangguan klinis.
- Baru, kekeruhan paru radiografi bilateral yang tidak menampilkan efusi pleura, atelektasis, atau nodul.
- Kegagalan pernapasan tidak sepenuhnya dijelaskan oleh gagal jantung atau kelebihan volume.
- Gangguan oksigenasi, dengan rasio tekanan parsial oksigen dalam darah arteri (PaO₂) dengan konsentrasi fraksional oksigen inspirasi (FIO₂) kurang dari 300 mm Hg, dengan PEEP 5 cm H₂O atau lebih.

Pertimbangan Umum

Sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) sebagai sindrom klinis didasarkan pada tiga kriteria inklusi

ditambah satu kriteria eksklusi, seperti yang dijelaskan di atas. Tingkat keparahan ARDS didasarkan pada tingkat gangguan oksigenasi: ringan, rasio PaO₂/FIO₂ antara 200 mm Hg dan 300 mm Hg; sedang, rasio PaO₂/FIO₂ antara 100 mm Hg dan 200 mm Hg; dan berat, rasio PaO₂/FIO₂ kurang dari 100 mm Hg.

ARDS dapat mengikuti berbagai kejadian klinis (Tabel 9-28). Faktor risiko umum ARDS termasuk sepsis, aspirasi isi lambung, syok, infeksi, kontusio paru, trauma nontoraks, inhalasi toksik, hampir tenggelam, dan transfusi darah multipel. Sekitar sepertiga pasien ARDS awalnya mengalami sindrom sepsis. Kerusakan sel endotel kapiler dan sel epitel alveolar sering terjadi pada ARDS terlepas dari penyebab atau mekanisme cedera paru, mengakibatkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan penurunan produksi dan aktivitas surfaktan; kelainan ini menyebabkan edema paru interstisial dan alveolar, kolaps alveolar, dan hipoksemia.

Tabel 9–28. Gangguan tertentu yang terkait dengan ARDS.

Gangguan Sistemik	Gangguan Pulmonar
-------------------	-------------------

Trauma	Aspirasi isi gastrik
Sepsis	Embolisme trombus, lemak, udara, atau cairan amniotik
Pankreatitis	Tuberkulosis milier
Syok	Pneumonia difus (contoh, SARS, COVID-19)
Transfusi multipel	Pneumonia eosinofilik akut
Koagulasi intravaskular diseminata	Cryptogenic organizing pneumonitis
Luka bakar	Obstruksi saluran nafas atas
Obat dan overdosis obat	Free-base cocaine smoking
Opioid	Hampir tenggelam
Aspirin	Inhalasi gas toksin
Phenothiazines	Nitrogen dioksida
Antidepressan trisiklik	Klorin
Amiodarone	Sulfur dioksida
Agen kemoterapi	Ammonia
Nitrofurantoin	Rokok
Protamine	Toksitas oksigen
Trombotic thrombocytopenic purpura	Kontusio paru
Cardiopulmonary bypass	Paparan ekspor
Trauma kepala	Paparan dataran tinggi
Paraquat	Reekspansi paru-paru atau reperfusi

ARDS, acute respiratory distress syndrome; COVID-19, coronavirus 19; SARS, severe acute respiratory syndrome.

Temuan Klinis

ARDS ditandai dengan awitan cepat dispnea berat yang biasanya terjadi 12-48 jam setelah kejadian awal. Pernafasan yang sulit, takipnea, retraksi interkostal, dan ronki pada pemeriksaan fisik. Radiografi dada menunjukkan infiltrat bilateral difus atau tidak merata yang dengan cepat menjadi konfluen; ini secara khas menyisihkan sudut kostofrenikus. Air bronchogram

terjadi pada sekitar 80% kasus. Ukuran jantung biasanya normal, dan efusi pleura kecil atau tidak ada. Terjadi hipoksemia yang nyata yang refrakter terhadap pengobatan dengan oksigen tambahan. Banyak pasien dengan ARDS menunjukkan kegagalan organ multipel, terutama yang melibatkan ginjal, hati, usus, sistem saraf pusat, dan sistem kardiovaskular.

Diagnosis Banding

Karena ARDS adalah sindrom fisiologis dan radiografi daripada penyakit spesifik, konsep diagnosis banding tidak berlaku secara ketat. Permeabilitas normal ("kardiogenik" atau hidrostatis) edema paru harus disingkirkan, karena terapi khusus tersedia untuk gangguan itu. Ekokardiogram darurat atau pengukuran tekanan baji kapiler paru dengan menggunakan kateter arteri pulmonal yang diarahkan aliran mungkin diperlukan pada pasien tertentu dengan dugaan disfungsi jantung; penggunaan rutin di ARDS tidak dianjurkan.

Pencegahan

Tidak ada tindakan yang secara efektif mencegah ARDS telah diidentifikasi. Secara khusus, baik PEEP maupun aspirin ketika digunakan sebagai profilaksis tidak terbukti efektif pada pasien dengan risiko ARDS. Metilprednisolon intravena tidak mencegah ARDS bila diberikan lebih awal kepada pasien dengan sindrom sepsis atau syok sepsis.

Tatalaksana

Prinsip pertama dalam manajemen adalah mengidentifikasi dan mengobati kondisi utama yang menyebabkan ARDS. Perawatan suportif yang cermat kemudian harus diberikan untuk mengkompensasi disfungsi berat dari sistem pernapasan yang terkait dengan ARDS dan untuk mencegah komplikasi.

Pengobatan hipoksemia yang terlihat pada ARDS biasanya membutuhkan intubasi trakea dan ventilasi mekanik tekanan positif. Tingkat PEEP terendah (digunakan untuk merekrut alveoli atelektasis) dan oksigen tambahan yang diperlukan untuk mempertahankan PaO₂ di atas 55 mm Hg (7,13 kPa) atau SaO₂ di atas 88% harus digunakan. Upaya harus

dilakukan untuk menurunkan FIO₂ sesegera mungkin untuk menghindari toksisitas oksigen. PEEP dapat ditingkatkan sesuai kebutuhan selama curah jantung dan pengiriman oksigen tidak menurun dan tekanan jalan napas tidak meningkat secara berlebihan (yaitu, tekanan dataran tinggi tetap di bawah 30 cm H₂O). Posisi tengkurap sering meningkatkan oksigenasi dengan membantu merekrut alveoli atelektasis dan telah ditunjukkan dalam beberapa (walaupun tidak semua) percobaan untuk memberikan penurunan mortalitas pada ARDS berat. Penggunaan rutin blokade neuromuskular masih kontroversial; satu percobaan besar menunjukkan peningkatan mortalitas dan lebih banyak hari bebas ventilator pada pasien dengan rasio PaO₂/FIO₂ kurang dari 120 mm Hg tetapi percobaan berikutnya (dimaksudkan sebagai konfirmasi) tidak menunjukkan penurunan mortalitas.

Berbagai strategi ventilasi mekanis tersedia. Kemajuan paling signifikan dalam pengobatan ARDS selama 20 tahun terakhir adalah rekognisi potensi peregangan alveolar yang berlebihan yang menyebabkan cedera paru-paru, dan adopsi ventilasi volume tidal yang

rendah. Sebuah studi multisenter terhadap 800 pasien menunjukkan bahwa protokol yang menggunakan ventilasi kontrol volume dengan volume tidal rendah (6 mL/kg berat badan ideal) menghasilkan penurunan mortalitas absolut sebesar 8,8% dibandingkan terapi dengan volume tidal standar (didefinisikan sebagai 12 mL/kg berat badan ideal). Berbagai mode ventilator telah digunakan; mode ventilasi konvensional pada dasarnya setara, sedangkan ventilasi osilasi frekuensi tinggi tidak boleh digunakan sebagai mode awal. Beberapa data awal mendukung penggunaan ventilasi pelepasan tekanan jalan napas sebagai mode awal tetapi belum cukup meyakinkan untuk mengubah praktik umum.

Pendekatan pemantauan hemodinamik dan manajemen cairan pada pasien dengan cedera paru akut telah dipelajari dengan cermat. Sebuah RCT prospektif membandingkan manajemen hemodinamik yang dipandu baik oleh kateter arteri pulmonalis atau kateter vena sentral menggunakan protokol manajemen eksplisit menunjukkan bahwa kateter arteri pulmonalis tidak boleh digunakan secara rutin untuk pengelolaan cedera paru akut. Sebuah studi klinis acak prospektif lainnya dari

pembatasan asupan cairan dan diuresis yang diperlukan untuk mempertahankan tekanan vena sentral kurang dari 4 mm Hg atau tekanan oklusi arteri pulmonalis kurang dari 8 mm Hg (kelompok strategi konservatif) versus protokol manajemen cairan untuk menargetkan tekanan vena sentral 10–14 mm Hg atau tekanan oklusi arteri pulmonalis 14–18 mm Hg (kelompok strategi liberal) menunjukkan bahwa pasien dalam kelompok strategi konservatif mengalami peningkatan fungsi paru yang lebih cepat dan menghabiskan lebih sedikit hari secara signifikan untuk ventilasi mekanis dan di ICU tanpa perbaikan mortalitas dalam 60 hari atau perburukan kegagalan organ nonpulmoner pada 28 hari. Pengiriman oksigen dapat ditingkatkan pada pasien anemia dengan memastikan bahwa konsentrasi hemoglobin setidaknya 7 g/dL (70 g/L); pasien tidak mungkin mendapat manfaat dari tingkat yang lebih tinggi. Meningkatkan pengiriman oksigen ke tingkat supranormal melalui penggunaan inotrop dan konsentrasi hemoglobin yang tinggi tidak berguna secara klinis dan mungkin berbahaya. Strategi untuk mengurangi konsumsi oksigen termasuk

penggunaan obat penenang, analgesik, dan antipiretik yang tepat.

Sejumlah besar intervensi terapeutik inovatif untuk meningkatkan hasil pada pasien ARDS telah atau sedang diselidiki. Sayangnya, hingga saat ini, tidak ada yang secara konsisten menunjukkan manfaat dalam uji klinis. Kortikosteroid sistemik telah dipelajari secara ekstensif dengan hasil yang bervariasi dan tidak konsisten. Sementara beberapa penelitian kecil menunjukkan beberapa hasil tertentu yang lebih baik bila diberikan dalam 2 minggu pertama setelah onset ARDS, mortalitas tampak meningkat ketika kortikosteroid dimulai lebih dari 2 minggu setelah onset ARDS. Oleh karena itu, penggunaan kortikosteroid secara rutin tidak dianjurkan.

Intervensi terapeutik lainnya adalah oksigenasi membran ekstrakorporeal (ECMO). Teknik ini telah digunakan sejak tahun 1970-an tetapi telah mendapatkan penerimaan yang lebih luas. Uji coba EOLIA, diterbitkan pada Mei 2018, membandingkan penggunaan awal ECMO pada ARDS yang sangat berat dengan strategi konvensional yang dibangun di atas ventilasi volume tidal rendah. Hasil gagal menunjukkan perbedaan dalam

kematian 60 hari; namun, 28% dari kelompok kontrol menyeberang untuk menerima ECMO. Akibatnya, ECMO tampaknya tidak mungkin menjadi terapi lini pertama standar tetapi kemungkinan akan tetap menjadi pilihan penyelamatan untuk pasien dengan ARDS yang sangat berat.

Perawatan & Prognosis

Secara keseluruhan, kematian ARDS dengan ventilasi volume tidal rendah adalah sekitar 30% dalam studi ARDSnet. Penyebab utama kematian adalah penyakit primer dan komplikasi sekunder, seperti kegagalan sistem organ multipel atau sepsis. Banyak pasien yang meninggal karena ARDS dan komplikasinya meninggal setelah penghentian ventilasi mekanis (lihat Bab 5). Salah satu aspek yang mengganggu dari perawatan ARDS adalah bahwa angka kematian ARDS yang sebenarnya di rumah sakit komunitas terus meningkat daripada di rumah sakit akademik. Ini mungkin mencerminkan fakta bahwa sejumlah besar dokter berbasis rumah sakit komunitas belum mengadopsi ventilasi volume paru-paru rendah.

Sindrom klinis yang berbeda yang menyebabkan ARDS membawa prognosis yang berbeda. Misalnya, pasien dengan ARDS terkait trauma memiliki prognosis yang lebih baik, dengan angka kematian mendekati 20%, sedangkan mereka dengan penyakit hati stadium akhir memiliki tingkat kematian 80%. Hal ini mungkin mencerminkan baik efek dari komorbiditas yang signifikan (pasien trauma cenderung lebih muda dan lebih sehat) serta perbedaan fenotipik dalam ARDS terkait dengan presipitan yang berbeda. Data *post-hoc* analisis dari beberapa percobaan besar telah menunjukkan bahwa fenotipe hiperinflamasi yang terkait dengan tingkat interleukin-6 yang tinggi dan reseptor faktor nekrosis tumor terlarut pada pasien ARDS yang dipicu oleh sepsis dikaitkan dengan disfungsi multiorgan dan mortalitas yang lebih tinggi. Ini mungkin memiliki implikasi untuk pengobatan ARDS yang tepat. Analisis ulang data dari percobaan HARP-2 yang mempelajari penggunaan simvastatin pada ARDS menemukan bahwa simvastatin memiliki penurunan mortalitas pada pasien hiperinflamasi.

Kegagalan untuk membaik pada minggu pertama pengobatan adalah tanda prognostik yang buruk. Orang yang selamat cenderung masih muda dan fungsi paru umumnya pulih dalam 6-12 bulan, meskipun kelainan residual sering tetap ada, termasuk cacat restriktif atau obstruktif, kapasitas difusi rendah, dan gangguan pertukaran gas dengan olahraga. Orang yang selamat dari ARDS juga mengalami penurunan kesehatan terkait dan penyakit paru-paru-kualitas hidup penyakit tertentu serta efek sistemik, seperti pengecilan otot, kelemahan, dan kelelahan.

Combes A et al; EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2018 May 24;378(21):1965–75. [PMID: 29791822]

National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network; Moss M et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2019 May 23;380(21):1997–2008. [PMID: 31112383]

Papazian L et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2019 Jun 13;9(1):69. [PMID: 31197492]

Rodriguez-Morales AJ et al; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research

- (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar 13. [Epub ahead of print] [PMID: 32179124]
- Shaw TD et al. Emerging drugs for treating the acute respiratory distress syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2019 Mar;24(1):29–41. [PMID: 30841764]
- Sun P et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a single arm meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Feb 28. [Epub ahead of print] [PMID: 32108351]
- Yang X et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 24. [Epub ahead of print] Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 28. [PMID: 32105632]

TRANSPLANTASI PARU

Transplantasi paru-paru adalah pilihan terapi untuk pasien dengan penyakit paru-paru stadium akhir yang belum merespon terapi lain. Topik lengkap berada di luar cakupan teks ini, oleh karena itu hanya masalah yang berkaitan dengan pemilihan kandidat dan perawatan pasca transplantasi yang akan dibahas.

Seleksi Kandidat

Pasien harus dipertimbangkan untuk transplantasi paru-paru jika penyakit paru-paru progresif telah lanjut meskipun terapi medis yang tepat. Indikasi yang paling umum adalah penyakit paru interstisial, PPOK, cystic fibrosis, dan hipertensi arteri pulmonal. Perhimpunan Internasional Transplantasi Jantung dan Paru-paru telah menghasilkan pedoman untuk pemilihan kandidat; Secara garis besar, kandidat yang ideal memiliki risiko kematian yang tinggi (lebih dari 50%) dalam waktu 2 tahun tanpa transplantasi paru-paru, memiliki penyakit penyerta lain yang minimal, sangat kemungkinan untuk bertahan hidup transplantasi, dan memiliki dukungan sosial yang baik. Kontraindikasi banyak dan termasuk obesitas (umumnya BMI lebih besar dari 30 adalah relatif, dan lebih besar dari 35 hampir mutlak, kontraindikasi), merokok aktif atau penyalahgunaan zat, infeksi yang tidak terkontrol, keganasan aktif, disfungsi organ yang signifikan (misalnya, sirosis, penyakit ginjal kronis, gagal jantung, penyakit koroner yang tidak dapat direvaskularisasi), dan ketidakpatuhan medis. Setiap pusat transplantasi memiliki proses seleksi yang sedikit berbeda; namun, pada praktek umum termasuk evaluasi multidisiplin rinci. Pasien

idealnya harus dirujuk ke pusat transplantasi lebih awal, sebelum kebutuhan untuk transplantasi muncul.

Perawatan Setelah Transplantasi

Seperti transplantasi organ padat lainnya, perawatan pasien pasca transplantasi paru-paru terutama berkaitan dengan immunosupresi dan profilaksis terhadap infeksi, serta dengan pengelolaan efek samping immunosupresi. Sebagian besar pasien mengalami immunosupresi dengan kombinasi penghambat kalsineurin (paling sering tacrolimus), penghambat siklus sel (paling sering, mikofenolat mofetil), dan glukokortikoid. Sebagian besar pusat menyaring penolakan dengan tes fungsi paru reguler serta bronkoskopi dan biopsi, terutama dalam 1-2 tahun pertama setelah transplantasi.

Komplikasi umum termasuk penolakan akut (diobati dengan immunosupresi intensif), infeksi, penolakan kronis (yang hanya ada sedikit pengobatan yang efektif), dan gejala sisa dari immunosupresi. Ini termasuk hipertensi, dislipidemia, diabetes mellitus, penyakit ginjal kronis, osteopenia/osteoporosis, dan peningkatan risiko keganasan, terutama kanker kulit.

Perawatan pasca transplantasi dengan demikian memerlukan kerjasama yang erat antara tim transplantasi pasien dan dokter lainnya.

Hasil Setelah Transplantasi

Sementara transplantasi paru-paru dapat menjadi transformasi bagi mereka yang menderita penyakit paru-paru lanjut, kelangsungan hidup jangka panjang tetap terbatas pada mereka yang menerima transplantasi ginjal atau hati. Pada Laporan Transplantasi Jantung dan Paru Masyarakat Internasional 2018, kelangsungan hidup rata-rata setelah transplantasi paru-paru adalah 6,5 tahun. Kelangsungan hidup dipengaruhi oleh banyak variabel; dua temuan yang konsisten adalah bahwa kelangsungan hidup meningkat pada pasien transplantasi paru ganda (versus tunggal), dan pada mereka yang ditransplantasikan untuk cystic fibrosis (dibandingkan indikasi lain).

Adegunsoye A et al. Comprehensive care of the lung transplant patient. *Chest*. 2017 Jul;152(1):150–64. [PMID: 27729262]

Chambers DC et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-Sixth Adult Lung and Heart–Lung Transplantation Report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019 Oct;38(10):1042–55. [PMID: 31548030]

Yusen RD et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-Third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2016; Focus theme: Primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2016 Oct;35(10):1170–84. [PMID: 27772669]