

# ACUTE EXACERBATIONS ON CHRONIC OSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) WITH SECONDARY INFECTION

Nanang Hidayatulloh

Faculty of Medicine, Universitas Lampung

## Abstract

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease that can be prevented and treated. This disease cause some significant extrapulmonary symptoms which can result in different levels of severity for each individual. The main cause of COPD is cigarette, the smoke pollution from burning, and harmful gas particles. Acute exacerbations on COPD is associated with secondary infection in respiratory tract. Male, 77 years old, came with complaint of shortness of breath since 4 days before hospital admission. Shortness arise when patient on activity and reduce while resting. Patient also complained of cough with greenish-yellow sputum since 3 years ago. On physical examination found barrel chest, vocal fremitus weakened, hipersonor percussion, and wheezing auscultation in both lung fields. Laboratory tests showed leukocytosis (11,000/ul), spirometry VEP1 45%, and x-rays looked impression of COPD. Patients was given supportive therapy with oxygen 2 liters/minute, pharmacological therapy of salbutamol + ipratropium bromide nebulizer every 8 hours, dexametason injection of 5 mg every 8 hours, daily antibiotic ceftriaxone 2 grams, and mucolytics continued with medical rehabilitation. [J Agromed Unila 2015; 2(1):57-62]*

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, cigarette, cough, male, shortness of breath

## Abstrak

Penyakit paru obstruksi kronis (PPOK) merupakan penyakit yang dapat dicegah dan dirawat dengan beberapa gejala ekstrapulmonal yang signifikan, yang dapat mengakibatkan tingkat keparahan yang berbeda pada tiap individual. Penyebab utama PPOK adalah rokok, asap polusi dari pembakaran, dan partikel gas berbahaya. Eksaserbasi akut dari PPOK dihubungkan dengan infeksi sekunder pada saluran pernafasan. Laki-laki, usia 77 tahun, datang dengan keluhan sesak nafas sejak kurang lebih 4 hari sebelum masuk rumah sakit. Sesak timbul pada saat pasien melakukan aktivitas dan sesak berkurang saat beristirahat. Pasien juga mengeluh batuk-batuk disertai dahak berwarna kuning kehijauan hilang timbul sejak 3 tahun yang lalu. Pada pemeriksaan fisik didapatkan bentuk dada *barrel chest*, fremitus vokal melemah, perkusi hipersonor, dan auskultasi terdapat *wheezing* di kedua lapang paru. Pemeriksaan laboratorium didapatkan leukositosis (11.000/ul), dan foto rontgen tampak kesan PPOK. Pasien dilakukan terapi suportif dengan pemberian oksigen 2 liter/menit, terapi farmakologi nebulizer salbutamol+ipratropium bromida tiap 8 jam, injeksi dexametason 5 mg tiap 8 jam, antibiotik ceftriaxone 2 gram per hari, dan mukolitik dilanjutkan dengan rehabilitasi medik. [J Agromed Unila 2015; 2(1):57-62]

**Kata kunci :** batuk, laki-laki, penyakit paru obstruktif kronis, rokok, sesak nafas

Korespondensi: Nanang Hidayatulloh | hidayatullohnanang@gmail.com

## Pendahuluan

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit paru kronik yang ditandai oleh hambatan aliran udara di saluran napas yang bersifat progressif nonreversibel atau reversibel parsial., bersifat progresif, biasanya disebabkan oleh proses inflamasi paru yang disebabkan oleh paparan gas berbahaya yang dapat memberikan gambaran gangguan sistemik. Gangguan ini dapat dicegah dan dapat diobati. Penyebab utama PPOK adalah rokok, asap polusi dari pembakaran, dan partikel gas berbahaya.<sup>1,2</sup> Kebiasaan merokok merupakan satu-satunya penyebab kausal yang terpenting dari PPOK, jauh lebih penting daripada faktor penyebab lainnya.<sup>1,2</sup> Selain itu, faktor risiko lain yang dapat menyebabkan PPOK diantaranya adalah

hipereaktivitas bronkus, riwayat infeksi saluran nafas bawah berulang, dan riwayat terpajan polusi udara di lingkungan dan tempat kerja.<sup>2-5</sup>

Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa setidaknya 80% dari PPOK eksaserbasi disebabkan oleh infeksi. Infeksi tersebut 40-50% disebabkan oleh bakteri, 30% oleh virus, dan 5-10% karena bakteri atipikal. Infeksi bersamaan oleh lebih dari satu patogen menular tampaknya terjadi dalam 10-20% pasien. Bakteri yang paling sering menyebabkan munculnya kasus eksaserbasi akut yakni *H. influenzae*, *Str. pneumoniae*, *M. Catarrhalis*, *Enterobacteriaceae spp.*, dan *Pseudomonas spp.*<sup>6</sup>

Pasien biasanya datang dengan keluhan sesak nafas yang diperberat saat aktivitas, batu-

batuk berulang disertai dengan produksi dahak. Penderita PPOK kebanyakan berusia lanjut, terdapat gangguan mekanis dan pertukaran gas pada sistem pernapasan dan menurunnya aktivitas fisik pada kehidupan sehari-hari.<sup>2,3,6</sup> Penyakit ini bersifat kronis dan progresif, makin lama kemampuan penderita akan menurun bahkan penderita akan kehilangan stamina fisiknya. Insidensi pada pria lebih besar dari wanita. Namun akhir-akhir ini, insiden pada wanita meningkat dengan semakin bertambahnya jumlah perokok wanita.<sup>7,8</sup>

### Kasus

Laki-laki, usia 77 tahun, datang dengan keluhan sesak nafas sejak kurang lebih 4 hari sebelum masuk rumah sakit. Sesak timbul pada saat pasien melakukan aktivitas seperti berjalan 20 meter dan sesak berkurang saat beristirahat. Saat berkebun, pasien sering mengalami sesak nafas sehingga saat ini pasien sudah tidak berkebun. Pasien sering terbangun malam hari karena sesak. Saat sesak, pasien mengeluarkan suara nafas “ngik” disertai dengan nyeri dada. Pasien juga mengeluh batuk-batuk berdahak 1 hari sebelum timbul sesak nafas. Batuk terkadang disertai dengan dahak berwarna kuning kehijauan tanpa disertai dengan bercak darah. Batuk timbul kapan saja tanpa dipengaruhi oleh waktu. Tidak ada keluhan keringat malam, atau penurunan nafsu makan. Tiga hari yang lalu pasien mengeluh demam namun demam sudah tidak dirasakan lagi saat ini.

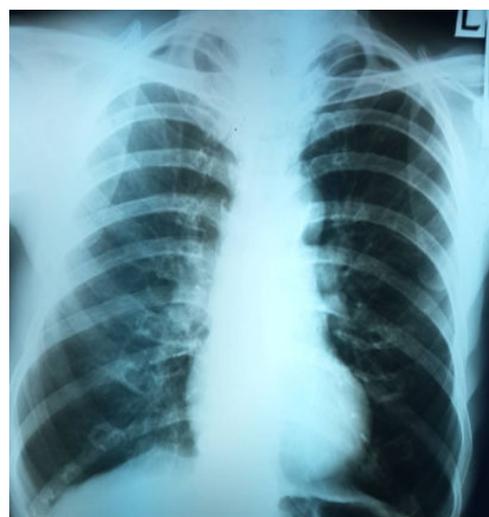
Sesak nafas pertama kali timbul 2 tahun lalu, awalnya sesak timbul saat pasien melakukan aktivitas berat seperti berkebun. Keluhan memberat sejak 6 bulan terakhir, pasien sering keluar masuk rumah sakit karena sesak. Dalam satu bulan sesak timbul kurang lebih 4 kali. Pasien memiliki riwayat kebiasaan merokok yang dimulai saat usia 10 tahun dan berhenti saat pasien mengalami keluhan batuk-batuk yang tidak sembuh. Dalam satu hari pasien menghabiskan rata-rata 10 batang. Pasien berhenti merokok setelah mengalami sesak nafas pertama kali.

Pasien pernah menderita penyakit TBC sekitar 3 tahun lalu dan sudah menjalani pengobatan selama 6 bulan dan dinyatakan sembuh. Riwayat penyakit darah tinggi (+) sejak 2 tahun lalu, riwayat kencing manis disangkal, riwayat paparan zat kimia disangkal, riwayat asma sejak kecil disangkal, riwayat kontak dengan penderita batuk lama (-).

Pada pemeriksaan fisik pasien didapatkan keadaan umum tampak sakit sedang, kesadaran compos mentis, tekanan darah 130/80 mmHg, nadi 86 x/m, laju napas 36 x/m, suhu 36,8°C, napas cuping hidung (+), kepala, mata, telinga dan hidung dalam batas normal, tidak terdapat pembesaran KGB pada daerah leher, tekanan vena jugularis 5+1 cmH<sub>2</sub>O, pemeriksaan jantung, dan abdomen dalam batas normal.

Pemeriksaan thorak-paru didapatkan inspeksi *barrel chest* (+), gerak pernafasan simetris, tidak tampak pergerakan nafas yang tertinggal, sela iga sedikit melebar, tulang iga dan sternum agak cembung, retraksi otot-otot pernapasan (+). Palpasi fremitus vokal simetris kiri dan kanan, tetapi lemah. Perkusi didapatkan hipersonor pada hemithorax kiri dan kanan. Batas paru dan hepar setinggi ICS 6 garis midklavikularis kanan dengan suara pekak. Auskultasi didapatkan suara napas vesikuler di kedua lapang paru, tetapi melemah, ekspirasi memanjang, *wheezing* +/+, *ronkhi* -. Ekstemitas inferior dan superior dalam batas normal.

Pemeriksaan penunjang hematologi rutin didapatkan Hb 12,7; leukosit 11.000; Ht 37%; trombosit 202.000. Fungsi hati SGPT/SGOT 63/29. Fungsi ginjal ureum 71, kreatinin 0,7. Elektrolit natrium 138, kalium 3,6, dan clorida 101.



**Gambar 1.** Rontgen toraks PA

Dari hasil pemeriksaan rontgen torak PA didapatkan kesan PPOK dan kalsifikasi di apeks pulmo kanan (bekas tb).

Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang maka diagnosis pasien ini adalah PPOK

eksaserbasi akut derajat berat dan bekas TB. Pasien diberikan terapi Oksigen 2 liter/menit, pemberian nebulizer (salbutamol + ipatropium bromida) tiap 8 jam, drip aminofilin 1 ampul dalam 500 cc ringer laktat 20 tetes per menit, injeksi dexametason 3x5 mg, Antibiotik ceftriaxone 2 gram/hari, ambroksol sirup 3 kali 2 sendok makan.

### Pembahasan

Gejala dan tanda PPOK sangat bervariasi, mulai dari tanpa gejala, gejala ringan, sampai gejala yang berat. Namun, diagnosis PPOK dapat ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang. Pada gambaran klinis, bila ditemukan sesak nafas yang kronik dan progresif, batuk disertai produksi sputum kronik serta usia tua dengan riwayat terpajan oleh faktor-faktor risiko. Maka diagnosis dari PPOK harus dipertimbangkan, dan kemudian dikonfirmasi dengan melakukan spirometri.<sup>2-6</sup>

Pada pasien ini, laki-laki usia 77 tahun, dengan keluhan sesak saat beraktivitas, batuk-batuk disertai dahak berwarna kuning kehijauan, riwayat merokok sejak usia 10 tahun dan baru berhenti 3 tahun lalu dengan rata-rata menghabiskan kurang lebih 10 batang per hari (indeks Brinkman: 640 atau berat). Faktor risiko PPOK bergantung pada jumlah keseluruhan dari partikel-partikel iritatif yang terinhalasi oleh seseorang selama hidupnya antara lain asap rokok, polusi tempat kerja berupa bahan kimia berbahaya, infeksi saluran nafas berulang, status sosio ekonomi dan nutrisi, jenis kelamin (laki-laki lebih banyak dibanding perempuan), dan faktor genetik. Faktor kompleks genetik dengan lingkungan menjadi salah satu penyebab terjadinya PPOK, meskipun penelitian Framingham pada populasi umum menyebutkan bahwa faktor genetik memberi kontribusi yang rendah dalam penurunan fungsi paru.<sup>9-13</sup>

*World Health Organization* memperkirakan bahwa menjelang tahun 2020 prevalensi PPOK akan meningkat. Akibatnya, PPOK sebagai penyebab penyakit tersering peringkatnya akan meningkat dari ke-12 menjadi ke-5 dan sebagai penyebab kematian akan meningkat dari ke-6 menjadi ke-3. Berdasarkan survei kesehatan rumah tangga Departemen Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 1992, PPOK bersama asma bronchial menduduki peringkat ke-6 di Indonesia. Merokok merupakan faktor risiko terpenting penyebab PPOK di samping faktor risiko lainnya

seperti polusi udara, faktor genetik, dan lain-lainnya.<sup>14,15</sup>

Perubahan patologis yang khas dari PPOK dijumpai disaluran napas besar (*central airway*), saluran napas kecil (*peripheral airway*), parenkim paru dan vaskuler pulmonal. Pada saluran napas besar dijumpai infiltrasi sel-sel radang pada permukaan epitel.<sup>15,16</sup> Kelenjar-kelenjar yang mensekresi mukus membesar dan jumlah sel goblet meningkat. Kelainan ini menyebabkan hipersekresi bronkus. Pada saluran napas kecil terjadi inflamasi kronis yang menyebabkan berulangnya siklus *injury* dan *repair* dinding saluran napas.<sup>15-17</sup> Proses *repair* ini akan menghasilkan struktural *remodeling* dari dinding saluran napas dengan peningkatan kandungan kolagen dan pembentukan jaringan ikat yang menyebabkan penyempitan lumen dan obstruksi kronis saluran pernapasan.<sup>16,17</sup>

Perubahan vaskular pulmonal ditandai oleh penebalan dinding pembuluh darah yang dimulai sejak awal perjalanan alamiah PPOK. Perubahan struktur yang pertama kali terjadi adalah penebalan intima diikuti peningkatan otot polos dan infiltrasi dinding pembuluh darah oleh sel-sel radang. Jika penyakit bertambah lanjut jumlah otot polos, proteoglikan, dan kolagen bertambah sehingga dinding pembuluh darah bertambah tebal.<sup>17-19</sup>

Ada beberapa karakteristik inflamasi yang terjadi pada pasien PPOK, yakni peningkatan jumlah neutrofil (di dalam lumen saluran nafas), makrofag (lumen saluran nafas, dinding saluran nafas, dan parenkim), limfosit CD8+ (dinding saluran nafas dan parenkim). Sehingga hal ini dapat dibedakan dengan inflamasi yang terjadi pada penderita asma.<sup>18,19</sup>

Dari data tersebut kecurigaan adanya PPOK eksaserasi akut karena terdapat peningkatan gejala yaitu bertambahnya sesak dan bertambahnya jumlah sputum. Dari hasil rontgen thoraks PA menunjang diagnosis PPOK, ditemukannya batas paru hepar memanjang, sudut costophrenikus tumpul (diafragma mendatar), hiperlusen parenkim paru, dan sela iga melebar (hiperinflasi).<sup>20,21</sup>

Berdasarkan *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) update 2014*, Derajat PPOK dibagi atas 4 derajat.<sup>22</sup>

#### 1. Derajat I/PPOK ringan

Dengan atau tanpa gejala klinis (batuk produksi sputum). Keterbatasan aliran udara ringan ( $VEP_1/KVP < 70\%$ ;  $VEP_1 > 80\%$  prediksi). Pada derajat ini, orang tersebut

- mungkin tidak menyadari bahwa fungsi parunya abnormal.
2. Derajat II/PPOK sedang  
Semakin memburuknya hambatan aliran udara ( $VEP_1/KVP < 70\%$ ;  $50\% < VEP_1 < 80\%$ ), disertai dengan adanya pemendekan dalam bernafas. Dalam tingkat ini pasien biasanya mulai mencari pengobatan oleh karena sesak nafas yang dialaminya.
  3. Derajat III/PPOK berat  
Ditandai dengan keterbatasan/hambatan aliran udara yang semakin memburuk ( $VEP_1/KVP < 70\%$ ;  $30\% \leq VEP_1 < 50\%$  prediksi). Terjadi sesak nafas yang semakin memberat, penurunan kapasitas latihan dan eksaserbasi yang berulang yang berdampak pada kualitas hidup pasien.
  4. Derajat IV/PPOK sangat berat  
Keterbatasan/hambatan aliran udara yang berat ( $VEP_1/KVP < 70\%$ ;  $VEP_1 < 30\%$  prediksi) atau  $VEP_1 < 50\%$  prediksi ditambah dengan adanya gagal nafas kronik dan gagal jantung kanan.

Dari seluruh hasil pemeriksaan di atas kami menyimpulkan bahwa diagnosis pasien ini adalah PPOK eksaserbasi akut derajat berat. Maka terapi farmakologis yang dilakukan adalah pemberian oksigen, bronkodilator, antibiotik spektrum luas, dan ekspektoran.

Prinsip penatalaksanaan PPOK pada eksaserbasi akut adalah mengatasi segera eksaserbasi yang terjadi dan mencegah terjadinya gagal napas, maka pertama kali yang diberikan adalah terapi oksigen. Tujuan terapi oksigen adalah untuk memperbaiki hipoksemi dan mencegah keadaan yang mengancam jiwa. Sebaiknya dipertahankan  $PaO_2 > 60$  mmHg atau Saturasi  $O_2 > 90\%$ , evaluasi ketat hiperkapnoe. Bila terapi oksigen tidak dapat mencapai kondisi oksigen adekuat, harus menggunakan ventilasi mekanik, bila tidak berhasil, maka dilakukan intubasi.<sup>2-5</sup>

Bronkodilator diberikan secara tunggal atau pun secara kombinasi dari ketiga jenis bronkodilator dan disesuaikan dengan klasifikasi berat derajat penyakit. Pemilihan bentuk obat diutamakan adalah inhalasi (dihisap melalui saluran nafas), pemberian *nebulizer* tidak dianjurkan pada penggunaan dalam jangka panjang. Pada PPOK derajat berat maka diutamakan pemberian obat bronkodilator lepas lambat (*slow release*) atau obat bronkodilator berefek panjang (*long acting*). Macam-macam obat bronkodilator antara lain golongan

antikolinergik, golongan agonis beta-2, kombinasi antikolinergik dan beta-2, serta golongan xantin.<sup>2,7,13</sup>

Pemberian mukolitik hanya diberikan terutama pada eksaserbasi akut, karena akan mempercepat perbaikan eksaserbasi, terutama pada bronkitis kronik dengan sputum yang kental. Tetapi, obat ini tidak dianjurkan untuk pemakaian jangka panjang. Obat yang dapat diberikan antara lain ambroksol, karbosistein, dan gliserol iodida.<sup>16,17</sup>

Pasien diberikan antibiotik spektrum luas. Antibiotik yang digunakan untuk lini pertama adalah amoksisilin dan makrolid. Dan untuk lini kedua diberikan amoksisilin dikombinasikan dengan asam klavulanat, sefalosporin, kuinolon, dan makrolid baru.<sup>23,24</sup> Pasien diberikan sefalosporin generasi ke III yakni ceftriaxone dengan dosis 2 gram per hari. Terapi ini diberikan karena pasien menunjukkan tanda-tanda infeksi dan leukositosis.

Pengobatan dengan menggunakan antibiotik telah terbukti efektif terhadap PPOK eksaserbasi akut yang disebabkan oleh bakteri.<sup>17</sup> Pemberian antibiotika sebaiknya berdasarkan pada mikroorganisme penyebab dan hasil uji kepekaan. Terapi empiris perlu segera diberikan sementara menunggu hasil pemeriksaan dari laboratorium mikrobiologi. Selanjutnya barulah dilakukan penyesuaian pemberian antibiotika untuk mendapatkan hasil yang maksimal.<sup>3,11</sup> *World Health Organization* telah menetapkan antibiotik sebagai terapi empiris PPOK eksaserbasi akut yaitu amoksisilin atau eritromisin atau kloramfenikol.<sup>24</sup>

Antibiotik golongan makrolida (termasuk *erythromisin*, *clarithroisin*, dan *azithromisin*) mengambat RNA pengikat protein dengan berikatan dengan subunit 50S ribosom bakteri. Efek antimikroba lain yaitu anti inflamasi dan sebagai immunomodulator. Obat ini menurunkan produksi sitokin di paru. Pada hampir semua uji klinis, 90% atau lebih pasien dengan eksaserbasi PPOK yang dirawat dengan makrolida mengalami peningkatan angka respon klinis awal.<sup>24</sup>

Dalam sebuah penelitian menyebutkan bahwa *Ampicillin* memiliki tingkat resistensi paling tinggi terhadap lima besar bakteri penyebab PPOK di Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr. M. Djamil Padang periode 2010 – 2012 yaitu sebanyak 76%. Tingkat resistensi yang tinggi terhadap bakteri penyebab PPOK tersebut juga didapatkan berturut-turut terhadap

*Sulfamethoxazole* dan *Trimethoprim* (71%) dan *Erythromycin* (69%). Resistensi terhadap antibiotika ini disebabkan karena antibiotik ini merupakan antibiotik lini pertama. Antibiotika lini pertama merupakan antibiotika yang pertama kali dipakai untuk mengobati suatu infeksi. Pemakaian antibiotika yang irasional juga menyebabkan tingginya tingkat resistensi terhadap antibiotik ini.<sup>19</sup> Sehingga pada pasien ini diberikan terapi antibiotik golongan sefalosporin generasi III yakni ceftriaxone sebagai pengobatan lini kedua.

**Tabel 1.** Mikroorganisme penyebab PPOK<sup>24</sup>

	FEV <sub>1</sub> (% Predicted)	Most Frequent Microorganisms
Mild to moderate COPD without risk factors	>50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Mild to moderate COPD with risk factors*	>50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP
Severe COPD	30–50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP Enteric gram negatives
Very severe COPD	<30%	<i>Haemophilus influenzae</i> PRSP Enteric gram negatives <i>P. aeruginosa</i>

## Simpulan

PPOK dapat terjadi eksaserbasi akut yang merupakan perburukan gejala pernapasan dibandingkan dengan kondisi sebelumnya yang terjadi secara akut. Eksaserbasi akut PPOK paling sering disebabkan oleh infeksi *tracheobronchial tree*, yakni *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, dan *Moraxella catarrhalis*.

Pengobatan antibiotik terbukti efektif pada PPOK eksaserbasi akut. Antibiotik yang digunakan sebagai terapi empiris PPOK eksaserbasi akut adalah amoksisilin dan eritromisin.

## Daftar Pustaka

1. Wibisono MJ, Winariani, Hariadi S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru*. Bagian Ilmu Penyakit Paru FK Unair. Surabaya; 2004.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Ppok pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: PDPI; 2011.
3. Aditama TY. Patofisiologi batuk. Jakarta: Bagian Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta; 2005.
4. Beasley V, Joshi PV, Singanayagam, Molyneaux PL, Johnston SL. *Lung microbiology and exacerbations in COPD*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7:555–69.

5. World Health Organization. *Chronic obstructive pulmonary disease (copd)*. Geneva: WHO; 2012.
6. World Health Organization. *Burden of copd*. Geneva: WHO; 2011.
7. Drummond MB, Dasenbrook EC, Murphy DJ, Pitz MW, Fan E. 2011. *Inhaled Corticosteroids in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. JAMA. 2008; 300(20):2408-16.
8. Beekman E, Mesters I, Hendriks EJM, Muris JWM, Wesseling G, Evers SMAA, et al. *Exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving physical therapy: a cohort-nested randomised controlled trial*. BMC Pulmonary Medicine. 2014; 14:71.
9. Brill SE, Wedzicha JA. *Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014; 9: 1241–52.
10. Smith MC, Wrobel JP. *Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with copd*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9 871–88
11. Gagnon P, Guenette JA, Langer D, Laviolette L, Mainguy V, Maltais F, et al. *Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014; 9(1):187–201.
12. Qureshi H, Sharafkhaneh A, Hanania NA. *Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications*. Ther Adv Chronic Dis. 2014; 5(5):212–27.
13. van der Molen T, Miravitlles M, Kocks JW. *COPD management: role of symptom assessment in routine clinical practice*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013; 8:461–71.
14. Price SA, Wilson LM. *Patofisiologi*. Edisi ke-6. Jakarta: EGC; 2006.
15. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Edisi ke-4. Jakarta: Pusat Penerbitan FKUI; 2006. hlm. 984-5.
16. Siddiqi A, Sethi S. *Optimizing antibiotic selection in treating copd exacerbations*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008; 3(1):31–44
17. Laratta CR, van Eeden S. *Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: cardiovascular links*. BioMed Res Int. 2014; 2014:528789.
18. Sonita A, Erly, Masri M. *Pola resistensi bakteri pada sputum pasien ppok terhadap beberapa antibiotika di laboratorium mikrobiologi rsup dr. M. Djamil periode 2010–2012*. Jurnal Kesehatan Andalas. 2014; 3(3):354-359.
19. Stoller JK. *Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [internet]*. USA: Up To Date Inc.; 2015 [disitasi pada 2014 Apr 27]. Tersedia dari: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-exacerbations-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease>
20. Sutherland EP, Cherniak RM. *Current concepts : management of chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med. 2004; 350:2689-97.
21. Tashkin DP, Ferguson GT. *Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease*. Respir Res. 2013; 14:49.
22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. USA: GOLD; 2014. hlm. 16-9.
23. Miravittle M, Anzueto A. *Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic*

- obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188(9):1052–7.
24. Tashkin DP, Fabbri LM. *Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents*. Respir Res. 2010; 11:149.