

Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Arto Yuwono Soeroto, Hendarsyah Suryadinata

Divisi Respirologi dan Kritis Respirasi

Departemen Ilmu Penyakit Dalam RS Dr Hasan Sadikin - FK Unpad

Korespondensi: aysoeroto@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) merupakan salah satu penyakit yang memiliki beban kesehatan tertinggi. *World Health Organization* (WHO) dalam *Global Status of Non-communicable Diseases* tahun 2010 mengkategorikan PPOK ke dalam empat besar penyakit tidak menular yang memiliki angka kematian yang tinggi setelah penyakit kardiovaskular, keganasan dan diabetes. *GOLD Report 2014* menjelaskan bahwa biaya untuk kesehatan yang diakibatkan PPOK adalah 56% dari total biaya yang harus dibayar untuk penyakit respirasi. Biaya yang paling tinggi adalah diakibatkan kejadian eksaserbasi dari penyakit ini.¹ Kematian menjadi beban sosial yang paling buruk yang diakibatkan oleh PPOK, namun diperlukan parameter yang bersifat konsisten untuk mengukur beban sosial. Parameter yang dapat digunakan adalah *Disability-Adjusted Life Year* (DALY), yaitu hasil dari penjumlahan antara *Years of Life Lost* (YLL) dan *Years Lived with Disability* (YLD). Berdasarkan hasil perhitungan tersebut, diperkirakan pada tahun 2030, PPOK akan menempati peringkat ketujuh, dimana sebelumnya pada tahun 1990 penyakit ini menempati urutan kedua belas.^{1,3}

DEFINISI

The Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) tahun 2014 mendefinisikan Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) sebagai penyakit respirasi kronis yang dapat dicegah dan dapat diobati, ditandai adanya hambatan aliran udara yang persisten dan biasanya bersifat progresif serta berhubungan dengan peningkatan respons inflamasi

kronis saluran napas yang disebabkan oleh gas atau partikel iritan tertentu. Eksaserbasi dan komorbid berperan pada keseluruhan beratnya penyakit pada seorang pasien.¹ Pada definisi ini tidak lagi dimasukkan terminologi bronkhitis kronik dan emfisema dan secara khusus dikemukakan pentingnya eksaserbasi dan komorbid pada definisi GOLD 2014 sehingga dipandang perlu untuk dicantumkan pada definisi. Hambatan aliran napas kronik pada PPOK adalah merupakan gabungan dari penyakit saluran napas kecil dan destruksi parenkhim dengan kontribusi yang berbeda antar pasien ke pasien. Pada kenyataannya, PPOK merupakan sebuah kelompok penyakit dengan gejala klinis yang hampir serupa dengan bronkhitis kronis, emfisema, asma, bronkiektasis, dan bronkiolitis. Hambatan jalan napas yang terjadi pada penderita PPOK disebabkan oleh penyakit pada saluran napas dan rusaknya parenkim paru.^{1,4}

EPIDEMIOLOGI

Data prevalensi PPOK yang ada saat ini bervariasi berdasarkan metode survei, kriteria diagnostik, serta pendekatan analisis yang dilakukan pada setiap studi.¹ Berdasarkan data dari studi PLATINO, sebuah penelitian yang dilakukan terhadap lima negara di Amerika Latin (Brasil, Meksiko, Uruguay, Chili, dan Venezuela) didapatkan prevalensi PPOK sebesar 14,3%, dengan perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 18,9% dan 11,3%.⁵ Pada studi BOLD, penelitian serupa yang dilakukan pada 12 negara, kombinasi prevalensi PPOK adalah 10,1%, prevalensi pada laki-laki lebih tinggi yaitu 11,8% dan 8,5% pada perempuan.⁶ Data di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar 2013 (RISKESDAS), prevalensi PPOK

adalah sebesar 3,7%. Angka kejadian penyakit ini meningkat dengan bertambahnya usia dan lebih tinggi pada laki-laki (4,2%) dibanding perempuan (3,3%).⁷

DIAGNOSIS

Gejala

Gejala yang paling sering terjadi pada pasien PPOK adalah sesak napas. Sesak napas juga biasanya menjadi keluhan utama pada pasien PPOK karena terganggunya aktivitas fisik akibat gejala ini. Sesak napas biasanya menjadi keluhan ketika $FEV_1 < 60\%$ prediksi.¹⁵ Pasien biasanya mendefinisikan sesak napas

sebagai peningkatan usaha untuk bernapas, rasa berat saat bernapas, *gasping*, dan *air hunger*.¹⁰ Batuk bisa muncul secara hilang timbul, tapi biasanya batuk kronis

adalah gejala awal perkembangan PPOK. Gejala ini juga

biasanya merupakan gejala klinis yang pertama kali disadari oleh pasien.¹⁰ Batuk kronis pada PPOK bisa juga muncul tanpa adanya dahak.¹ Faktor risiko PPOK berupa merokok, genetik, paparan terhadap partikel berbahaya, usia, asma/ hiperreaktivitas bronkus, status sosioekonomi, dan infeksi.

Riwayat Penyakit

Pada penderita PPOK baru diketahui atau dipikirkan sebagai PPOK, maka riwayat penyakit yang perlu diperhatikan diantaranya:

- Faktor risiko terpaparnya pasien seperti rokok dan paparan lingkungan ataupun pekerjaan.
- Riwayat penyakit sebelumnya termasuk asma bronchial, alergi, sinusitis, polip nasal, infeksi saluran nafas saat masa anak-anak, dan penyakit respirasi lainnya.
- Riwayat keluarga PPOK atau penyakit respirasi lainnya.
- Riwayat eksaserbasi atau pernah dirawat di rumah sakit untuk penyakit respirasi.
- Ada penyakit dasar seperti penyakit jantung, osteoporosis, penyakit muskuloskeletal, dan keganasan yang mungkin memberikan kontribusi pembatasan aktivitas.
- Pengaruh penyakit pada kehidupan pasien termasuk pembatasan aktivitas, pengaruh pekerjaan atau ekonomi yang salah.
- Berbagai dukungan keluarga dan sosial ekonomi pada pasien
- Kemungkinan mengurangi faktor risiko terutama menghentikan merokok.

Pemeriksaan Fisik

Pada awal perkembangannya, pasien PPOK tidak menunjukkan kelainan saat dilakukan pemeriksaan fisik. Pada pasien PPOK berat biasanya didapatkan bunyi mengi dan ekspirasi yang memanjang pada pemeriksaan fisik. Tanda hiperinflasi seperti *barrel chest* juga mungkin ditemukan.¹⁹ Sianosis, kontraksi otot-otot aksesori pernapasan, dan *pursed lips breathing* biasa muncul pada pasien dengan PPOK sedang sampai berat. Tanda-tanda penyakit kronis seperti *muscle wasting*, kehilangan berat badan, berkurangnya jaringan lemak merupakan tanda-tanda saat progresifitas PPOK. *Clubbing finger* bukan tanda yang khas pada PPOK, namun jika ditemukan tanda ini maka klinisi harus memastikan dengan pasti apa penyebabnya.^{1,15,19}

Spirometri merupakan pemeriksaan penunjang definitif untuk diagnosis PPOK seperti yang sudah dijelaskan, dimana hasil rasio pengukuran $FEV_1/FVC < 0,7$.¹⁹ Selain spirometri, bisa juga dilakukan Analisis Gas Darah untuk mengetahui kadar pH dalam darah, radiografi bisa dilakukan untuk membantu menentukan diagnosis PPOK, dan *Computed Tomography (CT) Scan* dilakukan untuk melihat adanya emfisema pada alveoli. Beberapa studi juga menyebutkan bahwa kekurangan α -1 antitripsin dapat diperiksa pada pasien PPOK maupun asma.^{15,19}

Spirometri

Klasifikasi PPOK berdasarkan hasil pengukuran FEV_1 dan FVC dengan spirometri setelah pemberian bronkodilator dibagi menjadi GOLD 1, 2, 3, dan 4. Pengukuran spirometri harus memenuhi kapasitas udara yang dikeluarkan secara paksa dari titik inspirasi maksimal (*Forced Vital Capacity (FVC)*), kapasitas udara yang dikeluarkan pada detik pertama (*Forced Expiratory Volume in one second (FEV₁)*), dan rasio kedua pengukuran tersebut (FEV_1/FVC).¹ Pada tabel 1 diperlihatkan klasifikasi tingkat keparahan keterbatasan aliran udara pada pasien PPOK.

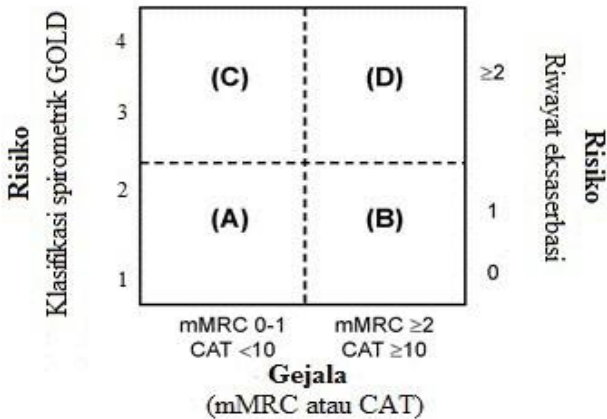
Tabel 1. Klasifikasi tingkat keparahan GOLD berdasarkan hasil pengukuran spirometri¹

Pada pasien dengan $FEV_1/FVC < 0,7$		
GOLD 1	Ringan	$FEV_1 \geq 80\%$ prediksi
GOLD 2	Sedang	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ prediksi
GOLD 3	Berat	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ prediksi
GOLD 4	Sangat Berat	$FEV_1 < 30\%$ prediksi

Combined COPD Assessment

Combined COPD Assessment melakukan penilaian efek PPOK terhadap masing-masing penderitanya berdasarkan *assessment* terhadap gejala yang dialami, klasifikasi spirometri berdasarkan GOLD dan kejadian eksaserbasi.¹

Saat menilai risiko, gunakan risiko tertinggi sesuai dengan klasifikasi GOLD atau riwayat eksaserbasi



Gambar 1. Combined COPD Assessment.¹

Klasifikasi pasien berdasarkan *Combined COPD Assessment*:

1. Kelompok A - Rendah Risiko, Sedikit Gejala
Pasien dengan klasifikasi GOLD 1 atau 2, mengalami eksaserbasi paling banyak 1 kali dalam setahun dan tidak pernah mengalami perawatan rumah sakit akibat eksaserbasi, serta hasil penilaian *CAT score* <10 atau mMRC grade 0-1.¹
2. Kelompok B - Rendah Risiko, Banyak Gejala
Pasien dengan klasifikasi GOLD 1 atau 2, mengalami eksaserbasi paling banyak 1 kali dalam setahun dan tidak pernah mengalami perawatan rumah sakit akibat eksaserbasi, serta hasil penilaian *CAT score* ≥10 atau mMRC grade ≥2.¹
3. Kelompok C - Tinggi Risiko, Sedikit Gejala
Pasien dengan klasifikasi GOLD 3 atau 4, dan/ atau mengalami eksaserbasi sebanyak ≥2 kali per tahun atau ≥1 kali mengalami perawatan rumah sakit akibat eksaserbasi, serta hasil penilaian *CAT score* <10 atau mMRC grade 0-1.¹
4. Kelompok D - Tinggi Risiko, Banyak Gejala
Pasien dengan klasifikasi GOLD 3 atau 4, dan/ atau mengalami eksaserbasi sebanyak ≥2 kali per tahun atau ≥1 kali mengalami perawatan rumah

sakit akibat eksaserbasi, serta hasil penilaian *CAT score* ≥10 atau mMRC grade ≥2.¹

COPD ASSESSMENT TEST (CAT)

Saya tidak pernah batuk	Saya selalu batuk
Tidak ada dahak (riak) sama sekali	Dada saya penuh dengan dahak (riak)
Tidak ada rasa berat (tertekan) di dada	Dada saya terasa berat (tertekan) sekali
Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya tidak sesak	Ketika saya jalan mendaki/naik tangga, saya sangat sesak
Aktifitas sehari-hari saya di rumah tidak terbatas	Aktifitas sehari-hari saya di rumah sangat terbatas
Saya tidak khawatir keluar rumah meskipun saya menderita penyakit paru	Saya sangat khawatir keluar rumah karena kondisi paru saya
Saya dapat tidur dengan nyenyak	Saya tidak dapat tidur nyenyak karena kondisi paru saya
Saya sangat bertenaga	Saya tidak punya tenaga sama sekali
		Skor Total

Berilah tanda cek pada kotak yang sesuai dengan kondisi anda (hanya 1 kotak)

mMRC Level 0. Saya merasa sesak ketika melakukan olahraga berat.	<input type="checkbox"/>
mMRC Level 1. Nafas saya menjadi pendek-pendek ketika berjalan tergesa-gesa menggunakan tongkat atau berjalan mendaki bukit yang landai.	<input type="checkbox"/>
mMRC Level 2. Saya berjalan lebih lambat dari orang seusia karena nafas saya menjadi sesak, atau saya harus berhenti sejenak untuk mengambil nafas ketika berjalan menaiki.	<input type="checkbox"/>
mMRC Level 3. Saya berhenti untuk mengambil nafas setelah berjalan kurang lebih 100 meter atau setelah beberapa menit dengan menggunakan menaiki	<input type="checkbox"/>
mMRC Level 4. Saya terlalu sesak untuk pergi keluar rumah atau saya merasa sesak ketika memakai atau melepaskan baju.	<input type="checkbox"/>

TATALAKSANA

Prinsip penatalaksanaan PPOK diantaranya adalah sebagai berikut :

- Berhenti Merokok
- Terapi farmakologis dapat mengurangi gejala, mengurangi frekuensi dan beratnya eksaserbasi dan memperbaiki status kesehatan dan toleransi aktivitas.
- Regimen terapi farmakologis sesuai dengan pasien spesifik, tergantung beratnya gejala, risiko eksaserbasi, availabilitas obat dan respon pasien.
- Vaksinasi Influenza dan Pneumococcal
- Semua pasien dengan napas pendek ketika

berjalan harus diberikan rehabilitasi yang akan memperbaiki gejala, kualitas hidup, kualitas fisik dan emosional pasien dalam kehidupannya sehari-hari.

Terapi farmakologi

A. Bronkodilator

Bronkodilator adalah pengobatan yang berguna untuk meningkatkan FEV₁ atau mengubah variable spirometri dengan cara mempengaruhi tonus otot polos pada jalan napas.

• ***β₂ Agonist (short-acting dan long-acting)***

Prinsip kerja dari β_2 agonis adalah relaksasi otot polos jalan napas dengan menstimulasi reseptor β_2 adrenergik dengan meningkatkan C-AMP dan menghasilkan antagonisme fungsional terhadap bronkokonstriksi. Efek bronkodilator dari *short acting β₂ agonist* biasanya dalam waktu 4-6 jam. Penggunaan β_2 agonis secara reguler akan memperbaiki FEV₁ dan gejala (Evidence B). Penggunaan dosis tinggi *short acting β₂ agonist pro renata* pada pasien yang telah diterapi dengan *long acting broncodilator* tidak didukung bukti dan tidak direkomendasikan.

Long acting β₂ agonist inhalasi memiliki waktu kerja 12 jam atau lebih. Formoterol dan salmeterol memperbaiki FEV₁ dan volume paru, sesak napas, *health related quality of life* dan frekuensi eksaserbasi secara signifikan (Evidence A), tapi tidak mempunyai efek dalam penurunan mortalitas dan fungsi paru. Salmeterol mengurangi kemungkinan perawatan di rumah sakit (Evidence B). Indacaterol merupakan *Long acting β₂ agonist* baru dengan waktu kerja 24 jam dan bekerja secara signifikan memperbaiki FEV₁, sesak dan kualitas hidup pasien (Evidence A). Efek samping adanya stimulasi reseptor β_2 adrenergik dapat menimbulkan sinus takikardia saat istirahat dan mempunyai potensi untuk mencetuskan aritmia. Tremor somatic merupakan masalah pada pasien lansia yang diobati obat golongan ini.

• **Antikolinergik**

Obat yang termasuk pada golongan ini adalah ipratropium, oxitropium dan tiopropium bromide. Efek

utamanya adalah memblokir efek asetilkolin pada reseptor muskarinik. Efek bronkodilator dari *short acting anticholinergic* inhalasi lebih lama dibanding *short acting β₂ agonist*. Tiopropium memiliki waktu kerja lebih dari 24 jam. Aksi kerjanya dapat mengurangi eksaserbasi dan hospitalisasi, memperbaiki gejala dan

status kesehatan (Evidence A), serta memperbaiki efektivitas rehabilitasi pulmonal (Evidence B). Efek samping yang bisa timbul akibat penggunaan antikolinergik adalah mulut kering. Meskipun bisa menimbulkan gejala pada prostat tapi tidak ada data yang dapat membuktikan hubungan kausatif antara gejala prostat dan penggunaan obat tersebut.

B. Methylxanthine

Contoh obat yang tergolong methylxanthine adalah teofilin. Obat ini dilaporkan berperan dalam perubahan otot-otot inspirasi. Namun obat ini tidak direkomendasikan jika obat lain tersedia.²⁵

C. Kortikosteroid

Kortikosteroid inhalasi yang diberikan secara reguler dapat memperbaiki gejala, fungsi paru, kualitas hidup serta mengurangi frekuensi eksaserbasi pada pasien dengan FEV₁<60% *prediksi*.²⁵

D. Phosphodiesterase-4 inhibitor

Mekanisme dari obat ini adalah untuk mengurangi inflamasi dengan menghambat pemecahan intraseluler C-AMP. Tetapi, penggunaan obat ini memiliki efek samping seperti mual, menurunnya nafsu makan, sakit perut, diare, gangguan tidur dan sakit kepala.

Terapi Farmakologis Lain

- **Vaksin** :vaksin pneumococcus direkomendasikan untuk pada pasien PPOK usia ≥ 65 tahun
- **Alpha-1 Augmentation therapy**: Terapi ini ditujukan bagi pasien usia muda dengan defisiensi alpha-1 antitripsin hereditas berat. Terapi ini sangat mahal, dan tidak tersedia di hampir semua negara dan tidak direkomendasikan untuk pasien PPOK yang tidak ada hubungannya dengan defisiensi alpha-1 antitripsin.
- **Antibiotik**: Penggunaannya untuk mengobati infeksi bakterial yang mencetuskan eksaserbasi
- **Mukolitik (mukokinetik, mukoregulator) dan antioksidan**: Ambroksol, erdosteine, carbocysteine, ionated glycerol dan N-acetylcystein dapat mengurangi gejala eksaserbasi.
- **Immunoregulators (immunostimulators, immunomodulator)**
- **Antitusif**: Golongan obat ini tidak direkomendasikan.
- **Vasodilator**

- **Narkotik (morfin)**
- **Lain-lain:** Terapi herbal dan metode lain seperti akupunktur dan hemopati) juga tidak ada yang efektif bagi pengobatan PPOK

Terapi non farmakologis lain

1. Rehabilitasi
2. Konseling nutrisi
3. Edukasi

Terapi Lain

4. Terapi Oksigen
 1. Ventilatory Support
 2. *Surgical Treatment (Lung Volume Reduction Surgery (LVRS), Bronchoscopic Lung Volume Reduction (BLVR), Lung Transplantation, Bullectomy*

PEMANTAUAN DAN FOLLOW UP

Follow up rutin penting pada penatalaksanaan semua pasien termasuk PPOK. Fungsi paru bisa diperkirakan memburuk, bahkan dengan pengobatan terbaik. Gejala dan pengukuran objektif dari keterbatasan aliran udara harus dimonitor untuk menentukan kapan dilakukan modifikasi terapi dan untuk identifikasi beberapa komplikasi yang bisa timbul.

Pemantauan progresifitas penyakit dan komplikasi

- **Spirometri**
Penurunan fungsi paru terbaik diukur dengan spirometri, dilakukan sekurang-kurangnya setiap 1 tahun sekali. Kuesioner seperti CAT bisa dilakukan setiap 2 atau 3 bulan.
- **Gejala**
Pada setiap kunjungan, tanyakan perubahan gejala dari saat kunjungan terakhir termasuk batuk dan dahak, sesak napas, fatiq, keterbatasan aktivitas dan gangguan tidur.
- **Merokok**
Pada setiap kunjungan, tanyakan status merokok terbaru dan paparan terhadap rokok.

Pemantauan farmakoterapi dan terapi medis lain

Agar penyesuaian terapi sesuai sejalan dengan berjalannya penyakit, setiap *follow up* harus termasuk diskusi mengenai regimen terapi terbaru. Dosis setiap

obat, kepatuhan terhadap regimen, teknik penggunaan terapi inhalasi, efektivitas regimen terbaru dalam mengontrol gejala dan efek samping terapi harus selalu dalam pengawasan. Modifikasi terapi harus dianjurkan untuk menghindari polifarmasi yang tidak diperlukan.

Pemantauan Riwayat Eksaserbasi

Evaluasi frekuensi, beratnya dan penyebab terjadinya eksaserbasi. Peningkatan jumlah sputum, perburukan akut sesak napas dan adanya sputum purulen harus dicatat. Penyelidikan spesifik terhadap kunjungan yang tidak terjadwal, panggilan telepon terhadap petugas kesehatan dan penggunaan fasilitas emergensi adalah penting. Tingkat beratnya eksaserbasi

bisa diperkirakan dari peningkatan penggunaan obat bronkodilator atau kortikosteroid dan kebutuhan terhadap terapi antibiotik. Perawatan di rumah sakit harus terdokumentasi, termasuk fasilitas, lamanya perawatan, dan penggunaan ventilasi mekanik.

Pemantauan Komorbid

Komorbid biasa ditemukan pada pasien dengan PPOK, memperbesar ketidakmampuan yang berhubungan dengan PPOK dan potensial menimbulkan penatalaksanaan menjadi lebih kompleks.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vestbo J, Hurd S, Agusti A, Jones P, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;187(4):347 - 65.
2. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010 : Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. 2011.
3. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *European Respiratory Journal*. 2006;27(2):397-412.
4. Stockley RA, Mannino D, Barnes PJ. Burden and Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009;6(6):524-6.
5. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *The Lancet*. 2005;366(9500):1875-81.
6. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, et al. International variation in the prevalence of PPOK (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *The Lancet*. 2007;370(9589):741-50.
7. Indonesia KKR. Riset Kesehatan Dasar 2013. 2013.
8. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An Official American Thoracic Society Public Policy Statement: Novel Risk Factors and the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182(5):693-718.

9. Mannino DM, Buist AS. Global burden of PPOK: risk factors, prevalence, and future trends. *The Lancet*. 370(9589):765-73.
10. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (PPOK). *The Lancet*. 2004;364(9434):613-20.
11. Stoller JK, Aboussouan LS. α 1-antitrypsin deficiency. *The Lancet*. 365(9478):2225-36.
12. Liu S, Zhou Y, Wang X, Wang D, Lu J, Zheng J, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax*. 2007;62(10):889-97.
13. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for PPOK in a longitudinal study*. *CHEST Journal*. 2004;126(1):59-65.
14. Barnes PJ. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacological Reviews*. 2004;56(4):515-48.
15. Alfred P F, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. New York: Mc Graw Hill; 2008.
16. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Scieurba FC, et al. Amplification of Inflammation in Emphysema and Its Association with Latent Adenoviral Infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(3):469-73.
17. Cosio BG, Agustí A. Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2009. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181(7):655-60.
18. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of PPOK Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *European Respiratory Journal*. 2008;31(4):869-73.
19. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 17th ed. New York: Mc Graw Hill; 2008.
20. Burge S, Wedzicha JA. PPOK exacerbations: definitions and classifications. *European Respiratory Journal*. 2003;21(41 suppl):46s-53s.

