

FIBROSIS PADA PARU



Desdiani



FIBROSIS PADA PARU

UU No 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Pelindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- i Penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- ii Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- iii Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- iv Penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

FIBROSIS PADA PARU

Desdiani

Penerbit



CV. MEDIA SAINS INDONESIA
Melong Asih Regency B40 - Cijerah
Kota Bandung - Jawa Barat
www.medsan.co.id

Anggota IKAPI
No. 370/JBA/2020

FIBROSIS PADA PARU

Desdiani

Editor:

Rintho R. Rerung

Tata Letak:

Risma Birrang

Desain Cover:

Rintho R. Rerung

Ukuran:

A5 Unesco: 15,5 x 23 cm

Halaman:

viii, 296

ISBN:

978-623-362-909-6

Terbit Pada:

Desember 2022

Hak Cipta 2022 @ Media Sains Indonesia dan Penulis

Hak cipta dilindungi undang-undang. Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit atau Penulis.

PENERBIT MEDIA SAINS INDONESIA

(CV. MEDIA SAINS INDONESIA)

Melong Asih Regency B40 - Cijerah

Kota Bandung - Jawa Barat

www.medsan.co.id

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT karena buku referensi berjudul “Fibrosis pada Paru” telah selesai dan terbit. Buku ini awalnya terinspirasi dan dikembangkan dari tema tugas akhir penulis saat menjalani pendidikan jenjang doktoral dan sudah dipublikasikan. Buku referensi ini akan disajikan dan diberikan untuk kalangan akademik bidang kedokteran, kesehatan, mahasiswa, staf dosen dan tenaga kesehatan lainnya sebagai informasi pengetahuan tentang kelainan dan penyakit paru yang semakin banyak banyak ditemukan. Penulisan buku ini juga didorong kebutuhan sumber dan literatur yang sangat terbatas dalam edisi berbahasa Indonesia.

Penyakit fibrosis paru menjadi masalah kesehatan paru yang kejadiannya semakin meningkat karena penyakit infeksi paru, baik akut dan kronik, tindakan operasi toraks, pajanan partikel dan zat berbahaya di lingkungan kerja, polusi, efek jangka panjang pandemi COVID-19, dan lain-lain, serta menjadi tantangan tersendiri bagi praktisi dan ilmuwan kesehatan. Pentingnya perhatian dan perlunya penyebaran ilmu pengetahuan tentang fibrosis paru ini diperbesar oleh masalah penyakit infeksi paru yang masih tinggi, penyakit paru akut dan kronik lain, efek jangka panjang pandemi COVID-19, polusi dan pajanan zat lingkungan di daerah industri yang semakin pesat berkembang. Fibrosis paru merupakan penyakit paru restriktif berat dan dapat menyebabkan gagal napas. Sebagian besar fibrosis paru dan pleura disebabkan oleh inflamasi, trauma, pneumonia, efusi pleura, empiema, tuberkulosis, asbestosis, *interstitial lung disease/ idiopathic pulmonary fibrosis*, obat golongan ergot, sitotoksik, radiasi, dan pasca kemoterapi. Selain itu penyakit jaringan ikat sistemik, hemotoraks dan pasca torakotomi juga sering menjadi penyebab fibrosis. Fibrosis

paru lebih banyak pada laki-laki lansia dan dewasa, terkait genetik dan kebiasaan merokok. Tergantung luas area fibrosis, kondisi tersebut dapat menurunkan fungsi pernapasan, kualitas hidup, menyebabkan morbiditas serta mortalitas.

Buku referensi ini memberikan ikhtisar terperinci tentang berbagai topik yang diperlukan untuk mengenal dan memahami konsep fibrosis paru, penyebab fibrosis paru, diagnosis fibrosis paru, patofisiologi fibrosis paru, fibrosis paru yang sering ditemukan saat ini, penatalaksanaan, rehabilitasi medik, komplikasi, prognosis dan edukasi pasien pada fibrosis paru. Penulis berharap, buku ini dapat membuat pembaca sekalian menjadi lebih paham mengenai fibrosis paru.

Penulis berharap kritik dan saran yang membangun untuk buku ini, karena bagaimanapun juga, buku ini masih jauh dari kata sempurna. Tiada gading yang tidak retak. Semoga buku ini memberikan manfaat bagi kita semua.

Jakarta, September 2022

Desdiani

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL	viii
BAB 1 KONSEP FIBROSIS PARU	1
Sejarah Fibrosis Paru.....	1
Proses Fibrosis Paru.....	4
Definisi Fibrosis Paru.....	9
Epidemiologi Fibrosis Paru.....	15
Mortalitas.....	19
Kualitas Hidup	20
BAB 2 PENYEBAB FIBROSIS PARU	21
Faktor Predisposisi.....	27
Faktor Risiko Genetik.....	38
Apakah Fibrosis Paru Penyakit Keturunan?.....	38
BAB 3 PATOFISIOLOGI.....	41
Bagaimana Mekanisme Terbentuknya Fibrosis Paru?	41
Mekanisme Penyembuhan Luka dan Fibrosis	52
Fibrosis Paru Terinduksi Virus.....	74
Inisiasi Fibrosis: Predisposisi dan Agen Penyebab	76
Pengaturan Fibrosis Paru.....	88
Kecenderungan Genetik	94

Agen Pemicu	95
Perkembangan Fibrosis	97
BAB 4 MENDIAGNOSIS FIBROSIS PARU	101
Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik	101
Pemeriksaan Penunjang	104
BAB 5 IPF DAN COVID-19	117
Fibrosis Paru Idiopatik	117
Mengevaluasi Pilihan Pengobatan	127
Apakah Arti Fibrosis Paru Idiopatik?	151
Epidemiologi Fibrosis Paru Idiopatik	154
Petunjuk untuk Diagnosis.....	193
Indikator Prognostik.....	209
Pengobatan IPF	211
IPF Ekaserbasi Akut.....	214
Covid-19.....	215
BAB 6 PENATALAKSANAAN DAN PENGOBATAN FIBROSIS PARU IDIOPATIK	227
Penatalaksanaan Awal	227
Apakah Obat Fibrosis Paru pada Pasien Covid-19 Sudah ditemukan?	230
BAB 7 REHABILITASI MEDIK	233
Rehabilitasi Paru Pasien Fibrosis Paru	233
BAB 8 KOMPLIKASI DAN PROGNOSIS.....	275
Komplikasi	275
Prognosis	276

BAB 9 EDUKASI BAGAIMANA	
JIKA TERDIAGNOSIS FIBROSIS PARU	279
Bila Baru Terdiagnosis Fibrosis Paru, Apa yang Harus Dilakukan?.....	279
BAB 10 KESIMPULAN	283
DAFTAR PUSTAKA.....	289

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Histologi fibrosis paru	3
Gambar 2. Proses kerusakan jaringan dan regenerasi jaringan	8
Gambar 3. Gangguan Proses Penyembuhan Luka Normal dan Perkembangan Fibrosis Paru	10
Gambar 4. Mediator proinflamasi dan profibrotik dalam inisiasi dan pemeliharaan fibrosis.	46
Gambar 5. Perubahan intrinsik dalam status aktivasi sel epitel dan fibroblas	51
Gambar 6. Cedera pada permukaan alveolar	69
Gambar 7. Elemen utama yang terlibat dalam induksi dan perkembangan fibrosis	100
Gambar 8. Gambaran Histopatologi Fibrosis Paru	106
Gambar 9. Gambaran <i>Hasil High Resolution Computerized Scan</i> Toraks pada Fibrosis Paru.....	111
Gambar 10. Pertukaran gas pada alveoli.....	120
Gambar 11. Algoritma diagnostik untuk penyakit paru idiopatik fibrosis (IPF).....	196
Gambar 12. Efek Antifibrotik terhadap Fungsi Paru	213

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Tipe Fibrosis Paru dan Penyebabnya	25
Tabel 2. Gambaran histologis yang kontras dari pneumonia interstitial biasa (UIP) dan pneumonia interstitial non-spesifik fibrosing (NSIP).	108
Tabel 3Kesesuaian fibrosis pada hewan model terhadap UIP pada manusia.....	115

BAB 1

KONSEP FIBROSIS PARU

Sejarah Fibrosis Paru

Hamman dan Rich dianggap sebagai orang pertama yang menggambarkan fibrosis paru sebagai kondisi patologis pada paru. Beberapa artikel dalam literatur berbahasa Jerman telah melaporkan temuan otopsi yang identik dengan fibrosis paru. Pada tahun 1872, von Buhl berpendapat bahwa pneumonia deskuamasi adalah bentuk baru penyakit paru yang menunjukkan gambaran degenerasi dan deskuamasi pada epitel alveolar dan bronkiolus. Pada pemeriksaan histologinya ditemukan infiltrasi stroma paru oleh sel spindel, sel bintang, fibroblas dan jaringan ikat yang berlebihan. Untuk perubahan yang lebih kronik ia menggunakan istilah pneumonia interstitial kronik yang dapat disebabkan oleh tuberkulosis atau sifilis.

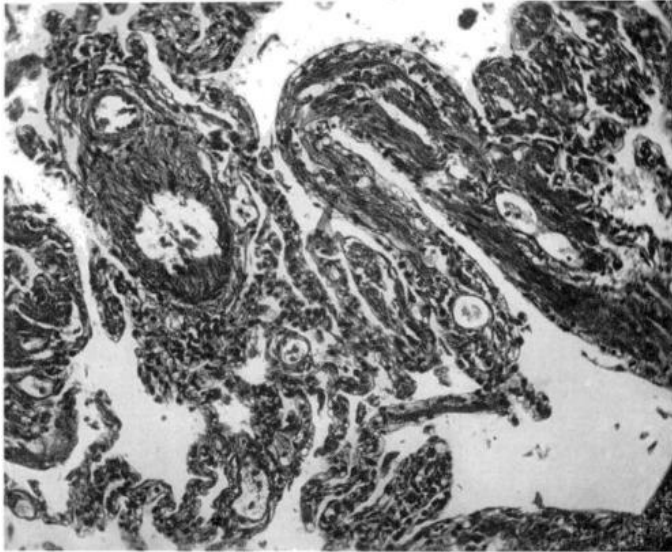
Pada tahun 1898, Rindfleisch menemukan gambaran fibrosis paru hasil otopsi seorang pendeta berusia 40 tahun yang mengalami batuk dan sesak parah. Ia menemukan hipertrofi pada ventrikel kanan jantung, paru mengecil dan kaku tanpa perlengketan pleura. Jaringan interstitial paru mengandung sejumlah besar jaringan fibrous dengan sel-sel bundar, serta beberapa ruang kistik

yang dilapisi oleh satu lapisan epitel dan terhubung ke bronkiolus kecil. Istilah yang digunakan untuk menggambarkan perubahan fibrous dan kistik adalah sirosis kistik pulmonum.

Pada tahun 1907, Sandoz mengungkapkan temuan klinis pada otopsi saudara kembar dengan batuk dan sesak yang semakin memburuk. Salah satu saudara perempuan mengalami gejala pernapasan yang mulai tampak sejak usia 2 tahun. Dalam kedua kasus otopsi tersebut, tampak ventrikel kanan hipertrofik, paru mengecil dan kaku dengan bronkiolus melebar, menebal disertai dengan peningkatan jumlah jaringan interstitial namun tidak ada adhesi pleura. Sandoz menyebut bronkiektasis paru dan kondisi tersebut merupakan deskripsi pertama fibrosis paru familial.

Pada tahun 1933, dalam literatur berbahasa Inggris, Hamman and Rich pertama kali mempublikasikan pengamatan mereka tentang fibrosis paru. Kontribusi utama Hamman dan Rich adalah pengenalan, deskripsi fitur klinis dan patologis bentuk penyakit paru yang disebut sebagai fibrosis interstitial difus akut. Penyakit ini secara klinis ditandai dengan batuk, sesak berat, sianosis. Kematian terjadi pada hari ke 31 hingga 24 minggu setelah pertama kali masuk rumah sakit. Temuan histologis antara lain edema alveolar, akumulasi eritrosit, pembentukan membran hialin dan proliferasi sel kuboid alveolar. Proliferasi jaringan fibrosis yang berlebihan di

interstitium merupakan gambaran histologis mencolok pada semua kasus dan beberapa bagian pada dinding alveolus serta pada bronkiolus juga terjadi nekrosis.



Gambar 1 Histologi fibrosis paru

Pada tahun 1935, Hamman dan Rich dari *Johns Hopkins School* pertama kali menggambarkan suatu sindrom pada tiga pasien, yang ditandai dengan timbulnya batuk, sesak, dan sianosis secara bertahap. Hasil histologi paru mengungkapkan fibrosis interstisial difus, yang melibatkan septum interalveolar.

Kasus berikutnya pada tahun 1945, Eder dan rekan-rekannya menggambarkan jari tabuh (clubbing) pada tangan dan kaki, sebagai gambaran klinis penyakit fibrosis paru ini. Pada tahun 1948, Potter dan Gerber, mengusulkan istilah fibrosis interstisial difus subakut paru dan pasiennya bertahan hidup sekitar 8 bulan. Para

peneliti menyimpulkan bahwa bentuk kronik fibrosis paru lebih umum daripada bentuk akut (Homolko, 1987).

Proses Fibrosis Paru

Fibrosis paru adalah penyakit paru interstisial kronik yang ditandai dengan akumulasi *extracellular matrix* (ECM) pada parenkim, alveolar, sel mesenkim, dan penyebabnya belum jelas sepenuhnya, walaupun beberapa mekanisme yang berkontribusi terhadap patobiologi penyakit telah diidentifikasi. Beberapa gangguan diketahui terkait dengan fibrosis paru, termasuk *Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (IPF), gangguan vaskular kolagen, penyakit telomer, penyakit Erdheim-Chester, dan *Hermansky-Pudlak Syndrome* (HPS).

IPF merupakan penyakit paru fibrotik prototipikal, biasanya ditemukan pada individu usia tua. Insiden IPF sekitar 2,8-9,3 per 100.000 per tahun di Amerika Utara dan Eropa, berusia lebih dari 65 tahun, prevalensi meningkat menjadi 400 per 100.000 orang. *Computed tomography* (CT) scan menunjukkan retikulasi interstisial bilateral, bronkiektasis traksi, dan *honeycombing* dengan dominasi subpleural. Pirfenidone dan nintedanib adalah obat antifibrotik yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai pengobatan untuk IPF, dan transplantasi paru dapat dipertimbangkan bila pasien memiliki prognosis yang buruk. Perkiraan kelangsungan hidup pasien yang tidak diobati adalah 3-5 tahun setelah timbulnya gejala. HPS adalah gangguan resesif autosomal

yang heterogenitas, sebelas jenis genetik di wilayah barat laut kepulauan Negara Puerto Rico berkaitan dengan homozigot duplikasi pasangan basa ke 16 (HPS-1), dan satu dari 1.800 orang dipengaruhi oleh HPS-1. Penelitian diindikasikan untuk meningkatkan pemahaman tentang penyakit tersebut, perkiraan keparahan fibrosis paru, yang berguna untuk mempelajari gangguan ini.

Tingkat keparahan klinis penyakit fibrosis paru umumnya ditentukan dengan tes fisiologi paru dan hasil pemeriksaan histopatologi jaringan paru. Pada tahun 1988, penilaian menggunakan metode skor Ashcroft jaringan paru terus digunakan sebagai cara untuk mengukur tingkat keparahan dengan skala numerik fibrosis paru dari 0 sampai 8. Subjek analisis gambar dikembangkan untuk menilai luas fibrosis di berbagai jaringan paru hewan pengerat dan manusia, analisis evaluasi tingkat keparahan fibrosis dengan mengukur kandungan kolagen yang diwarnai oleh picrosirius merah, dan analisis tingkat lebih rendah oleh Masson trichrome atau *immunostaining*. Kuantifikasi kolagen dinilai dari rasio area kolagen yang diwarnai dibandingkan dengan area seluruh bagian. Penilaian histologis dan analisis citra digital melibatkan beberapa bidang bagian secara acak. Analisis sistematis dari seluruh bagian jaringan umumnya tidak dilakukan karena sudah representatif. Jaringan paru yang mengalami fibrosis, penilaiannya akan heterogen karena evaluasinya secara acak, sehingga perlu dilakukan penilaian khusus

dengan metode skor modifikasi Ascroft. Menurut Lauren (2021), ada metode untuk mengembangkan penilaian keparahan fibrosis paru secara kuantitatif, akurat, cepat, dan independen dari pembaca di seluruh bagian jaringan dengan mengembangkan program perangkat lunak otomatis, menggunakan model *murine* bleomisin, dapat mengukur fibrosis dalam sejumlah kecil spesimen jaringan paru manusia yang diperoleh dari biopsi fibrosis paru pasien HPS dan IPF. Analisis kuantitatif digital fibrosis, kandungan kolagen, dan imunolabel CD68 (*cluster of differentiation* 68), penanda peradangan, dilakukan dari bagian histologis yang sama atau serial. Untuk membandingkan dan memvalidasi tingkat keparahan fibrosis paru yang menggunakan analisis digital, korelasi dibuat dengan pengukuran kuantitatif dan nilai fungsi paru. Secara keseluruhan menunjukkan bahwa analisis histologis digital fibrosis paru ini dapat dengan mudah diterapkan pada sampel manusia, dan telah diindikasikan penelitian lebih lanjut dengan ukuran sampel yang lebih besar. Alat ini memberikan bukti yang kuat, akurat, secara kuantifikasi pembacaan fibrosis paru secara independen dan meningkatkan metode yang tersedia untuk mempelajari penyakit fibrosis paru.

Arsitektur jaringan yang sudah cedera harus dipulihkan untuk mendapatkan kembali fungsi organ normal. Respon inflamasi akut akibat infeksi atau cedera dapat mengganggu integritas epitel dan endotel yang

menyebabkan edema, migrasi leukosit dan angiogenesis. Resolusi peradangan melalui jalur apoptosis dan fagositosis sering meninggalkan kerusakan minimal dan mengembalikan arsitektur jaringan normal. Sebagian besar kondisi fibrosis adalah karena iritan persisten, dapat diketahui sebagai agen, seperti alergen, bahan kimia beracun, radiasi, atau iritan persisten lainnya atau faktor yang tidak diketahui, dapat memicu IPF. Respons penyembuhan yang tidak diatur secara bertahap dapat berkembang menjadi respons fibrotik patogen ketika pemeriksaan penting terlewatkan dan peradangan menjadi progresif. Proses ini dapat menghasilkan akumulasi kemokin, sitokin proinflamasi, angiogenik, fibrogenik, faktor pertumbuhan, dan enzim perusak jaringan. Rangkaian proses disregulasi ini dapat mengakibatkan peningkatan akumulasi komponen matriks ekstraseluler dan lesi fibrotik. Kerusakan jaringan dan regenerasi jaringan merupakan proses penting yang terjadi pada jaringan yang cedera. Proses masuknya sel yang terkoordinasi dengan baik menggantikan sel jaringan yang menetap, memasok nutrisi penting, mereformasi jaringan selama periode regeneratif serta dalam beberapa kasus, diikuti periode fibroplasia, deposit matriks ekstraseluler dan pembentukan jaringan ikat (Gambar 2).

I	II	III
Luka	Inflamasi	Perbaikan
<ul style="list-style-type: none"> • Kerusakan Sel Epitelium dan Endotelium • Aktivasi Platelet • Pembentukan dan Penutupan dengan Fibrin 	<ul style="list-style-type: none"> • Pelepasan Sitokin, Kemokin, dan <i>Growth Factor</i> • Diferensiasi (Mio)Fibroblas, penggunaan EMT dan fibrosit • Angiogenesis 	<ul style="list-style-type: none"> • Apoptosis dan Fagositosis • Penyusutan Luka • Re-epitelisasi • Regenerasi

Gambar 2. Proses kerusakan jaringan dan regenerasi jaringan (Wilson, 2009)

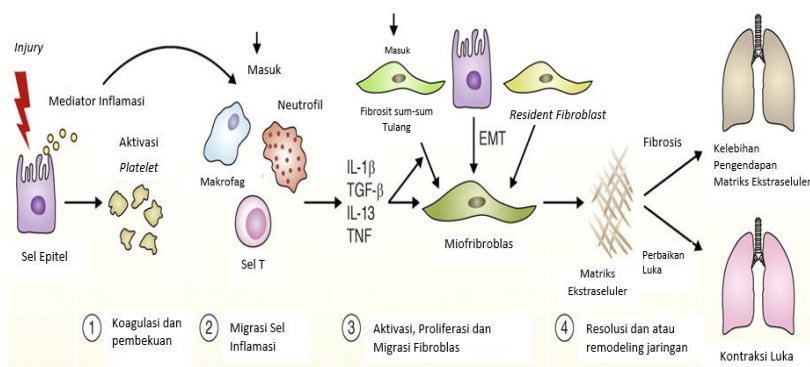
Peristiwa ini sering dikaitkan dengan penyakit pembuluh darah dan dapat menimbulkan banyak kondisi klinis seperti aterosklerosis, sirosis, skleroderma, asma, dan berbagai jenis fibrosis paru lainnya. Proses regeneratif setelah kerusakan jaringan, meskipun memiliki mekanisme yang sama, dapat menyebabkan berbagai gangguan organ spesifik (Wilson, 2009). Fase pertama (1) Cedera; banyak agen dapat menyebabkan cedera paru, termasuk: partikel lingkungan, alergen, agen infeksi, kemoterapi dan radiasi. Gangguan sel epitel dan endotel memulai kaskade anti-fibrinolitik, untuk sementara menyumbat jaringan yang terkena. Fase kedua (2) Peradangan; sel-sel inflamasi yang bersirkulasi dan fibrosit

direkrut ke situs yang terluka melalui gradien kemokin, memasok sitokin pengaktif fibroblas dan faktor pertumbuhan. Neovaskularisasi menyediakan akses ke area yang rusak dan aliran darah yang stabil inflamasi, anti inflamasi, dan sel fagosit. Fase ketiga (3) Fibroblas berkontraksi dan berkurang ukuran luka. Sel inflamasi dan α -SMA + miofibroblas mengalami apoptosis, menghentikan deposisi kolagen, dan dibersihkan oleh sel fagosit. Epitel dan endotel sel diganti dan arsitektur jaringan dipulihkan (Wilson, 2009)

Definisi Fibrosis Paru

Ketika kulit kita terluka karena teriris pisau, luka akan mengering dan perlahan menutup dengan membentuk jaringan baru yang disebut dengan jaringan parut. Jaringan parut merupakan jaringan baru yang dibentuk untuk “menambal” kerusakan pada kulit sebagai respon *wound healing*. Jaringan baru yang terbentuk bersifat kurang lentur dan secara kasat mata akan berbeda dengan jaringan kulit aslinya. Seperti halnya yang terjadi pada kulit, beberapa penyakit yang “mencederai” paru dapat menyebabkan paru membentuk jaringan parut. Jaringan parut pada paru disebut dengan fibrosis. Seperti jaringan parut pada kulit, jaringan parut yang dibentuk pada paru bersifat kurang lentur menyebabkan paru menjadi kurang elastis dan kehilangan fungsinya sebagai tempat untuk pertukaran gas, sehingga menyebabkan sesak nafas dan penurunan kadar oksigen dalam darah.

Fibrosis paru (yang selanjutnya akan disebut FP) adalah tahap akhir dari beberapa penyakit paru parenkim difus (*Diffuse Parenchymal Lung Diseases*), ditandai dengan pengendapan matriks yang berlebihan dan kerusakan struktur arsitektur paru, yang akhirnya menyebabkan insufisiensi pernapasan. FP merupakan satu bagian dari sebuah kelompok besar penyakit paru yang disebut dengan Penyakit Paru Interstitial (*Interstitial Lung Disease/ILD*). ILD merupakan penyakit inflamasi pada paru. Tidak semua jenis ILD menyebabkan paru membentuk jaringan parut, namun ketika jaringan parut terbentuk maka kita menyebutnya sebagai fibrosis paru. Perlu diketahui bahwa FP bukanlah nama dari sebuah penyakit, melainkan istilah bagi sebuah gambaran penyakit yang terdiri dari 200 lebih penyakit paru, salah satunya adalah IPF yang terjadi pada 1 dari 200 orang dewasa berusia di atas 60 tahun di Amerika Serikat (Wuyts, 2013).



Gambar 3. Gangguan Proses Penyembuhan Luka Normal dan Perkembangan Fibrosis Paru (Wynn, 2011)

Fibrosis paru adalah penyakit paru yang refrakter terhadap pengobatan dan menyebabkan tingkat kematian yang tinggi. Ini termasuk kelompok gangguan paru heterogen, ditandai dengan kerusakan progresif dan ireversibel arsitektur paru, disebabkan oleh pembentukan jaringan parut yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan organ, gangguan pertukaran gas, dan kematian akibat kegagalan pernapasan. IPF merupakan suatu bentuk fibrosis paru yang berat dengan etiologi yang tidak diketahui, memiliki harapan hidup 2-6 tahun setelah terdiagnosis. Fibrosis paru juga dapat berkembang setelah infeksi virus, terpajan radioterapi, obat kemoterapi, dan lingkungan yang mengandung aerosol. Kondisi ini juga terjadi pada beberapa penerima transplantasi sumsum tulang, sebagian individu dengan penyakit inflamasi kronik seperti skleroderma dan artritis reumatoid. Saat ini satu-satunya pengobatan efektif yang tersedia untuk fibrosis paru progresif adalah transplantasi paru. Perbaikan jaringan yang rusak merupakan mekanisme biologis mendasar yang memungkinkan penggantian sel yang mati atau rusak setelah cedera, suatu proses sangat penting untuk kelangsungan hidup. Namun jika proses ini menjadi disregulasi, dapat menyebabkan perkembangan fibrosis menetap, yang ditandai dengan akumulasi berlebihan komponen matriks ekstraseluler yaitu asam hialuronat, fibronectin, proteoglikan, dan kolagen interstisial pada lokasi cedera jaringan. Fibrogenesis sering didefinisikan sebagai respon

penyembuhan luka yang tidak terkendali. Perbaikan luka memiliki empat tahap berbeda yang mencakup fase pembekuan/koagulasi, fase inflamasi, fase migrasi/proliferasi fibroblas, dan fase remodeling akhir di mana arsitektur jaringan normal dipulihkan (Gambar 3).

Pada tahap awal setelah kerusakan jaringan, sel epitel atau sel endotel melepaskan mediator inflamasi, memulai kaskade koagulasi antifibrinolitik yang memicu pembekuan dan perkembangan matriks ekstraseluler sementara. Agregasi trombosit dan degranulasi selanjutnya mendorong pelebaran pembuluh darah dan peningkatan permeabilitas, memungkinkan perekrutan sel inflamasi yang efisien misalnya, neutrofil, makrofag, limfosit, dan eosinofil ke tempat cedera. Neutrofil adalah sel inflamasi yang paling melimpah pada tahap awal penyembuhan luka, tetapi dengan cepat digantikan oleh makrofag setelah degranulasi neutrofil. Selama fase migrasi leukosit awal ini, makrofag dan neutrofil yang teraktivasi akan membersihkan luka dan menghilangkan organisme yang menyerang. Mereka juga menghasilkan berbagai sitokin dan kemokin yang memperkuat respon inflamasi, memicu proliferasi serta rekrutmen fibroblas. Miofibroblas direkrut dari berbagai sumber termasuk sel mesenkim lokal, progenitor sumsum tulang (fibrosit), dan melalui proses yang disebut transisi epitel-mesenkim (*Epithelial Mesenchymal Transition*), di mana sel epitel berdiferensiasi menjadi sel mirip fibroblas. Setelah

fibroblas menjadi aktif, mereka berubah menjadi aktin otot polos, mengekspresikan miofibroblas yang mensekresi komponen matriks ekstraselular. Akhirnya pada fase maturasi/remodeling luka, miofibroblas mendorong kontraksi luka, suatu proses di mana tepi luka bermigrasi ke arah pusat, sel epitel dan endotel membelah, bermigrasi untuk meregenerasi jaringan yang rusak. Fibrosis berkembang ketika luka parah, iritasi yang merusak jaringan berlanjut, atau ketika proses perbaikan menjadi tidak teratur. Dengan demikian, banyak tahapan dalam proses perbaikan luka yang bisa salah dan berkontribusi pada pembentukan bekas luka, dan hal ini menjelaskan sifat kompleks dari fibrosis paru. Meskipun perkembangan inflamasi dalam fibrosis paru telah banyak diperdebatkan, banyak bentuk penyakit yang diyakini diinduksi awalnya oleh respon inflamasi yang kuat. Meskipun beberapa jenis fibrosis paru mempertahankan komponen inflamasi yang signifikan selama perjalanan penyakit, bentuk lain seperti IPF sering ditandai sebagai penyakit fibrosis yang sangat progresif tanpa peradangan yang terdeteksi. Defek intrinsik pada respon penyembuhan luka yang melibatkan sel epitel paru dan fibroblas berkontribusi terhadap perkembangan fibrosis. Fakta bahwa respon inflamasi aktif bukanlah yang paling berperan, sehingga menjelaskan mengapa pemberian terapi antiinflamasi standar, termasuk kortikosteroid dan agen sitotoksik menunjukkan sedikit perbaikan dalam IPF. Peningkatan klasifikasi klinis, radiografi, dan

histopatologi dari berbagai stadium fibrosis paru dan pemahaman yang lebih rinci tentang mekanisme molekuler fibrogenesis diperlukan sehingga terapi dapat lebih disesuaikan secara spesifik mengatasi penyebab penyakit yang mendasarinya. Meskipun banyak bentuk fibrosis paru dapat dimodelkan dan dipelajari secara efektif pada hewan pengerat, akibat pemberian obat seperti bleomisin, partikel asbestos, silika, radiasi, bronkiolitis obliterans, dan fibrosis paru yang diinduksi *graft-versus-host*, masih belum jelas apakah salah satu model eksperimental benar-benar menduplikasi bentuk idiopatik penyakit yang biasa terlihat pada manusia. Banyak kemajuan penting telah dihasilkan dari model hewan pengerat, yang didominasi oleh tikus transgenik yang menunjukkan peningkatan atau penurunan kerentanan terhadap fibrosis paru. Studi penting ini telah memperluas pemahaman kita tentang mekanisme fibrosis paru. Hampir dua dekade penelitian telah menunjukkan bahwa TGF- β (*Transforming growth factor beta*) memainkan peran sentral dalam patogenesis fibrosis paru dengan menunjukkan proses aktivasi, proliferasi, dan diferensiasi sel epitel dan miofibroblas yang memproduksi kolagen. Sampai saat ini masih belum ada obat yang disetujui yang secara khusus menargetkan mekanisme fibrosis paru yang diusulkan. Selama beberapa tahun terakhir beberapa strategi antifibrotik baru telah dijelaskan tidak melibatkan penargetan jalur sinyal TGF- β secara langsung. IPF adalah penyakit kronik yang

bermanifestasi selama beberapa tahun dan ditandai dengan jaringan parut pada paru, tanpa adanya bukti penyebab yang diketahui. Sesak napas saat aktivitas dan batuk kering kronik adalah gejala yang menonjol.

IPF termasuk dalam kelompok gangguan paru-paru yang dikenal sebagai penyakit paru interstitial/*interstitial lung disease* (ILD) atau, lebih tepatnya penyakit paru parenkim difus (DPLD). Dalam kategori luas penyakit paru difus ini, IPF termasuk dalam subkelompok yang dikenal sebagai pneumonia interstitial idiopatik (IIP). Menurut definisi, etiologi IIP tidak diketahui. Ada tujuh IIP yang berbeda, dibedakan oleh gambaran klinis spesifik dan pola patologis. IPF adalah bentuk IIP yang paling umum. Hal ini terkait dengan pola patologis yang dikenal sebagai pneumonia interstitial biasa (UIP), oleh karena itu, IPF sering disebut sebagai IPF/UIP (Meltzer, 2008).

Epidemiologi Fibrosis Paru

Fibrosis paru adalah penyakit paru kronik progresif yang mengancam jiwa dengan kelangsungan hidup rata-rata 3-5 tahun, dan merupakan bentuk paling umum dari 200 lebih penyakit paru interstitial (ILD). Data epidemiologi IPF dapat sangat bervariasi karena beragamnya metode pengumpulan data dan istilah klasifikasi yang digunakan. Di Eropa dan Amerika Utara, perkiraan kejadian IPF telah dilaporkan berkisar antara 2,8 sampai 19 kasus per 100.000 orang per tahun. Analisis data nasional di

Kanada melaporkan tingkat IPF yang lebih tinggi dari perkiraan nasional lainnya, tingkat prevalensi FP per 100.000 penduduk untuk semua usia adalah 41,8 dengan insidens 18,7. Tingkat prevalensi sekitar 19% lebih tinggi pada pria (45,4 kasus per 100.000) dibandingkan wanita (38,2 per 100.000). Tingkat kejadian 31% lebih tinggi pada pria (21,3 per 100.000) dibandingkan wanita (16,2 per 100.000). Penelitian tersebut melaporkan bahwa ada beberapa kasus berusia <50 tahun, dan kasus langka berusia <19 tahun yang mungkin memiliki faktor genetik (Hopkins, 2016 & Olson, 2018).

Prevalens dan insidens penyakit fibrosis paru sulit diperkirakan, mengingat beragamnya kondisi klinis. IPF mempengaruhi 30 dari 100.000 populasi dengan 34.000 kasus baru setiap tahun dan asma mempengaruhi satu dari lima kasus fibrosis paru di Amerika Serikat, meskipun tidak selalu mengarah ke remodeling dan fibrosis jalan napas, serta merupakan dua penyakit fibrosis paru yang paling umum. Selain itu ada banyak penyakit fibrosis paru lainnya termasuk penyakit paru kistik, skleroderma, radiasi dan fibrosis akibat kemoterapi, penyakit paru granulomatosis, sarkoidosis, pajanan agen lingkungan, dan PPOK yang berkaitan dengan merokok. Kondisi fibrosis ini sering fatal, dengan waktu kelangsungan hidup rata-rata setelah diagnosis 3-5 tahun (Wilson, 2009).

Insidens dan prevalens IPF sulit ditentukan karena kriteria diagnostik yang baru belum sepenuhnya sama. Informasi yang berkaitan dengan statistik bergantung pada studi populasi yang menggunakan data pengkodean diagnostik dan sertifikat kematian dalam mengidentifikasi kasus. Keakuratan informasi ini dapat dipertanyakan, terutama ketika studi dilakukan di era kriteria diagnostik yang belum ditentukan. Data yang tersedia menunjukkan kejadian sekitar 10,7 per 100.000 orang untuk pria dan 7,4 per 100.000 orang untuk perempuan. Prevalens IPF sedikit lebih besar pada 20,2 pria per 100.000 dan 13,2 wanita per 100.000 (Lee, 2008 & Conti, 2018). Data dari seluruh dunia menunjukkan bahwa IPF tidak tergantung ras, kelompok etnis, atau lingkungan sosial tertentu. Diperkirakan IPF mempengaruhi setidaknya 5 juta orang di seluruh dunia dan selama dekade terakhir kejadian IPF meningkat. (Tang, 2003)

Merokok sangat berkaitan dengan IPF. Satu studi melaporkan korelasi antara riwayat merokok sebanyak 20-40 bungkus per tahun beresiko menyebabkan IPF, dengan rasio odds 2,3 (95% interval kepercayaan, 1,3 hingga 3,8) (Wang, 2009). Menurut Meltzer (2008), IPF lebih mempengaruhi pria daripada perempuan. Kejadian IPF meningkat seiring bertambahnya usia. IPF paling sering muncul antara dekade kelima dan ketujuh kehidupan, dengan dua pertiga dari semua kasus timbul pada pasien di atas usia 60 tahun. Usia rata-rata saat

muncul adalah 66 tahun (Homolko, 1987). IPF jarang terjadi pada mereka yang lebih muda dari usia 40 tahun dan jarang ditemukan pada anak-anak. Sebuah studi melibatkan populasi yang besar di AS mencatat perbedaan yang signifikan dalam prevalensi berdasarkan usia (Conti, 2018). Studi ini menemukan bahwa prevalens IPF hanya 2,7 kasus per 100.000 di antara mereka yang berusia 35 hingga 44 tahun, sementara 175 kasus per 100.000 ditemukan di antara orang-orang di atas usia 75 tahun.

Kohort keluarga IPF dijelaskan dalam banyak studi, meskipun kasus sporadis merupakan mayoritas penyakit. Gambaran klinis IPF familial tidak dapat dibedakan dari bentuk sporadis, kecuali untuk onset usia yang lebih dini (Swigris, 2020). IPF familial didefinisikan sebagai dua atau lebih kasus yang diverifikasi dalam sekelompok kerabat yang termasuk dalam keluarga utama yaitu orang tua, anak dan saudara kandung. IPF familial menyumbang 0,5 hingga 2% dari semua kasus IPF. Peradangan paru telah diidentifikasi pada anggota keluarga yang tidak beresiko dengan IPF (Wang,2009).

Deskripsi terbesar dari fibrosis paru familial mengidentifikasi 111 keluarga dengan 309 anggota keluarga yang terkena (Barrat, 2018). Penelitian ini mengidentifikasi pola transmisi vertikal dominan autosomal, dan dalam sebuah keluarga lebih dari satu varian pneumonia interstitial idiopatik dapat muncul.

Temuan ini secara khusus menunjukkan bahwa fibrosis paru, terlepas dari bentuk spesifiknya adalah titik akhir umum untuk jalur pembentukan penyakit yang dimediasi secara genetik. Sementara cacat gen tunggal belum diidentifikasi, laporan terbaru dan menarik menggambarkan polimorfisme hTERT (*human telomerase reverse transcriptase*) dan hTR (*human telomerase RNA*) dalam kohort pasien dengan IPF familial (Ojo, 2020). Kedua gen ini terlibat dalam pengaturan panjang telomer, memainkan peran penting dalam mengendalikan kematian dan penuaan sel.

Mortalitas

Dalam penelitian kohort di Ontario tahun 2008, insiden pasien meninggal di rumah sakit selama tahun pertama sebesar 21% (perempuan 18,8%, laki-laki 24,3%). Pada akhir tahun keempat, 41% meninggal di rumah sakit (45,5% laki-laki, 39,8% perempuan). Jumlah kematian pasien IPF di Kanada tahun 2011 adalah 3051, yang mewakili 1,4% dari semua kematian dengan berbagai penyebab. Sebagai perbandingan pada tahun 2007 jumlah kematian akibat PPOK untuk yang berusia di atas 50 tahun adalah 10.546 orang (4,8% dari semua kematian di Kanada), sehingga PPOK menjadi penyebab kematian keempat. Total kematian nasional untuk pasien dengan FP adalah 28,9% dari total jumlah kematian nasional akibat PPOK, sedangkan tingkat prevalensi FP hanya 2,9% dari tingkat prevalensi PPOK

(0,11% FP, 4% PPOK), dan merupakan kematian yang sangat tinggi terkait dengan diagnosis FP (Hopkins, 2016).

Kualitas Hidup

Kualitas hidup terkait kesehatan menurut sebuah penelitian kohort di Ontario adalah 0,585 pada tahun pertama dan menurun menjadi 0,432 pada tahun keempat, lebih rendah untuk perempuan daripada laki-laki. Sebagai perbandingan, kualitas hidup pasien PPOK dengan GOLD stadium III (volume ekspirasi paksa dalam 1 detik diperkirakan 30-49%) adalah 0,74 dan lebih rendah dibandingkan stadium I dan II. Hal ini menunjukkan bahwa kohort insiden kualitas hidup pasien IPF pada tahun pertama diagnosis nya lebih rendah daripada PPOK stadium III GOLD. Setelah tahun kedua, kualitas hidup pasien IPF secara substansial di bawah rata-rata pasien PPOK stadium IV GOLD (0,52) dan terus menurun (Hopkins, 2016).

BAB 2

PENYEBAB FIBROSIS PARU

Mengurangi gejala adalah tujuan utama dalam tatalaksana pasien yang mengalami fibrosis paru. Memahami etiologi fibrosis paru dapat memberikan bantuan pengurangan gejala jangka panjang dan kemungkinan rekurensi penyakit. Untuk tujuan ini ada beberapa faktor risiko terkait dengan fibrosis paru yang akan dijelaskan di bawah ini. Banyak model hewan memiliki keuntungan yang jelas dalam mempelajari mekanisme regulasi fibrosis paru dan remodeling saluran napas. Fibrosis kistik (CF) dan penyakit paru kistik berkaitan dengan etiologi, adalah unik di antara kondisi fibrosis paru dan dapat dikaitkan dengan mutasi gen tunggal yang menjadikannya penyakit monogenik paling umum pada orang Kaukasia, mempengaruhi 1 dari 2.500-4,000 orang. Konduktansi transmembran CF regulator (CFTR) adalah protein genetik yang bertanggung jawab atas penyakit ini. Produk protein CFTR adalah protein saluran klorida yang ditemukan di membran sel yang melapisi paru, hati, pankreas, usus, saluran reproduksi, dan kulit. Penyebab utama kematian pada manusia dengan CF adalah penyakit paru. Selain efek langsung

dari mutasi CFTR, yang mengakibatkan defisiensi sekresi klorida diperantarai cAMP (Adenosina monofosfat siklik) di seluruh epitel dan regulasi mukus yang tidak berfungsi, pasien CF rentan terhadap kerusakan paru progresif, inflamasi submukosa, dan peningkatan kerentanan terhadap infeksi bakteri. Aerosol jangka panjang dan antibiotik dapat membatasi kolonisasi bakteri. Konsekuensi dari infeksi kronik adalah cedera paru berulang, peradangan kronik, remodeling saluran napas dan fibrosis. Respon inflamasi kronik, khususnya respon neutrofilik, adalah gambaran signifikan yang mendorong kondisi patologi pada CF. Gaggar dkk telah mengidentifikasi bahwa neutrofil elastase, enzim yang meningkat secara signifikan dalam cairan *Bronchoalveolar lavage* (BAL) pasien CF, dapat mempromosikan pro-MMP9 dan menghambat TIMP-1, sehingga mengganggu keseimbangan protease dan anti-protease. Selain itu regenerasi dan perbaikan sel epitel juga dapat terganggu, yang menyebabkan perubahan fisiologi paru pada CF.

Terapi radiasi toraks (RT) digunakan untuk mengobati kanker paru, kerongkongan, payudara, dan limfoid. Komplikasi pemberian radiasi toraks adalah cedera interstisial paru dan peradangan, sering disebut sebagai pneumonitis radiasi dan munculnya fokus fibrotik. Beberapa mekanisme telah diidentifikasi dalam fibrosis yang diinduksi RT, termasuk kerusakan alveolar, peningkatan spesies oksigen reaktif (*Reactive Oxygen*

Species) dan efek toksik ROS pada sel parenkim, gangguan faktor transkripsi terkait proliferasi dan masuknya sel inflamasi, seperti makrofag dan limfosit. Sitokin antiinflamasi yang berkurang setelah radiasi dapat lebih memperburuk respons inflamasi dan penyembuhan luka. Model hewan telah mengungkapkan determinan genetik fibrosis yang diinduksi RT, sesuai dengan asosiasi terkait genotipe serupa pada manusia. RT dapat menyebabkan kerusakan signifikan pada daerah alveolar yang sensitif terhadap radiasi yang menyebabkan kaskade inflamasi yang tidak teratur, kaya akan mediator pro-inflamasi dan pro-fibrosis. Kemokin yang tidak diatur, faktor transkripsi, dan jalur anti-inflamasi dapat lebih lanjut memperparah respons yang tidak terkontrol ini, yang menyebabkan fibrosis paru. Mirip dengan terapi radiasi, kemoterapi dapat menyebabkan cedera paru dengan konsekuensi yang bervariasi tergantung pada laju dosis, durasi, penyakit paru yang sudah ada sebelumnya, dan penggunaan steroid secara bersamaan dengan antibiotik turunan *Streptomyces verticillatus* dapat membantu. Bleomisin (BLM) efektif melawan karsinoma sel skuamosa dan tumor kulit, namun efek samping yang tidak menguntungkan melibatkan respons inflamasi dan fibrosis pada paru. Peradangan yang diinduksi BLM terjadi pada 46% pasien yang dirawat dengan komplikasi pada paru dan kulit karena kurangnya enzim penginaktivasi bleomisin endogen dan bleomisin hidrolase pada jaringan tersebut. Pemahaman tentang fibrosis yang

diinduksi BLM telah dibantu oleh pengembangan model hewan, yang mereproduksi sebagian besar karakteristik penyakit manusia. BLM dapat secara langsung menyebabkan kematian sel, mereduksi oksigen menjadi radikal bebas, menyebabkan kerusakan DNA. Tergantung pada rute pemberian, sel epitel dan endotel adalah beberapa sel yang paling awal terkena, menyebabkan respon inflamasi yang kaya leukosit. Blokade respons inflamasi ini pada model hewan, dengan ekstrasvasi seluler, mengurangi kolagen dan fibrosis paru, menunjukkan kontribusi signifikan sel inflamasi pada respons fibrosis yang dihasilkan. Sitokin inflamasi, TNF α , IL-1 β , IL-6 dan pro-fibrotik TGF β , mengarah lebih banyak terjadinya apoptosis. Blokade TNF α , IL-1, atau TGF dapat mengurangi inflamasi dan respon fibrosis yang dihasilkan akibat pemberian BLM. TNF α , IL-1, IL-6, dan TGF adalah beberapa mediator yang terlibat dalam fibrosis yang diinduksi BLM. Model BLM telah digunakan untuk mengetahui keterlibatan banyak sitokin dalam respon fibrosis paru. Keterlibatan sitokin tipe-2 kurang jelas, IL-4 dan IL-5 tidak berperan signifikan, sedangkan IL-13, baik secara langsung maupun tidak langsung melalui TGF β , berkontribusi terhadap respon fibrosis. Ada juga bukti bahwa sitokin Tipe-1 terlibat, dengan sel inflamasi yang lebih sedikit, penurunan berat badan, dan kematian yang diamati pada tikus (Barrat, 2018).

Banyak faktor yang dapat menyebabkan terjadinya fibrosis paru. Dokter mungkin menemukan kesulitan ketika mencari tahu apa yang menyebabkan FP dikarenakan satu atau lebih faktor dapat menjadi penyebab dari penyakit tersebut. FP dengan penyebab yang tidak diketahui disebut dengan "idiopatik". Ada lima faktor utama penyebab FP yang dapat diidentifikasi yaitu induksi obat, induksi radiasi, pajanan lingkungan, autoimun dan faktor pekerjaan. Tabel 1 ini menunjukkan beberapa data yang digunakan dokter dalam mengidentifikasi kemungkinan penyebab FP (Case, 2022).

Tabel 1. Tipe Fibrosis Paru dan Penyebabnya

TIPE FIBROSIS PARU	Keterangan
FP yang diinduksi obat	Terdapat riwayat penggunaan obat yang memiliki efek pada paru seperti amiodarone, nitrofurantoin, kemoterapi, metotreksat, atau obat lainnya
FP yang diinduksi radiasi	Terdapat riwayat terapi atau sedang dalam terapi radiasi pada area toraks
FP yang berhubungan dengan lingkungan (pneumonitis hipersensitif)	Terdapat pajanan jamur, hewan, atau pencetus lainnya (terdengar suara mengi pada paru)
Autoimun (berhubungan dengan jaringan ikat)	Terdapat radang sendi, tanda khas pada kulit (seperti ruam khas di wajah), mata atau mulut kering, hasil tes darah yang abnormal

Faktor pekerjaan (pneumokoniosis)	Terdapat riwayat pajanan yang signifikan terhadap debu, asap, atau uap yang dapat menyebabkan FP (seperti asbes, batubara, silika, berilium, debu logam keras dan lain-lain)
Idiopatik	Fibrosis paru tanpa penyebab yang jelas

1. Obat-obatan yang menyebabkan Fibrosis Paru

Beberapa obat-obatan diketahui dapat memiliki efek samping pada paru. Obat-obatan yang digunakan untuk mengobati kanker (kemoterapi), gangguan irama jantung (amiodarone), untuk mengatasi kondisi inflamasi akibat autoimun (metotreksat) dan antibiotik yang digunakan untuk mengobati infeksi saluran kemih (nitrofurantoin) diketahui dapat “mencederai” paru, menginduksi peradangan dan akhirnya meninggalkan jaringan parut pada paru.

2. Radiasi yang menyebabkan Fibrosis Paru

Pengobatan dengan metode radiasi pada area toraks seperti pada kanker kelenjar getah bening (limfoma, *Hodgkin's disease*), payudara, paru, dan jenis kanker lainnya dapat mencederai paru dan menyebabkan terbentuknya FP.

3. Faktor Lingkungan Penyebab Fibrosis Paru

Pneumonitis hipersensitif terjadi ketika faktor-faktor pencetus seperti jamur, spora jamur, bakteri yang

terhirup ke dalam paru menyebabkan peradangan akibat reaksi alergi hingga akhirnya terbentuk jaringan parut pada paru. Pada kasus pneumonitis hipersensitif, beberapa orang dapat lebih rentan terkena fibrosis paru.

4. Fibrosis Paru dan Penyakit Autoimun

“Auto” berarti dengan sendirinya dan “imun” berarti sistem imun. Penyakit autoimun yang mempengaruhi paru artinya terdapat sistem imun dalam tubuh yang memiliki kecenderungan untuk menyerang jaringan paru sendiri. Contoh penyakit autoimun yang dapat mempengaruhi paru:

- a. Arthritis reumatik
- b. Skleroderma atau sklerosis sistemik
- c. Sindrom Sjogren
- d. Polimiositis, dermatomiositis, sindrom anti sintetase.

Faktor Predisposisi

1. Usia dan Jenis Kelamin

Seiring bertambahnya usia pasien, insiden FP meningkat dengan lebih signifikan pada laki-laki daripada perempuan. Pasien laki-laki yang berkaitan usia meningkatkan risiko FP, hingga transplantasi paru atau kematian sebanyak 40%. Hal ini karena

laki-laki lebih terpajan terhadap risiko di lingkungan, seperti rokok atau bahan partikulat asap pekerjaan dan dapat berkaitan dengan hormon seks. Pada laki-laki, terkadang menyebabkan dyspnea yang berhubungan dengan merokok, sedangkan pada perempuan karena penyakit refluks asam lambung. Hormon seks memodulasi sistem kekebalan dengan augmentasi respon imun humoral oleh estrogen dan androgen, menekan respon imun yang diperantarai sel dan humoral (Patil, 2021; Esposito, 2015; Zaman, 2020; McGee, 2014).

Usia adalah prediktor independen substansial dari IPF. Sebagian besar pasien yang didiagnosis IPF berusia antara 40 hingga 70 tahun. Usia rata-rata saat diagnosis ditegakkan adalah 66 tahun. Kejadian pada pasien yang lebih muda (<40 tahun) jarang terjadi. Paru menua mengalami perubahan anatomi dan fisiologis, merupakan predisposisi untuk IPF. Dalam menanggapi cedera paru akut, orang usia tua mungkin memiliki respon perekrutan sel mesenkimal dan fibrosit yang abnormal. Peningkatan stres oksidatif retikulum endoplasma, menyebabkan apoptosis sel epitel alveolar tipe 2 yang meningkatkan kerentanan terhadap IPF. Perubahan imun terlihat pada imunitas adaptif daripada imunitas bawaan. Perubahan imunitas adaptif lebih mempengaruhi limfosit T dari limfosit B. Terjadi penurunan

diferensiasi, afinitas antibodi, dan interaksi dengan sel T serta sel B. Ada penurunan sel T naif dengan telomer pendek dan repertoar terbatas, transisi ke fenotipe yang respon terhadap T helper 2, peningkatan memori yang abnormal, dan sel efektor dengan populasi klon tahap akhir CD8 yang kekurangan CD28. Respon sel T menyebabkan respon virus yang abnormal dan kurang memadai. Banyak pasien IPF memiliki telomer yang lebih pendek tanpa mutasi yang terdeteksi pada telomerase. Orang usia tua dengan telomer pendek akan rentan pajanan lingkungan, dapat memicu apoptosis yang mengakibatkan fibrosis. Selain itu paru orang usia yang lebih tua dapat memberikan lingkungan lokal yang sesuai untuk virus gamma herpes atau virus lain yang menyebabkan fibrosis. Sedangkan merokok meningkatkan perubahan epigenetik dalam metilasi asam deoksiribonukleat, modifikasi histon, dan asam mikroribonukleat.

2. Merokok

Merokok meningkatkan respon imun sistemik terhadap berbagai agen etiologi lingkungan, meningkatkan risiko IPF sebesar 60%. Prevalensi penggunaan tembakau pada pasien IPF berkisar antara 41-83%. Alveoli adalah target utama IPF, yang mengakibatkan berkurangnya kapasitas difusi untuk karbon monoksida. Fibrosis dinding alveolus yang

terlihat pada perokok disebabkan oleh pajanan asap rokok dan terdapat peningkatan fibrosis berdasarkan durasi dan intensitas pajanan. Peningkatan stres oksidatif pada perokok dan mantan perokok dapat meningkatkan perkembangan penyakit IPF (Yang, 2014).

Merokok menyebabkan rekrutmen sel inflamasi saluran napas kecil yang terdiri dari neutrofil, makrofag, dan sel langerhans, yang mengakibatkan gangguan sistem imun cukup berat dan kerusakan sel paru lainnya. Pajanan asap rokok yang persisten menyebabkan aktivasi makrofag M2 yang dominan pada paru. Berbeda dengan Fenotipe M1, makrofag M2 tidak efektif dalam pertahanan inang, tidak cukup membersihkan agen berbahaya, dan meningkatkan sintesis mediator fibrosis. Kaskade inflamasi berat, menyebabkan peningkatan ekspresi *transforming growth factor* α 1 (TGF α 1), *epidermal growth factor* (EGF), dan ekspresi *matrix metalloproteinase* (MMP) pada sel epitel yang transisi ke mesenkim. Hal ini meningkatkan miofibroblas paru, mediator profibrotik, ekspresi reseptor profibrotik, apoptosis sel epitel, yang relatif resisten terhadap apoptosis, memiliki ambang aktivasi lebih rendah, meningkatkan respons profibrotik, diaktifkan oleh debris apoptosis. Perubahan parenkim paru dimulai dengan peningkatan deposit *extracellular matrix* (ECM)

sehingga menyulitkan pertukaran gas. ECM yang tebal meningkatkan kontraktilitas paru dan menurunkan kelenturan paru.

3. Faktor Lingkungan

IPF adalah penyakit yang dapat disebabkan oleh pajanan agen lingkungan selama bekerja dan tinggal di daerah tertentu. Pajanan dapat berupa agen tunggal atau beberapa agen yang sulit untuk diukur. Polusi udara telah diakui sebagai etiologi penting dan faktor yang memicu eksaserbasi IPF. Banyak terjadi pada individu dengan kerentanan genetik yang terpajan agen lingkungan ini. Ada tiga faktor penting dalam patogenesis IPF; satu adalah pajanan agen lingkungan, yang kedua adalah durasi pajanan, sedangkan yang ketiga adalah respons pasien terhadap pajanan persisten yang dikendalikan oleh kerentanan genetik. Pajanan agen lingkungan yang persisten menghasilkan reaksi biokimia dalam banyak kasus stres oksidatif, diikuti oleh respons imun yang terus-menerus terhadap agen dan menyebabkan fibrosis paru (Conti, 2018).

Selama dua sampai tiga dekade terakhir, beberapa investigasi studi kasus-kontrol telah mengidentifikasi berbagai agen lingkungan yang diduga menjadi faktor penyebab IPF. Ini termasuk debu logam kuning, aluminium, arsenik, kadmium, tembaga, molibdenum, tungsten, kobalt, uranium, vanadium,

timah, dan baja, memelihara burung, pertanian, debu kayu, pemotongan/pemolesan batu, dan debu organik dari ternak serta tumbuh-tumbuhan.

4. Gastroesophageal reflux disease (GERD)

Penyakit gastroesophageal merupakan faktor risiko yang dicurigai untuk perkembangan IPF saat ini. Prevalensi fibrosis paru secara statistik signifikan pada pasien dengan riwayat GERD dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Insiden GERD pada IPF lebih tinggi dari rata-rata populasi dan berkisar antara 8-87% (Lee, 2008).

Abnormalitas gastroesophageal yang terlihat pada pasien IPF termasuk relaksasi sfingter esofagus bagian bawah (LES) sementara, penurunan tonus sfingter esofagus bagian atas, dan pajanan asam pada esofagus bagian proksimal. Fibrosis menciptakan tekanan intrapleural negatif yang menurunkan tonus LES sehingga mengakibatkan refluks dan menurunkan kelenturan paru. Mikroaspirasi kronik dapat menyebabkan kerusakan parenkim paru, menyebabkan peradangan persisten yang mengakibatkan terjadinya proses *remodeling fibrotic*. Enzim pepsin pada trakea adalah indikator aspirasi yang dapat diprediksi. Kehadiran garam empedu dan pepsin dalam BAL menunjukkan refluks asam dan non asam sebagai faktor risiko penyakit IPF. Kadar pepsin BAL pada pasien IPF pasca transplantasi lebih

tinggi dibandingkan dengan penyakit paru kronik lainnya.

Beberapa studi dan metaanalisis telah meninjau penggunaan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) pada pasien IPF dengan GERD. Studi awal mengungkapkan penggunaan PPI dikaitkan dengan eksaserbasi akut yang lebih sedikit, tingkat rawat inap yang lebih rendah, skor fibrosis secara radiologis yang lebih rendah, fungsi paru yang stabil atau meningkat, dan kelangsungan hidup bebas transplantasi yang lebih lama. Gejala dan patofisiologi GERD ditangani dengan baik oleh LARS (*Laparoscopy Anti Reflux Surgery*) karena mengembalikan anatomi persimpangan gastroesofageal dan mengontrol refluks asam dan non asam.

5. Infeksi Virus

Infeksi virus dapat menjadi inisiator IPF atau dapat memperburuk penyakit yang sudah ada sebelumnya. *Immunosenescence* mempengaruhi paru pasien usia tua yang rentan infeksi virus karena inefisiensi sel T. Kurangnya hasil perbaikan pada pengobatan IPF dengan imunosupresan menunjukkan perlu sistem kekebalan yang utuh untuk mengendalikan proses penyakit. Terapi IPF dengan obat antivirus telah meningkatkan fungsi paru. DNA dari virus herpes ditemukan pada 97% subjek IPF dibandingkan dengan 36% kontrol. Ini mendukung pendapat bahwa

virus herpes dapat menyebabkan stimulasi antigenik kronik di jaringan paru. (Tang, 2003)

Bukti serologis terhadap virus herpes terdeteksi pada pasien IPF, termasuk virus Epstein-Barr (EBV), cytomegalovirus (CMV) dan virus herpes simpleks 1. Kehadiran DNA EBV di paru berhubungan dengan sklerosis arteri dan peningkatan hipertensi pulmonal menunjukkan pengaruh dalam perkembangan hipertensi pulmonal. Dalam kasus IPF sporadis, dua atau lebih virus herpes terdeteksi dan diidentifikasi dalam kasus IPF familial. Dalam kasus IPF familial, virusnya adalah CMV atau human herpes virus 8 (HHV 8). Produk gen adenovirus E1A meningkatkan regulasi TGF β dan merangsang sel epitel untuk mengekspresikan mesenkim. Masuknya adenovirus ke dalam saluran napas mengakibatkan respon inflamasi paru akut yang diikuti oleh fibrosis.

6. Infeksi Bakteri

Infeksi bakteri diduga menjadi penyebab eksaserbasi IPF akut. Di dalam model fibrosis paru tikus, *Streptococcus pneumoniae* memulai fibrosis paru melalui pori-porinya, mengeluarkan *cytotoxin pneumolysin*, yang dapat dicegah dengan pemberian klaritromisin atau amoksisilin pada 24 jam atau 48 jam. Evaluasi mikrobioma paru pasien IPF mengungkapkan keberadaan spesies staphylococcus dan streptococcus dalam jumlah yang signifikan

selama perkembangan penyakit. Jumlah bakteri pada BAL pasien IPF lebih besar dari kontrol dan spesies bakteri yang jumlahnya banyak ditemukan adalah *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Neisseria*, dan *Veillonella*. Dalam model tikus, infeksi *Pseudomonas aeruginosa* tidak menyebabkan augmentasi fibrosis yang diinduksi bleomisin (Molyneaux, 2014).

7. Faktor Geografis dan Ras

Untuk lebih memahami etiologi IPF, sangat ideal untuk mengidentifikasi geografis daerah dengan kasus yang lebih signifikan dan mengevaluasi pemicu yang terlibat. Sebuah studi dari Spanyol menganalisis lokasi kasus IPF dan area yang sangat tercemar secara konsisten untuk mengenali faktor risiko. Lokasi yang terkait dengan prevalensi kasus IPF yang lebih tinggi berkorelasi maksimal dengan pajanan debu partikel berukuran $2,5 \mu\text{m}$ dibandingkan faktor risiko lainnya. Sebuah penelitian di Jepang mengidentifikasi perbedaan etnis yang substansial mengenai perjalanan penyakit IPF. Insiden IPF pada laki-laki adalah 2,7 kali lebih tinggi daripada perempuan di Jepang. Laki-laki juga memiliki mortalitas yang lebih tinggi daripada perempuan, dengan rasio kematian 2,68 dibandingkan dengan 1,59 di Amerika Serikat. Studi-studi ini sangat penting karena mengungkapkan polimorfisme sifat genetik yang terkait dengan IPF.

Pasien kulit hitam dan ras Hispanik cenderung perempuan dan lebih muda saat didiagnosis IPF daripada pasien kulit putih. Komorbiditas medis yang lebih signifikan diamati pada pasien kulit hitam dan Hispanik adalah hipertensi dan diabetes mellitus. Orang kulit putih lebih banyak memiliki asuransi kesehatan swasta, pendidikan perguruan tinggi dan tinggal di daerah lingkungan yang lebih baik. Tingkat kematian yang berdasarkan usia dan risiko transplantasi paru lebih tinggi pada orang kulit hitam dan Hispanik. Mortalitas yang buruk sebagian disebabkan oleh fungsi paru yang buruk ketika pasien tersebut direncanakan untuk menjalani transplantasi paru. Ras dapat menjadi penanda proksi untuk susunan genetik yang menghasilkan fenotipe tertentu. Hispanik memiliki risiko tinggi kematian akibat IPF dibandingkan kulit putih dan kulit hitam. Kulit hitam memiliki risiko kematian yang lebih tinggi akibat hipertensi pulmonal dan kanker paru daripada pasien kulit putih dan Hispanik. Hispanik lebih cenderung mengalami IPF daripada kulit putih dan kulit hitam. Perbedaan yang disebutkan di atas adalah karena orang kulit hitam meninggal pada usia dini dan lebih kecil kemungkinannya untuk merokok daripada orang kulit putih. Akses ke perawatan kesehatan tidak memadai karena kurangnya asuransi kesehatan pada masyarakat kulit hitam (Swigris, 2020)

8. Faktor Genetik

IPF yang disebabkan oleh genetik terjadi < 5% dari semua kasus, dengan setidaknya dua anggota keluarga yang terpengaruh. Kriteria diagnostik yang digunakan untuk mengidentifikasi kasus mirip dengan yang digunakan untuk kasus sporadis. IPF diwariskan melalui pola dominan autosomal dengan penetrasi parsial. ELMOD2 (ELMO Domain Containing 2) adalah sebuah gen pada kromosom 4q31, telah diidentifikasi sebagai gen yang rentan untuk IPF familial. Sebuah hubungan keluarga yang signifikan telah terdeteksi dengan protein surfaktan C dan mutasi gen A2. Polimorfisme gen Mucin 5B (MUC5B) dari promotor (rs35705950) secara substansial berhubungan dengan IPF familial dan sporadis. Lokus baru (FAM13A, DSP, OBFC1, ATP11A, DPP9) dan asosiasi sebelumnya (TERT, MUC5B, TERC) dikonfirmasi oleh studi asosiasi genome pada pasien kulit putih. Lokus yang lebih baru sangat penting dalam pertahanan imunitas, perbaikan DNA, dan adhesi sel. Penanda darah perifer dapat digunakan untuk mengidentifikasi tanda protein yang terdiri dari MMP 1, MMP 7, MMP 8, protein pengikat faktor pertumbuhan mirip insulin 1 (IGFBP1) dan anggota superfamili reseptor faktor nekrosis tumor 1A (TNFRSA1F), yang mampu untuk membedakan pasien IPF dari kontrol sehat dengan

spesifisitas 98,1% dan sensitivitas 98,6%. Konsentrasi plasma yang lebih tinggi dari MMP 7, molekul adhesi sel vaskular 1 (VCAM-1), IL-8, Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), dan protein pengikat kalsium S100 A12 (S100A12) memprediksi kelangsungan hidup yang buruk pada pasien IPF (Wang, 2009).

Faktor Risiko Genetik

Fibrosis paru idiopatik adalah penyakit paru interstitial yang kompleks, ditandai dengan jaringan parut progresif pada paru dan penurunan fungsinya. Sementara sebagian besar patogenesis IPF masih belum jelas, namun saat dipahami bahwa variasi genetik menyumbang setidaknya sepertiga risiko pengembangan penyakit. Faktor risiko genetik tunggal yang paling tervalidasi dan signifikan, adalah varian promotor fungsi gen MUC5B. Sementara dampak fungsional varian di tingkat seluler dan jaringan dari risiko IPF ini terus aktif diteliti. Bukti bahwa varian genetik ini dapat mempengaruhi patogenesis penyakit melalui modulasi proses imun bawaan (Michalski, 2020).

Apakah Fibrosis Paru Penyakit Keturunan?

Benar, namun tidak diturunkan oleh manusia seperti warna mata dan warna rambut. Terdapat tiga skenario dalam pewarisan kecenderungan terbentuknya FP:

1. Apakah gen yang diturunkan orangtua berkontribusi pada FP meskipun hanya saya yang memiliki FP di keluarga?

Hampir semua penyakit dipengaruhi oleh gen yang diwariskan oleh orangtua kita. Diketahui ada beberapa gen abnormal yang dapat meningkatkan risiko terbentuknya FP ketika gen tersebut diturunkan. Dokter mungkin ingin menguji keberadaan gen ini, namun sampai saat ini tidak ada pedoman medis resmi tentang apakah pengujian genetik harus dilakukan atau tidak.

2. Bisakah Fibrosis Paru melekat pada keluarga?

Namun dalam kebanyakan kasus, kemungkinan salah satu anggota keluarga yang lain untuk mengalami FP sangat rendah. Diketahui hingga 20% orang dengan FP memiliki anggota keluarga lain dengan FP. Namun bukan berarti bahwa 20% anggota keluarga akan mengalami FP. Sangat disarankan untuk konsultasi kepada dokter atau konselor genetik tentang kemungkinan salah satu anggota keluarga memiliki kecenderungan untuk terjadi FP.

3. Apakah ada jenis Fibrosis Paru tertentu yang disebabkan oleh satu gen?

Sindrom Hermansky-Pudlak adalah contoh bentuk genetik FP langka yang disebabkan kelainan pada satu gen. Jenis FP ini dapat mempengaruhi anak-

anak hingga dewasa. Orang dengan sindrom Hermansky-Pudlak memiliki sedikit pigmentasi pada kulitnya (karena rendahnya kadar melanin di kulit mereka) dan masalah pendarahan (karena trombosit yang tidak berfungsi dengan baik dalam darah mereka). Diskeratosis kongenital adalah contoh lain dari bentuk genetik FP yang dapat disertai dengan terganggunya pertumbuhan kuku, pigmentasi kulit, masalah pada sumsum tulang, dan kondisi lainnya.

BAB 3

PATOFISIOLOGI

Bagaimana Mekanisme Terbentuknya Fibrosis Paru?

Fibrosis ditandai dengan pengendapan matriks yang berlebihan sehingga rusaknya struktur arsitektur paru yang berpengaruh terhadap fungsinya. Pada IPF jenis UIP, pola histopatologi memiliki ciri yang khas. Gambaran UIP yaitu klaster fibroblas, miofibroblas, dan deposit berlebihan dari kolagen serta ECM yang tidak teratur, mengakibatkan distorsi arsitektur paru normal, dengan atau tanpa pembentukan “sarang lebah”. IPF merupakan bentuk tersering dari fibrosis paru, belum memiliki agen penyebab yang dapat dipastikan, namun ditemukan bukti mekanisme fibrogenesis akibat cedera mikro jaringan epitel yang bersifat berulang dan multifokal. Cedera berulang pada sel epitel alveolar, mencetuskan proses apoptosis yang dapat menyebabkan interaksi epitel-fibroblas yang tidak teratur dan terjadi proses perbaikan yang menyimpang, dan akhirnya terbentuk jaringan fibrosis (Wuyts, 2013).

1. Peran mediator proinflamasi dalam fibrosis paru

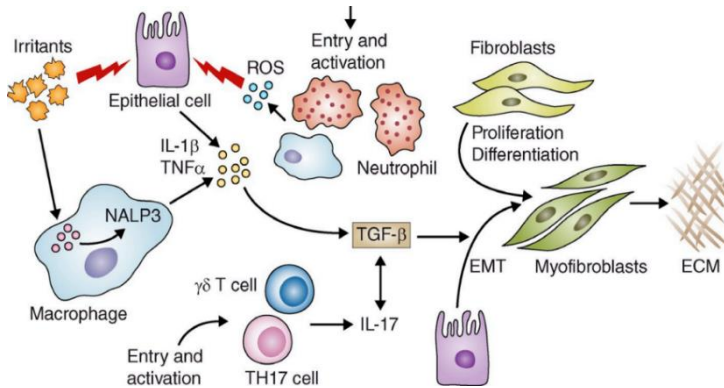
Menurut Wynn (2011), mediator inflamasi berperan baik dalam inisiasi dan perkembangan beberapa bentuk fibrosis paru. Biopsi bedah dan sampel serum dari pasien dengan fibrosis paru sklerosis idiopatik atau sistemik menunjukkan peningkatan kadar TNF pada tikus, mengekspresikan sitokin secara berlebihan pada paru dan memicu fibrosis paru progresif. Makrofag dan banyak jenis sel lainnya menghasilkan TNF pada paru setelah terpajan silika, asbes, dan bleomisin. Uji klinis dimulai untuk menyelidiki apakah penghambat jalur TNF seperti Etanercept mungkin bermanfaat dalam pengobatan IPF. Meskipun inhibitor TNF telah menunjukkan khasiat dalam beberapa model fibrosis paru, karena TNF dapat menghambat sintesis kolagen pada miofibroblas, antagonis TNF dapat memiliki efek yang tidak diinginkan dalam perburukan penyakit. Blokade TNF memperburuk fibrosis paru pada pasien rheumatoid arthritis yang menggunakan metotreksat. Oleh karena itu masih belum jelas apakah blokade TNF pada akhirnya akan terbukti bermanfaat pada IPF atau bentuk lain dari fibrosis paru. Seperti TNF, IL-1 β dapat menginduksi cedera paru akut dan dapat berkontribusi pada perkembangan fibrosis paru.

Fibrosis yang diinduksi IL-1 dikaitkan dengan peningkatan ekspresi TNF, menunjukkan bahwa fibrosis yang dipicu IL-1 dan TNF mungkin terkait secara mekanis. Neutrofil yang menarik kemokin CXC CXCL1 (KC) dan CXCL2 (MIP-2/ *Macrophage Inflammatory Protein 2*) juga meningkat oleh IL-1, seperti juga profibrotic cytokines platelet-derived growth factor (PDGF) dan TGF- β 1, menggambarkan bagaimana cedera paru akut dimulai oleh sitokin proinflamasi dan neutrofil, dapat dengan cepat berkembang menjadi respon fibrotik progresif. Antagonis reseptor IL-1 meredam efek profibrotik IL-1. Interleukin 17 A (IL-17A) juga terlibat dalam patogenesis fibrosis paru. IL-17A meningkat dalam cairan bronchoalveolar lavage (BAL) pasien dengan IPF. Ekspresi IL-17A dikaitkan dengan neutrofilia persisten yang diamati pada berbagai gangguan paru, termasuk pneumonia bakteri dan fibrosis kistik. Perekrutan neutrofil ke BAL merupakan prediktor penting kematian dini pada pasien IPF. Pensinyalan yang bergantung pada IL-17A dan IL-17RA juga penting untuk perkembangan fibrosis paru setelah terpajan bleomisin atau bakteri *Saccharopolyspora rectivirgula* yang menyebabkan pneumonitis hipersensitivitas pada model hewan pengerat. Studi mekanistik terperinci pada tikus dengan fibrosis yang diinduksi bleomisin menunjukkan bahwa IL-23 dan mungkin IL-12 adalah penginduksi penting fibrosis

yang bergantung pada IL-17A. Meskipun sel T merupakan sumber penting IL-17A, sel T CD4+ diidentifikasi sebagai produsen dominan IL-17A setelah pajanan bleomisin. IL-22 yang diproduksi oleh sel T melindungi paru tikus dari fibrosis yang diinduksi *Bacillus subtilis*, menunjukkan peran yang berlawanan untuk sel CD4+ Th17 dan sel T yang mengekspresikan IL-22 dalam perkembangan fibrosis paru. Produksi IL-17A yang diinduksi bleomisin juga sangat bergantung pada pensinyalan TGF-1, dan fibrosis yang digerakkan oleh IL-17A rekombinan bergantung pada aktivitas profibrotik hilir TGF-1, serta menunjukkan peran co-dependent untuk IL-17A dan TGF-1 dalam perkembangan fibrosis paru.

Stres oksidatif juga memperlama respon inflamasi profibrotik. Aktivasi inflammasome Nalp3 dan sekresi IL-1 β sebagian besar didorong oleh spesies oksigen reaktif (ROS) yang diturunkan oleh mitokondria penghasil ROS dan famili NADPH (Nikotinamid Adenin Dinukleotida Fosfat) oksidase (NOX) yang diekspresikan dalam makrofag dan neutrofil. Aktivitas NOX4 diinduksi pada paru tikus setelah fagositosis partikel dan mendorong fibrogenesis dalam dua model cedera paru yang berbeda. NOX4 juga meningkat pada kasus IPF manusia. Secara mekanis, NOX4 diperlukan untuk diferensiasi miofibroblas yang diinduksi TGF-1, sintesis ECM, dan kontraktilitas

fibroblas. Selain secara langsung mempromosikan aktivasi fibroblas, ROS, IL-1, dan TNF juga dapat mempromosikan fibrosis dengan meningkatkan ekspresi plasminogen activator inhibitor 1, berfungsi sebagai inhibitor fisiologis dari sistem pengurai plasmin/plasminogen ECM yang melindungi paru tikus dari fibrosis. Sistem aktivasi plasmin/plasminogen juga meningkatkan produksi prostaglandin E2 dan COX-2, menunjukkan aktivitas antifibrotik kuat di paru. Mediator antifibrotik prostaglandin E2 juga diinduksi pada paru tikus yang kekurangan fosfolipase A(2), juga menunjukkan bahwa antagonis sitosol fosfolipase A(2) mungkin dapat mengobati penyakit fibrosis paru. Tidak semua prostaglandin menunjukkan aktivitas antifibrotik, karena prostaglandin F-2 ditemukan dalam cairan BAL subjek dengan IPF, terbukti merangsang produksi kolagen dalam fibroblas melalui TGF-1-independen, mekanisme yang bergantung pada reseptor prostaglandin F. Pengamatan ini menggambarkan peran penting untuk berbagai mediator dalam fibrosis paru yang dipicu oleh peradangan (Gambar 4).



Gambar 4. Mediator proinflamasi dan profibrotik dalam inisiasi dan pemeliharaan fibrosis. (Wynn, 2011)

Sel CD4+Th1 dan Th2 memainkan peran penting selama fase inflamasi fibrosis paru. Sitokin yang terkait dengan sel CD4+ Th1 dan Th2 telah menunjukkan aktivitas yang berlawanan dalam fibrogenesis. IFN menghambat fibrosis, sedangkan sitokin terkait Th2, IL-4, IL-5, dan IL-13 dianggap penyebab berkembangnya fibrosis pada berbagai penyakit inflamasi kronik. Tikus transgenik yang secara spesifik mengekspresi IL-4 atau IL-13 di paru, menegaskan bahwa kedua sitokin tersebut berfungsi sebagai mediator profibrotik baik secara langsung maupun tidak langsung mempengaruhi aktivasi miofibroblas. IL-5 juga dapat memicu fibrosis paru dengan merekrut eosinofil yang memproduksi TGF-1, PDGF, dan IL-13. Jalur pensinyalan IL-13 kemungkinan berfungsi sebagai penginduksi dominan fibrosis yang bergantung pada Th2 pada beberapa penyakit paru kronik. IL-13 terdeteksi dalam cairan

BAL pasien IPF, fibroblas IPF hiperresponsif terhadap IL-13, dan ekspresi IL-13 dan interleukin-13R1 berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit. Selain mengekspresikan reseptor pensinyalan IL-13, heterodimer yang terdiri dari subunit IL-4R α dan IL-13R α 1, fibroblas juga mengekspresikan reseptor umpan untuk IL-13 dan IL-13R2, menunjukkan empat kali lipat peningkatan afinitas untuk IL-13 dan menekan respons yang diinduksi IL-13R1, termasuk fibrosis paru. IL-21 diproduksi oleh sel T, IL-33, dan *thymic stromal lymphopietin* (TSLP), dilepaskan dari sel epitel yang rusak, serta IL-25 yang diproduksi oleh sel T dan sel epitel, juga merupakan target potensial untuk terapi antifibrotik, karena masing-masing sitokin ini memainkan peran utama dalam induksi dan amplifikasi imunitas tipe 2.

Meskipun IL-21 mengatur fibrosis hati selama infeksi *S.mansoni* dan IL-33 adalah penginduksi utama fibrosis kulit yang bergantung pada IL-13, beberapa penelitian telah menginvestigasi apakah "sitokin pemicu Th2" ini berpartisipasi dalam pengembangan fibrosis paru. Selain fokus pada mediator hulu yang mengatur produksi IL-13, beberapa kelompok juga telah menjelaskan mekanisme hilir yang menjadi target IL-13. IL-1, TGF-1, anggota keluarga kitinase, kemokin, matriks metaloproteinase dan berbagai subset fibroblas muncul sebagai target penting IL-13

profibrotik. Studi ini mendukung upaya terbaru menyelidiki potensi terapeutik antagonis IL-13 pasien IPF dan penyakit paru kronik lainnya. Kemokin merekrut leukosit dan fibroblas ke paru.

Kemokin adalah keluarga besar kemoatraktan yang merekrut leukosit, prekursor fibroblas, dan sel efektor kunci lainnya ke lokasi cedera jaringan, mewakili target potensial untuk terapi antifibrotik. Tingkat serum CCL18 berkorelasi negatif dengan penurunan fungsi paru pada pasien fibrosis paru dari berbagai penyebab, menunjukkan bahwa CCL18 dapat dikembangkan sebagai biomarker serum fibrosis paru progresif. Memblokir atau menghapus secara genetik CCL2 (monocyte-chemoattractant protein-1), CCL6 (C10), atau CCR1 memberikan perlindungan yang signifikan dari fibrosis paru yang diinduksi bleomisin, meskipun melalui mekanisme yang tetap tidak terdefinisi. CXCL12, CCL12, dan CCR2 juga memainkan peran penting dalam fibrosis paru yang diinduksi FITC (*Fluorescein isothiocyanate*) dan bleomisin dengan memfasilitasi perekrutan fibrosit, mensekresi kolagen yang berasal dari sumsum tulang ke paru.

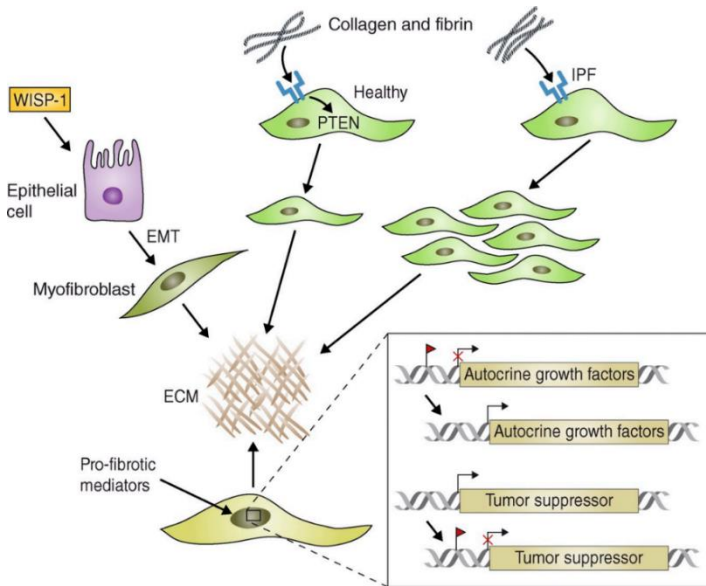
Sinyal melalui reseptor kemokin CCR2, CXCR3, dan CXCR2 juga mengatur fibrosis yang terkait dengan sindrom bronkiolitis obliterans, dengan mengatur remodeling vaskular dan perekrutan fagosit

mononuklear dan neutrofil. Reseptor asam lysophosphatidic 1 juga mengontrol perekrutan fibroblas pada tikus fibrosis yang diinduksi bleomisin dan kadar asam lysophosphatidic meningkat dalam cairan BAL pasien IPF. Tidak semua kemoatraktan mempromosikan fibrosis paru. CXCL10, CXCL11, dan CXCR3 menghambat fibrosis yang diinduksi bleomisin dengan mencegah perekrutan fibroblas, mengurangi angiogenesis paru, dan mempromosikan produksi sitokin antifibrotik IFN. Penambahan jalur sinyal kemokin tertentu dapat memiliki dampak signifikan pada perkembangan fibrosis paru. Mengingat redundansi dalam pensinyalan reseptor kemokin, penting untuk menentukan bentuk dan stadium fibrosis paru.

2. Faktor-faktor yang mempengaruhi diferensiasi dan proliferasi sel epitel dan fibroblas

Aktivasi yang menyimpang dari jalur perkembangan dan penyembuhan luka juga berkontribusi pada patogenesis fibrosis paru pasien IPF, inflamasi yang sedang berlangsung diyakini tidak terlalu berperan. Jalur pensinyalan Wnt-catenin, yang mengatur pembaruan diri homeostatik di beberapa jaringan dewasa, secara konstitutif aktif dalam sel Alveolar Tipe 2 (ATII) pada model tikus fibrosis paru dan pada pasien IPF. Pengobatan dengan WNT1-inducible signaling protein-1 (WISP-1) meningkatkan proliferasi dan EMT sel ATII tikus dan sintesis komponen ECM

oleh fibroblas paru tikus dan manusia. Perkembangan fibrosis paru pada tikus yang diobati berkurang ketika jalur WNT1 diblokir dengan antibodi penetral WISP1. Jadi sebagai penginduksi EMT (transisi epitel-mesenkimal), WISP1 adalah target terapi potensial di IPF. Fibroblas yang diisolasi dari pasien IPF juga menunjukkan perubahan konstitutif dalam kemampuan proliferasi mereka, gagal menginvasi ECM, dan menunjukkan perubahan ekspresi gen dalam produksi dan degradasi matriks, serta menunjukkan bahwa cacat intrinsik dalam status aktivasi fibroblas dapat berkontribusi pada patogenesis fibrosis paru. Integrin 1 menghambat proliferasi fibroblas ketika terikat pada kolagen tipe 1, terpolimerisasi dengan memfasilitasi aktivasi penekan tumor fosfatase dan jalur pensinyalan PI3K-Akt-S6K1. Fibroblas IPF menghindari mekanisme penghambatan ini dengan menampilkan pola patologis ekspresi integrin 1 yang mengarah pada aktivitas PTEN (Phosphatase And Tensin Homolog) yang rendah dan aktivasi jalur PI3K-AKT-S6K1 yang tidak terkontrol (Gambar 5).



Gambar 5. Perubahan intrinsik dalam status aktivasi sel epitel dan fibroblas

Perubahan intrinsik dalam status aktivasi sel epitel dan fibroblas dapat meningkatkan fibrosis paru yang tidak bergantung pada faktor pertumbuhan (Wynn, 2011).

Untuk mendukung teori ini, tikus yang kekurangan PTEN menunjukkan respons fibroproliferatif yang berkepanjangan setelah cedera jaringan. Hilangnya -arrestin1 atau -arrestin2 terbukti memblokir invasi fibroblas ke dalam ECM dan melindungi tikus dari fibrosis yang diinduksi bleomisin. Sebaliknya, tikus yang kekurangan transporter asam amino kationik Slc7a2 menunjukkan peningkatan respons fibroproliferatif dan peningkatan fibrosis terkait sitokin Th2. Dengan demikian cacat intrinsik pada

jalur proliferasi fibroblas dapat memiliki dampak yang signifikan pada perkembangan fibrosis paru. Perubahan epigenetik pada fibroblas juga telah dihipotesiskan untuk berkontribusi pada patogenesis fibrosis dengan mencegah fibroblas yang berproliferasi kembali ke keadaan istirahatnya. Pemindaian metilasi luas genom terbaru dari fibroblas mengungkapkan beberapa modifikasi metilasi DNA yang unik untuk miofibroblas, mensekresi kolagen yang diperoleh dari fibrosis ginjal. Salah satu modifikasi ini menyebabkan pembungkaman epigenetik *Rasal1*, penekan protoonkogen *Ras*, yang menyebabkan peningkatan aktivitas *Ras* dan proliferasi fibroblas yang tidak bergantung pada faktor pertumbuhan. Hal ini penting karena memberikan penjelasan molekuler baru untuk aktivasi fibroblas berkelanjutan dan diwariskan yang sering diamati ketika fibrosis menjadi lanjut. Represi yang ditargetkan dari gen antifibrotik yang diketahui oleh hipermetilasi juga dapat berkontribusi pada tensin homolog (*PTEN*), dan biasanya menekan fibrosis mendapat manfaat dari menargetkan jalur ini.

Mekanisme Penyembuhan Luka dan Fibrosis

Menurut Wilson, sebuah respon penyembuhan luka sering digambarkan memiliki tiga fase yang berbeda, yaitu cedera, peradangan dan perbaikan. Meskipun tidak semua kondisi fibrosis paru mengikuti paradigma sederhana ini, fase-fase tersebut telah menjadi model yang

berguna untuk menjelaskan mekanisme umum dan divergen dari fibrosis paru.

Fase I: Cedera

Cedera yang disebabkan oleh reaksi autoimun atau alergi, partikulat lingkungan, infeksi atau kerusakan mekanis sering mengakibatkan gangguan arsitektur jaringan normal, memulai respon penyembuhan. Peradangan juga dapat berkontribusi pada kerusakan sel dan kerusakan jaringan. Sel epitel dan sel endotel yang rusak harus diganti masing-masing untuk mempertahankan fungsi penghalang, integritas dan mencegah kehilangan darah. Kerusakan akut pada sel endotel menyebabkan pelepasan mediator inflamasi dan inisiasi kaskade koagulasi antifibrinolitik, dan menyumbat pembuluh darah yang rusak dengan trombosit dan bekuan kaya fibrin. Homogenat paru, sel epithelial atau cairan BAL dari pasien IPF menunjukkan tingkat yang lebih besar dari faktor pergerakan trombosit, dibandingkan dengan pasien PPOK dan kontrol, menunjukkan bahwa respons pembentukan bekuan terus diaktifkan. Selain itu, trombin (suatu protease serin yang diperlukan untuk mengubah fibrinogen menjadi fibrin) juga mudah dideteksi di dalam paru dan ruang intra-alveolar dari beberapa kondisi fibrosis paru, yang selanjutnya mengaktifasi jalur pembekuan. Trombin juga dapat secara langsung mengaktifkan fibroblas, meningkatkan proliferasi dan mendorong diferensiasi fibroblas menjadi

miofibroblas yang memproduksi kolagen. Kerusakan epitel saluran napas, khususnya pneumosit alveolar dapat memicu kaskade antifibrinolitik yang serupa, menyebabkan edema interstisial, area peradangan akut dan pemisahan epitel dari membran basal.

Rekrutmen trombosit, degranulasi dan pembentukan bekuan dengan cepat berkembang menjadi fase vasodilatasi dengan peningkatan permeabilitas, memungkinkan ekstrasvasasi dan rekrutmen langsung leukosit ke tempat cedera. ECM pada Membran basal yang mendasari epitel dan endotelium jaringan parenkim, menghalangi akses langsung ke jaringan yang rusak. Untuk mengganggu penghalang fisik ini, endopeptidase yang mengandung seng, juga disebut matrix metalloproteinases (MMPs), membelah satu atau lebih konstituen ECM yang memungkinkan ekstrasvasasi sel ke dalam, dan keluar dari situs yang rusak. Secara khusus MMP-2 (gelatinase A, Tipe N kolagenase) dan MMP-9 (Gelatinase B, Tipe IV kolagenase) membelah kolagen tipe N dan gelatin, dua konstituen penting dari membran dasar. Sebagian besar penelitian, MMP-2 dan MMP-9 diregulasi dan berkaitan dengan kerusakan jaringan dan proses regeneratif fibrosis secara. Fungsi yang tepat dari MMP-2 dan MMP-9 ditunjukkan dalam model inflamasi saluran napas yang mengalami proses alergi, remodeling dengan Matrix metalloproteinase-2-/-, Matrix metalloproteinase-9-/- pada tikus. MMP-2, dan yang lebih

penting MMP-9, diperlukan untuk keberhasilan regresi dan pembersihan sel inflamasi keluar dari jaringan yang meradang dan masuk ke dalam ruang udara. Dengan tidak adanya MMP ini, sel-sel terperangkap di dalam parenkim paru dan tidak dapat bergerak ke ruang udara, mengakibatkan sesak napas yang fatal. Aktivitas MMP dikendalikan oleh beberapa mekanisme termasuk regulasi transkripsi, regulasi proenzim, dan penghambat jaringan spesifik MMP. Keseimbangan antara MMPs dan berbagai mekanisme penghambatan dapat mengatur peradangan dan menentukan jumlah bersih kolagen yang disimpan selama respons penyembuhan.

Fase II: peradangan

Setelah akses ke lokasi kerusakan jaringan telah tercapai, radiasi kemokin merekrut sel-sel inflamasi. Neutrofil, eosinofil, limfosit, dan makrofag diamati di lokasi cedera akut dengan sisa sel dan area nekrosis dibersihkan oleh fagosit. Pengaruh sel inflamasi spesifik pada fibrosis hilir, khususnya pada IPF masih belum jelas sepenuhnya. Salah satu teori menyatakan bahwa agen anti inflamasi sedikit efektif dalam pengobatan IPF dari pasien pneumonia interstisial biasa. Berdasarkan pengamatan ini, banyak peneliti telah menyarankan bahwa peradangan itu sendiri bukan merupakan faktor yang berkontribusi dalam fibrosis dan pengetahuan dan wawasan masih terbatas tentang agen penyebab dan mekanisme yang terlibat dalam IPF. Waktu kejadian

inflamasi dapat menentukan peran yang dimainkan oleh proses inflamasi. Peradangan awal yang berkurang pada tahap akhir penyakit dapat meningkatkan penyembuhan luka dan dapat menyebabkan fibrosis. Misalnya perekrutan awal eosinofil, neutrofil, limfosit, dan makrofag yang mempengaruhi munculnya sitokin dan kemokin inflamasi dapat berkontribusi pada TGF β lokal dan IL-13. Namun setelah serangan awal dan gelombang sel inflamasi, perekrutan tahap akhir sel inflamasi dapat membantu dalam fagositosis, membersihkan sel debris, dan mengontrol proliferasi sel yang berlebihan, dapat berkontribusi pada penyembuhan normal. Jadi peradangan tahap akhir sebenarnya berperan sebagai anti-fibrosis dan diperlukan dalam keberhasilan resolusi respons penyembuhan luka. Profil inflamasi fase akhir yang kaya akan makrofag fagositik, membantu dalam pembersihan fibroblas, selain sel T regulator yang mensekresi IL-10, menekan produksi kemokin lokal dan TGF, dan dapat mencegah aktivasi fibroblas yang berlebihan. Dengan demikian tidak adanya peradangan yang diamati pada pasien IPF, dan interpretasi bahwa peradangan tidak terlibat, mungkin hanya masalah waktu. Kortikosteroid yang menghambat supresi endogen dan jalur fagositosis bahkan dapat merugikan. Namun tidak boleh dilupakan bahwa mekanisme yang mengarah ke fibrosis paru beragam, dengan interaksi genetik, lingkungan, dan imunologis yang tak terukur serta mengatur seluruh proses. Sifat agen penyebab sering

menentukan karakter respon inflamasi berikutnya. Rangsangan eksogen seperti pola molekul terkait patogen (PAMPs) dikenali oleh reseptor pengenalan patogen dan mempengaruhi respons sel bawaan terhadap patogen yang menyerang. Sinyal bahaya endogen juga dapat mempengaruhi sel bawaan lokal dan mengatur kaskade inflamasi.

Ahli imunologi mengklasifikasikan jenis respons imun ke dalam Tipe-1 (sel Th1, respons antibodi IFN γ , TNF α , dan IgG2, umumnya dianggap proinflamasi) Tipe 2 (sel Th2, IL-4, IL-5, IL-13, dan gE, umumnya dianggap sebagai respons penyembuhan luka) dan tipe 17 (sel Th17, dikaitkan dengan kondisi pro-inflamasi) berdasarkan respons sitokin dominan sel T helper. Sifat respon inflamasi mempengaruhi sel-sel jaringan residen dan sel-sel inflamasi berikutnya. Sel-sel inflamasi sendiri juga menyebarkan inflamasi lebih lanjut melalui sekresi kemokin, sitokin, dan faktor pertumbuhan. Banyak sitokin terlibat selama penyembuhan luka dan respon fibrotik dengan kelompok gen tertentu diaktifkan dalam berbagai kondisi. Misalnya penyakit saluran napas alergi kronik pada penderita asma umumnya dikaitkan dengan peningkatan profil sitokin tipe-2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-9) sedangkan pasien IPF lebih sering menunjukkan sitokin pro-inflamasi (IL-1 α , IL-1 β , TNF α , TGF β , dan faktor pertumbuhan yang diturunkan dari platelet (PDGF). (47) Di antara banyak sitokin dalam berbagai kondisi fibrosis

paru, IL-4, IL-13, dan TGF- β telah mendapat perhatian yang signifikan. Masing-masing sitokin ini dapat menunjukkan aktivitas pro-fibrotik yang signifikan, bertindak melalui perekrutan, aktivasi dan proliferasi fibroblas, makrofag, dan miofibroblas. Respon inflamasi tipe-2 yaitu pro-fibrotik IL-4 dan IL-13, telah ditetapkan sebagai sitokin pro-fibrotik dan meningkat pada IPF, alveolitis fibrosis kriptogenik, pneumonitis yang diinduksi radiasi dan fibrosis paru serta fibrosis hati setelah infeksi *Schistosoma mansoni*. Reseptor IL-4 terdapat pada fibroblas paru dengan pensinyalan IL-4 yang meningkatkan protein matriks ekstra seluler dan deposit kolagen. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa IL-4 lebih unggul daripada TGF- β 1 dalam menginduksi sintesis kolagen dari fibroblas. Mekanisme tidak langsung IL-4 mencakup kemampuannya untuk mempromosikan aktivasi alternatif makrofag (AA-Mac), yang diidentifikasi oleh ekspresi dari arginase dan reseptor mannose. Makrofag secara umum telah lama dikaitkan dengan fibrosis paru. Namun mekanisme dan fungsi AA-Mac yang tepat pada fibrosis paru baru sekarang ditelaah. AA-Mac dapat menghasilkan TGF- β , PDGF dan melalui upregulasi arginase, memodulasi biosintesis poliamina dan prolin, pertumbuhan sel, dan pembentukan kolagen. AAMac telah diisolasi dan dikultur dari bronchoalveolar lavage (BAL) pasien IPF, dengan supernatan kultur dari AA-Mac ini secara signifikan meningkatkan produksi kolagen oleh fibroblas manusia normal dengan cara bantuan CCL18.

Penelitian pada hewan juga telah mengidentifikasi keterlibatan AA-Mac dalam beberapa model fibrosis, termasuk tikus yang mengekspresikan TGF β manusia secara berlebihan di paru, penelitian pada manusia dan hewan tentang fibrosis otot distrofik dan fibrosis organ multipel setelah infeksi IFN γ R $^{-/-}$ tikus dengan virus herpes. Meskipun tidak diidentifikasi sebagai AA-Mac, makrofag secara umum telah lama dikenal pada manusia dan hewan model fibrosis paru. Sekresi langsung TGF β , PDGF dan prolin oleh AA-Macs hanya beberapa dari banyak cara di mana AA-Mac mempengaruhi perkembangan fibrosis paru. Salah satu sifat IL-4 yang paling terkenal adalah kemampuannya untuk mempromosikan diferensiasi sel T menjadi sel Th2, menyediakan banyak sumber sitokin tipe-2 dalam aksis inflamasi ini (IL-5, IL-9, IL-13, dan IL-21). Sitokin Th2 berinteraksi dalam mempercepat penyembuhan luka dan berpotensi menimbulkan respons fibrotik. IL-5 memobilisasi, mematangkan, dan merekrut eosinofil, dengan IL-4 mempromosikan produksi TGF β dari eosinofil. IL-5 juga dapat meningkatkan produksi IL-13 dan meningkatkan fibrosis yang bergantung pada IL-13. IL-9 selektif dapat merekrut dan mengaktifkan sel mast dengan chymase yang diturunkan dari sel mast meningkatkan aktivitas TGF β dan berkontribusi terhadap fibrosis paru. Sel mast juga dapat mempromosikan proliferasi fibroblas, kolagen, dan produksi MMP, dapat terlibat dalam fibrosis subepitel setelah dirangsang

alergen. IL-21 juga dapat memperkuat respon paru Th2 dan fibrosis terkait IL-13 dengan meningkatkan ekspresi reseptor IL-4/IL-13. Tikus dengan IL-21R menunjukkan pengurangan fibrosis yang bergantung pada IL-13 setelah infeksi *S. mansoni* dan penurunan AHR (aryl hydrocarbon receptor) yang dimediasi IL-13 pada model asma murine, menunjukkan regulator penting dari remodeling yang digerakkan oleh Th2 pada paru.

Penelitian lain pada hewan telah mengidentifikasi IL-4R α -78 dan STAT-6/79-independen yang melibatkan pensinyalan IL-13 melalui IL-13R α 2. IL-13 telah diidentifikasi sebagai sitokin fibrogenik kunci dalam banyak kondisi fibrosis dan dapat berfungsi secara independen dari TGF- β . IL-13 dapat memicu diferensiasi fibroblas menjadi α -smooth muscle actin (α -SMA) yang mengekspresikan miofibroblas dan sel penghasil PDGF dengan sifat mitogenik yang signifikan. Diferensiasi fibroblas yang dimediasi IL-13 menjadi miofibroblas bersifat refrakter terhadap penghambatan steroid, dapat menjelaskan mengapa steroid tidak efektif dalam menghambat fibrosis. IL-13 pro-fibrotik telah dipelajari secara luas pada model hewan, perolehan fungsi percobaan menggunakan pendekatan transgenik baru (mengekspresikan IL-13 secara berlebihan), menyebabkan fibrosis subepitel disertai dengan peradangan eosinofilik dan produksi lendir, sebanding dengan saluran napas yang diinduksi alergen. Hilangnya fungsi pemblokiran

atau penghapusan garis IL-13 kuman, mengurangi deposit kolagen setelah terpajan aspergillus dan FITC. Penting untuk dicatat bahwa sifat profibrotik IL-13 tidak terbatas pada paru, karena fibrosis hati setelah infeksi *Schistosoma mansoni* juga menurun secara signifikan setelah blokade IL-13. Kultur *in vitro* fibroblas sel epitel manusia, menghasilkan lebih banyak TGF- β , kolagen larut dan fibrilar secara signifikan. Hal ini mendukung teori bahwa IL-13 dapat secara langsung dan tidak langsung meningkatkan produksi kolagen. Fibroblas yang diisolasi dari pasien IPF dan penderita asma menunjukkan hiper-responsif terhadap IL-13, TGF dan CCL-2, dengan interaksi yang signifikan antara ketiga mediator ini.

Beberapa penelitian pada hewan juga mengusulkan model IL-13 melalui berbagai subunit reseptor dapat menginduksi aktivator plasminogen dan MMP-9, meningkatkan pelepasan TGF β aktif dan fibrosis selanjutnya. Penelitian pada manusia dan hewan ini menunjukkan efek gabungan IL-13 dan TGF β yang terkoordinasi dan berpotensi pada aktivasi fibroblas dan deposit kolagen. Keterlibatan TGF dalam fibrosis paru yang berasal dari sumsum tulang termasuk sel T, makrofag, eosinofil, dan neutrofil, merupakan salah satu sitokin pro-fibrotik yang paling banyak dipelajari. Aktivitas kuat TGF diatur pada tingkat pasca-transkripsi oleh protein laten yang teraktivasi (LAP), yang menjaga

TGF dalam keadaan tidak aktif. Disosiasi TGF β dari LAP dicapai oleh banyak agen yang biasa ditemukan dalam kondisi fibrotik, termasuk cathepsin, plasmin, calpain, thrombospondin, integrin $v\beta 6$, dan MMPs. Agen-agen ini memicu pelepasan TGF β yang aktif secara biologis. Setelah aktif, TGF β sangat pleiotropik dengan pertumbuhan dan sifat kemotaktik, merangsang proliferasi fibroblas dan sintesis protein matriks ekstraseluler, merekrut sel inflamasi melalui MCP-1 (CCL2) dan menekan respons sel T. Mirip dengan pendekatan yang digunakan untuk mempelajari fibrosis yang dimediasi IL-13 pada paru, TGF aktif juga telah diekspresikan secara berlebihan pada paru tikus, dengan perkembangan fibrosis interstisial dan pleura yang parah, yang terdiri dari deposit kolagen berlebih, protein matriks ekstraseluler, fibronektin, elastin, dan miofibroblas. TGF β tidak merekrut sel inflamasi atau meningkatkan sekresi lendir paru, TGF dapat secara langsung menginduksi fibrosis tanpa peradangan yang signifikan. Menghambat aktivitas TGF β , dengan mengganggu pensinyalan yang diperantarai SMAD, secara signifikan mengurangi fibrosis kulit, ginjal, okular, dan paru. Seperti disebutkan di atas, Mekanisme gabungan TGF-independen, TGF β dan IL-13 dapat berkontribusi pada penyembuhan luka dan fibrosis. Pengetahuan tentang interaksi yang tepat dan jalur kompensasi yang tidak berlebihan dapat secara signifikan meningkatkan pilihan terapi. Sel penghasil sitokin secara

efisien direkrut ke tempat cedera melalui pergerakan kemokin. Banyak pergerakan kemokin berkembang selama respons penyembuhan luka, masing-masing merekrut sel pembawa reseptor kemokin spesifik. Eosinofil yang membawa CCR3, mengikuti pergerakan CCL11 (Eotaxin), neutrofil, makrofag, monosit, membawa CCR2, mengikuti pergerakan IL-8, IL-17, CCL2 (MCP-1) dan CCL3 (MIP1 α), semuanya terlibat dalam fibrosis paru. CCL2, CCL3, dan CCL11 sendiri diregulasi dalam kondisi fibrosis paru, dengan model hewan yang kekurangan gen mengkonfirmasi pentingnya mereka. Sel sirkulasi fibrosit yang sebelumnya mengekspresikan CCR2, CCR3, CCR5, CCR7 dan CXCR4, mewakili populasi sel penghasil kolagen yang signifikan. Penemuan pasokan fibrosit penghasil kolagen yang cepat dan berlimpah dari sumsum tulang menambah dimensi baru pada perbaikan luka dan fibrosis paru. Ada tiga asal potensial miofibroblas pada fibrosis paru yaitu (1) fibroblas interstisial residen yang berdiferensiasi menjadi sel penghasil kolagen dan matriks ekstraseluler; (2) proses transformasi epitel menjadi mesenkim (EMT), sel epitel lokal mengadopsi sifat seperti fibroblas dan (3) ekstravasasi fibrosit yang bersirkulasi, yang berasal dari sumsum tulang dan berdiferensiasi dalam jaringan menjadi miofibroblas. Selama cedera kronik, sel-sel endotel memasuki proses vaskulogenesis (pembentukan pembuluh darah de-novo) dan angiogenesis (pembentukan cabang-cabang kapiler baru dari pembuluh darah yang ada), meletakkan dasar

pembuluh darah padat yang menembus jaringan fibrotik dan regeneratif.

Angiogenesis dapat dikendalikan oleh beberapa faktor angiogenik termasuk faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), faktor pertumbuhan fibroblas, TGF β , PDGF, angiopoietin 1 (Ang1), sejumlah besar sitokin dan kemokin. Kemokin paru fibrosis merupakan sel penghasil sitokin secara efisien direkrut ke tempat cedera melalui pergerakan kemokin. Banyak pergerakan kemokin berkembang selama respons penyembuhan luka, masing-masing merekrut sel pembawa reseptor kemokin spesifik. Pasien IPF yang menjalani pengobatan steroid memiliki peningkatan kadar fibronektin turunan makrofag yang serupa dengan pasien IPF tanpa pengobatan. Jadi mirip dengan diferensiasi miofibroblas yang dimediasi IL-13 dan steroid, pelepasan fibronektin yang diturunkan dari makrofag juga tampaknya resisten terhadap pengobatan steroid, memberikan alasan lain mengapa pengobatan steroid mungkin tidak efektif. Dari model hewan, fibronektin tampaknya diperlukan untuk pengembangan fibrosis paru, karena tikus dengan penghapusan spesifik domain tipe III ekstra fibronektin (EDA) mengembangkan fibrosis secara signifikan lebih sedikit setelah pemberian bleomisin dibandingkan dengan tipe yang lain. Selain fibronektin, matriks ekstraseluler sementara terdiri dari glikoprotein (seperti PDGF), glikosaminoglikan (seperti asam hialuronat), proteoglikan dan elastin.

Faktor pertumbuhan dan fibroblas yang diaktifkan TGF bermigrasi di sepanjang jaringan matriks ekstraseluler dan memperbaiki luka. Dalam kulit yang luka, TGF β juga menginduksi respon kontraktile, mengatur orientasi serat kolagen. Fibroblas ke diferensiasi miofibroblas seperti yang dibahas di atas, juga menciptakan ketegangan serat dan ekspresi SMA, memberikan kontraktilitas tinggi dan aktivitas dalam miofibroblas. Perlekatan miofibroblas ke matriks ekstraseluler pada tempat khusus yang disebut “fibronexus” atau “perlekatan fokal supermatur” memperbaiki luka dan mengurangi ukuran lesi selama fase kontraksi. Derajat matriks ekstraseluler yang terbentuk, jumlah miofibroblas yang diaktifkan menentukan jumlah deposit kolagen. Untuk tujuan ini, keseimbangan MMPs, TIMPs dan kolagen terhadap kolagenase bervariasi di seluruh respon inflamasi, bergeser dari pro-sintesis dan peningkatan deposit kolagen, menuju keseimbangan terkontrol, tanpa peningkatan jumlah kolagen. Untuk penyembuhan luka yang baik, keseimbangan ini sering terjadi ketika fibroblas mengalami apoptosis, peradangan mulai mereda, jaringan granulasi menyusut, meninggalkan lesi yang kaya kolagen. Penghapusan sel inflamasi terutama -SMA+ miofibroblas sangat penting untuk menghentikan deposit kolagen. Pengangkatan fibroblas pada pasien IPF, dapat ditunda dengan sel yang resisten terhadap sinyal apoptosis, meskipun terjadi peningkatan kadar induktor apoptosis dan molekul pensinyalan FAS (*FS-7-associated*

surface antigen). Resistensi relatif terhadap apoptosis ini berpotensi mendasari penyakit fibrosis. Beberapa penelitian juga telah mengamati peningkatan jumlah fibroblas yang mensekresi kolagen dan apoptosis sel epitel pada IPF, menunjukkan bahwa keseimbangan lain memerlukan pemantauan, apoptosis fibroblas dan proliferasi fibroblas. Sinyal yang memulai apoptosis fibroblas di IPF, tidak dipahami dengan baik karena beberapa faktor, seperti ketidakseimbangan sitokin, penyebab genetik, dan jalur anti-apoptosis konstitutif yang mirip dengan beberapa sel kanker.

Dari studi kulit re-epitelisasi lokasi luka membentuk kembali fungsi penghalang dan memungkinkan reorganisasi seluler yang dienkapsulasi. Beberapa model *in vitro* dan *in vivo*, menggunakan sel epitel manusia, tikus yang ditumbuhkan di atas matriks kolagen, atau luka trakea *in vivo*, telah mengidentifikasi tahapan signifikan dari migrasi sel, proliferasi, dan penyebaran sel. Motilitas dan proliferasi yang cepat dan dinamis, dengan restitusi epitel dari tepi area yang gundul, terjadi dalam beberapa jam setelah luka awal. Lembaran sel epitel yang bergeser dapat bermigrasi di atas area yang terluka dan membantu menutupi luka. Beberapa faktor dapat mengatur re-epitelisasi dengan serum yang diturunkan TGF α atau MMP-7 (yang diatur oleh TIMP) tampaknya memainkan peran penting. Secara kolektif, derajat inflamasi, angiogenesis, dan jumlah deposit matriks

ekstraseluler semuanya berkontribusi pada deposit kolagen, mengganggu aktivasi fibroblas, proliferasi atau apoptosis, membutuhkan pemahaman dan apresiasi menyeluruh dari semua fase perbaikan luka. Meskipun ketiga fase ini sering disajikan secara berurutan, selama cedera kronik atau berulang, proses ini berfungsi secara paralel, menempatkan tuntutan yang signifikan pada mekanisme pengaturan.

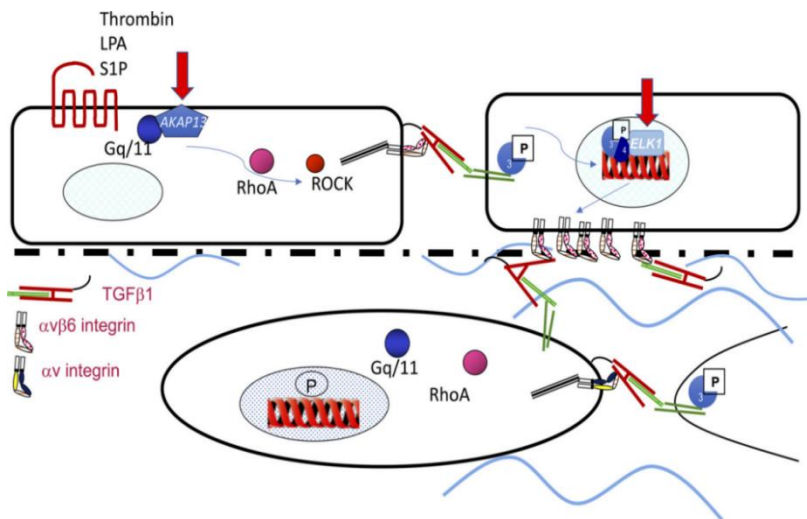
Mekanisme Cedera Paru

Jenkins (2020) mengungkapkan bahwa hubungan antara cedera paru dan fibrosis dijelaskan dengan baik dan banyak pemahaman perkembangan fibrosis paru didasarkan pada data yang diperoleh dari model cedera paru *in vivo*. Dalam model fibrosis paru, cedera paru diinduksi, seringkali melalui inhalasi bahan fibrogenik seperti bleomisin, FITC, atau silika, yang mengarah ke fase inflamasi, diikuti oleh fase fibrotik. Bahkan dalam model jangka panjang dan lebih "relevan secara klinis" seperti fibrosis paru yang diinduksi radiasi, ada fase inflamasi awal yang berlangsung beberapa minggu dengan fase laten yang panjang dan kemudian fase fibrotik yang berjalan lebih 5 dan 6 bulan.

Salah satu mekanisme molekuler kunci cedera paru dan fibrosis yang dipicu oleh banyak model ini adalah aktivasi faktor pertumbuhan transformasi epitel TGF-1, dan model fibrosis paru di mana TGF-1 aktif diekspresikan secara berlebihan pada paru dengan transfer gen adenoviral atau

ekspresi transgenik berlebih yang dapat menyebabkan fibrosis progresif tanpa peradangan substansial. Sejumlah strategi yang menargetkan aktivasi TGF-1 telah digunakan secara eksperimental untuk menghambat cedera paru akut (*Acute Lung Injury*) dan fibrosis, fungsi pleiotropik TGF-1, peran vitalnya dalam peradangan dan penekanan tumor telah menyebabkan masalah toksisitas yang tidak dapat diatasi. Upaya untuk secara selektif menghambat TGF-1 di lokasi cedera epitel atau dengan menargetkan aktivasi fibroblas TGF-1 telah menunjukkan beberapa harapan, dan penghambat galektin-3 yang menghambat fibroblas dan makrofag TGF-1, telah dikembangkan. ALI tidak cukup untuk menyebabkan penyakit fibrotik progresif, karena dalam banyak kasus ALI dan ARDS derajat berat dapat sembuh sampai batas tertentu atau setidaknya tidak memburuk, dan perlu pengembangan loop amplifikasi diri (umpan balik positif), menghasilkan tingkat TGF-1 aktif yang terus-menerus tinggi, mempromosikan fibrosis atau sinyal yang mematikan jalur profibrotik setelah cedera teratasi menjadi rusak. Setidaknya dua mekanisme seperti itu telah diidentifikasi, meskipun kemungkinan ada lebih banyak mekanisme lagi. Polimorfisme pada gen AKAP13 yang terkait dengan ekspresi mRNA pada paru telah diidentifikasi untuk meningkatkan risiko pengembangan fibrosis paru idiopatik. Protein penahan A-kinase 13 (AKAP13) adalah faktor pertukaran nukleotida Rho guanin (GEF) yang mengarah ke aktivasi RhoA, dan ada

kemungkinan bahwa pasien dengan tingkat AKAP13 yang tinggi akan meningkatkan aktivasi RhoA sebagai respons terhadap cedera, serta dapat memperkuat aktivasi TGF. TGF menyebabkan peningkatan ekspresi gen ITGB6 dan ekspresi integrin v6, yang selanjutnya mengaktifkan TGF. Dalam keadaan normal, loop umpan balik ini diatur oleh sejumlah faktor transkripsi termasuk reseptor glukokortikoid, reseptor progesteron, dan represor transkripsi protein ETS Like-1. Hilangnya ELK1 mengarah pada peningkatan ekspresi ITGB6, peningkatan integrin v6 pada epitel, dan peningkatan fibrosis baik sebagai respons terhadap cedera paru dan fibrosis spontan pada tikus tua dengan Elk1-null (Gambar 6).



Gambar 6. Cedera pada permukaan alveolar

Cedera pada permukaan alveolar menyebabkan pelepasan trombin dan asam lysophosphatidic (LPA), yang bekerja melalui reseptor protein berpasangan G PAR1 dan LPAr2

untuk memberi sinyal melalui Gq/11, RhoA, dan Rho kinase (ROCK) untuk mengaktifkan transforming growth factor (TGF), melalui integrin v6 (Jenkins, 2020).

Terjadi aktivasi reseptor TGF di sel tetangga dan fosforilasi Smad2/3, yang mentranslokasi ke nukleus, menyebabkan peningkatan transkripsi gen ITGB6 dan peningkatan ekspresi integrin v6 pada permukaan sel. Hal ini mampu mengaktifkan fibroblast TGF- jika membran basal epitel digunduli, yang mengarah ke aktivasi melalui pensinyalan RhoA fibroblast dan aktivasi TGF- yang dimediasi integrin mesenkim (v 1 dan v 5) yang mengarah ke aktivasi TGF- fibroblas otonom. Protein penahan A-kinase 13 (AKAP13) adalah faktor pertukaran nukleotida guanin Rho (GEF) yang memfasilitasi pensinyalan Gq/11 ke RhoA dan dapat bertindak sebagai sinyal amplifikasi dalam sel epitel, dan ELK1 adalah penekan transkripsi yang hilang pada fibrosis paru .

Sangat menarik untuk dicatat bahwa ELK1 adalah gen terkait-X, dan ini dapat menjelaskan beberapa ketidakseimbangan jenis kelamin yang terlihat pada IPF. Ada banyak hal yang harus dilakukan untuk memahami mekanisme molekuler yang dapat memperkuat TGF, dan mekanisme fibrosis lainnya, setelah cedera paru dan menargetkan jalur amplifikasi ini cukup untuk mencegah perkembangan fibrosis progresif tanpa mempengaruhi fungsi homeostatik penting dari TGF-beta.

Peran yang muncul untuk TGF- β dalam COVID-19 telah dijelaskan, dan TGF terlibat dalam respons terhadap ARDS (acute respiratory distress syndrome) yang diinduksi COVID-19, TGF- merespon cedera paru yang diinduksi virus termasuk SARS-CoV-2, melibatkan integrin melalui domain RGD (arginin-glisin-asam aspartate) dalam protein Spike-nya. Menarik juga untuk dicatat ketidakseimbangan prevalensi jenis kelamin yang mengalami COVID-19 derajat berat, penting untuk dapat memahami peran faktor amplifikasinya termasuk AKAP13 dan ELK1 dalam komplikasi COVID-19. Genetik, penuaan dan penyakit fibrosis paru adalah penyakit terkait usia yang disebabkan oleh cedera epitel pada orang dengan kerentanan genetik.

Fibrosis paru dapat terjadi tanpa penyebab yang jelas, bila disebut idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), dapat disebabkan oleh paparan zat fibrogenik seperti serat asbes (asbestosis) atau protein burung (hipersensitivitas pneumonitis), atau dapat terjadi secara berkelompok di keluarga, yang disebut fibrosis paru familial (FPF). FPF dapat muncul jauh lebih umum daripada yang diperkirakan sebelumnya, dan penelitian terbaru mengidentifikasi riwayat keluarga dengan fibrosis paru yang dikaitkan dengan peningkatan risiko IPF, 12 kali lipat pada 25% dari famili tertentu tanpa gejala dan pasien IPF dengan bukti kelainan paru interstisial subklinis. Meskipun ada sejumlah besar gen yang mendorong

perkembangan fibrosis paru termasuk varian umum pada promotor MUC5B (mucin 5B), DSP (desmoplakin), dan AKAP13 serta varian langka pada gen yang terkait dengan produksi surfaktan dan fungsi telomer (RTEL1/ Regulator Of Telomere Elongation Helicase 1, PARN/ Poly(A)-Specific Ribonuclease, TERT/telomerase reverse transcriptase, dan TERC/telomerase RNA component), proporsi risiko genetik yang dijelaskan oleh varian ini tetap kecil dan ada banyak penelitian lebih lanjut yang diperlukan untuk mengidentifikasi varian penyebab. Misalnya varian langka yang paling baik dijelaskan, dan sering ditemukan ada pada sejumlah gen yang terkait dengan fungsi telomer, menyebabkan telomer memendek, tetapi mereka hanya bertanggung jawab pada >20% FPF. Selain itu varian ini juga ditemukan pada orang dengan IPF, di mana mereka juga menyebabkan telomer lebih pendek dan dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk, meskipun proporsi risiko yang dijelaskan dalam IPF cenderung lebih kecil daripada di FPF. Pasien laki-laki dengan FPF yang disebabkan oleh mutasi telomerase reverse transcriptase memiliki usia kematian yang lebih rendah daripada perempuan. Telomer pendek menyebabkan proses penuaan yang dipercepat, dikenal sebagai penuaan seluler, dan berkaitan dengan fibrosis paru, meningkatkan prospek senolitik dapat menjadi terapi yang berguna dalam IPF. Pada kondisi pandemi global COVID-19 saat ini, sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa cedera paru yang disebabkan oleh

virus menyebabkan fibrosis paru yang lebih buruk pada tikus tua. Pemahaman hubungan antara infeksi SARS-CoV-2 dan ARDS pada pasien usia lanjut, atau mereka yang memiliki mutasi gen telomer, jelas penting untuk risiko pengembangan fibrosis paru pasca COVID.

Sindrom metabolik adalah kombinasi dari obesitas abdominal, resistensi insulin, hipertensi, dan hiperlipidemia. Pasien dengan IPF biasanya kelebihan berat badan, dengan indeks massa tubuh rata-rata (BMI) 28 kg/m², dan lebih mungkin untuk menderita diabetes, hipertensi pada saat diagnosis, yang mengarah ke peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Sindrom metabolik dikaitkan dengan peningkatan aktivitas target mTOR (mammalian target of rapamycin), penurunan aktivitas AMP-activated protein kinase (AMPK), dan dua jalur metabolisme utama ini telah terlibat dalam patogenesis fibrosis paru yang memberikan peluang terapeutik. Target mTOR mengatur pertumbuhan dan proliferasi sel, membentuk dua kompleks yang berbeda, mTOR kompleks 1 (mTORC1) dan mTOR kompleks 2 (mTORC2). Target mTORC1 diatur oleh beberapa sinyal seperti faktor pertumbuhan, asam amino, dan energi seluler, mengaktifkan berbagai proses seluler penting termasuk translasi dan transkripsi, dan menghambat autophagy dan juga telah terlibat dalam proses patologis lainnya termasuk kanker. Sinyal mTOR tampak meningkat pada studi IPF baik dari studi eksperimental

dan genetik. Inhibitor mTOR ditoleransi dengan baik dan mampu menghambat metabolisme seluler pada pasien IPF. AMPK (AMP-activated protein kinase) adalah sensor bioenergi seluler dan pengatur metabolisme. Metformin adalah aktivator AMPK, telah terbukti menghambat fibrosis yang terbentuk melalui aktivasi AMPK, meningkatkan resolusi fibrosis dengan mengubah alur sel miofibroblas, meskipun data pengamatan dari uji klinis pada pasien IPF tidak mendukung metformin untuk digunakan pada pasien IPF. Peningkatan risiko COVID-19 derajat berat pada pasien sindrom metabolik, dijelaskan dengan baik dan mengarah pada perubahan kebijakan di Inggris Raya. Inhibitor mTOR telah diidentifikasi sebagai terapi baru yang potensial untuk COVID-19 dan studi observasional telah mengidentifikasi bahwa metformin dikaitkan dengan penurunan angka kematian pasien COVID-19, terutama pada perempuan. Pemahaman interaksi antara metabolisme seluler, infeksi pernapasan, dan fibrosis paru perlu lebih ditingkatkan.

Fibrosis Paru Terinduksi Virus

Pembahasan mengenai etiologi fibrosis paru pada dekade terakhir ini sangat perlu mempertimbangkan peran virus. Analisis awal dari pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 menunjukkan tingginya tingkat kelainan fungsi paru yang disertai dengan gambaran fibrosis paru, terutama gangguan transfer gas (47%), meskipun ini dapat mencerminkan sebagian vaskulopati

yang muncul sebagai deskripsi utama COVID-19. Pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan SARS, kelainan transfer gas diamati pada 16% pasien, foto toraks dada abnormal diamati pada 30% dan 62% pasien memiliki bukti gambaran fibrosis paru pada hasil pemeriksaan *High Resolution Computed Tomography* (HRCT) segera setelah keluar dari rumah sakit. Dalam studi lanjutan 36 pasien yang sembuh dari infeksi coronavirus sindrom pernafasan Timur Tengah (MERS), 33% memiliki bukti radiografi fibrosis paru. Peran virus pernafasan lainnya dalam mempromosikan fibrosis paru kurang jelas dan umumnya terbatas pada IPF eksaserbasi akut dalam model *in vivo*. Namun ada bukti yang jelas untuk peran fibrosis yang diinduksi virus di hati. Seperti halnya virus corona, virus Hepatitis C adalah virus RNA rantai tunggal yang berpotensi fibrogenik, menyebabkan lebih dari 200 juta orang terinfeksi di seluruh dunia, dan merupakan indikasi utama untuk transplantasi hati. Beberapa data epidemiologi yang menunjukkan tingginya prevalensi hepatitis C pada pasien dengan IPF. Data terbaru menunjukkan bahwa infeksi virus juga berkaitan dengan peningkatan risiko IPF terutama dengan infeksi virus kronik, mendukung data yang melibatkan virus herpes sebagai faktor etiologi IPF. Fakta bahwa virus tersebut membentuk kondisi laten seumur hidup dan dapat muncul kembali ketika imunitas yang diperantarai sel berkurang dengan penuaan membuat hipotesis yang menarik. Apakah COVID-19 dapat menyebabkan fibrosis

paru progresif pada saat ini masih harus diteliti lebih lanjut untuk menginformasikan kemungkinan risiko penyakit pasca-COVID jangka panjang.

Inisiasi Fibrosis: Predisposisi dan Agen Penyebab

Mengurangi gejala adalah perhatian utama pasien yang mengalami fibrosis paru. Memahami etiologi fibrosis paru dapat memberikan petunjuk gejala jangka panjang dan kemungkinan rekurensi penyakit. Untuk tujuan ini ada beberapa faktor risiko yang terkait dengan fibrosis paru. Dalam banyak kasus model hewan memiliki keuntungan yang jelas dalam mempelajari mekanisme regulasi pada fibrosis paru dan remodeling saluran napas. Berdasarkan etiologi, fibrosis kistik atau cystic fibrosis (CF) dan penyakit paru adalah kondisi fibrosis paru unik dan dapat dikaitkan dengan mutasi gen tunggal, menjadikannya penyakit monogenik yang paling umum dari Kaukasia. *CF transmembrane conductance regulator* (CFTR), adalah "penyembuhan Achilles" genetik yang bertanggung jawab atas penyakit ini. Produk protein CFTR adalah protein saluran klorida yang ditemukan di membran sel yang melapisi paru, hati, pankreas, usus, saluran reproduksi, dan kulit (Homolko, 1987).

Menurut Wilson, penyebab utama kematian pada manusia dengan CF adalah penyakit paru. Selain efek langsung dari mutasi CFTR, yang mengakibatkan defisiensi sekresi klorida, memperantarai cAMP di seluruh

epitel dan regulasi mukus yang tidak berfungsi, pasien CF rentan terhadap kerusakan paru progresif, inflamasi submukosa, dan peningkatan kerentanan terhadap infeksi bakteri. Antibiotik yang dilarutkan dalam bentuk aerosol jangka panjang dapat membatasi kolonisasi bakteri dari infeksi kronik, seperti cedera paru berulang, peradangan kronik, remodeling saluran napas, dan fibrosis. Respon inflamasi kronik, khususnya respon neutrofilik, adalah gambaran yang signifikan yang mendorong patologi pada CF. Sebuah studi mengidentifikasi bahwa neutrofil elastase, enzim yang meningkat secara signifikan dalam cairan BAL pasien CF, dapat mempromosikan pro-MMP9 dan menghambat TIMP-1, sehingga mengganggu keseimbangan protease/anti-protease. Selain itu regenerasi dan perbaikan sel epitel juga dapat terganggu, yang menyebabkan perubahan fisiologi paru pada pasien CF. Beberapa tikus CFTR telah dikembangkan dengan berbagai tingkat penyakit paru, mengidentifikasi gen pengubah CF dalam garis awal yang berbeda. Diseksi tikus CF memperlihatkan penebalan parenkim interstisial dan fibrosis dengan masuknya granulosit, infiltrasi fibroblas dan deposit protein matriks. Pengembangan model tikus CF telah memungkinkan penelitian menarik yang membahas respons anti-inflamasi, keterlibatan gen pengubah, dampak infeksi bakteri dan komplikasi multi-organ.

1. Cedera paru akibat radiasi dan kemoterapi

Terapi radiasi toraks (RT) digunakan untuk mengobati kanker paru, kerongkongan, payudara, dan limfoid. Komplikasi RT adalah cedera paru dan peradangan, yang sering disebut sebagai pneumonitis radiasi dan munculnya fokus fibrotik. Beberapa mekanisme telah diidentifikasi dalam fibrosis yang diinduksi RT, termasuk kerusakan alveolar, meningkatkan spesies oksigen reaktif atau *reactive oxygen species* (ROS) dan efek toksik ROS pada sel parenkim, gangguan faktor transkripsi terkait proliferasi, dan masuknya sel inflamasi, seperti makrofag serta limfosit. Sitokin proinflamasi dan pro disregulasi -fibrotik seperti TGF β , IL-6, MMPs, dan kemokin, dapat lebih memperburuk respons inflamasi dan penyembuhan luka, selain sitokin antiinflamasi yang berkurang setelah radiasi. Model hewan telah mengungkapkan determinan genetik fibrosis yang diinduksi RT, sesuai dengan hubungan terkait genotipe serupa pada manusia. RT dapat menyebabkan kerusakan signifikan pada daerah alveolar yang sensitif terhadap radiasi pada paru, menyebabkan kaskade inflamasi yang tidak teratur, kaya akan mediator pro-inflamasi dan pro-fibrotik. Kemokin yang tidak diatur, faktor transkripsi, dan jalur anti-inflamasi dapat lebih lanjut memperparah respons yang tidak terkontrol ini, yang menyebabkan fibrosis paru. Mirip dengan terapi

radiasi, kemoterapi dapat menyebabkan cedera paru dengan konsekuensi yang bervariasi tergantung pada laju dosis, durasi, penyakit paru yang sudah ada sebelumnya, dan penggunaan steroid secara bersamaan. Antibiotik turunan *Streptomyces verticillatus*, bleomisin, efektif melawan karsinoma sel skuamosa dan tumor kulit; namun seperti RT, efek samping yang tidak menguntungkan melibatkan respons inflamasi dan fibrosis paru. Peradangan yang diinduksi BLM terjadi pada 46% pasien yang dirawat dengan komplikasi paru, kulit karena kurangnya enzim penginaktivasi bleomisin endogen, bleomisin hidrolase, dalam jaringan tersebut. Pemahaman tentang fibrosis yang diinduksi BLM telah dibantu oleh pengembangan model hewan, yang banyak mereproduksi karakteristik penyakit manusia. BLM dapat secara langsung menyebabkan kematian sel dan mereduksi O_2 menjadi radikal bebas, menyebabkan kerusakan DNA kerusakan. Tergantung pada rute pemberian, sel epitel dan endotel adalah beberapa sel yang paling awal terkena, menyebabkan respon inflamasi yang kaya leukosit. Blokade respons inflamasi ini pada model hewan, dengan ekstravasasi seluler anti-CD11 Ab-menghambat, secara mengurangi kolagen dan fibrosis paru, menunjukkan kontribusi signifikan pada respons fibrotik sel inflamasi yang dihasilkan. Sitokin inflamasi seperti $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$ dan pro-fibrotik

TGF β disertai dengan sel yang mengekspresikan ligan FAS, mengarah lebih banyak apoptosis. Blokade TNF α , IL-1, FAS-Ligand atau TGF dapat mengurangi inflamasi dan respon fibrotik yang dihasilkan. TNF α , IL-1, IL-6, dan TGF adalah beberapa mediator yang terlibat dalam fibrosis yang diinduksi BLM. Model BLM telah digunakan untuk membedah keterlibatan banyak sitokin dalam respon fibrotik paru. Keterlibatan sitokin tipe-2 kurang jelas, IL-4 dan IL-5 tidak berperan signifikan, sedangkan IL-13 baik secara langsung maupun tidak langsung melalui TGF β , berkontribusi terhadap respon fibrotik. Ada juga bukti bahwa sitokin Tipe-1 terlibat, dengan sel inflamasi yang lebih sedikit, kandungan hidroksiprolin paru, penurunan berat badan, dan kematian yang diamati pada tikus IFN γ -, memblokir sitokin yang mempromosikan IFN γ IL-12 atau penghapusan *germ line* dari IL-12 menghasilkan hasil yang serupa. BLM menimbulkan respons inflamasi yang signifikan, juga dapat meningkatkan proliferasi fibroblas dan produksi TGF β dari sel endotel secara langsung. BLM tampaknya memiliki banyak sifat, secara langsung menyebabkan kematian sel dan apoptosis, memicu respons inflamasi dan mendorong proliferasi fibroblas dan produksi TGF β . Model tikus fibrosis yang diinduksi BLM menyediakan gambaran yang sangat bagus, membedah banyak jalur proses

inflamasi, sel, dan mediator yang terlibat dalam fibrosis yang diinduksi obat.

2. Asma dan alergi peradangan saluran napas

Jumlah individu yang menderita peradangan saluran napas alergi dan asma telah mengalami pertumbuhan pesat yang belum pernah terjadi sebelumnya selama 30 tahun terakhir, terutama di daerah perkotaan baik di negara maju maupun berkembang. Asma alergi adalah penyakit poligenik, ditandai oleh IgE spesifik alergen, IgG1 saluran napas, eosinofilia interstisial, sekresi lendir dan hiper-reaktivitas saluran napas. Asma kronik dengan serangan berulang dari pajanan alergen dan disregulasi peradangan pada permukaan mukosa dapat menyebabkan hiperplasia sel goblet, hipertrofi, hiperplasia otot polos, angiogenesis dan akhirnya fibrosis subepitel. Sel CD4⁺ Th2 mengatur banyak aspek peradangan alergi, didorong oleh sel dendritik atau IL-4 dan IL-25, diturunkan dari aktivasi basofil dan regresi sel Th2 yang mensekresi sitokin ke dalam interstitium dan permukaan mukosa paru, dengan penyebaran seluler lokal. Lebih khusus lagi, sitokin yang diturunkan dari Th2, IL-5 dan IL-9, memobilisasi, mematangkan, merekrut eosinofil dan sel mast ke dalam jaringan paru, dan sel-sel ini biasanya ditemukan dalam biopsi individu penderita asma. TGFβ juga meningkat secara signifikan pada penderita asma dengan derajat fibrosis subepitel yang

berhubungan dengan menurunnya volume ekspirasi paksa detik pertama (FEV1). Peningkatan eosinofil, TGF β dan fibrosis subepitel ini mengarahkan Floodpage *et al.* untuk mempelajari sumber seluler spesifik TGF. Sekitar 86% sel mRNA+TGF β mukosa bronkial penderita asma adalah eosinofil, membedakan eosinofil sebagai sumber signifikan TGF pro-fibrotik pada paru yang mengalami inflamasi atau alergi. Beberapa penelitian telah mengidentifikasi deposit kolagen yang berkorelasi dengan peningkatan jumlah eosinofil jaringan dan miofibroblas serta ekspresi submukosa MMP9 dan MMP12. Beberapa uji klinik rejimen pengobatan menggunakan antibodi anti-IL-5 untuk memblokir eosinofil jaringan. Pengobatan pasien asma dan dermatitis atopik dengan antibodi anti-IL-5 (mepolizumab) menyebabkan penurunan yang signifikan pada eosinofil jaringan, meskipun tidak ada perubahan pada reaksi alergi kulit fase akhir. Yang paling mencolok adalah berkurangnya ketebalan dan kepadatan matriks ekstraseluler (tenascin, lumican, dan pro-collagen 3) setelah pengobatan anti-IL-5, menunjukkan bahwa eosinofil jaringan yang dimediasi IL-5 bertanggung jawab untuk deposit ECM. Peran dan keterlibatan eosinofil yang tepat pada asma masih diperdebatkan, dengan banyak uji klinik anti-IL-5 mAb melaporkan sedikit atau tidak ada perbaikan klinik. Penelitian pada hewan menggunakan tikus atau mencit yang

kekurangan atau terablasinya eosinofil telah mendukung peran penting eosinofil, dengan berkurangnya remodeling saluran napas, termasuk fibrosis peribronkial dan ketebalan otot polos, di samping beberapa fitur lain dari asma setelah pajanan kronik pada saluran napas. Pemblokir TGF β atau terganggunya sinyal TGF β juga dapat secara signifikan menurunkan remodeling saluran napas setelah pajanan alergen kronik. Model hewan telah jelas menunjukkan peranan eosinofil dan TGF β dalam kerusakan saluran napas. Studi pada manusia telah menghasilkan spektrum hasil dan memerlukan studi tambahan dengan titik akhir yang jelas untuk mengatasi peran IL-5 dan eosinofil dalam perkembangan dan resolusi fibrosis subepitel di saluran napas pasien asma. IL-13 juga dapat menjadi sitokin yang merusak pada individu yang alergi. Banyak kondisi patologis yang diidentifikasi pada penderita asma dengan penelusuran terhadap IL-13. IL-13 dapat memediasi hiperplasia sel goblet di epitel lokal, meningkatkan produksi lendir yang dapat memblokir saluran udara kecil. IL-13 juga dapat mendorong perbaikan epitel, pertumbuhan fibroblas, EMT dan deposit kolagen. Di luar epitel saluran napas, IL-13 juga menyebabkan hiperplasia otot polos dan fibrosis subepitel. Mirip dengan mekanisme yang menggunakan model bleomisin, IL-13 dapat bersinergi dengan dan mempromosikan profibrotik TGF β ,

produksi eotaxin, dan ekspresi TIMP. Dalam konteks asma, eosinofil, TGF β , dan IL-13 dapat berkontribusi pada remodeling saluran napas dan fibrosis paru. Kondisi fibrosis paru yang disebabkan partikulat lingkungan, pekerjaan dan merokok dapat memiliki efek toksik pada permukaan mukosa paru.

Pekerjaan yang melibatkan pertambangan, yang membuat pekerja terpajan asbes, debu logam, atau debu silika dapat menyebabkan fibrosis paru. Pekerja pertanian juga dapat dipengaruhi pajanan zat organik dan anorganik, asap, atau jerami berjamur, menyebabkan peradangan alergi dan fibrosis yang sering disebut sebagai *Farmer's Lung*. Penyakit paru granulomatosa dan sarkoidosis lebih jarang ditemukan dengan insiden 16,5-19/100,000. Penyakit ini dipengaruhi secara signifikan oleh faktor genetik dan lingkungan. Sampai saat ini agen penyebab belum dapat diidentifikasi secara pasti. Profil transkrip gen makrofag alveolar yang mirip dengan infeksi *Mycobacterium tuberculosis* telah mengarah pada hipotesis bahwa bakteri mungkin terlibat dalam proses penyakit tersebut, walaupun belum pernah diisolasi dari pasien sarkoidosis. Peradangan kronik dan perkembangan granuloma paru yang kaya sel inflamasi, sitokin, kemokin tipe-1 dan sel T dapat mengganggu arsitektur parenkim, sel endotel dan ruang alveolar pasien sarkoidosis.

Analisis imunohistokimia dari biopsi paru manusia, hewan dan bagian histologis post-mortem telah mengidentifikasi peningkatan kolagen serta fibronektin pada granuloma pasien sarkoidosis. Ekspresi TGF β pro-fibrotik granuloma juga diamati pada granuloma sarkoidosis.

Berbagai etiologi cedera paru berulang dan inflamasi umum terjadi pada banyak kondisi fibrotik ini, dan secara luas mendasari patogenesis fibrosis paru. Ketika semua penyebab yang diketahui dari penyakit paru interstisial dan fibrosis telah disingkirkan, kondisi ini disebut sebagai fibrosis paru “idiopatik” karena tidak diketahui penyebabnya. Meskipun etiologinya tidak diketahui, ada sejumlah kondisi dan faktor risiko yang terkait dengan penyakit ini termasuk merokok, agen di lingkungan pertanian, infeksi virus, dan bakteri. Dalam sebuah penelitian, pasien IPF memiliki kecenderungan lebih besar untuk berkembang ke arah kanker paru primer, dibandingkan dengan pasien non-IPF dengan penyakit paru kronik atau pasien tanpa penyakit paru. Laporan agregasi familial IPF juga menunjukkan bahwa ada komponen genetik IPF. Seperti disebutkan di atas, kejadian IPF di Amerika Serikat adalah 30/100.0004 dan 34.000 kasus baru setiap tahun, dengan peningkatan insiden IPF yang serupa di Inggris. IPF ditandai dengan pneumonitis interstisial

dan fibrosis interstisial progresif yang disebabkan oleh deposit matriks ekstraseluler yang berlebihan. Daerah akumulasi fibroblas dan miofibroblas, khususnya antara endotel vaskular dan epitel alveolar mengganggu arsitektur paru, memberikan penampilan seperti "sarang lebah".

Patogenesis IPF telah diperdebatkan selama bertahun-tahun dengan dua aliran pemikiran yang berbeda. Satu kelompok menyarankan stimulus inflamasi terlibat, dengan peradangan berulang yang mengarah ke imunopatologi, kerusakan jaringan dan penyebaran respon penyembuhan luka. Yang lain menyarankan mekanisme patogen yang sedikit berbeda di mana tahap inflamasi awal dengan cepat diikuti oleh respon penyembuhan luka yang tidak terkontrol. Inti dari argumen yang meniadakan peran dominan peradangan adalah inefisiensi kortikosteroid dan agen anti-inflamasi lainnya untuk mengontrol IPF³⁴, meskipun beberapa laporan ada peningkatan kelangsungan hidup. Kemampuan TGF β yang diturunkan dari sel epitel untuk memicu kaskade fibrotik dengan peningkatan kolagen interstisial dan proliferasi fibroblas tanpa adanya peradangan semakin mendukung pandangan ini. Kontroversi tersebut mencerminkan pengetahuan dan wawasan yang terbatas tentang agen penyebab dan patogenesis IPF. Pandangan umum adalah peran awal dari

peristiwa inflamasi, memulai respon penyembuhan luka. Apakah respons penyembuhan luka yang tidak teratur berlanjut tanpa adanya peradangan berikutnya atau tidak masih harus diklarifikasi. Produksi kemokin dan sitokin yang terus menerus pada pasien IPF menunjukkan bahwa kerusakan dan peradangan selanjutnya mungkin sedang berlangsung. Profil sitokin dari biopsi paru atau sel BAL dari cairan BAL pasien IPF kaya akan sitokin pro-inflamasi seperti IL-8, IL-18, TNF α , MCP-1 serta sitokin Tipe-2, dan reseptornya. Profil sitokin campuran, terutama berasal dari sel inflamasi dan leukosit, dapat memiliki efek signifikan pada semua aspek penyembuhan luka termasuk remodeling vaskular, diferensiasi miofibroblas, EMT, TGF β , dan produksi IL-13. Selain sifat pengaktifan fibroblas langsung dari TGF β dan IL-13, ekspresi bersama kedua sitokin ini dalam IPF telah diamati. Hiperplasia fibroblas dan penurunan ekspresi mekanisme apoptosis (bcl-2 dan membran FAS-L) pada IPF dapat meningkatkan respon fibrotik. Serangkaian mekanisme regulasi yang gagal dan hipersekreasi sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan, memuncak pada respons penyembuhan luka yang dimediasi fibroblas di luar kendali. Secara fisiologis IPF dapat mengganggu difusi oksigen, fungsi paru dan biasanya merupakan penyakit yang fatal.

Pengaturan Fibrosis Paru

Hal ini menjadi jelas bahwa ketidakseimbangan sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan yang merangsang sel-sel parenkim dan sirkulasi yang terlalu aktif mendasari respons penyembuhan luka yang berlebihan, mengarah pada fibrosis. Dalam respons seluler yang dikontrol secara normal, loop umpan balik negatif, molekul anti-inflamasi, reseptor penghambat, dan jalur apoptosis beroperasi untuk menyempurnakan dan menghentikan respons begitu hasil yang diinginkan tercapai. Banyak kondisi fibrotik paru dengan etiologi yang diketahui dan tidak diketahui merupakan gangguan dalam mekanisme pengaturan ini, menghasilkan kaskade inflamasi yang berlebihan, neo-vaskularisasi, aktivasi fibroblas yang tidak terkontrol, dan fibrosis. Beberapa mekanisme pengaturan endogen ini yang beroperasi secara endogen atau dapat dieksploitasi secara terapeutik untuk mengimbangi respons yang tidak terkontrol. Regulasi respons inflamasi, Sel T Treg dan IL-10 dengan fungsi utama melemahkan aktivasi dan proliferasi sel imunitas sering disebut sebagai sel T regulator (Treg). Mekanisme penekanan yang tepat, dan fitur pembeda terus berkembang, peran mereka dalam respons fibrotik telah dipelajari. Kemampuannya untuk meredam respons inflamasi, kemampuan Treg untuk mengganggu proses inflamasi di hulu dan memperlambat perkembangan fibrosis mulai terungkap. Khususnya IL-10 yang

diturunkan dari Treg, dan molekul permukaan lainnya meskipun tidak secara eksklusif berasal dari Treg, dapat berfungsi sebagai immunosupresan umum dan mengontrol fibrosis. Polimorfisme urutan sinyal gen IL-10 telah diidentifikasi pada pasien IPF, mengurangi produksi IL-10, menunjukkan bahwa mekanisme anti-inflamasi endogen dapat terganggu dalam kondisi ini. Hilangnya studi fungsi menggunakan cedera paru yang diinduksi LPS dan fibrosis pada tikus yang kekurangan IL-10 menyebabkan respons inflamasi yang lebih kuat secara signifikan dengan penebalan epitel yang lebih besar dan kandungan protein matriks ekstraseluler. Dalam studi fungsi, induksi IL-10 secara signifikan mengurangi deposit kolagen setelah pemberian bleomisin pada model mencit. Setelah pengiriman gen IL-10, TNF α cairan BAL dan kadar MPO (*Myeloperoxidase*) yang diturunkan dari neutrofil berkurang secara signifikan.

Penelitian serupa lainnya mengamati penurunan TGF β yang diturunkan dari makrofag, menunjukkan bahwa IL-10 menghambat perekrutan sel inflamasi. Dosanjh dkk melaporkan tingkat IL-8 yang lebih tinggi, dengan penurunan kadar IL-10 dalam cairan BAL pasien fibrosis kistik. IL-10 dapat melemahkan peristiwa inflamasi di hulu jalur fibrotik. Selain menekan kejadian inflamasi, IL-10 dapat bertindak langsung pada fibroblas, mengurangi produksi kolagen yang diinduksi TGF. Setelah cedera paru pada model tikus dengan fibrosis yang diinduksi radiasi,

pneumosit di lapisan epitel paru telah mengurangi ekspresi IL-10, dibandingkan dengan paru kontrol, yang memungkinkan peradangan lokal yang lebih besar. Imunoterapi IL-10 dengan pemahaman yang baik tentang waktu dan kapan harus meredam peristiwa inflamasi dapat menjanjikan untuk perbaikan kondisi fibrosis paru. Di luar paru, IL-10 telah terbukti mengatur peradangan dan fibrosis ginjal dan hati. Manipulasi terapeutik IL-10 dalam sel penghasil IL-10 endogen articular yang ada tetapi dalam frekuensi terlalu rendah untuk secara signifikan menghentikan serangan inflamasi. Hal ini telah dibuktikan dengan sukses pada model inflamasi alergi saluran napas, dengan penurunan inflamasi saluran napas, jaringan paru, produksi mukus, dan hiperresponsif saluran napas yang diamati. IL-13R α 2 dan LC3-associated phagocytosis (LAP), suatu pengontrol mekanisme fibrosis endogen, TGF dan IL-13 adalah sitokin profibrotik dominan, mengaktifkan fibroblas, dan mendorong diferensiasi menjadi miofibroblas penghasil α -smooth muscle actin dan produksi kolagen. Regulasi yang ketat dan penyetyelan yang baik dari kedua molekul kuat ini sangat penting. Dua molekul yang dapat melayani tujuan ini adalah IL-13R α 2, reseptor umpan endogen yang melemahkan aktivitas IL-13 dan LAP, yang menjaga TGF dalam keadaan tidak aktif. Sampai saat ini tidak ada penelitian yang melaporkan induksi spesifik LAP endogen untuk melemahkan bioaktivitas TGF β , namun pengenalan LAP rekombinan eksogen secara teoritis dapat

digunakan untuk melemahkan aktivitas TGF β (mirip dengan antibodi anti-TGF β). Upregulasi protein pengikat TGF β , endoglin, telah diamati pada model hewan dengan fibrosis ginjal. Memanfaatkan jalur ini untuk melemahkan TGF mungkin merupakan pilihan lain. Meskipun mekanisme yang tepat tidak diketahui, pengenalan taurin dan niasin ke dalam makanan tikus kecil, melemahkan fibrosis yang diinduksi BLM, tampaknya dengan mengurangi produksi TGF β , menunjukkan bahwa suplemen makanan dapat merupakan terapi yang berguna. Mengganggu ROS yang terkait TGF β atau jalur pensinyalan TGF β hilir lainnya juga terapi yang menjanjikan.

IL-13R α 2 diekspresikan terutama oleh sel-sel non-hematopoietik dan melemahkan aktivitas IL-13 secara *in vivo*. IL-13 dapat bertindak pada berbagai tahap respons inflamasi dan penyembuhan luka, bahkan atenuasi IL-13 dapat memiliki efek mendalam pada derajat inflamasi dan fibrosis paru pada banyak model penyakit paru. Beberapa metode atenuasi IL-13 telah dijelaskan, termasuk menetralkan Antibodi, pengobatan dengan sIL-13R α 2, atau menargetkan sel yang mengekspresikan IL-13R α 2. Kesimpulan dari semua penelitian ini menunjukkan bahwa menargetkan jalur IL-13 sangat menjanjikan untuk pengobatan fibrosis.

Mengatur ulang ketidakseimbangan sitokin, kemokin atau sel dapat sangat mengganggu proses hilir (Gambar 2). Ketidakseimbangan antara MMP dan inhibitor spesifiknya TIMP, dapat mengakibatkan kerusakan kolagen yang berlebihan. Namun, mereka juga dapat meningkatkan aktivasi TGF β di sel perifer. Peningkatan TGF selanjutnya dapat memberi umpan balik untuk menginduksi lebih banyak MMPs dan mempromosikan EMT. Gangguan proses produksi MMP dapat dengan cepat mengkatalisis dan mengganggu mekanisme pengaturan lainnya seperti TGF β . Pada mamalia, keseimbangan antara sinyal "hidup" dan "mati" sangat penting untuk mempertahankan homeostasis. Dalam disregulasi respon penyembuhan luka beberapa mekanisme kunci tampaknya tidak seimbang seperti peradangan versus immunosupresi. Peristiwa inflamasi yang berlebihan atau berulang dapat menyebabkan respons penyembuhan luka berlebihan yang mengarah pada perkembangan fibrosis. Menghilangkan agen penyebab, seperti menghindari alergen, atau pengobatan dengan agen anti-inflamasi seperti kortikosteroid dapat membantu memulihkan keseimbangan.

MMP "vs." TIMP.

MMPs dapat mengganggu membran basal dan masuknya sel-sel inflamasi. Menghambat aktivitas MMP dapat merusak imunitas dan dalam proses re-epitelisasi, netralisasi MMP spesifik baik dengan molekul kecil,

inhibitor atau dengan memengaruhi ekspresi TIMP dapat membantu memulihkan ketidakseimbangan ini.

Apoptosis fibroblas “vs.” proliferasi.

Apoptosis fibroblas tahap akhir diperlukan untuk penyembuhan luka yang sukses dan penghentian deposit kolagen. Resistensi terhadap apoptosis telah diamati pada fibroblas dari pasien IPF. Memulihkan jalur apoptosis fibroblas atau secara selektif menghabiskan fibroblas pada waktu yang tepat dapat membantu memperlambat perkembangan fibrosis. Modulasi tingkat sitokin lokal dan faktor pertumbuhan juga dapat mempengaruhi proliferasi dan aktivasi fibroblas secara tidak langsung.

Kemokin ELR+ “vs” kemokin ELR-CXC.

Induksi kemokin ELR+ yang berkepanjangan, karena sinyal inflamasi dapat menyebabkan vaskularisasi yang berlebihan. Terapi anti-angiogenik dalam terapi kanker baru-baru ini diamati dalam kondisi fibrotik. Menghambat VEGF atau mempromosikan endostatin dan anastellin (inhibitor endogen angiogenesis) dapat membatasi peradangan dan perekrutan miofibroblas. Menetralkan kemokin ELR+ CXC angiogenik atau meningkatkan kemokin ELR-CXC angiostatik dalam kombinasi intervensi terapeutik lainnya, juga dapat menghentikan kaskade inflamasi dan menghambat angiogenesis.

Agen yang menginisiasi proses fibrotik pada IPF masih belum ditemukan secara pasti. Namun terdapat *evidence* terjadinya proses fibrogenesis pada paru ketika ada interaksi antara kecenderungan suatu genetik yang menyebabkan regulasi sel epitel abnormal dengan pajanan agen pemicu yang terjadi secara berulang.

Kecenderungan Genetik

Studi mencatat beberapa perubahan genetik berhubungan dengan IPF, diantaranya mutasi yang terjadi pada gen ELMOD2, ekspresi protein surfactant (SP-C) dan gen MUC5. Penurunan ekspresi mRNA pada gen ELMOD2 lebih banyak ditemukan pada IPF daripada populasi sehat, dan studi membuktikan bahwa perubahan genetik ini mempengaruhi regulasi respon antivirus yang berhubungan dengan interferon. Sedangkan mutasi SP-C banyak ditemukan pada anak-anak dengan pneumonia idiopatik berat. Pada anak-anak dan orang dewasa, mutasi SP-C dikaitkan dengan penyakit pneumonia interstitial nonspesifik (NSIP), pneumonia interstitial deskuamasi (DIP) dan proteinosis alveolar paru. Mutasi ekspresi seperti protein surfaktan A dan C, mengganggu stabilitas sel menyebabkan sistem homeostasis abnormal sehingga menyebabkan disfungsi pada sel alveolar Tipe-II (ATII).

Kelainan pada gen MUC5 yang melibatkan saluran napas, juga menunjukkan potensi dalam perkembangan pneumonia interstisial familial dan IPF. Subjek dengan IPF memiliki ekspresi MUC5B yang jauh lebih tinggi daripada subjek kontrol dan juga diekspresikan dalam lesi histologis pneumonia interstisial (Wuyts, 2013 & Barrat, 2018)

Agen Pemicu

Pada fibrosis paru dengan etiologi yang diketahui, fibrosis terbentuk akibat cedera persisten yang dimediasi oleh kompleks imun, agen inhalasi seperti asbes atau cedera toksik langsung seperti radiasi atau obat-obatan. Banyak agen penyebab potensial telah dinyatakan sebagai inisiator IPF, termasuk faktor lingkungan yang paling dikenal adalah virus dan gastroesofageal refluks (GOR).

1. Virus

Virus yang terlibat dalam patogenesis IPF diantaranya virus Epstein-Barr (EBV), virus herpes 7 dan 8, cytomegalovirus, virus hepatitis C, virus herpes simpleks. EBV telah menjadi infeksi yang paling banyak diidentifikasi pada IPF dan merupakan sumber potensial cedera sel berulang. Sel yang terinfeksi EBV, ditemukan aktivitas TGF- β 1 dalam mendorong aktivasi fase litik virus dan mekanisme resistensi terhadap penghambatan pertumbuhan sel. Interaksi EBV dengan sel epitel alveolar juga bisa

terlibat dalam menghasilkan jaringan parut fibrotik. Selain itu ada kemungkinan bahwa bioaktivitas EBV dapat menginduksi *epithelial mesenchymal transition* (EMT).

Keterkaitan antara genetik dan interaksi virus-host ditunjukkan seperti yang terjadi pada gen ELMOD2. ELMOD2 diekspresikan oleh sel epitel paru dan makrofag alveolar, merupakan tipe sel utama yang terinfeksi oleh virus pada sistem pernapasan. Gen ini mengatur respons antivirus yang berkaitan dengan interferon. Ekspresi gen ini ditemukan menurun dalam respons terhadap infeksi virus. Temuan ini memperkuat bukti ada korelasi antara interaksi virus-inang dan faktor kecenderungan genetik.

2. Gastroesofageal refluks

GOR dan jenis aspirasi mikro lainnya berhubungan dengan beberapa penyakit paru, termasuk penolakan pascatransplantasi dan IPF asimetris, dimana jenis IPF ini mengalami kejadian eksaserbasi akut yang lebih sering. Eksaserbasi akut ditandai dengan pola histopatologi kerusakan alveolar difus yang didasari oleh pola jaringan fibrosis khas pada IPF (*usual interstitial pneumonia/UIP*). Pepsin dianggap memainkan peran penting dalam eksaserbasi akut seperti yang telah ditemukan dalam cairan BAL pasien dengan eksaserbasi akut.

Perkembangan Fibrosis

Cedera mikro yang berulang pada sel epitel alveolar (AEC) khususnya pada alveolar tipe II (ATII) menyebabkan kerusakan epitel hingga membran basal alveolar-kapiler. Proses ini menginisiasi infiltrasi sel fibrotik dan aktivasi miofibroblas. Pada fibrosis paru, terjadi disregulasi proses apoptosis dan fagositosis mengakibatkan resolusi sel inflamasi dan mesenkim yang abnormal, dan hal ini menyebabkan kerusakan arsitektur paru normal dan hilangnya fungsi.

Cedera mikro yang berulang mengaktifkan sel-sel ATII dan endotel sehingga menciptakan lingkungan di mana *crosstalk* epitel-mesenkim yang menyimpang berupa perekrutan, migrasi, proliferasi, dan diferensiasi fibrosit-fibroblast berlebihan. Proses rekonstitusi akhirnya menjadi tidak efektif akibat ada diferensiasi fibroblas interstisial menjadi miofibroblas. Hal ini dicirikan oleh ekspresi aktin otot polos, diatur menjadi serat stres fungsional yang dapat memberikan sifat kontraktile. Serat-serat ini terlokalisasi di fokus fibrotik, bertanggung jawab dalam pembentukan dan deposit matriks ekstraseluler (ECM). Remodeling struktural yang dihasilkan akhirnya menyebabkan hilangnya fungsi alveolar. Peningkatan transformasi dan proliferasi miofibroblas bersama dengan gangguan pada proses apoptosis sel mesenkim adalah mekanisme utama dalam perkembangan fibrosis. Selanjutnya deposit matriks yang berkelanjutan atau

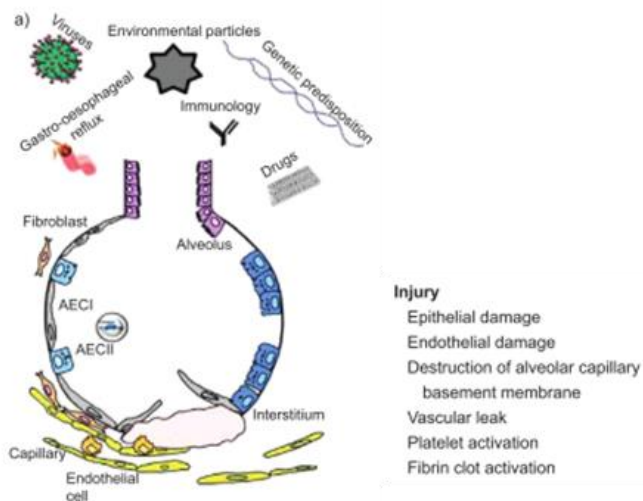
kurangnya degradasi matriks berkontribusi pada penghancuran jaringan alveolar normal dan penggantian jaringan tersebut dengan lesi fibrotik yang padat.

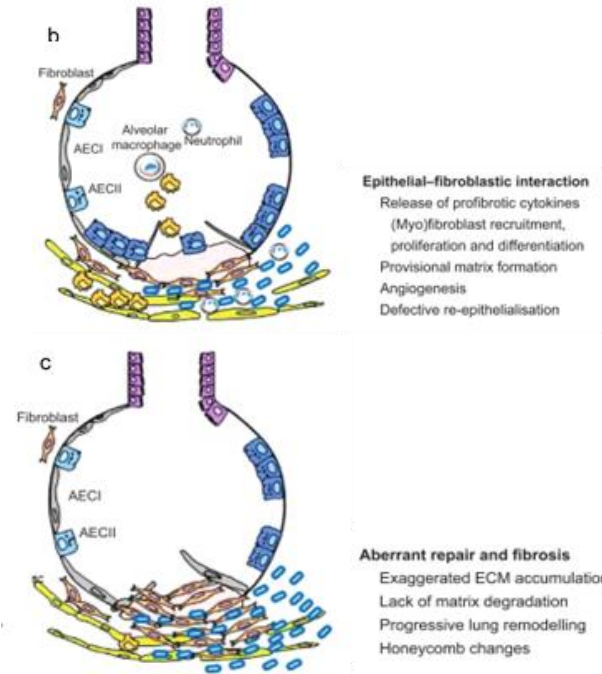
Rekrutmen dan proliferasi fibroblas serta produksi berlebih ECM didorong oleh sistem sitokin inflamasi, kemokin, dan tipe-tipe sel yang kompleks. Sitokin dan kemokin utama yang menginduksi lingkungan profibrotik termasuk faktor nekrosis tumor TNF- α , TGF- β , platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), protein kemotaksis monosit (MCP)1/CCL2, protein penghambat makrofag (MIP)1a/CCL3 dan T-helper (Th)2, kemokin seperti CCL17, CCL18, dan CCL22. TNF- α berperan dalam stimulasi respon inflamasi, adhesi sel, migrasi trans-*endotel*, serta dalam proses kaskade produksi sitokin dan kemokin.

TGF- β adalah mediator profibrotik paling kuat hingga saat ini. TGF- β memodulasi fibrosis paru melalui perekrutan, aktivasi monosit, fibroblas, dan induksi produksi ECM. Proliferasi fibroblas paru merupakan efek tidak langsung dari TGF- β 1. Selanjutnya TGF- β menginduksi fibroblas untuk berdiferensiasi menjadi miofibroblas. TGF- β juga mempromosikan produksi ECM, yang terdiri dari kolagen, fibronektin dan proteoglikan, menekan aktivitas matriks metaloproteinase, aktivator plasminogen dan elastase, yang berfungsi dalam penghambatan degradasi kolagen. Sedangkan MCP1/CCL2 dan MIP1a/CCL3 adalah

kemokin pro-inflamasi yang bertanggung jawab dalam perekrutan monosit.

Fungsi molekuler dan seluler seperti proliferasi sel, migrasi, invasi dan morfologi sel adalah mekanisme yang paling menggambarkan IPF dan pembentukan jaringan paru pasien IPF dengan eksaserbasi akut, dengan bukti analisis ekspresi gen yang mengidentifikasi cedera epitel dan proliferasi sebagai peristiwa molekuler kunci. Pendekatan ini menunjukkan bahwa pada paru pasien IPF, gen dan mekanisme yang terkait dengan perkembangan paru (termasuk jalur Wnt/b-catenin, plastisitas sel epitel dan EMT) diaktifkan, dan terbatasnya peran peradangan klasik. (Wuyts, 2013 & Barrat, 2018)





Gambar 7. Elemen utama yang terlibat dalam induksi dan perkembangan fibrosis

Elemen utama yang terlibat dalam induksi dan perkembangan fibrosis. a) Onset fibrosis ditandai dengan cedera dan kerentanan terhadap pembentukan fibrosis progresif. Banyak agen cedera berbeda telah diidentifikasi yang menyebabkan kerusakan epitel, endotel, kebocoran pembuluh darah dan pembentukan bekuan fibrin. b) Proses perbaikan abnormal yang ditandai dengan re-epitelisasi abnormal, kelimpahan miofibroblas dan pembentukan matriks kolagen. c) Proses berlanjut ke pembentukan matriks yang berlebihan yang menyebabkan distorsi arsitektur dan akhirnya kematian. ECM: matriks ekstraseluler; AEC: sel epitel alveolar (Wuyts, 2013).

BAB 4

MENDIAGNOSIS FIBROSIS PARU

Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Dokter akan “menggali” riwayat secara menyeluruh untuk mencoba mengidentifikasi potensi pajanan atau penyakit lain yang dapat menyebabkan jaringan parut atau fibrosis pada paru. Beberapa faktor diketahui meningkatkan risiko terkena FP, termasuk usia lanjut, merokok, dan memiliki kecenderungan genetik tertentu. Pada beberapa orang, fibrosis paru dapat menetap selama bertahun-tahun. Pada orang lain, kondisinya dapat membaik dengan cepat. Banyak orang dengan FP kronik juga mengalami eksaserbasi akut, di mana gejalanya tiba-tiba menjadi jauh lebih parah. Komplikasi lain dari FP adalah hipertensi pulmonal dan kegagalan pernapasan, yang terjadi ketika paru tidak dapat memberikan oksigen yang cukup ke dalam aliran darah. Hal ini menyebabkan kurangnya oksigen ke otak dan organ-organ lain.

Bagaimana dokter mendiagnosis adanya fibrosis paru? Ada tiga dampak dari FP yang dapat digunakan untuk mengenali bahwa seseorang memiliki FP.

1. Kekakuan Paru

Peradangan dan pembentukan jaringan paru membuat paru menjadi kurang elastis. Paru menjadi sulit untuk diregangkan, sehingga otot-otot pernapasan harus bekerja ekstra keras hanya untuk menarik udara masuk setiap kali bernapas. Otak akan mengenali kerja ekstra ini, dan memberi tahu bahwa ada masalah dengan memicu perasaan sesak napas ketika badan memaksakan udara masuk. Selain itu paru yang kaku menampung udara lebih sedikit (volume kantung udara menyusut). Tes fungsi paru dapat membantu menegaskan diagnosis penyakit paru seperti FP dengan cara mengukur seberapa banyak udara yang dapat ditampung paru. Semakin banyak jaringan parut yang dimiliki paru, semakin sedikit udara yang bisa ditampungnya.

2. Kadar Oksigen Darah Rendah

Jaringan parut menghalangi perpindahan molekul oksigen dari alveoli paru ke dalam aliran darah. Kebanyakan orang dengan fibrosis paru, saturasi oksigennya berkurang dalam jumlah sedikit ketika beraktifitas namun ada juga yang menurun saat istirahat. Otak dapat merasakan kadar oksigen yang rendah ini, yang memicu sesak napas. Oksigen juga akan diprioritaskan untuk organ-organ penting sehingga bagian perifer tubuh akan kekurangan

oksigen, ditemukan kebiruan pada ujung tangan dan kaki.

3. Suara Ronki Paru

Suara ronki akan terdengar pada pemeriksaan auskultasi paru. Ronki yang juga disebut "rales". Ronki terdengar pada kebanyakan penyakit paru yang seperti FP, pneumonia, atau penumpukan cairan di paru akibat gagal jantung. Sebagian besar orang dengan FP mengalami ronki paru.

4. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Pasien IPF mengalami sesak napas saat beraktivitas. Mereka sering diganggu oleh batuk kering yang mengganggu aktivitas sehari-hari. Timbul gejala lambat, tetapi gejala menjadi semakin buruk dari waktu ke waktu. Presentasi awal sesak napas biasanya dikaitkan dengan penuaan, penyakit jantung, atau emfisema yang mengakibatkan keterlambatan diagnosis. Analisis retrospektif pasien IPF menunjukkan bahwa gejala mendahului diagnosis dengan periode 6 bulan sampai 2 tahun. Gejala seperti penurunan berat badan, demam, dan artralgia tidak biasa terjadi pada IPF dan harus diselidiki untuk penyebab sekunder fibrosis paru. Refluks asam gastro-esofageal terjadi pada hampir 90% pasien dengan IPF tetapi sering terjadi tanpa gejala.

Auskultasi paru mengungkapkan ronki awal inspirasi, terutama terletak di zona paru posterior dan memiliki karakteristik akustik halus. Clubbing ditemukan pada sekitar 50% pasien IPF. Tidak ada manifestasi fisik lain, kecuali kor pulmonal telah berkembang dan ini berhubungan dengan stadium penyakit lanjut, disertai dengan tanda klasik gagal jantung kanan. Pemeriksaan pasien dengan IPF harus berusaha untuk mengidentifikasi tanda yang menunjukkan diagnosis alternatif seperti sklerosis sistemik atau polimiositis yang dapat dikaitkan dengan fibrosis paru sekunder. Untuk itu pemeriksa harus mencari sklerodaktili, skleroderma, kelemahan otot proksimal dan telangiectasis (Pruitt, 2021).

Pemeriksaan Penunjang

Dokter dapat melakukan beberapa tes dan prosedur untuk membantu menyingkirkan kondisi lain yang dapat menyebabkan gangguan paru, termasuk tes pemeriksaan darah, seperti tes antibodi untuk mencari tanda penyakit autoimun yang dapat menyebabkan jaringan parut paru, pemeriksaan *bronchoalveolar lavage* untuk melihat jenis sel dalam cairan paru dan tes fungsi paru untuk melihat apakah pasien menunjukkan tanda-tanda berkurangnya kapasitas pernapasan atau kadar oksigen darah yang tidak normal. Pemeriksaan ini dapat membantu menilai tingkat keparahan penyakit paru dan dapat membantu memantau apakah kondisi pasien stabil atau memburuk

dari waktu ke waktu. Tes genetik dapat dilakukan pada pasien yang memiliki riwayat keluarga dengan penyakit paru interstisial atau tanda-tanda penuaan dini.

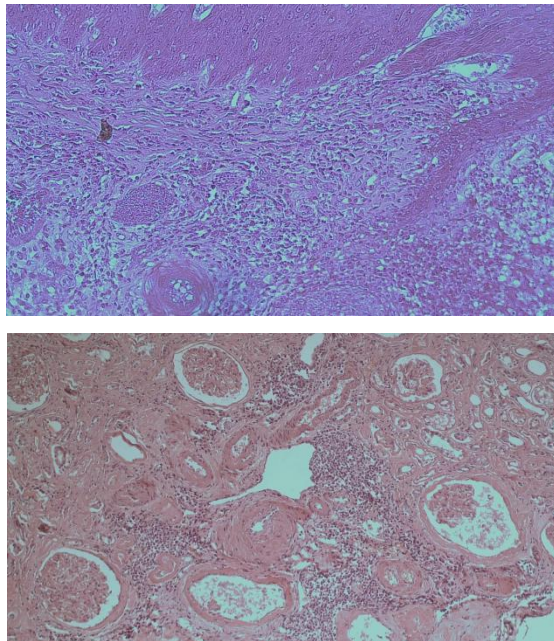
1. Pemeriksaan Histologi

Menurut (Cavazza, 2010), saat ini histologi merupakan bagian dari pendekatan multidisiplin yang mengintegrasikan data klinis, radiologis dan patologis. Pemeriksaan tersebut adalah pengganti biopsi yang sudah cukup banyak dilakukan pada sebagian besar pasien. Ketika biopsi diperlukan, maka menggunakan hasil histologis. Ketika tampilan HRCT adalah tipikal dari Pneumonia Interstitial Umum (UIP), diagnosis IPF non-invasif (klinik-radiologis) yang semuanya hampir selalu akurat. Biopsi diperlukan hanya ketika pemindaian HRCT dan/atau pemeriksaan klinis. fitur tidak khas dari UIP, situasi yang terjadi pada <50% pasien dengan IPF. Perbedaan histologis antara UIP dan pneumonia interstitial nonspesifik (NSIP) memberikan informasi prognostik yang penting. Kunci diagnostik fibrosis paru adalah tampilan jaringan normal yang dihasilkan dari area paru normal dan gambaran parut yang berselang-seling, distorsi arsitektur dan fokus fibroblastik.

Pada pembesaran kecil, penyakit ini tidak uniform karena gambaran yang tidak teratur dari jaringan parut dan paru normal atau hampir normal, disebut sebagai heterogenitas spasial. Daerah bekas luka

sering terjadi di daerah subpleural dan paraseptal, dengan transisi paru normal (pola *patchwork*). Arsitektur terdistorsi, dengan *honeycomb* dan jaringan parut tebal menutupi kerangka alveolar yang merupakan kunci untuk membedakan sarang lebah dari ruang udara yang diperbesar.

Honeycomb yang tidak ditemukan pada kasus awal, terdiri dari ruang udara yang membesar, dilapisi oleh epitel bronkiolus dan sering diisi oleh sel mukosa dan inflamasi, sebagian besar neutrofil dan makrofag. Hiperplasia otot polos sering terlihat di jaringan parut paru dan dapat menonjol dalam beberapa kasus.



Gambar 8. Gambaran Histopatologi Fibrosis Paru

Fokus fibroblastik ada di dasar jaringan parut, sering selang seling dengan jaringan paru normal, dan terdiri dari kumpulan miofibroblas interstisial kecil berbentuk kubah di dalam stroma miksoid, ditutupi oleh pneumosit hiperplastik atau sel bronkiolus. Umumnya mudah terlihat, bahkan pada perbesaran kecil, karena berwarna pucat, yang kontras dengan warna merah muda dari bekas luka. Tempat fokus fibroblastik yang sedang berlangsung menunjukkan fibrosis yang aktif, sedangkan bekas luka fibrotik dan sarang lebah menunjukkan cedera yang terjadi di masa lalu (heterogenitas temporal). Beberapa penelitian mengungkapkan beberapa pasien dengan fokus fibroblastik luas dikaitkan dengan prognosis yang buruk.

Peradangan sering terlihat pada UIP, termasuk area kecil yang mensimulasikan pneumonia eosinofilik dan granuloma insidental. Infiltrat seluler termasuk folikel limfoid bisa sangat menonjol pada struktur Honeycomb, namun di luar area ini peradangan umumnya minimal dan sedikit ditemukan fibrosis.

Pada pemeriksaan histologis, imunohistokimia merupakan pewarnaan yang cukup menjanjikan, dapat berguna dalam kasus-kasus sulit untuk melihat perubahan halus yang tidak terlihat ketika diwarnai dengan hematoxyline-eosin (Yang, 2014).

Tabel 2. Gambaran histologis yang kontras dari pneumonia interstitial biasa (UIP) dan pneumonia interstitial non-spesifik fibrosing (NSIP).

	UIP	NSIP (Non-spesific Interstitial Pneumonia)
Karakter Fibrosis	Tidak seragam (heterogenitas spasial/ tambalan)	Uniform
Arsitektur	Terdistorsi	Tidak berubah
Honeycomb	Sering ditemukan	Tidak ada atau minimal
Fokus Fibroblastik	Ada (heterogenitas temporal)	Tidak ada atau sangat sedikit

2. Pemeriksaan Radiologi

Jenis penyakit paru interstitial (ILD) diidentifikasi dengan menggabungkan data dari anamnesis pajanan, faktor risiko, temuan klinis, data laboratorium, pencitraan radiologis, dan temuan patologis. Teknik pencitraan meliputi radiografi dada dan HRCT merupakan komponen penting dari proses diagnostik ILD. Teknik pencitraan dianggap non-invasif, dan dapat memberikan informasi tentang diagnosis dan prognosis. Pencitraan serial memiliki potensi untuk menilai perkembangan penyakit (Oda, 2014).

3. Radiografi Toraks

Radiografi toraks dapat digunakan untuk mengidentifikasi indikator awal dari ILD. Perbandingan radiografi toraks pasien sebelumnya dengan yang sekarang penting dalam mengidentifikasi

kelainan radiologis dan mengkonfirmasi adanya penyakit paru yang progresif. Pola retikulonodular difus dan/atau kekeruhan *ground-glass* adalah temuan paling umum pada pasien dengan ILD. Pola dan lokasi kelainan radiografi tidak spesifik tetapi dapat membantu mendiagnosis penyakit ILD tertentu. Penurunan volume paru dapat dikaitkan dengan FP, interstitial pneumonia idiopatik nonspesifik (Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia, INSIP) atau penyakit jaringan ikat. Mikronodul mungkin menunjukkan pneumonitis hipersensitivitas atau sarkoidosis, sedangkan kelainan pada zona paru bawah mungkin terkait dengan FP atau INSIP.

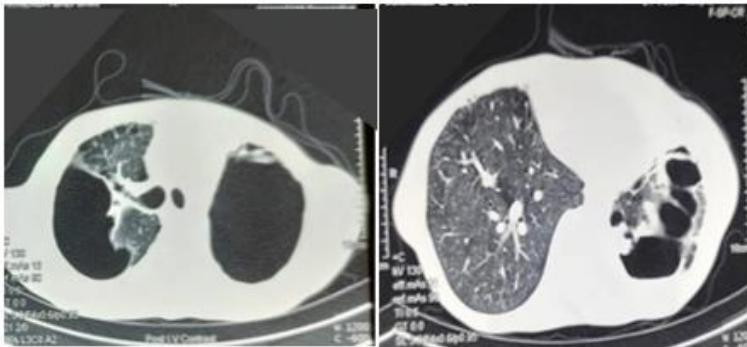
Akurasi diagnostik radiografi toraks pada dugaan ILD adalah 80%, namun radiografi toraks dapat tampak normal pada pasien dengan ILD, dianggap lebih rendah akurasi daripada HRCT dalam diagnosis dan prognosis pasien dengan ILD. Sebuah radiografi toraks "normal" seharusnya tidak menghilangkan kemungkinan bahwa terdapat ILD dalam tampilan klinis yang sesuai. Mengingat kurangnya spesifisitas dan sensitivitas radiografi, sebagian besar digunakan sebagai metode pendekatan diagnostik awal pada pasien sesak napas, dan untuk menyingkirkan penyakit lain seperti gagal jantung kiri, infeksi atau kanker.

4. *High Resolution Computed Tomography (HRCT)*

HRCT adalah modalitas yang lebih sensitif untuk mendeteksiILD daripada radiografi dada atau computed tomography (CT) dada konvensional, dan dianggap sebagai baku emas dalam diagnosisILD, sesuai rekomendasi dari American Thoracic Society/ Pedoman praktek klinis European Respiratory Society untuk diagnosis IPF. HRCT memungkinkan identifikasi kelainan yang tidak terlihat pada radiografi dada dan dapat mendiagnosisILD lebih awal. HRCT dapat digunakan untuk mengidentifikasi situs lavage bronchoalveolar dan biopsi paru, memandu strategi pengobatan dan memprediksi hasil pengobatan. Selain itu, hasil HRCT dapat mengurangi kebutuhan untuk diagnostik invasif dan/atau teknik prognostik. Biopsi paru bedah tidak dapat dilakukan pada banyak pasien, sehingga HRCT adalah upaya yang dilakukan untuk meminimalkan kebutuhan penilaian ini ketika membuat diagnosis (misalnya dengan mempertimbangkan gambaran klinis dan radiografi).

Pola kelainan radiografi pada HRCT dapat membantu mengidentifikasiILD tertentu. Pola pneumonia interstitial biasa (UIP) (juga diamati pada FP) ditandai dengan dominasi subpleural dan basal, bilateral dan perifer, opasitas retikuler, honeycombing dengan atau tanpa traksi bronkiektasis atau bronkioliktasis,

distorsi arsitektur, atenuasi ground-glass fokal dan tidak ditemukannya fitur yang tidak konsisten dengan UIP. Fitur klasik pneumonitis hipersensitivitas pada pencitraan mungkin termasuk nodul sentrilobular yang tidak jelas, opasitas *ground-glass*, atenuasi mosaik dan tidak adanya dominasi zona paru bagian bawah.



Gambar 9. Gambaran Hasil *High Resolution Computerized Scan* Toraks pada Fibrosis Paru

Berkaitan dengan gambaran pada HRCT, *Fleischner Society* mendefinisikan honeycombing sebagai kluster, ruang kistik berdinding tebal dengan diameter yang sama, umumnya berukuran antara 3 dan 5 mm, tetapi kadang-kadang hingga 25 mm. Honeycombing dapat terdiri dari beberapa lapisan kista yang bertumpuk atau lapisan subpleural tunggal dari dua atau tiga kista yang berdampingan. Namun bukti terbaru menunjukkan bahwa honeycombing mungkin tidak diperlukan untuk diagnosis FP berbasis HRCT pada pasien tertentu. Hal ini menunjukkan pentingnya mempertimbangkan

ada/tidaknya beberapa fitur fibrosis saat memeriksa gambar HRCT.

HRCT dapat digunakan untuk mengevaluasi prognosis padaILD. Luasnya honeycombing dan retikulasi digunakan sebagai prediktor mortalitas pada pasien dengan FP. Identifikasi luasnya fibrosis mungkin menunjukkan prognosis yang buruk untuk pasien denganILD fibrotik, termasuk IIP fibrotik dengan sedikit honeycombing. Pertambahan luas daerah fibrosis pada HRCT merupakan sarana potensial untuk menilai respon pengobatan untuk mencegah kematian. Selain itu, pencitraan serial dapat menilai perkembanganILD. Serial CT atau HRCT dapat mengungkapkan perubahan tingkat honeycombing dan retikulasi, memungkinkan identifikasi penyakit progresif, berkorelasi dengan kelangsungan hidup yang lebih buruk.

Skala penilaian berbasis sistem penilaian HRCT berguna untuk menyimpulkan prognosis pada pasien dengan IPF dan memfasilitasi pasien dengan prognosis buruk yang tidak dapat diidentifikasi hanya dengan menggunakan pemeriksaan fungsi paru. Penilaian ini dapat meningkatkan kualitas pengobatan harian pasien IPF, termasuk kemampuan untuk menentukan waktu yang tepat untuk memulai pengobatan, pemberian obat baru seperti pirfenidone atau transplantasi paru. Pada skala penilaian HRCT,

dilakukan dengan kolimasi 1 mm dan ketebalan irisan 1 mm pada interval 10 mm dari apeks paru ke basal paru dengan pasien dalam posisi terlentang saat inspirasi penuh. Abnormalitas retikuler didefinisikan sebagai kumpulan area opasitas linier kecil yang tak terhitung banyaknya. Honeycombing didefinisikan sebagai ruang udara kistik berukuran diameter 3-10 mm, dengan dinding setebal 1-3 mm. Bronkiektasis traksi didefinisikan sebagai dilatasi bronkus yang tidak teratur di daerah sekitarnya yang menunjukkan kelainan parenkim. Kriteria morfologi pada HRCT termasuk dilatasi bronkial sehubungan dengan arteri pulmonalis yang menyertainya, kurangnya penyempitan bronkus dan identifikasi bronkus dalam jarak 10 mm dari permukaan pleura.

Menurut Oda, sistem klasifikasi Temuan HRCT dinilai pada skala 1 sampai 4 berdasarkan: 1. redaman normal; 2. kelainan retikuler; 3. bronkiektasis traksi; dan 4. Honeycomb. Skala penilaian ini ditentukan berdasarkan Ichikado et al. Empat temuan HRCT di atas dinilai secara independen di tiga zona (atas, tengah dan bawah) dari setiap paru. Zona paru atas didefinisikan sebagai area paru di atas level carina trakea, zona paru bawah didefinisikan sebagai area paru di bawah level vena pulmonalis inferior dan zona paru tengah didefinisikan sebagai area paru antara zona atas dan bawah. Tingkat setiap temuan HRCT

ditentukan dengan memperkirakan secara visual persentase (hingga 5% terdekat) dari keterlibatan parenkim di setiap zona. Skor untuk setiap zona dihitung dengan mengalikan persentase area dengan skor skala penilaian [1-4]. Enam skor zona dirata-ratakan untuk menentukan skor total untuk setiap pasien. Skor tertinggi adalah 400 poin dan skor terendah adalah 100 poin menggunakan metode perhitungan ini. Skor total disebut sebagai "skor fibrosis HRCT". Skor fibrosis HRCT dicatat pada diagnosis awal dan setelah enam dan 12 bulan dengan cara yang sama, dan follow-up dilakukan berdasarkan perubahan dalam nilai-nilai ini (Oda, 2014). Souza (2005) menyatakan, eksaserbasi akut ditandai pada HRCT oleh perkembangan cepat *ground-glass opacity*, konsolidasi, atau keduanya pada area bilateral multifokal. Area opasitas *ground-glass* yang luas berhubungan dengan prognosis yang buruk.

5. Teknik Pencitraan Lain

Teknik pencitraan lain seperti *Positron Emission Tomography* (PET)-CT dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) telah diuji dan telah menunjukkan kemajuan penggunaan variabel

dalam IPF dan ILD lain yang mungkin menunjukkan fenotipe fibrosis progresif. Kelemahan dengan metode ini misalnya MRI memiliki rasio *signal-to-noise* yang

buruk pada paru; penggunaan PET memerlukan siklotron dan radioisotop di tempat dengan waktu paruh pendek, tidak umum digunakan dan saat ini tertutup oleh penggunaan HRCT sebagai teknik pencitraan yang diprioritaskan untuk tujuan diagnostik dan prognostik ILD (Oda, 2014)

Tabel 3Kesesuaian fibrosis pada hewan model terhadap UIP pada manusia (Moore, 2008)

Ciri Fibrosis	Terdapat dalam UIP	Terdapat dalam Hewan Model
Perburukan yang akut	Dapat terjadi karena infeksi atau idiopatik secara alami (eksaserbasi akut)	Eksaserbasi infeksius dapat dimodelkan
Inflamasi akut	Tidak	Ya
Perubahan mekanisme paru	Ya	Ya, tetapi lebih sulit diukur
Alveolar collapse	Ya	Ya
Inflamasi kronik	Dapat berubah	Ya
Kerusakan sel epitel	Ya	Ya
Endapan matriks ekstraseluler	Ya	Ya
Fibrotic Foci	Ya	Jarang diperhatikan pada bleomisin atau FITC model, dapat muncul pada transfer adaptif dari fibroblast UIP manusia
Honeycomb	Ya	Dapat berubah
Hiperplasi sel epitel	Ya	Dapat berubah
Penebalan interstisial	Ya	Ya
Akumulasi miofibroblas	Ya	Ya
Perjalanan penyakit progresif	Ya	FITC dan model silika tetap, tetapi tidak ada hewan model yang mengalami kemajuan
Fibrosis subpleural	Ya	Ya
Heterogenitas sementara	Ya	Tidak

BAB 5

IPF DAN COVID-19

Fibrosis Paru Idiopatik

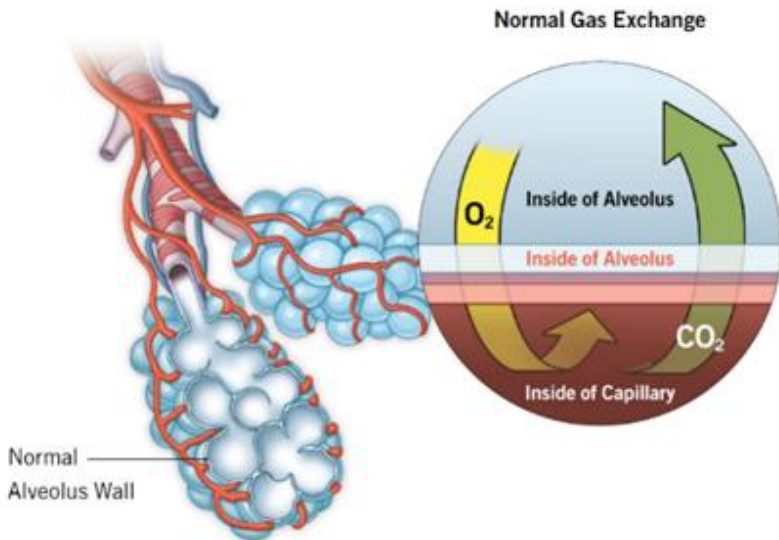
Penyakit paru interstisial (ILD) adalah sekelompok besar gangguan parenkim paru difus. Sebagian pasien dengan ILD fibrosing kronis mengembangkan fenotipe progresif yang terkait dengan peningkatan fibrosis pada pencitraan dada, beban gejala yang lebih besar, fungsi paru yang memburuk, penurunan kapasitas fungsional fisik, memburuknya kualitas hidup terkait kesehatan (HRQoL) dan seringkali kematian dini. Fibrosis paru idiopatik (IPF) adalah pola dasar progresif fibrosing ILD. Pasien dengan segala bentuk ILD, termasuk yang disebabkan oleh paparan lingkungan atau pekerjaan, penyakit autoimun sistemik atau pneumonia interstitial idiopatik, dapat mengembangkan fenotipe fibrosing progresif. ILD fibrosing progresif selain IPF memiliki mekanisme patogenetik dan perilaku penyakit yang mirip dengan IPF, termasuk gejala progresif, efek pada HRQoL, risiko kematian dini, dan respons terhadap obat antifibrotik. Menurut Swigris (2021) kesamaan di antara ILD dengan fibrosis progresif, adalah berguna untuk mempelajari mereka sebagai sebuah kelompok daripada dengan etiologi individu.

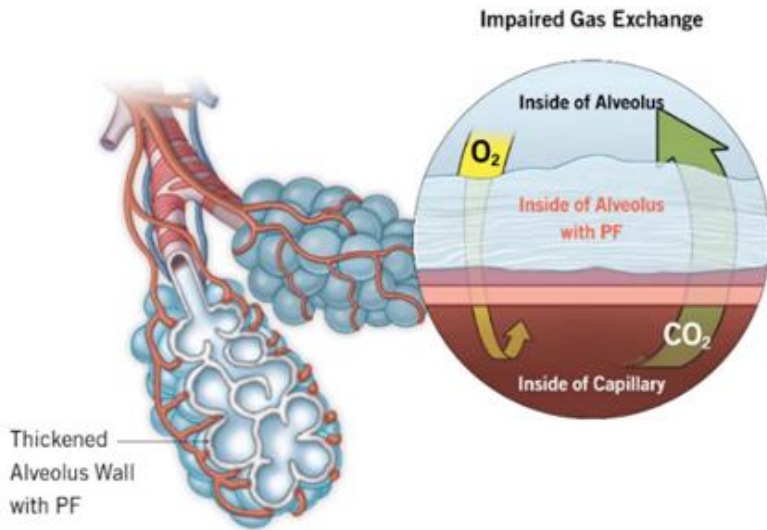
Gejala yang paling umum dan memberatkan dariILD fibrosing progresif, dyspnoea, batuk dan kelelahan, adalah pendorong kuat penurunan HRQoL. Ukuran hasil *passive range of motion* (PROM) yang dilaporkan pasien berguna untuk berguna untuk menilai bagaimana suatu kondisi atau pengobatannya memengaruhi cara pasien merasakan dan berfungsi dalam kehidupan sehari-hari mereka. PROM juga penting untuk menilai efek terapi tertentu. PROM menghasilkan informasi yang berpusat pada pasien yang tidak dapat diukur oleh metrik keparahan penyakit lainnya (misalnya fisiologi paru, pencitraan). Berbagai PROM yang menilai gejala dan status kesehatan telah divalidasi pada pasien dengan IPF, termasuk Kuesioner Penilaian Batuk dan Sputum (CASA-Q), Kuesioner Sesak Nafas UCSD (SOBQ) [8], St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) dan versi spesifik IPF (SGRQ-I), dan King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD). Namun, tidak satu pun yang dikembangkan secara khusus untuk menilai pasien denganILD dengan fibrosis progresif. K-BILD dikembangkan untuk mengukur status kesehatan pada pasien dengan berbagaiILD inflamasi atau fibrosis termasuk IPF.

Glassberg (2019) menulis bahwa fibrosis paru idiopatik (IPF) adalah penyakit paru interstitial fibrosis progresif (ILD) kronik yang tidak diketahui asalnya yang ditandai dengan jaringan parut paru progresif dan gambaran histologis pneumonia interstitial biasa. Gangguan yang

termasuk dalam kategoriILD menyebabkan kerusakan pada interstitium paru melalui berbagai mekanisme, termasuk inflamasi, edema, dan fibrosis. Meskipun berbagai fitur klinis dan patofisiologis yang sama,ILD adalah sekelompok penyakit heterogen dengan beragam etiologi dan prognosis. Terhitung 55% dari semuaILD, IPF ditandai dengan dilatasi dari bronkus, remodeling alveolar, dan fibrosis parenkim bibasilar, semuanya berkontribusi pada jaringan parut yang menyebabkan gangguan pertukaran gas, terutama oksigenasi, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 10.

A





B

Gambar 10. Pertukaran gas pada alveoli

Gambar A. Pertukaran gas pada alveoli yang normal.
 Gambar B. Perukaran gas pada alveoli yang mengalami gangguan akibat fibrosis paru (Case, 2022).

IPF adalah 1 dari lebih 150 penyakit paru interstitial, kondisi yang memiliki gejala nonspesifik seperti dispnea dan batuk kering dengan onset berbahaya, temuan radiologis tertentu, dan defek ventilasi restriktif. Lebih khusus, IPF dikategorikan dengan pneumonia interstitial idiopatik, yang meliputi pneumonia interstitial nonspesifik idiopatik, penyakit paru interstitial terkait bronkiolitis pernapasan, perdarahan alveolar difus, pneumonia pengorganisasian kriptogenik, dan pneumonia interstitial akut. Identifikasi pola UIP, ciri khas IPF, merupakan bagian integral untuk menetapkan diagnosis,

seperti pengecualian penyebab lain dari penyakit paru interstisial-misalnya, penyakit jaringan ikat, reaksi obat, paparan inhalasi, pneumokoniosis, dan penyakit granulomatosa (baik menular maupun tidak menular).

Tolle (2018) menyebutkan Insiden dan prevalensi IPF yang sebenarnya sulit untuk dinilai. IPF umumnya dianggap sebagai penyakit langka, tetapi lebih umum dari yang diperkirakan sebelumnya. Pada tahun 2011, Raghu memperkirakan prevalensi penerima Medicare menjadi 495 kasus per 100.000. Berdasarkan perkiraan ini dan populasi AS saat ini, hingga 160.000 orang Amerika dapat memiliki IPF. Raghu et al juga menunjukkan bahwa IPF lebih sering menyerang orang dewasa di atas usia 65 tahun, yang menunjukkan bahwa seiring bertambahnya usia populasi AS, insiden IPF dapat meningkat. Studi juga melaporkan peningkatan insiden IPF di seluruh dunia. Lebih lanjut, dengan meningkatnya penggunaan computed tomography dosis rendah untuk menyaring kanker paru-paru, kasus IPF yang lebih insidental kemungkinan akan ditemukan. Data yang lebih lama menunjukkan jeda dari gejala onset diagnosis yang akurat dari 1 sampai 2 tahun. Sebuah studi yang lebih baru menemukan keterlambatan dalam rujukan pasien dengan IPF ke pusat perawatan tersier, dan penundaan ini dikaitkan dengan tingkat kematian yang lebih tinggi terlepas dari keparahan penyakit IPF biasanya progresif dan terbatas pada paru-paru, dan itu menandakan

prognosis yang buruk. Kelangsungan hidup rata-rata umumnya dikutip sebagai 2 sampai 5 tahun dari diagnosis, meskipun ini didasarkan pada pengamatan yang lebih tua yang mungkin tidak mencerminkan praktik terbaik saat ini dan terapi yang lebih baru. Studi yang lebih baru menunjukkan tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi jika pasien telah mempertahankan fungsi paru-paru. Seperti namanya, etiologi IPF tidak diketahui, tetapi penelitian telah menunjukkan dasar dasar genetik dalam sebagian besar kasus. Terlepas dari penyebabnya, patogenesis dan perkembangan IPF dianggap sebagai hasil dari respon perbaikan luka yang abnormal dan persisten. deposit progresif jaringan parut mengganggu arsitektur dan fungsi paru-paru normal, yang akhirnya menyebabkan penyakit klinis.

Glassberg (2019) mengungkapkan bahwa perjalanan penyakit IPF sangat bervariasi, kebanyakan pasien berkembang lebih lambat sementara yang lain mengalami penurunan paru yang cepat. Pasien dengan IPF mungkin memiliki periode penyakit yang relatif stabil diselingi dengan penurunan fungsi paru akut. Perjalanan klinis pasien individu sulit untuk diprediksi, kelangsungan hidup rata-rata untuk pasien dengan IPF sebelum era antifibrotik adalah 3 hingga 5 tahun setelah diagnosis ditegakkan. Insiden IPF meningkat seiring bertambahnya usia, dan jarang terjadi sebelum usia 50 tahun. Di antara orang dewasa berusia 18 hingga 64 tahun, kejadian

tahunan sekitar 6 kasus per 100.000 orang-tahun, namun pada orang dewasa usia 65 tahun dan lebih, kejadian ini naik menjadi 94 kasus per 100.000 orang per tahun. Demikian pula prevalensi IPF adalah 18 kasus per 100.000 orang dewasa berusia 18 tahun sampai 64 tahun, sedangkan pada individu 65 tahun dan lebih tua, prevalensinya adalah 495 kasus per 100.000 orang. Data insiden dan prevalensi sangat bervariasi karena perbedaan mendasar dalam metode pengumpulan data dan definisi IPF. Sekitar 130.000 orang di Amerika Serikat telah didiagnosis dengan IPF. Usia yang lebih tua dan jenis kelamin laki-laki secara signifikan terkait dengan insiden IPF yang lebih tinggi dan kelangsungan hidup yang lebih pendek setelah didiagnosis. Penyakit tiroid, diabetes melitus, penyakit arteri koroner, dan kanker paru telah dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih pendek pada pasien dengan IPF.

Seiring dengan bertambahnya usia dan jenis kelamin laki-laki, faktor risiko potensial untuk IPF termasuk merokok, paparan lingkungan, patogen mikroba, dan faktor genetik. Siapa pun dengan riwayat merokok memiliki risiko 60% lebih tinggi terkena IPF. Analisis retrospektif menemukan bahwa saat ini pada perokok dengan IPF, berusia 13 hingga 14 tahun lebih muda saat didiagnosis dibandingkan dengan bukan perokok dan mantan perokok (masing-masing 58,1, 71,4 dan 72,5 tahun). Paparan pekerjaan yang dapat berkontribusi terhadap IPF

termasuk pertanian, ternak, silika, debu kayu, logam, atau batu. Beberapa virus seperti virus Epstein-Barr, mungkin juga berperan dalam perkembangan IPF. Mikrobiota paru memiliki jumlah bakteri yang jauh lebih tinggi pada pasien dengan IPF dan memahami kemungkinan peran bakteri dalam patogenesis IPF adalah fokus dari riset saat ini.

Sebuah studi kohort menyelidiki tingkat kelangsungan hidup Pasien IPF keturunan Afrika-Amerika, didiagnosis pada usia lebih dini, memiliki fungsi paru buruk dan tingkat rawat inap yang sama dengan populasi kohort, orang Afrika-Amerika menunjukkan waktu bertahan hidup yang lebih lama. Temuan ini menunjukkan bahwa ras dan genetika, memainkan peranan dalam ketahanan hidup yang ditunjukkan oleh pasien tersebut. Sebuah studi telah mengidentifikasi Indian Amerika (penduduk asli alaska) sebagai kelompok ras dengan tingkat kematian terkait IPF tertinggi. Perbedaan ras diamati dapat mendukung dasar genetik untuk kecenderungan penyakit. Faktor lain yang perlu dieksplorasi adalah apakah faktor risiko perilaku atau lingkungan berbeda menurut ras. Misalnya diketahui bahwa tingkat merokok berbeda menurut ras, dengan tingkat tertinggi diamati IPF adalah hipertensi, hipertensi pulmonal (PH), Obstructive Sleep Apnea (OSA), kanker paru, penyakit paru obstruktif kronik, Coronary Arterial Disease, penyakit pembuluh darah, diabetes melitus, dan penyakit refluks

gastroesofageal (GERD). Manajemen komorbiditas yang efektif berkontribusi terhadap kelangsungan hidup dan dapat berdampak positif pada perjalanan penyakit IPF. Mikroaspirasi isi lambung dapat terlibat dalam cedera paru yang mengarah ke IPF, namun hubungan antara GERD dan IPF dapat dipengaruhi oleh merokok. Sebuah meta-analisis melaporkan hubungan yang signifikan antara GERD dan IPF (rasio odds, 2,94; $p < .0001$) ditemukan pada 18 studi kasus-kontrol (3206 kasus IPF dan 9368 kontrol), tetapi hubungan ini menghilang ketika dikendalikan oleh status merokok.

Patogenesis IPF bersifat multifaktorial dan melibatkan konvergensi 3 elemen: (1) kerusakan epitel, (2) kerusakan jaringan paru, dan (3) percepatan perubahan terkait penuaan. Kombinasi elemen ini menyebabkan pelepasan mediator yang menginduksi migrasi, proliferasi, aktivasi fibroblas dan miofibroblas yang melawan apoptosis dan mensekresi matriks ekstraseluler. Faktor pertumbuhan yang dilepaskan berkontribusi pada perkembangan penyakit tanpa henti atau cenderung progresif. Tanda klinis khas IPF adalah batuk nonproduktif dan dispnea saat beraktivitas, dan sekitar sepertiga pasien dengan IPF akan mengalami jari tabuh. Hipertrofi otot skalene dan ronki halus bibasilar juga harus meningkatkan kecurigaan terhadap IPF.

Diagnosis IPF pada kasus yang dicurigai melibatkan tinjauan mendalam dari riwayat pengobatan dan pajanan lingkungan diikuti dengan pemindaian tomografi komputer resolusi tinggi (HRCT) dan tergantung pada hasil HRCT, analisis cairan lavage bronchoalveolar atau dapat dilakukan biopsi paru. Evaluasi hasil HRCT dikombinasikan dengan pola histopatologi menegaskan diagnosis IPF. Kondisi lain seperti sklerosis sistemik ILD (SSc-ILD, sejenis penyakit jaringan ikat) dan rheumatoid arthritis-associated ILD (RA-ILD), memiliki patofisiologi yang sama dengan IPF dan harus dipertimbangkan dalam diagnosis banding. Temuan yang menunjukkan alternatif diagnosis termasuk plak pleura (pertimbangkan asbestosis), dilatasi esofagus (pertimbangkan CTD/conotruncal defects termasuk SSc/systemic sclerosis), erosi klavikula distal (pertimbangkan RA), pembesaran kelenjar getah bening yang luas (pertimbangkan etiologi lain), dan efusi dan/atau penebalan pleura (pertimbangkan CTD/obat). Sebagai akibat dari komorbiditas yang tumpang tindih dan kurangnya gejala spesifik, keterlambatan dalam diagnosis IPF sering terjadi. Lamas et al menemukan penundaan rata-rata 2,2 tahun (kisaran interkuartil [IQR], 1,1-3,8 tahun) antara timbulnya dispnea dan waktu evaluasi awal untuk IPF. Seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2,24 penundaan yang lebih lama dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih pendek setelah evaluasi awal (rasio bahaya [Hazard Ratio], 1,3; 95% CI, 1,03-1,6; P = 0,03). Pasien yang baru terdiagnosis setelah 4 tahun atau lebih memiliki resiko CAD, diabetes mellitus, dan GERD yang lebih tinggi. Oleh karena

itu setiap upaya untuk meningkatkan pengenalan dini dan diagnosis pasien dengan IPF dapat sangat memengaruhi hasil.

Mengevaluasi Pilihan Pengobatan

Tujuan manajemen IPF adalah untuk memperbaiki gejala, meningkatkan status kesehatan, mempertahankan fungsi paru, mempertahankan oksigenasi yang memadai dengan oksigen tambahan (bila diperlukan), meminimalkan efek samping terapi, mengurangi frekuensi eksaserbasi akut dan meningkatkan kelangsungan hidup. Perkembangan penyakit dipantau melalui penggunaan tes fungsi paru, khususnya kapasitas vital paksa (FVC) dan tes berjalan 6 menit (6MWT). Saat ini tidak ada obat untuk IPF kecuali agen antifibrotik, nintedanib dan pirfenidone, telah terbukti memperlambat penurunan FVC, mencegah eksaserbasi akut, dan memperlambat perkembangan penyakit. Mengingat sifat penyakit yang progresif, transplantasi paru merupakan pertimbangan umum pada pasien dengan IPF derajat berat. Rujukan awal untuk transplantasi paru direkomendasikan mengingat perjalanan penyakit yang bervariasi dan terjadinya eksaserbasi akut.

Manajemen IPF memiliki tatalaksana yang kompleks dan melibatkan berbagai anggota tim kesehatan yang berkolaborasi untuk memberikan edukasi dan dukungan pasien, vaksinasi, manajemen gejala, komorbiditas, dan

perawatan paliatif. Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), pasien dengan penyakit paru harus mendapatkan vaksinasi influenza, pneumokokus, zoster, dan tetanus-difteri-pertusis. Konseling berhenti merokok menjadi prioritas utama pada pasien dengan IPF. Edukasi dan dukungan harus fokus pada 4 area yang telah diidentifikasi sebagai topik perhatian pasien: (1) masalah fisik, (2) dukungan keluarga, (3) interaksi dengan sistem perawatan kesehatan, dan (4) penelitian. Seiring dengan konseling individu, apoteker dapat membantu pasien dengan merekomendasikan sumber daya untuk informasi yang akurat, kelompok pendukung pasien, rehabilitasi paru, dan konferensi berbasis komunitas. Edukasi pasien harus dimulai pada saat diagnosis dan dilanjutkan sepanjang perjalanan penyakit. Eksaserbasi akut dapat terjadi kapan saja dan dikaitkan dengan tingkat kematian sebesar 50%. Di antara 225 pasien dengan rawat inap pertama untuk kerusakan pernapasan akut, 30% kasus disebabkan oleh eksaserbasi akut yang berkaitan dengan IPF, secara independen terkait dengan kelangsungan hidup yang buruk. Beberapa faktor risiko untuk eksaserbasi akut adalah FVC rendah atau memburuk, GERD, opasitas ground-glass baru pada HRCT, dan polusi udara. Setelah eksaserbasi terjadi, pasien mungkin dirawat di rumah sakit, menerima oksigen tambahan dan antibiotik spektrum luas. Tidak ada algoritma tunggal sebagai manajemen standar perawatan untuk pasien dengan eksaserbasi akut; tatalaksana yang dapat diterima

dan diharapkan dapat mencakup kortikosteroid dan imunosupresan. Sebuah studi retrospektif membandingkan tingkat kelangsungan hidup 90 hari pasca eksaserbasi pada pasien yang diobati dengan kortikosteroid saja dengan pasien yang mendapat kortikosteroid ditambah imunoterapi dengan siklofosfamid. Dibandingkan dengan kortikosteroid saja, terapi kombinasi tidak secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien setelah eksaserbasi akut. Penggunaan agen antifibrotik dan paparan minimal terhadap agen infeksi, iritasi udara, dan polutan dapat meminimalkan terjadinya eksaserbasi. Mortalitas yang tinggi setelah eksaserbasi akut, dibutuhkan lebih banyak penelitian, fokus pada manajemen yang optimal untuk meningkatkan hasil pengobatan. Rekomendasi diagnostik yang diperbarui pada tahun 2018 oleh *American Thoracic Society*, *European Respiratory Society*, *Japanese Respiratory Society*, dan *Latin American Thoracic Association* (ATS/ERS/JRS/ALAT), pedoman terapi IPF internasional tetap menjadi sumber utama untuk manajemen farmakologis penyakit IPF. Pada tahun 2018, Japanese Respiratory Society menerbitkan pedoman klinis yang diperbarui untuk pengobatan IPF. Terapi yang saat ini didukung oleh pedoman rekomendasi pedoman adalah nintedanib, pirfenidone, dan obat antirefluks. Ketika memilih agen antifibrotik, dokter harus mempertimbangkan preferensi pasien, toleransi, potensi *adverse event*, interaksi obat, dan kondisi komorbiditas.

Agen antifibrotik nintedanib yang disetujui untuk pengobatan IPF adalah inhibitor intraseluler yang menargetkan beberapa reseptor tirosin kinase yang telah terbukti terlibat dalam fibrosis paru, termasuk faktor pertumbuhan vaskular endotel, faktor pertumbuhan fibroblas, dan faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit. Informasi peresepan untuk nintedanib, beberapa peringatan dan tindakan pencegahan harus dicatat pada penggunaan nintedanib, termasuk potensi cedera hati akibat obat, toksisitas embrio-janin, perdarahan, kejadian tromboemboli arteri, dan perforasi gastrointestinal. *Adverse Event* (AE) paling umum yang terkait dengan penggunaan nintedanib termasuk diare, mual, sakit perut, muntah, peningkatan enzim hati, penurunan nafsu makan, sakit kepala, penurunan berat badan, dan hipertensi. Merokok dapat mengurangi efek nintedanib pada pasien IPF. Persetujuan nintedanib pada pasien dengan IPF dan rekomendasi pedoman penggunaannya terutama didasarkan pada hasil dari studi INPULSIS-1 dan INPULSIS-2. Data dari studi tersebut menunjukkan efektivitas nintedanib dalam memperlambat tingkat penurunan *Forced Vital Capacity* (FVC) per tahun dibandingkan dengan plasebo. Sebanyak 95% pasien yang menerima nintedanib mengalami setidaknya 1 AE selama dua uji coba fase 3, 62% mengalami diare, dan 30% mengalami 1 AE serius. Dalam analisis post hoc, nintedanib telah terbukti secara signifikan mengurangi risiko eksaserbasi akut pertama

dilaporkan sebagai AE serius (HR, 0,57; 95% CI, 0,32-0,99; P = 0,0476) dan eksaserbasi akut pertama yang dilaporkan sebagai AE serius (HR, 0,30; 95% CI, 0,14 - 0.64; P = .0019). Pengambilan keputusan bersama mengharuskan apoteker menjelaskan kepada pasien AE yang terkait dengan penggunaan nintedanib. Data yang diterbitkan dari tindak lanjut jangka panjang, studi ekstensi label terbuka ke studi INPULSIS, menunjukkan profil keamanan serupa, ditunjukkan dalam uji coba fase 3 selama waktu pajanan rata-rata 44,7 bulan (kisaran, 11,9-68,3 bulan). Lima belas persen pasien menghentikan nintedanib karena diare, yang merupakan AE paling sering (60,1% -71,2%). AE lain termasuk bronkitis, nasofaringitis, batuk, mual, dan infeksi saluran pernapasan atas terjadi pada kurang dari 30% peserta penelitian. Di antara pasien yang menerima nintedanib masing-masing studi INPULSIS-1, INPULSIS-2, dan INPULSIS-ON, tingkat kejadian perdarahan per 100 pasien dalam setahun adalah 8,4, yang mungkin terkait dengan antagonisme faktor pertumbuhan endotel vaskular yang diketahui dari nintedanib. Kejadian gangguan jantung termasuk AE kardiovaskular utama (3,6/100) dan infark miokard (1,3/100), merupakan komorbiditas jantung pada pasien dengan IPF. Hasil gabungan dari 5 uji klinis, termasuk uji coba INPULSIS dan INPULSIS-ON, tidak menemukan sinyal keamanan baru pada 1126 pasien kelompok nintedanib dibandingkan dengan 565 pasien kelompok plasebo. Diare

terjadi pada tingkat yang lebih rendah pada kelompok nintedanib yang dikumpulkan daripada yang diamati selama uji coba INPULSIS (76,5 vs 112,6 kejadian per 100 pasien dalam setahun), dan diare umumnya dikelola dengan baik untuk sebagian besar pasien. Kelangsungan hidup rata-rata adalah 11,6 (95% CI, 9,6-14,1) dan 3,7 (95% CI, 2,5-5,4) tahun masing-masing pada kelompok nintedanib dan plasebo. Mengingat tingginya tingkat AE terkait dengan penggunaan nintedanib dalam uji klinik, data studi observasional juga harus dipertimbangkan. Sebuah studi observasional di Yunani menemukan bahwa AE paling umum yang terkait dengan penggunaan nintedanib adalah diare, yang terjadi pada 55,3% peserta. Dari 94 pasien dengan IPF, 20 (21,2%) menghentikan nintedanib karena AE serius. Dalam penelitian 108 pasien IPF yang mendapat terapi nintedanib masing-masing mengalami diare 50% dan anoreksia 45,4%, dengan 97,2 % pasien yang mengalami 1 AE dan 53,3% menghentikan terapi akibat dari AE. Apoteker dapat membantu dalam mengelola komplikasi gastrointestinal terkait penggunaan nintedanib dengan merekomendasikan hidrasi cukup dan penggunaan antidiare yang dijual bebas seperti loperamide, dan/atau merujuk ke dokter untuk mengurangi dosis nintedanib yang dipakai.

Pirfenidone adalah agen antifibrotik oral yang telah disetujui untuk pengobatan IPF. Meskipun mekanisme yang tepat tidak diketahui, model hewan dari fibrosis telah

menunjukkan bahwa pirfenidone mengatur aktivitas transformasi faktor pertumbuhan dan faktor nekrosis tumor, menghambat proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen, dan mengurangi penanda seluler serta histologis fibrosis. AE termasuk gejala gastrointestinal, fotosensitifitas, ruam kulit, anoreksia, dan toksisitas hati; efek ini umumnya ditoleransi dengan baik selama uji klinis, terutama dengan pengurangan dosis. Efek pirfenidone pada perokok aktif akan berkurang yang dapat mengubah kemanjuran agen dalam pengobatan IPF. Data uji klinis yang didapatkan adalah komponen penting dari manajemen IPF yang efektif. Hasil dari uji coba CAPACITY dan ASCEND fase 3 menunjukkan pirfenidone 2403 mg/hari secara signifikan mengurangi penurunan FVC, meningkatkan waktu kelangsungan hidup, dan meningkatkan jarak 6MWT dibandingkan dengan plasebo pada pasien dengan IPF. AE paling umum dalam uji CAPACITY pada pasien yang menerima pirfenidone versus plasebo adalah mual (36% vs 17%), ruam (32% vs 12%), dispepsia (19% vs 7%), pusing (18% vs 10%), dan muntah (14% vs 4%). Pasien yang memakai pirfenidone dalam percobaan ASCEND mengalami lebih banyak AE dibandingkan dengan mereka yang memakai plasebo, dengan yang paling umum adalah mual (36% vs 13,4%) dan ruam (28,1% vs 8,7%); AE menyebabkan penghentian studi pada 14,4% dan 10,8% pasien yang memakai pirfenidone dan plasebo, masing-masing. Sebuah analisis post hoc dari 1247 pasien dari uji

CAPACITY dan ASCEND menemukan risiko yang lebih rendah dari rawat inap terkait pernapasan dengan pengobatan pirfenidone dibandingkan dengan plasebo (HR, 0,52; 95% CI, 0,36-0,77; P = 0,001). Semua penyebab dan rawat inap yang berhubungan dengan pernapasan tidak terpengaruh oleh penggunaan pirfenidone. Efek pirfenidone pada rawat inap akan hilang setelah 52 minggu, meninggalkan kesimpulan jangka panjang yang tidak pasti. Analisis post hoc lain dari studi CAPACITY dan ASCEND menemukan bahwa pirfenidone dikaitkan dengan kejadian perkembangan yang secara signifikan lebih sedikit dibandingkan dengan plasebo (17,0%. vs 30,1%; P <.0001). Selain itu, kematian terjadi lebih jarang dengan pirfenidone daripada plasebo (2,1% vs 6,3%; P = .0002). Analisis post hoc terbaru dari studi ekstensi jangka panjang, RECAP (NCT00662038) menemukan bahwa pengobatan pirfenidone jangka panjang menghasilkan tingkat penurunan fungsi paru dan AE yang sama pada pasien dengan IPF lebih lanjut dibandingkan yang kurang lanjut, menunjukkan bahwa pirfenidone aman, manjur, dan ditoleransi dengan baik pada pasien dengan IPF. Di samping uji klinis, analisis observasional dan retrospektif pirfenidone pada IPF juga harus dipertimbangkan, karena studi ini memberikan harapan nyata untuk hasil pengobatan. Studi tindak lanjut jangka panjang dari 841 pasien IPF, kurang dari 25% pasien yang menerima pirfenidone mengalami perkembangan penyakit (penurunan 10% FVC dan 15%

kapasitas difusi paru untuk karbon monoksida (DLCO) dengan 2 tahun masa tindak lanjut. Pada 5 tahun masa tindak lanjut, pirfenidone telah secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup dibandingkan dengan tanpa terapi antifibrotik (55,9% vs 31,5%; $p = 0,002$). Sebuah studi observasional dari Perancis yaitu PASSPORT selama 2 tahun melaporkan perubahan absolut rata-rata FVC menjadi -2,4% dan -3,8% dan dalam 6MWT masing-masing menjadi 8,6 dan 3,1 meter pada 12 dan 24 bulan. Durasi rata-rata penggunaan pirfenidone adalah 16,3 bulan, dengan kelangsungan hidup bebas perkembangan rata-rata 18,4 bulan. Eksaserbasi akut dan hipertensi pulmonal terjadi pada 20% dan 8,4%, masing-masing, dari pasien yang menerima pirfenidone. Alasan penghentian awal pirfenidone adalah AE (31,3%), kematian (11,5%), dan perkembangan penyakit (10,9%). Hanta et al juga mengevaluasi hasil penggunaan pirfenidone pada pasien IPF. Setelah 6 bulan pengobatan, 58,3% pasien mengalami lebih sedikit batuk, dan 55% pasien mengalami setidaknya 1 AE, dengan dispepsia (36,4%), mual (27,3%), dan ruam/fotosensitifitas (24,2%). Sebanyak 26,7% pasien memerlukan penyesuaian dosis. Hasil penelitian retrospektif observasional *intent-to-treat* menemukan bahwa pirfenidone dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih lama secara signifikan dibandingkan dengan kohort IPF dari pusat rujukan tersier (HR, 0,28; 95% CI , 0,16-0,48; $P < .0001$) setelah disesuaikan untuk usia, jenis kelamin, dan FVC, serta

pengecualian kasus yang parah (DLCO <30%). Pedoman menyoroti bahwa durasi optimal terapi dengan pengobatan antifibrotik tidak diketahui, seperti daya tahan efek pengobatan dengan terapi berkelanjutan. Tujuan manajemen IPF adalah untuk memperbaiki gejala, meningkatkan status kesehatan, mempertahankan fungsi paru, mempertahankan oksigenasi yang memadai dengan oksigen tambahan (bila diperlukan), meminimalkan efek samping terapi, mengurangi frekuensi eksaserbasi akut dan meningkatkan kelangsungan hidup. Perkembangan penyakit dipantau melalui penggunaan tes fungsi paru, khususnya kapasitas vital paksa (FVC) dan tes berjalan 6 menit (6MWT). Saat ini tidak ada obat untuk IPF kecuali agen antifibrotik, nintedanib dan pirfenidone, telah terbukti memperlambat penurunan FVC, mencegah eksaserbasi akut, dan memperlambat perkembangan penyakit. Mengingat sifat penyakit yang progresif, transplantasi paru merupakan pertimbangan umum pada pasien dengan IPF derajat berat. Rujukan awal untuk transplantasi paru direkomendasikan mengingat perjalanan penyakit yang bervariasi dan terjadinya eksaserbasi akut.

Manajemen IPF memiliki tatalaksana yang kompleks dan melibatkan berbagai anggota tim kesehatan yang berkolaborasi untuk memberikan edukasi dan dukungan pasien, vaksinasi, manajemen gejala, komorbiditas, dan perawatan paliatif. Menurut *Centers for Disease Control*

and Prevention (CDC), pasien dengan penyakit paru harus mendapatkan vaksinasi influenza, pneumokokus, zoster, dan tetanus-difteri-pertusis. Konseling berhenti merokok menjadi prioritas utama pada pasien dengan IPF. Edukasi dan dukungan harus fokus pada 4 area yang telah diidentifikasi sebagai topik perhatian pasien: (1) masalah fisik, (2) dukungan keluarga, (3) interaksi dengan sistem perawatan kesehatan, dan (4) penelitian. Seiring dengan konseling individu, apoteker dapat membantu pasien dengan merekomendasikan sumber daya untuk informasi yang akurat, kelompok pendukung pasien, rehabilitasi paru, dan konferensi berbasis komunitas. Edukasi pasien harus dimulai pada saat diagnosis dan dilanjutkan sepanjang perjalanan penyakit. Eksaserbasi akut dapat terjadi kapan saja dan dikaitkan dengan tingkat kematian sebesar 50%. Di antara 225 pasien dengan rawat inap pertama untuk kerusakan pernapasan akut, 30% kasus disebabkan oleh eksaserbasi akut yang berkaitan dengan IPF, secara independen terkait dengan kelangsungan hidup yang buruk. Beberapa faktor risiko untuk eksaserbasi akut adalah FVC rendah atau memburuk, GERD, opasitas ground-glass baru pada HRCT, dan polusi udara. Setelah eksaserbasi terjadi, pasien mungkin dirawat di rumah sakit, menerima oksigen tambahan dan antibiotik spektrum luas. Tidak ada algoritma tunggal sebagai manajemen standar perawatan untuk pasien dengan eksaserbasi akut; tatalaksana yang dapat diterima dan diharapkan dapat mencakup kortikosteroid dan

imunosupresan. Sebuah studi retrospektif membandingkan tingkat kelangsungan hidup 90 hari pasca eksaserbasi pada pasien yang diobati dengan kortikosteroid saja dengan pasien yang mendapat kortikosteroid ditambah imunoterapi dengan siklofosfamid. Dibandingkan dengan kortikosteroid saja, terapi kombinasi tidak secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien setelah eksaserbasi akut. Penggunaan agen antifibrotik dan pajanan minimal terhadap agen infeksi, iritasi udara, dan polutan dapat meminimalkan terjadinya eksaserbasi. Mortalitas yang tinggi setelah eksaserbasi akut, dibutuhkan lebih banyak penelitian, fokus pada manajemen yang optimal untuk meningkatkan hasil pengobatan. Rekomendasi diagnostik yang diperbarui pada tahun 2018 oleh *American Thoracic Society*, *European Respiratory Society*, *Japanese Respiratory Society*, dan *Latin American Thoracic Association* (ATS/ERS/JRS/ALAT), pedoman terapi IPF internasional tetap menjadi sumber utama untuk manajemen farmakologis penyakit IPF. Pada tahun 2018, Japanese Respiratory Society menerbitkan pedoman klinis yang diperbarui untuk pengobatan IPF. Terapi yang saat ini didukung oleh pedoman rekomendasi pedoman adalah nintedanib, pirfenidone, dan obat antirefluks. Ketika memilih agen antifibrotik, dokter harus mempertimbangkan preferensi pasien, toleransi, potensi *adverse event*, interaksi obat, dan kondisi komorbiditas.

Agen antifibrotik nintedanib yang disetujui untuk pengobatan IPF adalah inhibitor intraseluler yang menargetkan beberapa reseptor tirosin kinase yang telah terbukti terlibat dalam fibrosis paru, termasuk faktor pertumbuhan vaskular endotel, faktor pertumbuhan fibroblas, dan faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit. Informasi peresepan untuk nintedanib, beberapa peringatan dan tindakan pencegahan harus dicatat pada penggunaan nintedanib, termasuk potensi cedera hati akibat obat, toksisitas embrio-janin, perdarahan, kejadian tromboemboli arteri, dan perforasi gastrointestinal. *Adverse Event* (AE) paling umum yang terkait dengan penggunaan nintedanib termasuk diare, mual, sakit perut, muntah, peningkatan enzim hati, penurunan nafsu makan, sakit kepala, penurunan berat badan, dan hipertensi. Merokok dapat mengurangi efek nintedanib pada pasien IPF. Persetujuan nintedanib pada pasien dengan IPF dan rekomendasi pedoman penggunaannya terutama didasarkan pada hasil dari studi INPULSIS-1 dan INPULSIS-2. Data dari studi tersebut menunjukkan efektivitas nintedanib dalam memperlambat tingkat penurunan *Forced Vital Capacity* (FVC) per tahun dibandingkan dengan plasebo. Sebanyak 95% pasien yang menerima nintedanib mengalami setidaknya 1 AE selama dua uji coba fase 3, 62% mengalami diare, dan 30% mengalami 1 AE serius. Dalam analisis post hoc, nintedanib telah terbukti secara signifikan mengurangi risiko eksaserbasi akut pertama

dilaporkan sebagai AE serius (HR, 0,57; 95% CI, 0,32-0,99; P = 0,0476) dan eksaserbasi akut pertama yang dilaporkan sebagai AE serius (HR, 0,30; 95% CI, 0,14 - 0,64; P = .0019). Pengambilan keputusan bersama mengharuskan apoteker menjelaskan kepada pasien AE yang terkait dengan penggunaan nintedanib. Data yang diterbitkan dari tindak lanjut jangka panjang, studi ekstensi label terbuka ke studi INPULSIS, menunjukkan profil keamanan serupa, ditunjukkan dalam uji coba fase 3 selama waktu pajanan rata-rata 44,7 bulan (kisaran, 11,9-68,3 bulan). Lima belas persen pasien menghentikan nintedanib karena diare, yang merupakan AE paling sering (60,1% -71,2%). AE lain termasuk bronkitis, nasofaringitis, batuk, mual, dan infeksi saluran pernapasan atas terjadi pada kurang dari 30% peserta penelitian. Di antara pasien yang menerima nintedanib masing-masing studi INPULSIS-1, INPULSIS-2, dan INPULSIS-ON, tingkat kejadian perdarahan per 100 pasien dalam setahun adalah 8,4, yang mungkin terkait dengan antagonisme faktor pertumbuhan endotel vaskular yang diketahui dari nintedanib. Kejadian gangguan jantung termasuk AE kardiovaskular utama (3,6/100) dan infark miokard (1,3/100), merupakan komorbiditas jantung pada pasien dengan IPF. Hasil gabungan dari 5 uji klinis, termasuk uji coba INPULSIS dan INPULSIS-ON, tidak menemukan sinyal keamanan baru pada 1126 pasien kelompok nintedanib dibandingkan dengan 565 pasien kelompok plasebo. Diare

terjadi pada tingkat yang lebih rendah pada kelompok nintedanib yang dikumpulkan daripada yang diamati selama uji coba INPULSIS (76,5 vs 112,6 kejadian per 100 pasien dalam setahun), dan diare umumnya dikelola dengan baik untuk sebagian besar pasien. Kelangsungan hidup rata-rata adalah 11,6 (95% CI, 9,6-14,1) dan 3,7 (95% CI, 2,5-5,4) tahun masing-masing pada kelompok nintedanib dan plasebo. Mengingat tingginya tingkat AE terkait dengan penggunaan nintedanib dalam uji klinik, data studi observasional juga harus dipertimbangkan. Sebuah studi observasional di Yunani menemukan bahwa AE paling umum yang terkait dengan penggunaan nintedanib adalah diare, yang terjadi pada 55,3% peserta. Dari 94 pasien dengan IPF, 20 (21,2%) menghentikan nintedanib karena AE serius. Dalam penelitian 108 pasien IPF yang mendapat terapi nintedanib masing-masing mengalami diare 50% dan anoreksia 45,4%, dengan 97,2 % pasien yang mengalami 1 AE dan 53,3% menghentikan terapi akibat dari AE. Apoteker dapat membantu dalam mengelola komplikasi gastrointestinal terkait penggunaan nintedanib dengan merekomendasikan hidrasi cukup dan penggunaan antidiare yang dijual bebas seperti loperamide, dan/atau merujuk ke dokter untuk mengurangi dosis nintedanib yang dipakai.

Pirfenidone adalah agen antifibrotik oral yang telah disetujui untuk pengobatan IPF. Meskipun mekanisme yang tepat tidak diketahui, model hewan dari fibrosis telah

menunjukkan bahwa pirfenidone mengatur aktivitas transformasi faktor pertumbuhan dan faktor nekrosis tumor, menghambat proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen, dan mengurangi penanda seluler serta histologis fibrosis. AE termasuk gejala gastrointestinal, fotosensitifitas, ruam kulit, anoreksia, dan toksisitas hati; efek ini umumnya ditoleransi dengan baik selama uji klinis, terutama dengan pengurangan dosis. Efek pirfenidone pada perokok aktif akan berkurang yang dapat mengubah kemanjuran agen dalam pengobatan IPF. Data uji klinis yang didapatkan adalah komponen penting dari manajemen IPF yang efektif. Hasil dari uji coba CAPACITY dan ASCEND fase 3 menunjukkan pirfenidone 2403 mg/hari secara signifikan mengurangi penurunan FVC, meningkatkan waktu kelangsungan hidup, dan meningkatkan jarak 6MWT dibandingkan dengan plasebo pada pasien dengan IPF. AE paling umum dalam uji CAPACITY pada pasien yang menerima pirfenidone versus plasebo adalah mual (36% vs 17%), ruam (32% vs 12%), dispepsia (19% vs 7%), pusing (18% vs 10%), dan muntah (14% vs 4%). Pasien yang memakai pirfenidone dalam percobaan ASCEND mengalami lebih banyak AE dibandingkan dengan mereka yang memakai plasebo, dengan yang paling umum adalah mual (36% vs 13,4%) dan ruam (28,1% vs 8,7%); AE menyebabkan penghentian studi pada 14,4% dan 10,8% pasien yang memakai pirfenidone dan plasebo, masing-masing. Sebuah analisis post hoc dari 1247 pasien dari uji

CAPACITY dan ASCEND menemukan risiko yang lebih rendah dari rawat inap terkait pernapasan dengan pengobatan pirfenidone dibandingkan dengan plasebo (HR, 0,52; 95% CI, 0,36-0,77; P = 0,001). Semua penyebab dan rawat inap yang berhubungan dengan pernapasan tidak terpengaruh oleh penggunaan pirfenidone. Efek pirfenidone pada rawat inap akan hilang setelah 52 minggu, meninggalkan kesimpulan jangka panjang yang tidak pasti. Analisis post hoc lain dari studi CAPACITY dan ASCEND menemukan bahwa pirfenidone dikaitkan dengan kejadian perkembangan yang secara signifikan lebih sedikit dibandingkan dengan plasebo (17,0%. vs 30,1%; P <.0001); Selain itu, kematian terjadi lebih jarang dengan pirfenidone daripada plasebo (2,1% vs 6,3%; P = .0002). Analisis post hoc terbaru dari studi ekstensi jangka panjang, RECAP (NCT00662038) menemukan bahwa pengobatan pirfenidone jangka panjang menghasilkan tingkat penurunan fungsi paru dan AE yang sama pada pasien dengan IPF lebih lanjut dibandingkan yang kurang lanjut, menunjukkan bahwa pirfenidone aman, manjur, dan ditoleransi dengan baik pada pasien dengan IPF. Di samping uji klinis, analisis observasional dan retrospektif pirfenidone pada IPF juga harus dipertimbangkan, karena studi ini memberikan harapan nyata untuk hasil pengobatan. Studi tindak lanjut jangka panjang dari 841 pasien IPF, kurang dari 25% pasien yang menerima pirfenidone mengalami perkembangan penyakit (penurunan 10% FVC dan 15%

kapasitas difusi paru untuk karbon monoksida (DLCO) dengan 2 tahun masa tindak lanjut. Pada 5 tahun masa tindak lanjut, pirfenidone telah secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup dibandingkan dengan tanpa terapi antifibrotik (55,9% vs 31,5%; $p = 0,002$). Sebuah studi observasional dari Perancis yaitu PASSPORT selama 2 tahun melaporkan perubahan absolut rata-rata FVC menjadi -2,4% dan -3,8% dan dalam 6MWT masing-masing menjadi 8,6 dan 3,1 meter pada 12 dan 24 bulan. Durasi rata-rata penggunaan pirfenidone adalah 16,3 bulan, dengan kelangsungan hidup bebas perkembangan rata-rata 18,4 bulan. Eksaserbasi akut dan hipertensi pulmonal terjadi pada 20% dan 8,4%, masing-masing, dari pasien yang menerima pirfenidone. Alasan penghentian awal pirfenidone adalah AE (31,3%), kematian (11,5%), dan perkembangan penyakit (10,9%). Hanta et al juga mengevaluasi hasil penggunaan pirfenidone pada pasien IPF. Setelah 6 bulan pengobatan, 58,3% pasien mengalami lebih sedikit batuk, dan 55% pasien mengalami setidaknya 1 AE, dengan dispepsia (36,4%), mual (27,3%), dan ruam/fotosensitifitas (24,2%). Sebanyak 26,7% pasien memerlukan penyesuaian dosis. Hasil penelitian retrospektif observasional *intent-to-treat* menemukan bahwa pirfenidone dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih lama secara signifikan dibandingkan dengan kohort IPF dari pusat rujukan tersier (HR, 0,28; 95% CI , 0,16-0,48; $P < .0001$) setelah disesuaikan untuk usia, jenis kelamin, dan FVC, serta pengecualian kasus yang parah (DLCO $<30\%$). Pedoman menyoroti bahwa durasi optimal terapi dengan pengobatan antifibrotik

tidak diketahui, seperti daya tahan efek pengobatan dengan terapi berkelanjutan.

Pirfenidone dan Nintedanib

Penggunaan pirfenidone sebagai terapi tambahan untuk nintedanib dibandingkan dengan penggunaan nintedanib saja pada pasien dengan IPF. Setelah 12 minggu pengobatan, pasien yang menerima pirfenidone plus nintedanib menunjukkan penurunan FVC rata-rata yang jauh lebih sedikit dari awal dibandingkan dengan nintedanib saja (-13,3 mL vs -40,9 mL). *Adverse Event* gastrointestinal terjadi pada 69,8% pasien yang diobati dengan pirfenidone plus nintedanib dan 52,9% dari pasien yang diobati dengan nintedanib saja, sejalan dengan profil keamanan masing-masing obat. Meskipun penelitian ini mendukung potensi terapi kombinasi pirfenidone-nintedanib untuk pasien dengan IPF, diperlukan bukti lebih banyak yang mendukung hasil ini. Karena kesamaan antara IPF dan ILD lainnya, pirfenidone dan nintedanib saat ini sedang menjalani pengembangan klinis yang menargetkan penyakit paru fibrotik lainnya. Kedua agen sedang menjalani uji klinik fase 3 untuk digunakan dalam SSc-ILD, sebuah ILD yang ditemukan pada pasien dengan SSc tanpa pengobatan yang saat ini disetujui. Pirfenidone dan nintedanib juga sedang dianalisis pada pasien dengan RA-ILD. Meskipun ketersediaan obat dengan manfaat artikular tidak ada yang terbukti mempengaruhi RA-ILD, beberapa

imunoterapi target Rheumatoid Arthritis telah terlibat dalam kejadian *ex novo* dan percepatan Interstitial lung disease. Manfaat yang ditunjukkan oleh pirfenidone dan nintedanib dapat meluas ke penyakit paru fibrotik lainnya, dan apoteker harus mengingat potensi penggunaan yang lebih luas dari agen ini di tahun mendatang. Terapi Antasida Karena GERD telah terlibat sebagai faktor pemicu potensial dalam patogenesis IPF dan perburukannya, terapi antasida dengan penghambat pompa proton (PPI) atau antagonis reseptor histamin-2 dapat memberikan manfaat bagi pasien IPF, walaupun efeknya diyakini sangat rendah. Rekomendasi pedoman didasarkan pada hasil dari studi observasional dan retrospektif yaitu penggunaan AAT (Alpha-1 antitrypsin) terbukti mengurangi penurunan FVC dan meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien dengan IPF. Analisis *post hoc* pasien dengan IPF yang menerima pirfenidone dalam 3 uji klinis mengevaluasi hasil menggunakan AAT dibandingkan dengan yang tidak menggunakan AAT (non-AAT). Setelah 52 minggu uji klinik ini, para peneliti tidak menemukan perbedaan yang signifikan dalam perkembangan penyakit, tingkat kematian semua penyebab, tingkat kematian terkait IPF, tingkat rawat inap semua penyebab, atau perubahan persentase rata-rata FVC. Meskipun penurunan FVC relatif lebih besar dari 10% secara signifikan mendukung AAT ($P = 0,03$), gangguan gastrointestinal yang berat dan infeksi paru juga lebih sering terjadi dengan AAT (masing-masing $p =$

0,015 dan $p = 0,035$).⁴⁰ Analisis post hoc penggunaan AAT pada pasien dengan IPF yang menerima nintedanib atau plasebo menemukan bahwa penggunaan AAT pada awal tidak mempengaruhi perjalanan penyakit. Sebuah meta-analisis dari 8 studi observasional menemukan bahwa pengobatan farmakologis GERD pada pasien dengan IPF dikaitkan dengan penurunan yang signifikan dalam kematian terkait IPF dibandingkan dengan tanpa pengobatan GERD (HR, 0,60; 95% CI, 0,38-0,97; $P = 0,04$), tetapi semua penyebab kematian tidak berbeda antar kelompok. AE terkait dengan penggunaan PPI jangka panjang adalah infeksi, hipomagnesemia, dan infark miokard. Dokter harus mempertimbangkan potensi AE yang terkait dengan penggunaan jangka panjang

Pendekatan pengobatan yang didasari uji klinis saat ini membahas penggunaan nitrat oksida inhalasi dalam pengelolaan pasien dengan IPF dan *Pulmonary Hypertension* (PH). Studi INSTAGE dengan jumlah pasien 274 orang, mempelajari kemanjuran dan keamanan nintedanib ditambah sildenafil dibandingkan monoterapi nintedanib pada pasien dengan IPF progresif dan gangguan berat dalam pertukaran gas dengan prediksi DLCO 35%. Total skor St George's Respiratory Questionnaire pada minggu ke-12, tidak menunjukkan peningkatan signifikan dalam perubahan dari nilai awal dibandingkan dengan terapi nintedanib saja. Perubahan FVC dari awal sampai 12 dan 24 minggu pada pasien yang

diobati dengan nintedanib saja adalah masing-masing - 25,5 mL dan -58,2 mL. Hasil ini meskipun tidak signifikan secara statistik, menunjukkan bahwa nintedanib juga memiliki efek pada penurunan fungsi paru pada pasien dengan penyakit kronik. Terapi pirfenidone dan nintedanib secara substansial mengubah pola pengobatan IPF, meskipun agen ini memperlambat penurunan fungsi paru. Beberapa agen baru sedang menjalani pengembangan klinis dengan harapan akan memberikan pilihan terapi tambahan untuk pasien yang hidup dengan penyakit mematikan ini. Banyak target terapeutik saat ini sedang dieksplorasi dengan efek hipotesis pada perjalanan klinis IPF. Meskipun banyak dari agen ini masih dalam tahap awal pengembangan, terapi yang muncul merupakan komponen penting dari perawatan pasien yang efektif. Agen ini dapat menawarkan pasien dengan harapan hasil yang lebih baik melalui pendaftaran potensial dalam uji klinis dan/atau akses ke pilihan terapi alternatif setelah agen terapi disetujui FDA.

Menurut Montesi (2021), beberapa bukti menunjukkan bahwa fibrosis paru idiopatik (IPF) dikaitkan dengan kelainan pada sirkulasi paru yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Pasien IPF mengalami peningkatan protein pada bronchoalveolar lavage (BAL), peningkatan kebocoran kapiler, dengan protein tertinggi pada pasien IPF yang meninggal dalam 3 tahun sejak diagnosis ditegakkan. Tingkat pembersihan

yang lebih cepat dari diethylenetriaminepentaacetate berlabel technetium-99m yang dihirup, sebagai penanda peningkatan permeabilitas alveolar-kapiler, dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih buruk pada IPF. Pengukuran struktur terkait pembuluh darah pada computed tomography (CT) memprediksi hasil pada IPF, menunjukkan bahwa pengukuran pembuluh darah paru memberikan informasi prognostik.

Pencitraan resonansi magnetik (MRI) yang ditingkatkan kontras dinamis (DCE) dapat mendeteksi perubahan mikrovaskular pada IPF. DCE-MRI adalah teknik yang kuat dalam pencitraan berurutan dilakukan sebelum, selama dan setelah injeksi agen kontras intravena. Sebuah kurva intensitas sinyal dari waktu ke waktu dihasilkan memberikan informasi tentang kinetika kontras dalam jaringan yang diinginkan. Dari informasi ini, perubahan mikrovaskular, ruang ekstraseluler, ekstraseluler dapat diukur.

DCE-MRI secara luas dilakukan dalam pencitraan tumor otak dan payudara dan mulai diterapkan pada kondisi penyakit paru. MRI paru memiliki sensitivitas gerakan dan sinyal rendah, tetapi kemajuan MRI saat ini (pengambilan sampel radial, pengambilan sampel jarang, teknik rekonstruksi yang lebih baik) memungkinkan pencitraan paru tiga dimensi (3D) yang cepat tanpa memerlukan penahanan napas atau registrasi yang rumit.

Jenkins (2020) mengatakan, Bulan September adalah Bulan Peduli Fibrosis Paru, dan tahun 2020 ini akan dikenang selamanya sebagai tahun yang membawa kita mengenal dan mengalami COVID-19. Fibrosis paru dan COVID-19 memiliki lebih banyak kesamaan daripada yang terlihat pada awalnya, adalah kewajiban kita untuk mengambil pelajaran apa yang kita dapat dari dua kondisi mengerikan ini untuk membantu kita memahami mekanisme bersama, akan membantu kita meningkatkan hasil perbaikan kondisi jaringan paru dan paru pada orang dengan penyakit progresif. Pada kasus COVID-19 bisa mengarah ke sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), sedangkan pada fibrosis paru sering cedera asalnya tidak diketahui dan terlambat terdeteksi. Kedua kondisi tersebut menunjukkan konsekuensi paling berat pada pria lanjut usia dengan fibrosis paru dan memiliki risiko kematian akibat COVID-19 yang sangat tinggi. Kedua penyakit tersebut merupakan penyakit yang dikaitkan dengan sindrom metabolik, yaitu hipertensi, diabetes, dan obesitas. COVID-19 dapat secara langsung mengarah pada pengembangan fibrosis paru melalui cedera paru akut yang diinduksi virus (ALI) atau konsekuensi tidak langsung dari kerusakan alveolar yang dimediasi sitokin. Jika kita memahami mekanisme bersama yang ada di antara dua kondisi ini yang menjadi ciri beratnya cedera paru dan kegagalan perbaikan, kita akan lebih mampu menangani epidemi penyakit paru fibrosis yang muncul dan pandemi COVID-19 yang masih berlangsung sampai saat ini.

Apakah Arti Fibrosis Paru Idiopatik?

“Idiopatik” artinya penyebab yang tidak diketahui. Fibrosis Paru Idiopatik (IPF) adalah penyakit jaringan paru pada paru yang penyebabnya tidak diketahui. IPF adalah bentuk penyakit paru interstisial, yang berarti tidak secara langsung mempengaruhi saluran udara atau pembuluh darah paru namun melibatkan jaringan dan ruang di sekitar kantung udara paru (jaringan interstitium).

IPF adalah penyakit paru interstisial (ILD), ditandai dengan fibrosis paru progresif dengan pola radiologis atau histopatologis yang dikenal sebagai pneumonia interstisial biasa (UIP). IPF adalah penyakit langka, insiden yang dilaporkan tampaknya meningkat karena saat menjadi lebih dikenal secara luas. IPF lebih umum ditemukan pada perokok atau bekas perokok, jenis kelamin laki-laki, dan biasanya muncul pada pasien berusia enam puluhan. Perkembangan IPF ditandai dengan penurunan fungsi paru, memburuknya gejala sesak napas, batuk, dan penurunan kualitas hidup. Seiring perkembangan penyakit, kemampuan pasien untuk melakukan aktivitas sehari-hari menjadi semakin terganggu, dampak sosial dan emosional dari penyakit ini memakan korban. Mengingat hal tersebut, perawatan yang diberikan kepada pasien adalah untuk meningkatkan kualitas hidup pasien sekaligus memperlambat penurunan fungsi paru. Perjalanan klinis, dampak IPF dan praktik terbaik dalam

pengelolaannya, penting diambil dengan pendekatan perawatan yang berpusat pada pasien, dengan cara *multi-faceted*, berusaha untuk meningkatkan kualitas hidup pasien sambil memperlambat penurunan fungsi paru. IPF memiliki perjalanan klinis yang bervariasi. Beberapa pasien berkembang relatif lambat sedangkan yang lain mengalami penurunan fungsi paru yang cepat, menyebabkan kematian; dan yang lainnya mengalami penurunan fungsi paru secara bertahap dengan periode yang relatif stabil. Penurunan fungsi pernapasan akut pada pasien dengan IPF, dikenal sebagai eksaserbasi akut, biasanya mengakibatkan pasien menjalani rawat inap dan berhubungan dengan kematian yang sangat tinggi. Kelangsungan hidup rata-rata pasien IPF yang mengalami eksaserbasi akut adalah sekitar 3 sampai 4 bulan.

Meskipun perjalanan IPF bervariasi, prognosis keseluruhannya buruk, dengan median kelangsungan hidup pasca-diagnosis pada pasien yang tidak menerima terapi antifibrotik atau transplantasi paru hanya 3-4 tahun. Menurut Quinn (2019), pasien sering terlambat dalam menerima diagnosis IPF, karena gejala non-spesifiknya mudah disalahartikan sebagai penyakit yang lebih umum seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), penyakit refluks gastroesofagus (GERD), atau penyakit jantung. Penting bagi profesi kesehatan untuk mempertimbangkan IPF sebagai diagnosis potensial pada

pasien paruh baya/lansia yang datang dengan sesak kronik dan batuk yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Ronki inspirasi bilateral yang terdengar saat auskultasi dada adalah tanda awal IPF dan meningkatkan indeks kecurigaan klinisi untuk penyakit tersebut. Pasien dengan dugaanILD harus segera dirujuk ke ahli paru dengan keahlian dalam diagnosisILD. Membuat diagnosis IPF membutuhkan keahlian spesialis untuk menyingkirkan kondisi lain yang memiliki presentasi klinis dan radiologis yang serupa, seperti pneumonitis hipersensitivitas kronis atauILD yang terkait dengan penyakit autoimun. Diskusi multidisiplin yang melibatkan ahli paru, ahli radiologi dan jika perlu dengan ahli patologi, ahli reumatologi, direkomendasikan untuk memungkinkan penegakan diagnosis yang paling akurat. Beberapa penelitian besar telah mengidentifikasi prediktor kematian pada pasien dengan IPF, seperti penurunan kapasitas vital paksa (FVC), kapasitas difusi untuk karbon monoksida (DLco), atau 6 menit berjalan kaki. Indeks GAP dan sistem pementasan adalah metode kategorisasi sederhana, dikembangkan berdasarkan tiga kohort pasien, yang dapat digunakan untuk memprediksi kematian pada pasien IPF berdasarkan jenis kelamin, usia, prediksi FVC%, dan prediksi DLco%.

Belum ada alat tersedia saat ini yang memungkinkan prediksi kuat tentang perjalanan penyakit, saat diagnosis ditegakkan. Kapasitas vital paksa pada titik waktu tertentu tidak menjamin bahwa FVC akan terus stabil dan

eksaserbasi akut dapat terjadi bahkan pada pasien dengan fungsi paru yang terpelihara dengan baik. Hal ini menciptakan tantangan bagi profesi kesehatan untuk mengedukasi pasien tentang apa yang harus mereka harapkan dalam beberapa bulan atau tahun setelah didiagnosis IPF. Kunjungan tindak lanjut rutin dengan pemantauan fungsi paru berkala dan tes jalan kaki 6 menit penting untuk memantau perkembangan penyakit pasien dan untuk memungkinkan diadakannya diskusi tepat waktu tentang perubahan potensial pada perawatan mereka, termasuk diskusi tentang perawatan paliatif bila diperlukan.

Epidemiologi Fibrosis Paru Idiopatik

IPF adalah penyakit paru yang langka dan umumnya ditemukan pada pasien yang berusia 60 tahun hingga 70 tahun. IPF menyebabkan kerusakan permanen pada jaringan paru yang mengakibatkan penyakit paru restriktif dan hipoksia. Pilihan terapi farmakologis saat ini masih terbatas pada obat baru seperti nintedanib dan pirfenidone. Tanpa transplantasi paru-paru, IPF dapat mematikan. Pasien meninggal umumnya karena gagal paru akut yang terjadi rata-rata dalam dua sampai empat tahun. Transplantasi paru-paru telah mengubah perjalanan penyakit dan meningkatkan harapan hidup. Pedoman konsensus *evidence-based* pada tahun 2011 memandu bagaimana mendiagnosis IPF setelah mengesampingkan penyebabILD lainnya dan kebutuhan akan intervensi dari para ahli secara multidisiplin.

1. Tanda dan Gejala Fibrosis Paru Idiopatik

Gejala IPF yang paling umum adalah batuk kering, batuk pendek, dan sesak napas. Gejala mungkin ringan atau bahkan tidak ada di awal perjalanan penyakit. Gejala memburuk ketika jaringan paru yang terkena semakin banyak. Sesak napas awalnya terjadi saat aktifitas berat atau berolahraga, seiring perkembangan penyakit, sesak napas dapat terjadi saat melakukan aktivitas sehari-hari, seperti mandi, berpakaian, berbicara di telepon, atau bahkan makan.

“Clubbing” pada ujung jari dapat menjadi tanda seseorang dengan IPF. Clubbing adalah penebalan jaringan di bawah kuku, menyebabkan kuku melengkung ke bawah. Namun tanda ini tidak spesifik hanya untuk IPF, clubbing juga terjadi pada penyakit paru, jantung, dan hati lainnya, dan juga dapat muncul saat lahir. Gejala umum lainnya dari fibrosis paru meliputi kelelahan dan kelemahan, rasa tidak nyaman di dada, kehilangan nafsu makan dan penurunan berat badan tanpa sebab. Tampilan yang tidak rata, berkerut dan sarang lebah adalah perubahan fibrotik yang telah terjadi, terlihat jelas pada CT resolusi tinggi dan sangat prediktif terhadap IPF (Tolle, 2018).

Pruitt (2021) menjelaskan pasien IPF datang dengan kondisi sesak yang mempengaruhi aktivitas, dengan atau tanpa batuk kronik. Faktor risikonya adalah

jenis kelamin laki-laki, bertambahnya usia, dan riwayat merokok. Pasien IPF yang tidak terdiagnosis saat datang dengan sesak dan riwayat merokok, sering dirawat dengan diagnosis penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). *Rales* adalah suara napas yang ditemukan pada auskultasi di IPF, jari tabuh, dapat juga ditemukan masalah yang berkaitan dengan kondisi jantung. Hipoksemia saat aktivitas adalah gambaran umum lain yang juga sering berkorelasi dengan keparahan penyakit dan prognosis. Hipoksemia saat istirahat lebih sering terjadi pada penyakit lanjut. Hasil pemeriksaan spirometri pasien IPF biasanya menunjukkan fisiologi restriktif, ditunjukkan dengan rasio normal atau meningkat dari volume ekspirasi paksa dalam 1 detik pertama terhadap kapasitas vital paksa ($FEV_1/FVC > 70\%$ prediksi atau di atas batas bawah normal) digabungkan dengan FVC yang lebih rendah dari normal. Fisiologi restriktif secara definitif ditunjukkan oleh penurunan kapasitas paru total ($<80\%$ prediksi atau di bawah batas bawah normal) pada *body plethysmography*. Gangguan pertukaran gas ditandai dengan penurunan kapasitas difusi paru untuk karbon monoksida (DLco) pada pengujian fungsi paru, juga sering terjadi. Perfusi paru lebih tinggi di dasar paru dan DLco sering berkurang daripada FVC.

2. Presentasi klinis

Riwayat kesehatan yang detail sangat penting untuk membuat diagnosis akurat untuk ILD dan IPF. Anamnesis harus mencakup rincian tentang pajanan zat yang dihirup seperti rokok, cerutu, ganja, atau obat-obatan terlarang yang dihirup. Dokter harus menanyakan tentang rumah, pekerjaan, atau lingkungan pasien untuk kemungkinan adanya zat seperti jamur, kotoran burung, debu kayu atau sumber organik lainnya, debu, partikel, asap dari zat seperti asbes, silika, logam berat, atau sistem ventilasi yang terkontaminasi. Peninjauan obat pasien, termasuk penggunaan obat bebas, herbal, dan suplemen, mengkaji zat yang terkait dengan ILD atau IPF. Dokumentasi riwayat keluarga yang mengalami penyakit paru untuk mengevaluasi risiko genetik. Pada pasien ILD atau IPF, perkembangan tanda, gejala dan hilangnya fungsi paru biasanya bertahap, namun dalam beberapa kasus perkembangannya dapat sangat cepat. Pada awal perjalanan penyakit, pasien mengeluh sesak saat beraktivitas yang pelan-pelan memburuk, disertai dengan batuk kronik nonproduktif. Saat inflamasi, fibrosis, dan kapasitas difusi memburuk, pasien mengalami hipoksemia dan penurunan SpO₂ (dengan desaturasi yang signifikan selama latihan) disertai dengan takipnea dan peningkatan dispnea. Sekitar 40-80% kasus, pasien

akan menunjukkan jari tabuh, dengan alasan yang masih belum jelas. Temuan penilaian fisik selain batuk nonproduktif, ditemukan ronki basilar bilateral. Seiring perkembangan penyakit, pasien dapat menjadi sianotik karena hipoksemia kronik, mengalami penurunan berat badan dan malnutrisi karena peningkatan sesak napas yang membuat pasien menjadi sulit makan.

3. Deskripsi klinis

a. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Pasien IPF mengalami sesak napas saat beraktivitas. Mereka sering diganggu oleh batuk kering yang mengganggu aktivitas sehari-hari. Timbul gejala lambat, tetapi gejala menjadi semakin buruk dari waktu ke waktu. Presentasi awal sesak napas biasanya dikaitkan dengan penuaan, penyakit jantung, atau emfisema yang mengakibatkan keterlambatan diagnosis. Analisis retrospektif pasien IPF menunjukkan bahwa gejala mendahului diagnosis dengan periode 6 bulan sampai 2 tahun. Gejala seperti penurunan berat badan, demam, dan artralgia tidak biasa terjadi pada IPF dan harus diselidiki untuk penyebab sekunder fibrosis paru. Refluks asam gastro-esofageal terjadi pada hampir 90% pasien dengan IPF tetapi sering terjadi tanpa gejala .

Auskultasi paru mengungkapkan ronki awal

inspirasi, terutama terletak di zona paru posterior dan memiliki karakteristik akustik halus. Clubbing ditemukan pada sekitar 50% pasien IPF. Tidak ada manifestasi fisik lain, kecuali kor pulmonal telah berkembang dan ini berhubungan dengan stadium penyakit lanjut, disertai dengan tanda klasik gagal jantung kanan. Pemeriksaan pasien dengan IPF harus berusaha untuk mengidentifikasi tanda yang menunjukkan diagnosis alternatif seperti sklerosis sistemik atau polimiositis yang dapat dikaitkan dengan fibrosis paru sekunder. Untuk itu pemeriksa harus mencari sklerodaktili, skleroderma, kelemahan otot proksimal dan telangiectasis.

b. Diagnosis Fibrosis Paru

Pruitt (2021) menyebutkan, IPF umumnya merupakan diagnosis eksklusif dan memerlukan pendekatan multidisiplin, yang melibatkan dokter spesialis paru, patologi anatomi, dan radiologi untuk menyingkirkan penyebab lain yang diketahui. Pola jaringan parut IPF secara teknis disebut Usual Interstitial Pneumonia (UIP).

Diagnosis radiologis 'UIP definitif' dapat dibuat berdasarkan HRCT saja dengan adanya kista *honeycomb* dan retikulasi yang dominan pada subpleural dan basal, dengan atau tanpa bronkiektasis/bronkiolektasis traksi, sehingga

tidak diperlukan biopsi bedah. Sedangkan diagnosis radiologi 'kemungkinan UIP' digunakan untuk menggambarkan pola HRCT di mana kita *honeycomb* tidak ada tetapi ditemukan semua fitur lainnya. Dalam keadaan ini, pedoman yang disarankan untuk konfirmasi adalah melanjutkan pemeriksaan secara histologis dari spesimen biopsi bedah.

Diagnosis ILD dan IPF dapat ditingkatkan dengan kolaborasi yang terdiri dari ahli paru, ahli radiologi, dan ahli patologi yang memiliki pengalaman bekerja dengan pasien ILD dan IPF. Tidak ada tes laboratorium yang spesifik untuk diagnosis IPF, peran tes laboratorium pada pasien ILD yang baru diidentifikasi adalah untuk mengidentifikasi atau menyingkirkan diagnosis banding. Tes fungsi paru lengkap diperlukan untuk mengumpulkan informasi dasar dan melacak perkembangan penyakit. Hasil tes fungsi paru biasanya menunjukkan pola restriktif, penurunan kapasitas vital paksa (FVC), rasio normal volume ekspirasi paksa dalam satu detik (FEV1/FVC), penurunan kapasitas difusi karbon monoksida (DLCO), serta penurunan volume dan kapasitas paru. Berkurangnya kapasitas difusi tercermin dalam nilai DLCO yang berkurang. Gas darah arteri (*Arterial Blood Gas*) pada ILD ringan

sampai sedang akan mencerminkan alkalosis respiratorik akut (hiperventilasi alveolar akut) dengan hipoksemia. Ketika penyakit memburuk, hasil ABG akan berubah, menunjukkan asidosis respiratorik terkompensasi (gagal ventilasi kronik) dengan hipoksemia. HRCT adalah kunci untuk diagnosis IPF dan seringkali dapat menghilangkan kebutuhan untuk prosedur diagnostik invasif. HRCT akan sering menunjukkan pneumonia interstitial biasa (UIP), mengacu pada perubahan histopatologi khas yang ditemukan pada pasien IPF seperti honeycombing. Jika HRCT tidak menunjukkan honeycombing, hasilnya dianggap tidak pasti dan bedah paru biopsi, menggunakan pendekatan torakoskopi dengan video, yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis.

Tujuan tatalaksana untuk pasien ILD dan IPF untuk memperlambat proses fibrotik dan menghilangkan sesak napas pasien. Dalam kasus di mana penyebabnya adalah pajanan agen berbahaya, menghentikan pajanan ini harus menjadi langkah pertama. Misalnya setiap pasien yang merupakan perokok harus sangat didorong untuk berhenti merokok. Terapi antiinflamasi dapat membantu, tergantung pada subtype penyakit ILD tertentu. Banyak obat telah terbukti tidak efektif atau bahkan berbahaya diberikan

kepada pasien IPF. Kombinasi kortikosteroid dengan obat lain seperti N-asetil sistein dan obat immunosupresif sering digunakan. Dua obat antifibrotik yaitu pirfenidone dan nintedanib, telah tersedia di AS sejak tahun 2014. Keduanya adalah obat oral yang telah terbukti memperlambat laju penurunan FVC dan memperpanjang kelangsungan hidup. Namun obat-obatan ini sangat mahal, dengan perkiraan biaya lebih dari \$100.000 per tahun untuk masing-masing obat. Banyak obat dan kombinasi lain telah dipelajari untuk digunakan dalam merawat pasien dengan ILD dan IPF.

Beberapa obat mungkin direkomendasikan untuk digunakan dalam satu kasus tetapi tidak dalam kasus lain, tergantung pada subtype ILD tertentu. Pedoman praktik klinis IPF yang dikeluarkan oleh panel ahli internasional pada tahun 2011 dan diperbarui pada tahun 2015 merekomendasikan penggunaan monoterapi glukokortikoid, terapi kombinasi dengan azathioprine, prednison, dan N Asetil sistein dan monoterapi dengan N asetil sistein atau pengobatan pemeliharaan rutin IPF. Pedoman tersebut menyatakan bahwa rekomendasi untuk tidak menggunakan rejimen pengobatan ini karena tidak cukup bukti untuk mendukung penggunaan rutin. Rekomendasi

untuk beberapa pendekatan pengobatan lainnya masih lemah karena perlunya penelitian yang lebih berkualitas tinggi untuk mengevaluasi risiko dan manfaat dari agen terapi tersebut. Untuk pengobatan batuk, beberapa agen sedang dipelajari, termasuk thalidomide, pirfenidone, gefapixant, dan kromolin yang dihirup, tetapi tidak ada yang didukung dengan cukup bukti untuk dimasukkan dalam pedoman yang diterbitkan. Pedoman praktik klinis 2015 juga menyarankan skrining GERD pada pasien IPF dan diobati dengan antasida untuk mengurangi risiko aspirasi. Sebuah artikel yang baru-baru ini diterbitkan, meninjau tautan dan risiko IPF dan GERD, mendorong suatu studi klinis yang lebih berkualitas tinggi untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan dari kedua penghambat pompa proton (PPI) dan operasi antirefluks untuk mengobati IPF, juga memperhitungkan bahwa semua antifibrotik dan penekanan terapi kekebalan baru memiliki keterbatasan tertentu. Terapi oksigen kanula hidung aliran tinggi (HFNC) sangat membantu untuk meredakan sesak napas saat aktivitas dan mengobati hipoksemia pada pasien ILD dan IPF. Sistem HFNC memberikan oksigen antara 20% dan 100% dengan laju aliran hingga 60 L/menit. Sistem ini sering kali ditoleransi dengan lebih baik, memungkinkan

untuk makan, meningkatkan komunikasi, dan memberikan pasien lebih banyak kebebasan untuk bergerak dibandingkan dengan sistem penghantaran oksigen lainnya seperti masker *non-rebreathing*, rebreathing parsial atau ventilasi noninvasif. Pada stadium lanjut penyakit, terapi oral, parenteral, dan/atau morfin aerosol dapat diresepkan untuk meredakan sensasi sesak. Beberapa pasien IPF memenuhi syarat untuk transplantasi paru tetapi kriteria pemilihan, biaya, dan ketersediaan organ membuat pilihan ini sulit untuk dicapai. Saat ini indikasi untuk transplantasi termasuk bukti histologis, gambaran radiologi UIP dan salah satu dari berikut ini yaitu DLCO di bawah 39% diprediksi, lebih dari 10% penurunan FVC selama 6 bulan, atau SpO₂ kurang dari 88% selama 6MWT. Penelitian telah menunjukkan bahwa penurunan jarak berjalan lebih dari 50 meter untuk pasien IPF selama periode 24 minggu dikaitkan dengan peningkatan kematian empat kali lipat dalam 1 tahun. Penatalaksanaan komorbiditas yang baik seperti penyakit paru obstruktif kronik, OSA, hipertensi pulmonal sekunder, GERD, anemia, kecemasan, atau depresi dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. IPF dapat mengikuti beberapa jalur tetapi pada akhirnya menyebabkan kematian, biasanya dalam waktu 3 sampai 5

tahun setelah diagnosis. Beberapa pasien yang mengalami penurunan yang lambat dan stabil dalam kondisi paru dan kesehatan secara keseluruhan akan bertahan hidup pada akhir rangkaian yang tinggi, tetapi yang lain mengalami penurunan yang cepat dan waktu kelangsungan hidup yang sangat singkat setelah diagnosis, kadang-kadang hanya dalam beberapa bulan. Sebagian kecil pasien mengalami penurunan lambat setelah diagnosis sampai kejadian akut seperti pneumonia, eksaserbasi akut yang tidak diketahui penyebabnya, atau terjadi gagal jantung, memicu perubahan negatif yang substansial dalam kesehatan. Penurunan lambat lainnya dapat terjadi sampai perubahan mendadak tambahan yang terjadi dan perubahan negatif substansial lainnya mengikuti. Pola ini berulang sampai pasien meninggal. Pertimbangan asuhan keperawatan untuk pasien seperti mendidik pasien dan keluarga tentang proses penyakit dan merekomendasikan sumber daya komunitas untuk dukungan. Pendidikan harus mencakup strategi untuk menghindari iritasi pernapasan seperti debu, jamur, dan bulu binatang; melakukan praktik kebersihan tangan yang optimal; dan mencegah infeksi saluran pernapasan dengan menghindari keramaian dan orang yang sedang sakit. Membantu pasien

mendapatkan akses ke uji klinis dapat membantu penelitian tentang penyakit, pilihan pengobatan, menyediakan jalan bagi pasien dan keluarga untuk berhubungan dengan orang lain yang memiliki penyakit sambil berkontribusi untuk pemahaman yang lebih baik tentang ILD dan IPF. Pasien dan keluarga mereka harus didorong untuk menerima vaksin pneumokokus dan vaksinasi influenza. Program berhenti merokok harus dilaksanakan untuk semua pasien IPF yang merupakan perokok. Edukasi tentang nutrisi yang baik juga diindikasikan untuk mencegah penurunan berat badan dan mendukung sistem kekebalan tubuh. Untuk mengelola masalah yang berkaitan dengan kelelahan, peningkatan kerja pernapasan, dan dispnea, pasien perlu belajar tentang langkah-langkah konservasi energi dan teknik pernapasan (seperti pernapasan diafragma dan bibir mengerucut). Teknik-teknik ini membantu mengurangi penurunan oksigenasi dan kerja pernapasan. Edukasi pasien dan keluarga tentang rejimen pengobatan pasien dan obat yang diresepkan, termasuk kemungkinan reaksi merugikan. Misalnya, pirfenidone telah dikaitkan dengan banyak reaksi merugikan seperti anoreksia, mual, muntah, insomnia, dan ruam.

Menurut Pruitt (2021) dokter dan perawat perlu menilai reaksi merugikan terhadap obat-obatan dan pendekatan pengobatan lainnya dan meresepkan pengobatan tambahan seperti antiemetik atau agen topikal sesuai keluhan pasien. Depresi, kecemasan, kelelahan dapat meningkatkan stres dan dapat memperburuk gejala. Strategi untuk mengelola masalah ini penting untuk menjaga kualitas hidup. Jika ada komunitas ILD dan IPF yang tersedia, pasien dan keluarga harus didorong untuk bergabung. Komunitas pendukung ini dapat membantu memberikan pendidikan penyakit, meningkatkan komunikasi, kesejahteraan emosional, dan membantu membentuk perencanaan perawatan lanjutan. Perawatan paliatif harus dipertimbangkan sejak awal proses penyakit. Membahas harapan dan keinginan untuk perawatan akhir hidupnya dapat membantu pasien meningkatkan kesehatan mental mereka, mengurangi stres pada pasien dan keluarga. Perawatan rumah sakit berpengaruh besar terhadap kemajuan kondisi pasien. Perawat dapat membantu mereka memahami manfaat perawatan paliatif di rumah sakit, menjawab pertanyaan, mengklarifikasi kesalahpahaman, dan memfasilitasi akses ke pilihan perawatan ini. Beberapa penelitian untuk menemukan pilihan

diagnostik dan pengobatan yang lebih baik untuk IPF. Misalnya pemeriksaan cedera sel epitel telah mendorong penelitian penggunaan antioksidan dan agen antirefluks seperti PPI atau antagonis reseptor 2-bloker histamin. Selain itu, penggunaan biopsi dalam membuat diagnosis yang pasti dapat terpengaruh karena penelitian terus berlanjut dalam menemukan biomarker noninvasif andal yang dapat membantu mengidentifikasi berbagai sub tipe ILD. ILD dan IPF sulit untuk didiagnosis dan diobati, pilihan sangat terbatas. Penyakit ini tidak dapat disembuhkan dan waktu yang singkat dari diagnosis hingga kematian membawa tantangan berat bagi pasien, keluarga, dan tim perawatan kesehatan. Namun meningkatnya jumlah pusat layanan kesehatan yang mengkhususkan diri dalam menangani penyakit ini berkontribusi pada kemajuan dalam pilihan pengobatan dan kualitas perawatan. Perawatan paliatif lebih sering menjadi model perawatan dan membantu pasien, keluarga, seiring dengan perkembangan penyakit. Pendidikan sangat penting bagi pasien dan keluarga untuk membantu mereka memahami dan mengatasinya. Penelitian yang sedang berlangsung di beberapa bidang dalam diagnosis, pengelolaan ILD dan IPF dapat mengurangi beban

penyakit ini dan meningkatkan hasil pengobatan pasien di masa depan.

c. Temuan Laboratorium Diagnostik

Tidak ada kelainan laboratorium spesifik pada IPF. Peningkatan ringan laju sedimentasi eritrosit, titer antibodi anti-nuklear (ANA) positif rendah dan/atau faktor rheumatoid positif rendah dapat dilihat dan dianggap mewakili keadaan umum peradangan. Pada kondisi penyakit yang lanjut, jumlah darah dapat mengungkapkan polisitemia. Titer autoantibodi yang tinggi menunjukkan diagnosis alternatif seperti penyakit jaringan ikat. Untuk menyingkirkan penyebab sekunder fibrosis paru, panel luas autoantibodi harus dipesan selama evaluasi awal.

d. Perubahan Fisiologis

Spirometri rutin menunjukkan penurunan ukuran kapasitas vital paksa (FVC) dan volume ekspirasi paksa dalam satu detik (FEV1). Rasio FEV1/FVC tetap normal (atau meningkat) pada IPF, konsisten dengan fisiologi restriktif. Pengukuran volume paru mengkonfirmasi fisiologi restriktif, biasanya bermanifestasi dalam pengurangan kapasitas paru total (TLC). Fisiologi restriktif adalah konsekuensi dari penurunan COMPLIANS paru. Perubahan kepatuhan dapat dikaitkan dengan akumulasi jaringan parut

parenkim dan distorsi selanjutnya dari arsitektur paru normal. Pertukaran gas terganggu yang dapat ditunjukkan dengan pengukuran kapasitas difusi. Penurunan kapasitas difusi terkadang dapat mendahului perubahan volume paru. Penurunan kapasitas difusi terisolasi dapat ditemukan selama tahap awal IPF. Gas darah arteri istirahat biasanya normal. Hipoksemia ringan dan alkalosis respiratorik ringan dapat terjadi pada penyakit stadium akhir. Meskipun saturasi oksigen arteri istirahat tetap normal, desaturasi oksigen umumnya ditemukan selama latihan. Penyebab utama hipoksemia akibat olahraga adalah ketidaksesuaian ventilasi-perfusi (V/Q), berlawanan dengan pirau anatomis atau penurunan kapasitas difusi.

e. Perjalanan dan prognosis IPF

Perjalanan alami IPF tidak sepenuhnya diketahui. Pasien IPF biasanya mengalami kemunduran fisiologis tanpa henti. Namun beberapa pasien tetap stabil untuk waktu yang lama dan hasil individu bisa sangat bervariasi. Kelangsungan hidup jangka panjang dengan IPF tidak terbukti dari hasil biopsi. Waktu kelangsungan hidup rata-rata yang ditunjukkan dalam penelitian terbaru menggunakan definisi modern IPF adalah antara 2 dan 5 tahun, dihitung dari saat diagnosis

ditegakkan. Tiga riwayat alami klinis IPF yang potensial telah diperoleh dari penelitian terbaru adalah penyakit progresif lambat (paling umum), penyakit yang ditandai dengan eksaserbasi akut episodik dan penyakit progresif cepat. Saat ini tidak ada cara untuk memprediksi perjalanan klinis secara akurat. Namun demikian, eksaserbasi akut patut mendapat perhatian khusus.

f. IPF Eksaserbasi Akut

Seorang dokter dari Jepang adalah orang pertama yang menggambarkan perburukan akut dan tak terduga pada pasien IPF. Fenomena ini disebut "eksaserbasi akut" atau, lebih halus disebut "komplikasi terminal" dari IPF. Eksaserbasi akut pada IPF (AE-IPF) ditandai dengan memburuknya gejala pernapasan secara tiba-tiba disertai dengan hipoksemia dan munculnya infiltrat baru gambaran radiologis. Penting untuk membedakan AE-IPF secara klinis dari emboli paru, gagal jantung kongestif, pneumotoraks, dan infeksi. Eksaserbasi akut dapat terjadi pada pasien IPF yang diketahui, tetapi AE-IPF juga dapat muncul sebagai manifestasi awal IPF. Insiden tahunan AE-IPF adalah antara 10 dan 15% dari semua pasien yang berisiko. Perkiraan ini didasarkan pada data yang berasal dari kelompok kontrol

plasebo dari dua uji klinis acak besar. Diagnosis IPF yang diketahui, memerlukan semua hal berikut, yaitu dispnea yang memburuk secara akut dalam satu bulan terakhir, penurunan baseline baik kapasitas vital atau pertukaran gas (biasanya didokumentasikan oleh pergerakan A-a yang lebar), infiltrat baru pada paru dan tidak adanya penyebab alternatif lainnya untuk perburukan klinis. Perkembangan AE-IPF pada pasien tanpa IPF yang diketahui dapat dikenali ketika kriteria konsensus untuk IPF terpenuhi dan pasien datang dengan gagal napas akut. Fitur radiografi AE-IPF adalah *ground glass opacification* yang ditumpangkan pada tanda interstisial yang khas. Histopatologi AE-IPF dapat menunjukkan pneumonia interstitial biasa dengan kerusakan alveolar difus yang ditumpangkan *diffuse alveolar damage (DAD)*, ditandai dengan cedera epitel alveolar dan membran hialin. Histopatologi alternatif AE-IPF terdiri dari UIP dengan *pneumonia organized* yang ditumpangkan. Prognosis AE-IPF adalah buruk. Beberapa laporan kasus AE-IPF mengungkapkan bahwa kematian karena kondisi ini berkisar antara 78 hingga 96%. Namun data ini dimiringkan dengan metode yang menggunakan hasil otopsi untuk penemuan kasus dan ada hubungan dilaporkan antara kebutuhan ventilasi

mekanik dan kematian di AE-IPF. Pendekatan yang biasa digunakan untuk mengobati AE-IPF adalah dengan menggunakan kortikosteroid walaupun manfaatnya belum ditetapkan.

j. *Pulmonary hypertension and IPF*

Hipertensi pulmonal telah dilaporkan terjadi pada 32 hingga 84% pasien IPF. Prevalensi pastinya masih belum jelas karena pemicu untuk evaluasi tekanan paru dan metode terbaik untuk mendeteksi hipertensi pulmonal pada IPF juga masih belum jelas . Kapasitas difusi sangat berkorelasi dengan hipertensi pulmonal dan berbanding terbalik. Namun tingkat keparahan fisiologi restriktif memiliki sedikit pengaruh pada prevalensi atau derajat hipertensi pulmonal. Beberapa penelitian telah menunjukkan kurangnya korelasi antara tekanan arteri pulmonalis dan kapasitas vital paksa (FVC). Kateterisasi jantung kanan adalah tes diagnostik terbaik untuk hipertensi pulmonal tetapi pelaksanaan tes invasif tersebut sulit untuk dibenarkan karena tidak adanya data yang menunjukkan manfaat pengobatan hipertensi pulmonal pada IPF. Hipertensi pulmonal pada IPF mempengaruhi kelangsungan hidup.

k. IPF dan Emfisema

Beberapa kelompok kasus telah menggambarkan sindrom IPF hidup berdampingan dengan emfisema paru. Hal ini tidak mengherankan karena kedua penyakit tersebut terkait dengan riwayat pajanan asap rokok. Gabungan IPF dan emfisema ditandai dengan emfisema lobus atas dan fibrosis lobus bawah. Pengujian fisiologis pada pasien ini menunjukkan indeks volume paru yang dipertahankan kontras dengan kapasitas difusi yang sangat terganggu. Insiden gabungan IPF dan emfisema tetap tidak diketahui, namun rangkaian kasus lain menunjukkan bahwa gabungan IPF dan emfisema ditemukan pada 35% pasien IPF.

Gabungan IPF dan emfisema merupakan penentu kuat hipertensi pulmonal sekunder. Kombinasi IPF dan emfisema memiliki efek besar pada ukuran fungsi fisiologis, kapasitas latihan, dan prognosis. Indeks fisiologis komposit (CPI) diturunkan untuk menangkap efek emfisema pada IPF. CPI mudah dihitung dengan rumus, $CPI = 91 - (0,65 \text{ persen prediksi DLCO}) (0,53 \text{ persen prediksi FVC}) + (0,34 \text{ persen prediksi FEV1})$, dan telah terbukti mencerminkan tingkat penyakit lebih akurat daripada indeks fisiologis tunggal. CPI juga merupakan prediktor kuat kematian.

1. Kanker Paru dan IPF

Hubungan antara IPF dan kanker paru berdasarkan temuan simultan IPF dan kanker paru dalam studi otopsi sejak beberapa dekade yang lalu. Sejumlah kecil laporan epidemiologi menyatakan bahwa IPF merupakan faktor risiko independen untuk kanker paru. Penelitian yang meneliti beberapa penyebab kematian, memanfaatkan informasi yang diperoleh dari sertifikat kematian, gagal untuk mengkonfirmasi hubungan antara fibrosis paru dan kanker paru. Sebuah studi kasus kontrol retrospektif memanfaatkan database praktik umum di Inggris dan mengidentifikasi 890 kasus IPF. Dibandingkan dengan 5.884 kontrol, ditemukan peningkatan tujuh kali lipat kasus kanker paru pada pasien IPF. Masalah yang belum terselesaikan mengenai hubungan antara fibrosis dan kanker termasuk mengenai mekanisme yang mendasari hubungan ini serta mengenai perbedaan sub tipe dan lokasi kanker pada pasien fibrosis paru dibandingkan dengan populasi umum.

m. Etiologi

Istilah "idiopatik" menunjukkan penyebab IPF yang tidak diketahui. Kriteria diagnostik untuk IPF memerlukan pengecualian penyebab penyakit

paru interstisial yang diketahui. Namun etiologi lingkungan untuk IPF didukung oleh bukti dari beberapa sumber. Hubungan antara pajanan lingkungan dan IPF, telah secara konsisten ditunjukkan oleh studi kasus-kontrol, analog dengan penyakit yang diketahui, seperti asbestosis yang disebabkan oleh bahan lingkungan asbes dan dikaitkan dengan fibrosis paru. Penelitian di bidang ini terhambat oleh rendahnya prevalensi IPF, bentuk studi kasus kontrol yang dapat menimbulkan bias seleksi dan bias mengingat. Merokok berkaitan dengan IPF dan sebuah studi terbaru tentang fibrosis paru familial mengamati 309 pasien fibrosis. Setelah disesuaikan untuk usia dan jenis kelamin, kohort ini menunjukkan hubungan yang kuat antara merokok dan IPF (rasio odds [OR], 3,6; interval kepercayaan 95% [CI], 1,3-9,8).

Sebuah studi kasus-kontrol multicenter yang dilakukan di Amerika Serikat melibatkan 248 pasien IPF dan 491 subjek kontrol yang cocok, menunjukkan hubungan yang signifikan antara IPF dan merokok (OR, 1,6; 95% CI, 1,1-2,4), IPF dan pajanan silika (OR, 3,9; 95% CI, 1,2-12,7), serta PF dengan pajanan ternak (OR, 2,7; 95% CI, 1,3-5,5).

Beberapa laporan menarik menunjukkan keterlibatan virus herpes dan virus hepatitis C dalam etiologi IPF. Namun penelitian lain menyatakan infeksi virus terbatas pada pasien IPF yang menerima kortikosteroid, sehingga menunjukkan bahwa infeksi hanyalah penanda immunosupresi dari agen etiologi fibrosis.

n. Epidemiologi

ILD memiliki enam penyebab utama yaitu merokok, autoimun sistemik, jaringan ikat, pneumonitis hipersensitivitas, obat-obatan, pajanan pekerjaan dan pekerjaan itu sendiri, serta idiopatik. Antara 20-50% dari semua kasus ILD, diklasifikasikan sebagai IPF. Kejadian IPF adalah 3 sampai 9 kasus per tahun per 100.000 orang di Eropa dan Amerika Utara, dengan insiden yang lebih rendah di Asia dan Amerika Selatan. IPF cenderung mempengaruhi lebih banyak laki-laki daripada perempuan, biasanya laki-laki berusia 50 tahun sampai lebih dari 70 tahun. Setelah diagnosis ditegakkan, kelangsungan hidup biasanya berkisar antara 3 sampai 5 tahun. Di seluruh dunia, IPF tampaknya meningkat baik dalam insiden maupun mortalitas. Faktor risiko usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, merokok, dan pajanan lingkungan tertentu adalah faktor risiko untuk pengembangan ILD dan IPF.

Pajanan lingkungan termasuk debu logam tertentu, kayu dan debu sayuran/hewan, telah didefinisikan dalam penelitian yang membedakan pajanan antara petani yang bekerja dengan tanaman dibandingkan mereka yang bekerja dengan hewan. Agen infeksi seperti virus Epstein-Barr, virus hepatitis C, adenovirus, dan virus herpes juga dapat meningkatkan risiko tetapi penelitian tentang topik ini belum jelas sepenuhnya. Penyakit refluks gastroesofageal (GERD) dan hubungannya dengan aspirasi atau mikroaspirasi merupakan faktor risiko yang saat ini penelitiannya masih dijalani dan terus digali lebih lanjut. GERD telah diamati pada lebih 90% pasien IPF. Aspirasi dapat menyebabkan pneumonitis, yang diduga menyebabkan atau memperburuk IPF. Komorbiditas tertentu seperti diabetes mellitus dan *obstructive sleep apnea* (OSA) juga dianggap sebagai faktor risiko yang dapat memperburuk kondisi pasien IPF. Faktor genetik dianggap meningkatkan risiko kasus IPF familial dan sporadis.

o. Fitur demografis

Fitur demografi pasien dan faktor risiko menentukan kecurigaan klinis awal IPF dibandingkan dengan penyakit paru interstisial lainnya. Insiden IPF meningkat seiring

bertambahnya usia, dan IPF lebih sering terjadi pada pria. Riwayat merokok merupakan faktor risiko lain.³¹ Seorang pria berusia 45 tahun yang tidak pernah merokok memiliki kemungkinan lebih kecil untuk memiliki IPF dibandingkan dengan mantan perokok berusia 70 tahun, dan seorang pria berusia 70 tahun lebih mungkin untuk memiliki IPF daripada seorang wanita dengan usia yang sama. Dengan demikian, temuan penyakit paru interstisial pada pasien dengan profil demografis yang tidak khas (yaitu, wanita yang lebih muda yang tidak pernah merokok) harus meminta pemeriksaan lengkap untuk diagnosis lain seperti pneumonitis hipersensitivitas atau penyakit jaringan ikat. Elemen kunci dari riwayat Setelah mempertimbangkan profil demografi dan faktor risiko, langkah selanjutnya dalam evaluasi adalah riwayat medis yang menyeluruh dan akurat. Ini harus mencakup penilaian keparahan dispnea dan batuk, tanda dan gejala penyakit jaringan ikat (misalnya, artralgia, gejala sicca, fenomena Raynaud, kesulitan menelan), dan penyakit refluks gastroesofagus, yang dapat dikaitkan dengan penyakit jaringan ikat dan secara independen dengan IPF. Penting juga untuk mengidentifikasi paparan lingkungan yang menunjukkan pneumokoniosis atau pneumonitis

hipersensitivitas kronik. Faktor risiko paling umum untuk pneumonitis hipersensitivitas adalah burung, bulu burung, jamur, penggunaan bak mandi air panas, dan beberapa bahan kimia industri. Riwayat pengobatan penting untuk ditanyakan ke pasien. Banyak obat-obatan berhubungan dengan penyakit paru interstisial, termasuk amiodarone, bleomisin, methotrexate, dan nitrofurantoin. Riwayat keluarga yang menyeluruh diperlukan, karena ada bentuk IPF yang berkaitan dengan genetik atau familial. Pemeriksaan fisik harus mencakup auskultasi yang cermat untuk ronki. Sementara rales tidak spesifik untuk IPF, dan merupakan kelainan paru yang paling umum. Pemeriksaan kulit, muskuloskeletal, dan kardiovaskular yang terperinci juga penting untuk mengevaluasi tanda-tanda reumatologi, clubbing, bukti gagal jantung atau hipertensi pulmonal (Pruitt, 2021).

Patofisiologi

Baik inflamasi maupun fibrosis terlibat dalam patologi ILD. Patologi ILD masih belum jelas, tetapi penelitian lanjutan tentang penyakit ini semakin membawa lebih banyak pemahaman. Setelah cedera awal dinding alveolar oleh infeksi atau agen berbahaya lainnya, terjadi alveolitis, vaskulitis dan memicu respons imun. Jaringan

paru kemudian dapat bergerak melalui proses perbaikan, kembali normal, dapat mengambil jalur abnormal alternatif dengan peradangan persisten, infiltrasi oleh limfosit, makrofag, dan sel plasma. Terjadi penebalan dinding interstisial dan alveolus, bersama dengan kelebihan produksi kolagen dan komponen jaringan ikat lainnya. Fibroblas, miofibroblas, dan matriks ekstraseluler terakumulasi, membentuk fibrosis atau jaringan parut, menjadi lebih jelas saat terjadi remodeling jaringan. Studi radiografi yang dilakukan pada tahap awal ILD dan IPF akan memiliki gambaran ground-glass opasitas, tampak sebagai gambaran difus dari radiopasitas paru yang terlihat kabur. Kista yang terbentuk, istilahnya "honeycombing" digunakan untuk menggambarkan tampilan jaringan paru. Honeycombing mengacu pada kista berkerumun, dindingnya tebal. Kista memiliki sedikit atau tidak ada kemampuan pertukaran gas dan mengurangi jumlah alveoli fungsional karena hancurnya jaringan normal sehingga timbul hipoksia. Fibrosis menyebabkan penurunan komplians paru, menjadi kaku, volume tidal pasien dan volume paru lainnya menurun, sementara laju pernapasan meningkat. Penebalan interstitium yang dikombinasikan dengan penurunan fungsional alveoli menyebabkan penurunan difusi dan

berkontribusi pada memburuknya hipoksia (Pruitt, 2021).

p. Gambaran Radiologi

Gambaran radiologi toraks adalah tidak normal pada kebanyakan pasien IPF. Sekitar 10% pasien IPF terbukti secara histologis memiliki gambaran radiologi yang normal. Dalam kasus ini, hasil HRCT akan mengungkapkan bukti penyakit yang terlewatkan oleh gambaran radiologi biasa. Gambar radiologi IPF dapat menunjukkan tanda retikuler (opasitas lengkung seperti jaring). Tanda-tanda ini didistribusikan dalam pola bilateral, asimetris dengan kecenderungan menuju lobus bawah. Pola tertentu garis retikuler yang disandingkan di antara area tembus cahaya bulat fokus dikenal sebagai *honeycombing*. Gambaran *Honeycombing* muncul di akhir perjalanan penyakit dan menunjukkan prognosis yang buruk.

Penggunaan radiologi standar tidak memiliki akurasi diagnostik. Diagnosis tepat IPF dibuat dengan radiologi pada kurang dari 50% kasus. Interpretasi gambaran radiologi pola interstisial memiliki karakteristik kesepakatan antar ahli radiologi, sehingga dapat timbul perbedaan interpretasi. Studi yang meneliti karakteristik tes khusus ini telah melaporkan sedikitnya 70%

kesesuaian di antara ahli radiologi.

Perkembangan HRCT merevolusi evaluasi diagnostik penyakit paru interstisial. HRCT menggunakan teknologi sinar-x, bersama dengan algoritme terkomputerisasi, untuk membuat gambar irisan aksial tipis virtual melalui dada. Gambar dengan ketelitian tinggi ini memungkinkan pemeriksaan parenkim paru secara mendetail. Selanjutnya, kesepakatan antar pengamat dan akurasi diagnostik keseluruhan telah ditingkatkan dengan teknologi ini. HRCT memungkinkan identifikasi pola alternatif penyakit. Peran utama HRCT selama evaluasi diagnostik penyakit paru interstisial telah menjadi pembeda tipe radiologi IPF dariILD lainnya.

Penampakan "tipikal" IPF pada HRCT terdiri dari patchy, sebagian besar perifer, subpleural dan kekeruhan retikuler bibasilar. *Ground glass opacity* (GGO) ditemukan dalam jumlah sedikit dan terbatas. Daerah retikulasi padat dapat menunjukkan keterlibatan sekunder saluran udara berukuran sedang yang dikenal sebagai "bronkiektasis traksi". Kehadiran honeycombing subpleural (didefinisikan pada HRCT sebagai palisade kecil, tembus bulat), bronkiektasis traksi dan septa interlobular menebal

meningkatkan spesifisitas untuk diagnosis IPF. Temuan tersebut merupakan pola radiologi yang khas dan spesifik untuk kondisi penyakit tersebut.

Temuan GGO dapat mengarah ke diagnosis alternatif. Misalnya, ground glass menyiratkan gagal jantung, pneumonia interstitial non-spesifik, pneumonia pengorganisasian kriptogenik, pneumonia interstitial deskuamasi, penyakit paru interstitial terkait bronkiolitis pernapasan, atau pneumonitis hipersensitivitas. Pola nodul halus dapat menunjukkan pneumonitis hipersensitivitas, infeksi granulomatosa atau penyebaran keganasan limfangitik. Penyakit lobus atas ditemukan pada histiositosis sel langerhans paru, pneumonitis hipersensitivitas, beberapa pneumokoniosis, sarkoidosis, ankylosing spondylitis, nodul reumatoid dan sindrom pneumonia eosinofilik. Limfadenopati hilar yang signifikan berhubungan dengan sarkoidosis, infeksi, dan keganasan.

Beberapa studi yang meneliti keakuratan HRCT, memanfaatkan histopatologi sebagai baku emas. Studi telah menunjukkan spesifisitas melebihi 90% untuk pola HRCT. Jadi dalam pengaturan klinis yang tepat, adalah mungkin untuk membuat diagnosis IPF dengan HRCT saja dan

meniadakan kebutuhan untuk biopsi paru. Dalam kasus IPF lain yang terbukti dengan biopsi, pola retikuler yang kurang spesifik terlihat pada HRCT yang disebut kemungkinan IPF.

Nomenklatur UIP juga menjelaskan pola HRCT yang dilakukan tanpa kontras dan menghasilkan gambar irisan tipis (biasanya <1,5 mm) membantu diagnosis alternatif. Gambaran HRCT pada UIP tampak sebagai opasitas retikuler, sering dengan bronkiektasis traksi atau bronkioliktasis, biasanya dengan dominasi basilar dan perifer. Honeycombing adalah fitur kunci dan muncul sebagai ruang kistik berkerumun dengan dinding yang jelas di pinggiran parenkim paru. Kekeruhan ground-glass bukan merupakan fitur yang menonjol dari UIP, dan meskipun mereka tidak mengecualikan pola UIP, mereka harus mempertimbangkan diagnosis lain. Limfadenopati mediastinum dan hilus reaktif adalah fitur umum lain dari UIP. Saat mengevaluasi hasil HRCT untuk UIP, ahli radiologi mengkategorikan pola tersebut sebagai UIP pasti, kemungkinan UIP, atau tidak konsisten. Pola pasti memenuhi semua fitur di atas dan tidak memiliki fitur yang menunjukkan diagnosis alternatif. Pola yang mungkin mencakup semua fitur di atas dengan

pengecualian honeycombing. Jika fitur dominan pada HRCT termasuk temuan atipikal yang tercantum di atas, maka penelitian ini dianggap tidak konsisten dengan UIP dan jika pola HRCT dianggap pasti, evaluasi patologi tidak diperlukan. Jika polanya dikategorikan mungkin atau tidak konsisten, maka UIP yang dikonfirmasi dengan biopsi paru bedah diperlukan untuk diagnosis definitif IPF. Namun bukti muncul bahwa dalam skenario klinis yang benar, suspek UIP berperilaku mirip dengan UIP definitif dan cukup untuk membuat diagnosis klinis IPF menjadi sama. Mengingat banyaknya penyakit paru interstisial, kompleksitasnya, dan kurangnya tes diagnostik definitif standar emas, diagnosis IPF bisa sulit, memerlukan integrasi klinis, radiologis, dan jika perlu temuan patologis. Beberapa proses patologis dapat muncul sebagai UIP pada pencitraan atau biopsi paru, dan proses patologis ini harus disingkirkan sebelum mendiagnosis IPF. Untuk membantu mengesampingkan kondisi lain, American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, dan Latin American Thoracic Association merumuskan bersama berbasis bukti pedoman dan algoritma untuk diagnosis dan pengobatan IPF serta sebagai bantuan untuk evaluasi sistematis (Pruitt, 2021).

q. Temuan Bronkoskopi dan Bedah Biopsi Paru

Peran kurasan bronkoalveolar (BAL) dalam diagnosis IPF masih terbatas. Sementara jumlah sel cairan BAL pasien IPF memiliki distribusi diferensial peningkatan jumlah neutrofil atau eosinofil yang diharapkan, dan diagnosis IPF tidak dapat dibuat hanya berdasarkan analisis cairan BAL. Meskipun banyak upaya telah diinvestasikan dalam mengevaluasi utilitas klinis BAL, hasil dari banyak penelitian bertentangan. Analisis cairan BAL dan biopsi transbronkial (TBB), dapat membantu dalam menyingkirkan diagnosis banding. Pemeriksaan bronkoskopi dapat menunjukkan tumor, infeksi, gambaran sel Langerhans atau pajanan debu akibat pekerjaan.

Biopsi bedah paru merupakan baku emas untuk diagnosis dan direkomendasikan dengan mengkonfirmasi semua kasus dugaan IPF. Biopsi dua lokasi direkomendasikan berdasarkan data yang menunjukkan risiko area substansi pengambilan sampel kecuali upaya khusus dilakukan untuk mencerminkan keseluruhan penyakit.

Dalam kasus yang menggunakan HRCT, biopsi dapat dihindari karena hasil biopsi dapat diprediksi. Spesimen jaringan yang diperlukan cukup besar untuk membedakan gambaran IIP

dengan jenis ILD yang lain. Oleh karena itu biopsi bedah lebih diperlukan dibandingkan dengan biopsi transbronkial. Biopsi bedah paru dapat dilakukan dengan torakotomi terbuka atau pendekatan *video-assisted thoracoscopy* (VATS). VATS lebih disukai karena prosedur ini dikaitkan dengan morbiditas lebih rendah dan masa rawat inap yang lebih pendek dibandingkan dengan torakotomi terbuka.

Keputusan untuk melakukan biopsi paru bedah harus dipertimbangkan dengan hati-hati. Penyakit paru lanjut, status fungsional paru yang buruk dan usia tua merupakan kontraindikasi relatif untuk operasi. Risiko absolut berkaitan dengan biopsi dan semua bukti yang terkait dengan masalah ini, berasal dari data retrospektif, sehingga diwarnai oleh bias seleksi. Sementara beberapa penelitian telah mencatat kematian jangka pendek yang tinggi, dan penelitian lain telah menunjukkan bahwa biopsi paru bedah dapat dilakukan dengan aman. VATS biasanya ditoleransi dengan baik dan dapat memberikan informasi yang berguna mengenai diagnosis, prognosis dan pilihan pengobatan.

Gambaran patologi makroskopik IPF dapat normal, tetapi sering ditemukan gambaran nodular yang khas pada permukaan pleura,

seperti yang ditemukan pada sirosis hati. Lesi histopatologi IPF dikenal sebagai usual interstitial pneumonia (UIP). Lesi ini didefinisikan oleh pola beraneka ragam yang jelas. UIP menampilkan arsitektur paru normal bergantian dengan area tambal sulam fibrosis parenkim paru yang tampak secara histologis. Fibrosis berupa penebalan septum alveolus dengan keterlibatan area subpleural. Area paru yang paling parah terkena menunjukkan distorsi lengkap arsitektur normal, dengan lembaran kolagen padat menggantikan jaringan paru normal dan beberapa struktur kistik yang dikenal sebagai sarang lebah, tampak bertambah secara mikroskopis. Pemeriksaan menggunakan mikroskop, daerah jaringan paru yang terluka tampak merambah ke daerah jaringan paru normal. Ini disebut "ujung terdepan" fibrosis dan mengandung struktur khusus yang dikenal sebagai fokus fibroblas. Fokus fibroblas adalah pusaran berwarna pucat, terdiri dari molekul matriks ekstraseluler longgar, diselingi dengan banyak sel berbagai tipe fibroblas. Peradangan sebagian besar tidak ada pada pola patologi UIP kecuali folikel limfoid sesekali yang terbatas pada daerah fibrosis stadium akhir. UIP tidak mengandung membran hialin, granuloma atau eksudat alveolar yang terorganisir. Kadang-kadang emfisema atau

bronkiolitis respiratorik tampak pada pola UIP pada pasien bekas perokok aktif. Perubahan patologis ini dapat mempersulit interpretasi diagnostik.

Penting untuk dicatat bahwa pola UIP ditemukan pada beberapa penyakit dan tidak terbatas pada IPF. UIP dapat dikaitkan dengan penyakit jaringan ikat, asbestosis, pneumonitis hipersensitivitas, sindrom Hermansky-Pudlak dan toksisitas obat (bleomisin, amiodarone dan nitrofurantoin). Membedakan IPF dari gangguan lain yang mengandung UIP membutuhkan korelasi dengan riwayat klinis.

Penting juga untuk menyadari bahwa perubahan sarang lebah itu sendiri adalah manifestasi non-spesifik fibrosis stadium akhir. Sarang lebah mikroskopis tidak sama dengan pola UIP juga tidak berkonotasi diagnosis IPF, hanya spektrum penuh UIP yang diagnostik untuk IPF.

r. Kriteria Diagnostik

Diagnosis baku emas sebenarnya dari IPF terdiri dari korelasi klinis-radiologis-patologis dan ditentukan oleh konferensi konsensus tahun 2000, diadopsi oleh *American Thoracic and European Respiratory Societies* (ATS/ERS) dalam pernyataan pedoman yang diterbitkan di tahun

yang sama. Menurut pedoman diagnosis IPF dapat dianggap definitif hanya dengan adanya bedah biopsi paru.

Diagnosis pasti IPF membutuhkan semua hal berikut:

- 1) Biopsi paru bedah menunjukkan pola histologis yang konsisten dengan UIP
- 2) Pengecualian penyebab lain yang diketahui dari penyakit paru interstisial (misalnya: penyakit jaringan ikat, paparan lingkungan, dll.)
- 3) Fisiologi paru abnormal dengan bukti restriksi dan gangguan pertukaran gas (dapat terjadi selama latihan saja)
- 4) HRCT menunjukkan pola IPF definitif atau suspek

Dengan tidak adanya biopsi bedah, diagnosis IPF tetap tidak pasti. Namun sejumlah kriteria klinis yang dapat direproduksi, dikembangkan untuk menentukan kemungkinan diagnosis IPF dalam kasus di mana biopsi bedah tidak mungkin dilakukan. Kriteria klinis ini didukung oleh pernyataan konsensus ATS/ERS tentang IPF. Dengan pendapat konsensus, IPF dapat didiagnosis secara wajar jika keempat kriteria mayor dan tiga dari empat kriteria minor

terpenuhi. Kriterianya adalah sebagai berikut:

Kriteria utama (harus memenuhi keempat persyaratan)

- 1) Pengecualian penyebab lain yang diketahui untuk penyakit paru interstisial (seperti toksisitas obat, pajanan lingkungan dan penyakit jaringan ikat)
- 2) Tes fungsi paru abnormal yang mencakup bukti restriksi (penurunan VC sering dengan peningkatan rasio FEV1/FVC) dan/atau gangguan pertukaran gas (peningkatan pergerakan A-a atau penurunan kapasitas difusi)
- 3) Abnormalitas retikuler bibasilar dengan opasitas *ground glass* minimal pada pemindaian HRCT
- 4) Biopsi paru transbronkial atau kurasan bronkoalveolar (BAL) tidak mendukung diagnosis alternatif
- 5) Kriteria minor (harus memenuhi setidaknya tiga; selain kriteria mayor) yaitu usia > 50 thn, onset tersembunyi dari sesak yang tidak dapat dijelaskan saat aktivitas, durasi penyakit 3 bulan
- 6) Bibasilar, ronki inspirasi, kualitas tipe kering

Kriteria ini tidak pernah menjadi sasaran analisis prospektif dan dari waktu ke waktu, algoritma

diagnostik terus berkembang. Teknologi HRCT telah meningkat dan semakin berkembang, utilitas modalitas ini telah secara konsisten ditunjukkan dalam uji klinis. HRCT telah menjadi alat yang lebih penting dalam algoritma diagnostik. Sementara itu, biopsi transbronkial dan BAL tidak disukai, sebagian besar karena hasil diagnostik yang rendah. Pernyataan konsensus baru yang disponsori ATS/ERS membahas masalah ini dan mempublikasikannya.

Petunjuk untuk Diagnosis

1. Pola histologis

Menurut Tolle (2018), UIP adalah pola histologis yang diamati pada spesimen biopsi paru bedah, ditandai dengan fibrosis dan pola "sarang lebah" yang bergantian dengan area parenkim paru normal dalam pola tambal sulam. Kelainan ini biasanya subpleural dan lebih buruk di lobus bawah dan peradangan biasanya tidak terlihat. UIP pada studi histologis juga terlihat pada penyakit paru fibrotik selain IPF, termasuk penyakit jaringan ikat paru interstitial, penyakit paru interstitial akibat inhalasi pajanan suatu zat atau pekerjaan, dan pneumonitis hipersensitivitas kronik pada penyebab UIP yang diketahui. Menurut pedoman 2011, histologi penyakit

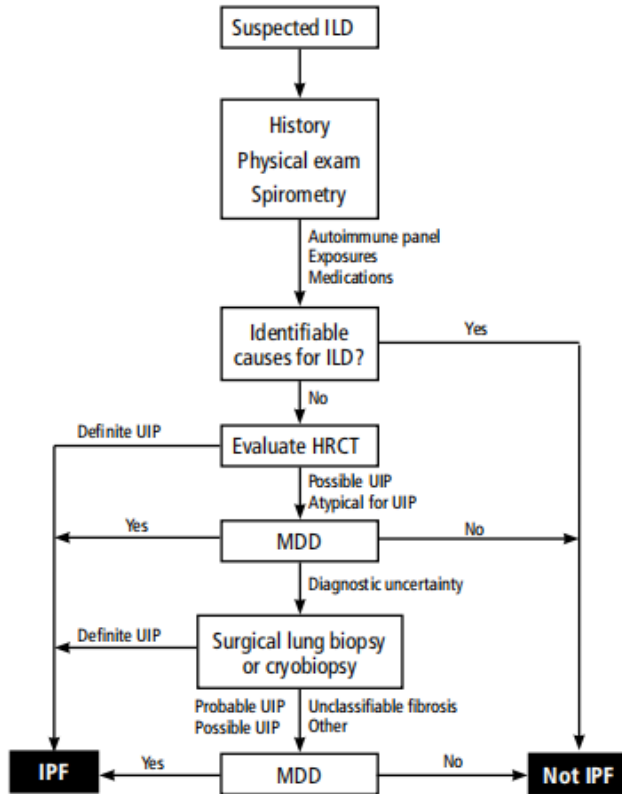
paru interstisial dapat dikategorikan sebagai definitif UIP, *probable* UIP, suspek UIP, atau sebagai pola atipikal yang menunjukkan diagnosis lain. Jika tidak ditemukan penyebab definitif dari kelainan paru interstisial, tingkat kepastian pola histopatologi UIP membantu merumuskan diagnosis klinik dan rencana manajemen.

2. Petunjuk tentang *Computed Tomography*.

Nomenklatur UIP juga menjelaskan pola pada computed tomography (HRCT) resolusi tinggi. HRCT dilakukan tanpa kontras dan menghasilkan gambar irisan tipis (biasanya <1,5 mm) dalam pandangan inspirasi, ekspirasi, dan rawan. Ini memungkinkan deteksi jebakan udara, yang dapat menunjukkan diagnosis alternatif pusat jalan napas. Pada HRCT, UIP muncul sebagai opasitas retikuler, sering dengan bronkiektasis traksi atau bronkioliktasis, biasanya dengan dominasi basilar dan perifer. Honeycombing adalah fitur kunci dan muncul sebagai ruang kistik berkerumun dengan dinding yang jelas di pinggirannya parenkim paru. Kekeruhan ground-glass bukan merupakan fitur yang menonjol dari UIP, dan meskipun tidak mengecualikan pola UIP, harus memacu pertimbangan diagnosis lain. Limfadenopati mediastinum dan hilus reaktif adalah fitur umum lain dari UIP. Pola pasti memenuhi semua fitur di atas dan tidak memiliki fitur yang menunjukkan diagnosis

alternatif (Gambar 3). Pola yang mungkin mencakup semua fitur di atas dengan pengecualian honeycombing. Jika fitur dominan pada HRCT termasuk temuan atipikal yang tercantum di atas, maka penelitian ini dianggap tidak konsisten dengan UIP. Jika pola HRCT dianggap pasti, evaluasi patologi tidak diperlukan. Jika polanya dikategorikan mungkin atau tidak konsisten, maka diagnosis dikonfirmasi dengan biopsi paru bedah untuk menegaskan diagnosis definitif IPF. Bukti muncul bahwa dalam skenario klinis yang benar, kemungkinan UIP berperilaku mirip dengan UIP definitif dan mungkin cukup untuk membuat diagnosis klinis IPF menjadi sama. Mengingat banyaknya penyakit paru interstisial, kompleksitasnya, dan kurangnya tes diagnostik definitif baku emas, diagnosis IPF bisa sulit, memerlukan integrasi klinis, radiologis, dan temuan patologis. Beberapa proses patologis dapat muncul sebagai UIP pada pencitraan atau biopsi paru, dan proses patologis ini harus disingkirkan sebelum mendiagnosis IPF. Untuk membantu mengesampingkan kondisi lain, *American Thoracic Society*, *European Respiratory Society*, *Japanese Respiratory Society*, dan *Latin American Thoracic Association* merumuskan bersama berbasis bukti pedoman untuk diagnosis dan pengobatan IPF. Pedoman termasuk algoritma sebagai bantuan untuk

evaluasi sistematis. Berikut adalah algoritma diagnostik baru, tetapi tidak berbeda secara signifikan dari algoritma dalam pedoman bersama (Tolle, 2018).



Gambar 11. Algoritma diagnostik untuk penyakit paru idiopatik fibrosis (IPF) (Tolle, 2018)

3. Tes laboratorium

Pengujian laboratorium harus mencakup panel autoantibodi serologis untuk mengevaluasi penyakit jaringan ikat yang dapat bermanifestasi sebagai penyakit paru interstisial, termasuk artritis reumatoid, dermatopolimiositis, skleroderma, sindrom Sjögren, dan penyakit jaringan ikat tidak

terdiferensiasi atau campuran. Tes laboratorium awal yang khas adalah antibodi antinuklear, faktor rheumatoid, laju sedimentasi eritrosit, dan protein C-reaktif. Pemeriksaan lain termasuk peptida citrullinated antisiklik (anti-CCP), anti-Scl-70, anti-RNP, anti-SS-A, anti-SSB, dan anti-Jo-1.16 Luasnya panel harus bergantung pada demografi dan temuan pasien dalam riwayat atau pemeriksaan fisik yang dapat berkaitan dengan penyakit jaringan ikat.

4. Tes fungsi paru

Menilai fisiologi paru pasien harus mencakup spirometri, DLco, dan plethysmography tubuh (volume paru). Dalam sebagian besar kasus, IPF bermanifestasi dengan fisiologi restriktif. Setelah fisiologi restriktif dikonfirmasi dengan kapasitas paru total yang rendah, pengujian FVC dapat digunakan sebagai pengganti longitudinal, karena lebih murah dan lebih mudah dilakukan oleh pasien. Secara umum, kapasitas paru total yang lebih rendah atau FVC menunjukkan kerusakan yang lebih parah. DLco berfungsi sebagai penanda lain dari keparahan tetapi kurang dapat diandalkan karena variabilitas dasar dan kesulitan melakukan manuver. Tes berjalan 6 menit adalah alat penilaian fisiologis penting lainnya yang dapat mengukur hipoksemia aktivitas dan status fungsional yaitu jarak berjalan dan dapat membantu dalam prognosis.

5. Pencitraan

Kebanyakan pasien menjalani radiografi toraks dalam pemeriksaan untuk sesak yang tidak terdiagnosis. Radiografi toraks tidak memadai untuk merumuskan diagnosis akurat pada penyakit paru interstisial yang dicurigai, dan radiografi normal tidak dapat mengecualikan perubahan yang mencerminkan fase awal penyakit. Seiring perkembangan penyakit, radiografi polos dapat menunjukkan opasitas retikulonodular dan sarang lebah di zona paru perifer dan bawah. Dapat mempertimbangkan pemeriksaan HRCT dalam untuk pasien yang mengalami dispnea dan hasil radiografi toraks normal. Telah direkomendasikan pencitraan ketika pengujian fisiologis menunjukkan pembatasan, DLCo rendah atau ada indeks kecurigaan yang tinggi untuk penyakit yang mendasari sebagai penyebab gejalanya. Konsultasi ahli dapat membantu dengan keputusan ini, terutama ketika penyebab sesak tetap tidak jelas setelah studi awal selesai. HRCT adalah tes penting dalam evaluasi penyakit paru interstisial. Peran bronkoskopi masih kontroversial, dan dipertimbangkan jika gambaran HRCT tidak jelas, maka biopsi bedah diperlukan dan diagnosis IPF juga memerlukan pemeriksaan histologis UIP seperti dijelaskan di atas. Meskipun bronkoskopi dapat bermanfaat jika diagnosis alternatif seperti

sarkoidosis atau pneumonitis hipersensitivitas kronik, peran biopsi bronkoskopi dalam pemeriksaan IPF masih kontroversial. Sifat UIP yang tidak merata tidak cocok untuk sampel biopsi yang relatif kecil yang diperoleh melalui bronkoskopi. Pilihan biopsi bedah yang disukai adalah pembedahan, baik menggunakan teknik torakoskopi terbuka atau dengan bantuan video (VATS). VATS lebih disukai karena kurang invasif, membutuhkan waktu rawat inap yang lebih pendek, dan memungkinkan pemulihan yang lebih cepat. Kriobiopsi bronkoskopi yang saat ini sedang diteliti, adalah alat yang sedang dikembangkan dan berpotensi dalam membantu diagnosis IPF. Sering ditemukan gambaran HRCT maupun biopsi paru bedah yang tidak menunjukkan UIP, sehingga membuat diagnosis definitif IPF menjadi sulit. Beberapa pasien dengan hasil HRCT yang tidak jelas, tidak dapat mentolerir biopsi paru bedah karena gangguan fungsi paru yang parah atau penyakit penyerta lainnya. Peran diskusi multidisiplin ketika biopsi paru bedah tidak memungkinkan, di pusat pendidikan dan riset praktik saat ini, menggunakan pendekatan multidisiplin untuk memungkinkan diagnosis yang meyakinkan. Diskusi berlangsung antara ahli paru, ahli patologi, ahli radiologi, dan spesialis lain untuk secara kolektif mempertimbangkan semua aspek kasus sebelum memberikan pendapat konsensus tentang diagnosis

dan rencana manajemen. Jika diskusi mengarah pada diagnosis konsensus IPF, maka dokter yang menangani pasien IPF dapat melanjutkan dengan pilihan pengobatan. Jika tidak maka kelompok tersebut dapat merekomendasikan pemeriksaan lebih lanjut atau diagnosis alternatif dan rejimen pengobatan. Kelompok multidisiplin juga memiliki posisi yang baik untuk mempertimbangkan risiko dan manfaat dengan biopsi paru bedah untuk masing-masing pasien. Pendekatan ini menggambarkan pentingnya merujuk pasien ini ke pusat keunggulan dan layanan kesehatan yang lebih lengkap dalam mendiagnosis dan mengelola kasus kompleks penyakit paru interstisial termasuk IPF (Tolle, 2018).

6. Diagnosis Banding

Meltzer (2008) menyebutkan HRCT berguna untuk menyingkirkan penyakit paru dengan GGO yang dominan atau pola nodular. Pneumonia interstitial non-spesifik (NSIP) selalu menjadi diagnosis banding dalam beberapa kasus dan hanya dapat disingkirkan dengan biopsi. Penyakit jaringan ikat seperti sklerosis sistemik, polimiositis atau artritis reumatoid dapat menyerupai IPF, baik secara klinis maupun gambaran radiologi. Sebagian besar pasien dengan sklerosis sistemik akan menunjukkan gambaran HRCT yang lebih mirip dengan NSIP. Pola HRCT "atipikal" seperti itu tidak mengecualikan IPF. Munculnya gejala

spesifik dan pengukuran autoantibodi dapat membedakan entitas ini dari IPF.

Ada juga bentuk gangguan autoimun yang sulit dikenali. Entitas ini terdiri dari penyakit paru yang dimediasi autoimun tanpa kumpulan tanda dan gejala untuk memenuhi kriteria diagnostik penyakit reumatologi yang ditentukan. Kehadiran satu atau lebih gejala, seperti fenomena Raynaud, kelemahan otot proksimal atau fitur sicca, ditambah dengan gambaran laboratorium peradangan sistemik (antinuklear dan autoantibodi spesifik lainnya) mendefinisikan sindrom penyakit jaringan ikat tidak berdiferensiasi yang dapat menyertai fibrosis paru dan menyerupai IPF.

Pneumonitis hipersensitivitas kronik dan paparan lingkungan pekerjaan lainnya bisa sulit dibedakan. Riwayat klinik dapat berfungsi untuk membedakan kondisi ini tetapi seringkali kurang jelas. Riwayat paparan asbestos, debu biji-bijian dan jamur harus dicari selama evaluasi awal IPF. Pneumonitis radiasi, sarkoidosis stadium akhir, toksisitas obat tertentu seperti bleomisin, nitrofurantoin, amiodarone, carmustine, methotrexate, serta beberapa kelainan bawaan seperti Hermansky-Pudlak, penyakit Gaucher, penyakit Niemann-Pick dan diskeratosis bawaan juga dapat menjadi diagnosis banding.

Menurut Laderer (2018), tingkat perkembangan penyakit dan gejala pada IPF bervariasi. Antifibrotik dapat mengubah perjalanan penyakit, memperlambat penurunan fungsi paru dan kapasitas latihan, tetapi tidak mungkin memperbaiki gejala, seperti sesak napas, batuk, dan kelelahan. NICE telah membuat rekomendasi tentang perawatan suportif untuk pasien IPF (lihat Kotak).

- a. Kotak: Rekomendasi National Institute for Health and Care Excellence tentang perawatan suportif untuk pasien dengan fibrosis paru idiopatik

Penyediaan informasi

- a. Memberikan informasi dan dukungan kepada pasien tentang investigasi, diagnosis dan manajemen dari dokter spesialis penyakit paru interstisial atau perawat (atau apoteker). Disarankan agar prognosis didiskusikan bersama pasien IPF dengan cara yang tepat, informasi tentang tingkat keparahan penyakit dan harapan hidup rata-rata disertakan;
- b. Harapan hidup sangat bervariasi dan tergantung pada tingkat perkembangan penyakit dan harus ditangani secara tepat dan berdasarkan penilaian berkelanjutan.

Saran dan rujukan berhenti merokok

- a. Berhenti merokok dapat memperlambat hilangnya fungsi paru secara progresif, mengurangi gejala, seperti batuk dan produksi sputum, serta kebutuhan akan obat-obatan. Pasien IPF yang merokok harus didorong secara aktif untuk berhenti merokok dan dirujuk ke layanan berhenti merokok.

Rehabilitasi paru

- a. Merekomendasikan vaksinasi influenza setiap satu tahun sekali dan pneumokokus setiap lima tahun;
- b. Rujuk untuk rehabilitasi paru (PR), dapat meningkatkan toleransi latihan dan kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan. Program PR bervariasi dalam konten dan durasi, sering ditujukan untuk pasien dengan PPOK daripada IPF. PR yang ditargetkan untuk pasien dengan IPF, termasuk pelatihan olahraga, konseling dan pendidikan gizi, sangat diinginkan.

Palliative care

- a. Ini harus ditawarkan kepada pasien IPF dari sudut diagnosis.

Intervensi farmakologis yang memodifikasi penyakit

- a. Pertimbangkan penggunaan intervensi farmakologis pengubah penyakit dan kelola komorbiditas sesuai dengan praktik terbaik.

Transplantasi Paru

- a. Diskusikan transplantasi paru sebagai pilihan pengobatan untuk pasien IPF yang tidak memiliki kontraindikasi absolut (yaitu usia, indeks massa tubuh dan komorbiditas, diperhitungkan untuk menilai kesesuaian dan kemungkinan transplantasi yang berhasil).

Ventilasi

- a. Pemberian oksigen mengurangi sesak napas saat beraktivitas dan meningkatkan toleransi latihan. Oksigen jangka panjang yang digunakan di rumah, harus dipertimbangkan ketika saturasi oksigen kurang dari 88% saat istirahat dan diukur melalui oksimeter. Seringkali tes berjalan enam menit dapat mendukung keputusan untuk meresepkan oksigen. Jangan secara rutin menawarkan ventilasi mekanis (termasuk ventilasi mekanis non-invasif) kepada pasien IPF yang mengalami gagal napas yang mengancam jiwa.

Tinjau dan tindak lanjut

- a. Identifikasi eksaserbasi dan rawat inap di rumah sakit sebelumnya;
- b. Rujuk untuk penilaian transplantasi paru;
- c. Pertimbangkan kebutuhan psikososial dan rujukan ke layanan yang relevan dan sesuai;
- d. Rujuk ke layanan perawatan paliatif;
- e. Kaji komorbiditas setiap tiga bulan.

Naqvi dan west (2019) menjelaskan obat antifibrotik adalah obat berbiaya dan berisiko tinggi yang membutuhkan pengetahuan penggunaannya yang mendalam. Jika diresepkan secara tidak benar, pasien dapat mengalami efek samping yang dapat menyebabkan bahaya serius atau kematian. Untuk alasan ini, persepsian antifibrotik terbatas pada penanganan ILD yang dilakukan oleh dokter spesialis (pusat layanan kesehatan tersier) dan saat ini tidak dapat dilakukan oleh pusat layanan kesehatan primer atau sekunder.

Apoteker yang bekerja di lingkungan layanan spesialis, kontak rutin dengan pasien IPF, akan terlibat dalam mendukung pasien untuk membuat keputusan tentang pengobatan, memberikan saran tentang pencegahan, pengelolaan potensi efek samping, mengawasi persepsian dan penyediaan terapi

antifibrotik. Dalam pengaturan ini, apoteker juga dapat melakukan tinjauan obat untuk memperoleh riwayat pengobatan lengkap, merasionalisasi dan mengoptimalkan terapi yang ditentukan, dan menjelaskan terapi yang tidak tepat atau berbahaya.

Komorbiditas yang mempengaruhi sesak napas dapat mengubah persepsi pasien tentang efektivitas terapi antifibrotik. Oleh karena itu penting bahwa pasien dengan asma atau PPOK mendapat terapi yang efektif untuk kondisi tersebut, sehingga meningkatkan kualitas hidup dan memperbaiki keluhan klinis. Sama pentingnya bahwa pasien yang salah didiagnosis dengan asma dan/atau PPOK, diagnosis ini ditinjau ulang dan tidak diberikan terapi jika tidak ada bukti penyakit saluran napas. Komorbiditas lainnya termasuk kanker paru, GERD, hipertensi pulmonal, OSA dan penyakit arteri koroner. Kondisi tersebut harus dikelola oleh spesialis atau dokter umum di layanan kesehatan primer.

Ketika memilih terapi antifibrotik, semua peringatan dan kontraindikasi harus dipertimbangkan dengan hati-hati, termasuk hipersensitivitas, gangguan hati, gangguan ginjal dan riwayat kardiovaskular. Pirfenidone terutama dimetabolisme oleh enzim sitokrom P di hati (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 dan CYP2E1), berinteraksi dengan inhibitor dan penginduksi, seperti omeprazole, merokok, jus

jeruk dan rifampisin. Nintedanib adalah substrat P-glikoprotein, pemberian bersama dengan inhibitor atau penginduksi P-glikoprotein dapat meningkatkan atau menurunkan pajanan nintedanib. Pasien dapat diedukasi untuk menghindari interaksi jika memungkinkan dan mendapat rekomendasi untuk obat alternatif yang potensial.

Secara statistik sekitar sepertiga pasien merasa tidak cukup mendapat informasi. Peran apoteker yang baik untuk memberikan informasi pasien tentang obat-obatan yang akan digunakan, menawarkan pasien pilihan terapi yang sesuai, memberi edukasi tentang perjalanan penyakit, strategi pengobatan dan prognosis penyakit. Apoteker dapat membantu menilai tolerabilitas dan kepatuhan terhadap terapi dan mengurangi kekhawatiran pasien tentang kondisi dan obat-obatan mereka.

Meskipun apoteker dalam pelaksanaan perawatan primer dan sekunder tidak secara langsung terlibat dalam inisiasi, pemantauan dan penyediaan antifibrotik, namun memiliki peran dalam identifikasi dan pengelolaan pasien IPF dalam situasi tertentu. Hal ini termasuk merujuk pasien untuk pemeriksaan lebih lanjut jika mereka datang dengan sesak napas progresif, batuk kering terus-menerus dan jari tabuh. Apoteker dapat dimintai saran dan dukungan tentang terapi, dengan memeriksa interaksi obat dengan obat

yang baru diresepkan atau potensi efek samping. Mereka harus menawarkan saran dan dukungan yang sesuai atau merujuk pasien ke tim spesialis, bila diperlukan. Selain itu pasien yang didiagnosis dengan IPF dapat difasilitasi untuk bergabung dengan komunitas fibrosis paru lokal, klinik berhenti merokok, klinik vaksinasi, dan rehabilitasi paru.

Ketika jumlah pasien meningkat dan pengelolaan IPF yang kompleks dipertimbangkan, apoteker perlu bekerja dalam tim multidisiplin untuk menawarkan perawatan terpadu. Berbagi perawatan dapat memberikan hasil terbaik bagi pasien dan meningkatkan akses mereka terhadap ketersediaan obat-obatan. Identifikasi tepat dan manajemen eksaserbasi akut yang baik dapat mencegah rawat inap, hasil yang merugikan bagi pasien dan kematian dini. Apoteker memiliki peran dalam membantu pasien memahami lebih lanjut tentang IPF, pengelolaan gejala dan perkembangan penyakit. Perlu dilakukan pengembangan minat tenaga kesehatan terhadap ketersediaan sumber daya yang digunakan dalam penelitian dan pengembangan yang berkaitan dengan IPF, sehingga diharapkan identifikasi, diagnosis, dan pengelolaan IPF akan semakin berkembang.

7. Apa yang perlu diketahui oleh dokter yang bekerja di layanan primer

Fibrosis paru idiopatik (IPF) adalah penyakit paru, dapat berakibat fatal yang umumnya menyerang

orang dewasa usia tua (Tolle, 2018). Pola radiologi dan histopatologi UIP, tidak memiliki penyebab lain yang diketahui. Rekomendasi rujukan awal ke pusat layanan kesehatan yang memiliki spesialisasi penyakit paru interstitial untuk memastikan diagnosis, memulai terapi yang tepat, memberi tahu pasien tentang prognosis, pendaftaran dalam uji klinis, dan menentukan pencalonan transplantasi paru. Dokter layanan primer dipersiapkan untuk menghadapi pasien IPF, mengenal keluhan pasien atau temuan hasil HRCT. Gambaran penyakit IPF dapat dikenali lebih awal dan mempercepat rujukan ke pusat layanan sekunder atau tersier yang memiliki dokter spesialis paru khususnya keahlian menangani kasus ILD, untuk evaluasi menyeluruh dan manajemen yang tepat.

Indikator Prognostik

Dokter biasanya melihat IPF sebagai proses tanpa henti dan progresif, tetapi perjalanannya bervariasi dan dapat menjadi tidak pasti pada setiap pasien. Namun demikian seiring waktu sebagian besar pasien mengalami penurunan fungsi paru yang menyebabkan gagal napas. Kegagalan pernapasan sering didahului oleh perburukan subakut (dalam beberapa minggu hingga bulan) atau perburukan akut (<4 minggu), dan penyebab kematian yang paling umum. Penyakit penyerta seperti kanker

paru, infeksi, dan gagal jantung juga merupakan penyebab umum kematian pada pasien ini.

Prediktor kematian termasuk memburuknya FVC, DLco, gejala, dan gangguan fisiologis, dimanifestasikan oleh penurunan tes berjalan 6 menit atau hipoksemia aktivitas yang memburuk. Komorbiditas umum lainnya, terkait dengan gangguan kualitas hidup dan prognosis buruk termasuk OSA, penyakit refluks gastroesofageal, dan depresi. Studi retrospektif menunjukkan bahwa sebagian besar pasien IPF meninggal pada 2 sampai 5 tahun setelah onset gejala. Dengan jeda dari onset gejala hingga diagnosis akhir, harapan hidup rata-rata hanya 2 tahun dari saat diagnosis. Dua sistem stadium telah dikembangkan untuk memprediksi risiko kematian jangka pendek dan jangka panjang berdasarkan jenis kelamin, usia, dan parameter fisiologis. Indeks GAP (*gender, age, physiology*) memberikan perkiraan risiko kematian untuk kelompok pasien yaitu skor 0 sampai 8 dihitung, dan skor kemudian dikategorikan sebagai stadium I, II, atau III. Setiap tahap dikaitkan dengan tingkat kematian 1, 2, dan 3 tahun, dengan tahap III memiliki tingkat tertinggi. Penerapan metode ini untuk pengelolaan IPF terus berkembang dan mungkin membantu untuk edukasi pasien tentang prognosis penyakit.

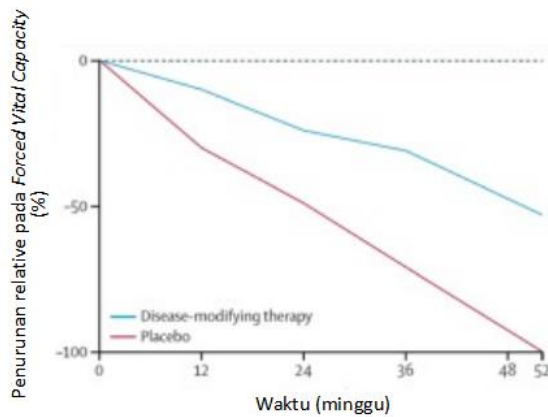
Pengobatan IPF

1. Terapi antifibrotik

Terapi antifibrotik pilihan saat ini adalah pirfenidone dan nintedanib. Pirfenidone memiliki target molekul tidak terdefinisi, telah disetujui berdasarkan hasil dari 3 percobaan. Kumpulan analisis dari percobaan ini menunjukkan penurunan baseline persentase FVC prediksi dan meningkatkan kelangsungan hidup. Kumpulan dan meta -analisis uji klinik pirfenidone telah menunjukkan manfaat dalam menurunkan angka kematian, meskipun tidak ada penelitian individu yang menunjukkan efek angka kematian. Efek samping utama pirfenidone adalah gangguan gastrointestinal dan ruam fotosensitivitas. Nintedanib adalah penghambat triple tirosin kinase yang secara luas menargetkan faktor pertumbuhan fibroblas, faktor pertumbuhan endotel vaskular, dan reseptor faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit. Analisis gabungan dari 2 uji coba bersamaan menunjukkan bahwa nintedanib mengurangi penurunan FVC, mirip dengan pirfenidone. Efek samping utama yang terkait dengan nintedanib adalah diare. Penghambatan faktor pertumbuhan endotel vaskular akan menyebabkan risiko komplikasi hematologi seperti perdarahan atau pembekuan. Pirfenidone dan nintedanib dapat meningkatkan kadar aminotransferase, sehingga pemantauan rutin

terhadap obat tersebut sangat dianjurkan. Sampai saat ini tidak ada percobaan yang membandingkan pirfenidone dan nintedanib dalam hal kemanjuran dan tolerabilitasnya. Oleh karena itu, pemilihan agen didasarkan pada preferensi pasien setelah diskusi tentang potensi risiko dan manfaat yang diharapkan, tinjauan efek samping masing-masing obat, dan pertimbangan kondisi komorbiditas dan pengalaman dokter. Pasien perlu memahami bahwa obat ini memperlambat laju penurunan FVC tetapi belum terbukti memperbaiki gejala atau status fungsional. Kortikosteroid tidak boleh digunakan secara rutin dalam pengobatan IPF. Meskipun steroid dalam kombinasi dengan obat immunosupresif lainnya, biasanya digunakan untuk pengobatan IPF di masa lalu. Penggunaan tersebut tidak didasarkan pada hasil uji coba terkontrol secara acak. Studi terkontrol retrospektif telah gagal menunjukkan bahwa kortikosteroid meningkatkan tingkat kematian pasien IPF dan menunjukkan bahwa kortikosteroid meningkatkan morbiditas yang substansial. Uji coba terkontrol secara acak yang menggabungkan kortikosteroid dengan N-asetil sistein dan azathioprine dihentikan lebih awal karena peningkatan risiko kematian dan kasus rawat inap. Secara kolektif data ini menunjukkan bahwa kortikosteroid tidak memberikan manfaat dan berpotensi berbahaya. Penggunaan kortikosteroid

dalam IPF tidak dianjurkan dan pedoman internasional bersama merekomendasikan immunosupresan untuk mengobati IPF.



Gambar 12. Efek Antifibrotik terhadap Fungsi Paru

Bukti awal menunjukkan bahwa mikroaspirasi yang terkait dengan refluks asam gastroesofageal abnormal merupakan faktor risiko IPF. Ada rekomendasi yang lemah untuk pengobatan agresif penyakit refluks karena bukti menunjukkan bahwa terapi penghambat pompa proton dapat dikaitkan dengan efek samping ginjal atau sistem saraf pusat, sehingga harus berhati-hati. Diharapkan bahwa penelitian yang sedang berlangsung akan memberikan wawasan lebih lanjut tentang peran penekanan asam lambung dalam pengelolaan IPF. Rekomendasi pengobatan lebih lanjut termasuk manajemen suportif terbaik seperti pemberian tambahan oksigen, rehabilitasi paru, dan vaksinasi. Rujukan segera untuk transplantasi paru

sangat penting. Saat ini IPF sekarang indikasi paling umum untuk transplantasi paru, dan mengingat prognosis keseluruhan yang buruk dari IPF fase lanjut, transplantasi merupakan pilihan tepat dan memberikan manfaat kelangsungan hidup pada pasien.

IPF Eksaserbasi Akut

Sifat IPF yang tidak dapat diprediksi dapat bermanifestasi dalam bentuk eksaserbasi akut tanpa penyebab yang dapat diidentifikasi. Kriteria diagnostik yang didefinisikan untuk diagnosis eksaserbasi akut adalah diagnosis IPF sebelumnya atau baru, memburuknya atau berkembangnya dispnea dalam 30 hari terakhir, dan perubahan ground-glass bilateral atau konsolidasi baru dengan gambaran UIP pada HRCT. Definisi baru telah diusulkan untuk memfasilitasi penelitian dalam karakterisasi dan pengobatan IPF eksaserbasi akut. Definisi baru mencakup semua penyebab kerusakan pernapasan kecuali gagal jantung dan kelebihan volume. Definisi yang lebih baru ini didasarkan pada kurangnya bukti yang membedakan hasil ketika perburukan akut dikaitkan dengan etiologi yang diketahui atau tidak diketahui. Insiden eksaserbasi akut bervariasi, dengan insiden 1 dan 3 tahun berkisar antara 8,6% dan 23,9% tergantung pada kriteria yang digunakan. Secara umum eksaserbasi akut membawa prognosis yang buruk, dengan harapan hidup rata-rata 2,2 bulan. Tidak ada

terapi definitif yang disetujui untuk IPF eksaserbasi. Tatalaksana awal adalah dengan pemberian oksigen dan ventilasi mekanis. Pedoman saat ini memiliki rekomendasi yang lemah untuk penggunaan kortikosteroid, tidak ada rekomendasi mengenai dosis, rute, atau durasi terapi. Perawatan lain terutama menggunakan agen imunomodulator, telah disarankan tetapi kurang terbukti manfaatnya.

Covid-19

Penyakit Coronavirus-2019 (COVID-19) ditemukan pada Desember 2019, telah mengakibatkan secara global sejumlah besar kasus rawat inap dan kematian mendadak terkait pneumonia secara signifikan hingga saat ini. COVID-19 dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas secara global dan telah ditetapkan sebagai “darurat internasional” dan ditandai sebagai pandemi oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Infeksi ini telah menyebar ke lebih dari 215 negara. Pada 21 Februari 2021, lebih dari 111,07 juta kasus yang dikonfirmasi dan 2,46 juta kematian akibat COVID-19 telah dilaporkan secara global. Penyebaran COVID-19 yang cepat menimbulkan tantangan ekonomi, sosial, dan perawatan kesehatan yang signifikan di seluruh dunia. Organisme penyebab COVID-19 adalah *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Data epidemiologi menunjukkan bahwa transmisi droplet merupakan rute transmisi yang paling umum dan kontak permukaan

adalah cara penularan yang penting. Pasien adalah sumber penularan infeksi yang paling penting. Pasien tanpa gejala mungkin berperan dalam penularan dan tidak boleh diabaikan. COVID-19 dapat menyebabkan spektrum penyakit pernapasan yang luas dengan insiden sindrom gangguan pernapasan akut yang sangat tinggi, memiliki berbagai manifestasi klinis, mulai dari infeksi tanpa gejala hingga penyakit saluran pernapasan ringan, pneumonia interstisial berat, dapat menyebabkan gagal napas dan kematian. Sekitar 81% pasien COVID-19 menunjukkan gejala ringan, ditandai dengan demam, kelelahan, dan batuk kering. Beberapa pasien dengan infeksi ringan menunjukkan tanda-tanda hidung tersumbat, pilek, sakit tenggorokan, dan diare, sedangkan tidak ada kasus ringan yang menunjukkan peradangan paru pada pencitraan radiologi. Pasien dengan infeksi ringan sembuh total dalam 1-2 minggu. Sekitar 19% pasien COVID-19 menunjukkan manifestasi klinis berat, termasuk kegagalan pernapasan, syok septik, disfungsi multi-organ, ditandai dengan dispnea progresif dan hipoksemia yang tidak dapat diatasi. Kondisi ini sulit untuk diobati dan dapat berakibat fatal tanpa adanya perawatan medis yang cepat dan spesifik. Saat ini tidak ada pilihan spesifik atau efektif (termasuk remdesivir dan terapi plasma) untuk mengobati kasus COVID-19 yang parah atau kritis. Beberapa metode pengobatan komprehensif digunakan untuk mengobati kasus fatal tersebut. Metode terapi yang terlibat menggunakan

antivirus, antibiotik, hormon, dan ventilasi mekanik. Meskipun sebagian besar pasien dapat disembuhkan, sebagian pasien dapat menunjukkan cedera paru setelah pemulihan dan fibrosis paru adalah salah satu gejala sisa dari COVID-19. Penyakit progresif ini ditandai dengan penurunan fungsi paru yang signifikan, menyebabkan gagal napas dan kematian. Manifestasi klinis umum fibrosis paru adalah dispnea dan penurunan indeks fungsi paru. Saat ini transplantasi paru adalah satu-satunya pilihan pengobatan yang diketahui dapat meningkatkan hasil yang optimal. Pemulihan fungsi paru adalah proses yang lambat dan pasien dapat mengalami beberapa efek samping yang disebabkan oleh induksi obat. Oleh karena itu fungsi mental dan fisik pasien sangat terpengaruh, bersama dengan penurunan kualitas hidup yang cukup besar. Beban penyakit paru fibrotik setelah infeksi SARS-CoV-2 kemungkinan akan tinggi, dan beban global akan semakin meningkat, mengingat peningkatan jumlah individu yang menderita COVID-19. Ada bukti bahwa obat-obatan seperti pirfenidone dan nintedanib, dapat menunda penurunan fungsi paru pada pasien fibrosis paru. Perjalanan alami fibrosis paru tidak dapat diubah. Studi Lu (2021) menyebutkan terapi obat menggunakan agen antifibrotik dapat bermanfaat dalam pengobatan COVID-19 melalui berbagai mekanisme dan mencegah konsekuensi jangka panjang yang merugikan. Pengobatan Tradisional Cina (TCM) telah umum digunakan dalam pencegahan fibrosis dan peningkatan fungsi paru.

Hampir semua konsekuensi serius terkait COVID-19 memiliki gejala pneumonia. Pada studi awal kasus ini muncul, hasil pemeriksaan CTscan toraks pada 138 pasien rawat inap dengan COVID-19 di Wuhan Cina menunjukkan GGO bilateral dengan atau tanpa konsolidasi dan dengan predileksi lobus bawah pada semua pasien. Sebanyak 36 (26%) pasien memerlukan perawatan intensif, di antaranya 22 (61%) pasien mengalami sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). Belum jelas mekanisme SARS-CoV-2 yang dapat menyebabkan kerusakan paru, sindrom pelepasan sitokin, dipicu oleh antigen virus, toksisitas paru yang diinduksi obat, tekanan jalan napas yang tinggi dan cedera paru akut akibat hiperoksia sekunder ventilasi mekanis. Beberapa juta orang di seluruh dunia telah pulih dari COVID-19, tetapi masih ada kekhawatiran bahwa beberapa organ termasuk paru dapat mengalami gangguan jangka panjang setelah infeksi. Strain lain dari keluarga coronavirus yaitu SARS-CoV dikenal sebagai SARS dan MERS-CoV dikenal sebagai MERS, secara genetik mirip dengan SARS-CoV-2 dan menyebabkan sindrom paru yang mirip dengan COVID-19. Pada akhir epidemi SARS di bulan Juni 2003, 8422 orang terkena dan 916 meninggal; sedangkan MERS yang pertama kali diidentifikasi pada April 2012, telah menginfeksi 2519 orang di seluruh dunia hingga saat ini, termasuk 866 kematian. Abnormalitas CT Scan toraks yang dominan pada pasien SARS adalah GGO progresif dengan

konsolidasi. Perubahan retikuler terbukti sekitar 2 minggu setelah timbulnya gejala dan bertahan pada sebagian pasien sampai lebih dari 4 minggu. Studi lanjutan setelah 15 tahun kemudian dari 71 pasien dengan SARS menunjukkan bahwa kelainan interstisial dan penurunan fungsional pulih selama 2 tahun pertama setelah infeksi dan kemudian tetap stabil. Pada tahun ke 15, 4,6% (SD 6,4%) paru menunjukkan kelainan interstisial pada pasien yang telah terinfeksi SARS. Kelainan CT scan toraks tipikal pada pasien MERS, termasuk GGO bilateral terutama di zona paru basal dan perifer. Hasil tindak lanjut kurang dijelaskan pada pasien dengan MERS. Dalam sebuah penelitian terhadap 36 pasien yang telah pulih dari MERS, foto toraks yang diambil rata-rata 43 (kisaran 32-320) hari setelah keluar dari rumah sakit menunjukkan kelainan yang digambarkan sebagai fibrosis paru pada sekitar sepertiga pasien. Tindak lanjut jangka panjang pasien yang pulih dari MERS belum dilaporkan. Fibrosis paru dapat berkembang baik setelah peradangan kronik atau sebagai proses fibroproliferatif primer, dipengaruhi secara genetik, dan terkait usia, seperti pada fibrosis paru idiopatik (IPF). Fibrosis paru adalah gejala sisa ARDS. Sebagian besar studi lanjutan yang mencakup pengukuran fisiologis dan CT scan toraks telah menunjukkan bahwa kelainan radiografi persisten setelah ARDS memiliki relevansi klinis yang kecil dan menjadi kurang umum. Data yang tersedia menunjukkan bahwa sekitar 40% pasien COVID-19

berkembang menjadi ARDS, dan 20% kasus ARDS dengan derajat berat. Sebagai catatan usia rata-rata pasien COVID-19 derajat berat yang dirawat di rumah sakit tampaknya lebih tua daripada pasien MERS atau SARS, dapat merupakan konsekuensi dari penyebaran komunitas yang lebih luas. Pada gangguan inflamasi paru, seperti yang berhubungan dengan penyakit autoimun dan usia lanjut, merupakan faktor risiko perkembangan fibrosis paru. Mengingat pengamatan ini, beban fibrosis paru setelah pemulihan COVID-19 bisa sangat besar. Penyakit paru fibrotik interstisial ireversibel progresif, yang ditandai dengan penurunan fungsi paru, peningkatan luas fibrosis pada gambaran CT Scan toraks, memburuknya gejala dan kualitas hidup, serta kematian dini, muncul dengan berbagai tingkat frekuensi, dalam konteks sejumlah kondisi termasuk IPF, pneumonitis hipersensitivitas, penyakit autoimun, dan penyakit paru interstisial yang diinduksi obat. Pasien yang sembuh dari COVID-19, hilangnya kuman penyebab kerusakan paru, tidak dengan sendirinya menghalangi perkembangan penyakit paru interstisial fibrotik ireversibel yang progresif. Lebih jauh lagi bahkan tingkat fibrosis residual yang relatif kecil tetapi non-progresif dapat mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang cukup besar pada populasi pasien berusia tua yang menderita COVID-19, dan banyak di antaranya memiliki kondisi paru kurang bagus yang sudah ada sebelumnya. Saat ini konsekuensi paru jangka panjang dari COVID-19 masih

bersifat spekulatif dan tidak boleh diasumsikan tanpa studi prospektif yang sesuai.

Meskipun demikian mengingat sejumlah besar individu yang terkena COVID-19, bahkan komplikasi yang jarang terjadi akan memiliki efek kesehatan yang besar pada tingkat populasi. Penting bahwa rencana dibuat sekarang untuk mengidentifikasi dengan cepat apakah perkembangan fibrosis paru terjadi pada populasi yang sembuh. Kita dapat berharap untuk memberikan perawatan klinis yang tepat dan segera merancang uji coba intervensi untuk mencegah gelombang kematian yang terkait dengan pandemi yang menghancurkan ini.

1. Apakah COVID-19 dapat Menyebabkan Fibrosis Paru?

Coronavirus-19 (COVID-19), pertama kali dilaporkan muncul di Hubei, Cina, pada 31 Desember 2019. Penyakit menular ini menyebar dengan cepat. Sekitar 3 juta kasus dan 200.000 kematian telah dilaporkan dalam empat bulan pertama dari di seluruh dunia. Sama dengan wabah coronavirus sebelumnya SARS dan sindrom pernapasan Timur Tengah (MERS), COVID-19 terutama mempengaruhi sistem pernapasan. Berdasarkan data-data dari pasien SARS dan MERS, fibrosis paru merupakan gejala sisa yang umum dari kedua penyakit tersebut. Hingga saat ini, fibrosis paru masih diduga menjadi komplikasi COVID-19 (Ojo, 2020).

2. Apakah Paru Penyintas COVID-19 dapat Membentuk Fibrosis?

COVID-19 adalah penyakit infeksi oleh virus SARS-CoV-2 yang menyebabkan peradangan secara sistemik. Hampir seluruh pasien COVID-19 dengan kondisi serius menyebabkan gejala radang paru atau pneumonia berupa demam, batuk, sesak, hingga syok. Paru pasien dengan COVID-19 menunjukkan gambaran garis-garis putih seperti kaca yang disebut dengan *Ground Glass Opacity* (GGO) yang kadang-kadang disertai gambaran berawan yang disebut konsolidasi pada pemeriksaan radiologi. Gambaran seperti ini disebabkan karena adanya cairan pada kantung-kantung udara di paru.

Sedangkan sindrom gangguan pernafasan akut berat atau disebut juga dengan ARDS, merupakan komplikasi dari COVID-19 ketika pasien dengan gejala pneumonia membutuhkan bantuan pernafasan dengan ventilasi mekanis. Saat ini FP diakui sebagai komplikasi dari ARDS (George, 2020 & Lepelletier, 2020).

Seperti pada infeksi coronavirus lainnya, upaya paru dalam mengatasi “cedera” akibat COVID-19 adalah membentuk jaringan parut dengan mekanisme fibroproliferasi dan remodeling paru. Hal ini menyebabkan potensi fibrosis paru sebagai sisa dari COVID-19. Jaringan fibrotik ditemukan pada

sebagian CT scan toraks pasien COVID-19 dan dapat terjadi pada fase lanjut (8-14 hari setelah timbulnya gejala) daripada fase awal penyakit (≤ 7 hari setelah timbulnya gejala). Perubahan mirip dengan fibrosis yang lebih awal menunjukkan ada upaya perbaikan dari “cedera” pada paru. Namun masih terlalu dini untuk menentukan apakah perubahan ini akan sembuh dengan waktu atau berkembang menjadi FP yang menetap (Ojo, 2020).

Ada beberapa faktor yang dapat menjadi risiko pasien COVID-19 dan berkembangnya FP, yakni:

a. Usia

Risiko FP lebih tinggi pada usia lanjut. Usia rata-rata diagnosis IPF adalah 65 tahun, dan jarang terjadi sebelum 50 tahun, demikian pula risiko FP pada SARS. Orang yang lebih tua lebih rentan terhadap SARS dan MERS yang mirip dengan infeksi SARS-CoV-2 serta lebih cenderung memiliki gejala yang parah sehingga lebih mungkin untuk berkembang menjadi fibrosis paru.

b. Keparahan Penyakit

Menurut WHO, 6% pasien COVID-19 mengalami kondisi kritis. Faktor penyakit penyerta berkaitan erat dengan peningkatan keparahan penyakit termasuk hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit

jantung koroner. Kadar Dehidrogenase Asam Laktat (LDH) serum juga telah digunakan sebagai penanda keparahan penyakit. LDH merupakan indikator kerusakan jaringan paru dan berkorelasi dengan risiko kematian. Tingkat LDH yang tinggi berhubungan dengan risiko fibrosis paru pada infeksi MERS-CoV. Demikian pula pada pasien SARS menunjukkan peningkatan kadar LDH selama penyakit akut, berhubungan dengan peningkatan risiko fibrosis paru.

- c. Lama menginap di ICU dan penggunaan bantuan nafas dengan ventilasi mekanik

Lamanya tinggal di ICU berkaitan erat dengan tingkat keparahan COVID-19. ICU menyediakan fasilitas bagi pasien kondisi buruk yang akan mendapat manfaat dari dukungan ventilasi mekanis. Perawatan ICU diperlukan pada 5-12% pasien COVID-19 dengan kriteria masuk ICU bervariasi dari satu daerah ke daerah lain. Di sisi lain ventilasi mekanis dapat menimbulkan risiko tambahan cedera paru yang diinduksi ventilator (Ventilator Induced Lung Injury). Tekanan dan volume dari ventilasi mekanis merupakan faktor penyebab “cedera” baru pada paru yang menyebabkan pelepasan zat kimia, mencetuskan peradangan sehingga memperburuk cedera paru

akut, dan peningkatan mortalitas atau fibrosis paru pada penyintas COVID-19.

d. Merokok

Merokok berhubungan dengan berbagai penyakit paru seperti emfisema, bronkitis kronik, dan FP. Studi epidemiologi menunjukkan insiden IPF lebih tinggi pada perokok bila dibandingkan dengan bukan perokok. Merokok menyebabkan peradangan kronik. Cedera paru yang disebabkan oleh merokok, dapat berlanjut setelah berhenti merokok.

e. Konsumsi alkohol

Penyalahgunaan alkohol dalam kurun waktu yang lama berpotensi meningkatkan kemungkinan terjadinya FP dengan menghasilkan suatu zat kimia dalam tubuh yang berperan dalam proses pembentukan jaringan fibrotik.

Namun hingga saat ini, para ahli masih meneliti lebih lanjut mengenai efek jangka panjang dari COVID-19 secara komprehensif (Ojo, 2020).

Saat ini para ahli masih melakukan studi dalam mengumpulkan data-data yang melaporkan kejadian atau kematian infeksi SARS-CoV-2 pada pasien dengan FP. Mengingat bahwa kondisi yang lebih buruk pada infeksi SARS-CoV-2 terjadi pada beberapa orang dari kelompok pasien ini, ada kemungkinan bahwa prognosinya lebih buruk untuk pasien yang telah memiliki FP dibandingkan dengan populasi umum (Ojo, 2020).

BAB 6

PENATALAKSANAAN DAN PENGOBATAN FIBROSIS PARU IDIOPATIK

Penatalaksanaan Awal

Studi Quinn (2019) mengungkapkan saat ini masih belum ada obat yang definitif untuk IPF. Umumnya strategi pengobatan IPF bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup yaitu, meringankan tanda/gejala penyakit atau untuk mencoba membatasi pembentukan jaringan parut lebih lanjut. Prednison dan obat serupa yang diberikan sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan obat immunosupresif misalnya, metotreksat, siklosporin, siklofosfamid, azatioprin dapat digunakan bersama dengan oksigen dan rehabilitasi paru, untuk menekan sel T, sel B dan imunitas humoral, sehingga menurunkan kadar molekul inflamasi. Jika batuk menjadi mengganggu, obat batuk yang mengandung kodein mungkin diperlukan. Pasien IPF dengan gastroesophageal reflux (GERD) memerlukan obat antirefluks. Oksigen tambahan mungkin diperlukan selama tidur atau berolahraga. Beberapa pasien bahkan menggunakan oksigen sepanjang waktu. Menggunakan oksigen tidak

dapat mencegah kerusakan paru-paru, tetapi dapat membantu kerja pernapasan lebih mudah, mencegah atau mengurangi komplikasi dari kadar oksigen darah yang rendah, mengurangi tekanan darah di sisi kanan jantung, membantu untuk tidur, dan mengurangi kecemasan.

Pirfenidone adalah satu-satunya obat yang disetujui di seluruh dunia untuk penggunaan klinis dalam pengobatan IPF saat ini. Pirfenidone bekerja dengan berbagai mekanisme untuk mengurangi fibrosis dan menghambat transformasi TGF- β , sehingga memperlambat perkembangan IPF. Pirfenidone tidak dianjurkan untuk pasien yang memiliki gangguan hati berat, penyakit ginjal stadium akhir atau yang memerlukan dialisis. Sebelum terapi dimulai, hasil pemeriksaan fungsi ginjal dan fungsi hati harus diperoleh. Pirfenidone harus dikonsumsi dengan makanan untuk meminimalkan potensi mual dan pusing. Efek samping yang umum adalah fotosensitivitas, mual, ruam, sakit perut, infeksi saluran pernapasan atas, diare, kelelahan, sakit kepala, dispepsia, pusing, muntah, penurunan nafsu makan, GERD, sinusitis, insomnia, penurunan berat badan dan artralgia. Pasien harus menghindari atau meminimalkan paparan sinar matahari dan memakai tabir surya.

Nintedanib adalah inhibitor tirosin kinase, memblokir banyak jalur yang terlibat dalam pembentukan jaringan parut pada paru. Dengan menghambat tirosin, nintedanib membatasi jaringan parut dan perubahan fibrotik. Nintedanib tidak direkomendasikan untuk pasien dengan penyakit hati sedang hingga berat. Nintedanib dapat menyebabkan cacat lahir atau kematian janin. Wanita hamil tidak boleh menggunakan nintedanib, dan mereka yang berpotensi hamil harus menggunakan kontrasepsi yang memadai selama penggunaan dan selama 3 bulan setelah dosis terakhir nintedanib. Efek samping umum termasuk diare, mual, sakit perut, muntah, peningkatan enzim hati, penurunan nafsu makan, sakit kepala, penurunan berat badan, dan hipertensi. Sebelum terapi dimulai, hasil pemeriksaan fungsi ginjal dan fungsi hati harus diperoleh.

Selain itu pembedahan dengan transplantasi paru diketahui merupakan satu-satunya intervensi yang meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien tertentu. Ini mungkin merupakan pilihan terakhir untuk pasien yang lebih muda atau pasien berusia <65 tahun dengan fibrosis paru berat yang mendapatkan sedikit manfaat atau bahkan tidak ada manfaat dari perawatan lain. Komplikasi utama adalah infeksi dan penolakan organ transplantasi paru.

Rehabilitasi paru juga membantu dalam penyembuhan penyakit dan meningkatkan kemampuan kehidupan sehari-hari. Program rehabilitasi berfokus pada latihan fisik untuk memperkuat dan meningkatkan daya tahan, teknik pernapasan untuk meningkatkan efisiensi paru, dan membantu pasien menjalani kehidupan yang berkualitas.



Gambar 13. Pendekatan Holistik untuk Pengelolaan Pasien IPF (Quinn, 2019)

Apakah Obat Fibrosis Paru pada Pasien Covid-19 Sudah ditemukan?

Pirfenidone dan nintedanib adalah obat antifibrotik konvensional yang digunakan oleh pasien IPF yang tertular COVID-19. Meskipun memiliki mekanisme kerja yang berbeda, kedua obat ini sama efektifnya dalam mengurangi laju penurunan fungsi paru sekitar 50% dan meningkatkan harapan hidup hingga 2-5 tahun. Obat-obat ini memiliki aktivitas antifibrotik yang luas terlepas dari etiologinya, dan obat ini mungkin memiliki peran dalam melemahkan jalur pembentukan jaringan fibrotik pada infeksi SARS-CoV-2.

Idealnya penggunaan obat antifibrotik pada COVID-19 didasari dengan spektrum penyakit FP, mulai dari fibrosis yang terkait pneumonia, cedera paru akut yang parah dimana ditemukan perubahan fibrotik yang luas, hingga ARDS. Dalam kasus COVID-19 yang berat, fibrosis paru sering ditemukan pada otopsi. Pada COVID-19 mekanisme imunitas yang abnormal menyebabkan badai sitokin yang memicu fibrosis. Meskipun mungkin tidak realistis untuk memisahkan jalur fibrotik ini pada masing-masing pasien, di mana selalu ada gabungan dari mekanisme kerusakan yang dimediasi secara imunologis dan klasik, obat-obatan antifibrotik dapat memberikan manfaat dalam menghambat kedua jalur tersebut. Namun hal ini masih bersifat hipotesis yang perlu ditelaah lebih lanjut jika obat antifibrotik ingin diterapkan dalam masa pandemi COVID-19.

Namun obat-obatan ini tidak mengatasi gangguan pada sistem regulasi kekebalan tubuh terhadap infeksi SARS-CoV-2, juga tidak berhubungan dengan aspek protrombotik penyakit COVID-19. Sehingga jika terapi antifibrotik ingin mengambil peran dalam COVID-19, bentuk yang optimal adalah dalam rejimen kombinasi. Terapi kombinasi yang ideal pada prinsipnya memiliki efek perlindungan antivirus dan epitel pada cedera paru akut sehingga mencegah pembentukan FP melalui jalur antiinflamasi dan antifibrotik utama.

Disamping itu para ahli masih menilai bahwa rendahnya manfaat obat-batan ini pada pasien dengan bantuan ventilasi mekanis, dimana kesempatan untuk pengobatan yang efektif telah berlalu. Penggunaan terapi antifibrotik pada COVID-19 mungkin bergantung pada identifikasi biomarker di awal perjalanan penyakit untuk mengidentifikasi secara awal pasien dengan prognosis buruk yang ditandai dengan fibrosis paru luas dan cedera paru akut.

Untuk saat ini cedera paru akut dan ARDS masih menjadi penyebab utama kematian pada COVID-19. Penelitian menggunakan model hewan fibrosis paru yang diinduksi bleomisin dinilai dapat bermanfaat pada COVID-19, baik pada fase akut penyakit maupun dalam mencegah komplikasi jangka panjang karena penelitian dengan model ini mempelajari respons fibrotik paru setelah adanya cedera paru akut, dan bukan fibrosis progresif secara de-novo. Namun ada dua masalah penting yang perlu dipertimbangkan ketika mencoba menentukan apakah obat antifibrotik baru akan berbahaya atau bermanfaat dalam konteks penyakit terkait SAR-CoV-2. Pertama, apa efek molekul obat antifibrotik pada internalisasi dan replikasi virus? Dan kedua, apa pengaruhnya dalam mengurangi badai sitokin yang tampaknya bertanggung jawab atas komplikasi pada COVID-19 yang parah seperti ARDS?.

BAB 7

REHABILITASI MEDIK

Rehabilitasi Paru Pasien Fibrosis Paru

Fibrosis paru idiopatik (IPF) mempengaruhi paru secara progresif kronik, dengan etiologi yang tidak diketahui dan kerusakan bersifat ireversibel. Penyakit ini ditandai dengan adanya gejala kronik, khususnya dispnea saat beraktivitas dan penurunan kualitas hidup. Sebuah harapan untuk menghentikan perkembangan penyakit terjadi dengan adanya perbaikan fungsi paru oleh agen farmakologis baru, pirfenidone dan nintedanib, tanpa mengklaim menyembuhkan penyakit.

Indikasi rehabilitasi paru atau *pulmonary rehabilitation* (PR) berasal dari hasil positif *Exercise Training Program* (ETP) pada PPOK. Kesehatan dan kebugaran pasien dapat ditingkatkan, setidaknya untuk waktu yang singkat, melalui ETP yang dipersonalisasi dan diawasi oleh dokter spesialis. Program rehabilitasi paru atau *pulmonary rehabilitation program* (PRP) adalah rekomendasi pengobatan non-farmakologis pasien dengan penyakit paru kronik seperti IPF. PRP dimasukkan dalam pengobatan integratif IPF, dengan mempertimbangkan tingkat keparahan penyakit, kematian pada kasus

eksaserbasi, respons minimal terhadap obat baru, dan penurunan fungsi paru yang cepat.

Dalam PRP yang komprehensif, pendidikan pasien dimulai dari memahami kebutuhan pasien dan memberikan informasi rinci mengenai sifat dan perjalanan penyakit yang diharapkan, solusi untuk manajemen gejala, manfaat dan efek samping pengobatan (depresi, kecemasan, obesitas, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular), indikasi suplementasi oksigen, teknik konservasi energi, metode relaksasi dan rekreasi, manajemen stres, teknik mengatasi kecemasan dan depresi, berhenti merokok, serta solusi untuk peningkatan kualitas hidup. Sesi edukasi medis biasanya mendahului sesi latihan olahraga. Ini akan bersifat individual untuk setiap pasien, memastikan komunikasi yang optimal antara pasien dan tim multidisiplin. Penilaian edukasi medis dimulai dengan identifikasi kesulitan, dengan fokus pada perubahan perilaku yang berhubungan dengan kesehatan. Tujuan perlu ditetapkan dalam jangka pendek, menengah, dan panjang, untuk meningkatkan motivasi pasien mengikuti PRP. Terapi edukasi berperan dalam menghilangkan gejala dan peningkatan kualitas hidup, mengoptimalkan manfaat dari PRP.

Dukungan nutrisi mengacu pada pengendalian berat badan dan diet seimbang, dengan obesitas atau penurunan berat badan dikaitkan dengan prognosis yang

buruk. Massa adiposa atau jaringan lemak dapat dievaluasi sebelum dan sesudah PR, menggunakan kaliper lipatan kulit yang berbeda untuk analisis komposisi tubuh dengan pengukuran ketebalan lipatan kulit. Perjalanan penyakit yang mengancam jiwa, dukungan psikologis harus dipertimbangkan untuk setiap pasien. Dialog antara pasien, keluarga pasien, dan profesional kesehatan dapat menurunkan depresi dan kecemasan pada lebih dari 50% pasien ILD

1. Tujuan Rehabilitasi Paru

- a. Mengurangi gejala terutama sesak
- b. Meningkatkan kualitas hidup, kesehatan, dan kebugaran
- c. Meningkatkan kekuatan dan daya tahan otot tubuh
- d. Mempertahankan mobilitas sendi
- e. Meningkatkan toleransi terhadap aktivitas fisik dengan profil kardiometabolik dan pernapasan yang lebih baik
- f. Meningkatkan kesejahteraan dan fungsi kognitif
- g. Mengurangi depresi dan kecemasan
- h. Menawarkan dukungan sosial dan psikologis dengan kemungkinan terapi okupasi dan kelompok
- i. Mempromosikan perilaku hidup sehat
- j. Manajemen pengelolaan penyakit

2. Indikasi Rehabilitasi Paru berdasarkan Patofisiologi

Pola *Usual Interstitial Pneumonia* (UIP) yaitu keberadaan fibrosis dengan deposit matriks dan kolagen, fokus fibroblastik, kolaps alveolar, distorsi arsitektur heterogen paru dan keberadaan honeycombing menentukan gejala patofisiologis utama IPF yaitu hilangnya volume paru, penurunan komplians paru, pertukaran gas paru abnormal dengan keterbatasan difusi oksigen, oksigen vena campuran rendah, gangguan peredaran darah, dan ketidak seimbangan ventilasi/perfusi alveolar ($V'A/Q'$).

Tes fungsi paru dapat menunjukkan disfungsi paru restriktif, tanda-tanda peningkatan elastisitas tidak langsung, dan penurunan kapasitas difusi untuk karbon monoksida (DLCO). Oksimetri nadi dan gas darah arteri mengungkapkan hipoksemia. Pasien IPF mengalami penurunan inhalasi oksigen maksimal atau puncak ($V'O_2 peak$), tingkat kerja puncak, dan daya tahan latihan yang tidak maksimal.

Sesak saat beraktivitas adalah gejala pertama dan terpenting pada pasien IPF. Semakin lanjut penyakitnya semakin parah sesaknya. Tingkat sesak sangat berkorelasi dengan kapasitas latihan, kualitas hidup, dan kematian. Gejala terkait lainnya adalah kelelahan, batuk kering, ketidaknyamanan dada, dan

nyeri kaki. Gejala-gejala ini ringan atau tidak konsisten pada awal penyakit, tetapi semakin memburuk dari waktu ke waktu dan menyebabkan gangguan aktivitas sehari-hari. Gejala dan aktivitas fisik secara langsung berhubungan dengan depresi, kualitas hidup dan peningkatan mortalitas.

Mekanisme yang paling penting yang membatasi kapasitas usaha dan mengubah gaya hidup pasien IPF menjadi tidak aktif, adalah mekanisme pernapasan yang tidak efisien, pertukaran gas paru yang tidak normal, gangguan peredaran darah, dan hipoksemia. Hipoksemia progresif menyebabkan disfungsi otot pernapasan dan rangka. Intervensi nonfarmakologis harus mempertimbangkan mekanisme ini dan membuat program yang berusaha mempengaruhi hasil pasien secara positif.

PR adalah pengobatan non-farmakologis yang aman dan efektif. Pernyataan resmi ERS/ARS mendefinisikan rehabilitasi paru sebagai “intervensi komprehensif berdasarkan penilaian pasien menyeluruh diikuti oleh terapi yang disesuaikan dengan pasien yang mencakup pelatihan olahraga, pendidikan, dan perubahan perilaku, yang dirancang untuk meningkatkan kondisi fisik dan psikologis seseorang dengan penyakit pernapasan kronik serta untuk mempromosikan kepatuhan jangka panjang terhadap perilaku peningkatan kesehatan”. PR

menurunkan dispnea, meningkatkan kapasitas latihan, dan membantu mengatasi aktivitas fungsional kehidupan sehari-hari pada pasien IPF.

3. Penilaian Sebelum dan Sesudah PRP

Sebelum masuk mengikuti PRP, pasien IPF perlu dinilai mengenai status klinis, fungsional paru, pencitraan, toleransi upaya, kualitas hidup, aktivitas fisik kehidupan sehari-hari (PADL), faktor komorbid, kebutuhan, dan harapan. dari pengobatan farmakologis. Evaluasi komorbid seperti penyakit arteri koroner, hipertensi sistemik dan pulmonal, disfungsi ventrikel kanan dan kiri, serta aritmia selama latihan sangat penting diketahui. Gangguan tambahan dari sistem kardiovaskular menurunkan kapasitas aktivitas, memperburuk sesak dan prognosis pasien. Penilaian kompleks ini juga berperan dalam menentukan jenis, intensitas, dan hasil PRP.

4. Penilaian Gejala

Sesak adalah gejala yang paling signifikan bagi pasien IPF. Bisa diidentifikasi secara objektif sebelum, pada akhirnya, dan kapan saja dalam PRP dan dapat memodulasi intensitas latihan. Dalam studi yang menargetkan PR, dispnea diukur menggunakan skala Modified Medical Research Council (MMRC), menilai dispnea berdasarkan 5 derajat yang dilaporkan oleh

pasien tergantung pada toleransi aktivitas fisiknya. Keparahan dispnea berkorelasi dengan parameter fungsi paru dan *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Pasien mengidentifikasi nomor yang paling cocok dengan sesak napasnya. Skala dispnea MMRC mencerminkan keparahan keterbatasan aktivitas sehari-hari, fungsi paru, kualitas hidup dan berkorelasi dengan kematian. Hal ini dapat menggantikan penilaian kekuatan otot perifer, kapasitas latihan fungsional, dan kinerja *Activity Daily Living* (ADL).

5. Tes Fungsi Paru

Tes fungsi paru termasuk kapasitas vital paksa (FVC), kapasitas paru total (TLC), FEV1 dan kapasitas difusi untuk karbon monoksida (DLCO), penting untuk stratifikasi tingkat keparahan kondisi pasien, tetapi umumnya PRP tidak secara signifikan mempengaruhi hasil tes ini. Tingkat keparahan disfungsi paru dapat memandu jenis, intensitas latihan fisik dan mungkin menjadi peringatan tentang risiko efek samping seperti hipoksemia berat, hipotensi, aritmia.

6. *Modification Exercise Test Tes*

Tes usaha standar penting untuk memilih intensitas pelatihan program.

a. Tes berjalan 6 menit (6MWT)

Merupakan tes sederhana dan aman yang digunakan untuk pasien IPF, di mana subjek bergerak dalam ritmenya. Hal ini dilakukan sesuai dengan pedoman ATS dalam koridor 30 m. Dianjurkan istirahat 20-30 menit sebelum dan sesudah tes 6MWD. Tekanan darah, denyut jantung, frekuensi pernapasan, saturasi oksigen (SpO₂), keparahan dispnea, dan kelelahan dinilai dengan skala Borg yang dimodifikasi. SpO₂ dicatat dalam posisi duduk. Kontraindikasi tes berjalan dan juga indikasi penghentian tes penting untuk diperhatikan. Kriteria penghentian yang penting adalah desaturasi di bawah 85% atau takikardia [80% dari denyut jantung maksimum (220-usia)]. Jarak yang ditempuh pasien dalam 6 menit dibandingkan dengan nilai prediksi yang diperkirakan oleh rumus (perempuan: $493 + (2,2 \times \text{tinggi (cm)}) (0,93 \times G (\text{kg})) 5,3 \times \text{usia (tahun)}$ dan untuk laki-laki ditambah 17 m). Batas bawah 6MWD normal adalah jarak teoritis dikurangi 100 m. Jarak tes jalan kaki 6 menit (6MWD) tidak berkorelasi dengan jenis kelamin, usia, indeks massa tubuh, dan komorbiditas medis lainnya, tetapi merupakan prediktor independen tingkat

kelangsungan hidup, lebih baik daripada FVC dan DLCO.

b. Tes latihan kardiopulmoner

Dapat menjelaskan mekanisme dari intoleransi usaha. Ukuran ambang anaerobik, konsumsi oksigen puncak ($V'O_2\text{peak}$), dan tingkat kerja puncak (WR) sangat penting untuk menentukan intensitas PRP dan untuk menilai manfaat. SpO_2 , tekanan darah, dan elektrokardiogram 12-lead juga dicatat selama tes ini. Tes stres kardiopulmoner adalah standar baku untuk menilai intoleransi upaya karena patologi pada organ paru, jantung, atau muskuloskeletal. Ini dilakukan dengan ergometer siklus atau treadmill, tetapi ada juga perangkat metabolisme portabel. Ergometri siklus adalah metode yang lebih aman, dengan sedikit artefak gerakan, memungkinkan peningkatan beban kerja yang konstan. Pengujian treadmill melibatkan jenis upaya yang lebih umum untuk aktivitas sehari-hari pasien (berjalan dan berlari) dan dapat melatih lebih banyak massa otot. Tes upaya memiliki peran dalam memilih pasien untuk PRP dan menetapkan protokol desain rehabilitasi, serta mengevaluasi hasil. Kelelahan yang disengaja atau desaturasi oksigen meningkat ($SpO_2 < 80\%$) dengan cepat tercapai, dan pusing atau

kebingungan mental juga dapat terjadi dalam 10-12 menit. Latihan tambahan menunjukkan penurunan kapasitas aerobik ($V'O_2\text{peak} \sim 62\%$ dari prediksi) dan mengurangi beban kerja maksimal yang dapat dicapai pada pasien ILD. Perubahan lain pada pasien IPF seperti ventilasi yang tidak efisien, desaturasi, kelainan pertukaran gas, dan disfungsi otot rangka telah banyak dilaporkan. Perubahan ini memicu hipoksia, kapasitas latihan terbatas, penurunan kondisi, pola pernapasan dangkal, dan hipertensi pulmonal.

7. Aktivitas fisik kehidupan sehari-hari

Physical Activity Daily Living (PADL) atau aktivitas fisik kehidupan sehari-hari memiliki dampak besar pada kualitas hidup dan kesejahteraan pasien IPF dan perlu dievaluasi. PADL berarti gerakan sadar yang dilakukan pasien di rumah, dapat berupa kegiatan profesional atau rekreasi yang menghabiskan energi. Ada hubungan yang berbanding terbalik antara PADL dan *sedentariness*, berkurangnya otonomi, kecacatan, risiko rawat inap, dan kematian. Selain itu, tingkat keparahan penyakit (tingkat dispnea, $SpO_2 < 88\%$, $DLCO < 40\%$, 6MWD, tingkat honeycombing pada *computed tomography* dan tingkat Pulmonary Hipertension) dikaitkan dengan aktivitas fisik yang

lebih rendah di antara IPF yang stabil. Penilaian PADL dapat dilakukan menggunakan

- a. *PADL Assessment*
- b. Kuesioner yang digunakan pada evaluasi PADL
- c. *Self-report 7-day short* dari *International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)*
- d. *Barthel index (BI)*
- e. *Baecke questionnaire*
- f. *Stanford Seven-Day Physical Activity* dan *Stanford Usual Activity questionnaires*

8. Kuesioner kualitas hidup

Kuesioner kualitas hidup telah dikembangkan dan divalidasi dengan memperluas kuesioner yang diterapkan pada pasien PPOK, mengingat kurangnya kuesioner khusus penyakit khusus untuk IPF.

- a. *St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)*
- b. *Medical Outcomes Short-Form 36 (SF-36)*
- c. *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*
- d. *The Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ)*
- e. *COPD assessment test (CAT)*
- f. *Tool to Assess Quality of Life in Idiopathic Fibrosis (ATAQ-IPF)*
- g. *King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD)*

9. Penilaian Kekuatan Otot

Dalam penilaian kekuatan otot, jenis kerusakan otot tergantung pada massa, dari situs anatomi yang berbeda seperti bicep, trisep, kekuatan, daya tahan, dan kinerja. Pengukuran kekuatan otot perifer mungkin penting dalam PRP untuk memahami dampak penyakit pada massa otot, mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami gangguan fisik, dan mengidentifikasi mereka yang dapat memperoleh manfaat dari program pelatihan ketahanan individual. Disfungsi otot perifer merupakan konsekuensi dari gaya hidup *sedentary*. Umumnya disfungsi otot quadriceps digunakan untuk penilaian kekuatan otot perifer.

Tes yang digunakan dapat berupa volunter (teknik identifikasi berat maksimum yang dapat diangkat pasien, pengujian otot manual dengan skala MRC, atau dengan dinamometer: genggam dan komputerisasi) atau non-volunter (stimulasi listrik kontraksi otot tak sadar). Kontraksi volunter isometrik maksimal paha depan (QMVC) atau formula prediksi (persamaan yang berbeda untuk memprediksi kekuatan otot paha depan) dilakukan pada beberapa penelitian, terutama dalam studi pasien dengan PPOK. Dianggap bahwa pasien memiliki kelemahan otot quadriceps jika nilainya <80% dari prediksi.

Kekuatan ekstensor lutut dan fleksor siku dapat diukur dengan dinamometer genggam.

10. Jenis program rehabilitasi paru

Program rehabilitasi paru untuk pasien FP meliputi beberapa jenis latihan, seperti aerobik, resistensi, fleksibilitas, pelatihan keseimbangan, dan teknik pernapasan. Pemilihan didasarkan pada gaya hidup sehari-hari setiap pasien, preferensi, dan tingkat keparahan penyakit.

- a. Pusat rehabilitasi “rawat inap” adalah metode yang lebih tepat untuk program latihan yang diawasi dengan mempertimbangkan gejala dan risiko desaturasi berat yang mungkin terjadi. Keuntungannya adalah selama sesi latihan, pasien dipantau tekanan darah, denyut jantung, SpO₂, gejala/keluhan, dan perawatan darurat jika terjadi komplikasi.
- b. Program berbasis “rawat jalan” berlangsung di rumah pasien di bawah bantuan profesional kesehatan dengan keahlian dalam pelatihan olahraga.
- c. Program rehabilitasi berbasis rumah merupakan alternatif dari program rawat inap/rawat jalan. Program ini mudah dilakukan, praktis, murah, dan sama efektifnya, tetapi sayangnya memiliki tingkat kepatuhan yang lebih rendah dan kurang

berkembang, sehingga perlu diawasi melalui panggilan telepon.

- d. Program gabungan dimulai dalam struktur khusus dan berlanjut di rumah setelah pasien terbiasa dengan jenis dan intensitas latihan.

PRP meliputi pelatihan fisik, pendidikan pasien, nutrisi dan dukungan psikologis. Terlepas dari jenis PRP, akan bermanfaat untuk memulainya sesegera mungkin. Intensitas rehabilitasi tergantung pada tingkat keparahan gangguan fungsional dan disesuaikan untuk setiap pasien. Fisioterapis memulai latihan pernapasan dan postur relaksasi yang meningkatkan ekspansi dada dan mengendurkan otot-otot inspirasi (teknik Jacobson, Schultz). Latihan tersebut memperkuat pola pernapasan yang tepat (diafragma) dan termasuk latihan yang memperkuat pernapasan dan otot rangka (daya tahan dan resistensi) untuk meningkatkan kapasitas latihan pasien.

11. Jenis latihan

Ada berbagai macam latihan yang bisa diterapkan oleh fisioterapis:

- a. Roda bahu (*Shoulder Wheel*)
- b. Beberapa gerakan bahu dengan mengubah posisi sebagai abduksi, rotasi eksternal bahu, fleksi, dan ekstensi

- c. Menekuk bisep posisi duduk atau berdiri
- d. Fleksi atau ekstensi bahu
- e. Tekanan dada dan ekstensi trisep, posisi duduk atau berdiri
- f. Latihan tubuh bagian bawah: abduksi dan ekstensi pinggul, posisi berdiri
- g. Fleksi dan ekstensi lutut, posisi duduk
- h. Rotasi internal dan eksternal dari bahu abduksi dengan siku ditekuk 90 derajat
- i. Push-up dengan bertumpu pada dinding
- j. Squat menggunakan kursi
- k. Peregangan bahu dengan barbel
- l. Keriting bisep dengan barbel
- m. Ekstensi lengan dengan barbel
- n. Penekukan otot perut
- o. Peregangan hamstring kaki tunggal, posisi duduk
- p. Peregangan paha depan, posisi berdiri
- q. Peregangan dada
- r. Peregangan jangkauan ke atas kepala

Tujuan utama dari program ini adalah mengajarkan pasien bagaimana melakukan serangkaian latihan terstruktur dan berulang yang meningkatkan atau mempertahankan kebugaran fisik mereka dan

mengurangi ketidaknyamanan pernapasan. Menurut beberapa penelitian, PRP dengan manfaat terbesar memiliki program selama 6-12 minggu, dengan 2-3 sesi per minggu berdurasi 30 menit.

Untuk meningkatkan daya tahan terhadap aktivitas, latihan aerobik dapat digunakan untuk melatih kelompok otot yang berbeda, tergantung pada preferensi pasien dan sumber daya fisik. Latihan aerobik dapat mencakup berjalan, naik tangga, berjalan di atas treadmill, bersepeda statis, bersepeda *semi-recumbent* disesuaikan untuk tungkai bawah. Latihan ketahanan mengacu pada peningkatan kekuatan otot dan dapat dicapai dengan melakukan latihan berulang untuk tungkai atas dan bawah, mengangkat lengan, ekstensi lutut, duduk-berdiri, dan latihan kekuatan menggunakan karet gelang.

Tidak ada protokol standar yang ketat untuk PRP, memungkinkan fisioterapis untuk menyesuaikan struktur pelatihan pasien untuk memaksimalkan manfaatnya. Struktur program rehabilitasi harus dilihat sebagai proses beberapa tahap:

- a. Pertama, pasien mempelajari berbagai jenis latihan dan teknik yang berbeda, yang dapat dibagi menjadi empat kategori (aerobik, daya tahan, fleksibilitas, dan pernapasan). Intensitasnya harus disesuaikan dengan tingkat keparahan gangguan paru pasien. Program dapat

dimulai dengan latihan pernapasan atau latihan keseimbangan, dilanjutkan dengan latihan aerobik dan latihan ketahanan. Latihan terutama harus fokus pada peningkatan kekuatan dan massa otot tungkai bawah dan diafragma. Teknik interval juga dapat digunakan, memungkinkan pasien untuk beristirahat di antara latihan. Pada pasien yang mengalami desaturasi ($SpO_2 < 85\%$) selama latihan, suplementasi oksigen harus dipertimbangkan untuk mempertahankan SpO_2 di atas 88%. Program dilakukan 2-3 sesi/minggu, selama 4-6 minggu, di bawah pengawasan fisioterapis. Pasien dapat belajar dan menjadi cukup terlatih untuk masuk ke fase kedua.

- b. Pada fase lanjutan dan perbaikan, subjek dapat secara progresif meningkatkan frekuensi (3-4 kali/minggu), dengan memperhatikan durasi dan intensitas. Program aerobik dapat diperpanjang hingga 20-50 menit dan dapat dilakukan pada intensitas 60-85% dari kecepatan puncak kerja. Latihan ketahanan dapat berlangsung antara 20 dan 30 menit, dengan intensitas 80-100% dari kecepatan berjalan rata-rata yang diperoleh dalam tes 6MWD. Program merekomendasikan 10-15 menit peregangan dan minimal 5 menit pernapasan diafragma atau melakukan *pursed lip breathing*.

- c. Fase pemeliharaan penting untuk mempertahankan manfaat PRP, mengurangi tingkat kecemasan dan depresi, serta untuk meningkatkan kualitas hidup. Disarankan untuk mempertahankan jenis dan intensitas latihan yang akan menyebabkan tingkat kelelahan antara 5 dan 7 pada skala Borg.

12. Transplantasi Paru pada sebelum dan sesudah Program Rehabilitasi

Berdasarkan *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), transplantasi paru dilakukan untuk berbagai penyakit paru lanjut seperti IPF dan PPOK, dan merupakan indikasi yang paling umum. Namun dalam kelangsungan hidup pasca transplantasi, pasien IPF diketahui memiliki prognosis yang lebih buruk. Untuk pasien dengan IPF, transplantasi dan oksigen tambahan adalah satu-satunya perawatan yang sangat direkomendasikan oleh konsensus ATS terbaru.

Intervensi bedah dalam transplantasi telah berkembang dalam beberapa tahun terakhir. Semua ini mengarah pada perubahan demografi pasien yang menjalani transplantasi paru, termasuk subjek yang lebih tua dengan beberapa komorbiditas, kegagalan pernapasan, dan bahkan mereka yang memerlukan *bridging* untuk transplantasi. Untuk memastikan tingkat kelangsungan hidup pasca transplantasi yang

tinggi, baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang, pasien ini harus dilatih secara fisik dan psikologis untuk proses yang kompleks ini. PRP memainkan peran penting dalam transplantasi paru, baik dengan mengoptimalkan fungsi fisik sebelum intervensi bedah dan dengan memfasilitasi pemulihan pasca transplantasi. Meskipun PRP ini wajib di sebagian besar pusat transplantasi, sampai saat ini tidak ada pedoman internasional untuk rehabilitasi paru kategori pasien ini. Fisioterapis yang bekerja dengan kandidat dan penerima transplantasi paru membutuhkan keahlian baik dalam prinsip pelatihan olahraga umum maupun dalam pra dan pasca transplantasi.

Kualitas Hidup Pasien IPF

Menurut Mirjam, kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan mengacu pada kepuasan seseorang dengan aspek kehidupan yang mungkin dipengaruhi oleh kesehatan. Fokus dokter terutama pada kualitas hidup yang dikaitkan dengan kesehatan atau *health related quality of life* (HRQOL) karena kualitas hidup juga ditentukan oleh aspek kehidupan seperti kebebasan, kualitas lingkungan dan situasi keuangan. Namun demikian dengan penyakit tanpa henti seperti IPF, hampir semua aspek kehidupan dapat berkaitan dengan kesehatan. Pasien IPF melaporkan gangguan HRQOL seperti gejala sesak,

penurunan mobilitas dan batuk. HRQOL umumnya dinilai dengan ukuran hasil skor yang dilaporkan pasien. Seringkali ada korelasi yang buruk antara penilaian fisiologis keparahan penyakit dengan pengujian fungsi paru, hasil skor HRQOL dan gejala yang dilaporkan pasien. Obat-obatan yang dapat memodifikasi penyakit, dengan memperlambat kecepatan penurunan fungsi paru, tidak secara meyakinkan memperbaiki gejala keseluruhan pasien atau HRQOL. Oleh karena itu strategi manajemen penyakit komplementer diperlukan untuk meningkatkan HRQOL. Kebutuhan perawat untuk pasien IPF belum sepenuhnya terpenuhi. Kebutuhan spesifik pasien sangat penting dalam hubungan perawatan individu antara pasien, penyedia layanan dan banyak kondisi dasar untuk perawatan IPF masih sering tidak terpenuhi. Sebuah inisiatif oleh 11 kelompok advokasi pasien fibrosis paru di Eropa mengidentifikasi lima tema utama kebutuhan yang tidak terpenuhi:

- a. diagnosis yang lebih baik,
- b. akses yang lebih baik ke berbagai bentuk pengobatan,
- c. ketersediaan dukungan emosional,
- d. peningkatan sumber informasi

e. ketersediaan perawatan paliatif dan akhir kehidupan yang setara

Sebuah studi menarik oleh Overgaard, tidak hanya melihat kebutuhan pasien yang tidak terpenuhi. Sebuah studi oleh Russell menggarisbawahi studi sebelumnya, menunjukkan perlunya diagnosis IPF yang lebih baik, akses ke informasi berkualitas tinggi tentang IPF, dukungan emosional untuk pasien dan pengasuh keluarga. Selain itu mereka menemukan kebutuhan untuk akses yang lebih baik ke perawat, spesialis penyakit paru konsultanILD, dan menyoroti posisi dokter dan perawat spesialisILD sebagai penghubung utama untuk pasien. Studi Sampson melihat kebutuhan perawatan pasien IPF dan pengasuh mereka dalam fase perjalanan penyakit yang berbeda. “Pengasuh” didefinisikan sebagai seseorang pilihan pasien yang berkontribusi paling besar terhadap perawatan mereka atau pada tahap awal penyakit, memberikan dukungan emosional. Studi tersebut menunjukkan bahwa meskipun pasien dan walinya memiliki pengetahuan yang memadai tentang keseluruhan prognosis IPF, sulit bagi mereka untuk menerjemahkan pengetahuan ini, mengenai perjalanan penyakit mereka sendiri, kemungkinan perawatan psikologis dan fisik yang sesuai.

Hal ini juga merekomendasikan bahwa pasien dan perawat memerlukan pendekatan yang berbeda untuk

mengevaluasi IPF di klinik, bahwa dokter harus fokus tidak hanya pada parameter fungsi paru, tetapi juga pada status kesehatan secara keseluruhan, manajemen diri, nutrisi dan penjelasan perkembangan penyakit. Masalah yang kurang dikenali, tetapi dengan dampak besar pada kualitas hidup, adalah disfungsi seksual pada beberapa pasien IPF. Disfungsi ereksi telah dikaitkan dengan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan dilaporkan menjadi masalah umum pada ILD.

Sebagai bagian dari program pengembangan obat yang berfokus pada pasien dari Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA), sebuah pertemuan dilakukan dengan pasien untuk memeriksa perspektif mereka dalam pendekatan pengobatan. Pertemuan ini menggarisbawahi perlunya pengobatan yang lebih baik, pengurangan gejala, khususnya untuk sesak napas, batuk parah dan kelelahan. Banyak penelitian lain telah mengevaluasi kebutuhan yang tidak terpenuhi dari pasien IPF dan pengasuh keluarga mereka. Semua mengkonfirmasi kebutuhan yang disebutkan di atas, menunjukkan pentingnya perawatan komplementer holistik, berfokus pada optimalisasi kualitas hidup pada pasien dengan IPF dan pengasuh keluarga mereka. Berbagai alat digunakan untuk menilai dampak penyakit pada kualitas hidup pasien IPF,

namun ada kekurangan *Range Of Motion* spesifik yang divalidasi dengan baik dan kurangnya konsensus tentang alat mana yang digunakan untuk perawatan dan penelitian. Hasil yang dilaporkan pasien, didefinisikan sebagai setiap laporan yang datang langsung dari pasien tanpa interpretasi oleh pihak ketiga tentang bagaimana perasaan atau fungsi mereka dalam kaitannya dengan kondisi kesehatan dan intervensi yang diberikan. PROM yang paling umum digunakan dalam PF adalah kuesioner yang awalnya dikembangkan untuk menilai HRQOL pada penyakit kronik pernapasan lainnya. Kuesioner ini telah dimodifikasi dan divalidasi ulang untuk populasi IPF. Dua dari kuesioner tersebut yang sering digunakan dalam studi IPF adalah Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) dan Medical Outcomes Study 36-item short-form health survey (SF-36). Keduanya divalidasi dengan baik dan telah terbukti memiliki validitas dalam menilai HRQOL pasien IPF, namun telah gagal untuk secara meyakinkan menunjukkan perubahan HRQOL dalam uji coba IPF. SGRQ hanya menunjukkan beberapa perubahan positif yang signifikan dalam uji coba STEP-IPF (menggunakan sildenafil) dan uji coba INPULSIS 2 (menggunakan nintedanib). Sejak beberapa tahun terakhir ini, PROM spesifik untuk penyakit tertentu telah dikembangkan dan divalidasi pada pasien IPF. Versi SGRQ IPF yang dimodifikasi

(SGRQ-I) dibuat dengan analisis statistik (analisis Rasch) data SGRQ dari uji klinis IPF. SGRQ-I memiliki validitas dan reliabilitas yang sebanding dengan SGRQ baku, tetapi pengalaman dengan kuesioner terbatas. Kuesioner status kesehatan Penyakit Paru Interstisial dikembangkan pada populasi 124 pasien denganILD campuran dan 49 pasien IPF. Kuesioner ini pendek memiliki 15 pertanyaan dan memiliki sifat psikometrik yang baik. Alat untuk Menilai Kualitas Hidup pasien IPF (ATAQIPF) dikembangkan dalam kelompok 95 pasien IPF. Kuesioner berisi 43 item dan divalidasi di Inggris dan AS. Studi longitudinal tentang kinerja K-BILD dan ATAQ-IPF saat ini sedang berlangsung.

Selain itu mengenai beberapa kuesioner IPF khusus gejala telah digunakan. Yang paling umum digunakan adalah *University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire* (UCSD), yang menilai sesak napas. Salah satu studi IPF menggunakan UCSD adalah percobaan ASCEND (menggunakan pirfenidone). Meskipun pasien dalam percobaan ini mengalami penurunan yang signifikan dalam penurunan fungsi paru, tidak ada efek pada skor UCSD yang ditemukan. Dewan Riset Medis menemukan skala riset sebagai prediksi perkembangan penyakit, tetapi nilainya untuk menilai respons terhadap intervensi di IPF, masih belum jelas.

Batasan yang sama berlaku untuk alat penilaian sesak lainnya, seperti indeks *Borg Rating of Perceived Exertion Scale* dan *Baseline Dyspnoea*. Lebih dari 80% pasien IPF mengalami batuk. Kuesioner Batuk Leicester (LCQ) dan Kuesioner Kualitas Hidup Batuk pasien IPF telah dievaluasi, tetapi membutuhkan validasi longitudinal lebih lanjut. Skala analog visual (VAS) juga digunakan untuk menilai tingkat keparahan, frekuensi dan dampak batuk. LCQ dan VAS pada kondisi batuk, menunjukkan korelasi objektif dengan jumlah batuk. Meskipun kelelahan sering menjadi masalah pada pasien IPF, tidak ada PROM kelelahan yang divalidasi untuk IPF. Kecemasan dan depresi diperkirakan ada pada sekitar 25% pasien IPF dan penting untuk dikenali. Meskipun tidak ada alat khusus IPF untuk menyaring kecemasan dan depresi, Skala Kecemasan dan Depresi Rumah Sakit serta Skala Depresi Pusat Studi Epidemiologi sering digunakan.

Penting untuk disadari bahwa meskipun PROM pada awalnya sebagian besar dikembangkan untuk digunakan dalam uji klinis, penggunaannya jauh lebih luas. Penggunaan PROM dalam perawatan rutin dapat meningkatkan komunikasi, mendeteksi kebutuhan dan masalah yang tidak dikenali, serta berfungsi sebagai ukuran hasil untuk intervensi. Mengoptimalkan kualitas hidup, gejala, persepsi dan

reaksi semuanya berinteraksi, serta bersama-sama mempengaruhi HRQOL untuk pasien IPF. Roda keseimbangan gejala, persepsi, dan reaksi yang saling berinteraksi ini bervariasi di antara pasien, tetapi juga sering berubah pada setiap pasien selama perjalanan penyakit. Strategi manajemen komprehensif yang disinkronkan sangat penting untuk menyesuaikan kebutuhan pasien selama perjalanan penyakit. Intervensi dan perawatan yang dapat memiliki efek positif pada HRQOL pasien IPF. Untuk memfasilitasi pendekatan sistematis dan komprehensif perawatan IPF, dapat menggunakan 'ABCDE perawatan IPF'. Kaji kebutuhan dan nilai pasien pada saat diagnosis, harus dimulai diskusi yang cermat tentang preferensi dan kebutuhan perawatan, memberikan waktu dan ruang bagi pasien dan keluarga pengasuh untuk mengatasi diagnosis dan informasi yang diberikan. Tidak hanya pasien individu akan memiliki kebutuhan dan preferensi yang berbeda, keberhasilan terapi dan intervensi juga akan tergantung pada faktor pasien seperti harapan, pengalaman dan motivasi. Pengkajian ulang sangat penting terus menerus dilakukan terhadap keinginan individu pasien dan adaptasi intervensi. Kolaborasi yang baik antara pasien dan penyedia layanan kesehatan adalah dasar untuk perawatan yang baik. Keduanya harus saling percaya dan menghormati. Pasien wajib menginformasikan kepada pemberi pelayanan

kesehatan secara benar, sedangkan pemberi pelayanan kesehatan berkomitmen untuk memberikan pelayanan yang terbaik bagi pasien tersebut. Studi Lee dengan elegan membuat model hubungan pasien-penyedia layanan kesehatan ini sebagai dasar perawatan pasien IPF.

Pengasuh keluarga harus dilibatkan sejak awal perjalanan penyakit dan didukung karena mereka adalah pendukung utama bagi pasien. Mendukung pasien adalah salah satu faktor penting, memberdayakan pasien untuk membuat pilihan yang realistis dan memainkan peran aktif dalam perawatan mereka. Kebutuhan akan informasi bersifat universal bagi pasien IPF dan keluarganya, perlu diulang semua inisiatif dalam mengidentifikasi kebutuhan pasien. Saat ini banyak pasien yang didiagnosis sebagai IPF dan kerabat mereka beralih ke sumber informasi kesehatan online. Studi Fisher menunjukkan bahwa sumber online ini seringkali berkualitas buruk, ketinggalan zaman, atau tidak tersedia dalam bahasa asli pasien. Dalam praktik sehari-hari, dokter dan perawat spesialis ILD memainkan peran utama dalam memberikan informasi dan membimbing pasien ke sumber informasi dan dukungan yang benar. Meskipun informasi merupakan faktor yang sangat penting, penelitian tentang praktik terbaik dalam mendidik pasien dan pasangannya masih sedikit.

Beberapa penelitian terbaru menggarisbawahi bahwa informasi harus bertahap, dan ketidaksinkronan antara pasien dan pasangan dalam mengatasi penyakit harus diperhitungkan. Selama beberapa tahun terakhir, kelompok pendukung pasien dengan IPF telah berkembang (<http://www.pulmonaryfibrosis.org/life-ith-pf/support-groups>).

Kelompok pendukung dapat mengurangi kecemasan dan depresi, membantu dalam mendidik pasien dan pengasuh keluarga, serta dapat meningkatkan kesejahteraan. Dalam kasus onkologi, kelompok pendukung telah menunjukkan manfaat yang cukup besar dalam meningkatkan kualitas hidup. Belum banyak penelitian yang melihat pengaruh kelompok pendukung pada kualitas hidup pasien IF pasien dan pengasuh keluarga. Studi Lindell menemukan bahwa program manajemen penyakit selama 6 minggu secara mengejutkan, menurunkan HRQOL dan meningkatkan skor kecemasan pada pasien IPF. Namun demikian skor stres menurun pada pasangan mereka, dan semua peserta menemukan partisipasi yang bermanfaat. Bertentangan dengan studi Lindell, data yang tidak dipublikasikan menunjukkan bahwa program pemberdayaan pasien dan mitra multidisiplin selama 3 minggu untuk IPF dapat meningkatkan kualitas hidup. Kelompok advokasi

pasien juga dapat berperan dalam memberikan informasi, dukungan, dan kontak dengan pasien lain untuk berbagi pengalaman. Pasien juga harus diberitahu tentang tindakan pencegahan. Meskipun tidak ada bukti yang meyakinkan tentang manfaat vaksinasi pada pasien IPF, vaksinasi influenza dan pneumokokus umumnya disarankan. Jika pasien masih merokok, mereka harus didorong untuk berhenti merokok. Penelitian tetap penting untuk memajukan wawasan mekanistik dan merangsang pengembangan terapi serta intervensi yang lebih baik, ditujukan untuk modifikasi penyakit dan meningkatkan HRQOL pasien IPF. Sebuah survei nasional pasien fibrosis paru dan pengasuh keluarga yang dipresentasikan pada KTT PFF 2015 menunjukkan bahwa penyedia layanan kesehatan membahas uji coba yang saat ini sedang dilakukan dengan hanya 55% pasien mereka (<http://www.viddler.com/v/197d1e49>).

Kolaborasi antara pasien, pengasuh keluarga dan peneliti sangat penting untuk memajukan perawatan pasien IPF. informasi tentang proyek penelitian yang sedang berlangsung, pendaftar harus tersedia untuk memungkinkan pasien membuat pilihan tentang kemungkinan partisipasi dalam uji klinis dan pendaftar. Komorbiditas, perawatan kenyamanan peredaan gejala yang memadai merupakan aspek

penting lainnya dalam mengoptimalkan kualitas hidup pasien dan pengasuh keluarga. IPF adalah penyakit dengan beban gejala yang tinggi bagi pasien. Gejala sering meningkat karena sifat progresif IPF. Komorbiditas pada pasien IPF, sering terjadi, dapat berkontribusi pada beban gejala dan kualitas hidup. Identifikasi dan pengobatan komorbiditas dapat meningkatkan kualitas hidup dan berpotensi mempengaruhi prognosis. Pada bagian berikutnya akan diteliti langkah-langkah yang secara positif dapat mempengaruhi gejala yang paling umum, pengalaman pasien IPF, sesak, batuk, kelelahan (*deconditioning*), depresi dan kecemasan.

Dispnea.

Dispnea didefinisikan oleh *American Thoracic Society* (ATS) sebagai pengalaman subjektif dari ketidaknyamanan bernapas terdiri dari sensasi kualitatif berbeda yang bervariasi dalam intensitas. Hampir semua pasien IPF mengalami sesak progresif, sehingga mengakibatkan dampak besar pada kualitas hidup mereka dan semua aspek kehidupan sehari-hari. Kecemasan dan penghindaran aktivitas menyebabkan kemunduran gangguan fungsional dan keterbatasan sosial. Dispnea dan perubahan dispnea juga merupakan prediktor independen untuk kelangsungan hidup serta memiliki patofisiologi yang kompleks. Banyak faktor seperti mekanisme yang

berhubungan dengan penyakit, faktor psikologis dan neurologis yang berperan. Oleh karena itu penting untuk memahami bahwa hipoksemia tidak selalu mengakibatkan sensasi dispnea pada pasien IPF.

Data tentang pengelolaan dispnea terkait IPF masih sedikit. Penting untuk terlebih dahulu menyingkirkan komorbiditas, seperti hipertensi pulmonal, penyakit jantung, kelemahan otot, gangguan tidur dan faktor psikososial. Meskipun terapi antifibrotik memiliki efek modifikasi penyakit dan memperlambat penurunan fungsi paru, terapi tersebut tidak mengurangi dispnea. Ada beberapa penelitian skala kecil yang menunjukkan efek menguntungkan dari pemberian oksigen tambahan pada dispnea dan kapasitas latihan pada pasien IPF. Oksigen tambahan juga dapat menurunkan kualitas hidup pasien karena dapat membatasi aktivitas sehari-hari, cukup mahal dan membuat penyakit lebih terlihat. Beberapa pasien menganggap inisiasi terapi oksigen sebagai tanda negatif pada penyakit mereka sehingga sering mencoba untuk menunda permulaan terapi. Untuk meningkatkan penerimaan, kepatuhan, dan kemanjuran oksigen tambahan, perhatian yang cermat harus diberikan pada sistem peredaran darah.

Rehabilitasi paru banyak digunakan untuk meningkatkan kapasitas latihan pasien penyakit kronik. Program rehabilitasi paru pasien IPF juga

telah terbukti mengurangi sesak, meningkatkan kualitas hidup, aktivitas fisik dan komposisi tubuh. Namun perbaikan tampaknya menurun setelah menyelesaikan program. Oleh karena itu pasien harus didorong untuk mengikuti program pemeliharaan rehabilitasi paru, yang dapat memperpanjang efek positif dari partisipasi. Kurangnya penelitian berkualitas tentang efek opioid pada gejala dispnea pasien IPF. Beberapa penelitian yang ada menunjukkan opioid sistemik mungkin memiliki efek yang menguntungkan pada pasien dispnea. Karena opioid sering dilihat sebagai perawatan akhir kehidupan dan mungkin juga memiliki efek samping yang tidak menguntungkan, seperti konstipasi dan kantuk, penjelasan yang teliti tentang penggunaan dan antisipasi efek samping sangat dianjurkan. Studi Colman menunjukkan bahwa opioid juga dapat diresepkan dengan aman untuk pasien ILD yang sedang menunggu jadwal transplantasi paru. Dalam kohort 38 pasien yang menggunakan opioid untuk dispnea, tidak ada depresi pernapasan dan tidak ada gejala klinis toksisitas opioid yang penting. Pengamatan ATS kecenderungan peningkatan aktivitas selama sesi latihan dengan opioid versus preopoid, merekomendasikan opioid sebagai pilihan pengobatan untuk pasien penyakit pernapasan kronik, tetapi juga menyarankan untuk mendiskusikan pilihan obat dan dosis dengan

pengasuh pasien dan keluarga sebelumnya. Ada beberapa indikasi bahwa sildenafil dapat menurunkan sesak napas dan meningkatkan kualitas hidup pada pasien dengan IPF. Perdebatan tentang hal tersebut dan penelitian lebih lanjut masih sangat diperlukan. Intervensi sederhana yang dapat bermanfaat bagi pasien IPF adalah penggunaan kipas genggam. Studi Booth mempelajari kelayakan kipas tersebut pada pasien sesak napas kronik yang refrakter dan menemukan penurunan gejala pada setengah pasien.

Batuk.

Tidak ada data yang dapat dipercaya tentang prevalensi batuk pada IPF. Hampir 80% pasien IPF mengalami batuk kronik, tetapi pasien dengan batuk parah yang melumpuhkan jumlahnya lebih rendah. Batuk adalah gejala yang tidak valid, menimbulkan gejala sesak napas, kecemasan parah dan dapat sangat berdampak pada sosial pasien. Batuk pada IPF telah dikaitkan dengan perkembangan penyakit. Mekanisme pasti yang mendasari batuk pada pasien IPF tidak diketahui, tetapi kemungkinan besar multifaktorial dan didorong oleh perubahan mekanis, biokimia dan neurosensorik, dengan peran penting untuk komorbiditas juga.

Dalam pengobatan batuk kronik pada IPF, penting untuk mengecualikan dan mengobati komorbiditas

yang mendasarinya. Penyakit penyerta yang sering adalah penyakit refluks gastroesofageal, OSA, sinusitis kronik, emfisema, kanker paru, infeksi dan bronkitis kronik terkait PPOK. *Angiotensin-converting-enzyme inhibitors* juga dapat menyebabkan batuk kronik langsung setelah memulai pengobatan, atau bahkan berbulan-bulan kemudian. Batuk pada IPF sering refrakter terhadap terapi antitusif. Pengelolaan batuk pada IPF sering dengan pendekatan pengobatan yang berbeda dan dapat timbul rasa frustasi pada pasien dan dokter. Steroid dosis rendah secara teratur dicoba diberikan untuk batuk pada IPF, meskipun hanya ada sedikit data yang mendukung efeknya. Mempertimbangkan potensi efek samping dan fakta bahwa steroid sebagai pengobatan utama untuk IPF telah dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk. Pada penyakit pernapasan lainnya, opioid telah terbukti mengurangi batuk, meskipun bukti tersebut tidak ada dalam data IPF. Thalidomide telah terbukti mengurangi batuk dalam studi *double blind* selama 24 minggu, hanya 20% pasien yang diskruining menyelesaikan studi dan thalidomide memiliki profil efek samping yang parah, sehingga tidak direkomendasikan sebagai pengobatan rutin. Temuan terbaru menunjukkan bahwa obat antifibrotik pirfenidone mungkin memiliki efek positif pada batuk. Adapun efek nintedanib pada batuk masih belum diketahui. Meskipun tidak ada data meyakinkan

tentang penekan batuk yang dijual bebas untuk kasus IPF, beberapa pasien melaporkan bantuan dari obat tersebut dan risiko mencobanya dapat diabaikan.

Kelelahan dan *deconditioning*.

Banyak pasien IPF mengalami kelelahan. Etiologinya multifaktorial dengan faktor-faktor seperti *deconditioning*, pengurangan kekuatan otot rangka, batuk, sesak dan hipoksemia. Komorbiditas dan faktor psikologis dapat berperan. Kelelahan menyebabkan berkurangnya aktivitas fisik harian, mengakibatkan penurunan lebih lanjut dalam toleransi latihan dan kekuatan otot, pada gilirannya meningkatkan tingkat ketergantungan dan imobilitas, yang secara negatif mempengaruhi HRQOL serta partisipasi sosial. Untuk mengukur kapasitas latihan secara obyektif, tes jalan kaki 6 menit atau siklus ergometri dapat dilakukan. Dalam pengobatan kelelahan dan *deconditioning*, penting untuk menyingkirkan komorbiditas seperti penyakit jantung, depresi, dan OSA. Rujukan ke rehabilitasi paru untuk mengatasi dispnea, direkomendasikan sebagai pengobatan untuk kelelahan dan *deconditioning* pasien IPF. Perawatannya sulit, pasien merasa berat untuk berolahraga karena kelelahan dan sesak napas. Penurunan kemampuan latihan kemudian memicu berkurangnya kekuatan otot dan menyebabkan menurunnya frekuensi latihan otot.

Rujukan segera disarankan karena pasien akan lebih cepat membaik, ketika mereka masih dapat berolahraga dengan kekuatan penuh. Suplementasi oksigen dapat diberikan ketika hipoksemia membatasi kapasitas latihan walaupun manfaat pasti terapi oksigen untuk mengatasi kelelahan pada pasien IPF masih belum jelas. Efek terapi farmakologis untuk gejala kelelahan pada pasien IPF tidak diketahui.

Kecemasan dan depresi.

Secara umum pasien dengan penyakit kronik lebih rentan terhadap gejala seperti kecemasan dan depresi. Banyak pasien IPF dan pasangannya mengalami gejala ini. Persentase kecemasan dan depresi pada pasien ILD jumlahnya bervariasi, sekitar 7-49% untuk depresi, dan 9-12% untuk kecemasan. Ada hubungan signifikan yang diketahui antara kecemasan dan sesak napas pada penyakit kronik lainnya. Sesak napas menyebabkan kecemasan, karena pasien panik ketika mereka tidak bisa bernapas dan takut akan serangan berikutnya. Kecemasan juga dapat meningkatkan persepsi sesak napas. Hal ini membuat stres bagi pengasuh keluarga bahwa mereka tidak dapat membantu orang yang mereka cintai selama serangan tersebut. Batuk dapat meningkatkan perasaan cemas karena juga menyebabkan sesak napas. Pasien IPF juga mengalami kecemasan dan depresi karena efek samping pengobatan dan

ketidakpastian perjalanan penyakit dalam konteks prognosis yang buruk. Depresi dan kecemasan tidak hanya penting dalam memprediksi kualitas hidup pasien ILD, tetapi juga dapat memperburuk sesak napas. Oleh karena itu diperlukan skrining untuk depresi dan gejala yang mendasari lainnya, karena dapat meningkatkan stres psikologis dan menurunkan kualitas hidup pasien.

Dalam pengobatan kecemasan dan depresi, penting untuk melihat komorbiditas seperti OSA, kelelahan dan polifarmasi, sehingga rujukan ke rehabilitasi paru dapat bermanfaat. Tambahan yang berharga untuk rehabilitasi paru adalah terapi perilaku kognitif. *Cognitive Behaviour Therapy* (CBT) berfokus pada hubungan antara pikiran, emosi, gejala fisik dan perilaku, yang memungkinkan orang untuk mengatasi pikiran negatif mereka. CBT telah terbukti mengurangi gejala kecemasan dan depresi pada pasien PPOK dan bermanfaat untuk semua penyakit fisik kronik lainnya. Perawat spesialis ILD dapat memainkan peran penting dalam mengelola gejala seperti depresi dan kecemasan, karena mereka mudah mengakses dan terlibat erat perjalanan penyakit pasien. Lebih mudah bagi pasien untuk berbicara dengan spesialis ILD tentang kekhawatiran dan masalah mereka daripada melakukannya selama kunjungan singkat ke dokter. Kelompok pendukung

juga dapat membantu pasien dengan perjuangan emosional mereka, penting untuk mendidik pasien dan pengasuh keluarganya. Efek pengobatan farmakologis untuk kecemasan dan depresi, seperti obat antidepresan belum semuanya diteliti. Kebutuhan penggunaan obat tersebut harus dipertimbangkan secara menyeluruh untuk setiap pasien. Ketersediaan dua obat antifibrotik dengan efek pengobatan positif yang terkonfirmasi telah mengubah perjalanan penyakit dan harapan pasien secara signifikan. Tidak satu pun dari obat tersebut menyembuhkan IPF dan menghentikan perkembangan penyakit sepenuhnya, sehingga pilihan transplantasi paru tetap ada dan merupakan terapi untuk sebagian kecil pasien yang memenuhi syarat menjalani transplantasi tersebut. Meskipun tidak ada obat antifibrotik yang meyakinkan menunjukkan efek positif pada HRQOL, tidak ada bukti reaksi negatif dari efek sampingnya. Alat yang lebih baik diperlukan untuk mendeteksi perubahan HRQOL. Di sisi lain kita juga harus mempertimbangkan arti perubahan tidak signifikan atau stabilisasi HRQOL untuk pasien yang menderita penyakit paru progresif. Agen terapi tidak selalu meningkatkan HRQOL pasien, karena HRQOL ditentukan oleh banyak aspek kehidupan dan status penyakit, sehingga terbukti bahwa strategi pengobatan komplementer tetap diperlukan.

Di era sebelum ketersediaan obat antifibrotik, tujuan pengobatan secara bertahap bergeser selama perjalanan penyakit dari manajemen yang lebih berpusat pada penyakit ke tindakan yang lebih paliatif. Saat ini pergeseran ini kurang jelas bahkan ketika fungsi paru menurun, efek dari obat antifibrotik mungkin masih ada. Obat anti fibrotik ini dapat mencegah perkembangan eksaserbasi akut, dan dengan demikian melindungi pasien dari penurunan HRQOL secara tiba-tiba atau bahkan kematian. Dalam praktik klinis, menilai kembali keinginan, harapan pasien, menggabungkan keseimbangan antara kemanjuran dan beban efek samping, akan memandu keputusan penghentian pengobatan antifibrotik.

Perawatan akhir kehidupan terlepas dari kenyataan bahwa IPF memiliki prognosis yang lebih buruk daripada kebanyakan kasus keganasan, jauh lebih berkembang di bidang kedokteran ini daripada khusus onkologi. Pengalaman dari onkologi telah mengajarkan kita bahwa perawatan paliatif dini kanker paru metastatik meningkatkan kualitas hidup dan suasana hati pasien, sehingga menghasilkan perawatan yang kurang agresif dan kelangsungan hidup yang lebih baik. Ada beberapa masalah yang memperumit akhir pengobatan dan perawatan pasien IPF. Penyakit ini jarang terjadi dan relatif tidak

diketahui oleh pasien dan masyarakat. Dalam wawancara secara kualitatif, pasien dan kerabat mereka sering menilai situasi mereka lebih buruk daripada pasien kanker. Mereka menganggap bahwa pada kanker semua orang memahami keseriusan penyakit dan pasien kanker mendapat bantuan dan dukungan lebih besar. Faktor lain adalah perjalanan penyakit yang bervariasi pada IPF, di mana eksaserbasi akut yang datang tiba-tiba dapat terjadi dan prognosis seringkali tidak dapat diprediksi. Selain itu waktu untuk mendiskusikan masalah akhir hidup itu sulit dan harus disesuaikan dengan kebutuhan dan keinginan pasien. Mungkin juga ada ketidaksinkronan antara pasien dan pasangan dalam mengharapkan informasi tentang masalah ini. Pasien IPF di Belanda dan Jerman, mayoritas pasien dan pasangan lebih suka berbicara tentang akhir hidup di awal perjalanan penyakit, meskipun mengakui bahwa perbedaan budaya mungkin ada dan berbeda di tiap negara. Timbul kesadaran bahwa mendiskusikan akhir kehidupan dapat menimbulkan kecemasan dan dapat berdampak negatif pada HRQOL.

Studi Sampson mengungkapkan pasien IPF jelas memahami prognosis mereka dan berjuang untuk memahami bagaimana penyakit mereka akan berkembang. Penjelasan perjalanan penyakit, apa yang diharapkan pada fase terakhir, dan pilihan terapi

paliatif dapat memungkinkan pasien dan keluarga untuk membuat keputusan sesuai dengan penilaian mereka. Dalam penelitian terbaru, hanya 13,7% pasien yang dirujuk ke layanan perawatan paliatif, sehingga menunjukkan bahwa penggunaan tim perawatan paliatif kurang dimanfaatkan saat ini. Data pasien dengan penyakit terminal lainnya menunjukkan bahwa mayoritas pasien lebih memilih untuk meninggal dunia di rumah. Studi Lindell menunjukkan bahwa lebih dari separuh pasien meninggal di rumah sakit, sepertiga di ICU, dan sisanya meninggal di rumah. Penelitian di Eropa menunjukkan bahwa lebih banyak pasien meninggal di rumah dibandingkan dengan penelitian di AS yang masih mayoritas meninggal di rumah sakit. Masuk rumah sakit karena penyebab terkait pernapasan pada pasien IPF dikaitkan dengan kematian di rumah sakit yang tinggi. Pilihan terbatas tahap akhir penyakit harus didiskusikan dengan pasien pada fase awal untuk memungkinkan mereka membuat keputusan tentang batasan perawatan dan memungkinkan mereka untuk memilih tempat kematian. Jika hal ini dimungkinkan secara hukum di negara tempat pasien mencari pengobatan dan atas permintaan pasien, pilihan akhir hidup atau kematian yang berbeda juga harus didiskusikan. Saat ini banyak negara telah melegalkan euthanasia dengan persyaratan yang ketat. Di negara-negara ini, pasien

harus dapat menerima informasi tentang euthanasia. Penting juga untuk mendiskusikan kode “jangan dilakukan resusitasi” dan kode “jangan dilakukan intubasi” dengan pasien dan keluarga untuk menghindari kesia-siaan medis atau intervensi yang tidak diinginkan.

BAB 8

KOMPLIKASI DAN PROGNOSIS

Komplikasi

Brown (2015) menyebutkan, komplikasi akibat Fibrosis Paru mencakup sejumlah kondisi medis sebagai berikut:

1. Hipertensi Pulmonal

Hipertensi Pulmonal yang semakin memburuk akhirnya bisa berakibat fatal. Hal ini dimulai ketika arteri dan kapiler paru dikompresi oleh jaringan parut, yang menghasilkan peningkatan resistensi terhadap aliran darah paru. Hal ini menyebabkan peningkatan tekanan arteri pulmonalis dan ventrikel kanan.

2. Gagal Jantung Kanan

Gagal jantung kanan juga dikenal sebagai *cor pulmonale*, kondisi ini dapat terjadi ketika ventrikel kanan jantung harus memompa lebih keras dari biasanya untuk memindahkan darah melalui arteri pulmonalis yang tersumbat sebagian dan ke dalam sirkulasi sistemik.

3. Kegagalan Pernafasan

Kegagalan pernafasan bisa menjadi tahap akhir dari FP. Ini terjadi ketika kadar oksigen darah turun sangat rendah. Karena paru sangat kaku, sulit bernapas, yang menyebabkan kelelahan dan kehilangan nafsu makan.

4. Kanker Paru

FP yang kronik dapat meningkatkan risiko kanker paru. Meskipun kanker paru biasanya terjadi secara terpisah dari FP, kanker paru juga bisa disebabkan oleh FP seiring perkembangannya.

5. Emfisema

Pada perokok kronik, emfisema dapat merupakan komplikasi dari FP lama, meskipun juga dapat bermanifestasi pada pasien tanpa FP.

Prognosis

Beberapa faktor diprediksikan menunjukkan hasil yang buruk pada IPF. Faktor-faktor ini termasuk usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, dispnea berat, riwayat merokok, disfungsi paru berat, opasitas retikuler atau honeycomb pada HRCT, kurangnya respons terhadap terapi konvensional, dan temuan histopatologi.

Menurut Zisman (2005), prognosis FP dipusatkan pada radiografi dasar, patologis, dan uji fisiologis. Sebuah penelitian melaporkan hubungan antara perubahan

fungsi paru atau gambaran radiografi dengan prognosis. Satu studi menentukan bahwa penurunan FVC (>10% dari *baseline*) selama 6 bulan awal follow-up dikaitkan dengan peningkatan mortalitas. Studi lainnya menunjukkan bahwa penilaian perubahan variabel klinis dan fisiologis (skor dispnea, kapasitas paru total, volume gas toraks, FVC, FEV1, DLCO, pO₂, saturasi oksigen, dan pergerakan oksigen arteri alveolar) pada 6 dan 12 bulan pertama memberikan dokter informasi prognostik yang lebih akurat daripada nilai dasar saja.

BAB 9

EDUKASI BAGAIMANA JIKA TERDIAGNOSIS FIBROSIS PARU

Bila Baru Terdiagnosis Fibrosis Paru, Apa yang Harus Dilakukan?

Saran untuk mempertimbangkan membuat janji dengan dokter spesialis paru yang memiliki pengalaman merawat pasien dengan FP. Dokter yang berpengetahuan luas akan membantu memastikan pasien menerima diagnosis akurat dan merekomendasikan manajemen terbaru yang paling tepat.

Pemeriksaan rutin dengan dokter mungkin menjadi bagian dari perawatan pasien. Beri tahu dokter jika tiba-tiba mengalami gejala yang memburuk dalam beberapa hari atau minggu. Kondisi ini disebut eksaserbasi akut. Terkadang pemicu atau faktor lain dapat memicunya, tetapi seringkali tidak ada penyebab yang jelas. Eksaserbasi pada IPF dapat mengancam jiwa dan lebih sering terjadi pada stadium lanjut IPF. Pasien IPF yang mengalami eksaserbasi dapat mengalami episode berulang. Jika kondisi memburuk, dapat mengambil

manfaat dari terapi oksigen. Beberapa pasien IPF membawa oksigen portabel saat mereka pergi keluar.

Disarankan untuk bergabung dengan komunitas fibrosis paru. Berhubungan dengan orang-orang yang menghadapi penyakit yang sama dapat membantu pasien dan keluarga pasien tidak merasa sendirian dalam menghadapi kondisi penyakit fibrosis paru. Kelompok komunitas dapat membantu memberikan dukungan secara emosional sehingga melengkapi perawatan yang pasien terima dari rumah sakit. Selain itu manfaat dari bergabung dengan komunitas antara lain;

1. Komunitas dapat saling membantu secara material maupun nonmaterial antar sesama pengidap fibrosis paru;
2. Membantu memperluas ilmu tentang FP pada orang lain dan informasi perawatan yang tersedia;
3. Merasa didukung oleh orang lain yang mengalami hal yang sama; dan
4. Meningkatkan kemampuan dalam menerima penyakit FP

Dokter dapat merekomendasikan perubahan gaya hidup dan rehabilitasi paru untuk membantu pasien mengelola penyakit ini. Dokter akan menyarankan pasien untuk mengadopsi perubahan gaya hidup sehat untuk meningkatkan kesehatan pasien secara keseluruhan dan mencegah kondisi lain, termasuk:

1. Berhenti merokok, menghindari zat iritan paru lainnya, seperti debu, bahan kimia, dan asap rokok.
2. Melakukan aktivitas fisik. Aktivitas fisik dapat membantu pasien mempertahankan kekuatan dan fungsi paru serta mengurangi stres. Cobalah olahraga ringan, seperti berjalan kaki atau mengendarai sepeda statis. Tanyakan kepada dokter tentang penggunaan oksigen saat berolahraga.
3. Jaga berat badan yang sehat
4. Konsumsi makanan yang baik untuk jantung

Penting untuk diketahui bahwa perkembangan IPF berbeda untuk setiap orang dan tidak dapat diprediksi. Pilihan paling baik untuk menangani kondisi pasien FP adalah dengan bantuan tim pelayanan kesehatan yang dapat membantu meningkatkan kualitas hidup (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/idiopathic-pulmonary-fibrosis>).

BAB 10

KESIMPULAN

Menurut Wilson (2009), perbaikan cedera paru adalah proses yang sangat dinamis, bersinggungan dengan imunologi, biologi struktural, dan fisiologi saluran napas. Untuk keberhasilan perbaikan, upaya kolaboratif antara sistem ini sangat penting. Disregulasi dalam satu respons dapat memiliki efek pada yang lain dan secara progresif mengubah respons penyembuhan dan dapat mengakibatkan timbulnya lesi fibrotik. Kerusakan pembuluh darah harus segera diperbaiki dengan bekuan yang kaya akan fibrin. Ini diikuti oleh masuknya sel-sel inflamasi. Peradangan kronik atau berulang membutuhkan resolusi cepat untuk mencegah imunopatologi. Sel-sel parenkim yang responsif terhadap isyarat inflamasi harus berproliferasi dan bermigrasi ke daerah yang rusak, mengembalikan arsitektur jaringan, dengan sel-sel inflamasi akhirnya mengalami apoptosis untuk mencegah deposit kolagen yang berlebihan.

Tiga fase cedera dan model penyembuhan luka menggambarkan fase yang berbeda dari respon yang baik. (1) Cedera; banyak agen dapat menyebabkan cedera paru, termasuk partikel lingkungan, alergen, agen infeksi, kemoterapi dan radiasi. Gangguan sel epitel dan endotel

memulai kaskade anti-fibrinolitik, sementara menyumbat jaringan yang terkena. (2) Peradangan; sel inflamasi dan fibrosit yang bersirkulasi direkrut ke tempat cedera melalui pergerakan kemokin, memasok sitokin pengaktif fibroblas dan faktor pertumbuhan. Neovaskularisasi menyediakan akses ke area yang rusak dan aliran sel inflamasi, antiinflamasi, dan fagositik yang stabil. (3) Fibroblas berkontraksi dan mengecilkan ukuran luka. Sel inflamasi dan -SMA + miofibroblas mengalami apoptosis, menghentikan deposit kolagen, dan dibersihkan oleh sel fagosit. Sel epitel dan sel endotel diganti dan arsitektur jaringan dipulihkan.

COVID-19 dan fibrosis paru adalah penyakit berat yang ditandai dengan cedera dan perbaikan paru. Pada beberapa orang terutama laki-laki lanjut usia dengan sindrom metabolik, ada perbaikan disregulasi yang mungkin disebabkan oleh kecenderungan genetik atau paparan lingkungan yang berkepanjangan terhadap materi yang dihirup atau makanan berkalori yang tertelan, ditambah dengan pemendekan telomer dan berkurangnya imunitas yang diperantarai sel dengan bertambahnya usia. Perbaikan yang gagal ini dapat bermanifestasi sebagai respons imun yang berlebihan yang memperburuk cedera virus pada COVID-19 atau proliferasi fibroblas berlebihan dan sintesis matriks pada fibrosis paru. Mekanisme yang mendorong perbaikan yang gagal dapat berkaitan, mempelajari jalur molekuler ini

secara rinci dapat mengungkapkan bukti untuk mendukung penggunaan kembali obat-obatan seperti metformin atau senolitik seperti danazol atau senyawa percobaan yang menghambat pensinyalan mTOR atau TGF serta meningkatkan hasil pada kedua kondisi .

Sekitar 3 juta orang di seluruh dunia hidup dengan IPF, penyakit paru kronik progresif dengan beban morbiditas dan mortalitas yang substansial. Kelangsungan hidup rata-rata pasien dengan IPF adalah 3 sampai 5 tahun, dan banyak pasien mengalami keterlambatan yang tidak dapat diterima dalam deteksi, diagnosis, dan pengobatan penyakit, yang sangat mempengaruhi prognosis. Dua agen antifibrotik, pirfenidone dan nintedanib, telah menunjukkan kemanjuran dalam memperlambat penurunan fungsi paru, mengurangi eksaserbasi akut, meningkatkan kualitas hidup, dan meningkatkan mortalitas. Potensi AE juga harus dipertimbangkan terhadap manfaat dari agen ini. Pengetahuan mendalam tentang patogenesis IPF, hasil dari uji klinis dan studi nyata diperlukan untuk memahami peran terapi antifibrotik bersama dengan agen yang muncul dalam manajemen IPF yang efektif. Pada akhirnya, pendidikan dan konseling pasien adalah kunci dalam model pengambilan keputusan bersama yang diperlukan untuk pengelolaan penyakit kronik yang melemahkan dan tidak dapat disembuhkan. Dengan menerapkan rekomendasi pedoman saat ini, data klinis, dan informasi peresepan,

lebih siap untuk meningkatkan hasil pengobatan bagi pasien dengan IPF (Glassberg, 2019).

Dalam penyakit terminal seperti IPF, upaya untuk mengoptimalkan HRQoL harus dilengkapi upaya untuk memperpanjang hidup. Ketika gejala, persepsi, dan reaksi berinteraksi, dan dapat berubah seiring waktu, strategi manajemen komprehensif yang tersinkronisasi sangat penting untuk menyesuaikan kebutuhan pasien selama perjalanan penyakit. Untuk melakukannya, kami mengusulkan ABCDE perawatan IPF yaitu menilai kebutuhan pasien; memberikan informasi dan dukungan kepada pasien; memberikan perawatan kenyamanan dengan berfokus pada pengobatan gejala, juga mempertimbangkan komorbiditas; berusaha untuk memperpanjang hidup dengan modifikasi penyakit; dan membantu serta mempersiapkan pasien dan keluarga untuk hari akhir hidupnya. Untuk mengoptimalkan kualitas hidup pasien IPF, kita perlu memberikan perawatan berpusat pada pasien yang komprehensif dan tidak hanya berfokus pada terapi modifikasi penyakit (Manen, 2017).

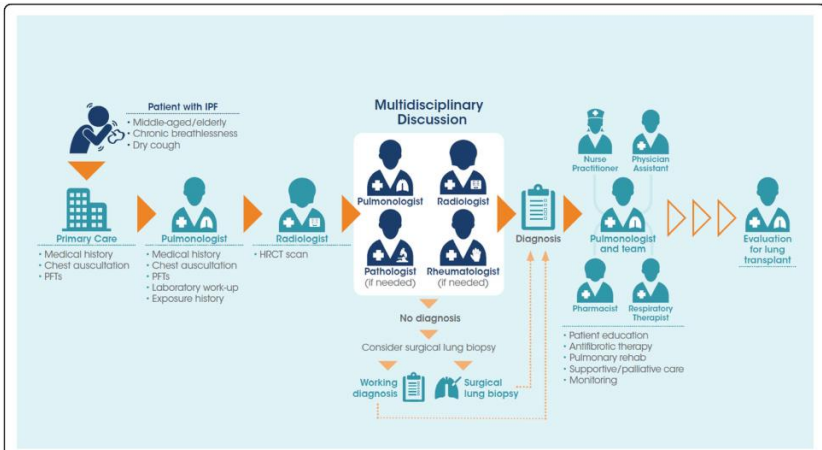


Fig. 2 The patient journey in idiopathic pulmonary fibrosis

Gambar 14. Perjalanan Pasien Fibrosis Paru (Quinn, 2019)

DAFTAR PUSTAKA

- Barratt, S., Creamer, A., Hayton, C., Chaudhuri, N. (2018). Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An overview. *J Clin Med*, 7(8), 201.
- Brown, C.H. (2015). A review of pulmonary fibrosis. *US Pharm.* 40(7), 12–16.
<https://www.uspharmacist.com/article/a-review-of-pulmonary-fibrosis>
- Case, A.H., Danoff, A., Flaherty, K.R., Lee, J.S., (2022). *Pulmonary fibrosis information guide*. Chicago : Pulmonary Fibrosis Foundation.
- Cavazza, A., Rossi, G., Carbonelli, C., Spaggiari, L., Paci, M., Roggeri, A. (2010). The role of histology in idiopathic pulmonary fibrosis: An update. *Respir Med*, 104(1), 11–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.03.013>
- Conti, S., Harari, S., Caminati, A., Zanobetti, A., Schwartz, J.D., Bertazzi, P.A., et al.(2018). The association between air pollution and the incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Northern Italy. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00397-2017>
- Dantes, E., Tudorache, E., & Man, M.A. (2019). The role of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84283>

- Esposito, D.B., Lanes, S., Donneyong, M., Quinn, S.O., Parker, J., Tran, T.N. (2015). Idiopathic pulmonary fibrosis in US automated claims: incidence, prevalence and algorithm validation. *Ajrccm*, 192(10), 1–28.
- George, P.M., Wells, A.U., Jenkins, R.G. (2020). Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* , 8(8), 807–15. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)
- Glassberg, M.K. (2019). Overview of idiopathic pulmonary fibrosis, evidence-based guidelines, and recent developments in the treatment landscape. *Am J Manag Care*. 25(11), 195-203.
- Hamman L., Rich, A.R. (1935). Fulminating Diffuse Interstitial Fibrosis of the Lung. *Tr. Am. Clin. and Climatol*, 51 (154).
- Homolka, J. (1987). Idiopathic pulmonary fibrosis: a historical review. *Cmaj*, 137(11), 1003–1005.
- Hopkins, R.B., Burke, N., Fell, C., Dion, G., Kolb, M. (2016). Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J*, 48(1), 187–95. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01504-2015>
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis (2022, Januari). National Heart, Lung, and Blood Institute. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/idiopathic-pulmonary-fibrosis>

- Jenkins G. (2020). Demystifying pulmonary fibrosis, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 319: L554 –L559.
- Laderer DJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. NICE guidelines
- Lauren, C.T., Jule, Y., Lundh, L., Bertotti, K., Merideth, M.A., O'Brien, K. J., et.al. (2021). Automated Digital Quantification of Pulmonary Fibrosis in Human Histopathology Specimens. *Frontiers in Medicine*, 8, 1-10
- Lee, J.S., Ryu, J.H., Elicker, B.M., Lydell, C.P., Jones, K.D., Wolters, P.J., et al. (2008). Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, *Am J Resp Crit Care Med*, 184(12), 1390-4.
- Lepelletier, .D., Grandbastien, B., Michael, J.(2020). Smart RBN. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Ann Oncol*, 19–21.
- Lu, Z.H., Yang, C.L., Yang, G.G., Pan, W.X., Tian, L.G., et al. (2021). Efficacy of the combination of modern medicine and traditional Chinese medicine in pulmonary fibrosis arising as a sequelae in convalescent COVID-19 patients: a randomized multicenter trial. *BMC*. 10(31), 1-13.

- Manen, M.J.G., Geelhoed, J.J.M., Tak, N.C., Wijsenbeek, M.S. (2017). Optimizing quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.* 11(3), 157-169.
- McGee, S.P., Zhang, H., Karmaus, W., Sabo-Attwood, T. (2014). Influence of sex and disease severity on gene expression profiles in individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 5(2), 71-86
- Meltzer, E.B., & Noble, P.W. (2008). Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 3(8), 1-15
- Michalski, J.E., & Schwartz, D.A. (2020). Genetic risk factors for IPF; Insights into immunopathogenesis. *J Inflamm Res*, 5(13), 1305-1318.
- Molyneaux, P.L., Cox, M.J., Mallia, P., Russell, K.E., Russell, A.M. (2014). The role of bacteria in the pathogenesis and progression of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* ,44(0), 1-41.
- Montesi, S.B., Zhou, I.Y., Liang, L.L., Digumarthy, S.R., Mercaldo, S., Mercaldo, N., et al. (2021). Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the lung reveals important pathobiology in idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Re.* 7(4), doi: 10.1183/23120541.00907-2020

- Moore BB, Hogaboam CM. Murine models of pulmonary fibrosis. (2008). *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294: L152–L160.
- Naqvi, M., & West, A. (2019). Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pharmaceutical Journal*. 11(4), DOI:10.1211/CP.2019.20206233
- Oda, K., Ishimoto, H., Yatera, K., Naito, K., Ogoshi, T., Yamasaki, K., et al. (2014). High-resolution CT scoring system-based grading scale predicts the clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*, 15(1), 1–9.
- Ojo, A.S., Balogun, S.A., Williams, O.T., Ojo, O.S. (2020). Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: Predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm Med*. doi: 10.1155/2020/6175964
- Olson, A.L., Gifford, A.H., Inase, N., Fernández, Pérez, E.R., Suda, T. (2018). The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev*, 27(150), <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0077-2018>
- Patil S. (2021). Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.98482. <https://www.intechopen.com/online-first/77180>

- Pruitt. Bill, & M.B.A., (2021). Idiopathic pulmonary fibrosis: what nurses need to know. *Nursing*, 51(1), 22-29.
- Quinn, C., Wisse, A., & Manns, S.T. (2019). Clinical course and management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 14(35), 1-9.
- Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J.L., Richeldi, L., Ryerson, C.J., Lederer, D.J., et al. (2018). Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*.198(5), 44-68.
- Souza, C.A., Müller, N.L., Flint, J., Wright, J.L., Churg, A., Ca, S., et al. (2005). Idiopathic Pulmonary Fibrosis : Spectrum of High-Resolution CT Findings. *AJR Am J Roentgenol*, 185(6), 1531-9.
- Swigris, J., Cutts, K., Male, N., Baldwin, M., Rohr, K.B., Bushnell, D.M. (2020). The Living with Pulmonary Fibrosis questionnaire in progressive fibrosing interstitial lung disease. *ERJ Open Research*, 7, 1-8.
- Swigris, J.J., Olson, A.L., Huie, T.J., Fernandez-perez, E.R., Solomon, J., Sprunger, D., et al. (2012). Ethnic and racial differences in the presence of idiopathic pulmonary fibrosis at death. *Respir Med* , 106(4), 588-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.01.002>

- Tang, Y., Johnson, J.E., Browning, P.J., Cruz-gervis, R.A., Davis, A., Graham, B.S., et al. (2003). Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis, *J Clin Microbiol* ,41(6), 2633–40.
- Tolle, L.B., Southern, B.D., Culver, D.A., Horowitz, J.C. (2018). Idiopathic pulmonary fibrosis: What primary care physicians need to know. *Cleve Clin J Med*. 85(5), 377-386.
- Walsh, S.L.F., Devaraj, A., Enghelmayer, J.I., Kishi, K., Silva, R.S., Patel, N., et al. (2018). Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* ,27(150), 1–8. <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0073-2018>
- Wang, Y., Kuan, P.J., Xing, C., Cronkhite, J.T., Torres, F., Rosenblatt, R.L., et al. (2009). Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* ,84(1), 52–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.11.010>
- Wilson, M.S., Wynn, T.A. (2009). Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal Immunol*, 2(2), 103-121.

- Wuyts, W.A., Agostini, C., Antoniou, K.M., Bouros, D., Chambers, R.C., Cottin, V, et al. (2013). The pathogenesis of pulmonary fibrosis: A moving target. *Eur Respir J*, 41(5), 1207–18.
- Wynn, T.A. (2011). Integrating Mechanisms of pulmonary fibrosis. *J Exp Med*, 208(7), 1339-1350.
- Yang, I.V., Schwartz, D.A. (2014). Epigenetics of idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res* ,1–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2014.03.011>
- Zaman, T., Moua, T., Vittinghoff, E., Ryu, J.H., Collard, H.R., Lee, J.S. (2020). Differences in clinical characteristics and outcomes between men and women with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A multicenter retrospective cohort study. *Chest* , 158(1), 245–51.<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.02.009>
- Zisman, D.A., Keane, M.P., Belperio, J.A., Strieter, R.M., Lynch, J.P. (2005). Pulmonary fibrosis. *Fibrosis Res*, 117(3), 44.



Tentang Penulis

Dr. dr. Desdiani, Sp.P., M.K.K.,

Lahir di Pangkalan Brandan tanggal 6 Mei 1972. Saat ini beliau bekerja sebagai dosen tetap dan Wakil Dekan 1 Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Ageng Tirtayasa. Beliau memperoleh gelar dokter dari FK Universitas Airlangga Surabaya, gelar magister bidang kedokteran okupasi/kerja dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI), gelar spesialis pulmonologi dan ilmu kedokteran respirasi dari FKUI-FK USU dan gelar doktor dari FKUI. Saat ini beliau sedang menyelesaikan pendidikan magister Bioetika di Sekolah Pasca sarjana Universitas Gadjah Mada.

Beberapa pelatihan berkaitan dengan pendidikan yang pernah diikuti seperti Good Clinical Practice di FKUI tahun 2017, AIR Pneumo Training Course and Examination tahun 2018, pelatihan pengajar sebagai Clinical Teacher tahun 2019, The Covid19 Response Training of Trainers tahun 2020, Audit Mutu Internal 2022, Interprofessional Education 2022, Sistem penjaminan Mutu Internal 2022 dan Herbal Medicine 2022. Selain itu penulis juga memiliki sertifikat kompetensi internasional sebagai auditor mutu serta sertifikat international sebagai *trainer* kurikulum perguruan tinggi 2022.

Hasil penelitian terapan maupun keilmuan yang dilakukan, sebagian besar telah dipublikasikan oleh penulis, diantaranya dalam bentuk buku ajar ber-ISBN, laporan penelitian yang telah didaftarkan untuk mendapatkan Hak Kekayaan Intelektual (HKI) dari Kementerian Hukum dan HAM. Artikel ilmiah yang dihasilkan penulis, diantaranya telah dipublikasi pada jurnal nasional terakreditasi dan jurnal internasional bereputasi terindek Garuda, Google Scholar dan Scopus.

Penyakit fibrosis paru menjadi masalah kesehatan paru yang kejadiannya semakin meningkat karena penyakit infeksi paru, baik akut dan kronik, tindakan operasi toraks, pajanan partikel dan zat berbahaya di lingkungan kerja, polusi, efek jangka panjang pandemi COVID-19, dan lain-lain, serta menjadi tantangan tersendiri bagi praktisi dan ilmuwan kesehatan. Pentingnya perhatian dan perlunya penyebaran ilmu pengetahuan tentang fibrosis paru ini diperbesar oleh masalah penyakit infeksi paru yang masih tinggi, penyakit paru akut dan kronik lain, efek jangka panjang pandemi COVID-19, polusi dan pajanan zat lingkungan di daerah industri yang semakin pesat berkembang. Fibrosis paru merupakan penyakit paru restriktif berat dan dapat menyebabkan gagal napas. Sebagian besar fibrosis paru dan pleura disebabkan oleh inflamasi, trauma, pneumonia, efusi pleura, empiema, tuberkulosis, asbestosis, interstitial lung disease/Idiopathic pulmonary fibrosis, obat golongan ergot, sitotoksik, radiasi, dan pasca kemoterapi. Selain itu penyakit jaringan ikat sistemik, hemotoraks dan pasca torakotomi juga sering menjadi penyebab fibrosis. Fibrosis paru lebih banyak pada laki-laki lansia dan dewasa, terkait genetik dan kebiasaan merokok. Tergantung luas area fibrosis, kondisi tersebut dapat menurunkan fungsi pernapasan, kualitas hidup, menyebabkan morbiditas serta mortalitas. Buku referensi ini memberikan ikhtisar terperinci tentang berbagai topik yang diperlukan untuk mengenal dan memahami konsep fibrosis paru, penyebab fibrosis paru, diagnosis fibrosis paru, patofisiologi fibrosis paru, fibrosis paru yang sering ditemukan saat ini, penatalaksanaan, rehabilitasi medik, komplikasi, prognosis dan edukasi pasien pada fibrosis paru. Penulis berharap, buku ini dapat membuat pembaca sekalian menjadi lebih paham mengenai fibrosis paru.

Tentang Penulis



Desdiani

Lahir di Pangkalan Brandan tanggal 6 Mei 1972. Saat ini beliau bekerja sebagai dosen tetap dan Wakil Dekan 1 Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Ageng Tirtayasa. Beliau memperoleh gelar dokter dari FK Universitas Airlangga Surabaya, gelar magister bidang kedokteran okupasi/kerja dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI), gelar spesialis pulmonologi dan ilmu kedokteran respirasi dari FKUI-FK USU dan gelar doktor dari FKUI. Saat ini beliau sedang menyelesaikan pendidikan magister Bioetika di Sekolah Pasca sarjana Universitas Gadjah Mada. Beberapa pelatihan berkaitan dengan pendidikan yang pernah diikuti seperti Good Clinical Practice di FKUI tahun 2017, AIR Pneumo Training Course and Examination tahun 2018, pelatihan pengajar sebagai Clinical Teacher tahun 2019, The Covid19 Response Training of Trainers tahun 2020, Audit Mutu Internal 2022, Interprofessional Education 2022, Sistem penjaminan Mutu Internal 2022 dan Herbal Medicine 2022. Selain itu penulis juga memiliki sertifikat kompetensi internasional sebagai auditor mutu serta sertifikat international sebagai trainer kurikulum perguruan tinggi 2022. Hasil penelitian terapan maupun keilmuan yang dilakukan, sebagian besar telah dipublikasikan oleh penulis, diantaranya dalam bentuk buku ajar ber-ISBN, laporan penelitian yang telah didaftarkan untuk mendapatkan Hak Kekayaan Intelektual (HKI) dari Kementerian Hukum dan HAM. Artikel ilmiah yang dihasilkan penulis, diantaranya telah dipublikasi pada jurnal nasional terakreditasi dan jurnal internasional bereputasi terindeks Garuda, Google Scholar dan Scopus.

Untuk akses **Buku Digital**,
Scan **QR CODE**



Media Sains Indonesia

Melong Asih Regency B.40, Cijerah
Kota Bandung - Jawa Barat
Email : penerbit@medsan.co.id
Website : www.medsan.co.id



ISBN 978-623-362-909-6 (PDF)



9 786233 629096