

## Perbedaan diagnosis asma, penyakit paru obstruktif kronik dan *Asthma-COPD Overlap Syndrome* (ACOS)

Dianita Permatasari, Budi Yanti

Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh 23111

Email: [byantipulmonologis@unsyiah.ac.id](mailto:byantipulmonologis@unsyiah.ac.id)

**Abstrak.** Penyakit Asma dan PPOK terjadi karena dua mekanisme yang berbeda dan dipicu oleh etiologi dan patogen yang berbeda, keduanya memiliki ciri dan gejala inflamasi jalan nafas dan obstruksi jalan nafas, akan tetapi ada juga penyakit yang memiliki ciri dan gejala asma dan PPOK secara bersamaan. Penyakit ini umumnya dikenal sebagai *Asthma-COPD Overlap Syndrome* (ACOS). Penyakit ini sering ditemui di klinik dengan manifestasi klinis yang mirip dengan asma dan PPOK. Meskipun ini belum definitif, akan tetapi di klinik penyakit ini sering ditemui dengan manifestasi fenotipe klinis yang berbeda sehingga perlu untuk memahami beberapa mekanisme mendasar yang berbeda dari penyakit tersebut. Pada *literatur review* ini bertujuan untuk menjelaskan patogenesis ACOS untuk memahami mekanisme tumpang tindih asma dan PPOK.

Kata kunci: asma, PPOK, ACOS.

**Abstract.** Asthma and COPD occur due to two different mechanisms and triggered by different etiologies and pathogens, both asthma and COPD have features and symptoms of airway inflammation and airway obstruction, but some diseases have the characteristics and symptoms of asthma and COPD simultaneously. This disease is commonly known as Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) and is often encountered in clinics with the similarity of the clinical manifestations between asthma and COPD. Although this is not definite yet, ACOS is often appeared by different clinical phenotypic manifestations, so it is necessary to understand some of the different underlying mechanisms of the disease. This literature review aims to explain the differences between Asthma, COPD, and ACOS to understand the overlapping mechanism of these diseases.

Keywords: asthma, COPD, ACOS

### Pendahuluan

Asma merupakan penyakit inflamasi saluran napas yang berhubungan dengan hiperresponsivitas saluran napas menyebabkan penyempitan saluran napas berlebihan karena adanya pemicu seperti virus, alergen dan aktivitas fisik yang menyebabkan episode *wheezing*, kesulitan bernapas, sesak napas dan batuk yang dapat berbeda seiring waktu dan intensitasnya (Quirt et al., 2018). Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) menurut *American Thoracic Society* (ATS) adalah penyakit yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara yang *irreversible*. Keterbatasan aliran udara biasanya progresif, berhubungan dengan respon inflamasi paru terhadap partikel dan udara yang berbahaya, dan paling utama disebabkan oleh rokok (Gentry & Gentry, 2017; Hosseini et al., 2019). ACOS merupakan kasus penyakit saluran nafas kronik yang mempunyai gejala yang *overlap* antara asma dan PPOK. *Asthma-COPD Overlap Syndrome* (ACOS) memiliki karakteristik keterbatasan aliran udara seperti gejala asma dan beberapa gambaran gejala menyerupai PPOK.

ACOS menurut *Global Initiative for Asthma* (GINA) dan *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) merupakan penyakit yang memiliki karakteristik hambatan persisten terhadap jalan nafas dengan beberapa karakteristik berhubungan dengan asma dan karakteristik lain berhubungan dengan PPOK. Secara Klinis ACOS merupakan penyakit PPOK dengan reversibilitas yang lebih tinggi dan/atau pasien asma dengan riwayat merokok yang akan menyebabkan pasien mengalami obstruksi saluran nafas yang *irreversible* penuh pada usia yang lebih tua (Gentry & Gentry, 2017; Wurst et al., 2016; Yanagisawa & Ichinose, 2018).

Sebelumnya diketahui bahwa ada penyakit yang memiliki karakteristik yang sama dengan asma dan PPOK, tetapi penyakit ini dikenal dengan berbagai nama. Misalnya, *American Thoracic Society* menggunakan *diagram Venn* untuk menggambarkan keberadaan penyakit dengan ciri-ciri yang tumpang tindih dengan emfisema, bronkitis kronis, dan asma. Karena dalam banyak

kasus hampir tidak mungkin membedakan pasien asma dengan obstruksi aliran udara yang irreversible dari orang dengan bronkitis kronis dan emfisema dengan kelainan obstruksi saluran napas yang *reversible* dan hiperaktifitas jalan napas, terkadang ditemukan juga pasien dengan asma yang tak kunjung sembuh dianggap menderita PPOK. Sehingga sangat diperlukan pemahaman tentang patofisiologi dan manifestasi klinis dari setiap penyakit tersebut (Hikichi et al., 2018).

### Patofisiologi

Mekanisme yang mendasari pada penyakit saluran nafas obstruktif (asma, PPOK, dan ACOS) adalah inflamasi saluran nafas, obstruksi saluran nafas, dan hiperresponsif saluran nafas. Inflamasi saluran nafas merupakan komponen utama pada penyakit saluran nafas obstruktif. Inflamasi kronik menyebabkan terjadinya obstruksi saluran nafas yang berhubungan dengan terjadinya hiperresponsif saluran nafas yang ditandai dengan adanya bronkospasme, edema mukosa, mucus plug, dan perubahan struktur saluran nafas/ *remodeling* saluran nafas (Hikichi et al., 2018). Inflamasi kronik jalan nafas dibagi menjadi dua, yaitu inflamasi eosinofilik pada asma yang diakibatkan oleh CD4 dan inflamasi netrofilik pada PPOK yang diakibatkan oleh CD8. Saluran napas yang hiperresponsif terjadi karena penyempitan diameter jalan nafas, penebalan dinding jalan nafas, peningkatan massa, dan reaktivitas otot polos jalan nafas, peningkatan pembuluh darah di tepi bronkial, kehilangan *elastic recoil* jalan nafas, sel epitel yang cedera/rusak, dan peningkatan aktivitas persarafan. Hiperresponsif jalan napas ini dapat meningkatkan volume residual paru dan akan memperburuk *air-trapping* pada PPOK (Hosseini et al., 2019; Sin et al., 2016).

Terdapat beberapa perbedaan pada asma dan PPOK. Pada PPOK, obstruksi saluran nafas yang terjadi bersifat progresif dan *irreversible* atau *reversible parsial*. Sedangkan pada asma, obstruksi yang terjadi bersifat *reversible*. Perbedaan lain juga terdapat dari faktor usia. Pasien asma biasanya terjadi pada usia muda,

sedangkan pasien PPOK cenderung terjadi pada usia yang lebih tua. Perbedaan lain juga ditemukan pada faktor lainnya. Pada PPOK biasanya pasien memiliki riwayat merokok, sedangkan pada pasien asma pasien bukan perokok tetapi memiliki riwayat atopi yang dapat ditandai dengan peningkatan IgE (Maselli et al., 2019).

Asma dan PPOK juga mempunyai perbedaan dalam hal terkait sel-sel inflamasi yang berperan dan perubahan struktur saluran nafas. Pada asma, limfosit T yang berperan adalah TH2 dan CD4. Kemudian ditemukan banyak eosinophil di saluran nafas, terjadi peningkatan IgE, dan terdapat penebalan membrane basal dan hiperplasi otot polos. Pada PPOK dapat ditemukan banyak neutrophil di saluran nafas, dan limfosit T yang berperan adalah TH1, CD8, dan TGF. Pada PPOK juga terdapat hiperplasi sel goblet dan kerusakan jaringan elastis MMP. Untuk pengobatan, pada asma terjadi reaksi inflamasi yang berhubungan dengan reaksi alergi yang sensitive kortikosteroid, sedangkan pada PPOK terjadi inflamasi oleh pajanan iritan yang resisten terhadap kortikosteroid. Meskipun terdapat beberapa perbedaan, tetapi asma dan PPOK mempunyai gejala yang overlap seperti sesak nafas, mengi, dan batuk berdahak (Hosseini et al., 2019).

Beberapa mekanisme yang mungkin dapat terjadi pada insidensi ACOS menurut *The Dutch Hypothesis* adalah asma dan PPOK merupakan suatu penyakit kronik non-spesifik yang disebabkan oleh faktor genetic yang sama tetapi mengajikan fenotipe klinis berbeda. Hal tersebut dikarenakan faktor lingkungan yang berbeda, seperti alergen, merokok, dan infeksi. Karakteristik yang terjadi pada kasus PPOK dan asma disebabkan adanya paparan dari faktor lingkungan, seperti pada pasien asma terkenal zat inhalan seperti polusi ataupun asap rokok yang akan menyebabkan peradangan neutrofilik, pelepasan sitokin, stress oksidatif, perubahan metilasi DNA, dan matriks metalloproteinase yang dimediasi proteolysis. Perubahan tersebut dapat mengubah karakteristik jalan nafas pada pasien asma menjadi PPOK (Izuhara &

Barnes, 2019). Menurut *Dutch Hypothesis* mengatakan bahwa hiperresponsif saluran nafas serta atopi merupakan suatu tanda dari gangguan dasar yang akan berpredesposisi menuju penyakit paru kronis non spesifik yang ditandai dengan gejala batuk, produksi dahak, dyspnea serta keterbatasan saluran nafas. Selain itu, *Dutch Hypothesis* menetapkan bahwa fenotip dari penyakit saluran nafas obstruktif dipengaruhi oleh jenis kelamin dan berubah seiring dengan berjalannya (Amin & Sitepu, 2017; Izuhara & Barnes, 2019).

Mekanisme lain menurut *British Hypothesis* yang mengemukakan bahwa asma dan PPOK merupakan penyakit yang berbeda dan tidak berkaitan satu dengan yang lain. *British Hypothesis* mengemukakan bahwa merokok dapat menyebabkan hipersekresi mucus dan gangguan imunitas tubuh yang akan memicu terjadinya infeksi kronis, obstruksi bronkus yang luas, serta emfisema. Infeksi bronkus yang berulang merupakan penyebab obstruksi saluran nafas yang progresif pada pasien dengan riwayat merokok. Namun pada pasien yang tidak mengalami infeksi bronkus berulang, maka tidak akan mengalami hal yang sama. *ACOS* memiliki pathogenesis tersendiri dengan kecenderungan lebih sering terjadi pada saat anak usia dini. Kemudian dikemukakan bahwa polimorfisme nukleotida tunggal dalam CSMD1 dan GPR65 lebih signifikan untuk *ACOS* dibandingkan dengan kasus hanya PPOK (Hikichi et al., 2018).

### Manifestasi klinis

Pada umumnya pasien dengan *ACOS* memiliki gejala dan *outcome* yang lebih buruk jika dibandingkan dengan pasien dengan asma ataupun PPOK saja. Pada penelitian terdahulu dikemukakan bahwa bahwa *ACOS* memiliki gejala sesak napas yang lebih parah jika dibandingkan dengan asma dan PPOK. Pada sebuah studi menunjukkan bahwa *ACOS* memiliki gejala respirasi lebih berat disertai a penurunan fungsi paru 2,1 kali lebih buruk, kejadian eksarsesebasi yang lebih sering, jumlah rawatan di rumah sakit yang lebih banyak jika dibandingkan dengan PPOK saja. Penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa *ACOS* memiliki rhinitis alergi yang lebih sering dibandingkan dengan pasien PPOK (Sin et al.,

2016).

Manifestasi klinis yang terdapat pada kasus *ACOS* adalah batuk kronik atau berulang, adanya produksi dahak, sesak nafas, *wheezing*, dan adanya infeksi saluran nafas bawah yang berulang. Kemudian juga ditambah dengan riwayat asma, riwayat paparan tembakau atau polusi sebelumnya. Pada pasien juga terdapat adanya *wheezing* tetapi dapat juga ditemukan tanpa suara napas tambahan (Alshabanat et al., 2015).

### Diagnosis

*Guideline* terbaru untuk diagnosis *ACOS* yang disusun oleh GINA dan GOLD, terdapat 5 langkah dalam penegakan diagnosis *ACOS*, yaitu: (Amin & Sitepu, 2017; Sin et al., 2016). (Tabel 2)

1. Apakah pasien memiliki riwayat penyakit saluran nafas kronis  
Hal ini dilakukan untuk mengidentifikasi penyakit saluran nafas kronik dan mengeluarkan penyebab lainnya. Pada anamnesis, perlu ditanyakan beberapa hal pada pasien. Seperti riwayat batuk kronik ataupun berulang, produksi dahak, sesak, *wheezing*, atau infeksi saluran nafas bawah yang berulang; riwayat diagnosis asma atau PPOK; riwayat pengobatan dengan obat inhalasi; riwayat merokok; paparan zat berbahaya. Pada pemeriksaan fisik, bisa didapatkan normal ataupun didapatkan tanda adanya hiperinflasi dan manifestasi lain penyakit saluran nafas kronik atau insufisiensi respirasi serta auskultasi abnormal seperti *wheezing* dan/atau *crackles*. Pemeriksaan penunjang dapat dilakukan pemeriksaan radiologi. Hasil yang didapatkan pada gejala ringan umumnya tidak didapatkan kelainan. Pada gejala berat menunjukkan kelainan seperti penebalan dinding jalan nafas, *air trapping*, hiperlusensi, dan dapat juga ditemukan penyakit penyerta seperti tuberkulosis ataupun bronkiektasis (Alshabanat et al., 2015).
2. Diagnosis gejala asma, PPOK, dan *ACOS* pada pasien dewasa  
Jika pasien memiliki manifestasi khas baik asma maupun PPOK dan tidak ada manifestasi klinis diagnosis lain, maka diagnosis cenderung asma atau PPOK. Tetapi jika pasien memiliki manifestasi klinis yang sama antara asma dan PPOK, maka diagnosis yang dipertimbangkan adalah *ACOS*.

3. Penggunaan spirometri  
 Pada pemeriksaan spirometri jika didapatkan hasil adanya hambatan aliran udara ekspirasi yang tidak sepenuhnya *reversible* dan ada faktor risiko merokok, maka diagnosis yang dipertimbangkan adalah PPOK. Jika didapatkan ada/tidakny riwayat merokok ditambah dengan manifestasi klinis asma maka diagnosis yang dipertimbangkan adalah ACOS.
4. Memulai pengobatan sesuai dengan kecenderungan gejala.  
 Jika kecenderungan diagnosis mengarah kepada asma, maka dapat diberikan terapi dengan kortikosteroid inhalasi dengan terapi tambahan seperti LAMA ataupun LABA bila perlu. Jika kecenderungan diagnosis adalah PPOK maka dapat dimulai dengan terapi bronkodilator (LABA dan/atau LAMA) atau dengan terapi kombinasi. Jika kecenderungan diagnosis pasien adalah ACOS maka pengobatan dimulai dengan terapi asma kemudian diobservasi lebih lanjut. Terapi yang digunakan seperti kortikosteroid inhalan dosis rendah atau sedang tergantung dengan derajat gejala pasien. Kemudian dapat ditambahkan dengan LABA dan/atau LAMA atau dilanjutkan dengan bersama kortikosteroid inhalan jika telah digunakan.
5. Rujukan ke spesialis bila diperlukan  
 Pada penelitian terdahulu, telah dilaporkan algoritma yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis ACOS adalah dengan dua kriteria mayor atau satu minor dan dua kriteria minor. Kriteria mayor adalah respon bronkodilator yang sangat positif ( $>400$  mL dan 15% pada FEV1), terdapat eosinophilia pada sputum atau adanya riwayat asma sebelumnya. Untuk kriteria minor adalah tingginya kadar IgE, adanya riwayat atopi atau tes bronkodilator positif ( $>200$  mL dan 12% pada FEV1) pada dua kali percobaan. Menurut *The Spanish Guideline*, ACOS merupakan sindrom dengan kriteria mayor dan juga minor. Kriteria mayor tersebut adalah terdapat diagnosis sebagai asma dan PPOK pada pasien yang sama, adanya riwayat atau bukti tanda atopi (seperti peningkatan IgE), usia 40 tahun atau lebih, terdapat riwayat merokok lebih dari 10pak/tahun, nilai FEV1 post bronkodilator  $<80\%$  prediksi, dan FEV1/FVC  $<70\%$ . Sedangkan untuk kriteria minor adalah adanya peningkatan FEV1  $\geq 15\%$  atau  $\geq 12\%$  dan  $\geq 200$  ml post bronkodilator dengan albuterol (Cosentino J, et al., 2016).

Secara keseluruhan resume perbedaan Asma, PPOK dan ACOS dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Perbedaan spirometri asma, PPOK, ACOS (Prasetyo & Handriyani, 2020).

	<b>ACOS</b>	<b>PPOK</b>	<b>Asma</b>
Umur	$\geq 40$	$\geq 40$	Berbagai umur
Riwayat merokok	$\geq 5$ pak-tahun	$\geq 10$ pak-tahun	Biasanya tidak ada
Paparan biomassa	Ya, terutama pada wanita	Ya	Biasanya tidak ada
Riwayat atopi	Asma (diagnosis dokter) Alergi	Biasanya tidak ada	Asma (diagnosis dokter) Alergi
FEV1 post Bronkodilator	Biasanya $>12\%$ dan $>200$ mL	Jarang $>12\%$ dan $>200$ mL	Hampir selalu $>12\%$ dan 200 mL

Tabel 2. Kriteria ACOS menurut GINA/GOLD (Sin, DD., 2017)

Variabel spirometri	Asma	PPOK	ACOS
Pre-atau post bronkodilator (BD) FEV1/FVC normal	Sesuai diagnosis	Tidak sesuai diagnosis	Tidak sesuai kecuali terdapat bukti hambatan aliran udara kronik
Post BD FEV1/FVC <0,7	Mengidnिकासikan hambatan aliran udara tetapi terjadi perbaikan spontan atau dengan terapi	Dibutuhkan untuk diagnosis	Biasa terjadi pada ACOS
Post BD FEV1 ≥80 % prediksi	Sesuai diagnosis	Sesuai klasifikasi PPOK ringan	Sesuai dengan ACOS ringan
Post BD FEV1 <80% prediksi	Sesuai diagnosis, faktor resiko eksarsebasi	Indikator keparahan hambatan aliran udara	Indicator keparahan hambatan aliran udara
Post BD FEV1 meningkat ≥12% dan 200 mL dari batas bawah	Biasa pada asma, tetapi tidak terjadi jika terkontrol atau sedang memakai <i>controller</i>	Biasa jika FEV1 rendah	Biasa jika FEV1 rendah
Post BD FEV1 meningkat >12% dan 400mL dari batas bawah	Probabilitas tinggi asma	Jarang terjadi pada PPOK, pertimbangan diagnosis ACOS	Sesuai diagnosis ACOS

## Kesimpulan

ACOS merupakan suatu penyakit saluran nafas yang memiliki sebagian karakteristik dari asma dan sebagian karakter dari PPOK. Untuk menatalaksana pasien dengan ACOS secara efektif maka diperlukan diagnosis yang tepat. Diagnosis dapat ditegakkan secara efektif dengan melakukan pemeriksaan fisik, anamnesis riwayat penyakit dan paparan iritan, serta melakukan beberapa uji lainnya yang turut menunjang pengobatan ataupun

penatalaksanaan pada kasus ACOS. Diagnosis ACOS merupakan hal yang penting dikarenakan pasien dengan ACOS lebih sering mengalami eksarsebasi dan manifestasi klinis yang lebih berat dibandingkan pasien dengan hanya asma atau PPOK saja. Pengobatan ACOS adalah dengan menargetkan fenotip dari inflamasi yang berbeda. Pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan obat seperti ICS, LABA, LAMA ataupun kombinasi obat tersebut.

## Daftar pustaka

- Alshabanat, A., Zafari, Z., Albanyan, O., Dairi, M., & FitzGerald, J. M. (2015). Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLOS ONE*, 10(9),e0136065.
- Gentry, S., & Gentry, B. (2017). Chronic obstructive pulmonary disease: Diagnosis and management. *American Family Physician*,95(7),433–441.
- Hikichi, M., Hashimoto, S., & Gon, Y. (2018). Asthma and COPD overlap pathophysiology of ACO. *Allergology International*, 67(2),179–186.
- Hosseini, M., Almasi-Hashiani, A., Sepidarkish, M., & Maroufizadeh, S. (2019). Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*,20(1),4–13.
- Izuhara, K., & Barnes, P. J. (2019). Can We Define Asthma-COPD Overlap (ACO) by Biomarkers? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*,7(1),146–147.
- Maselli, D. J., Hardin, M., Christenson, S. A., Hanania, N. A., Hersh, C. P., Adams, S. G., Anzueto, A., Peters, J. I., Han, M. L. K., & Martinez, F. J. (2019). Clinical Approach to the Therapy of Asthma-COPD Overlap. *Chest*,155(1),168–177.
- Prasetyo, A., & Handriyani, H. (2020). Diagnosis dan Tatalaksana Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). *Cdk-284*,47(3),167–171.
- Quirt, J., Hildebrand, K., Mazza, J., Noya, F., & Kim H. (2018). Asthma. *Allergy, Asthma & Clinical*

- Immunology*,14(2),15–30.
9. Sin, D. D., Miravitlles, M., Mannino, D. M., Soriano, J. B., Price, D., Celli, B. R., Leung, J. M., Nakano, Y., Park, H. Y., Wark, P. A., & Wechsler, M. E. (2016). What is asthma? COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *European Respiratory Journal*,48(3), 664–673.
  10. Wurst, K. E., Kelly-Reif, K., Bushnell, G. A., Pascoe, S., & Barnes, N. (2016). Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Respiratory Medicine*, 110,1–11.
  11. Yanagisawa, S., & Ichinose, M. (2018). Definition and diagnosis of asthma–COPD overlap (ACO). *Allergology International*, 67(2),172–178.