

Bronkiektasis Dengan Multiple Bula Terinfeksi : Sebuah Laporan Kasus

Agitia Hindun Rosyadah¹, Avidha Nur Firtriana², Ratna Lusiawati³

*Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

**Bagian Ilmu Penyakit Paru, RSUD Ir. Soekarno Kabupaten Sukoharjo

Abstrak

Keywords:

Bronchiectasis, "Cole's vicious circle", HRCT, Pseudomonas aeruginosa, fibrosis

Bronkiektasis adalah dilatasi bronkus yang persisten / ireversibel (terminal bronchioles) akibat kerusakan komponen elastis dan otot dinding bronkus (fibrosis). Hal ini ditandai dengan pelebaran ireversibel dari saluran udara berukuran sedang (ectasia), dengan peradangan, infeksi bakteri kronis dan kerusakan dinding bronkus. Hal ini dapat disebabkan oleh keadaan konstitusional genetik atau keadaan insidental episodik yang tidak berhubungan dengan imunitas intrinsik. Patogenesis bronkiektasis adalah kombinasi dari peradangan berulang dan fibrotik parenkim, menyebabkan melemahnya dinding bronkus dan dilatasi bronkus yang tidak dapat diperbaiki. "Siklus setan" dan Pseudomonas aeruginosa berkontribusi pada perkembangan dan keparahan penyakit. Penyakit ini jarang terjadi, namun dapat menimbulkan kondisi yang merugikan bagi penderitanya antara lain: infeksi berulang pada saluran pernafasan, batuk hingga mengganggu aktivitas sehari-hari, sesak napas, dan hemoptisis. Diagnosis bronkiektasis dibuat berdasarkan temuan pemindaian computed tomography (HRCT) resolusi tinggi. Tes tambahan mungkin diperlukan dalam pengaturan klinis tertentu. Strategi pengobatan termasuk terapi antibiotik pada eksaserbasi akut dan dalam mengendalikan pertumbuhan mikroba, terapi menurut keadaan kondisional intrinsik, terapi untuk mengontrol peradangan yang berlebihan, meningkatkan kebersihan bronkial, dan pertimbangan pembedahan dalam beberapa kasus.

1. PENDAHULUAN

Bronkiektasis merupakan suatu proses kronik, dimana terjadi suatu dilatasi atau pelebaran abnormal dan permanen dari satu atau lebih bronkus atau saluran napas.¹ Saluran napas yang dimaksud adalah dari trakea hingga alveoli. Bronkiektasis pada umumnya terjadi karena proses infeksi,

namun faktor selain infeksi pun dapat terlibat dalam proses pembentukan dan juga perkembangan kondisi ini.¹

Penelitian pada tahun 2005 didapatkan sekitar 110.000 pasien dengan bronkiektasis di Amerika serikat. Penyakit ini sering terjadi pada usia tua dengan dua pertiga adalah wanita. Weycker *et al*

melaporkan prevalensi bronkiektasis di amerika serikat 4,2 per 100.00 orang dengan usia 18-34 tahun dan 272 per 100.000 orang dengan usia 75 tahun. Sedangkan di Auckland, New Zealand terdapat 1 per 6.000 penderita bronkiektasis.² Indonesia sendiri belum ada laporan tentang angka-angka yang pasti mengenai penyakit ini. Kenyataannya penyakit ini cukup sering ditemukan di rumah sakit dan di klinik-klinik dan diderita oleh laki-laki maupun perempuan. Penyakit ini dapat diderita mulai sejak anak-anak, bahkan dapat merupakan kelainan konginetal.

Bronkiektasis dapat juga dikategorikan sebagai suatu penyakit paru obstruktif kronik dimanifestasikan oleh meradangnyanya saluran napas, yang membuat saluran napas menjadi rentan sehingga terjadi obstruksi aliran udara dan menimbulkan sesak napas, adanya gangguan sekresi mukus dan kadang-kadang hingga adanya hemoptisis.³ Beberapa kasus yang berat dapat menyebabkan gangguan progresif pada saluran napas hingga menimbulkan gagal napas. Bronkiektasis paling sering muncul sebagai proses fokal dimana hanya melibatkan lobus, segmen, atau subsegment dari sebelah paru, dan proses difus lebih jarang terjadi dimana melibatkan kedua paru. Bronkiektasis difus merupakan kasus yang paling sering terjadi dalam hubungan dengan penyakit sistemik, seperti *cystic fibrosis* (CF), penyakit sinopulmonary, atau keduanya.¹ Pada diagnosis biasanya didasarkan pada riwayat klinis dengan adanya gejala pernapasan kronis, seperti batuk setiap hari yang kronis dan produksi dahak kental, selain itu adanya temuan dari hasil pencitraan (misalnya CT scan karena pemeriksaan ini yang paling mudah dan sering digunakan) seperti adanya penebalan dinding bronkus dan dilatasi lumen. Dalam penatalaksanaan keadaan bronkiektasis, antibiotik dan fisioterapi toraks adalah modalitas andalan. Selain itu, terapi yang dapat dilakukan adalah tergantung dari kondisi yang mendasari, seperti hypogammaglobulinemia / kekurangan alpha1-antitrypsin, adalah penting untuk perawatan keseluruhan. Bedah merupakan tambahan penting untuk terapi pada beberapa pasien yang memiliki komplikasi dan penyakit yang sudah sangat parah.

2. METODE KASUS

Seorang perempuan, Ny. SM, usia 47 tahun, agama Islam, datang ke IGD RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo pada tanggal 29 Juni 2019 pukul 21.45 WIB dengan keluhan utama sesak pagi hari, batuk, mual, tidak muntah serta sulit makan. Pasien rutin kontrol poli paru. Sudah mengonsumsi aminophylin namun sesak tidak membaik. Pasien memiliki riwayat penyakit paru sebelumnya berupa: PPOK dan bronkopneumonia. Riwayat diabetes mellitus dan hipertensi di sangkal, alergi obat disangkal, alergi makanan (+) yaitu ayam. Pasien juga mengatakan bahwa di keluarga ada yang mengalami gejala batuk dan sesak.

Hasil pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum Compose Mentis (CM), tekanan darah 100/70 mmHg, Nadi 150x/menit, frekuensi nafas 30x/menit. Suhu 36,4°C serta saturasi O₂ 91%. Pada pemeriksaan fisis khusus kepala tidak didapatkan pucat dan ikterus. Pada pemeriksaan leher tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening. Pada pemeriksaan fisis paru, didapatkan suara dasar vesikuler +/-, ronchi +/- dan mengi +/- pada seluruh lapang paru. Hasil pemeriksaan abdomen didapatkan supel, bising usus (+) nyeri tekan epigastrik (+).

Hasil pemeriksaan darah didapatkan eritrosit 3,20 x 10⁶/uL, Hb 9,6 g/dL, hematokrit 28,4, trombosit 733 10³/uL, RDW-CV 14,6, neutrofil 82,9, limfosit 14,7, eosinofil 0,00, GDS 115 mg/dL, Ureum 40,4 mg/dL, SGPT 36,4 U/L, Sero Imunologi HbsAg Rapid Non Reaktif. Hasil kultur sputum positif *Escherichia coli*.

Pemeriksaan foto toraks tanggal 13 mei 2019 pada (Gambar 1) didapatkan jantung tidak membesar, pada gambaran paru tampak lucensi batas tegas multiple ukuran bervariasi di hampir seluruh parenkim pulmo bilateral dengan air fluid level (+), sinus costofrenicus dextra et sinistra lancip, diafragma dextra et sinistra baik, sistema tulang intact. Kesan didapatkan gambar Multiple infected bronchiectasis bilateral, besar jantung (*cor*) normal.



Gambar 1. Gambaran radiologi

Berdasarkan hasil yang didapat dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosis dengan bronkiektasis dengan multiple bula terinfeksi.

Terapi yang diberikan saat pasien berada di IGD adalah O2 3 lpm, EKG, Infus RL 20 tpm, Injeksi Omeprazole 1 A/ 24 jam, injeksi Metil Prednisolon 62,5 mg/ 8 jam, injeksi ceftazidime 1 gr/ 12 jam, sirup OBH 3 x1, cek lab, rontgen thorax, GDS, darah rutin, Ureum, Creatinin, SGOT, SGPT, dan HbsAg.

Pasien dipindahkan ke bangsal Gladiol atas pada tanggal 30 Juni 2019. Terdapat keluhan pada pasien yaitu sesak napas, batuk, mual tetapi tidak muntah, makan dan minum berkurang. Keadaan umum pasien sedang, compose mentis (CM) dengan tekanan darah 100/60 mmHg, Nadi 104x/menit, SpO₂ 97%, frekuensi nafas 26x/menit dan suhu 36,5°C. Kemudian mendapatkan terapi berupa nebu combivent dan pulmicort (c+p)/6 jam, RL+aminophilin 200 mg 20 tpm, metil prednisolon 30 mg/8jam, flumucyl 300mg/8 jam, ondancetron 1A extra, omeprazol /12 jam, Sucralfat 3XC1, dan diminta untuk pemeriksaan kultur.

Follow up hari pertama saat di bangsal Gladiol atas pada tanggal 01 juli 2019 pasien mengatakan sesak, batuk, jari tabuh (*clubbing finger*) dan penurunan berat badan. Hasil auskultasi didapatkan suara dasar vesikuler (+/+), Ronki basah kasar (+/+), Wheezing (+/+). Diagnosis yang

didapatkan dari pasien tersebut adalah bronkiektasis dengan multipel bula terinfeksi. Rencana terapi konsultasi dengan rehabilitasi medik dan di berikan terapi O2 3lpm, nebu combivent/6 jam, Infus RL+200 mg aminophilin 20 tpm, injeksi ceftazidime 1 gr/12 jam, injeksi flumucyl 300 mg/8 jam, Injeksi omeprazole 1A/12 jam, sucralfat sirup 3XC1, OBH sirup 3XC1.

Follow up hari kedua saat di bangsal Gladiol atas pada tanggal 02 juli 2019 pasien mengatakan sesak dan didapatkan jari tabuh (*clubbing finger*). Hasil auskultasi didapatkan suara dasar vesikuler (+/+), Wheezing (+/+). Diagnosis yang didapatkan dari pasien tersebut adalah bronkiektasis dengan multipel bula terinfeksi. Rencana terapi yaitu kultur sputum 7 hari dan pemeriksaan TCM serta terapi dilanjutkan berupa O2 3lpm, nebu combivent/6 jam, Infus RL+200 mg aminophilin 20 tpm, injeksi ceftazidime 1 gr/12 jam, injeksi flumucyl 300 mg/8 jam, Injeksi omeprazole 1A/12 jam, sucralfat sirup 3XC1, OBH sirup 3XC1.

Follow up hari ketiga saat di bangsal Gladiol atas pada tanggal 03 juli 2019 pasien mengatakan sesak berkurang dan batuk didapatkan jari tabuh (*clubbing finger*). Hasil auskultasi didapatkan suara dasar vesikuler (+/+) dan ronki basah kasar (+/+). Diagnosis yang didapatkan dari pasien tersebut adalah bronkiektasis dengan multipel bula terinfeksi. Terapi dilanjutkan berupa O2 3lpm, nebu combivent/6 jam, Infus RL+200 mg aminophilin 20 tpm, injeksi ceftazidime 1 gr/12 jam, injeksi flumucyl 300 mg/8 jam, Injeksi omeprazole 1A/12 jam, sucralfat sirup 3XC1, OBH sirup 3XC1.

Follow up hari keempat saat di bangsal Gladiol atas pada tanggal 04 juli 2019 pasien mengatakan sesak berkurang didapatkan jari tabuh (*clubbing finger*). Hasil auskultasi didapatkan suara dasar vesikuler (+/+) dan ronki basah kasar (+/+). Hasil pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) menunjukkan kuman TB tidak terdeteksi/ didapatkan hasil yang negatif. Diagnosis yang didapatkan dari pasien tersebut adalah bronkiektasis dengan multipel bula terinfeksi. Terapi dilanjutkan berupa O2 3lpm, nebu combivent/6 jam, Infus RL+200 mg aminophilin 20 tpm, injeksi ceftazidime 1 gr/12 jam, injeksi flumucyl 300 mg/8 jam, Injeksi omeprazole 1A/12 jam, sucralfat sirup 3XC1, OBH sirup 3XC1.

Follow up hari kelima saat di bangsal Gladiol atas pada tanggal 05 juli 2019 pasien mengatakan sesak dirasakan sangat berkurang dan didapatkan jari tabuh (*clubbing finger*). Hasil auskultasi didapatkan suara dasar vesikuler (+/+). Diagnosis yang didapatkan dari pasien tersebut adalah bronkiektasis dengan multipel bula terinfeksi. Pasien sudah diperbolehkan pulang dan diberi terapi berupa cefixime 2x100 mg, N-Asetil sistein 3x200mg, Guaifenesin 50 mg+aminophilin 75 mg+salbutamol 1 mg 2x1, salbutamol 2 puff, sucralfat syrup 3XC1.

3. PEMBAHASAN

Definisi

Bronkiektasis adalah kelainan kronik yang ditandai dengan dilatasi bronkus secara permanen, disertai proses inflamasi pada dinding bronkus dan parenkim paru sekitarnya. Manifestasi klinis primer bronkiektasis adalah terjadinya infeksi yang berulang, kronis, atau refrakter, dengan gejala sisa yang terjadi adalah batuk darah, obstruksi saluran napas kronis, dan gangguan bernapas secara progresif.⁴

Bronkiektasis adalah pelebaran bronkus yang sifatnya permanen. Bronkiektasis sering pula dimasukkan ke dalam golongan penyakit infeksi saluran pernapasan dengan diagnosis bronkiektasis terinfeksi.⁵

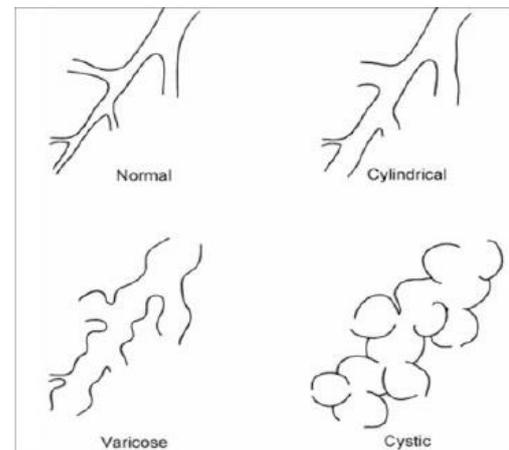
Klasifikasi

Secara morfologis bronkiektasis dibagi 3 tipe (dapat dilihat pada gambar 2): (1) Bronkiektasis silindris atau tubular, ditandai dengan dilatasi saluran napas. (2) Bronkiektasis varikosa (dinamai demikian karena gambarannya mirip dengan vena varikosa), ditandai dengan area konstriktif fokal disertai dengan dilatasi saluran napas sebagai akibat dari defek pada dinding bronkial. (3) Bronkiektasis kistik atau sakular, ditandai dengan dilatasi progresif saluran napas yang berakhir pada kista ukuran besar, sakula, atau gambaran *grape-like clusters* (gambaran ini adalah gambaran bronkiektasis yang paling berat).⁴

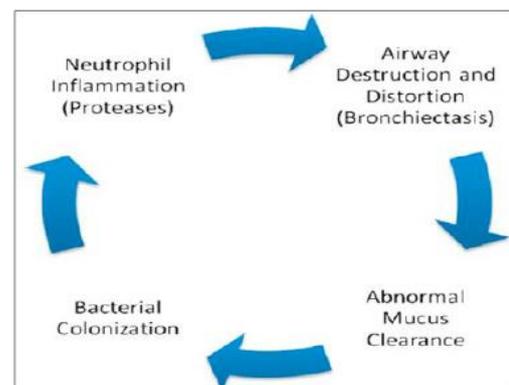
Hipotesis Vicious Circle

Model yang secara luas diterima dalam menjelaskan evolusi bronkiektasis adalah model *Cole's vicious circle*. Model ini menjelaskan individu yang memiliki predisposisi terjadi respons inflamasi hebat

terhadap infeksi paru atau jejas terhadap jaringan. Inflamasi yang terjadi sebagian bertanggung jawab terhadap kerusakan struktural saluran napas. Abnormalitas struktural yang terjadi menyebabkan stasis dari mukus yang semakin memperberat infeksi kronis dan lingkaran setan infeksi (*vicious circle*) (dapat dilihat pada gambar 3) terus berlangsung. Pada bronkiektasis sering terjadi retensi sputum, mucous plug, obstruksi saluran napas, obliterasi dan kerusakan dinding bronchial lebih lanjut.⁴



Gambar 2. Tipe bronkiektasis



Gambar 3. Hipotesis lingkaran setan (*vicious circle*)

Keterangan :

Gambar 2. Tiga tipe bronkiektasis silindris atau tubuler, varikosa, dan sakular atau kistik.

Gambar 3. Hipotesis lingkaran setan (*vicious circle*). Respons inflamasi host terhadap benda asing dan bakteri di saluran napas menyebabkan kerusakan jaringan yang berakibat bronkiektasis, selanjutnya mengganggu bersihan mukus dan terjadi kolonisasi bakteri.

Etiologi

Beberapa literatur menyebutkan bahwa penyebab yang paling umum dari bronkiektasis adalah infeksi, namun penelitian yang dilakukan oleh Pasteur dkk di Inggris pada tahun 2000 mendapatkan data dari 150 kasus bronkiektasis, 53% kasus tidak dapat diidentifikasi kausa spesifiknya. Pada Tabel 1 menunjukkan beberapa kondisi yang berhubungan dengan bronkiektasis.

Tabel 1. Kondisi yang berhubungan dengan bronkiektasis.

Kondisi postinfeksi

Bakteri (*pseudomonas, haemophilus*)

Mycobacterium tuberculosis

Aspergillus sp

Virus (*adenovirus, measles virus, influenza virus, human immunodeficiency virus*)

Kondisi kongenital

Primary ciliary dyskinesia

Alpha1-antitrypsin deficiency

Fibrosis kistik

Trakeobronkomegali (sindroma Mounier-Kuhn)

Defisiensi kartilago (sindroma Williams-Campbell)

Pulmonary sequestration

Sindroma Marfan's

Immunodeficiency

Primer

Hipogammaglobulinemia

Sekunder

Disebabkan oleh kanker (*chronic lymphatic leukemia*),
kemoterapi,
atau modulasi sistem imun (setelah transplantasi)

Sekuele dari inhalasi gas toksik atau aspirasi

Klorin

Overdosis (heroin)

Benda asing

Kondisi rematik

Rheumatoid arthritis

Systemic lupus erythematosus

Sindroma Sjogren's

Relapsing polychondritis

Penyebab lainnya

Inflammatory bowel disease (chronic ulcerative colitis atau Crohn's disease)

sindroma *Young's (secondary ciliary dyskinesia)*

sindroma *Yellow nail (yellow nails and lymphedema)*

Infeksi

Mekanisme yang mungkin mendasari bronkiektasis pascainfeksi adalah adanya infeksi pada saat awal kehidupan yang menyebabkan kerusakan struktural pada saluran napas yang masih dalam tahan pengembangan, sehingga mengakibatkan saluran napas rentan terhadap infeksi berulang, dan dengan berjalannya waktu, infeksi persisten tersebut mengakibatkan bronkiektasis. Beberapa infeksi saluran napas yang dapat menyebabkan bronkiektasis termasuk: pertusis, bakteri gram negatif (*Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae*), virus (HIV, *Paramyxovirus, adenovirus*, dan *influenza*), *Mycobacterium tuberculosis*, dan *atypical mycobacteria*.

Asma

Proses airway remodelling yang terjadi pada pasien asma dapat bervariasi, mulai dari penebalan dinding saluran napas yang ringan sampai dengan bronkiektasis yang jelas. Penelitian Kohort yang dilakukan Grenier dkk mendapatkan data bahwa 40% penderita asma mengalami bronkiektasis. Penelitian tersebut juga mendapatkan data hasil pemeriksaan HRCT pasien asma didapatkan penebalan dinding bronkus pada 82% pasien, tingginya angka tersebut menunjukkan tingginya risiko terjadinya bronkiektasis pada pasien asma.

PPOK

Pada beberapa kasus, bronkiektasis adalah diagnosis primer yang disertai dengan PPOK. Suatu penelitian mengemukakan pada penderita PPOK sedang dan berat terdapat prevalens bronkiektasis sebesar 50%. Penderita PPOK dengan bronkiektasis cenderung menderita eksaserbasi yang lebih berat dan peningkatan kadar marker inflamasi pada sputum. Bakteri patogen seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan *Haemophilus influenzae* teridentifikasi pada 42% penderita dan mungkin berperan penting dalam

perkembangan bronkiektasis melalui mekanisme *vicious circle*.

Defisiensi α -1 antitrypsin

Defisiensi α -1 antitrypsin pertama kali dijelaskan oleh Laurell dan Eriksson pada tahun 1963. Keadaan ini terutama dijumpai pada ras kulit kutuh dan sering tidak terdiagnosa. Defisiensi α -1 antitrypsin sering dihubungkan dengan kondisi emfisema pada lobus bawah. Bronkiektasis juga sering dihubungkan dengan defisiensi enzim ini, walaupun masih belum jelas merupakan sebab langsung atau sebagai akibat sekunder dari obstruksi saluran napas terkait emfisema. Penelitian Parr dkk mendapatkan data bahwa mayoritas penderita defisiensi α -1 antitrypsin berat (yaitu 70 dari 74 subjek penelitian) didapatkan bronkiektasis pada pemeriksaan HRCT.

Primary Ciliary Dyskinesia

Primary Ciliary Dyskinesia adalah suatu kondisi di mana silia tidak dapat berfungsi dengan baik sehingga menyebabkan retensi sekresi dan infeksi berulang yang pada akhirnya berkembang menjadi bronkiektasis. *Primary Ciliary Dyskinesia* adalah suatu sindroma autosomal resesif yang diturunkan dengan perkiraan frekuensi 1 di antara 15.000–40.000 kelahiran. Defek silier utama pada pasien ini adalah tidak adanya atau pendeknya lengan *dynein* yang bertanggung jawab pada koordinasi gerakan axon. Kurang lebih separuh penderita *Primary Ciliary Dyskinesia* adalah penderita *Kartagener's syndrome* (bronkiektasis, sinusitis, dan situs inversus). Motilitas silia ditentukan oleh ekspresi gen suatu peptida yang akhir-akhir ini telah teridentifikasi. Mutasi pada sekuens DNA yang mengode axon *dynein* yaitu pada kromosom 5p15–p14 dan DNA H5 yang mengode *heavy chain* pada lengan *dynein*.

Imunodefisiensi Humoral

Penderita dengan sindroma imunodefisiensi humoral termasuk defisiensi IgG, IgM dan IgA memiliki risiko terkena infeksi sinopulmonary supuratif berulang dan bronkiektasis. Defisiensi IgG, terutama IgG2, telah diasosiasikan dengan kejadian bronkiektasis, terutama pada anak. Insidensi defisiensi IgG pada penderita bronkiektasis dilaporkan bervariasi dari 4% sampai dengan

48%. Defisiensi IgG2 sering dihubungkan dengan penurunan respons antibodi terhadap *S. Pneumoniae* atau *H. Influenzae*. Terapi immune globulin diharapkan dapat menurunkan frekuensi episode infeksi dan mencegah destruksi saluran napas.

Cystic Fibrosis

Cystic Fibrosis dipresentasikan sebagai infeksi saluran napas berulang dengan onset saat dewasa yang tidak disertai dengan insufisiensi eksokrin pankreas. Infiltrasi lobus atas pada pemeriksaan foto toraks dan pertumbuhan *S. Aureus* atau *Pseudomonas aeruginosa* pada pemeriksaan kultur adalah petunjuk bahwa *Cystic Fibrosis* kemungkinan menjadi penyakit dasar. Peningkatan kadar Natrium dan klorida pada tes keringat dapat mendukung diagnostic kondisi ini. Pada *Cystic Fibrosis* pada umumnya didapatkan mutasi pada *cystic fibrosis trans membrane conductance regulator*, namun mutasi yang lain juga dapat ditemukan dekat lokus tersebut.

Rheumatoid Arthritis

Bronkiektasis sering dihubungkan dengan rheumatoid arthritis, di mana bronkiektasis dapat mendahului kejadian rheumatoid arthritis atau bronkiektasis berkembang selama perjalanan rheumatoid arthritis. Bronkiektasis terjadi pada 1-3% penderita rheumatoid arthritis. Penggunaan HRCT dapat meningkatkan temuan diagnosis bronkiektasis sampai dengan 30%. Swinson dkk melakukan follow up selama 5 tahun mendapatkan data bahwa pasien bronkiektasis dan rheumatoid arthritis memiliki angka kematian 5 kali lebih sering dibandingkan pasien rheumatoid arthritis saja, dengan penyebab kematian paling sering berhubungan dengan komplikasi respiratori.

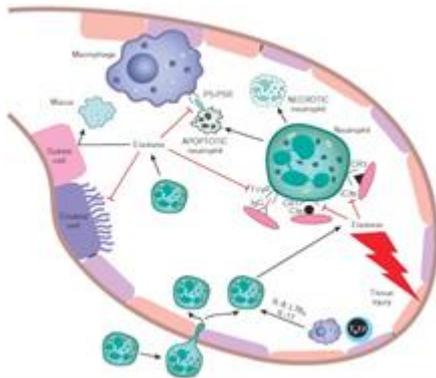
Inflammatory Bowel Disease

Infeksi saluran napas berulang dan bronkiektasis sering dijumpai pada pasien dengan inflammatory bowel disease terutama pada pasien chronic ulcerative colitis. Pada kondisi ini diduga terjadi infiltrasi sel-sel efektor imun pada saluran napas, peningkatan aktivitas autoimun sebagai bagian dari penyakit dasarnya, atau komplikasi dari terapi yang memengaruhi sistem imun. Tindakan reseksi saluran cerna tidak

memperbaiki gejala respiratori dan bahkan dapat memperparah gejala bronkiektasis.

Patogenesis

Ada beberapa jalur yang menerangkan terjadinya bronkiektasis. Secara luas, bronkiektasis dapat terjadi sehubungan dengan kejadian atau episode incidental yang tidak berhubungan dengan kondisi dasar intrinsic pertahanan tubuh penderita, dapat pula berkaitan dengan kondisi dasar konstitusional genetik penderita. Perbedaan dua mekanisme diatas merupakan elemen penting yang menentukan prognosis dan penatalaksanaan penderita. Hal dasar yang perlu dipahami dalam pathogenesis bronkiektasis adalah apakah infeksi yang bersangkutan adalah suatu penyebab bronkiektasis atau infeksi pada penderita tersebut berhubungan dengan kondisi predisposisi yang mendasar.



Gambar 4. Peran Makrofag dan Neutrofil.

Udara inspirasi sering terkontaminasi dengan gas toksik, partikel, dan mikroba. Lini pertama pertahanan paru dibentuk oleh bentuk kompleks saluran napas atas dan bawah yang sedemikian sehingga membentuk aliran udara dengan turbulensi tinggi. Bentuk saluran napas yang khas tersebut memungkinkan impaksi, sedimentasi, dan deposisi partikel dan mikroorganisme ke mukosa saluran napas. Partikel dan mikroorganisme yang terdeposisi pada mukosa selanjutnya akan dibuang melalui mekanisme gerakan mukosilier atau langsung dikeluarkan dari saluran napas melalui mekanisme bersin, batuk, atau penelanan. Saluran napas dilapisi atas epitel bersilia, di mana struktur dan fungsi dari silia ini telah banyak dipelajari. Fungsi silia dan gerakan mukosilier juga bergantung

pada viskositas yang rendah dari lapisan cairan perisilier, lapisan cairan yang terhidrasi cukup memungkinkan separasi yang baik antara epitel dan lapisan viscous-mucous yang melapisi silia. Apabila lapisan perisilier tidak merata (seperti pada fibrosis kistik), lapisan perisilier yang tipis dapat menyebabkan silia terjatuh pada lapisan mukus, sehingga menyebabkan gerakan mendorong mukus terganggu.

Patogenesis yang terjadi berkaitan kombinasi inflamasi berulang dinding bronkus dan fibrosis parenkim, menghasilkan dinding bronkus yang lemah dan berlanjut menjadi dilatasi yang irreversibel. Tipe sel inflamasi yang banyak ditemukan pada bronkiektasis adalah neutrofil pada lumen saluran napas yang menyebabkan purulensi sputum, dan makrofag, sel dendritik, serta limfosit pada dinding saluran napas. Sel makrofag, sel dendritik, dan limfosit khas terlihat pada pasien dengan tubuler bronkiektasis dan menjadi penyebab utama obstruksi pada saluran napas kecil.

Peran neutrofil dan elastase neutrofil sangat menonjol dalam patogenesis bronkiektasis. Gambar 4 menunjukkan dilatasi kistik bronkus yang dilapisi oleh sel-sel epitel. Terlepas dari penyebab utama dari bronkiektasis, "vicious circle" bronkiektasis didominasi dengan masuknya neutrofil yang dirangsang oleh pelepasan kemokin seperti interleukin-8 (IL-8) dan leukotrien B4 (LTB4) yang diproduksi oleh makrofag, dan IL-17 yang diproduksi oleh sel Th17. Migrasi sel-sel tersebut dari aliran darah ke dalam saluran napas difasilitasi oleh peningkatan ekspresi E-selectin dan intercellular adhesion molecule-1 sel endotel, yang masing-masing terikat pada L-selectin dan CD11 pada neutrofil. Neutrofil kemudian memasuki saluran napas melalui celah diantara sel epitel. Neutrofil memiliki jangka hidup yang relatif singkat serta mengalami apoptosis dan nekrosis. Protease PMN seperti elastase, cathepsin, matriks metaloproteinase, dan proteinase-3 dapat menyebabkan kerusakan sel epitel dan menginduksi inflamasi lebih lanjut. Selain kerusakan jaringan, elastase dapat merangsang hipersekresi mukus, menghambat fungsi silia, dan menghambat efferocytosis (yaitu, fagositosis neutrofil yang telah mengalami apoptosis) oleh phosphatidylserine (PS) pada permukaan sel apoptosis, mencegah pengikatan reseptor PS

(PSRs) pada permukaan makrofag. Elastase juga menghambat bacterial killing dengan menghambat opsonisasi bakteri melalui degradasi opsonins immunoglobulin G (IgG), komplemen komponen iC3b serta pembelahan reseptor Fc γ (Fc γ Rs) dan reseptor komplemen (CR) 1.⁴

Gambaran Klinis Bronkiektasis

Gambaran klinis bronkiektasis sangat bervariasi, beberapa pasien tidak menunjukkan gejala sama sekali atau gejala hanya dirasakan saat eksaserbasi, dan beberapa pasien mengalami gejala setiap hari. Bronkiektasis harus dicurigai pada setiap pasien dengan batuk kronis dengan produksi sputum atau infeksi saluran napas berulang. Hemoptisis, nyeri dada, penurunan berat badan, bronkospasme, sesak napas dan penurunan kemampuan fisik juga didapatkan pada pasien bronkiektasis. Sputum dapat bervariasi mulai dari mukoid, mukopurulen, kental, dan liat. Gambaran sputum 3 lapis yang meliputi lapisan atas yang berbusa, lapisan tengah mukus, dan lapisan bawah purulen merupakan gambaran patognomonik, namun tidak selalu dapat dijumpai. Batuk dengan bercak darah dapat disebabkan erosi saluran napas terkait infeksi akut. Nyeri dada pleuritik ditemukan pada beberapa pasien dan menunjukkan proses peregangan saluran napas perifer atau pneumonitis distal yang berdekatan dengan pleura viseral. Dimasa lampau, jari tabuh

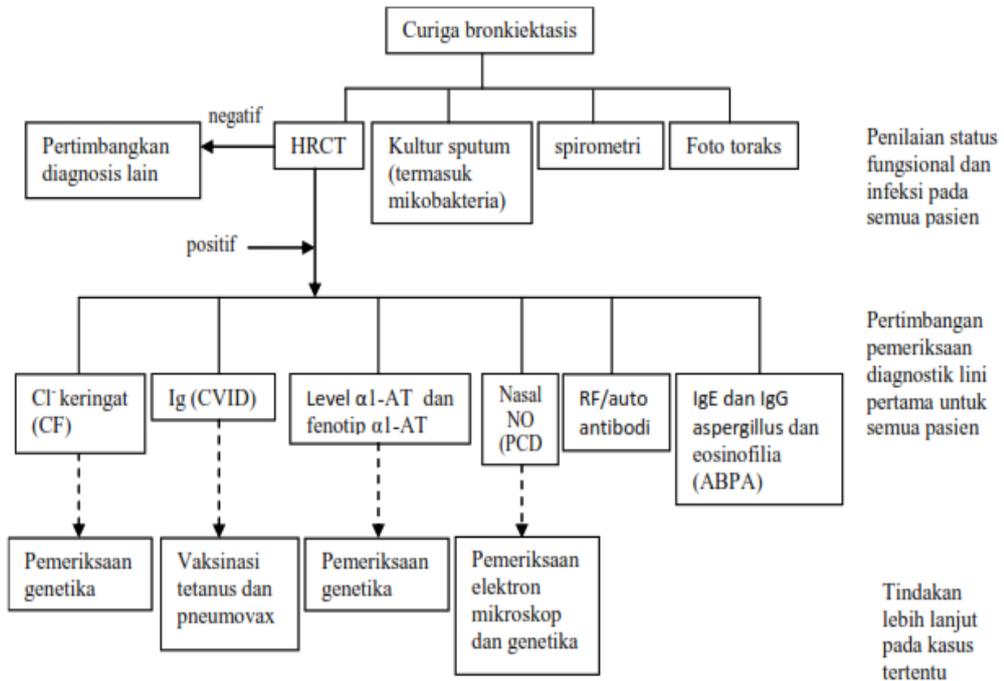
merupakan tanda klinis yang sering dihubungkan dengan bronkiektasis, namun penelitian menunjukkan prevalensinya hanya 3%. Sesak napas dan wheezing ditemukan pada 75% pasien sehingga sering rancu dengan gejala klinis PPOK.

Eksaserbasi terjadi bila didapatkan 4 atau lebih gejala berikut: Batuk dengan peningkatan dahak, sesak bertambah, peningkatan suhu badan > 38°C, peningkatan wheezing, penurunan kemampuan fisik, fatigue, penurunan fungsi paru, dan terdapat tanda-tanda infeksi akut secara radiologis.

Aspek diagnostik lain yang perlu diperhatikan adalah gejala dan tanda klinis penyakit yang mendasarinya seperti fibrosis kistik, defisiensi imun, atau penyakit jaringan ikat. Alur diagnostik bronkiektasis digambarkan dalam gambar 5.⁴

Tabel 2. Gejala-gejala Bronkiektasis dengan Eksaserbasi Akut

-
- Perubahan produksi sputum
 - Sesak nafas bertambah
 - Batuk bertambah
 - Demam (suhu badan >38,0°C)
 - Peningkatan wheezing
 - Malaise fatigue, letahargie, atau penurunan toleransi aktivitas fisik
 - Penurunan faal paru
 - Perubahan radiologis baru yang sesuai dengan proses infiltrasi paru
 - Perubahan pada suara nafas
-



Gambar 5. Alur diagnosis bronkiektasis

Pemeriksaan darah rutin Pemeriksaan darah rutin, walaupun tidak spesifik, sangat penting untuk memonitor masing-masing individu. Kadar hemoglobin dapat rendah sehubungan dengan anemia pada penyakit kronik, dapat pula terjadi polisitemia sebagai akibat dari hipoksia kronik. Peningkatan sel darah putih mengindikasikan keberadaan infeksi akut. Keadaan limfopenia merupakan awal kecurigaan untuk pemeriksaan defisiensi imun. Eosinofilia dapat ditemukan pada (walaupun tidak spesifik) *allergic bronchopulmonary aspergillosis*. CRP adalah protein fase akut yang sering diperiksa pada penderita penyakit saluran napas yang mengalami eksaserbasi akut untuk menentukan ada tidaknya respons inflamasi sistemik. Pada pasien bronkiektasis stabil didapatkan kadar CRP diatas nilai normal. Pada beberapa penelitian kadar CRP berhubungan dengan penurunan fungsi paru dan tingkat keparahan penyakit.

Pemeriksaan Radiologis

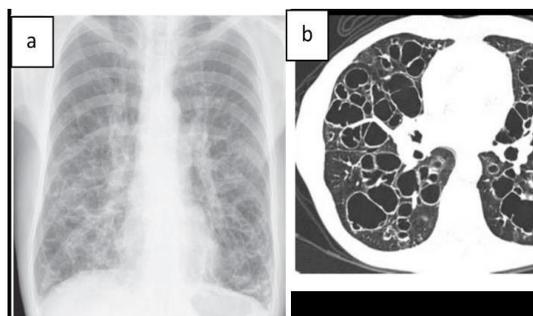
Diagnosis bronkiektasis dapat ditegakkan dengan pemeriksaan radiologis, dengan gold standard menggunakan HRCT. Pada foto toraks bronkiektasis dapat terlihat

dengan adanya gambaran tram track, densitas garis paralel, densitas berbentuk ring, dan gambaran struktur tubuler; gambaran-gambaran tersebut mencerminkan dinding bronkial yang mengalami penebalan dan dilatasi abnormal. Gambaran ring shadow dapat samar-samar berukuran 5 mm sampai dengan bentukan *cysts* yang jelas. Gambaran opasitas tubuler yang membentuk percabangan sesuai dengan bentuk percabangan bronkial dapat terlihat sebagai akibat dari bronkus yang terisi cairan mucous. Gambaran vaskuler dapat kurang terlihat sebagai akibat terjadinya fibrosis peribronkial. Tanda-tanda eksaserbasi/komplikasi seperti bercak densitas terkait impaksi mucoïd dan konsolidasi, volume loss terkait obstruksi bronkus oleh sekret atau sikatrisasi kronik juga sering terlihat. Semakin difus gambaran bronkiektasis akan tampak gambaran hiperinflasi dan oligemia sejalan dengan obstruksi saluran napas kecil yang berat. Foto toraks berperan dalam kecurigaan awal bronkiektasis, follow up dalam penatalaksanaan bronkiektasis, dan penanganan pada saat eksaserbasi.

Dilatasi bronkus, yang merupakan tanda kardinal bronkiektasis, pada HRCT

dapat diidentifikasi dengan adanya rasio bronkoarterial > 1 (BAR > 1), kurangnya bronchial tapering, dan terlihatnya saluran napas sampai dengan 1 cm dari permukaan pleura atau berdekatan dengan permukaan pleura mediastinal. Rasio bronkoarterial adalah perbandingan antara diameter bronkial dengan diameter arteri yang berdampingan, rasio > 1 adalah abnormal dan dikenal dengan istilah *signet ring sign*.

Kurangnya *bronchial tapering* atau tram like appearance adalah gambaran bronkiektasis yang sering dijumpai pada lapangan tengah paru. Terlihatnya saluran napas perifer juga merupakan tanda langsung adanya bronkiektasis pada penderita. Teknik HRCT terkini dapat memberikan visualisasi saluran napas sampai dengan diameter 2 mm dan ketebalan dinding saluran napas hingga 0,2 mm. Penelitian yang dilakukan Kim dkk menunjukkan data bahwa bronkus normal tidak tervisualisasi pada jarak 1 cm dari permukaan pleura costal, namun terlihat pada jarak 1 cm dari pleura mediastinal. Tanda-tanda lain yang ditemukan pada bronkiektasi termasuk penebalan dinding bronkial, impaksi mukoid, dan air trapping. Minor volume loss dapat terlihat pada fase awal bronkiektasis, sedang area kolaps yang lebih besar sebagai akibat dari mucous plugging pada penyakit yang lebih lanjut. Bercak konsolidasi kadang ditemukan pada infeksi sekunder. Penebalan dinding bronkus dapat disebabkan oleh inflamasi saluran napas, hipertrofi otot polos, dan proliferasi fibroblastik. Penebalan bronkus minor juga dapat ditemui pada individu normal, asma, perokok, dan infeksi saluran napas bawah.

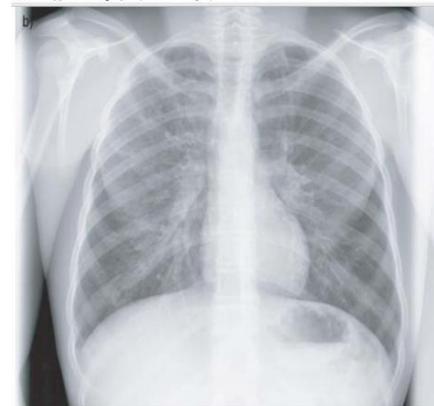


Gambar 6. Gambaran bronkiektasis pada pasien yang sama.

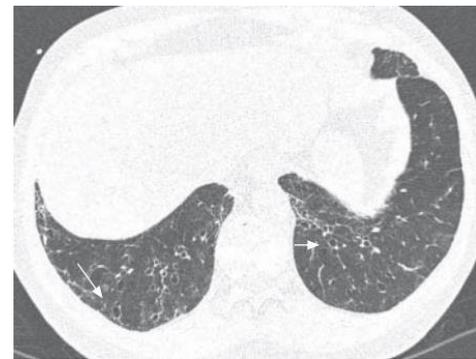
Keterangan:

(a) foto toraks menunjukkan multipel kistik.

(b) gambaran yang tampak pada HRCT.



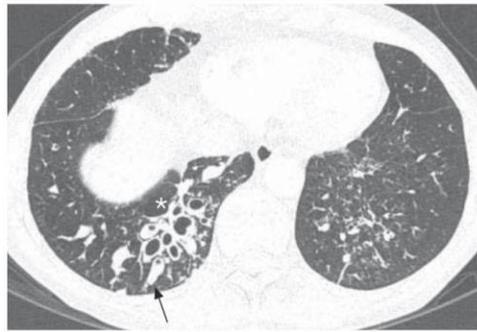
Gambar 7. Bronkiektasis silindris dengan gambaran *tram track line*



Gambar 8. Gambaran HRCT bronkiektasi menunjukkan *signet ring sign* (garis panah pendek) dan terlihatnya saluran napas perifer pada jarak 1 cm dari permukaan pleura (garis panah panjang).



Gambar 9. Gambaran *non tapering bronchi* pada bronkiektasis.



Gambar 10. Bronkiektasis dengan penebalan dinding bronkus (tanda bintang) dan *mucous plugging* (tanda panah) di lobus medius paru kanan.

Pemeriksaan Fungsi Paru

Pemeriksaan spirometri dapat memperlihatkan gambaran keterbatasan aliran napas dengan penurunan FEV1 dan penurunan rasio FEV1/FVC, namun pada beberapa pasien dapat ditemukan gambaran spirometri normal. FVC dapat normal atau sedikit menurun mengindikasikan suatu impaksi mukus. Hipereaktivitas bronkus juga dilaporkan didapatkan pada penderita bronkiektasis.

FEV1 memiliki korelasi terhadap keparahan abnormalitas pada HRCT. Penurunan volume paru mengindikasikan penyakit paru interstitial sebagai penyakit dasarnya, sedangkan peningkatan volume paru mengindikasikan suatu air trapping atau impaksi mukus pada saluran napas kecil. Pemeriksaan 6 minute walking test dilakukan untuk melihat kapasitas fungsional paru dan dapat diterapkan pada bronkiektasis. Penurunan kapasitas latihan berkorelasi dengan tingkat keparahan pada HRCT.

Pemeriksaan Mikrobiologi

Pemeriksaan mikrobiologi sputum adalah pemeriksaan yang sangat penting dalam penanganan bronkiektasis. Penelitian yang dilakukan di 4 pusat kesehatan dengan spesialisasi bronkiektasis (di Hongkong; Tyler, Texas; Barcelona, Spanyol; dan Cambridge, Inggris) mendapatkan data bahwa *H. Influenzae* adalah patogen yang paling sering terisolasi (yaitu 29% sampai dengan 42% kasus). Patogen lain yang sering teridentifikasi antara lain *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Patogen-patogen tersebut mempunyai kemampuan

menghambat bersihan mukosilier, merusak epitel respirasi, dan membentuk biofilm yang dapat mempermudah infeksi persisten melalui mekanisme inhibisi imunitas innate serta meningkatkan resistensi antibiotik.

Pemeriksaan Spesifik

Pemeriksaan spesifik dilakukan untuk mendiagnosis kelainan spesifik tertentu sesuai dengan gambaran klinis yang mendukung. Beberapa pemeriksaan tersebut antara lain: (1) Pada kecurigaan fibrosis kistik dilakukan pemeriksaan kadar konsentrasi ion klorida (Cl⁻) dengan menggunakan pilocarpine iontophoresis. Kadar ion klorida > 60 mM menegakkan diagnosis fibrosis kistik. (2) Penderita dengan kelainan imunitas humoral dapat diperiksa kadar Immunoglobulin dalam darah, meliputi IgM, IgG, dan IgA. (3) Diagnosis Primary ciliary dyskinesia (PCD) berdasarkan pada kadar nitric oxide udara ekshalasi dan pemeriksaan spesimen biopsi nasal dengan menggunakan mikroskop elektron. Kadar nitric oxide yang rendah memiliki nilai diagnostik untuk PCD, dan diagnosis ditegakkan dengan terlihatnya defek pada dynein arms silia pada pemeriksaan dengan mikroskop elektron. (5) Kadar IgE melebihi 1000 IU adalah suatu marker yang spesifik untuk *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. (6) Pemeriksaan kadar serum α 1-antitrypsin dan pemeriksaan genetik untuk mendiagnosis bronkiektasis defisiensi α 1-2antitrypsin.⁴

Penatalaksanaan Bronkiektasis

Secara keseluruhan tujuan terapi yang diberikan adalah mengurangi gejala, meningkatkan kualitas hidup dan mencegah eksaserbasi. Perbaikan untuk bersihan saluran napas pasien adalah penatalaksanaan yang utama pada bronkiektasis, karena dapat memotong lingkaran setan inflamasi dan infeksi. Bersihan saluran napas dapat dilakukan dengan obat inhalasi (misalnya salin hipertonik 7%) dipadukan dengan fisioterapi dada, seperti alat *oscillatory positive expiratory pressure* (PEP), *high frequency chest wall oscillation* (HFCWO), *autogenic drainage*, bernapas aktif dengan batuk yang efektif, atau perkusi pada dada manual. Mukolitik digunakan untuk mengurangi kekentalan sputum. Bronkodilator menunjukkan perbaikan yang signifikan terhadap FEV1 beberapa pasien

dengan bronkiektasis. Secara keseluruhan tidak banyak data-data yang mendukung rekomendasi bronkodilator kerja cepat pada bronkiektasis. Beta adrenergic agonis dan methylxanthine, selain mempunyai efek bronkodilator, juga dapat merangsang bersihan mukosilier pada pasien dengan penyakit saluran napas kronis, dengan cara meningkatkan frekuensi gerakan silia, mengubah sekresi saluran napas, atau keduanya. Rehabilitasi paru bermanfaat pada pasien dengan keluhan sesak saat beraktifitas. Tujuan latihan fisik adalah untuk bersihan saluran napas. Penelitian pada 111 pasien dengan bronkiektasis non fibrosis kistik dan sesak saat aktifitas dengan latihan fisik berjalan kaki 2 kali seminggu, bersepeda, dan latihan penguatan itu menunjukkan perbaikan yang signifikan pada tes jalan 6 menit dan skor kualitas hidup. Pada penelitian lain menunjukkan juga penurunan kunjungan ke instalasi gawat darurat dan poli rawat jalan serta menurunkan kebutuhan bronkodilator kerja cepat. Anti inflamasi yang sering digunakan adalah kortikosteroid serta makrolid. Kortikosteroid sistemik tidak mengubah penurunan FEV1 pada bronkiektasis non fibrosis kistik dan menyebabkan efek samping lebih besar dibandingkan manfaatnya.

Kortikosteroid inhalasi dosis tinggi (misalnya obat fluticasone 1000µg/hari) menurunkan volume sputum dan petanda inflamasi dalam sputum, namun tidak memperbaiki faal paru dan tidak menurunkan frekuensi eksaserbasi bronkiektasis serta lebih sering menyebabkan efek samping seperti katarak dan osteoporosis. Budesonide dengan dosis medium (640µg/hari) dan formoterol dibandingkan dengan budesonide dosis tinggi (1600 µg) pada pasien dengan bronkiektasis non fibrosis kistik menurunkan keluhan sesak, menurunkan kebutuhan inhalasi beta agonis kerja cepat, meningkatkan jumlah hari bebas batuk, dan memperbaiki skor kualitas hidup. Macrolide mempunyai efek anti inflamasi dan imunomodulator pada inflamasi saluran napas dan stres oksidatif, antara lain dengan cara memodifikasi dari produksi mukus, menghambat produksi biofilm, supresi mediator inflamasi, menurunkan rekrutmen dan fungsi leukosit, serta menghambat produksi superoxide dan nitric oxide. Penelitian EMBRACE (*Effectiveness of*

Macrolides in patients with Bronchiectasis using Azithromycin to Control Exacerbations) menunjukkan bahwa azitromisin 500 mg 3 kali seminggu selama 6 bulan menurunkan eksaserbasi, meningkatkan kualitas hidup, serta dapat menurunkan pertanda inflamasi seperti C-reactive protein dan leukosit. Penelitian BAT (*Bronchiectasis and long-term Azithromycin Treatment*) menunjukkan bahwa azitromisin 250 mg setiap hari selama 12 bulan menurunkan eksaserbasi, meningkatkan kualitas hidup, dan memperbaiki FEV1.

Penelitian BLESS (*Bronchiectasis and Low dose Erythromycin Study*) menunjukkan bahwa eritromisin etilsuksinat 400 mg (erythromycin base 250 mg) menurunkan eksaserbasi, menurunkan volume sputum, dan juga memperbaiki FEV1. Antibiotik dapat digunakan untuk eradikasi *Pseudomonas* dan/atau MRSA, supresi kolonisasi bakteri kronis, atau juga untuk penatalaksanaan eksaserbasi. Pedoman *British Thoracic Society* (BTS) merekomendasikan eradikasi *Pseudomonas* dan MRSA dengan antibiotik saat pertama kali teridentifikasi, dengan tujuan memotong lingkaran setan infeksi, inflamasi, dan kerusakan saluran napas. White dkk melakukan penelitian dengan memberikan terapi eradikasi yang awal dan agresif pada pasien bronkiektasis non fibrosis kistik dengan infeksi *Pseudomonas*. Pasien menerima siprofloksasin oral 500 mg 2 kali sehari selama 3 bulan atau kombinasi ceftazidim dan aminoglikosida iv selama 2 minggu. Kedua kelompok kemudian menerima nebul colistin selama 3 bulan setelah terapi sistemik.

Pseudomonas awalnya mengalami eradikasi sebanyak 80% pasien. Pada pemantauan terakhir (median 14,3 bulan), 50% pasien tetap bebas *Pseudomonas*. Tujuan terapi antibiotik supresi adalah untuk menurunkan beban bakteri pada pasien dengan eradikasi yang gagal, memperbaiki gejala, dan menurunkan frekuensi eksaserbasi. Antibiotik inhalasi aman dan efektif dalam menurunkan muatan bakteri sputum untuk jangka panjang. Beberapa penelitian pada bronkiektasis non fibrosis kistik menunjukkan bahwa antibiotik inhalasi seperti tobramycin, gentamycin, aztreonam, atau ciprofloxacin menurunkan kepadatan *Pseudomonas*, eksaserbasi, dan

rawat inap. Penelitian oleh Kiran dkk menunjukkan bahwa aminoglikosida, cephalosporin, dan fluroquinolone merupakan antibiotik yang paling sering digunakan untuk bronkiektasis akibat tuberkulosis.

Pembedahan pada bronkiektasis dilakukan pada kasus yang gagal dengan pengobatan medis, penyakit lokal dengan gejala yang berat, penyakit yang dapat dibedah dengan batuk darah masif yang berasal dari satu segmen atau lobus, penyakit yang dapat dibedah yang menyebabkan episode infeksi akut yang berulang. Prosedur bedah antara lain lobektomi, segmentektomi, atau pneumektomi. Penelitian menunjukkan bahwa 75% pasien asimtomatik setelah pembedahan, 21% terdapat perbaikan gejala, dan 4% tidak ada perubahan atau memburuk. Pada batuk darah yang membahayakan jiwa dapat dilakukan embolisasi arteri bronkus. Transplantasi paru yang dilakukan pada pasien bronkiektasis difus (terutama fibrosis kistik) pada dekade terakhir menunjukkan perbaikan ketahanan hidup yang signifikan. Kandidat transplantasi adalah pasien dengan risiko meninggal dalam 2 tahun terakhir jika tidak dilakukan transplantasi. Secara teori pencegahan influenza dengan vaksin akan menjadi modalitas penatalaksanaan rutin yang berguna pada anak-anak dan dewasa dengan bronkiektasis.⁶

4. Diskusi

Pasien Ny. SM saat masuk bangsal, berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan penunjang, didiagnosis dengan bronkiektasis dengan multiple bula terinfeksi. Pasien ini didiagnosis bronkiektasis dengan multiple bula terinfeksi karena terdapat peningkatan sesak, peningkatan batuk dengan dahak, penurunan berat badan, jari tabuh (*clubbing finger*), rhonki basah kasar dan wheezing, serta dari foto toraks didapatkan kesan gambar multiple infected bronkiektasis bilateral. Penyebab dari bronkiektasis pada pasien ini diduga karena pasien memiliki riwayat PPOK. Untuk pemeriksaan kultur sputum sudah dilakukan. Terapi yang diberikan adalah berupa 02 3lpm, nebu combivent/6 jam, Infus RL+200 mg aminophilin 20 tpm, injeksi ceftazidime 1 gr/12 jam, injeksi flumucyl 300 mg/8 jam,

Injeksi omeprazole 1A/12 jam, sucralfat sirup 3XC1, OBH sirup 3XC1.

5. Kesimpulan

Pasien Ny. SM datang ke RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo didiagnosis dengan bronkiektasis dengan multiple bula terinfeksi. Pada perjalanannya selama di ruang rawat inap pasien mengeluhkan sesak, dahak sulit keluar dan jari tabuh (*clubbing finger*). Pada pasien dilakukan rehabilitasi medik paru berupa *postural drainase*. Pada hari kelima rawat inap, kondisi pasien sudah membaik dan diperbolehkan pulang dengan jadwal kontrol rutin.

Referensi

- [1] AL-Shirawi N, AL-Jahdali HH, Al Shimemeri A. 2006. Pathogenesis, etiology and treatment of bronchiectasis. *Annals of Thoracic Medicine - Vol 1, Issue 1*. http://www.thoracicmedicine.org/temp/AnnThoracMed11414835023_012035.pdf. Diakses pada 22 Juli 2019.
- [2] Syahrul. 2011. Referat Bronkiektasis. Referat Bronkiektasis. Artikel Kedokteran. www.artikelkedokteran.com/1352/bronkiektasis.html. Diakses : 22 Juli 2019.
- [3] Rademacher J, Welte T. 2011. Bronchiectasis- Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*;108 (48):809
- [4] Hariyanto, W., & Hasan, H. (2016). Bronkiektasis. *JURNAL RESPIRASI*, 2(2).
- [5] Djojodibroto, D. (2015). *Respirology*. Jakarta: EGC.
- [6] Fatmawati, Farah dan Menaldi Rasmin, 2017. Bronkiektasis dengan Sepsis dan Gagal Napas. *J Respir Indo Vol*. 37 No. 2. Diakses 22 Juli 2019.