

Laporan Kasus

PPOK Grup E Dengan Eksaserbasi Sedang Pada Pasien Tuberkulosis Paru Kasus Baru

Syazili Mustofa¹, Aisyah Ramadhani Paduan Ratu², Giska Tri Putri³, Hendri Busman⁴, Jordy Oktobiannobel⁵,

^{1,3}Departemen Biokimia, Biologi Molekuler, dan Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung

⁵Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

*Korespondensi: syazili.mustofa@fk.unila.ac.id

Abstrak

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan kondisi paru ditandai dengan keluhan respirasi kronis akibat adanya kelainan saluran napas yang menyebabkan hambatan aliran udara menetap dan sering kali progresif. Dilaporkan seorang laki-laki berusia 65 tahun dengan PPOK grup E berdasarkan penilaian gejala dan tingkat risiko ekaserbasi, datang dengan sesak napas dan batuk produktif kronik. Pasien juga terdiagnosis TB paru kasus baru dan sedang menjalani pengobatan fase intensif obat antituberkulosis (OAT). Pemeriksaan fisik menunjukkan wheezing bilateral dengan saturasi oksigen 90% meningkat menjadi 93% setelah pemberian oksigen 2 L/menit dan fungsi jantung dalam batas normal. Pasien mendapat terapi bronkodilator inhalasi, metilprednisolon intravena, levofloksasin, serta OAT. Setelah 10 hari perawatan, keluhan sesak membaik, disertai peningkatan nilai APE harian. Kasus ini menegaskan pentingnya pendekatan multidisiplin yang melibatkan pengendalian infeksi, penyesuaian farmakoterapi untuk mencapai perbaikan klinis optimal pada pasien PPOK dengan komorbid TB.

Kata Kunci: PPOK, tuberkulosis paru, eksaserbasi, OAT

COPD Group E With Moderate Exacerbation in a Patient With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a lung condition characterized by chronic respiratory symptoms resulting from airway abnormalities that lead to persistent and often progressive airflow limitation. Was report a 65 years old man with COPD Group E, classified based on symptom assessment and exacerbation risk, who presented with dyspnea and chronic productive cough. The patient was also diagnosed with newly detected pulmonary TB and was undergoing the intensive phase of anti-tuberculosis drug (OAT) therapy. Physical examination revealed bilateral wheezing with an oxygen saturation of 90%, which increased to 93% after administration of 2 L/min of supplemental oxygen; cardiac function was within normal limits. The patient received inhaled bronchodilators, intravenous methylprednisolone, levofloxacin, and OAT. After 10 days of hospitalization, dyspnea improved along with an increase in daily peak expiratory flow (PEF) values. This case highlights the importance of a multidisciplinary approach involving infection control and pharmacotherapy adjustment to achieve optimal clinical improvement in COPD patients with coexisting tuberculosis.

Keywords: OPD, pulmonary tuberculosis, exacerbation, anti-TB

1. PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Menurut *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*⁽⁴⁾, PPOK ditandai oleh keterbatasan aliran udara yang persisten dan progresif akibat respons inflamasi kronik saluran napas terhadap paparan partikel atau gas berbahaya, terutama asap rokok. Eksaserbasi akut PPOK, yang didefinisikan sebagai

perburukan gejala respirasi melebihi variasi harian normal, berkontribusi signifikan terhadap penurunan fungsi paru dan peningkatan risiko kematian⁽¹⁾

Indonesia termasuk negara dengan beban ganda penyakit paru menular dan tidak menular. Data *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia* (2023)⁽⁵⁾, menunjukkan prevalensi PPOK yang cukup tinggi di kalangan perokok aktif, seringkali disertai tuberkulosis paru (TB) sebagai

komorbid yang memperburuk perjalanan penyakit. Koeksistensi PPOK dan TB paru meningkatkan kompleksitas diagnosis serta menimbulkan tantangan dalam tatalaksana, karena terapi farmakologis pada kedua penyakit tersebut dapat menimbulkan efek samping dan interaksi obat yang signifikan⁽¹⁾.

Laporan kasus ini membahas seorang pasien laki-laki berusia 65 tahun dengan PPOK eksaserbasi sedang (grup E), TB paru baru dalam fase intensif pengobatan, disertai. Kasus ini penting karena menunjukkan kompleksitas manajemen penyakit paru ganda dengan komorbid psikiatrik serta penerapan terapi desensitisasi OAT yang berhasil dilakukan di bawah pengawasan multidisiplin.

2. KASUS

Pada tanggal 13 September 2025, seorang pasien laki-laki berusia 65 tahun dibawa ke instalasi gawat darurat Rumah Sakit Abdoel Moeloek dengan keluhan utama sesak napas hilang timbul sejak 5 tahun terakhir, yang dirasakan memberat 2 minggu sebelum masuk rumah sakit. Sesak napas disertai bunyi mengi dan dipengaruhi oleh aktivitas terutama bila berjalan lebih dari 100 meter sehingga aktivitas sehari-hari pasien terbatas. Pasien juga mengeluhkan batuk

berdahak berwarna putih kekuningan yang hilang timbul sejak 5 tahun yang lalu dan memberat 2 minggu sebelum masuk rumah sakit. Riwayat batuk berdarah (hemoptisis) disangkal. Pasien tidak mengalami demam namun terdapat keringat malam tanpa didahului aktivitas fisik atau perubahan cuaca sejak 1 bulan yang lalu. Riwayat gatal pada kedua tangan yang dirasakan sejak 3 bulan terakhir. Pasien juga menyatakan mengalami penurunan nafsu makan disertai penurunan berat badan yang tidak terukur sejak 1 bulan yang lalu. Pola buang air besar dan kecil masih dalam batas normal.

Pasien memiliki riwayat TB sejak bulan Juli 2025 terdiagnosis klinis dan mengkonsumsi obat anti tuberculosis (OAT) hanya 20 hari lalu berhenti sendiri, PPOK sejak 2025 rutin menggunakan formoterol dan budesonide inhalasi. Pasien juga merupakan perokok aktif 15 batang perhari sejak 50 tahun terakhir dengan Indeks Brinkman (IB) 750 kategori berat. Pada tanggal 11-13 September 2025, pasien mengeluh batuk dan sesak napas yang memberat. Pasien dibawa ke RS Y dan didiagnosis PPOK dan TB. Pasien lalu dirujuk ke RSAM untuk tatalaksana lebih lanjut. Pasien dirawat inap di ruang rawat inap paru RSAM.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien tampak sakit sedang, kesadaran kompos mentis dengan nilai *Glasgow Coma Scale* (GCS) E4V5M6 15. Tanda vital didapatkan tekanan darah 124/80 mmHg, denyut nadi 95 kali/menit, frekuensi napas 24 kali/menit, saturasi oksigen 90% tanpa oksigen tambahan, meningkat menjadi 92% dengan menggunakan 2 lpm kanula hidung, yang telah mencapai target saturasi oksigen yang dianjurkan pada pasien PPOK yaitu 88-92%, dan suhu tubuh 36,5°C. Berat badan 60 kg dan tinggi badan 160 cm, menghasilkan Indeks Massa Tubuh (IMT) sebesar 23.43 kg/m², yang termasuk kategori berat badan normal.

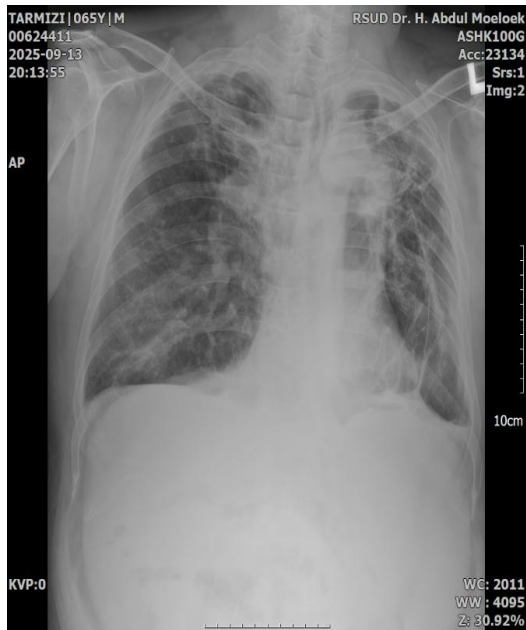
Pemeriksaan pada kepala dan leher didapatkan konjungtiva tidak pucat, sklera tidak ikterik. Tekanan vena jugularis (JVP) 5+2 cm H₂O. Tidak ditemukan pembesaran kelenjar getah

bening leher. Sistem kardiovaskular didapatkan bunyi jantung S₁ dan S₂ terdengar reguler, tanpa murmur atau gallop.

Sistem pernapasan pada inspeksi pasien tampak dinding dada simteris. Palpasi didapatkan fremitus taktil normal pada kedua lapang hemitoraks kanan dan kiri. Perkusi terdapat bunyi sonor pada kedua lapang hemitoraks kanan dan kiri. Auskultasi terdengar suara napas vesikular dengan ekspirasi memanjang kedua lapang hemitoraks kanan dan kiri disertai rhonki dan wheezing kedua lapang hemitoraks kanan dan kiri. Pemeriksaan laboratorium pasien menunjukkan peningkatan leukosit pada 13 September 2025.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Laboratorium

	Hasil lab yang di temukan	Nilai Normal
Hitung darah lengkap:		
Hemoglobin (Hb)	13.7	13,2 -17,3
Hematokrit (Ht)	39.9	40-52
Leukosit (WBC)	11.440	3.800-10.600
Trombosit	305.000	150.000-440.000
Hitung jenis leukosit:		
Limfosit	6.1	25-40
Monosit	1.9	2-8
Netrofil segmen	91	50-70
Eosinofil	1	2-4
Basopil	0	3-5
Na/K/Ca/Cl	145/3.2/9.4/105	135-147/3,5-5,0/8,8-10,3/95-105
Ureum / kreatinin	26/0.94	18-55/0,6-1,2
Albumin	3.5	3.5-5.2
Gula darah sewaktu	174	70-200
SGOT/SGPT	33/34	< 35 / < 41
HIV	Non Reaktif	Non Reaktif
Analisis Gas Darah	7,35/36/150/20,4/-5 Kesan : Asidosis Metabolik terkompensasi penuh dengan hiperoksemia	7,35-7,45/35-45/80-108/23-29/24-30/-2,4- +2,3
AaDO ₂ /FiO ₂ needed	-45/0.14	



Gambar 1. Rontgen toraks (13/9/2025)

Pada foto toraks (Gambar 1), tampak infiltrat di apex pulmo dextra dan sinistr, tampak pendataran diafragma dengan kesan TB paru dan emfisematous lung.

Tabel 2. Hasil Pewarnaan Gram

Pemeriksaan	Hasil
Pewarnaan gram sputum (18/9/25)	Ditemukan Epitel 0-1/LPB
	Ditemukan Leukosit 0-2/LPB

Pada tanggal 18 September 2025, pemeriksaan pasien dilakukan pemeriksaan pewarnaan gram ditemukan epitel 0-1/LPB, leukosit 0-2/LPB. Setelah dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, pada pasien ini didiagnosis PPOK

eksaserbasi derajat sedang pada PPOK grup E (Perbaikan), TB Paru kasus baru terdiagnosis klinis dalam pengobatan fase intensif bulan ke-1, Status HIV Negatif.

Tatalaksana pada pasien ini diberikan O2 3 lpm NK, IVFD NaCl 0,9% 500cc / 8 jam, IV aminofilin 300mg dalam NaCl 0.9% 100cc selama 30 menit selanjutnya 240mg dalam NaCl 0.9% 500cc/8 jam (H3) sebagai terapi adjuvant PPOK yang bekerja sebagai penghambat fosfodiesterase nonselektif sehingga memberikan efek bronkodilatasi, IV Levofloxacin 750mg/24 jam, PO N Acetilsistein 200mg/8 jam, Nebu salbutamol 3,01mg + ipratropium bromide 0,5mg/8 jam, IV Metilprednisolone 30mg / 8 jam, OAT 4KDT 4tablet/24 jam.

Pasien dirawat selama 10 hari dan mengalami perbaikan secara klinis batuk dan sesak berkurang, hasil lab menunjukkan kadar leukosit yang normal dan keadaan rontgen toraks yang mengalami perbaikan



Gambar 2. Rontgen toraks (23/9/2025)

Foto toraks (Gambar 2) saat pasien pulang tampak parenkim paru bilateral menunjukkan pola bronkial yang sedikit menebal, sesuai dengan perbaikan pasca-eksaserbasi PPOK.

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Darah Rutin 22 September 2025

Pemeriksaan	Hasil
Hemoglobin	12,8
Hematokrit	39
Leukosit	10.980
Trombosit	238.000

Hasil pemeriksaan darah rutin menunjukkan adanya perbaikan kadar leukosit yang menandakan perbaikan dari proses infeksi yang terjadi. Sehingga atas dasar perbaikan gejala klinis, gambaran rontgen toraks dan hasil pemeriksaan laboratorium, maka pasien diperbolehkan pulang untuk selanjutnya mendapatkan perawatan rawat jalan.

3. DISKUSI

Kasus ini menggambarkan seorang laki-laki berusia 65 tahun dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) grup E yang mengalami eksaserbasi sedang disertai tuberkulosis (TB) paru kasus baru yang sedang menjalani pengobatan fase intensif. Kombinasi PPOK dan TB aktif merupakan kondisi klinis yang sering dijumpai di negara dengan prevalensi tinggi penyakit infeksi kronik seperti Indonesia. Kedua penyakit ini saling memengaruhi secara patofisiologis dan terapeutik, sehingga memperumit perjalanan penyakit dan tatalaksana pasien (10).

Secara epidemiologis, hubungan timbal balik antara PPOK dan TB telah didukung oleh berbagai studi kohort dan meta-analisis. Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dapat mempercepat penurunan fungsi paru dengan menyebabkan fibrosis, bronkiektasis, serta destruksi alveolar yang memicu obstruksi jalan napas persisten⁽⁷⁾. Sebaliknya, pasien PPOK memiliki risiko lebih tinggi terinfeksi TB karena penurunan pertahanan mukosiliar dan gangguan imunitas lokal akibat inflamasi kronik serta paparan asap rokok jangka panjang⁽⁸⁾. Proses patologis tersebut saling memperkuat, sehingga menciptakan lingkaran inflamasi

kronik yang menurunkan kapasitas ventilasi dan mempercepat progresivitas kerusakan parenkim paru.

Pada kasus ini, pasien datang dengan keluhan sesak napas kronik dan batuk produktif yang merupakan gejala khas eksaserbasi PPOK. Ditemukannya wheezing bilateral menunjukkan adanya bronkospasme dan peningkatan resistensi jalan napas. Saturasi oksigen yang meningkat dari 90 % menjadi 93 % setelah pemberian oksigen 2 L/menit menandakan gangguan ventilasi sedang yang masih dapat dikompensasi. Pemeriksaan radiologis memperlihatkan efusi pleura kanan sedang-besar dan infiltrat lapang bawah kiri, yang dapat disebabkan oleh proses infeksi aktif TB atau efusi parapneumonik sekunder. Pemeriksaan ultrasonografi toraks kemudian mengonfirmasi adanya cairan pleura. Gambaran klinis dan radiologis tersebut memperkuat dugaan TB aktif yang memperberat kondisi PPOK eksaserbasi.

Penatalaksanaan kasus seperti ini menuntut pendekatan multidisiplin dengan perhatian khusus terhadap interaksi antara terapi PPOK dan obat antituberkulosis (OAT). Terapi awal meliputi bronkodilator kombinasi salbutamol dan ipratropium

bromida melalui nebulisasi, kortikosteroid sistemik (metilprednisolon intravena), serta antibiotik levofloksasin. Bronkodilator berfungsi melebarkan jalan napas melalui relaksasi otot polos bronkus, sementara kortikosteroid menekan inflamasi dan edema mukosa⁽⁴⁾. Levofloksasin dipilih karena memiliki efek terhadap bakteri penyebab eksaserbasi PPOK seperti *Haemophilus influenzae* dan *Moraxella catarrhalis*, serta memiliki aktivitas terhadap *M.tuberculosis*, sehingga memberikan keuntungan farmakologis ganda⁽⁹⁾.

Meskipun demikian, interaksi farmakokinetik antara OAT dan terapi PPOK perlu menjadi perhatian utama. Rifampisin, salah satu komponen utama OAT, merupakan penginduksi kuat enzim sitokrom P450 (CYP3A4 dan CYP1A2), yang dapat mempercepat metabolisme obat-obat seperti teofilin, β_2 -agonis, dan kortikosteroid^(2,3). Akibatnya, kadar plasma obat tersebut dapat menurun sehingga efektivitasnya berkurang. Dalam konteks ini, diperlukan penyesuaian dosis serta pemantauan ketat terhadap tanda-tanda klinis kekurangan efek bronkodilator atau antiinflamasi. Pemantauan fungsi hati juga penting karena kombinasi beberapa obat, terutama pada pasien lanjut usia,

dapat meningkatkan risiko hepatotoksitas⁽¹²⁾.

Selama perawatan, pasien menunjukkan respons yang baik terhadap terapi kombinasi, dengan peningkatan nilai Arus Puncak Ekspirasi (APE) dari 120 L/menit menjadi 220 L/menit dalam 10 hari. Nilai APE yang mengalami peningkatan mencerminkan telah berkurangnya obstruksi jalan napas dan peningkatan kemampuan ventilasi paru. Hal ini memperlihatkan efektivitas bronkodilator dan kontrol inflamasi yang baik. Setelah kondisi stabil, pemeriksaan spirometri perlu dilakukan untuk menilai derajat obstruksi residual dan menentukan terapi pemeliharaan jangka panjang sesuai rekomendasi GOLD 2025⁽⁸⁾.

Peran pemeriksaan radiologis tidak hanya penting dalam menegakkan diagnosis awal, tetapi juga untuk memantau resolusi efusi pleura dan perubahan parenkim paru. Pemeriksaan foto toraks serial dan USG toraks dapat digunakan untuk menilai volume efusi serta respons terhadap terapi, sedangkan CT thorax direkomendasikan bila dicurigai adanya komplikasi seperti bronkiektasis, abses, atau fibrosis pasca-TB. Apabila efusi pleura tetap signifikan, tindakan torakentesis diagnostik dapat

membantu menentukan etiologi dan karakter cairan (transudat atau eksudat) serta mendeteksi kemungkinan efusi TB⁽⁶⁾.

Secara klinis, hasil yang baik pada pasien ini menunjukkan bahwa pengobatan komprehensif yang mencakup pengendalian infeksi TB, optimasi terapi bronkodilatasi, serta pemantauan interaksi obat dapat memberikan perbaikan yang nyata. Pendekatan ini juga menegaskan pentingnya kerja sama antara spesialis paru, penyakit infeksi, radiologi, dan rehabilitasi medik. Edukasi mengenai penghentian merokok, kepatuhan minum OAT, dan pencegahan infeksi berulang merupakan bagian integral dari keberhasilan terapi jangka panjang.

Dari perspektif kesehatan masyarakat, kombinasi PPOK dan TB memiliki implikasi besar terhadap strategi kontrol penyakit kronik dan infeksi di populasi lanjut usia. Banyak pasien PPOK dengan TB aktif tidak terdiagnosis secara dini karena gejala yang tumpang tindih. Oleh karena itu, pendekatan diagnostik terpadu dengan skrining TB aktif pada pasien PPOK yang mengalami perburukan gejala perlu diterapkan di fasilitas kesehatan primer maupun sekunder.

Dengan demikian, kasus ini menegaskan bahwa tatalaksana

pasien PPOK dengan TB paru aktif memerlukan strategi yang terintegrasi, individual, dan multidisiplin. Fokus utama mencakup eradikasi infeksi, pengendalian inflamasi kronik, optimalisasi fungsi paru, dan pencegahan komplikasi jangka panjang. Evaluasi pascapengobatan melalui spirometri dan radiologi menjadi kunci untuk menilai pemulihan fungsional serta mencegah kekambuhan. Keberhasilan pada kasus ini memperlihatkan bahwa, dengan manajemen yang tepat dan pemantauan menyeluruh, pasien dengan dua penyakit kronik yang saling berinteraksi ini dapat mencapai perbaikan klinis yang bermakna dan kualitas hidup yang lebih baik.

4. KESIMPULAN

Kasus ini menggambarkan interaksi kompleks antara Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) dan tuberkulosis (TB) paru aktif, dua kondisi yang saling memengaruhi baik dari sisi patogenesis maupun respons terapi. Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dapat mempercepat progresivitas PPOK melalui mekanisme destruksi alveolar, fibrosis, serta gangguan pertukaran gas yang menyebabkan penurunan fungsi paru jangka panjang (Lee et al., 2020; Shah et al., 2022). Sebaliknya, pasien PPOK

memiliki kerentanan lebih tinggi terhadap infeksi TB karena disfungsi mukosiliar dan inflamasi kronik yang melemahkan sistem pertahanan paru (Rabe et al., 2023).

Penatalaksanaan pasien dengan PPOK eksaserbasi yang disertai TB aktif memerlukan pendekatan multidisiplin yang mencakup kontrol infeksi, optimalisasi terapi bronkodilator, dan pemantauan efek interaksi obat. Rifampisin, komponen utama terapi OAT, diketahui menginduksi enzim sitokrom P450 dan dapat menurunkan efektivitas kortikosteroid maupun teofilin yang digunakan dalam terapi PPOK (Cresswell et al., 2018). Oleh karena itu, pemantauan farmakokinetik dan klinis sangat penting untuk menjaga efektivitas pengobatan kedua penyakit.

Perbaikan klinis pada pasien ini, yang ditunjukkan oleh peningkatan Arus Puncak Ekspirasi (APE) dari 120 L/menit menjadi 220 L/menit dalam 10 hari, menunjukkan bahwa pengobatan komprehensif yang tepat dapat memperbaiki ventilasi dan mengurangi obstruksi bronkial. Evaluasi lanjutan dengan spirometri setelah fase akut diperlukan untuk menilai fungsi paru residual dan menentukan terapi pemeliharaan jangka panjang (GOLD, 2025).

Secara keseluruhan, kasus ini menegaskan bahwa pasien dengan PPOK dan TB aktif memerlukan tatalaksana terintegrasi, individual, dan berkelanjutan, dengan koordinasi antara spesialis paru, penyakit infeksi, radiologi, dan rehabilitasi medik. Deteksi dini, pengendalian faktor risiko seperti merokok, serta kepatuhan terhadap pengobatan merupakan faktor kunci untuk mencegah kekambuhan dan menurunkan angka mortalitas. Implementasi strategi klinis berbasis bukti dan pemantauan menyeluruh dapat membantu pasien mencapai perbaikan klinis yang optimal serta mempertahankan kualitas hidup jangka panjang (Ranzani et al., 2021; World Health Organization, 2023).

DAFTAR PUSTAKA

1. Byrne, A.L., Marais, B.J. & Mitchell, G.J. (2023) *Interactions between chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: current understanding and clinical implications. The Lancet Respiratory Medicine*, 11(3), pp. 254–266.
2. Cresswell, F.V. et al. (2018) *Implementation of drug desensitization protocols in tuberculosis treatment. Clinical Infectious Diseases*, 67(6), pp. 1025–1032.
3. Cresswell, F.V. et al. (2018) *Rifampicin and drug interactions in tuberculosis management*. Cayman Chemical Company.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). (2025) *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2025 Report*.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2023) *Profil Kesehatan Indonesia 2023*. Jakarta: Kemenkes RI.
6. Kim, H.Y., Lee, S.H. & Yoon, H.I. (2020) 'Diagnostic approaches for tuberculous pleural effusion: update and perspectives,' *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 83(3), pp. 197–206.
7. Lee, C.H. et al. (2020) 'Impact of pulmonary tuberculosis history on chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study,' *Respirology*, 25(10), pp. 1035–1043.
8. Rabe, K.F. et al. (2023) 'Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD 2023 Report),' *European Respiratory Journal*, 61(1): 2201786.
9. Ranzani, O.T. et al. (2021) 'Antibiotic therapy in acute exacerbation of COPD: an update on evidence and guidance,' *Chest*, 160(4), pp. 1311–1323.

10. Shah, M. et al. (2022) 'Association between COPD and active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis,' *Chest*, 162(3), pp. 621–632.
11. Wedzicha, J.A. & Seemungal, T.A.R. (2022) *COPD exacerbations: mechanisms, prevention, and management*. *The Lancet*, 400(10360), pp. 681–697.
12. World Health Organization. (2023) *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes*. 5th ed. Geneva: WHO.