

Evaluasi Pengobatan pada Pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) di RST Dr. Asmir Salatiga

Jatmiko Rahmat¹, Dian Oktianti²

^{1,2}Program Studi Farmasi, Universitas Ngudi Waluyo, Ungaran

E-Mail Korespondensi: dianoktianti@unw.ac.id

ABSTRAK

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah kondisi paru-paru yang ditandai oleh kurangnya aliran udara yang dapat menyebabkan kerusakan progresif pada dan permanen pada paru-paru. Hal ini akan menyebabkan gejala sesak napas, batuk, mengi dan produksi dahak. Pasien dengan PPOK memerlukan terapi jangka panjang, sehingga ketepatan pemberian dosis harus selalu diperhatikan agar efek terapi tercapai. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran penggunaan obat, dan ketepatan dosis obat yang diberikan kepada pasien PPOK. Metode penelitian ini adalah penelitian observasional disajikan secara deskriptif dengan pendekatan retrospektif menggunakan catatan rekam medik pasien PPOK RST dr. Asmir Salatiga periode Januari - Maret 2023. Sebanyak 65 sampel yang dipilih secara *purposive*. Data dianalisis dan disajikan dalam bentuk tabel persentase. Ketepatan dosis dianalisa menggunakan panduan *Drug Information Handbook* edisi 24. Berdasarkan hasil penelitian dapat diketahui gambaran terapi kombinasi kortikosteroid dan bronkodilator kerja lama (Budesonide dan Formoterol fumarate) sebanyak 73,8%, Xantin (Aminofilin) sebanyak 46,2%, Agonis β -2 (Salbutamol) sebanyak 29,2%, dan Mukolitik (N-asetilsistein) sebanyak (50,4%). Terdapat 47 pasien (72,3%) mendapatkan dosis yang tepat sesuai literatur dan 18 pasien (27,7%) mendapatkan dosis rendah. Simpulan: Kombinasi obat paling banyak digunakan golongan kortikosteroid dan bronkodilator kerja lama (Budesonide dan Formoterol fumarate) 73,8%. Evaluasi ketepatan dosis obat PPOK, 47 pasien (72,3%) mendapatkan dosis yang sesuai dengan literatur.

Kata Kunci: PPOK, Evaluasi Pengobatan, Tepat Dosis

ABSTRACT

Evaluation of Treatment in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at RST Dr. Asmir Salatiga

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a lung condition characterized by a lack of airflow that can cause progressive and permanent damage to the lungs. This will cause symptoms of shortness of breath, coughing, wheezing and phlegm production. Patients with COPD require long-term therapy, so the accuracy of dosing must always be considered so that the therapeutic effect is achieved. The aim of this study was to determine the description of drug use and the accuracy of drug doses given to COPD patients. The method of this research is observational research presented descriptively with a retrospective approach using medical records of COPD patients RST dr. Asmir Salatiga for the period January - March 2023. A total of 65 samples were selected purposively. The data is analyzed and presented in the form of a percentage table. The accuracy of the dose was analyzed using the Drug Information Handbook edition 24. Based on the results of the study,

it was possible to see the picture of combination therapy with long-acting corticosteroids and bronchodilators (Budesonide and Formoterol fumarate) as much as 73.8%, Xanthine (Aminophylline) as much as 46.2%, β -2 agonist (Salbutamol) as much as 29.2%, and Mucolytic (N-acetylcysteine) as much as (50.4%). There were 47 patients (72.3%) who received the correct dose according to the literature and 18 patients (27.7%) received the low dose. Conclusion: The most commonly used combination of drugs is corticosteroids and long-acting bronchodilators (Budesonide and Formoterol fumarate) 73.8%. Evaluation of the accuracy of COPD drug doses, 47 patients (72.3%) received doses that were in accordance with the literature.

Keywords: COPD, Treatment Evaluation, Right Dose,

PENDAHULUAN

Dalam *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* tahun 2021, *World Health Organization (WHO)* mengartikan bahwa Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah kondisi paru-paru yang umum yang ditandai oleh kurangnya aliran udara akibat paparan partikel atau gas berbahaya yang signifikan. Penyakit ini menyebabkan kerusakan progresif pada paru-paru dan permanen pada struktur paru-paru, yang menyebabkan gejala sesak napas, batuk, mengi dan produksi dahak. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) sekarang menjadi salah satu dari tiga penyebab utama kematian di seluruh dunia, dan 90 persen kematian ini terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. (GOLD, 2021). Hasil dari Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 (RISKESDAS) menunjukkan bahwa prevalensi penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) di Indonesia sebanyak 3,7%, dengan prevalensi yang lebih tinggi pada laki-laki di Provinsi Jawa Tengah. (Kemenkes RI, 2013).

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan penyakit yang memerlukan terapi obat jangka panjang (Gigi et al., 2015). Penggunaan obat dianggap rasional apabila obat yang digunakan sesuai dengan indikasi, kondisi pasien dan pemilihan obat yang tepat (jenis, sediaan, dosis, rute, waktu dan lama pemberian). Oleh karena itu, penggunaan obat pada pasien dengan kondisi tersebut harus dipantau dan dievaluasi. (Amrina, 2016).

Studi yang dilakukan pada tahun 2015 untuk mengidentifikasi masalah terkait obat (MTO) pada pasien PPOK di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi menunjukkan bahwa 9 pasien (22,5%) termasuk dalam kategori ketidaktepatan dosis, dengan 2 pasien (5%) mendapatkan dosis tinggi dan 8 pasien (22,5%) mendapatkan dosis rendah. Pada penelitian tersebut masih banyak terjadi ketidaktepatan dosis yaitu dosis tinggi dan dosis terlalu rendah (Priastuti dan Karuniawati, 2017).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin melakukan penelitian secara retrospektif tentang evaluasi penggunaan obat pada pasien PPOK di Instalasi rawat jalan RST dr. Asmir Salatiga dari Januari hingga Maret tahun 2023. RST dr. Asmir dipilih menjadi tempat penelitian karena sebelumnya di rumah sakit ini belum pernah dilakukan penelitian serupa, sedangkan jumlah pasien yang menderita PPOK semakin bertambah. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran penggunaan obat, dan ketepatan dosis obat yang diberikan kepada pasien.

Penelitian ini dilakukan di RST dr. Asmir Salatiga karena belum ada penelitian sebelumnya tentang evaluasi penggunaan obat pada pasien PPOK.

METODE

Jenis penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik yang bersifat non eksperimental dengan pengumpulan data secara retrospektif. Penelitian ini menggunakan rancangan cross sectional. Data diperoleh dari rekam medis pasien PPPK yang menjalani rawat jalan di RST dr. Asmir periode Januari - Maret 2023. Teknik sampling yang digunakan adalah secara total sampling, dengan jumlah sampel yaitu 65 pasien. Sampel yang masuk dalam kriteria ini harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini adalah data rekam medik yang lengkap (terdapat nomor rekam medik, umur, BB, jenis kelamin, diagnosa, nama obat, pasien rawat jalan dan data rekam medik yang terbaca) serta pasien rawat jalan usia 18-70 tahun (remaja akhir – manula) dengan diagnosa penyakit paru obstruktif kronik yang mendapatkan obat PPOK di RST Dr. Asmir Salatiga pada periode Januari – Maret 2023. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah data rekam medik yang tidak terbaca dan pasien PPOK yang menderita penyakit paru yang lain. Data yang diperoleh kemudian dilakukan tabulasi dan dianalisa secara univariat. Untuk evaluasi ketepatan dosis, dianalisa menggunakan pedoman Drugs Information Handbook edisi 24 tahun 2015.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Tabel 1. Karakteristik Berdasarkan Usia Dan Jenis Kelamin Pasien PPOK di Instalasi Rawat Jalan RST dr. Asmir Salatiga Periode Januari – Maret 2023

Karakteristik Pasien	Kriteria	Jumlah	Persentase (%) n=65
Usia (tahun)	17-25	0	0
	26-35	1	1,54
	36-45	7	10,77
	46-55	14	21,54
	56-65	25	38,46
	>66	18	27,69
Total		65	100
Jenis Kelamin	Laki-laki	51	78,46
	Perempuan	14	21,54
Total		65	100

Usia pasien PPOK rawat jalan di RST dr. Asmir paling banyak pada kelompok usia 56-65 tahun (masuk dalam kelompok umur lansia akhir) yaitu

sebesar 38,46%. Penyakit PPOK ini lebih banyak diderita oleh laki-laki dibandingkan perempuan, yaitu sebesar 78,46%

Tabel 2. Profil Terapi Pasien PPOK di Instalasi Rawat Jalan RST dr. Asmir Salatiga Periode Januari – Maret 2023

No	Golongan Obat	Nama Obat	Rute	Jumlah Pasien	Persentase (%) n=65
1	Agonis β -2	Salbutamol	p.o	19	29,2
		Salbutamol	Inhalasi	7	10,8
2	Xanthine	Aminofilin	p.o	30	46,2
3	Kortikosteroid	Metilprednisolon	p.o	5	7,7
		Budesonide	Inhalasi	3	4,6
4	Mukolitik	Ambroksol	p.o	13	20,0
		N-asetilsistein	p.o	36	55,4
		Guaifenesin	p.o	5	7,7
		OBH (Obat Batuk Hitam)	p.o	5	7,7
5	Kombinasi kortikosteroid dan bronkodilator kerja lama	Budesonide dan Formoterol fumarate	Inhalasi	48	73,8
		Salmeterol dan Fluticasone Propionate	Inhalasi	3	4,6

Berdasarkan data distribusi pengobatan PPOK pada tabel 2, sediaan kombinasi adalah obat yang paling umum digunakan, kombinasi obat golongan kortikosteroid dan bronkodilator kerja lama (Budesonide dan Formoterol fumarate) sebanyak 73,8 %, kandungannya adalah Budesonide (160mcg) dan Formoterol Fumarate (4,5mcg). Pengobatan pada pasien PPOK berdasarkan tabel 2 umumnya diberikan obat mukolitik (90,8%), kombinasi kortikosteroid dan bronkodilator kerja lama (78,4%), xantin (46,2%), dan agonis β -2 (40%).

Tabel 3. Gambaran Pemberian Dosis Pengobatan PPOK Pada Pasien PPOK di Instalasi Rawat Jalan RST dr. Asmir Salatiga Periode Januari – Maret 2023

Golongan	Nama Obat	Rute	F*	Dosis Standar**	Ket.***	Jumlah Pasien	% n=65
Agonis β -2	Salbutamol	p.o	3 x 1 tab (2mg)	6-16 mg perhari	Tepat dosis	6	9,2
		p.o	3 x 1/2 tab (2mg)		Dosis kurang	8	12,3

Golongan	Nama Obat	Rute	F*	Dosis Standar**	Ket.***	Jumlah Pasien	% n=65
		p.o	2x1 tab (2mg)		Dosis kurang	5	7,7
	Salbutamol 2,5mg	Inhalasi	3x2,5mg	2,5mg 3-4 kali sehari	Tepat dosis	3	4,6
		Inhalasi	2x2,5mg		Dosis kurang	3	4,6
	Salbutamol 100mcg	Inhalasi	3x1 puff	1-2 puff 3-4 kali sehari	Tepat dosis	1	1,5
		p.o	3x1 (200mg)		Tepat dosis	5	7,7
Xanthine	Aminofilin	p.o	3 x 1/2 tab (200mg)	300mg dalam 6-8 jam	Tepat dosis	15	23,1
		p.o	2x1 (200mg)		Tepat dosis	10	15,4
	Metilprednisolon	p.o	3x1 (8mg)	32 mg 1 kali sehari	Dosis kurang	3	4,6
Kortikosteroid		p.o	2x1 (8mg)		Dosis kurang	2	3,1
	Budesonide 0,25	Inhalasi	2x0,25mg	0,5-2 mg/hari	Tepat dosis	3	4,6
	Ambroksol	p.o	3x1 (30mg)	30-120 mg per hari	Tepat dosis	12	18,5
Mukolitik		p.o	2x1 (30mg)		Tepat dosis	1	1,5

Berdasarkan tabel 3 terdapat 18 pasien dari 65 pasien (27,7%) mendapatkan dosis rendah. Sebanyak 13 pasien mendapatkan dosis rendah pada pemberian salbutamol oral, sebanyak 5 pasien mendapatkan dosis yang rendah pada pemberian kortikosteroid Metilprednisolon, 3 pasien pada pemberian nebulizer Salbutamol 2,5mg, dan sebanyak 1 pasien pada pemberian kombinasi Budesonide dan Formoterol fumarate.

Keterangan:

* Frekuensi

** Sumber dari Drug Information Handbook 24th Edition 2015-2016

*** Keterangan

Pembahasan

Pada tabel 1 menunjukkan bahwa pasien PPOK di instalasi rawat jalan RST dr. Asmir Salatiga periode Januari – Maret 2023 sebanyak 25 pasien (38,46%) dari

kelompok lansia akhir dan 18 pasien (27,69%) dari usia lebih dari 65 tahun menderita PPOK. Pasien PPOK yang paling banyak adalah kategeori lansia, artinya dengan bertambahnya usia, terjadi penurunan juga terhadap fungsi paru yang progresif sehingga mengakibatkan peningkatan risiko sesak napas dan peningkatan prevalensi penyakit paru kronis pada individu kelompok lansia (MacNee, 2016).

Selain itu, seperti yang ditunjukkan pada tabel 1, kategori pasien PPOK laki-laki (78,46%) memiliki persentase yang lebih besar daripada pasien perempuan (21,54%). Hal ini dapat dipengaruhi oleh norma sosial dan pergaulan konsumsi rokok laki-laki lebih tinggi daripada perempuan. Pasien PPOK yang tidak merokok bila dibandingkan dengan perokok, mengalami gejala pernapasan dan kelainan fungsi paru yang lebih banyak, memiliki tingkat penurunan nilai Force Expired Volume in one second (FEV1) per tahun yang lebih besar, dan memiliki tingkat kematian PPOK yang lebih tinggi. (GOLD, 2023). Menurut Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013, prevalensi kejadian PPOK di Indonesia lebih tinggi pada laki-laki (4,2%) daripada perempuan (3,3%) (Kemenkes RI, 2013).

Penggunaan kombinasi inhalasi kortikosteroid-Long acting β 2-Agonis (LABA) lebih efektif dalam menurunkan risiko perawatan hingga kematian dibandingkan kombinasi inhalasi kortikosteroid-Short acting β 2-Agonis (SABA). Hal ini disebabkan aksi kerja LABA hingga 12 jam, sehingga akan meredakan gejala lebih lama. LABA memang tidak akan menyebabkan saluran nafas lebih cepat, seperti yang bisa dilakukan oleh SABA (Sari, dkk., 2021).

Sesuai dengan penelitian meta analisis yang dilakukan Tang *et al.* (2019) menyatakan bahwa efektivitas terapi kombinasi budesonide / formoterol versus monoterapi atau plasebo pada pasien dengan PPOK stabil, menunjukkan bahwa budesonide/formoterol memiliki efek positif pada peningkatan fungsi paru dan perbaikan kualitas hidup dibandingkan budesonide, formoterol, dan placebo (Tang, *et al.*, 2019).

Selanjutnya, Aminofilin yang merupakan golongan Xanthine digunakan pada 46,2% pasien karena dalam pengobatan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), aminofilin adalah salah satu obat yang paling banyak diresepkan di seluruh dunia, studi meta analisis menunjukkan aminofilin terbukti meningkatkan jumlah udara yang dapat dikeluarkan secara paksa setelah inspirasi maksimal/ Forced Vital Capacity (FVC) dan jumlah udara yang dapat dikeluarkan dalam waktu 1 detik (FEV1) pada pasien PPOK yang stabil secara klinis (Cazzola, et al., 2018).

Obat Short acting β 2-Agonist (SABA) Salbutamol (29,2%) digunakan sebagai bronkodilator tambahan untuk pasien PPOK karena dapat membantu mengurangi gejala sesak. Pada pasien PPOK sedang-berat, fungsi paru dapat ditingkatkan dengan penggunaan SABA selama sekitar 7 hari (Sari, dkk., 2021).

N-asetilsistein (50,4%) adalah obat mukolitik yang efektif yang menurunkan viskositas dan elastisitas sputum serta meningkatkan pembersihan mukosiliar saluran napas yang rendah. Selain itu, sifat antioksidan dan anti-inflamasi N-asetilsistein dapat membantu mengurangi eksaserbasi akut pasien PPOK (Huang, 2023).

Profil pengobatan pasien yang tercantum pada tabel 2 kurang sesuai dengan *guideline* pengobatan PPOK dalam *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) tahun 2023. Pengobatan kombinasi kortikosteroid dan bronkodilator kerja lama tidak dianjurkan pada penderita PPOK. Berdasarkan bukti

penelitian, terapi tiga kombinasi (*Long acting β 2-Agonist*) LABA (*Long-acting muscarinic antagonists*) LAMA-kortikosteroid adalah pengobatan yang lebih efektif. Apabila dibandingkan dengan kombinasi kortikosteroid dan bronkodilator kerja lama pada pasien dengan gejala PPOK sedang hingga berat yang memiliki risiko eksaserbasi. Dari ketidaksesuaian ini, peneliti berasumsi bahwa obat dua kombinasi kortikosteroid dan bronkodilator kerja lama lebih dijumpai dapat disebabkan karena pertimbangan harga/ biaya yang harus dikeluarkan oleh pasien. Karena biaya terapi tiga kombinasi LABA-LAMA-kortikosteroid cenderung lebih mahal.

Data hasil pengobatan dan efektivitas penggunaan obat golongan xanthine, khususnya aminofilin terbukti memberikan efek yang signifikan saat dikombinasi dengan inhalasi kortikosteroid, dan bronkodilator kerja lama. Selain memiliki efek bronkodilator, aminofilin juga melemaskan otot polos, terutama otot bronkus. Dibandingkan dengan plasebo, aminofilin terbukti lebih efektif dalam mengurangi frekuensi dan durasi eksaserbasi PPOK akut selama 12 bulan. Agonis- β -2 juga digunakan sebagai bronkodilator tambahan pada pasien PPOK, dan dapat membantu memperbaiki gejala dyspnea (Sari, dkk., 2021).

Pasien PPOK sering ditandai dengan produksi sputum yang berlebihan dan batuk kronis, sehingga mukolitik seperti N-asetilsistein dan ambroksol sangat dianjurkan untuk mengurangi kekentalan sputum dan membersihkan sputum. Tinjauan sistematis baru-baru ini terhadap 30 penelitian yang melaporkan efektivitas klinis mukolitik pada pasien PPOK menunjukkan bahwa jumlah eksaserbasi berkurang secara signifikan (Poole, et al., 2019).

Obat golongan Agonis β -2 salbutamol paling banyak mendapatkan dosis yang rendah yaitu sebanyak 13 pasien. Hal ini dapat berkaitan dengan optimasi dosis yang dilakukan oleh dokter penulis resep disesuaikan dengan beratnya penyakit sebagai dosis pemeliharaan Salbutamol dosis rendah dapat meredakan gejala seperti sesak napas yang cukup parah. SABA digunakan sebagai bronkodilator pelengkap pada pasien PPOK yang dapat memberikan manfaat berupa perbaikan gejala sesak (Ejiofor, 2013). Sedangkan menurut Tinjauan Cochrane terbaru menunjukkan, penggunaan SABA selama kurang lebih tujuh hari dapat meningkatkan fungsi paru pada pasien PPOK sedang hingga berat. Pasien juga merasakan gejala sesak, batuk berkurang dan lebih mungkin mematuhi pengobatan (Appleton, 2008).

Obat golongan kortikosteroid khususnya metilprednisolon didapatkan dosis yang rendah yaitu sebanyak 5 pasien atau 7,7%. Penggunaan dosis rendah pada obat golongan steroid bukan tanpa alasan. Hal ini sesuai dengan sebuah review yang dilakukan Arcos, et al. (2016), bahwa berdasarkan profil keamanan penggunaan obat golongan steroid sistemik dosis tinggi dihubungkan dengan hasil klinis yang lebih buruk daripada steroid sistemik yang diberikan dalam dosis rendah. Efek samping dari steroid sistemik dengan dosis tinggi diantaranya hiperglikemia, delirium, retensi cairan, kelemahan otot, infeksi, dan efek samping lainnya. Menurut Woods et al (2014) steroid sistemik harus diberikan pada semua pasien yang mengalami PPOK eksaserbasi akut yang cukup parah dengan menggunakan dosis efektif terendah dan durasi terapi terpendek.

Dilihat juga pada tabel 3 bahwa 56 pasien (86,2%) sudah mendapatkan dosis yang tepat sesuai dengan literatur *Drug Information Handbook 24th Edition* tahun 2015-2016. Dikatakan tepat dosis jika dosis yang diberikan berada dalam rentang

dosis untuk pasien PPOK. Pada penelitian ini dapat keterbatasan yaitu bahwa tidak diketahuinya kondisi klinis pasien sehingga tidak dapat diketahui alasan diberikannya dosis obat yang lebih rendah.

SIMPULAN

Pasien PPOK rawat jalan di RST dr. Asmir sebanyak 38,46% berusia 56-65 tahun dan 78,46% berjenis kelamin laki-laki. Penggunaan obat PPOK paling banyak adalah sediaan kombinasi obat golongan kortikosteroid dan bronkodilator kerja lama (Budesonide dan Formoterol fumarate) sebanyak 73,8 %. Jumlah pasien yang mendapatkan dosis yang tepat sesuai literatur Drug Information Handbook 24th Edition tahun 2015-2016 sebesar 48 pasien (72,3%), sedangkan pada penelitian ini tidak ditemukan dosis yang berlebihan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada RST dr. Asmir Salatiga atas kesempatan yang diberikan sehingga peneliti dapat melakukan penelitian sampai selesai.

DAFTAR PUSTAKA

- Amrina, R. (2016). *Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Di Instalasi Rawat Jalan Rsup Dr. M. Djamil Padang* (Doctoral dissertation, Universitas Andalas).
- Appleton S, Jones T, Poole P, et al. *Ipratropium Bromide Vs. LABA For COPD*. 2008;(3)
- Arcos, D. B., Krishnan, J. A., Vandivier, R. W., Sevransky, J. E., Checkley, W., Kiser, T. H., & DECIDE Investigators. (2016). High-dose versus low-dose systemic steroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*, 3(2), 580.
- Cazzola, M., Calzetta, L., Barnes, P. J., Criner, G. J., Martinez, F. J., Papi, A., & Matera, M. G. (2018). Efficacy and safety profile of xanthines in COPD: a network meta-analysis. *European Respiratory Review*, 27(148).
- Ejiofor S, Turner AM. Pharmacotherapies for COPD. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2013;7(1):17-34.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2023. *Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (2023 Report)
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2021. *Pocket Guide To Copd Diagnosis, Management, And Prevention. A Guide for Health Care Professionals. 2021 Edition*
- Huang, C., Kuo, S., Lin, L., & Yang, Y. (2023). *The efficacy of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-*

analysis. Therapeutic Advances in Respiratory Disease, 17, 17534666231158563.

Kementerian Kesehatan. (2013). *Pokok-Pokok Hasil Riskesdas Indonesia 2013*. Jakarta: Puslitbang Gizi, Badan Litbang Kesehatan.

MacNee, W. (2016). *Is chronic obstructive pulmonary disease an accelerated aging disease?. Annals of the American Thoracic Society*, 13(Supplement 5), S429-S437.

Poole, P., Sathananthan, K., & Fortescue, R. (2019). Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).

Priastuti, N. F., & Karuniawati, H. (2017). *Analisis Drug Related Problems Terkait Dengan Ketidaktepatan Dosis Dan Interaksi Obat Pada Pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) Di RSUD DR. Moewardi Tahun 2015 (Doctoral dissertation, Universitas Muhammadiyah Surakarta)*.

Sari, C. P., Hanifah, S., Rosdiana, Y. A., & Anisa, Y. (2021). Efektivitas Pengobatan pada Pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) di Rumah Sakit Wilayah Yogyakarta. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi (Journal Of Management And Pharmacy Practice)*, 11(4), 215.

Tang, B., Wang, J., Luo, L. L., Li, Q. G., & Huang, D. (2019). Comparative efficacy of budesonide/formoterol with budesonide, formoterol or placebo for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 25, 1155.

Woods JA, Wheeler JS, Finch CK, Pinner NA. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD*. 2014;9:421-430.