

Hubungan Pemakaian Inhalasi Kortikosteroid Flutikason Dengan Kejadian Eksaserbasi Pada Pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronik Di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Provinsi Lampung Periode Tahun 2015-2017

Natasya Aurum Alifia Zaini¹, Novita Carolia², Anggraeni Janar Wulan³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) adalah penyakit paru kronik yang ditandai oleh hambatan aliran udara di saluran napas yang bersifat *irreversible*. Pengobatan menggunakan kortikosteroid inhalasi flutikason menunjukkan keunggulan dalam meningkatkan fungsi paru, mengurangi gejala dan mengurangi eksaserbasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan kejadian eksaserbasi pada pasien PPOK di Rumah Sakit Daerah Abdul Moeloek periode tahun 2015-2017 Provinsi Lampung. Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional yang menggunakan data sekunder yaitu data rekam medis sebanyak 102 pasien yang dianalisis jenis obat yang digunakan dengan kejadian eksaserbasi yang mereka alami. Hasil analisis menunjukkan hubungan yang signifikan antara pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan kejadian eksaserbasi pada PPOK di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek periode tahun 2015-2017 dengan nilai *p value* 0,049 ($p < 0,05$).

Kata Kunci: Eksaserbasi, kortikosteroid inhalasi flutikason, Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK)

Association Between The Consumption Of Fluticasone Corticosteroid Inhaler and Exacerbation In Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients In Abdul Moeloek Hospital from 2015-2017

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a chronic lung disease with irreversible condition. One of the treatment using fluticasone inhaled corticosteroids shows a significant improvement in lung function, reducing symptoms and reducing exacerbations. The purpose of this study was to determine the relationship of fluticasone corticosteroid inhalation with the incidence of exacerbations in COPD patients at Abdul Moeloek Regional Hospital in the period 2015-2017 Lampung Province. This study was an observational study that used secondary data (medical records) of 102 patients who were analyzed the type of the drug they used with the occurrence of exacerbations they experienced. The results of the analysis in this study showed a significant correlation between the use of fluticasone inhaled corticosteroids and the exacerbations in COPD patients at Abdul Moeloek Hospital in 2015-2017 with a *p value* of 0.049 ($p < 0.05$).

Keywords: Chronic Obstruction Lung Disease (COPD), exacerbation and fluticasone inhaled corticosteroids,

Korespondensi: Natasya Aurum Alifia Zani, Jl. Alam Elok blok E8 no 4 BTN 2, wayhalim permai, bandar lampung, natasyaaurum30@gmail.com

Pendahuluan

Penyakit Paru Obstruktif Kronis atau PPOK adalah penyakit yang menunjukkan gejala berupa terhambatnya aliran pernapasan yang ditandai terhambatnya aliran udara di saluran napas yang bersifat progresif *irreversibel*. Dampak PPOK pada setiap individu tergantung derajat keluhannya (khususnya sesak dan penurunan kapasitas latihan), efek sistemik, dan gejala komorbid lainnya.¹ Kebiasaan merokok adalah faktor resiko utama kasus PPOK, yaitu sekitar 90% kasus PPOK disebabkan oleh kebiasaan

merokok, serta sisanya pencemaran udara. Asap rokok hasil dari pembakaran tembakau dapat mengiritasi bronkiolus, dan memicu perubahan permanen pada kelenjar yang memproduksi mukus sehingga dapat menyebabkan hiperekskresi mukus. Merokok dapat menyebabkan inflamasi pada dinding organ saluran napas dan dapat merusak dinding alveolar, serta akan memperparah kondisi emfisema pada pasien.²

Patogenesis PPOK melibatkan beberapa sel inflamasi, mediator inflamasi dan stres oksidatif seperti halnya perubahan pada

sistem kardiovaskular sebagai hasil pajanan asap rokok dan berkembang menjadi keterbatasan aliran udara yang progresif. Sel inflamasi dan mediator menginduksi metaplasia sel goblet, hipersekresi mukus, hipertrofi otot polos jalan napas dan hilangnya fungsi mukosiliar. Hipersekresi mukus dan kehilangan fungsi siliar adalah keadaan yang mempermudah terjadinya infeksi oleh virus maupun bakteri yang dapat mengubah kondisi jalan napas.³

Penyakit paru obstruktif kronik sering dikaitkan dengan gejala eksaserbasi akut. Pasien PPOK dikatakan eksaserbasi akut bila kondisi pasien yang menderita mengalami perburukan yang bersifat akut dari kondisi sebelumnya. Kejadian eksaserbasi akut biasanya karena terserang infeksi bakteri maupun virus, bronkospasme, polusi udara atau golongan obat sedatif.⁴ Eksaserbasi akut pada PPOK berarti timbulnya perburukan dibandingkan dengan kondisi sebelumnya. Eksaserbasi dapat disebabkan infeksi atau faktor lainnya seperti polusi udara, kelelahan atau timbulnya komplikasi.¹

Gejala eksaserbasi antara lain sesak bertambah, produksi sputum meningkat, dan perubahan warnamenjadi purulen. Eksaserbasi akut dibagi menjadi tiga yaitu tipe I (eksaserbasi berat), tipe II (eksaserbasi sedang), tipe III (eksaserbasi ringan). Ditambah infeksi saluran napas atas lebih dari 5 hari, demam tanpa sebab lain, peningkatan batuk, peningkatan mengi atau peningkatan frekuensi pernapasan > 20% baseline, atau frekuensi nadi > 20% baseline.¹

Penyebab paling umum dari suatu eksaserbasi adalah infeksi trakeobronkial dan polusi udara, 1/3 penyebab dari eksaserbasi berat tidak dapat diidentifikasi. Peran infeksi bakteri masih kontroversial. Penelitian terbaru dengan bronkoskopi menunjukkan bahwa sekitar 50% dari pasien eksaserbasi terdapat bakteri dalam konsentrasi tinggi pada saluran napas bawah, hal ini menunjukkan bukti kolonisasi bakteri.⁵

Terapi farmakologi dalam menangani kasus PPOK bisa diberikan terapi bronkodilator yang diberikan secara tunggal atau kombinasi dari ketiga jenis bronkodilator

dan disesuaikan dengan klasifikasi derajat berat penyakit. Pemilihan bentuk obat diutamakan inhalasi, nebuliser tidak dianjurkan pada penggunaan jangka panjang. Pada derajat berat diutamakan pemberian obat lepas lambat (*slow release*) atau obat berefek panjang (*long acting*). Terdapat macam macam bronkodilator antara lain golongan antikolinergik, golongan agonis β -2, kombinasi antikolinergik dan agonis β -2, golongan xantin, antiinflamasi, antibiotika, antioksidan, mukolitik.⁶

Antiinflamasi digunakan bila terjadi eksaserbasi akut dalam bentuk oral atau injeksi intravena, berfungsi menekan inflamasi yang terjadi, dipilih golongan metilprednisolon atau prednison. Bentuk inhalasi sebagai terapi jangka panjang diberikan bila terbukti uji kortikosteroid positif yaitu terdapat perbaikan FEV1 pasca bronkodilator meningkat > 20% dan minimal 250 mg. Antibiotik hanya diberikan bila terdapat eksaserbasi.⁷ Flutikason banyak digunakan karena aktivitasnya sebagai antiinflamasi dan immunosupresan. Efek antiinflamasi flutikason disebabkan karena adanya pemasukan substituen 9 α -F yang dapat meningkatkan aktivitas glukokortikoid. Hal tersebut dikarenakan adanya gugus yang bersifat penarik elektron tersebut dapat menimbulkan efek induksi pada gugus 11 β -OH sehingga senyawa menjadi lebih asam dan kemampuan interaksi obat-reseptor menjadi lebih baik.⁸

Metode

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional yang menggunakan data sekunder yaitu data rekam medis uji statistik yang digunakan adalah tabulasi silang 2x2 Chi Square dengan interval kepercayaan 95 %. Populasi penelitian ini adalah seluruh rekam medik (RM) penderita PPOK yang mendapatkan terapi inhalasi kortikosteroid flutikason di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode tahun 2015-2017.

Kriteria inklusi penelitian yaitu: Pasien PPOK rawat jalan di RSUD Abdul Moeloek periode tahun 2015-2017, mendapatkan terapi inhalasi kortikosteroid flutikason dan berobat jalan lebih dari 1 kali kunjungan.

Sedangkan kriteria eksklusinya adalah pasien PPOK yang memiliki usia lebih dari 65 tahun serta memiliki penyakit penyerta hipertensi, CHF, diabetes militus, TBC, dan asma. Penelitian ini dilaksanakan unutup mengetahui hubungan pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan kejadian eksaserbasi pada pasein PPOK di Rumah Sakit Daerah Abdul Moeloek periode tahun 2015-2017 Provinsi Lampung.

Hasil

Jumlah pasien PPOK di RSAM periode tahun 2015-2017 sebanyak 587 orang. Berdasarkan penyaringan sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan sebanyak 102 pasien. Karakteristik responden yang didapat dari data sekunder meliputi kelompok usia, jenis kelamin dan gejala yang dirasakan. Karakteristik responden yang didapat, disajikan pada tabel 1

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Responden

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
1. Usia (Tahun), Median (min-maks)	61	36
2. Jenis Kelamin		
- Laki Laki	88	86,3
- Perempuan	14	13,7
3. Gejala Klinis		
- Batuk	100	98,0
- Sesak	101	99,0
- Dahak	68	66,7
- Demam	4	3,9
- Nyeri Dada	4	3,9
- Mual	6	5,9
- Tidak Nafsu Makan	6	5,9
4. Riwayat Merokok		
- Merokok	37	36,3
- Tidak merokok	65	63,7

Pada karakteristik usia didapat kelompok responden dengan nilai median adalah 61 tahun dengan minimal usia 36 tahun dan maksimal usia adalah 68 tahun.

Selanjutnya berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa populasi laki-laki lebih dominan dibandingkan perempuan yaitu sebanyak 88 responden (86,3%).

Berdasarkan gejala klinis yang dirasakan penderita PPOK, sebanyak 100 responden (98%) mengalami batuk, 101 responden (99,0%) mengalami sesak, dan 68 responden (66,7%) mengeluarkan dahak, sedangkan hanya 4 responden (3,9%) yang disertai demam dan nyeri dada, untuk keluhan mual dan tidak nafsu makan dirasa oleh 6 responden (5,9%). Berdasarkan riwayat merokok, responden yang merokok sebanyak 37 responden (36,3), dan responden yang tidak merokok sebanyak 65 responden (63,7) Pada penelitian ini juga didapatkan hasil frekuensi responden berdasarkan pemberian inhalasi kortikosteroid flutikason dapat dilihat pada tabel 2

Tabel 2. Frekuensi Penggunaan Inhalasi Flutikason

Inhalasi Flutikason	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Ya	48	47,1
Tidak	54	52,9
Total	102	100,0

Responden yang mendapatkan inhalasi kortikosteroid flutikason lebih sedikit yaitu berjumlah 48 orang (47,1%), sedangkan responden yang tidak mendapatkan inhalasi kortikosteroid flutikason sejumlah 54 responden (52,9%).

Sedangkan distribusi frekuensi responden berdasarkan angka Eksaserbasi pada pasien PPOK dapat dilihat pada tabel 6:

Tabel 3. Eksaserbasi pada pasien PPOK

Eksaserbasi	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Tidak	50	49,0
Ya	52	51,0
Total	102	100,0

Responden yang mengalami eksaserbasi lebih banyak yaitu berjumlah 52 orang (51,0%), sedangkan responden yang tidak mengalami eksaserbasi sejumlah 50 responden (49,0%).

Setelah dilakukannya pengolahan data mengenai hubungan antara pemakaian

inhalasi kortikosteroid flutikason dengan kejadian eksaserbasi pada PPOK didapatkan hasil yang dapat dilihat pada tabel 3:

Tabel 4. Hubungan pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan kejadianeksaserbasi pada PPOK

Inhalasi	Eksaserbasi				total	p-value
	Tdk		Ya			
	n	%	N	%		
Ya	29	60,4	19	39,6	48	0,049
Tidak	21	38,9	33	61,1	54	
Total	50	49,0	52	51,0	102	

Hasil penelitian didapatkan bahwa dari 48 responden yang mendapatkan inhalasi kortikosteroid flutikason, sebanyak 29 orang (60,4%) tidak mengalami eksaserbasi dan sebanyak 19 responden (39,6%) mengalami eksaserbasi sedangkan dari 54 responden yang tidak mendapatkan inhalasi kortikosteroid flutikason, sebanyak 21 responden (38,9%) tidak mengalami eksaserbasi dan 33 orang (61,1%) mengalami eksaserbasi. Hasil uji *chi square* didapatkan nilai *p value* 0,049 ($p < \alpha$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan kejadianeksaserbasi pada PPOK di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek periode tahun 2015-2017. Sedangkan hasil uji OR diperoleh nilai 2,39 (CI 96% 1,08-5,3), artinya responden yang mendapatkan inhalasi kortikosteroid flutikason berpeluang 2,39 kali lebih besar untuk tidak mengalami eksaserbasi dibandingkan dengan responden yang tidak mendapatkan inhalasi kortikosteroid flutikason.

Pembahasan

Pada karakteristik usia didapatkan karakteristik usia dengan nilai median 61 tahun, usia minimum 36 tahun dan maksimal 68 tahun.

Hal ini dijelaskan juga oleh Akkermans (2014) dalam studinya bahwa prevalensi individu yang terdiagnosis PPOK melalui pemeriksaan spirometri merupakan individu yang berusia lanjut. Menurut Akkermans pada

tahun 2014, terdapat hubungan bermakna antara usia lanjut dengan angka kejadian PPOK ($p\text{-value} = < 0,001$).⁹

Selanjutnya berdasarkan karakteristik jenis kelamin menunjukkan bahwa populasi laki-laki lebih dominan dibandingkan perempuan yaitu sebanyak 88 responden (86,3%). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Rycroft bahwa 2,3% sampai 8,4% kematian yang disebabkan PPOK, proporsi laki-laki lebih besar jika dibandingkan dengan proporsi wanita dengan rentang usia 65-74 tahun.²¹

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Prazasta (2015), dalam penelitiannya tentang faktor-faktor yang berhubungan dengan penyakit PPOK, didapatkan hasil bahwa laki-laki memiliki resiko tinggi terhadap PPOK, sedangkan perempuan memiliki resiko yang lebih rendah.¹⁰

Penelitian lain mengenai karakteristik penderita PPOK berdasarkan jenis kelamin dilakukan oleh Rahmatika (2008) didapatkan berdasarkan tingkat keparahan PPOK berat lebih banyak diderita oleh laki-laki karena kesadaran berobat meningkat setelah penyakit menjadi parah. Almagro et al (2010) juga menunjukkan dari total pasien PPOK sebanyak 398 pasien, terdapat 352 (89%) orang berjenis kelamin laki-laki dan 45 (11%) orang perempuan.²²

Lebih sedikitnya wanita merokok yang juga dikarenakan adanya pengaruh norma di masyarakat yaitu perokok wanita dinilai memiliki perilaku negatif juga menjadi salah satu faktor perbedaan jumlah penderita PPOK berjenis kelamin perempuan dan laki-laki. Riskesdas tahun (2010) menunjukkan prevalensi perokok 16 kali lebih tinggi pada laki-laki 65,9% dibandingkan perempuan 4,2%. Menurut Kementerian Kesehatan RI pada tahun 2012 didapatkan prevalensi merokok lebih besar pada laki-laki 34,4% daripada perempuan 4,5%. Rycroft (2012) menunjukkan 2,3% sampai 8,4% kematian yang disebabkan oleh PPOK memiliki proporsi laki-laki lebih besar dibandingkan wanita dengan rentang usia 65-74 tahun.²¹⁻²³

Flutikason memiliki mekanisme kerja sebagai anti inflamasi dan immunosupresan yang dapat membantu tercapainya tujuan terapi dari PPOK berupa upaya meminimalisir dampak gejala, meningkatkan tingkat aktivitas fisik dan mengurangi risiko eksaserbasi pada waktu yang akan datang yang juga berkaitan dengan perkembangan penyakit. Pada PPOK ditemukan adanya kondisi inflamasi pada paru-paru sebagai akibat dari menghirup asap rokok ataupun partikel gas berbahaya dari sumber lain. Hal tersebut dapat diminimalisir bersama dengan efektivitas kortikosteroid inhalasi.¹¹

Pada penelitian ini didapatkan responden yang tidak menggunakan inhalasi flutikason sebanyak 54 responden, sedangkan yang menggunakan inhalasi flutikason sebanyak 48 responden. Kejadian ini sesuai dengan penelitian Calverley (2007) yang menjelaskan bahwa pemilihan inhalasi kortikosteroid tergantung dari regulasi dan ketersediaan obat yang dirasa tepat oleh dokter.¹²

Responden yang mengalami eksaserbasi lebih banyak yaitu berjumlah 52 orang (51,0%), sedangkan responden yang tidak mengalami eksaserbasi sejumlah 50 responden (49,0%). PPOK mempunyai progresivitas yang lambat, diselingi dengan fase eksaserbasi akut yang timbul secara periodik. Pada fase eksaserbasi akut terjadi perburukan yang mendadak dari perjalanan penyakitnya yang disebabkan oleh suatu faktor pencetus dan ditandai dengan suatu manifestasi klinis yang memberat. Selain itu frekuensi terjadinya eksaserbasi setiap tahunnya didapatkan pasien PPOK dengan eksaserbasi ringan (0-1 eksaserbasi per tahun) sebanyak 153 pasien (44,35%) dan pasien dengan eksaserbasi (≥ 2 eksaserbasi sedang-berat per tahun) sebanyak 192 pasien (55,65%).¹³⁻¹⁴

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan persentase eksaserbasi terjadi pada responden yang tidak mendapatkan inhalasi kortikosteroid flutikason yaitu sebanyak 33 orang (61,1%) mengalami eksaserbasi. Sedangkan dari responden yang mendapatkan inhalasi hanya 19 responden

(39,6%) mengalami eksaserbasi. Hasil uji *chi square* didapatkan nilai *p value* 0,049 ($p < \alpha$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan hubungan kejadian eksaserbasi pada PPOK di RSUDAM periode tahun 2015-2017. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilaporkan oleh Sin *et.al.*, (2008) disimpulkan bahwa terapi kortikosteroid flutikason efektif untuk mengatasi eksaserbasi.¹⁵

Flutikason efektif mengatasi eksaserbasi karena berfungsi sebagai anti inflamasi pada bronkus dengan cara menginduksi perubahan pada reseptor glukokortikoid sitoplasma yang kemudian menghambat ekspresi gen inflamasi dan meningkatkan transkripsi gen anti-inflamasi. Penurunan mediator inflamasi dalam aliran darah bronkial terjadi setelah pemberian flutikason propionat disebabkan oleh ikatan kinase dan fosfatase pada reseptor glukokortikoid yang menyebabkan vasokonstriksi.¹⁶

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Verhoeven et al (2002) yang menunjukkan dari 23 pasien, didapatkan bahwa penggunaan flutikason mampu meningkatkan nilai FEV1 pada pasien, atau kondisi yang menjadi stabil jika dibandingkan dengan plasebo $p=0,001$, pada penelitian tersebut juga didapatkan bahwa pada kejadiannya PPOK didapatkan beberapa sel inflamasi yang berperan seperti CD3 + dan sel-sel tryptase dan pengobatan dengan flutikason dapat menghasilkan penurunan jumlah dari sel-sel inflamasi ini.²⁰

Yawn et al (2010) juga menjelaskan bahwa fungsi paru (FEV1) akan terus menurun pada pasien dengan PPOK, namun penurunan yang terjadi pada pasien dengan pengobatan flutikason akan menjadi lebih lambat menurun lebih lambat (39 mL / tahun) dibandingkan dengan plasebo (55 ml / tahun) namun penurunan tersebut hanya efektif terjadi pada PPOK dengan tingkat eksaserbasi sedang-berat dan tidak menunjukkan perbedaan penurunan yang signifikan pada eksaserbasi derajat ringan.¹⁶

Dari banyaknya kepustakaan pada pembahasan penelitian ini yang menyatakan

adanya efektivitas yang diberikan oleh pemakaian flutikason sebagai inhalasi kortikosteroid untuk mengatasi eksaserbasi dan efektivitas yang lebih baik didapatkan pada penggunaan flutikason dengan kombinasi, maka dapat dinyatakan bahwa terdapat hubungan pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan tingkat kejadian eksaserbasi pada pasien PPOK di RSUD Abdoel Moeloek Provinsi Lampung periode tahun 2015-2017.

Simpulan

Ada hubungan yang signifikan antara pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan kejadian eksaserbasi pada PPOK di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek periode tahun 2015-2017.

Daftar Pustaka

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2001. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
2. Barnett, Margaret. 2006. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chichester : John Wiley & Sons, Ltd.
3. Supriyadi, Megantara. 2013. Faktor Genetik Penyakit Paru Obstruksi Kronik. Jakarta: Majalah Kedokteran Universitas Indonesia Vol 40 No 8.
4. Riyanto BS, Heni RW, Barmawi H. 2014. Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta : Internal Publishing Jilid I edisi VI, hal 204.
5. Han MK, Lazarus SC. 2016. COPD: Clinical Diagnosis and Management. In : Broaddus, V.C, et al, (Eds.). Textbook of Respiratory Medicine. Ed, 6th, Canada : Elsevier Inc.
6. Williams, Dennis M., Bourdet, Sharya V. 2014. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In : DiPiro, J, et al, (Eds). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach seventh edition. New York: Mc Graw-Hill. pp. 528-550.
7. GOLD. 2015. Pocket Guide To COPD Diagnosis, Management, and Prevention. USA : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.
8. Siswandono dan Soekardjo B. 2008. Kimia Medisinal Edisi ke-2. Surabaya: Airlangga University Press, hal 423-434.
9. Akkermans RP, Biermans M, Robberts B, Ter GJ, Jacob A, Van WC et al. 2014. COPD prognosis in relation to diagnostic criteria for airflow obstruction in smokers. Radboud University Medical Center. European Respiratory Journal 43(1): 54-63
10. Prazasta RP. 2015. Penilaian Tingkat Risiko dan Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronik pada Masyarakat Binaan KPKM Buaran FKIK UIN Syarif Hidayatullah Tahun 2015. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah
11. Tashkin D, Strange C. 2018. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy. International Journal of COPD; 2587-2601
12. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. 2007. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007; 356:775-789.
13. Lukito DB, Permana p. 2017. Penyakit Paru Obstruksi Kronis Eksaserbasi Akut. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.
14. Wan ES, DeMeo DL, Hersh CP, Shapiro SD, Rosiello RA, Sama SR, et al. 2011. Clinical predictors of frequent exacerbations in subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Med; 105(4):588-594.
15. Sin DD, Paul Man SF, Marciniuk DD, Ford G, FitzGerald M, Wong E et al. The effect of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177:1207-1214
16. Yawn BP, Raphiou I, Hurley JS, Dalal AA. 2010. The role of fluticasone propionate/salmeterol combination

- therapy in preventing exacerbations of COPD. *International Journal Chronic Obstruct Pulmonary Disease*; 5: 165–178.
17. Martinez FJ, Hastie AT, Curtis JL, et al. 2017. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*; 5(12):956–967.
 18. Lipson, Barnhart, Brealey, Brooks, Criner, Day NC et al. 2018. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *The New England Journal of Medicine* 378:1671-1680
 19. Dransfield, Bourbeau, Jones, Hanania, Mahler, Vestbo et al. 2013. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine*; 1(3), 210–223.
 20. Verhoeven GT, Hegmans JP, Mulder PG, Bogaard JM, Hoogsteden HC, Prins JB. 2002. Effects of fluticasone propionate in COPD patients with bronchial hyperresponsiveness. *Thorax*. 57(8): 694–700.
 21. Rycroft C, Heyes, Lanza, Karin. 2012. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Literature Review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*; 457.
 22. Rahmatika A. 2009. Karakteristik penderita penyakit paru obstruktif kronik yang di rawat inap di RSUD Aceh Tamiang tahun 2007-2008. Medan: Universitas Sumatra Utara
 23. Departemen Kesehatan R.I. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Direktorat Pengendalian Penyakit menular. 2008. Pengendalian Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Departemen Kesehatan R.I.