

**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**

(Skripsi)

Oleh

NATASYA AURUM ALIFIA ZAINI



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

**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**

**Oleh
Natasya Aurum Alifia Zaini**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN THE CONSUMPTION OF FLUTICASONE CORTICOSTEROID INHALER AND EXACERBATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS IN ABDUL MOELOEK HOSPITAL FROM 2015-2017

By

NATASYA AURUM ALIFIA ZAINI

Background: 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.

Method: 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.

Result: The results of chi-square analysis in this study showed a significant correlation between the use of fluticasone inhaled corticosteroids and the exacerbations in COPD. While the OR test value is 2.39 (CI 96% 1.08-5.3), which mean that respondents who gets inhalation of fluticasone corticosteroids were 2.39 times more likely not experiencing exacerbations compared to respondents who did not receive fluticasone corticosteroid inhalation.

Conclusion: there is a 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,

ABSTRAK

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

Oleh

NATASYA AURUM ALIFIA ZAINI

Latar Belakang: 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.

Metode: 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: Hasil analisis menunjukkan hubungan yang signifikan antara pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan kejadian eksaserbasi pada PPOK. 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.

Simpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan kejadianeksaserbasi pada PPOK di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek periode tahun 2015-2017.

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

Judul Skripsi

**: 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**

Nama Mahasiswa

: *Natasya Aurum Alifia Zaini*

Nomor Pokok Mahasiswa

: 1518011162

Program Studi

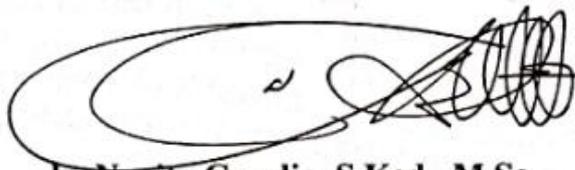
: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing



dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc.
NIP 19831110 200801 2 001



dr. Anggraeni Janar Wulan, S.Ked., M.Sc.
NIP 19820130 200812 2 001

2. Dekan Fakultas Kedokteran

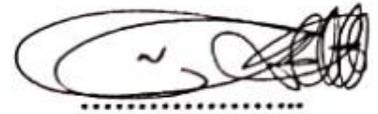


Dr. dr. Muhtariono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA.
NIP 19701208 200112 1 001

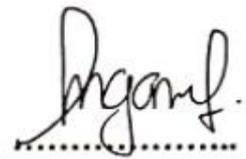
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : dr. Novita Carolina, S.Ked., M.Sc.



Sekretaris : dr. Anggraeni Janar Wulan, S.Ked., M.Sc.



Penguji : dr. Dwi Indria Anggraini, M.Sc., Sp.KK.



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Mubartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA.
NIP. 19701208 200112 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 22 Januari 2019

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“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”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual dan karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Januari 2019
Pembuat pernyataan,



Natasya Aurum Alifia Zani
NPM 1518011162

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandar Lampung pada tanggal 30 November 1997, sebagai anak tunggal dari pasangan Bapak dr. Boy Zaghlul Zaini, M.Kes dan Ibu Soraya Agusti, SH.

Pendidikan Sekolah Dasar (SD) penulis diselesaikan di SD Xaverius 3 Bandar Lampung tahun 2009, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Negeri 2 Bandar Lampung pada tahun 2012 dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA Negeri 2 Bandar Lampung pada tahun 2015.

Pada tahun 2015, Penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur seleksi SBMPTN.

Selama menjadi mahasiswa penulis merupakan staff dari BEM Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

“Hidup

adalah seni menggambar tanpa

menghapus”

-Noname-

“Allah tak menyegerakan

sesuatu, kecuali itu

yang terbaik.

Tidak melambat-lambat

sesuatu, kecuali itu yang terbaik

-AR-

SANWACANA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan berkat serta karunianya, mencurahkan segala kasih sayangnya dan segala keajaibannya yang masih bisa membawa saya sampai pada titik ini sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.

Skripsi berjudul **“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”** ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada:

1. Allah SWT yang selalu menuntun saya ke jalan yang mungkin terasa sulit namun memberikan hasil yang teramat indah atas semuanya, terimakasih atas iman yang masih Engkau berikan sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini;
2. Bapak Prof. DR. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., Selaku rektor Universitas Lampung;
3. Bapak Dr. dr. Muhartono, M.kes, Sp. PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;

4. Ibu dr. Novita Carolia, M.Sc selaku pembimbing pertama penulis yang bersedia meluangkan waktu, tenaga, pikiran serta selalu memberikan dorongan kepada penulis. Terimakasih arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
5. Ibu dr. Anggraeni Janar Wulan, M.Sc selaku pembimbing kedua penulis yang bersedia meluangkan waktu, tenaga, pikiran serta selalu memberikan dorongan kepada penulis. Terimakasih arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
6. Ibu dr. Dwi Indria Anggraini, M.Sc, Sp.KK selaku Pembahas Skripsi penulis yang bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan, kritik, saran dan nasihat yang bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini;
7. Seluruh Staf Dosen dan Staf Karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas segala bantuan yang diberikan;
8. Pihak Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang membantu penulis menyelesaikan skripsi ini;
9. Kedua Orang Tua papa dr. Boy Zaghlul Zaini, M.Kes dan mama Soraya Agusti, SH yang tiada henti memberikan kasih sayang, cinta, semangat, motivasi, pengorbanan yang tiada henti dan tiada lelah, nasihat, arahan, dan segala doa yang papa mama berikan agar penulis dapat menyelesaikan pendidikan dan menggapai cita-citanya serta membuat papa dan mama bangga dan bahagia. Papa dan mama merupakan alasan utama aku dapat menyelesaikan pendidikan ini, dan menjadi semangat dan penguat aku untuk dapat membuat papa dan mama bangga karena aku merupakan satu-satunya harapan papa dan mama. Aku tidak akan mengecewakan kalian;
10. Nenek (alm) Asma yang menjadi semangat penulis ingin secepatnya menyelesaikan pendidikan, terimakasih untuk segala doa yang uci berikan

kepada penulis, uci selalu berharap penulis dapat cepat menjadi seorang dokter dan ingin dapat berfoto bersama saat wisuda, namun Allah berkata lain 1 minggu sebelum penulis melakukan seminar proposal uci sudah dipanggil Allah SWT, terimakasih untuk semuanya uci, penulis yakin uci ikut bahagia di surga Allah;

11. Untuk Ahmad Rizki yang selalu menemani, membantu, memberikan dukungan dan semangat sejak awal perkuliahan hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini, yang menjadi tempat aku bercerita, berkeluh kesah akan semua beban perkuliahan, yang selalu siap menyediakan waktu ketika aku membutuhkannya dan selalu tahu bagaimana cara menghibur aku dikala sedih. Terimakasih.
12. Sahabat- sahabat terbaik di perkuliahan, Fina Fatmawati P, Vina Amelia, Raisah Almira, Nadia Gustria Dini, Ferdinan Agung Pratama, Nadia Afifah, Ghazlina Winanda, yang selalu menjadi teman terbaikku. Senang, sedih, kecewa, air mata, perjuangan kita lewati bersama-sama hingga saat ini datang. Terimakasih untuk segala doa, kritik, motivasi, semangat yang telah diberikan kepadaku. Tanpa kalian semua aku tidak akan sampai di titik ini dan tidak akan pernah bisa menyelesaikan perkuliahan dengan baik. Perjalanan masih panjang, kita semua akan sukses dan menjadi sahabat selamanya;
13. Untuk sahabatku Raysa Sekar, Hanny Putri, Istie Ramadhiana, Dita Ananda. Terimakasih atas semua waktu, motivasi, semangat dan juga doa yang telah kalian berikan untuk kesuksesan dan kelancaran penulis menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran. Kalian sudah seperti saudara kandungku. Semangat menjalani hidup!

14. Sahabat seperjuangan seperbimbingan penulis satu-satunya Celine Grace.
Terimakasih atas dukungan, saran, motivasi serta semangatnya. Anak dr.
Novita sukses selalu!!
15. Untuk Nadhia Khairunnisa, dan Mas Danang atas segala bantuan yang
diberikan untuk penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
16. Teruntuk sahabat-sahabat ku ENDOM15IUM angkatan 2015 Fakultas
Kedokteran Universitas Lampung. Terimakasih atas segala cerita manis pahit
perkuliahan dari tahun 2015 dari yang belum mengerti apapun hingga
sekarang yang akan memasuki pintu gerbang dunia sesungguhnya.
Terimakasih atas segala kenangan indah selama berkuliah. Selalu kompak ya.
Sampai bertemu di dunia kesuksesan teman-teman sejawatku.

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan,
akan tetapi semoga skripsi yang sederhana ini berguna dan bermanfaat bagi setiap
orang yang membacanya

Bandar Lampung, 6 Januari 2018
Penulis,

Natasya Aurum Alifia Zani

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Definisi PPOK	6
2.2 Etiologi dan Faktor Resiko PPOK	7
2.2.1 Etiologi	7
2.2.2 Faktor Resiko.....	8
2.3 Patogenesis.....	11
2.4 Diagnosis.....	13
2.4.1 Anamnesis	14
2.4.2 Pemeriksaan Fisik.....	14
2.4.3 Pemeriksaan Penunjang.....	16
2.5 PPOK Eksaserbasi	17
2.6 Tata Laksana PPOK.....	18
2.6.1 Tatalaksana PPOK eksaserbasi akut.....	21
2.7 Kortikosteroid	23
2.7.1 Flutikason	24
2.8 Kerangka Teori	25
2.9 Kerangka Konsep.....	28
2.10 Hipotesis	28
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Desain Penelitian	29
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	29
3.3 Subjek Penelitian	29

3.3.1	Populasi	29
3.3.2	Sampel	30
3.3.3	Besar Sampel	30
3.3.4	Kriteria Inklusi.....	30
3.3.5	Kriteria Eksklusi	31
3.4	Variabel Penelitian	31
3.4.1	Variabel Bebas.....	31
3.4.2	Variabel Terikat.....	31
3.5	Definisi Operasional	31
3.6	Prosedur Penelitian	32
3.7	Alur Penelitian	33
3.8	Teknik Pengambilan Data.....	33
3.9	Pengolahan dan Analisis Data	34
3.9.1	Pengolahan Data	34
3.9.2	Analisis Data	34
3.10	Etik Penelitian.....	35

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1	Gambaran Umum Lokasi Penelitian	36
4.2	Hasil Penelitian	36
4.2.1	Karakteristik Responden	37
4.2.2	Analisis Univariat	38
4.2.3	Analisis Bivariat Hubungan Pemakaian Inhalasi Kortikosteroid Flutikason Dengan Kejadian Eksaserbasi	39
4.3	Pembahasan.....	40
4.3.1	Analisis Univariat	40
4.3.2	Analisis Bivariat	44

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

5.1	Kesimpulan	48
5.3	Saran	48

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1 Pemeriksaan Laboratorium (Dikutip dari GOLD, 2014)	16
2 Rekomendasi Pengobatan(Dikutip dari GOLD,2010)	20
3 Definisi Operational	32
4 Distribusi Usia Responden.....	37
5 Analisis Univariat Inhalasi Kortikosteroid Flutikason.....	38
6 Analisis Univariat Eksaserbasi pada pasien PPOK.....	39
7 Hubungan pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan kejadianeksaserbasi pada PPOK	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Gambaran Pasien PPOK	15
2. Kerangka Teori Hubungan Pemakaian Inhalasi Kortikosteroid Flutikason Dengan Tingkat Kejadian Eksaserbasi pada Pasien PPOK di Rumah Sakit Abdul Moeloek Provinsi Lampung Periode Tahun 2015-2017	27
3. Kerangka Konsep	28
4. Alur Penelitian	33

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gangguan pernapasan merupakan penyakit saluran pernapasan yang dapat disebabkan karena kelainan pada organ paru-paru atau karena terdapat penyakit disebabkan oleh paparan virus, bakteri, polusi udara, zat kimia atau karena faktor genetik. Apabila organ pernafasan rusak atau terganggu maka proses fisiologi akan menjadi abnormal dan akan menimbulkan penyakit seperti faringitis, influenza, emfisema, bronkitis, tuberkulosis (TB), infeksi saluran pernapasan akut, Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), dan asma (Setiawan dkk, 2015).

Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) adalah penyakit paru kronik yang ditandai oleh hambatan aliran udara di saluran napas yang bersifat *irreversible*. Penyakit tersebut terdiri dari bronkitis kronik dan emfisema. Bronkitis kronik merupakan kelainan yang ditandai oleh batuk kronik berdahak selama 3 bulan berturut-turut dalam kurun waktu minimal 2 tahun, sedangkan emfisema merupakan kelainan anatomis paru yang ditandai pelebaran rongga udara distal bronkiolus yang disertai dengan kerusakan dinding alveoli. Penyakit ini dapat stabil ataupun dapat mengalami

kekambuhan yang berulang atau disebut sebagai eksaserbasi (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia,2003).

World Health Organization (WHO), melaporkan bahwa 65 juta orang di dunia beresiko menderita PPOK. Lebih dari 3 juta orang meninggal dunia karena PPOK pada tahun 2005 (5% dari total kematian). Pada tahun 2002 PPOK adalah penyebab utama kematian kelima di dunia dan diperkirakan menjadi penyebab utama ketiga kematian di seluruh dunia tahun 2020 (WHO, 2015). Di Indonesia hasil survei pengendalian penyakit paru oleh Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan di 5 rumah sakit propinsi di Indonesia (Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Lampung, dan Sumatera Selatan) pada tahun 2004, menunjukkan PPOK menempati urutan pertama penyumbang angka kesakitan (35%), diikuti asma bronkial (33%), kanker paru (30%) dan lainnya (2%) (Depkes RI, 2008). Studi pendahuluan yang telah dilakukan di Rumah Sakit Abdul Moeloek menunjukkan jumlah kasus PPOK tahun 2015-2017 adalah sebesar 587 kasus.

Tujuan utama dari terapi pada PPOK adalah meredakan atau menghilangkan gejala penyakit, juga untuk memperlambat kerusakan fungsi paru serta untuk mencegah terjadinya eksaserbasi. Pada kasus PPOK terdapat pilihan terapi yaitu oral maupun secara inhalasi. Pilihan awal untuk terapi PPOK adalah secara inhalasi atau *Inhaled Corticosteroid (ICS)* (Riyanto,dkk,2014).

Terapi inhalasi yang digunakan untuk pasien mengalami sesak napas juga digunakan untuk terapi jangka panjang. Pada pasien PPOK, pemberian terapi inhalasi sangat efektif karena terapi secara inhalasi mempunyai onset yang

cepat menuju paru-paru dan memiliki efek samping minimal dan masih bisa ditoleransi. Terapi anti inflamasi dapat diberikan pada penderita PPOK untuk menekan inflamasi yang terjadi. Terapi kortikosteroid diberikan saat terjadi gejala yang semakin buruk setiap harinya dan terdapat pengentalan lendir. Kortikosteroid yang digunakan dalam terapi PPOK adalah kortikosteroid golongan glukokortikod (Riyanto, dkk, 2014).

Menurut *The Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe (ISOLDE)* dalam Amin (2012) disebutkan bahwa pengobatan menggunakan flutikason pada PPOK derajat ringan-sedang tidak secara signifikan mengurangi frekuensi eksaserbasi pada populasi pasien dengan penyakit yang dini. Penggunaan kortikosteroid untuk PPOK masih diperdebatkan mengenai manfaat dan efeknya yang dihasilkan dalam penggunaannya untuk PPOK. Namun, sudah dapat dipastikan adalah penggunaan kronik kortikosteroid secara sistemik harus dihindari sebisa mungkin (Williams *et.al.*,2014).

Pengobatan menggunakan kortikosteroid inhalasi menunjukkan keunggulan dalam meningkatkan fungsi paru, mengurangi gejala, mengurangi eksaserbasi, dan menekan insiden pneumoni. Namun penggunaan terapi kortikosteroid inhalasi pada pasien dengan kekambuhan yang tidak sering justru dapat memperburuk keadaan pasien (Firth *et.al.*,2018). Terjadinya eksaserbasi dipengaruhi oleh tingkat kepatuhan pasien dalam menggunakan obat tersebut. Ketidak patuhan pasien dalam menggunakan terapi tersebut sehingga dapat menyebabkan perburukan (Anzueto,2010).

Terdapat beberapa pilihan terapi kortikosteroid inhalasi untuk pengobatan PPOK yaitu Beclomethason, Budesonida, Flunironida, Mometason, Triamsinolon, dan Flutikason (Boushey, 2007). Menurut studi pendahuluan yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek provinsi Lampung didapatkan hasil sekitar 60% pasien PPOK menggunakan terapi kortikosteroid inhalasi Flutikason. Flutikason banyak digunakan karena aktivitasnya sebagai antiinflamasi dan immunosupresan serta memiliki efek samping yang kecil (Siswandono, dkk, 2008).

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti tertarik untuk meneliti hubungan pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan kejadian eksaserbasi pada PPOK di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini, yaitu: adakah hubungan pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan tingkat kejadian eksaserbasi pada pasien PPOK di RSUD Abdoel Moeloek Provinsi Lampung periode tahun 2015-2017?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan kejadian eksaserbasi pada pasein PPOK di Rumah Sakit Daerah Abdul Moeloek periode tahun 2015-2017 Provinsi Lampung.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui angka kejadian pasien PPOK di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek periode tahun 2015-2017.
2. Mengetahui angka kejadian eksaserbasi pada pasien PPOK di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek periode tahun 2015-2017.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Subjek Penelitian

Untuk mengetahui hubungan pemakaian inhalasi kortikosteroid dengan kejadian eksaserbasi pada PPOK di RSUD Abdoel Moeloek.

2. Bagi Fakultas

Untuk menambah bahan kepustakaan dalam lingkungan Fakultas Kedokteran, Univrsitas Lampung dan sebagai masukan dalam proses pembelajaran di Fakutas Kedokteran, Universitas Lampung.

3. Bagi Peneliti

Untuk menambah wawasan dan pengetahuan tentang adakah hubungan pemakaian inhalasi kortikosteroid dengan kejadian eksaserbasi pada PPOK.

4. Bagi Peneliti Lain

Untuk menjadi bahan acuan untuk penelitian sejenis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi PPOK

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* (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2001). Keterbatasan aliran udara kronis merupakan karakteristik PPOK yang disebabkan saluran udara di dalam paru-paru mengalami kerusakan bisa karena penyakit (bronkitis kronik) atau karena destruksi parenkim atau emfisema (GOLD,2017).

Bronkitis Kronik adalah kelainan yang terjadi pada saluran pernapasan yang ditandai oleh batuk kronik berdahak selama 3 bulan berturut-turut dalam kurun waktu minimal 2 tahun yang tidak disebabkan oleh penyakit lainnya. Emfisema merupakan kelainan anatomis paru yang ditandai dengan gangguan saluran udara distal bronkiolus terminal ditandai dengan adanya kerusakan dinding pada alveoli. Penyakit Paru Obstruktif Kronis seringkali timbul pada usia pertengahan akibat merokok dalam waktu yang lama. Penyakit tersebut mempunyai efek sistemik yang bermakna sebagai petanda sudah terdapat kondisi komorbid lainnya. Dampak PPOK pada setiap individu tergantung derajat keluhannya (khususnya sesak dan penurunan kapasitas latihan), efek

sistemik, dan gejala komorbid lainnya. Hal tersebut tidak hanya dipengaruhi oleh derajat keterbatasan aliran udara (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011).

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 (Riyanto dkk,2014).

2.2 Etiologi dan Faktor Resiko PPOK

2.2.1 Etiologi

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. Selain disebabkan kebiasaan merokok dalam waktu yang relatif lama, faktor genetik dan faktor lingkungan juga berpengaruh memicu timbulnya PPOK. Salah satu faktor genetik sebagai faktor resiko PPOK yaitu kekurangan α -1 antritipsin, yang merupakan suatu pelindung sistem antiprotease pada paru (Barnett, 2006).

2.2.2 Faktor Resiko

Identifikasi faktor resiko merupakan langkah penting dalam pencegahan dan penatalaksanaan PPOK. Meskipun saat ini pemahaman faktor resiko PPOK dalam banyak hal belum lengkap, diperlukan pemahaman interaksi dan hubungan antara faktor-faktor resiko sehingga memerlukan investigasi lebih lanjut (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2001).

Banyak hal yang menjadi faktor resiko terjadinya PPOK. Faktor utama yang dapat memicu terjadinya PPOK adalah rokok. Kebiasaan merokok merupakan penyebab terpenting. Asap rokok mempunyai faktor resiko yang tinggi sebagai penyebab gejala respirasi dan gangguan fungsi paru yang dapat menyebabkan penurunan *Forced Expiratory Volume in one second* atau FEV1 (Sweetman, 2009).

Angka kematian pada perokok mempunyai nilai yang bermakna dibandingkan dengan bukan perokok. Perokok dengan pipa dan cerutu mempunyai morbiditas dan mortalitas lebih tinggi dibandingkan bukan perokok, tetapi lebih rendah jika dibandingkan dengan perokok sigaret (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011). Namun, tidak semua perokok berkembang menjadi PPOK secara klinis, karena dipengaruhi oleh keadaan genetik pada setiap individu dan juga merupakan interaksi lingkungan dan gen. Misalnya, dua orang dengan riwayat yang sama, hanya satu yang berkembang menjadi PPOK, karena terdapat perbedaan dalam predisposisi genetik (Riyanto dkk, 2014).

Perokok pasif (atau dikenal sebagai *environmental tobacco smoke-ETS*) dapat menjadi sasaran terjadinya gejala respirasi dan PPOK, dikarenakan terjadinya peningkatan jumlah inhalasi partikel dan gas dalam paru. Bahkan merokok saat hamil dapat mempengaruhi tumbuh kembang paru diuterus serta dapat menurunkan sistem imun awal (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011). Keadaan sosial ekonomi juga dapat dihubungkan dengan berat badan lahir anak yang dapat berdampak pada pertumbuhan dan perkembangan paru (Sweetman, 2009).

Berbagai macam partikel dan gas yang terdapat di udara sekitar dapat menjadi penyebab terjadinya polusi udara. Ukuran dan macam partikel akan memberikan efek yang berbeda terhadap timbulnya dan beratnya PPOK. Polutan dibagi menjadi dua kelompok yaitu polusi di dalam ruangan: seperti serbuk kayu, serbuk gergaji, minyak tanah, asap kompor maupun pemanas ruangan, serta ventilasi yang kurang baik dan polusi di luar ruangan: seperti polusi di atmosfer dalam waktu lama (Barnett, 2006; Sweetman, 2009).

Polusi di dalam ruangan memberikan resiko lebih besar terjadinya PPOK dibandingkan di luar ruangan terutama pada perempuan dan anak-anak. Bahan bakar biomass yang digunakan sebagai sumber utama untuk memasak, pemanas ruangan, maupun keperluan rumah tangga lainnya dapat meningkatkan prevalensi bukan perokok di Asia dan di Afrika dan diperkirakan akan membunuh 2 juta perempuan dan anak-anak pertahunnya (GOLD, 2010).

Infeksi virus dan bakteri sangat berperan dalam patogenesis dan progresifitas PPOK. Bakteri yang berkolonisasi menyebabkan inflamasi jalan napas, dan dapat menimbulkan eksaserbasi. Infeksi saluran napas berat pada anak juga menyebabkan penurunan fungsi paru dan meningkatkan gejala respirasi pada saat dewasa. Terdapat beberapa kemungkinan yang dapat menjelaskan penyebab keadaan ini, karena seringnya kejadian infeksi berat pada anak sebagai penyebab dasar timbulnya hiperresponsif jalan napas yang merupakan faktor resiko pada PPOK (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011).

Penyakit Paru Obstruktif Kronis merupakan penyakit poligenik dan contoh klasik dari interaksi gen dengan lingkungan. Faktor resiko genetik yang sering terjadi adalah kekurangan alpha-1 *antitrypsin* yang merupakan *inhibitor* dari protease serin. Sifat resesif ini jarang ditemui, paling sering ditemui pada individu origin Eropa Utara (Barnett, 2006).

Meskipun kekurangan α -1 antitrypsin yang hanya terjadi sebagian kecil dari populasi di dunia, hal ini menggambarkan adanya interaksi antara gen dan paparan lingkungan yang menimbulkan PPOK. Gambaran di atas menjelaskan bagaimana faktor resiko genetik dapat menimbulkan terjadinya PPOK. Resiko obstruksi aliran udara yang di turunkan secara genetik telah diteliti pada perokok yang mempunyai keluarga dengan PPOK berat. Hasil penelitian menunjukkan adanya keterkaitan faktor genetik mempengaruhi kerentanan timbulnya PPOK (Williams *et.al.*, 2014).

Selain faktor resiko yang sudah dijelaskan, peranan nutrisi juga merupakan faktor resiko yang akan menyebabkan terjadinya PPOK. Malnutrisi serta penurunan berat badan dapat menyebabkan penurunan kekuatan dan ketahanan otot respirasi, karena dapat menyebabkan masa otot dan kekuatan serabut otot mengalami penurunan yang nantinya akan menyebabkan penurunan fungsi paru (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011).

2.3 Patogenesis

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 silia adalah keadaan yang mempermudah terjadinya infeksi oleh virus maupun bakteri yang dapat mengubah kondisi jalan napas (Supriyadi, 2013).

Sel-sel inflamasi PPOK ditandai dengan pola peradangan tertentu yang melibatkan neutrofil, makrofag, dan limfosit. Neutrofil akan meningkat dalam dahak perokok yang mengakibatkan hipersekresi lendir dan pelepasan protease. Makrofag berasal dari monosit yang mengalami diferensiasi di jaringan paru. Makrofag akan meningkatkan mediator inflamasi dan protease pada pasien PPOK sebagai respon terhadap asap rokok dan menunjukkan fagositosis yang tidak sempurna. Limfosit yang berperan adalah limfosit T

dan limfosit B. Limfosit T yang di dalamnya terdapat sel CD4⁺ dan CD8⁺ akan meningkat pada dinding saluran napas dan parenkim paru yang nantinya akan menghasilkan sel sitotoksik untuk sel-sel alveolar yang berkontribusi terhadap kerusakan alveolar. Limfosit B akan meningkat dalam saluran napas perifer dan folikel limfoid sebagai respon terhadap kolonisasi kuman dan infeksi saluran napas. Eosinofil akan meningkat di dalam sputum dan dinding saluran napas selama eksaserbasi serta sel epitel akan diaktifkan oleh asap rokok sehingga menghasilkan mediator inflamasi (GOLD, 2010).

Macam-macam mediator inflamasi antara lain faktor kemotaktik, sitokin pro inflamasi, dan faktor pertumbuhan. Faktor kemotaktik akan menarik sel inflamasi dari sirkulasi seperti lipid mediator (LTB₄) akan menarik neutrofil dan limfosit T serta kemokin (IL-8) akan menarik neutrofil dan monosit. Sitokin pro inflamasi akan menguatkan proses inflamasi, seperti TNF- α , IL-6, IL-1 β yang akan memperkuat proses inflamasi dan berkontribusi terhadap efek sistemik PPOK. Faktor pertumbuhan akan mendorong perubahan struktural, seperti TGF- β akan menyebabkan fibrosis pada saluran napas perifer (GOLD, 2010).

Infiltrasi sel yang melepaskan enzim proteolitik dan mengakibatkan kerusakan menetap. Pada saat yang sama, *reactive oxygen species (ROS)* dihasilkan dalam kompartemen paru sebagai hasil dari inhalasi asap rokok atau peningkatan produksi oleh aktivasi sel inflamasi dan aktivasi siklus xantin oksidase. Oksidan-oksidan ini akan menghambat α 1-antitripsin yang

merupakan salah satu penghambat enzim elastase yang berperan dalam kerusakan parenkim dan kehilangan elastisitas rekoil. Penelitian terbaru pada hewan yang mengalami emfisema adalah bahwa kerusakan parenkim juga disebabkan oleh proses apoptosis endotel vaskular dan sel alveoli yang mendukung bahwa kejadian emfisema disebabkan oleh gangguan vaskular. Inflamasi dan stres oksidatif merupakan peran utama pada patogenesis perubahan kompartemen paru pada pasien PPOK (Supriyadi, 2013).

Stres oksidatif memiliki beberapa konsekuensi yang merugikan di paru, termasuk aktivasi gen inflamasi, inaktivasi antiproteases, stimulasi sekresi lendir, dan stimulasi eksudasi plasma meningkat. Banyak dari efek samping dimediasi oleh *peroxynitrite*, yang dibentuk melalui interaksi antara anion superoksida dan oksida nitrat. Oksida nitrat yang dihasilkan oleh sintase oksida nitrat induktif, terdapat pada saluran udara perifer dan parenkim paru pasien PPOK. Stres oksidatif juga dapat mencakup pengurangan dalam kegiatan histone deacetylase pada jaringan paru dari pasien PPOK, yang dapat menyebabkan peningkatan ekspresi gen inflamasi dan juga pengurangan tindakan anti-inflamasi glukokortikosteroid (Han *et.al.*, 2016).

2.4 Diagnosis

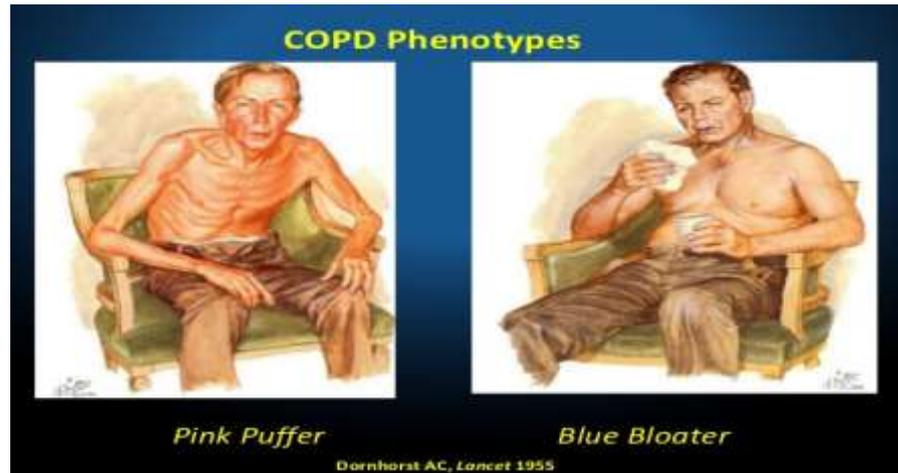
Gejala dan tanda PPOK sangat bervariasi, mulai dari tanda dan gejala ringan hingga berat. Untuk menegakkan diagnosis diperlukan beberapa tahapan mulai dari anamnesis sampai pemeriksaan penunjang.

2.4.1 Anamnesis

Pada anamnesis didapatkan hasil sesak yang progresif atau sesak yang bertambah berat seiring berjalannya waktu dan bertambah berat dengan aktivitas sehari-hari. Selain sesak di dapatkan pula batuk kronik yang hilang timbul dapat berdahak maupun tidak serta dari hasil anamnesis didapatkan riwayat terpajan faktor resiko.

2.4.2 Pemeriksaan Fisik

Pasien PPOK memiliki dua gambaran fisik yang khas *pinkpuffer* dan *blue bloaters*. *Pink puffer* merupakan gambaran yang khas pada pasien PPOK dengan emfisema, tubuh pasien kurus, kulit kemerahan dan pernapasan *pursed-lips breathing*. *Pursedlips breathing* merupakan kondisi pasien bernapas dengan mulut mencucu dan ekspirasi yang memanjang. Kondisi tersebut merupakan mekanisme tubuh untuk mengeluarkan CO₂ yang tertahan di dalam tubuh yang terjadi pada pasien dengan gagal napas kronik. Sedangkan *blue bloaters* merupakan keadaan yang khas pada bronkitis kronik, tubuh pasien gemuk, serta terdapat edema tungkai dan ronki basah di basal paru, pasien juga mengalami sianosis baik di sentral maupun perifer (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011).



Gambar 1. Gambaran Pasien PPOK

Pemeriksaan fisik meliputi inspeksi, palpasi, perkusi, dan auskultasi. Pada pemeriksaan inspeksi menunjukkan adanya *pursed-lipsbreathing*, *barrel chest* atau diameter anteroposterior dan transversal sebanding, penggunaan otot bantu napas, hipertropi otot bantu napas, dan pelebaran sela iga. Pemeriksaan palpasi menunjukkan kondisi emfisema fremitus yang melemah, dan sela iga melebar. Pemeriksaan perkusi menunjukkan pada kondisi emfisema hipersonor dan batas jantung mengecil, letak diafragma rendah, hepar terdorong ke bawah. Sedangkan dengan pemeriksaan auskultasi, pasien PPOK menunjukkan keadaan suara napas vesikuler yang normal, atau dapat pula melemah, terdengar suara mengi pada saat bernapas biasa atau pada ekspirasi paksa, ekspirasi memanjang, serta bunyi jantung terdengar jauh (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011).

2.4.3 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan utama pada PPOK dilakukan dengan menggunakan spirometri dan didukung dengan pemeriksaan fisik. Spirometri juga berguna untuk mengidentifikasi tingkat keparahan penyakit. Hasil dari spirometri yaitu menunjukkan rasio FEV1:FVC dari 70% - 80% pada keadaan normal, sedangkan dalam keadaan abnormal hasil spirometri menunjukkan rasio FEV1:FVC kurang dari 70% yang menunjukkan terjadinya obstruksi saluran napas. FEV1 atau *Forced Expiratory Volume in one second* adalah jumlah udara yang dapat dikeluarkan dalam waktu 1 detik, diukur dalam satuan liter. FVC atau *Forced Vital Capacity* adalah jumlah udara yang dapat dikeluarkan secara paksa setelah inspirasi secara maksimal (Williams *et.al.*, 2014).

Tabel 1. Pemeriksaan Laboratorium (Dikutip dari GOLD, 2014)

Tingkat 1	Tingkat 2	Tingkat 3	Tingkat 4
Ringan	Sedang	Berat	Sangat Berat
1. FEV1/FVC <70%	1. FEV1/FVC <70%	1. FEV1/FVC <70%	1. FEV1/FVC <70%
2. FEV1 ≥80%	2. 50% < FEV1 < 80%	2. FEV1/FVC <70%	2. FEV1 <30% atau <50%
3. Dengan atau gejala	3. Dengan batuk kronik dan produksi sputum ada tapi tidak sering. Pasien tidak menyadari fungsi paru mulai menurun.	3. Gejala mulai mengganggu aktivitas. Pasien mulai memeriksa kesehatannya.	3. disertai gagal tanpa napas atau gagal jantung kanan.

Diagnosis PPOK dapat ditegakkan dengan faktor lain yaitu BMI (*BodyMass Index*) dan ada tidaknya *dyspnea*. Nilai BMI yang rendah yaitu kurang dari 21 kg/m² berkaitan dengan meningkatnya angka kematian karena PPOK. Sedangkan *dyspnea* merupakan keadaan yang paling sering dikeluhkan oleh penderita PPOK (*Williams et.al.,2014*).

Pemeriksaan gas darah arterial atau *arterial blood gases* (ABGs) merupakan pemeriksaan yang tidak rutin dilakukan. ABGs biasanya dilakukan untuk membantu mendeteksi kondisi hipoksemia dan untuk memberi informasi terjadinya kondisi hiperkapnia, terutama pada individu dengan tingkat keparahan penyakit yang berat atau selama terjadinya eksaserbasi akut. Gas darah arteri yang tidak normal juga dapat menunjukkan keadaan yang buruk selama aktivitas fisik maupun saat tidur. Hiperkapnia terutama terjadi pada pasien dengan nilai FEV1 kurang dari 1 L (*Han et.al.,2016*).

2.5 PPOK Eksaserbasi

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 (*Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011*).

Gejala eksaserbasi antara lain sesak bertambah, produksi sputum meningkat, dan perubahan warna menjadi 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 (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011).

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 (Han *et.al.*,2016).

2.6 Tata Laksana PPOK

Tujuan terapi PPOK yang utama adalah meredakan atau menghilangkan gejala penyakit. Saat ini tujuan terapi PPOK yaitu termasuk juga memperbaiki fungsi paru atau memperlambat kerusakan fungsi paru, dan untuk mencegah terjadinya eksaserbasi. Kebanyakan dari obat-obatan untuk PPOK adalah secara inhalasi atau *Inhaled Corticosteroid (ICS)*. Sedangkan untuk terapi secara oral tidak umum digunakan untuk terapi PPOK, yaitu obat golongan methylxanthine(misalnya teofilin), penghambat phosphodiesterase-4 (misalnya roflumilast), dan kortikosteroid (misalnya prednison atau prednisolon) (Hanet.al.,2016). Pengobatan PPOK dengan menggunakan obat yang diberikan secara inhalasi membutuhkan pengetahuan, kepehaman, dan kemampuan untuk menggunakan alat inhalasi (inhaler). Beberapa alat yang dapat digunakan misalnya *metered-dose inhalers (MDIs)*, *dry powder inhalers (DPIs)*, nebulizer, dan berbagai alat bantu tambahan lainnya (Williams *et. al;* 2014).

Terapi farmakologi dalam menangani kasus PPOK bisa di berikan 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 (Williams *et.al.*,2014).

Antikolinergik digunakan pada derajat ringan sampai berat, disamping sebagai bronkodilator juga mengurangi sekresi lendir (maksimal 4 kali perhari). Golongan agonis β -2 bentuk inhaler digunakan untuk mengatasi sesak, peningkatan jumlah penggunaan dapat sebagai monitor timbulnya eksaserbasi. Sebagai obat pemeliharaan sebaiknya digunakan bentuk tablet yang berefek panjang. Bentuk nebuliser dapat digunakan untuk mengatasi eksaserbasi akut, tidak dianjurkan untuk penggunaan jangka panjang. Bentuk injeksi subkutan atau drip untuk mengatasi eksaserbasi berat (Barnett, 2006). Adapun rekomendasi pengobatan PPOK dijelaskan dalam tabel 2.

Tabel 2. Rekomendasi Pengobatan(Dikutip dari GOLD,2010)

DERAJAT	KARAKTERISTIK	REKOMENDASI PENGOBATAN
Semua Derajat		Edukasi (hindari faktor pencetus) 1. Bronkodilator kerja singkat (SABA, Antikolinergik kerja cepat, Xantin) bila perlu 2. Vaksinasi influenza
Derajat I : PPOK Ringan	VEP1 /KVP < 70% VEP1 \geq 80 % prediksi Dengan atau tanpa Gejala	Bronkodilator kerja singkat (GABA, Antikolinergik kerja cepat, Xantin) bila perlu
Derajat II : PPOK Sedang	VEP1/KVP < 70% 50 % < VEP1 < 80 % Prediksi dengan atau tanpa gejala	1. Pengobatan reguler dengan bronkodilator: a. Agonis β -2 kerja panjang sebagai terapi pemeliharaan (LABA) b. Antikolinergik kerja lama sebagai terapi pemeliharaan c. Simptomatik 1 Rehabilitasi (edukasi, nutrisi, rehabilitasi respirasi)
Derajat III: PPOK Berat	VEP1 /KVP \leq 70% 30 % \leq VEP1 \leq 50 % Prediksi dengan atau tanpa gejala	1. Pengobatan reguler dengan 1 atau lebih bronkodilator: a. Agonis β -2 kerja panjang sebagai terapi pemeliharaan (LABA) b. Anti kolinergik kerja lama sebagai terapi pemeliharaan c. Simptomatik d. Kortikosteroid inhalasi bila memberikan respons klinis atau eksaserbasi berulang PDE-4 inhibitor 2. Rehabilitasi (edukasi, nutrisi, rehabilitasi respirasi)
Derajat IV: PPOK Sangat Berat	VEP1 /KVP < 70% VEP1 < 30 % prediksi atau gagalnapas atau gagaljantung kanan	1. Pengobatan reguler dengan 1 atau lebih bronkodilator: a. Agonis β -2 kerja panjang sebagai terapi pemeliharaan (LABA) b. Antikolinergik kerja lama sebagai terapi pemeliharaan c. Pengobatan komplikasi d. Kortikosteroid inhalasi bila memberikan respons klinis atau eksaserbasi berulang PDE-4 inhibitor 2. Rehabilitasi (edukasi, nutrisi, rehabilitasi respirasi) 3. Terapi oksigen jangka panjang bila gagal napas 4. Ventilasi mekanis noninvasif 5. Pertimbangkan terapi pembedahan

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 (GOLD, 2015).

Antioksidan dapat mengurangi eksaserbasi yang sering, namun tidak dianjurkan sebagai pemberian yang rutin. Mukolitik seperti ambroksol dan erdostein diberikan terutama pada eksaserbasi akut karena akan mempercepat perbaikan eksaserbasi, terutama pada bronkitis kronik dengan sputum yang kental pemberian oba ini akan mengurangi eksaserbasi pada PPOK akibat bronkitis kronik, tetapi tidak dianjurkan sebagai pemberian rutin (GOLD, 2015).

Terapi oksigen pada PPOK diberikan saat terjadi hipoksemia progresif dan berkepanjangan yang menyebabkan kerusakan sel dan jaringan. Pemberian terapi oksigen merupakan hal yang sangat penting untuk mempertahankan oksigenasi seluler dan mencegah kerusakan sel baik di otot maupun organ-organ lainnya (Boushey, 2007).

2.6.1 Tatalaksana PPOK eksaserbasi akut

Pengobatan yang efektif untuk PPOK eksaserbasi adalah inhalasi bronkodilator (terutama inhalasi β 2-agonis dengan atau tanpa antikolinergik) dan glukokortikosteroid oral (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011).

Bronkodilator bila rawat jalan β -2 agonis dan antikolinergik harus diberikan dengan peningkatan dosis. Inhaler masih cukup efektif bila digunakan dengan cara yang tepat, nebuliser dapat digunakan agar bronkodilator lebih efektif. Hati-hati dengan penggunaan nebuliser yang memakai oksigen sebagai kompressor, karena penggunaan oksigen 8-10 liter untuk menghasilkan uap dapat menyebabkan retensi CO₂. Golongan xantin diberikan bersama-sama dengan bronkodilator lainnya karena mempunyai efek memperkuat otot diafragma. Dalam perawatan di rumah sakit, bronkodilator diberikan secara intravena dan nebuliser, dengan pemberian lebih sering perlu monitor ketat terhadap timbulnya palpitasi sebagai efek samping bronkodilator (GOLD, 2015).

Kortikosteroid tidak selalu diberikan, tergantung derajat berat eksaserbasi. Pada eksaserbasi derajat sedang dapat diberikan prednison 30 mg/hari selama 1-2 minggu, pada derajat berat diberikan secara intravena. Pemberian lebih dari 2 minggu tidak memberikan manfaat yang lebih baik, tetapi lebih banyak menimbulkan efek samping (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011).

Selain tatalaksana menggunakan obat-obatan, nutrisi yang adekuat juga penting untuk mencegah gizi buruk yang disebabkan hipoksemia berkepanjangan, dan menghindari kelelahan otot bantu napas. Ventilasi mekanik penggunaan ventilasi mekanik pada PPOK eksaserbasi berat akan mengurangi mortalitas dan morbiditas, dan memperbaiki gejala (Williams *et.al.*, 2014).

2.7 Kortikosteroid

Penggunaan kortikosteroid untuk PPOK masih diperdebatkan mengenai manfaat dan efek yang dihasilkan dalam penggunaannya untuk PPOK. Namun, yang dapat dipastikan adalah penggunaan kronik kortikosteroid secara sistemik harus dihindari sebisa mungkin (Williams *et.al.*,2014).

Mekanisme antiinflamasi dari kortikosteroid pada kasus PPOK yaitu dengan mengurangi permeabilitas kapiler untuk mengurangi mukus, menghambat pelepasan enzim proteolitik dari leukosit, dan menghambat prostaglandin. Saat ini, penggunaan kortikosteroid pada pasien PPOK yang meliputi *short-term* sistemik digunakan untuk eksaserbasi akut dan terapi secara inhalasi digunakan untuk kronik PPOK yang stabil. Pada pasien PPOK dengan nilai FEV1 <60%, penggunaan kortikosteroid inhalasi sangat dianjurkan karena dapat memperbaiki gejala, fungsi paru, serta memperbaiki kualitas hidup pasien, serta mengurangi frekuensi eksaserbasi (Williams *et.al.*,2014).

Untuk meningkatkan nilai FEV1 dapat dicapai dengan penggunaan ICS (50 sampai 100 ml), sedangkan pengurangan terjadinya eksaserbasi oleh penggunaan ICS lebih signifikan dibandingkan dengan penggunaan *long-acting* β -agonis (LABA) yaitu sekitar 20% sampai 25%. ICS memiliki efek samping yang sering muncul seperti kandidiasis oral dan *dysphonia*, namun dapat diatasi dengan menjaga kebersihan alat dapat dengan membilas mulut atau berkumur terlebih dahulu. Penurunan densitas tulang juga dilaporkan setelah penggunaan triamsinolon dalam jangka waktu yang lama, namun studi yang lain menunjukkan bahwa penggunaan budesonid dan flutikason tidak

menimbulkan efek samping tersebut (Han *et.al.*,2016). Kortikosteroid inhalasi berkaitan dengan resiko terserangnya pneumonia pada pasien PPOK, serta *withdrawal* dari terapi inhalasi kortikosteroid dapat memicu eksaserbasi pada beberapa pasien (GOLD, 2015).

Penggunaan glukokortikoid inhalasi lebih dipilih untuk mencegah efek samping sistemik. Beclomethason, budesonida, flunisonida, mometason, triamsinolon, dan flutikason adalah contoh dari glukokortikoid inhalasi. Dosis yang efektif untuk flutikason inhalasi yaitu dosis sampai 2000 mcg/dL (Boushey, 2007).

2.7.1 Flutikason

Flutikason banyak digunakan karena aktivitasnya sebagai antiinflamasi dan immunosupresan. Secara umum aktivitasnya mirip dengan kortikosteroid yang lain. Efek antiinflamasi flutikason disebabkan karena adanya pemasukan substituen 9α -F yang dapat meningkatkan aktivitas glukokortikoid. Hal tersebut dikarenakan adanya gugus yang bersifat penarik elektron tersebut dapat menimbulkan efek induksi pada gugus 11β -OH sehingga senyawa menjadi lebih asam dan kemampuan interaksi obat-reseptor, yang melibatkan ikatan hidrogen, menjadi lebih baik (Siswandono, dkk, 2008).

Efek samping reaksi hipersensitivitas dapat terjadi pada penggunaan flutikason sebagai antiinflamasi. Di samping itu juga dilaporkan efek samping lain yang jarang terjadi pada penggunaan flutikason yaitu kondisi eosinofilik dan sindrom Churg-Strauss yang terutama muncul

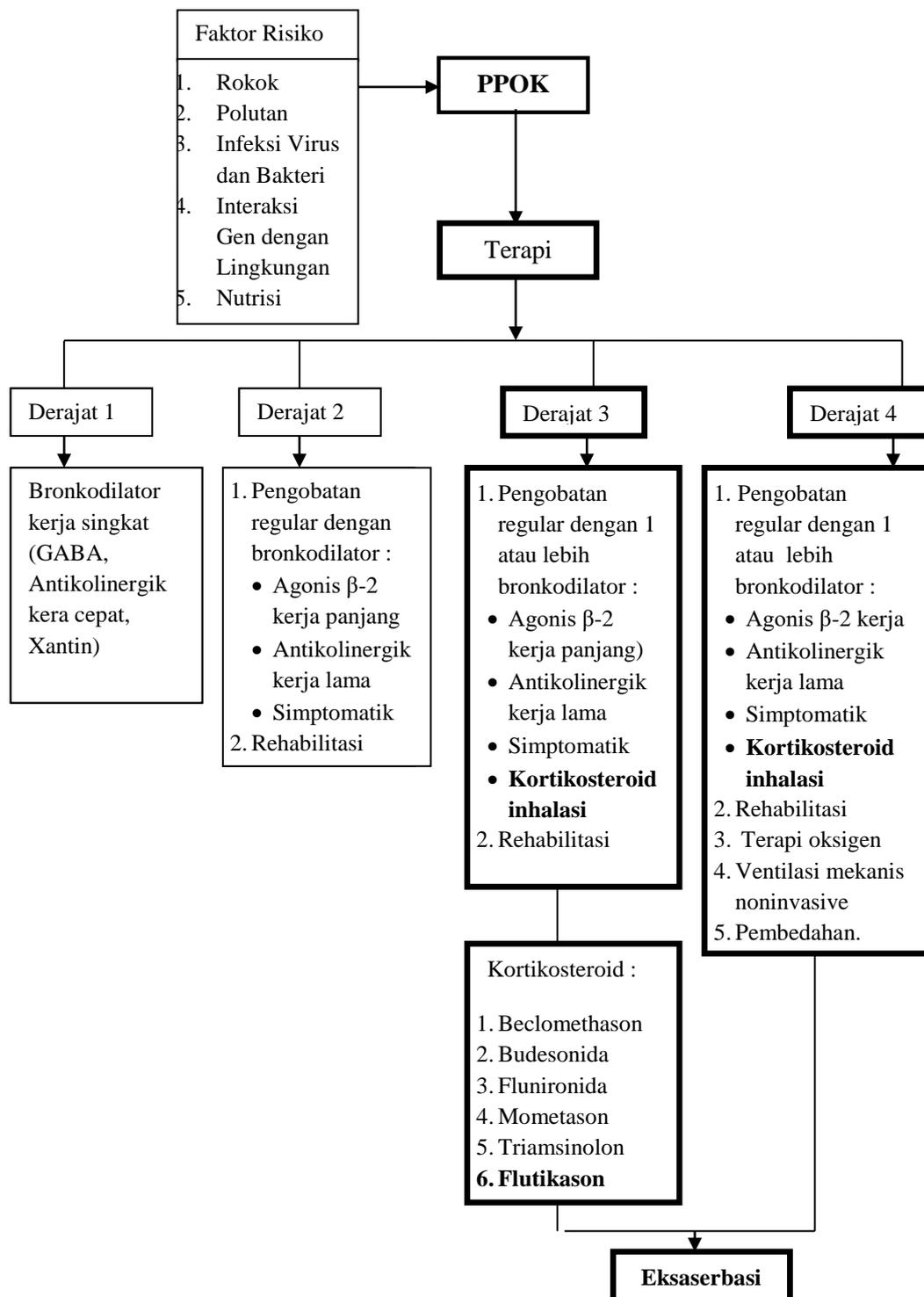
setelah penggunaan flutikasone secara oral. Meskipun data menunjukkan bahwa penggunaan flutikason secara inhalasi memiliki efek samping yang sangat kecil pada dosis terapeutik, namun suatu studi menunjukkan bahwa penggunaan flutikason dalam dosis tunggal 250, 500 dan 1000 mcg secara inhalasi dapat mengakibatkan produksi plasma kortisol yang menurun, dan menimbulkan efek penekanan pada *hypothalamic-pituitary-adrenal-axis* (Sweetman, 2009).

Untuk terapi PPOK, flutikason dapat digunakan dalam bentuk serbuk atau aerosol inhalasi yang diberikan dengan dosis 500 mcg sebanyak dua kali sehari. Biasanya flutikason digunakan dalam bentuk kombinasi dengan salmeterol untuk mengurangi eksaserbasi (Sweetman,2009)

2.8 Kerangka Teori

Rokok, polutan udara, infeksi virus dan bakteri, interaksi gen dengan lingkungan, dan nutrisi merupakan faktor resiko terjadinya PPOK. Untuk menegakkan diagnosis PPOK perlu dilakukan beberapa tahapan seperti anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang. Setelah mendapatkan hasil bahwa pasien terdiagnosis PPOK maka akan diberikan terapi. Terapi untuk PPOK ada banyak macamnya seperti vaksinasi, rehabilitasi, bronkodilator, dan kortikosteroid. Secara umum tujuan dari terapi pada PPOK untuk meredakan atau menghilangkan gejala penyakit, memperbaiki fungsi paru, memperlambat kerusakan fungsi paru, dan mencegah terjadinya eksaserbasi. Eksaserbasi adalah timbulnya perburukan dibandingkan dengan kondisi sebelumnya. Pengobatan yang efektif untuk

PPOK eksaserbasi adalah inhalasi bronkodilator dan inhalasi kortikosteroid. Kortikosteroid yang digunakan pada eksaserbasi akut adalah kortikosteroid *short-term*, sedangkan pada eksaserbasi yang stabil digunakan kortikosteroid inhalasi. Menurut Riyanto dkk (2014) penggunaan terapi kortikosteroid inhalasi lebih efektif dibandingkan dengan kortikosteroid oral karena terapi inhalasi memiliki onset lebih cepat dibandingkan dengan terapi oral dan memiliki efek samping lebih rendah. Macam-macam inhalasi kortikosteroid adalah beclomethason, budesonid, flunironida, mometason, triamsinolon dan yang paling sering digunakan adalah flutikason (Han *et.al.*,2016; Williams *et.al.*,2014; Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011; Siswandono dkk, 2008; Riyanto dkk, 2014; Sweetman, 2009).



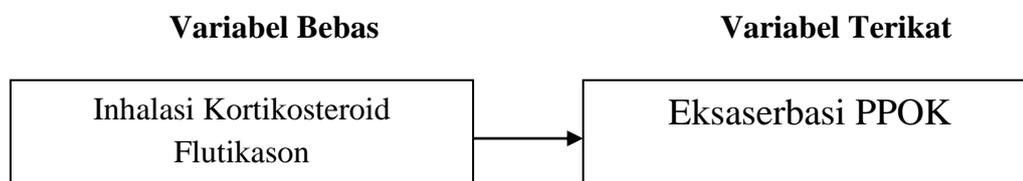
Gambar 2. Kerangka Teori Hubungan Pemakaian Inhalasi Kortikosteroid Flutikason Dengan Tingkat Kejadian Eksaserbasi pada Pasien PPOK di Rumah Sakit Abdul Moeloek Provinsi Lampung Periode Tahun 2015-2017 (Han *et.al.*,2016; Williams *et.al.*,2014; Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011; Siswandono dkk, 2008; Riyanto dkk, 2014; Sweetman, 2009).

Keterangan :

□ : variable yang akan diteliti

→ : Memicu

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

2.10 Hipotesis

H 0 : Tidak terdapat hubungan pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan kejadian eksaserbasi pada PPOK di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek periode tahun 2015-2017.

H 1 : Terdapat hubungan pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan kejadian eksaserbasi pada PPOK di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek periode tahun 2015-2017.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional yang menggunakan data sekunder yaitu data rekam medis yang kemudian dilakukan analisis dengan menggunakan tabulasi data 2x2 yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason dengan kejadian eksaserbasi pada PPOK RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Propinsi Lampung Periode Tahun 2015-2017.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada ruang rawat jalan RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Pengambilan data dilaksanakan pada bulan Juli 2018 – Januari 2019.

3.3 Subjek Penelitian

3.3.1 Populasi

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.

3.3.2 Sampel

Sampel meliputi data medik pasien yang telah didiagnosa menderita Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.3 Besar Sampel

Besar sampel penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus slovin yakni sampel untuk perkiraan proporsi dengan rumus yang disederhanakan.

$$n = \frac{N}{1 + N d^2}$$

Keterangan :

n = Besar sampel

N = Jumlah populasi

d = Presisi (*margin of error* dalam memperkirakan proporsi) contoh 10% (0,1), 5% (0,05), 1% (0,01)

$$n = \frac{N}{1 + N d^2}$$

$$n = \frac{587}{1 + 587 (0,1)^2}$$

$$n = 82.5$$

3.3.4 Kriteria Inklusi

Adapun sampel yang mengikuti penelitian ini memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut:

1. Pasien PPOK rawat jalan di RSUD Abdul Moeloek periode tahun 2015-2017.

2. Pasien PPOK yang mendapatkan terapi kortikosteroid flutikason di RSUD Abdul Moeloek dengan dosis dan waktu pemakaian yang dianjurkan oleh dokter periode tahun 2015-2017.
3. Pasien PPOK yang berobat jalan lebih dari 1 kali kunjungan.

3.3.5 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini diantaranya :

1. Pasien PPOK yang memiliki usia lebih dari 65 tahun.
2. Pasien PPOK yang memiliki penyakit penyerta hipertensi, CHF, diabetes militus, TBC, dan asma (Indreswari, dkk, 2014).

3.4 Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemakaian inhalasi kortikosteroid flutikason.

3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah eksaserbasi pada PPOK.

3.5 Definisi Operasional

Memudahkan peneliti dalam melaksanakan penelitian definisi operasional dilakukan karena mempunyai beberapa keuntungan untuk melakukan penyusunan operasional ialah dengan membatasi ruang lingkup penelitian dan menunjukkan alat pengambilan data yang cocok.

Tabel 3. Definisi Operasional

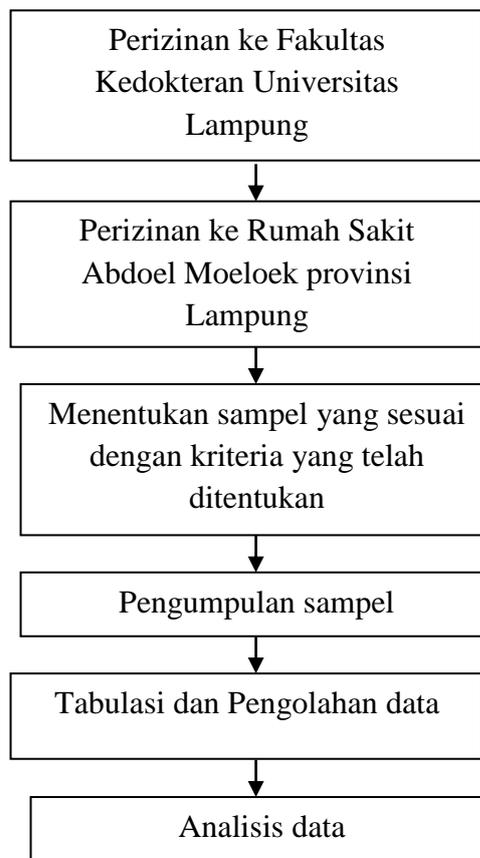
No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil	Skala
1	Eksaserbasi pada pasien PPOK	Kondisi pasien PPOK yang mengalami perburukan dibandingkan dengan kondisi sebelumnya dengan gejala seperti sesak bertambah, produksi sputum meningkat, dan perubahan warna sputum menjadi purulen.	Rekam Medis	0= tidak 1 = ya	Nominal
2	Inhalasi Kortikosteroid Flutikason	Kortikosteroid inhalasi yang memiliki nama generik flutikason yang memiliki fungsi sebagai anti inflamasi dan immunosupresan.	Rekam Medis	0 = ya 1= tidak	Nominal

3.6 Prosedur Penelitian

Penelitian ini dilakukan dalam beberapa tahap diantaranya:

1. Menentukan subjek penelitian sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.
2. Melakukan analisis data dengan menggunakan rekam medik.
3. Mencari data-data pasien yang menggunakan terapi flutikason dengan dosis yang diberikan.
4. Mencari data berapa banyak dalam setahun pasien mengalami eksaserbasi.

3.7 Alur Penelitian



Gambar 4. Alur Penelitian

3.8 Teknik Pengambilan Data

1. Instrumen Penelitian

Pada penelitian kali ini digunakan data sekunder (rekam medis) yang didapatkan di Rumah Sakit Abdul Moeloek provinsi Lampung.

2. Prosedur Penelitian

- a. Menyerahkan surat izin penelitian kepada pihak Rumah Sakit Abdul Moeloek Propinsi Lampung.
- b. Setelah menerima persetujuan peneliti meminta data pasien yang berasal dari rekam medis di Rumah Sakit Abdul Moeloek Propinsi Lampung.

- c. Menyeleksi data pasien sesuai dengan kriteria inklusi penelitian.
- d. Mengumpulkan dan menganalisis data

3.9 Pengolahan dan Analisis Data

3.9.1 Pengolahan Data

Data yang telah diperoleh dari proses pengumpulan data akan diolah menggunakan program aplikasi komputer. Kemudian, proses pengolahan data menggunakan program komputer ini terdiri beberapa langkah:

1. Koding , untuk mengkonversikan (menerjemahkan) data yang dikumpulkan selama penelitian kedalam simbol yang cocok untuk keperluan analisis
2. Data Entry , memasukkan data kedalam komputer.
3. Verifikasi, memasukkan data pemeriksaan secara visual terhadap data yang telah dimasukkan kedalam komputer.
4. Output komputer, hasil yang telah dianalisis oleh komputer kemudian dicetak.

3.9.2 Analisis Data

1. Analisis Univariat untuk menggambarkan karakteristik masing-masing variabel yang diteliti dengan menggunakan distribusi frekuensi meliputi umur, dan jenis kelamin.
2. Analisis Bivariat untuk mengidentifikasi ada tidaknya hubungan (penggunaan kortikosteroid flutikason) dengan variabel terikat

(eksaserbasi pasien PPOK). Uji statistik yang digunakan adalah tabulasi silang 2×2 *Chi Square* dengan interval kepercayaan 95 %.

3.10 Etik Penelitian

Peneliti mengajukan permohonan kepada komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk melakukan penelitian.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

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

5.2 Saran

Diperlukan penelitian lanjut dengan metode penelitian lain yang lebih baik, antara lain kohort retrospektif atau uji klinis untuk mengetahui efektivitas terapi dalam mengurangi eksaserbasi atau untuk mengetahui faktor-faktor resiko terjadinya eksaserbasi.

DAFTAR PUSTAKA

- 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
- Almagro P, Garcia FL, Cabrera F, Montero L, Morchon D, Diez J, et al. Comorbidity and gender-related in patients differences in patients hospitalized for COPD. 2010. *Respir Med*;104:253–9.
- Amaliah. 2017. Analisis Pengaruh Konsumsi Rokok Terhadap Produktivitas Tenaga Kerja Di Indonesia. Program Studi Pendidikan Ekonomi Jurusan Pendidikan Ekonomi Fakultas Ekonomi Universitas Negeri Yogyakarta .
- Anzueto, A. 2010. Primary Care Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease to Reduce Exacerbations and Their Consequences. USA : *The American Journal of the Medical Science* (340) 4.
- Amin, Muhammad. 2012. LABACS Provide a simple Convenient and Effective COPD Therapy. Surabaya : *Majalah Kedokteran Respirasi* (3).
- Barnett, Margaret. 2006. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Chichester : John Wiley & Sons, Ltd.
- Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, Magnussen H, Page CP, Postma D, Saetta M. 2006. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*. 1;174(1):6-14
- Boushey HA. 2007. Drug Used in Asthma. In : B.G. Katzung (Eds.). *Basic and Clinical Pharmacology*, Ed, 10th, USA : McGraw-Hills Companies Inc.
- 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*; 356:775–89.

- Departemen Kesehatan R.I. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Direktorat Pengendalian Penyakit menular. 2008. Pedoman Pengendalian Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Departemen Kesehatan R.I.
- Dhamane A, Moretz C, Zhou Y, Burslem K, Saverno K, Jain G, et al. 2015. COPD exacerbation frequency and its association with health care resource utilization and costs. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. :10(1)2609-18
- 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.
- Fergusson GT. 2011. Maintenance Pharmacotherapy of Mild and Moderate COPD: What is the Evidence?. *Respiratory Medicine* 105: 1268-74
- Firth AP, Samiha A, Srikanth K, Alev G, Sashka H, Virginia P, Anna MH *et.al.*, 2018. Efficacy and safety of the direct switch to indacaterol/glycopyrronium from salmeterol/fluticasone in non-frequently exacerbating COPD patients: The FLASH randomized controlled trial. Australia : Asian Pasific Society of Respirology.
- GOLD. 2010. Pocked Guide To COPD Diagnosis, Management, and Prevention. USA : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.
- GOLD. 2014. Pocked Guide To COPD Diagnosis, Management, and Prevention. USA : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.
- GOLD. 2015. Pocked Guide To COPD Diagnosis, Management, and Prevention. USA : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.
- 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.
- Indreswari YS, Cleopas MC, Ceva WP. 2014. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Eksaserbasi pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. *Jakarta : Indonesian Journal of Critical and Emergency Medicine*(1) 4.
- Jones P, Willits L, Burge P, Calverley P. 2003. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *European Respiratory Journal*.(21) 68-73
- Kementrian kesehatan RI. 2012. Data dan informasi penyakit tidak menular. p: 30-1

- 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* 378:1671-80
- Lukito DB, Permana p. 2017. Penyakit Paru Obstruksi Kronis Eksaserbasi Akut. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.
- 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.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2001. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2003. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2011. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- 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
- Rahmatika A. 2009. Karakteristik penderita penyakit paru obstruktif kronik yang di rawat inap di RSUD Aceh Tamiang tahun 2007-2008. Medan: Universitas Sumatra Utara.
- Riyanto BS, Heni RW, Barmawi H. 2014. Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta : Internal Publishing Jilid I edisi VI, hal 204.
- Rycroft C, Heyes, Lanza, Karin. 2012. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Literature Review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*; 457
- Sanders A. Corticosteroids in lung diseases. In: Lin AN, Paget SA, eds. *Principles of corticosteroid therapy*. London: Arnold; 2002.272-78
- Setiawan A, Soewarto H, dan Prihastuti H. 2015. Identifikasi Penyakit Sistem Pernafasan Pada Manusia Menggunakan Metode Certainu Factor Berbasis WEB. Bogor : Universitas Pakuan.
- Sin DD, Paul Man SF, Marciniuk DD, Ford G, Fitz Gerald 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; 177:1207-14

- Siswandono dan Soekardjo B. 2008. *Kimia Medisinal Edisi ke-2*. Surabaya: Airlangga University Press, hal 423-434.
- Supriyadi, Megantara. 2013. *Faktor Genetik Penyakit Paru Obstruksi Kronik*. Jakarta: Majalah Kedokteran Universitas Indonesia Vol 40 No 8.
- Sweetman SC. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 36th Ed. London: Pharmaceutical Press.
- Tashkin D, Strange C. 2018. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy. *International Journal of COPD*; 2587-2601
- Terzano C, Petroianni A, Ricci A, Allegra A. Combination therapy in COPD: different response of COPD stages and predictivity of functional parameters. *Eur rev medi pharmacol sci* 2005; 9:209-215
- 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.
- 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.
- WHO. 2015. Burden of COPD. Chronic respiratory diseases, www.who.int/respiratory/copd/burden/en/, diakses 17 Desember 2015.
- Wilkie M, Finch S, Schembri S. 2015. Inhaled Corticosteroids for Chronic Obstructive Pulmonary Disease—The Shifting Treatment Paradigm. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*:2-9
- 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.
- 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 Obstructive Pulmonary Disease*; 5: 165–178.