Volume 25 No. 4
Oktober - Desember 2017
ISSN 1411-9986

IBNU SINA

Jurnal Kedokteran dan Kesehatan

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SUMATERA UTARA**

Jl. STM No. 17 Medan

Telp : 061 - 7879005

Email : fakultaskedokteranuisu@yahoo.co.id

JURNAL KEDOKTERAN DAN KESEHATAN

IBNU SINA

UNIVERSITAS ISLAM SUMATERA UTARA

SUSUNAN REDAKSI

Penanggung Jawab

Dekan Fakultas Kedokteran UISU Medan

Pemimpin Redaksi

Prof. dr. H. Tamsil Syafiuddin, Sp.P(K)

Wakil Pemimpin Redaksi

dr. H. Tri Makmur, Sp.S

Redaksi Pelaksana

dr. Irmayanti Rangkuti, M.Si
dr. Hj. Syarifah Harahap, M.Kes
dr. Budi Kurniawan, M.Kes
Merri Susanti, M.Psi (Psikolog)

Redaksi Ahli

Prof. Dr. dr. H. M. Thamrin Tanjung, Sp.OG(K)
Prof. dr. Azhar Tanjung, Sp.PD, KP-KAI, Sp.MK(K)
Prof. dr. Hj. Habibah Hanum, Sp.PD(K-Psi)
Prof. dr. Rusdidjas, Sp.A(K)
Prof. dr. Askarullah Aboet, Sp.THT(K)
Prof. Rozaini Nasution, SKM
Dr. dr. Umar Zein, DTM&H, Sp.PD.,KPTI

Administrasi / Sirkulasi

Jauhari, S.Kom
Depi Nopitasari

Alamat Redaksi

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara
Jl. STM No. 17 Medan
Telp. (061) 7879005
Email : fakultaskedokteranuisu@yahoo.co.id

IBNU SINA

UNIVERSITAS ISLAM SUMATERA UTARA

VOL. 25 NO. 4, OKTOBER – DESEMBER 2017

DAFTAR ISI

1. HUBUNGAN PENGETAHUAN IBU TENTANG DIARE DENGAN KEJADIAN DIARE PADA ANAK 1-4 TAHUN DI WILAYAH PUSKESMAS PEKAN BAHOROK
Nikma Kumala Sari, Alamsyah Lukito, Aspri Astria 1
2. *ADVERSITY, INTELLIGENCE* DOKTER MUDA (KO-ASISTEN) DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH (RSUD) DR. PIRNGADI MEDAN
Bania Maulina 12
3. KARAKTERISTIK PENDERITA DERMATITIS ATOPI DI RSUD LANGSA DAN RSUD LUBUK PAKAM (JANUARI 2014-DESEMBER 2015)
Siska Anggreini Lubis..... 18
4. FAKTOR RISIKO KEJADIAN TB PARU DI PUSKESMAS HUTARAKYAT SIDIKALANG TAHUN 2017
Sehra Banu, Rahmadani Sitepu, Refi Sulistiasari..... 26
5. AKTOR PSIKOLOGI YANG BERPENGARUH TERHADAP KONDISI FISIK
Ira Aini Dania, Habibah Hanum Nasution..... 35
6. PENGARUH PEMBERIAN INHALASI KOMBINASI SALMETEROL/ FLUTIKASON PROPIONAT TERHADAP KUALITAS HIDUP PENDERITA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KNONIK STABIL
Refi Sulistiasari..... 47
7. HUBUNGAN INDEKS MASSA TUBUH TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA MAHASISWI FAKULTAS KEDOKTERAN UISU STAMBUK 2014 TAHUN 2017
Alwin Kusuma, Sisca Devy, Trisna Haryanti..... 54

PENGARUH PEMBERIAN INHALASI KOMBINASI SALMETEROL/FLUTIKASON PROPIONAT TERHADAP KUALITAS HIDUP PENDERITA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK STABIL

Refi Sulistiasari

* Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara
Jl. STM No. 17 Medan, Sumatera Utara

Abstrak

It is known that inflammation is the underlying cause of COPD, and this affects to quality of life of the patient. Provision of inhaled therapy combination of LABA and corticosteroids is one of therapy in pharmacology of stable PPOK patients. The aim of this study was to know the benefits of inhalation of 50 µg / fluticasone propionate 500 µg inhibition in stable COPD patients. The research design is clinical trial. The study was conducted for 3 months and was performed on 26 stable COPD patients divided into two groups: 15 patients for the treatment group and 15 patients for the control group. After the measurements were obtained, there was a significant difference in the quality of life as measured by St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ($p = 0.001$) and COPD Assessment Test (CAT) (0.001) measurements were made twice on the first and thirtieth days. Keywords: stable COPD, salmeterol 50 µg / fluticasone propionate 500 µg, SGRQ, CAT

PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit yang ditandai dengan hambatan udara di saluran napas yang bersifat *progresif non irreversible* atau *reversible partial* dan berhubungan dengan inhalasi gas/partikel berbahaya.¹ Prevalensi dan morbiditas serta meningkatkan fungsi paru optimal baik untuk jangka pendek maupun jangka panjang, memperbaiki aktivitas sehari-hari serta meningkatkan kualitas hidup. Kualitas hidup dapat dinilai dengan pengisian kuesioner tentang penyakit yang mempengaruhi kehidupannya. Beberapa kuesioner yang dipakai bagi pasien PPOK adalah *Chronic Respiratory Diseases Questionnaire* (CRDQ) dari Guyat dkk dan *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) dari Jones dkk.⁵

Terapi farmakologi merupakan bagian yang sangat penting dalam pelaksanaan PPOK. Tetapi perlu dicatat bahwa tidak ada satupun obat-

mortalitas PPOK semakin meningkat di seluruh dunia.^{2,3} Penelitian *COPD Working Group* tahun 2002 di 12 negara Asia Pasifik menunjukkan estimasi prevalensi PPOK di Indonesia sebesar 5,6 persen.⁴ Tujuan penatalaksanaan PPOK adalah mengurangi eksaserbasi berulang dan gejala klinis,

obatan yang memperlihatkan penyembuhan secara keseluruhan. Oleh karena itu rasionalisasi penggunaan obat-obatan adalah untuk mengurangi simptom dan meningkatkan kualitas hidup.⁶ Pedoman GOLD tentang pelaksanaan PPOK merekomendasikan terapi farmakologi yang disesuaikan dengan derajat PPOK dimana digunakan satu atau lebih bronkodilator pada pasien PPOK derajat sedang dan penambahan inhalasi kortikosteroid pada pasien PPOK derajat berat. Bronkodilator kerja panjang seperti tiotropium, salmeterol, atau formoterol lebih direkomendasikan dibandingkan bronkodilator kerja singkat seperti

salbutamol dan ipatropium, dan memperbaiki simptom pada pasien diberbagai uji klinis. Sementara bronkodilator kerja singkat direkomendasikan sebagai terapi mengatasi simptom dengan dasar seperlunya yaitu pada keadaan eksaserbasi pasien PPOK. Penelitian yang dilakukan oleh Mahler dkk yang membandingkan pemberian salmeterol (50µg)/ flutikason propionat (500µg) sebanyak dua kali hisapan dalam sehari pada pasien PPOK dibandingkan plasebo mendapatkan peningkatan faal paru dibandingkan kelompok plasebo.⁷ Calverley dkk yang melakukan terhadap inflamasi dan bronkokonstriksi yang berkaitan dengan PPOK akan memberikan perbaikan secara klinis.^{1,7,9,10}

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis acak terkontrol tersamar ganda. Penelitian dilakukan di RS PTPN II Tembakau Deli Medan dan RS PTPN II Bangkutan Binjai selama 3 bulan. Populasi dan sampel penelitian adalah penderita PPOK stabil derajat II-III menurut GOLD 2009 (sedang dan berat) yang berobat jalan dengan uji spirometri $VEP_1 / KVP < 70\%$ dan $30\% < VEP_1 < 80\%$ yang dipilih secara acak. Perkiraan sampel dihitung menurut rumus (Duhlan MS, 2008)

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 SD^2}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2}$$

$Z\alpha$: nilai baku dari tabel Z yang besarnya tergantung dari nilai α yang ditentukan, $\alpha = 0,05 \rightarrow Z\alpha = 1,96$

$Z\beta$: nilai baku dari tabel Z yang besarnya tergantung dari nilai β yang ditentukan, $\beta = 0,015 \rightarrow Z\beta = 1,036$

SD : simpang baku faal paru yang mendapatkan terapi salmeterol / flutikason propionat⁷ $\rightarrow 0,48$

$X_1 - X_2$: beda rata-rata yang bermakna $\rightarrow 0,4$

penelitian yang membandingkan salmeterol 50µg plus flutikason propionat 500µg dua kali sehari mendapatkan peningkatan kualitas hidup dengan menggunakan SGRQ pada kelompok perlakuan.⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Nicola dkk dijumpai penggunaan inhalasi salmeterol plus flutikason propionat dua kali sehari selama 24 minggu pada pasien PPOK memberikan perbaikan klinis dan peningkatan kualitas hidup yang signifikan dibandingkan pemberian salmeterol atau flutikason propionat secara terpisah. Hal ini mengindikasikan bahwa pengobatan

$Z\alpha : 1,96$

$Z\beta : 1,036$

SD : 0,48

$(X_1 - X_2)^2 : 0,4$

dari perhitungan diatas besar sampel masing-masing kelompok adalah 12,93 yang dibulatkan menjadi 13 pasien.

Definisi operasional

PPOK stabil:

- Tidak dalam kondisi gagal napas akut pada gagal napas kronik
- Dahak tidak berwarna atau jernih
- Aktivitas terbatas tidak disertai sesak napas sesuai derajat berat PPOK
- Penggunaan bronkodilator sesuai dengan rencana pengobatan
- Tidak ada penggunaan bronkodilator tambahan

Kriteria inklusi :

- Umur lebih besar atau sama dengan 40 tahun
- PPOK derajat sedang – berat : $VEP_1 / KVP < 70\%$ dan $VEP_1 30\% - 80\%$
- Memiliki riwayat merokok

- Tidak menggunakan kortikosteroid sistemik dalam 4 minggu sebelum penelitian
- Mampu menggunakan terapi inhalasi dengan diskus inhaler
- Bersedia mengikuti penelitian dengan benar dan menandatangani surat persetujuan

Kriteria eksklusi :

- Memiliki penyakit lain selain PPOK seperti rinitis, atopi, insufisiensi renal
- Menggunakan oksigen terapi jangka panjang (> 12 jam setiap harinya)
- PPOK dalam keadaan eksaserbasi
- Penggunaan bronkodilator kerja panjang 4 minggu sebelum penelitian

Uji spirometri :

Pengukuran aliran udara dan volume paru selama manuver ekspirasi paksa setelah inspirasi penuh dengan menggunakan spirometer. Yang diukur adalah VEP₁ : Volume Ekspirasi Paksa per 1 detik dan KVP : Kapasitas Vital Paksa yaitu udara yang dapat dikeluarkan maksimal setelah inspirasi maksimal secara cepat dan paksa.

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) :

Untuk mengukur kualitas hidup penderita saluran napas kronik yang terdiri dari 76 butir pertanyaan yang terbagi atas 3 komponen yaitu :

- Gejala penyakit saluran napas dan beratnya
- Aktivitas yang menyebabkan sesak napas
- Dampak sosial dan psikologis

COPD Assesment Test (CAT) :

Instrument untuk mengukur status kesehatan pasien PPOK, terdiri dari 8 pertanyaan dengan bobot antara 0 – 5. Jumlah keseluruhan skor 0 – 40.

Kombinasi salmeterol (50 μ g) / flutikason propionat (500 μ g) dalam diskus inhaler :

Salmeterol adalah bronkodilator golongan β_2 -agonis kerja panjang dengan dosis 50 μ g tiap hisapan. Flutikason propionat adalah kortikosteroid inhalasi dengan dosis 500 μ g tiap hisapan. Kombinasi keduanya dalam bentuk diskus inhaler 2 hisapan pagi dan malam.

Plasebo

Diskus yang tidak berisikan obat yang diteliti

Cara kerja penelitian

yaitu dengan memilih pasien yang masuk dalam kriteria inklusi untuk dikelompokkan secara randomisasi sederhana yaitu dengan pencabutan nama dari dalam amplop secara acak untuk kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Kelompok perlakuan mendapatkan inhalasi kombinasi salmeterol (50 μ g) / flutikason propionat (500 μ g) dalam bentuk diskus inhaler, sedangkan kelompok kontrol mendapatkan inhalasi plasebo dalam bentuk diskus inhaler yang berbentuk sama persis dengan yang berisi obat. Kedua kelompok melakukan inhalasi diskus inhaler dua kali sehari pagi dan malam. Baik obat maupun plasebo diberikan selama satu bulan (30 hari). Pengukuran berupa uji spirometri, pengisian SGRQ dan CAT dilakukan pada awal penelitian sebagai data dasar. Data diukur ulang pada hari kelimabelas dan hari ketigapuluh. Data kemudian dikumpul untuk dilakukan analisa statistik dengan uji Wilcoxon.

Hasil dan pembahasan :

Jumlah keseluruhan subyek penelitian 26 orang pasien yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Jenis kelamin seluruh subyek penelitian laki-laki. Rerata umur kelompok perlakuan 68,38 tahun dan rerata kelompok kontrol 64,13 tahun. Lama merokok kelompok perlakuan 21,92 tahun dan lama merokok kelompok kontrol 20,77 tahun. Rerata rokok yang

dihisap selama setahun kelompok perlakuan 437,23 batang dan pada kelompok kontrol 435,68 batang. Rerata lama menderita PPOK kelompok perlakuan

9,38 tahun dan kelompok kontrol 11 tahun. Rerata derajat PPOK kelompok perlakuan 3,08 dan kelompok kontrol 3,08.

Tabel 1. Sebaran umur, lama merokok, jumlah rokok, lama menderita PPOK dan derajat PPOK subyek penelitian

variabel	Perlakuan n = 13	Kontrol n = 13	p*
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
Umur (tahun)	68,38 $\pm$ 8,471	64,15 $\pm$ 8,275	0,210
Lama merokok (tahun)	21,92 $\pm$ 5,604	20,77 $\pm$ 5,341	0,596
Jumlah rokok (batang)	437,23 $\pm$ 140,411	435,69 $\pm$ 130,908	0,977
Lama menderita PPOK (tahun)	9,38 $\pm$ 5,679	11 $\pm$ 6,137	0,493
Derajat PPOK	3,15 $\pm$ 0,376	3,08 $\pm$ 0,494	0,659

* uji t berpasangan

Rerata derajat sesak napas awal dengan menggunakan derajat MRC pada kelompok perlakuan 3,46 sedangkan pada kelompok kontrol 3,38. Kualitas hidup awal dengan menggunakan SGRQ pada kelompok perlakuan 43,326 sedangkan pada kelompok kontrol 43,309. Kualitas

hidup awal dengan menggunakan CAT pada kelompok perlakuan 24,92 sedangkan pada kelompok kontrol 22,85. Faal paru awal pada kelompok perlakuan VEP_1 892,31 ml dan pada kelompok kontrol VEP_1 1075,77 ml.

Tabel 2. Nilai dasar VEP_1 , SGRQ, CAT, dan skala sesak MRC

Data dasar	Perlakuan N = 13	Kontrol N = 13	p*
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
VEP_1	892,31 $\pm$ 279,468	1075,77 $\pm$ 293,413	0,116
SGRQ	43,3262 $\pm$ 6,67	43,3092 $\pm$ 270,023	0,995
CAT	24,92 $\pm$ 5,664	22,85 $\pm$ 2,428	0,239
Derajat sesak MRC	3,46 $\pm$ 66,574	3,38 $\pm$ 0,506	0,705

* uji t berpasangan

Pada tabel 3 didapat perubahan nilai pada hari ke-30. Rerata kualitas hidup akhir dengan SGRQ pada kelompok perlakuan 26,18 sedangkan pada kelompok kontrol 43,468. Rerata kualitas hidup akhir dengan CAT pada kelompok perlakuan pada hari ke-30 yaitu 15,69 dan pada kelompok kontrol

22,69. Faal paru pada hari ke-30 dengan indikator VEP_1 pada kelompok perlakuan 1141,54 ml dan pada kelompok kontrol 1105,08 ml. Derajat sesak pada hari ke-30 dengan menggunakan MRC pada kelompok perlakuan 2,31 dan pada kelompok kontrol 3,46.

Tabel 3. Nilai hari ke-30 dari VEP_1 , SGRQ, CAT, dan skala sesak MRC

Data dasar	Perlakuan N = 13	Kontrol N= 13	p*
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
VEP ₁	1141 $\pm$ 339,285	1105,08 $\pm$ 349,034	0,143
SGRQ	26,18 $\pm$ 7,313	43,468 $\pm$ 7,443	0,001
CAT	15,69 $\pm$ 4,922	3,46 $\pm$ 0,519	0,001
Derajat sesak MRC	300,62 $\pm$ 69,028	264,46 $\pm$ 94,394	0,276

* uji t berpasangan

Rerata perubahan SGRQ hari ke-1 dengan hari ke-30 pada kelompok perlakuan 17,146 dan pada kelompok kontrol -0,158. Perubahan CAT hari ke-1 dengan hari ke-30 pada kelompok perlakuan 9,231 dan pada kelompok kontrol 0,154. Rerata perubahan VEP₁ hari ke-1 dengan hari ke-30 pada

kelompok perlakuan -249,387 dan pada kelompok kontrol -29,308. Rerata perubahan derajat sesak dengan menggunakan MRC pada hari ke-1 dengan hari ke-30 pada kelompok perlakuan 1,154 dan pada kelompok kontrol -0,077.

Tabel. 3. Perubahan nilai hari ke-1 dengan hari ke-30 dari VEP₁, SGRQ, CAT, dan skala sesak MRC

Data dasar	Perlakuan N = 13	p*	Kontrol N= 13	p*
	$\bar{x} \pm SD$		$\bar{x} \pm SD$	
VEP ₁	-428,846 $\pm$ 195,343	0,001	-29,308 $\pm$ 102,407	0,322
SGRQ	17,146 $\pm$ 3,498	0,001	-0,158 $\pm$ 2,205	0,800
CAT	9,231 $\pm$ 2,833	0,001	0,154 $\pm$ 0,801	0,502
Derajat sesak MRC	1,154 $\pm$ 0,376	0,001	-0,077 $\pm$ 0,494	0,584

* uji t berpasangan

pada penelitian ini semua subyek penelitian berjenis kelamin laki-laki. Penelitian Yunus dkk di RS.Persahabatan mendapatkan subyek penelitian berjenis kelamin laki-laki 92,8% dibandingkan berjenis kelamin perempuan 7,2%. Berdasarkan data ini menggambarkan pasien PPOK lebih banyak pada jenis kelamin laki-laki. Hal ini mungkin disebabkan kebiasaan merokok yang tinggi dikalangan laki-laki. Sebaran rerata umur subyek penelitian pada kelompok perlakuan 68,38 tahun dan pada kelompok kontrol 64,15 tahun. Penelitian Abidin dkk di RS Persahabatan mendapatkan rerata umur pasien PPOK yang diteliti yaitu 66,2 tahun.²⁹ Berdasarkan data ini ditemukan bahwa umur penderita PPOK diatas 45 tahun. Derajat PPOK pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol tidak dijumpai perbedaan bermakna yaitu rerata pada derajat 3. Hal ini sejalan dengan penelitian

Ario dkk di RS Persahabatan bahwa seluruh subyek penelitiannya memiliki derajat 3 atau derajat berat.⁵

PPOK merupakan penyakit dengan karakteristik inflamasi obstruksi jalan napas dengan progresif kronik. Penggunaan terapi kombinasi termasuk LABA seperti salmeterol dengan flutikason propionat dapat mengurangi obstruksi aliran udara dan meningkatkan status kesehatan pasien PPOK. Penelitian yang dilakukan oleh Jing-Ping Zheng dkk di Cina. Setelah 24 minggu pengobatan rerata peningkatan VEP₁ adalah 180 ml lebih tinggi 65 ml pada kelompok kelompok pemberian inhalasi kombinasi salmeterol/flutikason dibandingkan kelompok plasebo.¹⁵ penelitian Hanania dkk yang membandingkan pemberian kombinasi salmeterol/flutikason dibandingkan pemberian secara tunggal pada pasien PPOK stabil dan melakukan evaluasi 4 minggu kemudian mendapatkan peningkatan VEP₁ (281 ml)

dibandingkan flutikason propionat tunggal (147 ml), salmeterol tunggal (200 ml), dan plasebo (58 ml).⁹ Pada penelitian ini dilakukan pengukuran terhadap kualitas hidup pasien PPOK dengan menggunakan SGRQ. Nilai yang tinggi mengindikasikan kualitas hidup yang rendah.⁴⁰ Jing-Ping dkk mendapatkan perubahan SGRQ pada kelompok yang diberikan kombinasi salmeterol/flutikason sebesar 9,67 U lebih rendah setelah pemberian selama 24 minggu.³⁵ Caverley dkk mendapatkan perubahan SGRQ sebesar 2,24 U lebih rendah dari nilai awal (peningkatan kualitas hidup) pada kelompok yang diberi kombinasi flutikason propionat.⁸ Derajat sesak pada kelompok yang mendapat kombinasi salmeterol/flutikason pada penelitian Vetsbo dkk didapatkan penurunan derajat sesak napas.²⁷

Kesimpulan

1. Terjadi peningkatan kualitas hidup pada penderita PPOK stabil derajat sedang sampai berat yang diukur dengan SGRQ dan CAT dibandingkan kelompok plasebo berbeda bermakna secara statistik ($p=0,001$).
2. Terjadi peningkatan nilai faal paru VEP₁ (ml) pada kelompok perlakuan yang bermakna secara statistik ($p=0,001$).
3. Terjadi penurunan derajat sesak pada pasien kelompok perlakuan dengan menggunakan MRC dan didapat penurunan derajat sesak napas yang bermakna secara statistik ($p=0,001$).

Saran

Kualitas hidup sebaiknya diukur secara rutin sehingga dapat mengevaluasi kemajuan terapi pada pasien PPOK. Penelitian ini dilakukan dengan waktu yang singkat yaitu evaluasi selama 30 hari sehingga dibutuhkan penelitian dengan waktu yang lebih panjang untuk mendapatkan pengaruh yang lebih bermakna.

Daftar Pustaka

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik), Pedoman praktis diagnostik dan penatalaksanaan di Indonesia; 2004
2. D'urzo AD, de Salvo MC, Ramirez-Rivera A, Almeida J, Sichletidis L, Papatz G et al. In patients with COPD, treatment with combination of Formoterol and Ipratropium is more effective than a combination of Salbutamol and Ipratropium, a 3-week, Randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001;119:1347-1356
3. Devereux G. ABC of chronic obstructive pulmonary disease, definition, epidemiology, and risk factors. Available from www.bmj.com. Accessed on March 2008
4. Pusdalin-IDI. FK UI tambah dua guru besar. Available from www.idionline.org/kategori/info_profesi/313. Accessed on April 2008
5. Partodimulyo AP, Mangunegoro H, Yunus F, Hartono S. penilaian kualitas hidup dengan menggunakan ST George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) pada penderita PPOK yang mendapat pengobatan agonis β_2 dibandingkan dengan kombinasi β_2 + antikolinergik. *J Respir Indo* 2006; 26:11-18
6. Anthonisen N, Boule M. Pharmacologic management Of stable COPD. In Bourbeau J, Nauld D, Boricki E, eds. *Comprehensive management of COPD*. London: BC Decker; 2002:65-78
7. Rabe KF, timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008;134 :255-262
8. Groneberg F, Fischer A, Welte T. Fixed combination therapies in COPD-effect on quality life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2(4):551-557
9. Hanania NC, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis et al. the efficacy and safety of fluticasone propionate (250 mg)/salmeterol (50mg) combined in the diskus inhaler for treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-843
10. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodrigues-Roisin R. Safety of Long-acting β_2 -agonist in stable COPD. *Chest* 2008; 133:1079-1087
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and

- prevention of chronic obstructive pulmonary disease; updated 2008
12. Montes de osca M. Chronic obstructive pulmonary disease : definition guidelines, and severity staging. *Respire med.* 2007; 3:7-11
13. Pauwels RA, Buits A, Calverly PMA, Jenkins JR, Hurds SS. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, NHLB/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), workshop summary. *Am J Respir Crit Med* 2001; 163:1256-1276
14. Borbeau J, Siok M, Nault D, Borycki E. Optimizing medical care delivery. In: Borbeau, Nault, Borycki, eds. *Comprehensive management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Ontario: BC DeckerInc; 2002.1-16
15. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). PPOK(Penyakit Paru Obstrktif Kronik), pedoman praktis diagnosis dan penatalaksanaandi Indonesia;2001
16. Maranatha D. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). In: Asalgaff H, Wibisono MI, Winariani, eds. *Buku ajar penyakit paru*. Surabaya: Gramik FK Unair; 2004. 29-41
17. Donell RO, Breen D, Wilson S, Djukanovic R. Inflammatory cells in airways in copd. *Thorax* 2006; 61: 448-454
18. Petty TL. Chronic obstructive pulmonary disease. In:Henley ME, Welsh CH, eds. *Lange current diagnosis and treatment in pulmonary medicine*. USA: Mcgraw-Hill companies; 2003.8(3):54
19. Kardos P, Keenan. Tackling COPD: a multicomponent disease driven by inflammation. *MedGenMed* 2006; 8(3):54
20. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease, what we know and what we don't know (but should). *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:522-525
21. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary (2001)
22. McIvor A, Lowry J, Borbeau J, Borycky E. Assessment of COPD. In Bourbeau J, Nault D, Borycki E, eds. *Comprehensive management of COPD*. London: BC Decker ; 2002.19-32
23. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund, Chen WH, Leidi K. Development and first validation of the copd assessment test. *Eur Respir J* 2009; 34:648-654
24. Terzano C, Petroianni A, Allegra A. Combination therapy in COPD: different response of COPD stage and predictivity of functional parameters. *Eur rev medi pharmacol sci* 2005; 9:209-215
25. Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004; 125:249-259
26. Cazzola M,Dahl R. Inhaled combination therapy with long-acting β_2 - agonist and corticosteroids in stable COPD. *Chest* 2004; 126:220-237
27. Vetsbo J, Pauwels R, Anderson JA, Jones P, Calverley P. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:301-304
28. Ziment I. Drug used in respiratory care. In : Burton GG, Hodgkin JE, Ward JJ, eds. *Respiratory care a guide to clinical practice*. California: Lippincott; 2001 (4). 469-496
29. Medical look. Salmeterol rview. Available from <http://www.medical-look.com/reviews/salmeterol/>. Html. Accessed on April 2009
30. Lau R. Salmeterol: the optimization of an asthmatic drug. Available from <http://www.cosmo.ucdavis.edu/archives/2008/cluster8/lau-ryan.pdf> Accessed on July 2008
31. Pharmacy and Drugs. Fluticasone propionate. Available from <http://chemicalland21.com/lifescience/phar/r/fluticasonepropionate.html> accessed on October 2009
32. Sarden A. Corticosteroids in lung disease. In : Lin AN, Paget SA, eds. *Principles of corticosteroid therapy*. London: Arnold; 2002.272-278
33. Adcock IM, Ito K. Glucocorticoid pathways in chronic obstructive pulmonary disease therapy. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:313-319