

PENGARUH KEPATUHAN MINUM OBAT TERHADAP *OUTCOME* PASIEN EMFISEMA DI RUMAH SAKIT WAVA HUSADA MALANG

Novyananda Salmasfattah¹, Dia Salsabila², Rudy Mardianto³

^{1,2,3}) Program Studi Sarjana Farmasi Klinis dan Komunitas, Institut Teknologi, Sains, dan Kesehatan RS dr Soepraoen Kesdam V/BRW Malang, Jawa Timur, Indonesia

e-mail: diasalsa126@gmail.com

ABSTRAK

Emfisema merupakan bagian dari penyakit paru obstruktif kronik, dimana prevalensinya cenderung meningkat di Indonesia. Salah satu faktor pencetus utama emfisema adalah merokok. Laki-laki yang usianya diatas 60 tahun merupakan populasi yang paling rentan terkena emfisema. Untuk menjaga kualitas hidup pasien, maka diperlukannya kepatuhan minum obat untuk memberikan *outcome* yang baik bagi pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adakah pengaruh kepatuhan minum obat dengan *outcome* pasien emfisema yang menjalani pengobatan secara rawat jalan di Rumah Sakit Wava Husada Malang. Metode yang digunakan berupa deskriptif kuantitatif dengan pendekatan secara *cross-sectional*, menggunakan kuesioner MMAS-8 dan data rekam medis guna untuk menggumpulkan data. Teknik yang digunakan adalah *purposive sampling*. Hasil dari penelitian ini terdapat 80 responden yang dijadikan sebagai ukuran sampel penelitian. Berdasarkan pengelompokan gender, penelitian menemukan 47 responden (58,75%) adalah laki-laki. Terdapat 34 reponden (42,50%) berusia diatas 70 tahun. Pada obat-obatan yang digunakan diperoleh 79 resep (23,80%) mendapatkan obat salbutamol, paling banyak obat diberikan secara peroral (81,80%), serta diberikan secara kombinasi (98,75%) dari 80 responden ada 63 responden (78,75%) yang patuh terhadap pengobatan dan terdapat 57 responden yang tidak mengalami sesak (71,25%). Hasil uji binomial test menunjukkan nilai sebesar 0,000. Pada penelitian ini memberikan kesimpulan bahwa terdapat pengaruh antara kepatuhan minum obat terhadap *outcome* pasien emfisema di Rumah Sakit Wava Husada Malang.

Kata kunci: emfisema, *outcome*, kepatuhan

ABSTRACT

Emphysema is part of chronic obstructive pulmonary disease, whose prevalence tends to increase in Indonesia. One of the main trigger factors for emphysema is smoking. Men over 60 years of age are the population most susceptible to emphysema. To maintain the patient's quality of life, compliance with taking medication is necessary to provide doog outcomes for the patient. This study aims to determine whether there is an influence of medication adherence on the outcome of emphysema patients undergoing outpatient treatment at Wava Husada hospital, Malang. The method used is decriptive quantitative

with cross-sectional approach, using the MMAS-8 questionnaire and medical record data to collect data. The technique used is purposive sampling. The result of this research were that respondents were used as the research sample size. Based on gender grouping, the research found that 47 respondent (58,75%) were men. There were 34 respondents (42,50%). In the drugs used, 79 prescriptions (23,80%) received the drug salbutamol, most of the drugs were given orally (81,80%), was given in combination (98,75%) of the 80 respondent there were 63 respondents (78,75%) were responsive to treatment and there were 57 respondents who did not experience shortness of breath (71,25%). The result of the binomial test show a value of 0,000. This study concludes that there is an influence between adherence to taking medication on the outcome of emphysema patients at Wawa Husada Hospital, Malang.

Keywords: emphysema, outcome, adherence

PENDAHULUAN

Emfisema adalah kondisi aliran udara terbatas yang termasuk dalam kondisi penyakit yang terkenal sebagai Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) (Pahal et al., 2019). Emfisema diartikan sebagai penyakit pelebaran abnormal yang bersifat permanen pada lingkup udara distal bronkiolus terminal, disertai rusaknya dinding alveolar dan tanpa fibrosis yang jelas (Pahal et al., 2019). Selain itu, juga terjadi kerusakan parenkim paru dengan hilangnya elastisitas. Proses tersebut menyebabkan kurangnya pertukaran gas, perubahan dinamika saluran napas yang mengganggu aliran udara ekspirasi, serta terperangkapnya udara secara progresif (Shah et al., 2017).

Penyakit pernapasan bawah kronis yakni penyebab kematian yang paling sering nomor tiga di Amerika Serikat serta terbesar ke-empat diseluruh dunia, meskipun penyakit ini kemungkinan mengakibatkan kematian global nomor empat tahun 2020 (Pahal et al., 2019). Hampir 15,7 juta orang Amerika (64%) tahun 2014 melaporkan bahwa mereka terdiagnosa PPOK, namun jumlah sebenarnya jauh lebih tinggi, lebih dari 50% orang dewasa dengan kinerja paru rendah kurang menyadari jika mereka menderita PPOK. Pada tahun 2013 dilaporkan bahwa usia 65-74 tahun dan ≥ 75 tahun, perokok aktif maupun mantan perokok, serta orang yang memiliki riwayat asma rentan terkena PPOK (Pahal et al., 2019). Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) menduduki peringkat ke-10 yang merupakan penyebab kematian di Indonesia (CDC, 2021). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013, dilakukan survei pada 17

Puskesmas Jawa Timur dan memperoleh data besaran emfisema paru 13,5%, bronchitis kronik 13,5%, serta asma 7,7% (Oemiati, 2013).

Faktor risiko yang dianggap bertanggung jawab terhadap perkembangan PPOK terkait dengan percepatan penurunan FEV₁ seiring berjalannya waktu, asap tembakau atau udara pada lingkungan, faktor keturunan, serta infeksi saluran pernafasan juga termasuk di dalamnya. Perempuan pada negara berkembang dapat terinfeksi melalui paparan bahan bakar dan cairan yang dimasak dengan biomassa, termasuk kayu, tanaman pangan, kotoran hewan, dan batu bara. Secara global, PPOK juga merupakan penyakit akibat pekerjaan dan polutan lingkungan, namun tidak terbatas pada debu organik dan anorganik, isosianat, dan fosgen (Rega, 2015). Faktor risiko selanjutnya adalah faktor genetik yang menyebabkan terjadinya PPOK ialah defisiensi alfa-1 antitripsin (AAT). AAT merupakan anggota glikoprotein dari keluarga serine protease inhibitor disintesis di hati dan disekresi ke aliran darah (Summary, 2003). Penderita dengan riwayat emfisema memiliki volume pernapasan lebih besar dibanding orang normal dikarenakan karbondioksida (CO₂) terjebak di dalam paru-paru, sehingga mengakibatkan penderita mengalami batuk kronik dan sesak napas (Krist et al., 2021).

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) perlu dilakukan pada pengobatan emfisema dengan tujuan mengevaluasi respon dari pasien dalam penyerapan (absorpsi) obat, penyaluran (distribusi) obat, dan eliminasi obat serta perubahan patofisiologi pasien, dimana ada obat emfisema yang menjadi kandidat untuk di TDM karena memiliki indeks terapi sempit, variabilitas farmakokinetik yang signifikan, adanya efek klinis, dan target yang ditetapkan untuk rentang konsentrasi (Tyson et al., 2020). aminophylline merupakan obat yang memiliki indeks terapi sempit.

Pengobatan emfisema membutuhkan pengobatan jangka panjang atau *long term medication* karena merupakan penyakit kronis, sehingga mewajibkan pasien harus taat dan patuh terhadap pengobatan dalam mengkonsumsi obat guna menunjang keberhasilan terapi serta menghasilkan *outcome* yang terbaik (Febriyona, 2023). *Outcome* yang dimaksud adalah apakah pasien masih mengalami sesak atau tidak. Tujuan terapi dari pengobatan tersebut untuk

meringankan gejala, mencegah dan mengobati komplikasi dan eksaserbasi, serta mengurangi angka kematian (Krist et al., 2021). Perawatan harus ditambahkan secara bertahap untuk mencapai tujuan ini. Setelah didiagnosis penyakit PPOK ditegakkan, pasien harus diberikan edukasi tentang penyakitnya dan harus didorong untuk berpartisipasi aktif dalam terapi. Karena pasien emfisema memerlukan pengobatan jangka panjang dan mayoritas umur ≥ 65 tahun sehingga pasien lupa akan kesadaran minum obat, maka pasien membutuhkan adanya kepatuhan minum obat karena kepatuhan sangat penting dalam mencapai tujuan terapi dan membiasakan diri berperilaku hidup sehat. Pasien dikatakan patuh bila pasien taat dalam pengobatan seperti mengkonsumsi obat dengan aturan pakai yang telah dianjurkan oleh dokter. Rata-rata sebanyak 60% pasien PPOK tidak mematuhi terapi yang telah dianjurkan dokter. Secara signifikan tingkat kepatuhan pasien PPOK lebih rendah dibandingkan pasien asma.

Berdasarkan paparan di atas, penulis tertarik melakukan penelitian mengenai pengaruh kepatuhan minum obat terhadap *outcome* pasien emfisema di Rumah Sakit Wava Husada Malang.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian yang dilaksanakan berjenis deskriptif kuantitatif serta memiliki desain *cross-sectional*, dimana responden yang diteliti dilakukan dalam waktu yang bersamaan (sekali waktu), yaitu pada bulan September 2023. Populasi penelitian yaitu seluruh pasien emfisema yang menjalani terapi rawat jalan Rumah Sakit Wava Husada Malang. Total sampel yang diperoleh sebanyak 80 responden berdasarkan pertimbangan tertentu yang telah dibuat oleh peneliti berdasarkan sifat populasi yang sudah diketahui sebelumnya. Pengambilan sampel menggunakan metode *Purposive sampling*. Pemilihan sampel dihitung dengan rumus slovin yang termasuk kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi riset antara lain:

1. Seluruh pasien rawat jalan yang di diagnosa penyakit emfisema
2. Melakukan pemeriksaan di Rumah Sakit Wava Husada Malang

Dalam penelitian ini juga memiliki kriteria eksklusi dalam riset penelitian, dimana pasien yang termasuk kriteria eksklusi ialah pasien dengan riwayat Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) selain pasien dengan riwayat emfisema.

Alat yang digunakan dalam riset ini adalah formulir informasi demografi pasien yaitu jenis kelamin dan usia. Alat bantu lain yang digunakan adalah 1 kuesioner *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8). Kuesioner MMAS-8 mencakup 8 item pertanyaan yang berkaitan dengan aspek kepatuhan minum obat seperti lupa minum obat, tidak minum obat, berhenti minum obat, dan terganggu bila mengkonsumsi obat. Kuesioner ini sudah terpenuhi uji validitas dan reliabilitas (nilai *Cronbach alpha*= 0,606).

Selain menggunakan kuesioner, juga mengambil data di rekam medis dengan melihat *outcome* pasien berupa data klinik, data laboratorium yang dilihat adalah saturasi oksigen pasien, dan profil pengobatan pasien.

Analisis data univariat dilaksanakan dengan memakai *Microsoft excel*, data yang terkumpul diproses dan disajikan dengan hasil presentase yang ditampilkan dalam bentuk tabel, disertai dengan penjelasan yang relevan. Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui pengaruh dengan uji regresi binomial dengan program SPSS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilaksanakan diawal bulan September 2023 di Rumah Sakit Wawa Husada Malang. Jumlah keseluruhan responden yang memenuhi kriteria inklusi berjumlah 80 responden.

Data hasil dari riset ini diolah berdasarkan demografi pasien yang memuat antara lain yaitu jenis kelamin dan usia dari pasien. Hasil ini dipresentasikan dalam bentuk tabel, berikut adalah hasil tabel dari data demografi pasien.

Tabel 1. Data Demografi Pasien

Karakteristik Pasien		Frekuensi (n)	Presentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	47	58,75
	Perempuan	33	41,25
Total		80	100
Usia	36-45 tahun	0	0
	46-55 tahun	23	28,75
	56-65 tahun	23	28,75
	≥ 65 tahun	34	42,5
Total		80	100

Hasil penelitian ini terdapat 80 orang responden. Jenis kelamin responden terbanyak adalah laki-laki 47 responden yang memiliki presentase 58,75%. Secara klinis laki-laki berpeluang tinggi terkena emfisema dibandingkan Perempuan. Penyebab utamanya adalah kebiasaan merokok karena mayoritas laki-laki sebagai perokok aktif atau mantan perokok, sehingga laki-laki lebih rentan terkena emfisema daripada perempuan penyebab lain adalah pencemaran lingkungan seperti polusi udara. Ditinjau oleh (Sari et al., 2021) menunjukkan hasil bahwa laki-laki (64,10%) dari 156 responden dengan risiko tinggi akibat riwayat paparan rokok serta komorbid. Ditinjau prevalensi di Amerika Serikat di laporkan bahwa terdapat 14% perokok terkena emfisema, dimana proporsi paling tinggi terjadi pada laki-laki (KEMENKES, 2018). Bagian asap rokok dapat mengakibatkan iritasi di jalan napas, dimana berhubungan dengan hiperplasia kelenjar mukus bronkus sehingga terjadi penurunan reflek batuk. Menurut (CDC, 2021) merokok merupakan satu-satunya faktor lingkungan yang jelas menyebabkan emfisema. Delapan dari 10 kasus PPOK disebabkan oleh merokok.

Berdasarkan usia responden terbanyak adalah kelompok usia lansia risiko tinggi ≥65 tahun dengan presentase 42,5%. Faktor penyebab emfisema adalah dilihat dari usia. Mengadopsi dari *Mayo Clinic*, walaupun rusaknya paru-paru biasanya muncul secara bertahap, sering kali gejala muncul ketika umur 40 sampai 60 tahun. Semakin menua, beberapa organ akan mengalami penurunan daya tahan dan fungsinya (Hasan & Maranatha, 2019). Hasil dari peneliti (Kozma et al., 2011), juga menyebutkan bahwa usia dewasa akhir (36-45 tahun) dan lansia awal (46-55 tahun), setiap fase usia memiliki presentase 34,4%,

dikarenakan lama terkena paparan polusi udara selama kurang dari 8 jam. Selain itu, faktor lain yang mempengaruhi adalah sistem kardiorespirasi yang terjadi pada 50 tahun ke atas sehingga terjadi turunnya kekebalan tubuh. Turunnya kinerja ini ditemukan di organ jantung, paru, dan pembuluh darah. Kinerja paru mengalami pengurangan sejalan dengan semakin tua seseorang diakibatkan elastisitas paru serta dinding dada semakin menurun, mengakibatkan susah bernafas. Dapat pula mengakibatkan obstruksi bronkus kecil yang mengalami penutupan atau obstruksi fase pertama ekspirasi, ketika udara masuk dalam alveolus dan menyebabkan penimbunan udara (Nurmayanti et al., 2019).

Tabel 2. Data Obat-Obatan yang Digunakan

Golongan Obat	Nama Obat	Frekuensi (n)	Presentase (%)
Kelompok obat eksaserbasi			
Metilxantin	Aminophylline	48	14,50
	Theophylline	2	0,60
Bronkodilator (SABA)	Salbutamol	79	23,80
Kortikosteroid	Methylprednisone	73	22,00
	Triamcinolone	3	0,90
Mukolitik	Bromhexine	78	23,50
	Acetylcystein	11	3,30
Antibiotik	Cefadroxil	1	0,30
	Azithromycin	1	0,30
Kelompok pemeliharaan LABA-ICS			
LABA-ICS	Budesonide+Formoterol	5	1,50
	Salmeterol+Fluticasone	31	9,30
Total		332	100
Oral		9	81,80
Inhaler		2	18,20
Total		11	100
Tunggal		1	1,25
Kombinasi		79	98,75
Total		80	100

Berdasarkan tabel 2 berisikan data pengobatan yang digunakan pasien emfisema selama melakukan perawatan di Rumah Sakit Wawa Husada Malang. Tujuan dari pengobatan emfisema adalah mengurangi serta mencegah pasien menjalani perawatan inap di Rumah Sakit, mencegah gagal napas akut dan kematian, mengatasi gejala, mengembalikan status kesehatan dan kualitas hidup pasien ke kondisi awal (Wells BG et al., 2009). Pada tabel 2 memuat golongan

obat, nama obat, frekuensi, serta presentase. Dapat dilihat bahwa obat aminophylline (14,50%), salbutamol (23,80%), methylprednisone (22,00%), bromhexine (23,50%), dan acethylcystein (3,30) banyak diberikan secara kombinasi. Terdapat antibiotik yang diberikan kepada pasien emfisema yaitu azithromycin dan cefadroxil yang memiliki nilai presentase yang sama (0,30%). Untuk obat-obatan sebagai pemeliharaan atau sebagai pengontrol diberikan obat dengan kandungan budesonide+formoterol (1,50%) dan salmeterol+fluticasone (9,30%). Eksaserbasi adalah pemburukan kondisi pasien, dimana pasien umumnya mendapatkan terapi obat golongan bronkodilator yaitu SABA (*Short Acting Beta Agonis*) seperti salbutamol. Pemberian SABA sebagai bronkodilator dapat memberikan manfaat berupa perbaikan gejala sesak (Ejiofor & Turner, 2013), selanjutnya ada metilxantin (theophylline atau aminophylline), antibiotik, mukolitik, kortikosteroid oral.

Pasien PPOK dianjurkan memperoleh resep bronkodilator inhalasi kerja singkat (SABA/SAMA) bertujuan menghapus gejala eksaserbasi (Currie & Lipworth, 2016). Sebagian guideline terapi mukolitik (bromhexine dan acetylcyteine) mempunyai efektifitas berbeda jika diberikan. Riset meta analisis menyebutkan pengobatan mukolitik dapat mencegah eksaserbasi PPOK sebagai terapi tambahan, efektivitas dari pengobatan mukolitik tidak terganggu terhadap keparahan jalan napas serta penggunaan kortikosteroid inhalasi (Cazzola et al., 2017). Mukolitik memiliki manfaat meminimalisir keluarnya sputum atau bronchitis kronis tanpa menimbulkan efek samping, tetapi hasil itu belum pasti (Patel & Lomas, 2007).

Terapi tambahan lainnya adalah obat oral kortikosteroid, dimana penggunaan ini telah lama dipakai untuk terapi akut eksaserbasi PPOK, tetapi dosis serta pemberian masih dipertimbangkan (Woods et al., 2014).

Pada penelitian (Sari et al., 2021) pemberian antibiotik seperti (azithromycin, cefadroxil, cefixime, dll) yang umumnya diberikan kepada pasien dengan derajat keparahan berat dapat berfungsi meminimalisir gejala pemburukan PPOK serta mengobati infeksi. Secara signifikan antibiotik dapat memperpanjang waktu pasien saat mengalami eksaserbasi (Llor et al., 2012).

Selain pengobatan diatas, pemeliharaan sebagai pengontrol PPOK pada eksaserbasi akut perlu diterapkan yang dapat dilihat pada tabel 2. Pada tabel 2 terlihat terapi pengontrol terbanyak adalah LABA-ICS (10,80%). Sejalan dengan penelitian (Sari et al., 2021) yang menghasilkan data obat pemeliharaan terbanyak kedua dengan hasil (14,10%) dan (10,25%). Pada terapi pemeliharaan diresepkan dengan bronkodilator kepada pasien PPOK (Kopsaftis et al., 2018). Pemakaian kombinasi LABA-ICS lebih efektif dalam menekan risiko rawat inap juga kematian dibandingkan pemakaian obat kombinasi SABA-ICS (Kiri et al., 2005).

Tabel 3. Data Kepatuhan Minum Obat Pasien

Kategori	Rata-rata ± standar deviasi	Frekuensi (n)	Presentase (%)
Patuh	≥ 5,647	63	78,75
Kurang patuh	= 5,647	0	0
Tidak Patuh	≤ 5,647	17	21,25
Total		80	100

Berdasarkan tabel 3, diketahui bahwa 63 pasien (78,75%) memiliki kategori patuh dan 17 pasien (21,25%) dengan kategori tidak patuh. Hal ini sejalan dengan penelitian (Habbie et al., 2023) diperoleh adanya kepatuhan sebesar 48% dimana banyak faktor yang mempengaruhi kepatuhan pasien dalam melakukan pengobatan, bisa dilihat dari faktor pasien itu sendiri, faktor penyakit, faktor regimen terapi, dan faktor interaksi dengan tenaga kesehatan.

Tabel 4. Data Outcome Pasien

Kategori	Frekuensi (n)	Presentase (%)
Tidak sesak	57	71,25
Sesak	23	28,75
Total	80	100

Berdasarkan tabel 4 terdapat dua ketgori yaitu pasien dengan kategori tidak sesak dan sesak , dimana dari 80 pasien terdapat 57 pasien tidak mengalami sesak (71,25%) serta 23 pasien mengalami sesak (28,75%). Untuk mengetahui apakah pasien tersebut mengalami sesak atau tidak sesak. Pada penelitian ini dilihat menggunakan alat oksimeter untuk melihat saturasi pasien, jika pasien

mengalami sesak maka nilai saturasinya dibawah 95%, sedangkan pasien yang tidak sesak maka nilai saturasinya adalah 95-100%.

Tabel 5. Data hasil uji binomial test

No		Kategori	Frekuensi (n)	Presentase	Nilai signifikan
1.	Group 1	Tidak patuh	17	.21	.000
	Group 2	Patuh	63	.79	
	Total		80	1.00	
2.	Group 1	Sesak	23	.29	.000
	Group 2	Tidak sesak	57	.71	
	Total		80	1.00	

Hasil uji binomial test pengaruh antara kepatuhan minum obat terhadap *outcome* pasien emfisema yang menjalani terapi pengobatan di Rumah Sakit Wawa Husada Malang diperoleh nilai signifikan .000, nilai ini lebih kecil dari 0,05 (<0,05) sehingga disimpulkan ada pengaruh antara kepatuhan minum obat terhadap *outcome* pasien emfisema. Dikatakan terdapat pengaruh karena pasien yang patuh dipastikan pasien tersebut tidak mengalami sesak napas, sedangkan pasien yang tidak patuh sudah dipastikan pasien tersebut mengalami sesak napas. Namun bisa juga sebaliknya meskipun pasien tersebut patuh kemungkinan pasien tersebut masih mengalami sesak napas. Penelitian ini sejalan dengan (Mursiany & Oktaviani, 2015) yang menyatakan bahwa kepatuhan tidak sepenuhnya berpengaruh terhadap *outcome* pasien, namun dapat membantu pasien untuk mencegah terjadinya gejala yang berulang.

Menurut pendapat penulis terdapat pengaruh kepatuhan terhadap *outcome* pasien emfisema karena dilihat dari banyaknya pasien yang patuh terhadap pengobatan serta ingin mengurangi gejala yang dirasakan, sehingga pasien mengerti begitu pentingnya patuh terhadap pengobatan.

SIMPULAN

Hasil analisis uji Binomial Test menunjukkan nilai signifikan .000. karena nilai signifikan <0.05 yang berarti bisa diberi kesimpulan yakni terdapat pengaruh dari kepatuhan minum obat terhadap *outcome* pasien emfisema yang melakukan pengobatan di Rumah Sakit Wawa Husada Malang.

DAFTAR PUSTAKA

- Cazzola, M., Rogliani, P., Calzetta, L., Hanania, N. A., & Matera, M. G. (2017). Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14(5), 552–563. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1347918>
- CDC. (2021). CDC Impact in Indonesia. *August 24, 2021, Cdc*, 1–2.
- Currie, G. P., & Lipworth, B. J. (2016). Inhaled treatment for chronic obstructive pulmonary disease: What's new and how does it fit? *Qjm*, 109(8), 505–512. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv212>
- Ejiofor, S., & Turner, A. M. (2013). Pharmacotherapies for COPD. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*, 7(1), 17–34. <https://doi.org/10.4137/CCRPM.S7211>
- Febriyona, R. (2023). *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan Indonesia Hubungan Tingkat Pengetahuan Keluarga Dengan Kepatuhan Minum Obat Pasien Gangguan Jiwa Di Wilayah Kerja Puskesmas Telaga Biru*. 3(1), 127–138.
- Habbie, A., Hasbie, N. F., Oktobiannobel, J., & Soemarwoto, R. A. S. (2023). Gambaran Kepatuhan Penggunaan Inhaler Kombinasi Ics/Laba Dan Quality of Life Pada Pasien Ppok Dengan Asma Di Kabupaten Pringsewu Provinsi Lampung. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*, 10(5), 1928–1936. <https://doi.org/10.33024/jikk.v10i5.10062>
- Hasan, H., & Maranatha, R. A. (2019). Perubahan Fungsi Paru Pada Usia Tua. *Jurnal Respirasi*, 3(2), 52. <https://doi.org/10.20473/jr.v3-i.2.2017.52-57>
- KEMENKES. (2018). *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018*.
- Kiri, V. A., Bettoncelli, G., Testi, R., & Viegi, G. (2005). Inhaled corticosteroids are more effective in COPD patients when used with LABA than with SABA. *Respiratory Medicine*, 99(9), 1115–1124. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.02.018>
- Kopsaftis, Z. A., Sulaiman, N. S., Mountain, O. D., Carson-Chahhoud, K. V., Phillips, P. A., & Smith, B. J. (2018). Short-acting bronchodilators for the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the hospital setting: Systematic review. *Systematic Reviews*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0860-0>
- Kozma, C. M., Paris, A. L., Plauschinat, C. A., Slaton, T., & Mackowiak, J. I. (2011). Comparison of resource use by COPD patients on inhaled therapies with long-acting bronchodilators: A database study. *BMC Pulmonary Medicine*, 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-61>
- Krist, A. H., Davidson, K. W., Mangione, C. M., Barry, M. J., Cabana, M., Caughey, A. B., Donahue, K., Doubeni, C. A., Epling, J. W., Kubik, M., Ogedegbe, G., Pbert, L., Silverstein, M., Simon, M. A., Tseng, C. W., & Wong, J. B. (2021). Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults,

Including Pregnant Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*, 325(3), 265–279. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.25019>

Llor, C., Moragas, A., Hernández, S., Bayona, C., & Miravittles, M. (2012). Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(8), 716–723. <https://doi.org/10.1164/rccm.201206-0996OC>

Mursiany, A., & Oktaviani, N. (2015). Pengaruh Kepatuhan Mengonsumsi Obat Pada Pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) DI RSUD Dr. MOEWARDI Surakarta Periode Januari 2012. *Prosiding Seminar Nasional Pangan, Energi Dan Lingkungan*, 205–210.

Nurmayanti, N., Waluyo, A., Jumaiyah, W., & Azzam, R. (2019). Pengaruh Fisioterapi Dada, Batuk Efektif dan Nebulizer terhadap Peningkatan Saturasi Oksigen dalam Darah pada Pasien PPOK. *Jurnal Keperawatan Silampari*, 3(1), 362–371. <https://doi.org/10.31539/jks.v3i1.836>

Oemiati, R. (2013). Kajian Epidemiologis Penyakit Paru. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Was Unknown Diseases. It Predicted 14 Million COPD's Patient in 1991 in USA, in the Other Hand It Raised to 41.5% Compare with in 1982. Mortality Rate Have Raised up 32.9% from 1979 to 1991. World Health Organiz*, 23(2), 82–88.

Pahal, P., Avula, A., & Sharma, S. (2019). Emphysema. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482217/>

Patel, B. D., & Lomas, D. A. (2007). Obstructive pulmonary disease. *Genes and Common Diseases*, 391–405. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511543555.027>

Rega, P. (2015). *Medscape Drug & Diseases*. <https://emedicine.medscape.com/article/832454-overview>

Sari, C. P., Hanifah, S., Rosdiana, R., & Anisa, Y. (2021). Efektivitas Pengobatan pada Pasien Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) di Rumah Sakit Wilayah Yogyakarta. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN FARMASI (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 11(4), 215. <https://doi.org/10.22146/jmpf.56418>

Shah, P. L., Herth, F. J., van Geffen, W. H., Deslee, G., & Slebos, D. J. (2017). Lung volume reduction for emphysema. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5(2), 147–156. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30221-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30221-1)

Summary, E. (2003). American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(7), 818–900. <https://doi.org/10.1164/rccm.168.7.818>

Tyson, R. J., Park, C. C., Powell, J. R., Patterson, J. H., Weiner, D., Watkins, P. B., & Gonzalez, D. (2020). Precision Dosing Priority Criteria: Drug, Disease, and

Patient Population Variables. *Frontiers in Pharmacology*, 11(April), 1-18.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00420>

Wells BG, JT, D., CV, D., & TL, S. (2009). *Pharmacotherapy Handbook* (Vol. 7).

Woods, J. A., Wheeler, J. S., Finch, C. K., & Pinner, N. A. (2014). Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*, 9, 421-430.
<https://doi.org/10.2147/COPD.S51012>