

JURNAL ILMIAH SAINS & TEKNOLOGI

Ruth Chrisnasari, Arum Soesanti, Theresia Desy Askitosari
TEKNOLOGI PEMBUATAN TEPUNG UBI JALAR (*Ipomoea batatas* L.) SKALA
INDUSTRI KECIL/MENENGAH

Rudy Santosa, Hari Soetjipto
ENGINEERING TRAFFIC INTERSECTIONS OF AHMAD YANI, SURABAYA AS
AFFECTED IN THE DEVELOPMENT OF FRONTAGE ROAD WEST SIDE

Dian N. Raharjo, Setiabudi I, Prayitno A., Santoso
PERANAN ERDOSTEIN DALAM PERBAIKAN GEJALA KLINIS PASIEN PENYAKIT
PARU OBSTRUKTIF KRONIK

Amelia Lorensia, Endang Wahjuningsih, Eko Prema Sungkono
HUBUNGAN PENGARUH TINGKAT KEPARAHAN ASMA
DENGAN KUALITAS HIDUP DALAM MEMICU TIMBULNYA
DEPRESI PADA PASIEN ASMA KRONIS

Cynthia Marisca Muntu, Esti Hendradi, Riesta Primaharinastiti
VALIDASI PROSES PEMBUATAN DAN PENETRASI PATCH TIPE MATRIKS
NATRIUM DIKLOFENAK

Ratih
STUDI PENDAHULUAN ANALISIS BISOPROLOL FUMARATE DAN EFEDRIN HCL
MENGUNAKAN HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC)
FASE TERBALIK

**JURNAL ILMIAH
SAINS & TEKNOLOGI**

ISSN 0216-1540

Terbit dua kali setahun pada bulan Juni dan Desember. Berisi tulisan yang berasal dari hasil penelitian, kajian atau karya ilmiah di bidang Sains dan Teknologi.

Ketua Penyunting

Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat

Penyunting Pelaksana

Benny Lianto

Nani Parfati

Staf Pelaksana

Tang Hamidy, Hadi Krisbiyanto, Sukono

Penerbit

Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat
Universitas Surabaya

Alamat Penerbit/Redaksi

Gedung Perpustakaan Lt.IV, Universitas Surabaya

Jalan Raya Kalirungkut, Surabaya, 60293

Telp. (031) 2981360, 2981365

Fax. (031) 2981373

Website : <http://lppm.ubaya.ac.id>

E-mail : lppm@ubaya.ac.id

Jurnal Ilmiah Sains dan Teknologi pernah terbit dengan nama Unitas (pertama kali terbit tahun 1992) oleh Lembaga Penelitian Universitas Surabaya.

Isi di luar tanggung jawab Percetakan.

JURNAL ILMIAH
SAINS & TEKNOLOGI

ISSN 0216-1540

Volume 8 Nomor 2, Juni 2015
Halaman 147

Ruth Chrisnasari, Arum Soesanti, Theresia Desy Askitosari
TEKNOLOGI PEMBUATAN TEPUNG UBI JALAR (*Ipomoea batatas* L.) SKALA
INDUSTRI KECIL/MENENGAH
(hal: 1-5)

Rudy Santosa, Hari Soetjipto
ENGINEERING TRAFFIC INTERSECTIONS OF AHMAD YANI, SURABAYA AS
AFFECTED IN THE DEVELOPMENT OF FRONTAGE ROAD WEST SIDE
(hal: 6-12)

Dian N. Raharjo, Setiabudi I, Prayitno A., Santoso
PERANAN ERDOSTEIN DALAM PERBAIKAN GEJALA KLINIS PASIEN
PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK
(hal: 13-20)

Amelia Lorensia, Endang Wahjuningsih, Eko Prema Sungkono
HUBUNGAN PENGARUH TINGKAT KEPARAHAN ASMA
DENGAN KUALITAS HIDUP DALAM MEMICU TIMBULNYA
DEPRESI PADA PASIEN ASMA KRONIS
(hal: 21-30)

Cynthia Marisca Muntu, Esti Hendradi, Riesta Primaharinastiti
VALIDASI PROSES PEMBUATAN DAN PENETRASI *PATCH* TIPE MATRIKS
NATRIUM DIKLOFENAK
(hal: 31-39)

Ratih
STUDI PENDAHULUAN ANALISIS BISOPROLOL FUMARATE DAN EFEDRIN
HCL MENGGUNAKAN *HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY*
(HPLC) FASE TERBALIK
(hal: 40-47)

PERANAN ERDOSTEIN DALAM PERBAIKAN GEJALA KLINIS PASIEN PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK

Raharjo DN*, Setiabudi I**, Prayitno A***, Santoso****

*Farmasis, Dosen Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia**

Professor, Dokter Spesialis Patologi Klinik, Dosen Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia*** Farmasis, Dosen Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, **** Dokter Spesialis Paru, Rumah Sakit Vincentius a Paulo, Surabaya, Indonesia

E-mail: natasya@staff.ubaya.ac.id

Abstract

Background. Any exposure to oxidant agents from cigarettes and air pollutants will lead to lung inflammation and worsen the condition in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). The presence of antioxidants, such as erdosteine, required to inhibit the oxidative stress therefore it can improve the clinical symptoms in patients with COPD. **Aim.** To analyze the improvement of symptoms in COPD patients who received erdosteine as an additional therapy compared with COPD patients who only receive the regular therapy. **Methods.** The subjects were divided into two randomized groups, regular therapy group (control) and regular therapy group with additional erdosteine (test). Observations made during the 10 days, the subjects answered a questionnaire about their clinical symptoms. **Results.** A total of 27 subjects were included in the control group and 25 in the test group. In the control group, after 10 days, the value of the pre-test and post-test differ significantly in symptom scores ($p = 0.000$; CI 95%), as well as the value of the test group. The value improvement were analyzed by comparing the delta score between pre-test and post-test. It showed a better improvement in the test group ($p = 0.040$; 95% CI). **Conclusion.** The addition of erdosteine to regular COPD therapy provide better improvement of clinical symptoms in COPD patients.

Keywords: erdosteine, COPD, clinical symptoms

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan salah satu penyakit sistem pernapasan yang menjadi penyebab tingginya morbiditas dan mortalitas di dunia (GOLD, 2009). Data statistik WHO juga menyebutkan PPOK sebagai penyebab kematian keempat penduduk dunia pada tahun 2004, dan diprediksi akan menjadi penyebab kematian ketiga pada tahun 2030 seiring dengan meningkatnya konsumsi rokok (WHO, 2008).

Penyakit Paru Obstruktif Kronik adalah penyakit paru kronik yang ditandai oleh hambatan aliran udara atau obstruksi di saluran napas yang bersifat progresif non reversibel atau reversibel parsial (PDPI, 2010). Secara umum, pemberian farmakoterapi pada pasien PPOK, bertujuan untuk mencegah dan memperbaiki gejala yang muncul, mengurangi frekuensi dan

keparahan eksaserbasi, meningkatkan status kesehatan, dan meningkatkan toleransi beraktivitas (GOLD, 2009).

Paru-paru secara berkelanjutan terpapar oleh zat-zat oksidan, baik endogen maupun eksogen dari polusi udara dan rokok. Sel-sel paru dilindungi dari efek negatif zat-zat oksidan oleh mekanisme antioksidan, namun saat zat-zat oksidan lebih banyak daripada antioksidan, atau jumlah antioksidan berkurang, maka akan terjadi stress oksidatif. Stress oksidatif tidak hanya menimbulkan kerusakan secara langsung pada sel-sel paru, tetapi juga menginisiasi mekanisme inflamasi paru. Hal ini menunjukkan stress oksidatif memegang peranan penting dalam patogenesis PPOK (MacNee, 2005). Oleh karena itu diperlukan suatu agen terapi yang dapat menghambat terjadinya stress oksidatif, dalam hal ini

diperlukan penambahan agen antioksidan pada farmakoterapi pasien PPOK (Kirham, Rahman, 2006).

Antioksidan eksogen yang saat ini umum digunakan oleh pasien PPOK adalah antioksidan golongan thiol, salah satunya adalah erdostein. Gugus thiol dalam cincin lakton pada erdostein dimetabolisme menjadi Metabolit1 (Met 1) yang menunjukkan aktivitas inhibisi terhadap produksi *nitric oxide*, *superoxide*, dan *peroxynitrite in vitro*. Selain memiliki potensi sebagai antioksidan, erdostein juga dapat menurunkan daya lekat bakteri terhadap sel-sel target, dan memiliki sifat *mucoactive*, yaitu mekanisme untuk menurunkan viskositas mukus dan meningkatkan transpor mukosilier (Dal Negro, 2008). Penelitian *randomized, double blind, placebo-controlled* yang dilakukan oleh Dal Negro, *et al*, 2007, menunjukkan efektivitas erdostein 600 mg sehari selama 10 hari terhadap penurunan kadar ROS dan interleukin-8 pasien PPOK.

Beberapa pedoman terapi PPOK telah memuat penggunaan antioksidan sebagai tambahan pada farmakoterapi reguler yang digunakan untuk pasien PPOK stabil (GOLD, 2009; PDPI, 2010).

Salah satu parameter penilaian keberhasilan farmakoterapi PPOK dapat menggunakan pengukuran fungsi paru, FEV1, dengan spirometri, namun informasi yang diperoleh dari spirometri tentang perbaikan gejala yang dialami pasien masih terbatas. Sebagai contoh, suatu terapi dapat tidak menunjukkan efektivitas terhadap peningkatan FEV1, akan tetapi terapi tersebut memiliki manfaat signifikan dalam meningkatkan vitalitas pasien dan kemampuan fungsional pasien dalam kehidupan sehari-hari. Di lain pihak, perbaikan gejala klinis memegang peranan penting dalam penilaian PPOK, karena farmakoterapi yang diberikan sebagian besar bersifat *symptomatic*, dan evaluasi *outcome* dilihat dari perbaikan gejala tersebut

(Curtis, Patrick, 2003; Jones, 2001). Oleh karena itu, penilaian peranan erdostein akan dilakukan dengan pengamatan terhadap perbaikan gejala klinis pasien melalui pengisian kuesioner.

Dalam penelitian ini digunakan kuesioner untuk penilaian gejala klinis yang mengacu pada *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ), suatu kuesioner yang telah tervalidasi, dan terdiri atas tiga *domain* yaitu penilaian gejala klinis, status fungsional, dan status mental (van der Molen, *et al*, 2003). Telah dilakukan juga studi pendahuluan yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi bermakna antara delta skor perbaikan gejala klinis dengan *volume inhaled* pasien PPOK, nilai $r = 0,876$; $p = 0,004$.

Lokasi penelitian adalah sebuah poliklinik rawat jalan rumah sakit swasta di Surabaya. Subyek penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien PPOK stabil, dengan harapan perjalanan penyakitnya dapat diamati dalam kondisi stabil tanpa adanya perburukan atau eksaserbasi.

METODE PENELITIAN

Subyek penelitian adalah pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) stabil di sebuah poliklinik rawat jalan rumah sakit swasta di Surabaya. Subyek penelitian dibedakan menjadi subyek yang mendapatkan tambahan terapi erdostein dalam terapi regulernya, dan subyek yang tidak mendapatkan tambahan terapi erdostein.

Penelitian ini didesain menggunakan randomisasi tersamar ganda untuk mencegah bias dari peneliti maupun subyek penelitian, oleh karena itu, pasien PPOK stabil yang tidak mendapatkan erdostein akan mendapatkan kapsul plasebo (*saccharum lactis*).

Hasil penelitian diperoleh dari observasi dan penilaian gejala klinis berdasarkan kuesioner. Pasien diminta untuk memberi respon pada setiap poin kuesioner dengan skala 0-6, yang mana skala 0 merujuk pada ketiadaan

gejala PPOK (pasien tidak mengalami keterbatasan aktivitas) dan skala 6 merujuk pada gejala PPOK yang sangat parah atau aktivitas pasien terbatas secara keseluruhan. Penilaian akhir kuesioner berdasarkan pada rata-rata dari keempat poin kuesioner tersebut.

Kriteria inklusi subyek penelitian adalah (i) Pasien penyakit paru di poliklinik rawat jalan rumah sakit lokasi penelitian; (ii) Pasien didiagnosa menderita PPOK stabil; (iii) Pasien dewasa usia ≥ 20 tahun; (iv) Pasien tidak sedang aktif merokok; (v) Pasien tidak sedang mengalami eksaserbasi; (vi) Pasien dalam kondisi PPOK stabil sekurang-kurangnya dalam satu bulan terakhir; (vii) Pasien bersedia menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi subyek penelitian adalah (i) Pasien menderita penyakit asma, tuberkulosis paru, pneumonia, influenza, dan infeksi saluran pernapasan; (ii) Pasien dengan riwayat pembedahan yang mengurangi volume paru; (iii) Pasien dengan riwayat penggunaan oksigen jangka panjang; (iv) Pasien menderita tukak lambung; (v) Pasien hamil atau menyusui; (vi)

Pasien dengan riwayat gagal ginjal dan/atau gagal hati (*hepatic failure*); (vii) Pasien dengan keterbatasan kemampuan komunikasi.

Subyek penelitian dikelompokkan menjadi dua kelompok berdasarkan randomisasi, tersamar ganda. Pada kedua kelompok dilakukan observasi keberhasilan terapi dengan menggunakan kuesioner penilaian gejala klinis. Pengisian kuesioner dilakukan saat awal observasi (hari ke-0), sebagai data *pre-test* dan pada akhir masa observasi, yaitu hari ke-10, sebagai data *post-test*. Data hasil pengisian kuesioner kemudian dihitung skor-nya, dan dianalisa secara statistik. Analisis data didahului dengan uji normalitas dan homogenitas. Data numerik dengan distribusi normal diuji dengan *t-test*, sementara data numerik dengan distribusi tidak normal diuji dengan uji nonparametrik (*Wilcoxon* atau *Mann-Whitney*). Derajat kepercayaan yang diterima untuk menolak hipotesis nol adalah $p < 0,05$. Adapun kuesioner yang diberikan seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Kuesioner Penilaian Gejala Klinis

KUESIONER KLINIS PPOK							
Silahkan lingkari nomor jawaban yang benar-benar menggambarkan kondisi Anda dalam 1 minggu yang lalu							
(Hanya 1 jawaban untuk setiap pertanyaan)							
Secara rata-rata, dalam 1 minggu yang lalu, Berapa kali:	Tidak pernah	Hampir tidak pernah	Jarang	Lebih sering	Banyak kali	Sangat banyak kali	Hampir setiap saat
1. Saya sesak napas saat beristirahat?	0	1	2	3	4	5	6
2. Saya sesak napas saat beraktivitas fisik?	0	1	2	3	4	5	6
Secara rata-rata, dalam 1 minggu yang lalu, Berapa kali:							
3. Saya batuk?	0	1	2	3	4	5	6
4. Saya mengeluarkan dahak?	0	1	2	3	4	5	6

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah total subyek penelitian adalah 52 pasien, yang mana pada kelompok kontrol terdapat 27 pasien, dan pada kelompok uji terdapat 25 pasien. Pada kelompok kontrol dan uji tidak terdapat perbedaan bermakna dalam hal usia ($p = 0,805$, CI 95%) dan jenis kelamin

($p = 0,873$, CI 95%) subyek penelitian. Farmakoterapi reguler yang diterima pasien pada kedua kelompok tidak terdapat perbedaan bermakna, yaitu *short acting β -agonists* (SABA) ($p = 0,104$, CI 95%), metilxantin ($p = 0,797$, CI 95%), glukokortikosteroid ($p = 0,236$, CI 95%), dan antibiotik ($p = 0,781$, CI 95%).

Tabel 2. Data Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik	Kelompok Kontrol	Kelompok Uji	p value (CI 95%)
Subyek penelitian	27	25	
Usia (tahun)	64,07±12,621	63,40±12,530	0,805 (TS)
Jenis kelamin			
Laki-laki	20 (74,1%)	19 (76%)	0,873 (TS)
Perempuan	7 (25,9%)	6 (24%)	
Farmakoterapi reguler yang diterima pasien			
<i>short acting β-agonists</i> (SABA)	27 (100%)	22 (88%)	0,104 (TS)
metilxanthin	15 (55,6%)	13 (52%)	0,797 (TS)
glukokortikosteroid	24 (88,9%)	25 (100%)	0,236 (TS)
antibiotik	13 (48,1%)	13 (52%)	0,781 (TS)

Keterangan: *Confidence Interval* 95%; Data disajikan dalam mean±SD atau frekuensi (%). S: Signifikan; TS: Tidak Signifikan

Hasil *Pre-test* Penilaian Gejala Klinis

Analisis didahului dengan uji normalitas dan homogenitas, hasil uji normalitas menunjukkan distribusi normal pada data kelompok kontrol ($p = 0,634$) dan data kelompok uji ($p = 0,056$). Hasil uji homogenitas menunjukkan kelompok kontrol dan uji memiliki varians yang sama ($p = 0,554$).

Analisis perbandingan *pre-test* nilai gejala klinis antara kelompok kontrol dan kelompok uji dengan uji *t-test*, menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna ($p = 0,687$, CI 95%). Hasil analisis *pre-test* skor gejala klinis dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. *Pre-test* Gejala Klinis

	Kelompok Penelitian	N	Mean	Std. Deviation	p-value
Skor gejala klinis PRE	Kontrol	27	3.3796	1.00089	0.687
	Uji	25	3.2700	0.94626	

Keterangan: *Confidence Interval* 95%

Nilai rata-rata *pre-test* skor gejala klinis pada kelompok kontrol adalah $3,3796 \pm 1,00089$ dan pada kelompok uji $3,2700 \pm 0,94626$, nilai ini menunjukkan bahwa sebelum mendapatkan pengobatan, rata-rata pasien PPOK mengalami gejala sesak napas, batuk dan produksi sputum yang lebih sering dalam 1 minggu terakhir.

Analisis data selanjutnya bertujuan untuk mengetahui kemaknaan dari perbedaan

skorkedua kelompok pada rentang waktu antara *pre-test* dan *post-test*. Analisis *paired t-test* terhadap perbaikan gejala klinis menunjukkan adanya penurunan skor yang bermakna antara *pre-test* dan *post-test* pada kelompok kontrol ($p = 0,000$; CI 95%), serta antara *pre-test* dan *post-test* pada kelompok uji ($p = 0,000$; CI 95%). Hasil analisis dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Perbandingan Skor Gejala Klinis Kelompok Kontrol dan Uji

Penilaian	Kelompok	<i>Pre-test</i>	<i>Post-test</i>	<i>p-value</i>
Skor Gejala Klinis	Kontrol	$3,3796 \pm 1,00089$	$2,1296 \pm 0,69466$	0,000 (S)
	Uji	$3,2700 \pm 0,94626$	$1,6000 \pm 0,65749$	0,000 (S)

Keterangan: *Confidence Interval* 95%; Data disajikan dalam $\text{mean} \pm \text{SD}$; S = Signifikan; TS = Tidak Signifikan

Hasil ini menerangkan bahwa farmakoterapi yang diberikan pada kedua kelompok, baik dengan tambahan erdostein maupun tanpa erdostein, dapat memberikan perbaikan bermakna pada status gejala klinis pasien PPOK.

Sehubungan dengan perbedaan skor *pre-test* dan *post-test* yang bermakna pada kedua kelompok, maka untuk mengetahui perbandingan hasil terapi antara kelompok kontrol dan uji perlu dibandingkan selisih nilai (delta skor) antara *pre-test* dan *post-test* tersebut.

Hasil uji normalitas data menunjukkan distribusi tidak normal pada data delta skor

gejala klinis kelompok kontrol ($p = 0,003$), dan distribusi normal pada data delta skor gejala klinis kelompok uji ($p = 0,516$). Hasil uji homogenitas menunjukkan data delta skor gejala klinis kedua kelompok memiliki varians yang sama ($p = 0,496$).

Perbandingan delta skor gejala klinis kelompok kontrol dan kelompok uji dengan analisis *Mann-Whitney test* menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada delta skor gejala klinis kedua kelompok ($p = 0,040$; CI 95%). Hasil analisis dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Perbandingan Delta Skor Gejala Klinis Kelompok Kontrol dan Kelompok Uji

	Kelompok Penelitian	N	<i>Mean Rank</i>	<i>P value</i>
Delta Skor Gejala Klinis	Kontrol	27	22.37	0.040
	Uji Erdostein	25	30.96	
	Total	52		

Keterangan: *Confidence Interval* 95%

Penurunan skor gejala klinis, yang dalam hal ini berarti adanya perbaikan gejala klinis, pada kelompok uji lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Status gejala klinis dinilai dengan beberapa parameter yaitu sesak napas saat istirahat, sesak napas saat beraktivitas fisik, batuk, dan produksi sputum. Perbaikan status kesehatan pada kelompok uji yang mendapatkan tambahan erdostein dapat disebabkan erdostein berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi dengan cara meningkatkan kadar *glutathione* (GSH), yang mana GSH akan menjadi target ikatan *reactive oxygen species* (ROS) dan produk lain hasil peroksidasi lipid, selain itu, erdostein juga dapat menurunkan produksi ROS, peroksidasi lipid, dan mereduksi sitokin-sitokin pro-inflamasi dalam sekret bronkial (Moretti, 2009).

Dengan pemberian erdostein, efek inflamasi yang mengakibatkan destruksi parenkim paru, hipersekresi mukus, penyempitan saluran napas, dan fibrosis (Scanlon, 2004) dapat ditekan. Sedangkan dalam memperbaiki gejala batuk dan produksi sputum pada pasien PPOK, erdostein juga berperan sebagai mukolitik yang beraksi melalui pemutusan jaringan fibrilar mukus, reduksi viskositas mukus, dan meningkatkan transpor dan klirens mukosilier (Moretti, 2009).

KESIMPULAN

Penambahan erdostein pada terapi PPOK reguler memberikan perbaikan gejala klinis yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan terapi PPOK reguler.

DAFTAR PUSTAKA

- Curtis JR, Patrick DL, 2003, The Assessment of Health Status among Patients with COPD. *Eur Respir J Suppl*, Vol. 41, 36s-45s, (online), (http://erj.ersjournals.com/content/21/41_suppl/36s.full.pdf+html diakses 16 April 2011).
- Dal Negro R, 2008, Erdosteine: Antitussive and Anti-inflammatory Effects, *Lung*, Vol.186 Suppl 1, S70-S73, (online), (<http://www.springerlink.com/content/g40x11148157p512/fulltext.pdf> diakses 5 September 2010)
- Dal Negro R, Visconti M, Micheletto C, *et al*, 2007, Changes in Blood Ros, E-No, and Some Pro-Inflammatory Mediators in Bronchial Secretions Following Erdosteine or Placebo: A Controlled Study in Current Smokers with Mild COPD, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, Vol.21 No.2, 304-308, (online), (<http://www.lisvelox.com/downloads/Doencas-respiratorias.pdf> diakses 5 September 2010).
- Dal Negro R, Visconti M, Trevisan F, *et al*, 2008, Erdosteine Enhances Airway Response to Salbutamol in Patients with Mild-to-Moderate COPD, *Ther Adv Respir Dis*, Vol. 2 No. 5, 271-277, (online), (<http://tar.sagepub.com/content/2/5/271.abstract> diakses 5 September 2010).
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2009, *Global Strategy for The Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, (online), (<http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=2003> diakses 1 April 2010).
- Kirham, Rahman, 2006, Oxidative Stress in Asthma and COPD: Antioxidants as A Therapeutic Strategy, *Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 111, 476-494 (online), (http://www.stanford.edu/~tirouvan/download/docs/0803PatentDocs/Kirkham06%20Asthma%20COPD%20Redox_R.pdf diakses 7 Agustus 2010).
- MacNee W, 2005, Pulmonary and Systemic Oxidant/Antioxidant Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Proc Am Thorac Soc* Vol. 2, 50-60, (online), (<http://pats.arsjournals.org/cgi/reprint/2/1/50> diakses 7 Agustus 2010).
- MacNee W, 2006, ABC of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Pathology, Pathogenesis, and Pathophysiology, *BMJ*, Vol. 322, 1202, (online), (<http://www.bmj.com/content/322/7551/1202.full> diakses 7 September 2010).
- Moretti M, 2007, Pharmacology and Clinical Efficacy of Erdosteine in COPD, *Expert Rev Resp Med*, Vol. 1 (3), 307-316, online, (http://www.medscape.com/viewarticle/566582_3 diakses tanggal 10 September 2010).
- Moretti M, 2009, Erdosteine: Its Relevance in COPD Treatment, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, Vol. 5(3), 333-343, (online), (www.informahealthcare.com diakses tanggal 14 Oktober 2010).

- Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, *et al*, The Effect of Long-term Treatment with Erdosteine on Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The EQUALIFE Study, *Drugs Exp Clin Res*, Vol. 30(4), 143-52, (online), (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15553660> diakses 8 September 2010).
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), 2010, *Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK): Pedoman Praktis Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia*. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Jakarta.
- Scanlon P, 2004, The Pathogenesis and Pathology of COPD: Identifying Risk Factors and Improving Morbidity and Mortality, *Adv Stud Med*, Vol. 4, S744-S749, (online), (http://www.jhasim.com/files/articlefiles/pdf/XASIM_Issue_4_10Ap744_749.pdf diakses 16 September 2010).
- Spurzem, Rennard, 2005, *Pathogenesis of COPD*, (online), (<http://www.medscape.com/viewarticle/505431> diakses 31 Agustus 2010).
- Van der Molen T, Willemsse B, Schokker S, *et al*, 2003, Development, Validity, and Responsiveness of The Clinical COPD Questionnaire. *Health and Quality of Life Outcomes*, Vol. 1, 13, (online), (<http://www.hqlo.com/content/1/1/13> diakses 14 April 2011).
- World Health Organization, 2008, *World Health Statistics 2008*, (online), (http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf diakses 10 Juni 2010)