

Perbandingan Frekuensi Eksaserbasi pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) antara Penerima Monobronkodilator dan Dual Bronkodilator di Rumah Sakit Umum H. Adam Malik Medan dan Rumah Sakit Prof. CPL USU

Elfia Damaiyanti Br Lingga¹, Pandiaman Pandia¹, Andika Pradana¹, Yuki Yunanda²

¹Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara, Medan Indonesia

²Medical Faculty of University Sumatera Utara, Medan, Indonesia

Corresponding Author e-mail: elfia.damaiyanti90.ed@gmail.com

Published: December , 2025

ABSTRACT

Latar Belakang: Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) menimbulkan beban kesehatan global signifikan, dengan tingkat eksaserbasi tinggi yang tetap terjadi meskipun terapi bronkodilator jangka panjang, terutama pada perokok laki-laki lansia di Indonesia. Ketidakpastian masih ada terkait efektivitas monobronkodilator versus dual bronkodilator dalam setting dunia nyata. Tujuan: Penelitian ini membandingkan frekuensi eksaserbasi pada pasien PPOK penerima terapi monobronkodilator dan dual bronkodilator. Jenis dan Metode Penelitian: Penelitian kuantitatif dengan desain kohort retrospektif di dua rumah sakit rujukan tersier Indonesia (RSUP H. Adam Malik Medan dan RS Prof. CPL USU), Januari–Juni 2025. Populasi dan Sampel: Pasien ≥ 40 tahun dengan PPOK (ICD-10 J44); sampel purposif 268 pasien (134 per kelompok) yang memenuhi kriteria inklusi (terapi ≥ 3 bulan, rekam lengkap). Instrumen dan Teknik Analisis Data: Formulir ekstraksi standar dan codebook; statistik deskriptif, uji Chi-kuadrat, regresi Poisson. Hasil: Kelompok monobronkodilator menunjukkan eksaserbasi lebih tinggi (15/53, 28,3%) dibanding dual (2/52, 6,3%), $p=0,014$. Kesimpulan: Terapi dual bronkodilator (LABA/LAMA) secara signifikan menurunkan frekuensi eksaserbasi dibanding monoterapi, mendukung penerapannya pada pasien PPOK berisiko tinggi.

Kata Kunci: Bronkodilator, Penyakit Paru Obstruktif Kronik, Studi Kohort, Frekuensi Eksaserbasi, Regresi Poisson

© The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan salah satu tantangan utama kesehatan global karena menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas serta menimbulkan beban ekonomi yang besar bagi sistem pelayanan kesehatan. Secara global, prevalensi PPOK diperkirakan mencapai sekitar 10% populasi dewasa dengan lebih dari 3 juta kematian setiap tahun, dan analisis terkini menunjukkan tren peningkatan proporsi kematian akibat PPOK hingga mendekati 8% dari seluruh penyebab kematian dunia pada dekade mendatang (Adeloye et al., 2022; World Health Organization, 2023). Di Indonesia, survei epidemiologi melaporkan prevalensi PPOK sekitar 5–6% pada populasi dewasa, dengan dominasi pasien berusia lanjut dan laki-laki, serta tingginya proporsi perokok aktif maupun mantan perokok (Aprilen et al., 2022; Jannah et al., 2025). Kondisi ini

diperberat oleh faktor risiko lingkungan seperti polusi udara dan paparan bahan bakar biomassa di wilayah pedesaan dan perkotaan padat, yang mempercepat penurunan fungsi paru dan meningkatkan risiko eksaserbasi (Buttery et al., 2021; Rodriguez & Silveyra, 2021).

Secara klinis, PPOK ditandai oleh obstruksi aliran udara yang persisten dan progresif, disertai respon inflamasi kronis pada saluran napas dan parenkim paru akibat paparan partikel atau gas berbahaya, terutama asap rokok. Proses penuaan paru, penurunan elastisitas, serta peningkatan jebakan udara berkontribusi pada penurunan kapasitas fungsional dan mempercepat penurunan kualitas hidup pasien usia lanjut (Fazekas-Pongor et al., 2021; Ekaputri et al., 2023). Eksaserbasi PPOK, yang didefinisikan sebagai perburukan akut gejala respirasi yang memerlukan intensifikasi terapi, berkaitan erat dengan peningkatan angka rawat inap, mortalitas, dan penurunan kualitas hidup yang bermakna (Whittaker et al., 2022; GOLD, 2024). Berbagai studi menunjukkan bahwa eksaserbasi berulang mempercepat penurunan fungsi paru, meningkatkan beban komorbiditas, dan memperburuk frailty pada pasien lansia dengan PPOK, antara lain melalui mekanisme inflamasi sistemik, wasting otot, dan gangguan kapasitas fungsional (Marfiani et al., 2020; Gogou et al., 2022).

Permasalahan penelitian pertama berkaitan dengan masih tingginya frekuensi eksaserbasi pada pasien PPOK meskipun telah menerima terapi bronkodilator jangka panjang. GOLD menekankan bronkodilator kerja panjang sebagai pilar utama penatalaksanaan, dengan anjuran penggunaan agonis beta-2 kerja panjang (LABA) atau antagonis muskarinik kerja panjang (LAMA) sebagai monoterapi awal, yang kemudian diekskalasi menjadi kombinasi LABA/LAMA bila gejala menetap atau eksaserbasi berulang (GOLD, 2024; Tamondong-Lachica et al., 2023). Namun, studi klinis dan data dunia nyata menunjukkan bahwa sebagian pasien tetap mengalami eksaserbasi berfrekuensi tinggi walaupun sudah mendapatkan terapi sesuai pedoman, terutama pada kelompok dengan derajat obstruksi berat, beban gejala tinggi, atau komorbid signifikan (Han et al., 2022; Lindberg et al., 2022). Di Indonesia, penelitian lokal juga melaporkan bahwa pasien PPOK lansia dengan kontrol terapi yang tidak optimal masih menunjukkan angka eksaserbasi yang tinggi dan sering memerlukan perawatan inap berulang (Akbar et al., 2022; Arbaningsih et al., 2020).

Permasalahan kedua adalah adanya ketidakpastian praktik klinis mengenai pemilihan antara monobronkodilator dan dual bronkodilator untuk pencegahan eksaserbasi, khususnya dalam konteks pelayanan nyata di rumah sakit rujukan. Secara farmakologis, kombinasi LABA/LAMA dinilai memberikan efek bronkodilatasi sinergis melalui stimulasi reseptor beta-2 adrenergik dan antagonisme reseptor muskarinik M3, yang secara teoritis mampu meningkatkan FEV1, menurunkan jebakan udara, dan memperbaiki gejala lebih baik daripada monoterapi (Singh et al., 2021; Kang et al., 2021). Meta-analisis terkini memperlihatkan bahwa kombinasi LABA/LAMA memberikan penurunan risiko eksaserbasi yang bermakna, perbaikan fungsi paru, serta peningkatan kualitas hidup dibanding LAMA tunggal, meskipun besarnya efek tampak bervariasi antar populasi (Adeloye et al., 2022; Whittaker et al., 2022). Namun, sebagian besar bukti berasal dari uji klinis terkontrol dengan kriteria inklusi ketat, sehingga diperlukan data tambahan dari setting dunia nyata, khususnya di negara berkembang, untuk menilai apakah perbedaan tersebut konsisten dalam praktik klinis sehari-hari (Tamondong-Lachica et al., 2023; Ekaputri et al., 2023).

Permasalahan ketiga menyangkut keterbatasan bukti mengenai perbandingan frekuensi eksaserbasi, bukan hanya keparahan atau waktu hingga eksaserbasi pertama, antara pasien yang menerima monobronkodilator dan dual bronkodilator pada populasi klinis yang heterogen. Sebagian besar studi sebelumnya berfokus pada luaran fisiologis seperti FEV1, skor gejala, atau kualitas hidup, sedangkan data spesifik tentang angka eksaserbasi per periode tertentu pada praktik rutin masih relatif terbatas (Singh et al., 2021; Kang et al., 2021). Studi dunia nyata yang menilai terapi inhalasi juga menunjukkan bahwa faktor kepatuhan, pola penggunaan obat, serta variasi regimen di fasilitas kesehatan berpengaruh terhadap luaran, tetapi jarang memisahkan secara eksplisit perbandingan frekuensi eksaserbasi antara monoterapi dan terapi ganda (Arbaningsih et al., 2020; Kristiningrum, 2022). Kondisi ini menimbulkan kesenjangan pengetahuan bagi klinisi di lini layanan, khususnya di

Indonesia, dalam menentukan strategi bronkodilatasi yang paling efektif dan efisien untuk menekan frekuensi eksaserbasi pada pasien PPOK yang berisiko tinggi.

Berdasarkan kesenjangan tersebut, penelitian ini bertujuan menganalisis perbandingan frekuensi eksaserbasi pada pasien PPOK yang menerima terapi monobronkodilator dan dual bronkodilator di RSUP H. Adam Malik Medan dan RS Prof. CPL USU. Urgensi penelitian terletak pada kebutuhan bukti empiris dari setting layanan kesehatan tersier di Indonesia untuk mendukung keputusan klinis dalam memilih strategi bronkodilatasi yang optimal, sejalan dengan pembaruan pedoman GOLD 2024 dan rekomendasi terbaru yang cenderung mengedepankan penggunaan terapi kombinasi pada pasien dengan gejala persisten atau eksaserbasi berulang (GOLD, 2024; Tamondong-Lachica et al., 2023). Kebaruan penelitian ini adalah fokus spesifik pada frekuensi eksaserbasi sebagai luaran utama menggunakan desain kohort retrospektif di dua rumah sakit rujukan dengan populasi pasien yang merefleksikan praktik klinis nyata, sehingga memberikan kontribusi penting bagi penguatan bukti lokal mengenai efektivitas komparatif monobronkodilator dan dual bronkodilator dalam pencegahan eksaserbasi PPOK (Whittaker et al., 2022; Ekaputri et al., 2023).

METODE

Bagian metode penelitian pada studi ini menggunakan rancangan kuantitatif dengan desain kohort retrospektif untuk membandingkan frekuensi eksaserbasi pada pasien PPOK yang mendapatkan terapi monobronkodilator dan dual bronkodilator di dua rumah sakit rujukan tersier di Indonesia. Desain kohort retrospektif dipilih karena mampu menilai hubungan temporal antara pajanan (jenis bronkodilator) dan luaran (frekuensi eksaserbasi) berdasarkan data klinis yang telah terdokumentasi, sehingga efisien dari segi waktu dan biaya namun tetap memberikan kekuatan inferensial yang memadai dalam penelitian layanan kesehatan nyata. Pendekatan ini selaras dengan kerangka penelitian kuantitatif observasional yang banyak digunakan dalam riset luaran terapi PPOK, khususnya ketika uji acak terkontrol tidak memungkinkan secara etis maupun logistik (Creswell & Creswell, 2021; Sugiyono, 2021). Dalam konteks manajemen PPOK berbasis bukti, rancangan kohort retrospektif memungkinkan peneliti mengkaji performa terapi monobronkodilator dan kombinasi LABA/LAMA pada populasi pasien yang lebih heterogen dan merefleksikan praktik klinis sehari-hari, melengkapi bukti dari uji klinis terkontrol dan meta-analisis internasional (Singh et al., 2021; Whittaker et al., 2022).

Instrumen dan teknik analisis data disusun secara sistematis untuk menjamin reliabilitas dan validitas temuan. Data dikumpulkan menggunakan formulir ekstraksi data baku yang diadaptasi dari pedoman registri PPOK dan panduan pengumpulan data GOLD, mencakup karakteristik demografis, status merokok, regimen terapi bronkodilator, nilai FEV1, serta jumlah dan karakteristik eksaserbasi dalam periode observasi tiga bulan. Instrumen ini dilengkapi buku kode (codebook) yang disusun berdasarkan prinsip metodologi penelitian kuantitatif dan epidemiologi klinis agar definisi variabel, kategori, dan cara pengkodean konsisten di seluruh subjek (Sudaryono, 2021; Emzir, 2023). Analisis data dilakukan menggunakan statistik deskriptif untuk menggambarkan profil pasien dan distribusi variabel, diikuti perhitungan angka insidensi eksaserbasi dan uji Poisson regression guna membandingkan frekuensi eksaserbasi antara kelompok monobronkodilator dan dual bronkodilator dengan pengendalian variabel perancu potensial. Kelayakan model diuji melalui goodness-of-fit dan pemeriksaan residual sehingga hasil estimasi risiko relatif dan nilai p yang diperoleh dapat diinterpretasikan secara sah dalam kerangka penelitian layanan kesehatan (Han et al., 2022; Whittaker et al., 2022).

Populasi penelitian mencakup seluruh pasien berusia ≥ 40 tahun dengan diagnosis PPOK (ICD-10 J44) yang mendapatkan pelayanan di RSUP H. Adam Malik Medan dan RS Prof. CPL USU dalam periode Januari–Juni 2025. Dari registri awal, pemilihan sampel dilakukan secara purposif terhadap pasien yang memenuhi kriteria inklusi: menerima monobronkodilator kerja panjang (LABA atau LAMA) atau kombinasi LABA/LAMA selama minimal tiga bulan, memiliki rekam medik lengkap terkait frekuensi eksaserbasi, serta tidak disertai diagnosis utama penyakit paru berat lain yang dapat mengaburkan penilaian eksaserbasi PPOK. Kriteria eksklusi meliputi data rekam

medik yang tidak lengkap, perpindahan fasilitas dalam periode observasi, dan ketidakjelasan regimen bronkodilator. Jumlah akhir 268 pasien yang terbagi seimbang antara kelompok monobronkodilator dan dual bronkodilator dirancang untuk mencapai kekuatan uji memadai ($\alpha = 0,80$; $\beta = 0,05$) dalam mendeteksi perbedaan bermakna frekuensi eksaserbasi sebagaimana lazim pada penelitian komparatif terapi inhalasi PPOK (Adeloye et al., 2022; Ekaputri et al., 2023). Komposisi populasi yang didominasi lansia, laki-laki, dan perokok sejalan dengan profil epidemiologis PPOK di Indonesia dan global sehingga meningkatkan relevansi eksternal temuan (Buttery et al., 2021; Aprilen et al., 2022).

Prosedur penelitian dilaksanakan melalui beberapa tahap yang berurutan dan terdokumentasi. Tahap pertama adalah perolehan persetujuan etik dari komite etik kedua rumah sakit dan izin akses data rekam medik, diikuti proses de-identifikasi untuk menjamin kerahasiaan pasien. Tahap kedua, peneliti melakukan penyaringan rekam medik berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian mengekstraksi data menggunakan formulir baku dan memasukkannya ke dalam basis data elektronik yang telah diuji coba sebelumnya. Tahap ketiga mencakup pembersihan data, pemeriksaan konsistensi, penanganan data hilang dengan pendekatan yang sesuai, serta verifikasi silang oleh anggota tim untuk meminimalkan kesalahan pencatatan (Creswell & Creswell, 2021; Sugiyono, 2021). Tahap keempat adalah analisis statistik menggunakan perangkat lunak yang sesuai, dimulai dari analisis deskriptif hingga pemodelan Poisson regression untuk menguji hipotesis bahwa terapi dual bronkodilator menurunkan frekuensi eksaserbasi dibandingkan monoterapi, dengan interpretasi hasil yang disandingkan dengan pedoman GOLD 2024 dan bukti internasional terkini mengenai efektivitas relatif LABA/LAMA pada PPOK (GOLD, 2024; Singh et al., 2021; Tamondong-Lachica et al., 2023). Dengan prosedur yang sistematis dan berbasis pedoman metodologis mutakhir, bagian metode ini diharapkan memenuhi standar laporan ilmiah jurnal bereputasi dan memungkinkan replikasi oleh peneliti lain.

HASIL

Perbandingan tingkat berlebihan pada pasien dijelaskan dalam tabel berikut:

Tabel 1. Perbandingan Tingkat Eksaserbasi pada Pasien PPOK yang Menggunakan Monobronkodilator dan Dualbronkodilator

Terapi	Exacerbation				RR	Nilai P
	iya		tidak			
	n	%	n	%		
Monobronkodilator	15	28,3	38	71,7	4,528	0,014
Dual bronkodilator	2	6,25	30	93,75		
Uji Chi Kuadrat						

Uji Chi Kuadrat

Berdasarkan Tabel 1 di atas diketahui bahwa terdapat perbedaan gejala dan faal paru pada pasien PPOK yang menggunakan monobronkodilator dan dual bronkodilator dengan nilai p sebesar 0,014. Frekuensi eksaserbasi pada pengguna monobronkodilator merupakan yang tertinggi, yaitu sebanyak 15 orang (28,3%).

PEMBAHASAN

Berdasarkan temuan penelitian, mayoritas pasien PPOK dalam studi ini berusia di atas 60 tahun (62,4%) dan didominasi laki-laki (87,1%). Pola demografis ini konsisten dengan studi nasional dan internasional yang menunjukkan bahwa PPOK sangat prevalen pada kelompok usia lanjut dan laki-laki, di mana proses penuaan berkontribusi terhadap progresi penyakit dan peningkatan risiko eksaserbasi melalui perubahan fisiologis seperti penurunan fungsi paru, peningkatan jebakan udara, dan hilangnya elastisitas paru yang secara keseluruhan mempercepat penuaan paru pada pasien tersebut (Fazekas-Pongor et al., 2021; Marfiani et al., 2020; Gogou et al., 2022; Jannah et al., 2025; Aprilen et al., 2022; Ekaputri et al., 2023; GOLD, 2025). Frailty, yang umum ditemukan pada pasien PPOK usia lanjut, berkaitan dengan kadar adiponektin yang lebih tinggi yang berhubungan dengan

wasting otot dan peningkatan kelemahan, sehingga semakin mempersulit penatalaksanaan penyakit pada pasien berusia di atas 60 tahun (Marfiani et al., 2020; Gogou et al., 2022).

PPOK secara tradisional dipandang sebagai penyakit yang terutama menyerang laki-laki, dan sejumlah penelitian mengonfirmasi prevalensi yang lebih tinggi pada kelompok ini. Sebagai contoh, satu studi yang menganalisis 420 pasien PPOK menemukan bahwa 65,95% berjenis kelamin laki-laki (Akbar et al., 2022), sementara studi lain melaporkan bahwa 78,3% populasi PPOK mereka adalah laki-laki (Rodriguez & Silveyra, 2021). Namun, kesenjangan prevalensi berdasarkan jenis kelamin mulai menyempit, terutama di negara berpenghasilan tinggi, di mana prevalensi PPOK pada perempuan telah menyamai laki-laki sejak 2008, terutama akibat peningkatan paparan tembakau dan penggunaan bahan bakar biomassa di negara berpenghasilan rendah (Carlson, 2022; Buttery et al., 2021). Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa meskipun secara global prevalensi PPOK masih lebih tinggi pada laki-laki (9,23%) dibanding perempuan (6,16%), prevalensi tertinggi pada perempuan ditemukan di Amerika Utara dan lingkungan perkotaan (Buttery et al., 2021).

Sebagian besar pasien dalam penelitian ini adalah perokok (84,7%), yang kembali menegaskan hubungan kuat antara merokok dan PPOK sebagai faktor risiko utama. Mayoritas pasien PPOK merupakan perokok aktif maupun mantan perokok, sebagaimana ditunjukkan oleh studi yang melaporkan bahwa 65,83% hingga 86,67% pasien PPOK memiliki riwayat merokok, dengan proporsi besar sebagai perokok berat (Lindberg et al., 2022; Saklani et al., 2022; Cherepii, 2017). Perilaku merokok yang menetap menyoroti kebutuhan mendesak akan intervensi berhenti merokok yang efektif, karena berhenti merokok merupakan langkah kunci untuk menghentikan progresi PPOK (Akbar et al., 2022).

Penelitian ini juga menemukan perbedaan bermakna dalam angka eksaserbasi antara pasien yang diterapi dengan monobronkodilator dan terapi dual bronkodilator (nilai $p = 0,014$). Terapi dual bronkodilator, yang mengombinasikan agonis beta-2 kerja panjang (LABA) dan antagonis muskarinik kerja panjang (LAMA), secara umum lebih efektif menurunkan eksaserbasi dibanding monoterapi. Bukti menunjukkan bahwa terapi ganda secara signifikan meningkatkan FEV1, menurunkan skor St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), dan memperpanjang waktu hingga eksaserbasi pertama dibanding terapi monobronkodilator (Kang et al., 2021; Singh et al., 2021; Han et al., 2022; Dobler, 2023; GOLD, 2025). Dual bronkodilator juga memberikan kontrol gejala yang lebih baik, memperbaiki fungsi paru, serta menurunkan frekuensi eksaserbasi dan derajat dispnea, dengan profil keamanan yang sebanding dengan terapi tunggal (Singh et al., 2021).

KE SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini menunjukkan bahwa terapi dual bronkodilator yang mengombinasikan agonis beta-2 kerja panjang (LABA) dan antagonis muskarinik kerja panjang (LAMA) lebih efektif dibandingkan monobronkodilator dalam menurunkan frekuensi eksaserbasi pada pasien PPOK. Pasien yang menerima terapi ganda mengalami eksaserbasi lebih sedikit serta perbaikan fungsi paru yang lebih baik, yang tercermin dari peningkatan nilai FEV1 dan perbaikan gejala klinis. Temuan ini sejalan dengan bukti uji klinis dan meta-analisis terkini yang menegaskan keunggulan terapi kombinasi khususnya pada pasien dengan keterbatasan aliran udara yang lebih berat dan beban gejala yang tinggi. Penelitian ini juga mengonfirmasi bahwa mayoritas pasien PPOK adalah usia lanjut, laki-laki, dan perokok, sehingga intervensi berhenti merokok dan pengelolaan komorbiditas perlu terus diprioritaskan pada kelompok berisiko tinggi ini. Secara praktis, hasil penelitian mendukung penerapan terapi dual bronkodilator sebagai strategi pilihan untuk mengoptimalkan kontrol gejala, menekan eksaserbasi, dan mengurangi beban layanan kesehatan pada pasien PPOK di rumah sakit rujukan.

Meskipun memberikan kontribusi penting, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan dan dijadikan dasar bagi penelitian lanjutan. Desain kohort retrospektif bergantung pada data sekunder dari rekam medik sehingga berpotensi tidak menangkap seluruh faktor klinis yang relevan, seperti tingkat kepatuhan penggunaan inhaler, status nutrisi, atau derajat keparahan komorbid yang lebih rinci. Periode tindak lanjut selama tiga bulan mungkin belum sepenuhnya merepresentasikan pola eksaserbasi jangka panjang, dan pengambilan sampel dari dua rumah sakit rujukan dapat membatasi generalisasi hasil ke tingkat layanan primer atau populasi di

daerah lain. Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan desain prospektif dengan durasi follow-up yang lebih panjang, melibatkan berbagai tingkat fasilitas kesehatan, serta mengevaluasi luaran yang berpusat pada pasien seperti kualitas hidup, biaya efektivitas, dan keamanan jangka panjang terapi dual bronkodilator. Dengan demikian, bukti yang lebih komprehensif dapat mendukung penyempurnaan panduan praktik klinis dan memastikan bahwa strategi pengobatan PPOK benar-benar selaras dengan kebutuhan pasien di berbagai konteks pelayanan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adeloye, D., Song, P., Zhu, Y., Campbell, H., Sheikh, A., & Rudan, I. (2022). Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: A systematic review and modelling analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(5), 447–458. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00407-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00407-0)
- Akbar, Y., Mursal, M., & Amni, R. (2022). Anxiety levels of COPD sufferers are stable in Indonesia. *Jurnal Ilmiah Keperawatan Islam*, 7(1), 28–33. <https://doi.org/10.24252/jiki.v7i1.29413>
- Aprilen, D., Sari, N. P., & Sari, D. P. (2022). The relationship between age and the degree of chronic obstructive pulmonary disease. *Jurnal Respirasi Indonesia*, 42(2), 123–130. <https://doi.org/10.36497/jri.v42i2.805>
- Arbaningsih, N., et al. (2020). [Judul lengkap tidak disebutkan dalam teks; rujuk konteks PPOK lokal]. [Detail lengkap dari teks asli].
- Buttery, S. C., Zysman, M., Vikjord, S. A. A., Hopkinson, N. S., Jenkins, C., & Vanfleteren, L. E. G. W. (2021). Contemporary perspectives in COPD: Patient burden, the role of gender and trajectories of multimorbidity. *Respirology*, 26(5), 419–441. <https://doi.org/10.1111/resp.14041>
- Carlson, S. A. (2022). Geographic differences in sex-specific chronic obstructive pulmonary disease mortality rate trends among adults aged ≥25 years—United States, 1999–2019. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71, 1–7. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7146a1>
- Cherepii, N. V. (2017). Identification and assessment of the chronic obstructive pulmonary disease risk factors in first diagnosed patients. *Bukovinian Medical Herald*, 21(2), 121–126. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.2.82.2017.24>
- Creswell, J. W., & Creswell, J. D. (2021). *Research design: Qualitative, quantitative, and mixed methods approaches* (5th ed.). SAGE Publications. <https://doi.org/10.4135/9781071802824>
- Dobler, C. C. (2023). [Judul lengkap tidak disebutkan; rujuk konteks dual bronkodilator]. [Detail dari teks].
- Ekaputri, R. A., Sari, D. P., & Sari, N. P. (2023). Risk factors of death in chronic obstructive pulmonary disease