

---

# HUBUNGAN PENGGUNAAN OBAT BRONKODILATOR DENGAN TERJADINYA XEROSTOMIA PADA PASIEN PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK DI RSUD Dr. PIRNGADI MEDAN

(RELATIONSHIP BETWEEN THE USAGE OF BRONCHODILATOR TOWARD  
XEROSTOMIA IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE  
PATIENT AT Dr. PIRNGADI MEDAN HOSPITAL)

Sayuti Hasibuan, Jennifer

Departemen Penyakit Mulut  
Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Sumatera Utara  
Jl. Alumni No. 2 Kampus USU Medan 20155

---

## Abstract

Xerostomia is a subjective sensation of dry mouth which can cause oral problems and affects one's quality of life. It is often seen as a side effect of medications and one of those medications that can cause xerostomia is bronchodilator which is used to treat chronic obstructive pulmonary disease patients. The study aimed to know the relationship between the usage of bronchodilator depending on types and duration of medication towards xerostomia in chronic obstructive pulmonary disease patient at Dr. Pirmgadi Medan Hospital. The design of research was a cross sectional analytic survey which included 97 copd patients (75 men and 22 women). Subjects were interviewed and questionnaires was used to collect data. Data progress was done computerized and analysis using Chi square. The results showed that 64.95% subjects had xerostomia and the highest prevalence of xerostomia was found rest on subjects who used combination types of bronchodilator (beta 2 agonists and anticholinergic) and duration use of drugs was 1-5 years. In conclusion, there are significant relationship ( $p < 0,05$ ) between types and duration use of bronchodilator in treating copd patients toward xerostomia. The combination and the longer duration use of medication will increase the risk of xerostomia.

**Key words:** Xerostomia, medication, bronchodilator, copd

## Abstrak

Xerostomia merupakan sensasi subjektif mulut kering yang dapat menyebabkan berbagai masalah di rongga mulut dan mempengaruhi kualitas hidup seseorang. Xerostomia sering terjadi sebagai efek samping penggunaan obat dan salah satu obat yang dapat menyebabkan xerostomia adalah obat bronkodilator yang digunakan pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Tujuan penelitian untuk mengetahui hubungan penggunaan obat bronkodilator terhadap terjadinya xerostomia pada pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) berdasarkan jenis dan lama pemberian obat. Jenis penelitian ini adalah survei analitik dengan pendekatan *cross sectional* melibatkan 97 subjek (75 orang laki-laki dan 22 orang perempuan) yang merupakan pasien PPOK di RSUD Dr. Pirmgadi Medan. Penelitian ini dilakukan dengan mewawancarai subjek menggunakan alat bantu kuesioner. Data diproses secara komputerisasi dan analisis menggunakan uji Chi square. Hasil penelitian menunjukkan pasien PPOK yang mengalami xerostomia sebanyak 63 orang (64,95%). Persentase xerostomia paling tinggi terdapat pada pengguna kombinasi obat (agonis beta 2 dan antikolinergik) dan berdasarkan lama pemberian obat paling tinggi terdapat pada pengguna obat selama 1-5 tahun. Sebagai kesimpulan, ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara jenis obat dan lama pemberian obat bronkodilator yang digunakan pasien PPOK terhadap terjadinya xerostomia. Penggunaan kombinasi obat dan dengan durasi yang semakin lama akan semakin meningkatkan resiko terjadinya xerostomia.

**Kata kunci:** Xerostomia, pengobatan, bronkodilator, ppok

## PENDAHULUAN

Xerostomia adalah keluhan subjektif kekeringan pada rongga mulut yang tidak selalu berkaitan dengan hipofungsi kelenjar saliva dan hiposalivasi (penurunan sekresi saliva).<sup>1</sup> Xerostomia paling sering terjadi sebagai bentuk efek samping obat-obatan di rongga mulut. Lebih dari 500 jenis obat-obatan telah dikaitkan dengan terjadinya xerostomia.<sup>2</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Nagler dan Hershkovich pada kelompok usia lanjut menunjukkan penurunan sekresi saliva total tanpa stimulasi sebagai akibat dari penggunaan obat-obatan.<sup>3</sup> Obat-obatan yang menyebabkan xerostomia adalah obat yang dalam mekanisme kerjanya mengganggu transmisi signal di saraf efektor parasimpatis, obat yang mengganggu aktivitas saraf efektor adrenergik dan obat yang menyebabkan depresi sistem saraf pusat.<sup>2</sup>

Xerostomia dapat menyebabkan berbagai masalah di rongga mulut dan juga dapat mempengaruhi kualitas hidup seseorang. Fungsi pengunyahan, penelanan dan fungsi bicara akan terganggu. Xerostomia juga dapat menyebabkan mukosa menjadi kering, sensitif dan rentan terhadap trauma, infeksi kandida, inflamasi, perubahan pengecap, sindroma mulut terbakar dan halitosis.<sup>4</sup>

Salah satu obat yang menyebabkan xerostomia adalah obat bronkodilator yang digunakan pasien penyakit paru obstruktif kronik.<sup>3</sup> Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit paru yang ditandai dengan adanya hambatan aliran udara, yang bersifat kronik progresif dan tidak sepenuhnya reversibel. PPOK terdiri atas bronkitis kronik dan emfisema. PPOK telah menjadi masalah kesehatan masyarakat Indonesia akibat semakin tingginya paparan faktor risiko seperti kebiasaan merokok, pencemaran udara dan akibat meningkatnya usia harapan hidup.<sup>5,6</sup> Berdasarkan Riskesdas tahun 2013, prevalensi PPOK di Indonesia sebesar 3,7% dan di Sumatera Utara sebesar 3,6%. Prevalensi PPOK meningkat seiring bertambahnya usia dan lebih tinggi pada laki-laki.<sup>7</sup> Saat ini PPOK menjadi penyebab kematian kelima di seluruh dunia dan WHO memprediksi pada tahun 2020 PPOK akan menjadi penyebab kematian ketiga di seluruh dunia.<sup>6</sup>

Pasien yang menderita PPOK biasanya diberikan obat bronkodilator. Jenis obat bronkodilator yang umumnya diberikan adalah agonis beta 2 dan antikolinergik (antimuskarinik).<sup>8</sup> Kedua jenis obat tersebut mempunyai efek samping sistemik seperti tremor, takikardia, hipokalemia, mual, konstipasi, sakit kepala dan efek samping di rongga mulut.<sup>8,9</sup> Salah satu efek samping yang ditimbulkan di rongga mulut yaitu xerostomia.<sup>9</sup>

Penelitian yang dilakukan Najafizadeh dkk. ter-

hadap penggunaan salbutamol dan formoterol (agonis beta 2) menunjukkan 36,7% terjadi efek samping xerostomia pada kedua kelompok.<sup>10</sup> Casaburi menyatakan xerostomia (9,3%) sebagai efek samping yang sering terjadi akibat penggunaan tiotropium (antikolinergik) pada penderita PPOK.<sup>11</sup> Beberapa kelompok percobaan klinis dilakukan terhadap penggunaan *Spiriva Handihaler* (antikolinergik jenis tiotropium) pada penderita PPOK dalam beberapa macam waktu, yaitu pada penggunaannya selama enam bulan, satu tahun dan empat tahun. Hasil percobaan klinis menunjukkan terjadinya efek samping obat di rongga mulut berupa xerostomia dengan prevalensi sebesar 16% pada penggunaan selama enam bulan dan satu tahun, sementara penggunaan selama empat tahun menunjukkan xerostomia sebesar 5,1%.<sup>12</sup>

Secara teoritis, penggunaan obat bronkodilator dapat menyebabkan xerostomia, termasuk penggunaannya pada pasien PPOK. Namun penelitian sebelumnya belum menjelaskan hubungan penggunaan obat bronkodilator pada pasien PPOK dilihat dari jenis obat dan lama pemberian obat terhadap terjadinya xerostomia. Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan penelitian tentang hubungan obat bronkodilator terhadap xerostomia yang akan dilakukan pada pasien PPOK di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi xerostomia pada pasien PPOK yang menggunakan obat bronkodilator, mengetahui hubungan antara penggunaan obat bronkodilator terhadap terjadinya xerostomia pada pasien PPOK berdasarkan jenis obat dan lama pemberian obat.

## BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian ini adalah survei analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi penelitian adalah pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) di RSUD Dr. Pirngadi Medan. Pemilihan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*, yaitu semua subjek yang datang secara berurutan dan memenuhi kriteria pemilihan diikutsertakan dalam penelitian untuk kurun waktu tertentu sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.<sup>13</sup> Sampel penelitian ini berjumlah 97 orang yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien PPOK yang berusia 30-60 tahun dan setuju menjadi sampel penelitian. Sementara pasien yang juga menderita penyakit sistemik lain yang dapat menyebabkan xerostomia seperti sindrom Sjogren's, penyakit diabetes mellitus, infeksi HIV, penyakit ginjal kronik, penyakit sistemik lupus eritematosus, maupun pasien yang juga menggunakan obat-obatan lain yang dapat menyebabkan xerostomia seperti obat antihipertensi,

obat diuretik, obat antihistamin, obat antidepresan dieksklusi dari penelitian.

Pengumpulan data ditujukan kepada pasien PPOK yang diperoleh dari rekam medik pasien dan datang ke poli paru RSUD Dr. Pirngadi Medan yang dilakukan mulai pukul 09.00-13.00 dan pasien diberi informasi tentang tujuan penelitian ini. Setelah pasien setuju menjadi subjek penelitian, pasien diminta menandatangani *informed consent*. Kemudian pada rekam medik dicatat data pribadi pasien (nama, umur, jenis kelamin), jenis obat bronkodilator dan lama pemberian obat bronkodilator. Selanjutnya pertanyaan diajukan sesuai dengan kuesioner kepada pasien untuk membuktikan ada atau tidaknya xerostomia. Xerostomia dinilai berdasarkan kuesioner dengan skor xerostomia lebih besar atau sama dengan lima.<sup>15</sup> Analisis data pada penelitian ini menggunakan uji *Pearson chi-square* ( $X^2$ ).

Kuesioner untuk mendiagnosis xerostomia<sup>14</sup>

- 1 Apakah mulut anda terasa kering saat ini?
- 2 Apakah saat mengkonsumsi makanan mulut anda juga terasa kering?
- 3 Apakah anda mengalami kesulitan dalam mengonsumsi makanan yang kering?
- 4 Apakah anda mengalami kesulitan saat menelan makanan?
- 5 Apakah mulut anda membutuhkan air minum saat menelan makanan?
- 6 Apakah anda mengisap permen untuk meringankan mulut kering?
- 7 Apakah pada malam hari anda bangun untuk minum?

## HASIL

Penelitian ini menggunakan subjek sebanyak 97 orang pasien PPOK di RSUD Dr. Pirngadi Medan. Berdasarkan jenis kelamin pada penelitian ini terdapat subjek laki-laki sebanyak 75 orang (77,3%), sedangkan subjek perempuan sebanyak 22 orang (22,7%). Berdasarkan usia subjek penelitian, kelompok usia 30-40 tahun sebanyak 3 orang (3,1%), kelompok usia 41-50 tahun sebanyak 23 orang (23,7%) serta kelompok usia 51-60 tahun sebanyak 71 orang (73,2%).

Subjek penelitian yang mengalami xerostomia sebanyak 63 orang (64,9%) sedangkan yang tidak mengalami xerostomia sebanyak 34 orang (35,1%). Penelitian menunjukkan dari 63 orang yang mengalami xerostomia, sebanyak 49% adalah laki-laki, hanya 14% perempuan yang mengalami xerostomia. Pasien yang tidak mengalami xerostomia sebanyak 34%, terdiri dari 26% laki-laki dan 8% perempuan.

Berdasarkan kelompok usia, penelitian menunjuk-

kan 73,2% pasien PPOK berada dalam rentang usia 51-60 tahun dan pada rentang usia tersebut, xerostomia paling banyak terjadi, yaitu sebesar 47,4%.

Sebanyak 97 (59%) mengonsumsi kedua jenis obat bronkodilator, yang mana 42% mengalami xerostomia dan 17% lainnya tidak mengalami xerostomia. Hasil uji statistik menggunakan *Pearson chi-square* memperlihatkan bahwa nilai signifikansi  $p=0,045$  atau  $p<sig\ \alpha(0,05)$ . Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara jenis obat bronkodilator yang digunakan pasien PPOK terhadap terjadinya xerostomia (Tabel 1).

Tabel 1. Tabulasi silang antara jenis obat bronkodilator terhadap terjadinya xerostomia pada pasien PPOK

Jenis obat bronkodilator (Golongan)	Xerostomia				Jumlah (%)	Nilai P
	Ya		Tidak			
	n	%	n	%		
Agonis beta 2	13	13,40	15	15,46	28 (28,87)	0,045
Antikolinergik	8	8,25	2	2,06	10 (10,31)	
Agonis beta 2 dan antikolinergik	42	43,30	17	17,53	59 (60,82)	
Jumlah	63	64,95	34	35,05	97 (100)	

Hasil penelitian menunjukkan 48,45% pasien menggunakan obat bronkodilator selama 1-5 tahun, 34,02% menggunakan obat bronkodilator <1 tahun dan hanya 17,53% menggunakan obat bronkodilator >5 tahun. Berdasarkan lama pemberian obat, hasil uji statistik menggunakan *Pearson chi-square* memperlihatkan bahwa nilai signifikansi  $p=0,035$  atau  $p<sig\ \alpha(0,05)$ . Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara lama pemberian obat bronkodilator pada pasien PPOK terhadap terjadinya xerostomia (Tabel 2).

Tabel 2. Tabulasi silang antara lama pemberian obat bronkodilator terhadap terjadinya xerostomia pada pasien PPOK

Lama pemberian obat PPOK	Xerostomia				Jumlah (%)	Nilai P
	Ya		Tidak			
	n	%	n	%		
<1 tahun	17	17,53	16	16,49	33 (34,02)	0,035
1-5 tahun	31	31,96	16	16,49	47 (48,45)	
>5 tahun	15	15,46	2	2,06	17 (17,53)	
Jumlah	63	64,95	34	35,05	97 (100)	

## PEMBAHASAN

Xerostomia merupakan sensasi subjektif mulut kering yang sering terjadi sebagai efek samping penggunaan obat-obatan.<sup>15</sup> Salah satu obat yang menyebabkan xerostomia adalah obat bronkodilator yang digunakan pasien PPOK, yaitu obat agonis beta 2 dan antikolinergik.<sup>3,9,16</sup> Beberapa penelitian ter-

hadap penggunaan obat bronkodilator, seperti penelitian Najafzadeh dkk. terhadap penggunaan agonis beta 2 dan penelitian Casaburi dkk. terhadap penggunaan antikolinergik menunjukkan xerostomia sebagai efek samping yang paling sering terjadi.<sup>10,11</sup>

Penelitian yang dilakukan di poli paru RSUD Dr. Pirngadi Medan menunjukkan jumlah responden laki-laki lebih banyak dibanding perempuan, yaitu 75 orang laki-laki dan 22 orang perempuan. Keadaan ini sesuai dengan hasil penelitian Sidabutar dkk. pada tahun 2012 di RSUD H. Adam Malik yang menunjukkan mayoritas pasien PPOK adalah laki-laki (86,5%).<sup>17</sup> Tingginya persentase PPOK pada laki-laki berkaitan dengan kebiasaan merokok sebagai faktor risiko utama yang lebih tinggi pada laki-laki.<sup>5,6</sup> Menurut Riskesdas 2013, proporsi perokok laki-laki berusia  $\geq 15$  tahun sebesar 64,9%, sementara proporsi perokok perempuan hanya sebesar 2,1%.<sup>7</sup> Merokok dapat menyebabkan penyempitan pada bronkiolus, inflamasi dan fibrosis, yang kemudian mengakibatkan obstruksi aliran udara.<sup>18</sup> Asap rokok dapat melemahkan mekanisme pertahanan saluran pernapasan antara lain mengakibatkan penurunan produksi komponen sekretori IgA yang berfungsi mencegah penetrasi antigen ke dalam mukosa saluran napas dan juga menyebabkan paralise silia saluran pernapasan, mengakibatkan hilangnya kemampuan menyingkirkan debris dan mukus dari paru-paru, sehingga dapat meningkatkan risiko infeksi. Hilangnya kemampuan silia akan menimbulkan batuk sebagai usaha untuk menyingkirkan mukus dan batuk yang kronis dapat berkembang menjadi bronkitis kronik.<sup>19,20</sup> Meningkatnya risiko infeksi akan memudahkan kolonisasi bakteri, memicu respon inflamasi pada saluran pernapasan dan alveoli paru. Enzim proteolitik yang dikeluarkan oleh sel inflamatori alveoli pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan jaringan alveolar paru, yaitu hilangnya elastisitas alveolar paru. Keadaan ini disebut emfisema, yang merupakan efek akhir merokok akibat penyempitan saluran napas yang progresif.<sup>18-21</sup> Walaupun demikian, kebiasaan merokok bukan merupakan satu-satunya faktor yang menyebabkan terjadinya PPOK. Beberapa faktor risiko lain ikut mendukung perkembangan PPOK, diantaranya faktor genetik, polusi lingkungan, infeksi dan adanya peningkatan usia harapan hidup, dimana terjadi peningkatan penyakit degeneratif.<sup>6,18</sup>

PPOK merupakan suatu penyakit kronis yang membutuhkan waktu tahunan untuk berkembang.<sup>21</sup> Prevalensi terjadinya PPOK meningkat seiring bertambahnya usia.<sup>7</sup> Berdasarkan kelompok usia, jumlah responden terbanyak berada pada rentang usia 51-60 tahun, yaitu sebanyak 71 orang dengan umur

rata-rata adalah  $53,85 \pm 5,72$ . Hasil penelitian Sidabutar dkk. juga menunjukkan prevalensi PPOK yang tinggi pada usia tua, yaitu sebesar 64,5% pasien PPOK berada pada kelompok usia  $\geq 60$  tahun.<sup>17</sup> Dengan bertambahnya usia, kekuatan otot dan fungsi paru akan menurun. Proses *aging* mengakibatkan kalsifikasi pada tulang kartilago yang dapat mempengaruhi kerja diafragma. Kekuatan diafragma pada manula yang sehat menurun sebesar 25%. Selain itu, proses *aging* juga menyebabkan degenerasi serabut elastik duktus alveolar, mengakibatkan udara terperangkap. Keadaan tersebut yang disertai adanya faktor-faktor risiko lainnya akan meningkatkan potensi terjadinya PPOK.<sup>22</sup>

Sebagian besar pasien PPOK yang mengalami xerostomia adalah laki-laki, hal ini karena mayoritas pasien PPOK adalah laki-laki. Berdasarkan kelompok usia, prevalensi xerostomia paling tinggi dijumpai pada kelompok usia 51-60 tahun, yaitu sebesar 47,4% (46 orang). Keadaan ini dikarenakan mayoritas subjek pada penelitian ini berada pada kelompok usia tersebut (73,2%).

Penelitian yang dilakukan terhadap 97 pasien PPOK yang menggunakan obat bronkodilator menunjukkan terjadinya xerostomia sebesar 64,9% (63 orang). Jenis obat bronkodilator yang paling banyak diberikan adalah kombinasi obat agonis beta 2 dan antikolinergik, yaitu pada 59 orang. Penggunaan kombinasi kedua golongan obat menunjukkan terjadinya xerostomia paling banyak, yaitu sebesar 43,3% (42 orang). Hal ini dapat terjadi karena efek dari masing-masing obat tersebut adalah xerostomia, sehingga keadaan xerostomia semakin jelas terlihat pada yang menggunakan kedua obat bronkodilator tersebut. Penggunaan obat bronkodilator secara tunggal menunjukkan penggunaan antikolinergik lebih dapat menyebabkan xerostomia dibanding penggunaan agonis beta 2. Efek xerostomia yang disebabkan obat anti-kolinergik lebih jelas terlihat dibanding efek obat agonis beta 2. Keadaan ini dikarenakan obat antikolinergik memblokir saraf parasimpatis dan menyebabkan penurunan volume saliva, sedangkan obat agonis beta 2 tidak menghambat rangsangan saraf, tetapi menyebabkan xerostomia dengan mempengaruhi saraf simpatis, menyebabkan perubahan komposisi saliva.<sup>21,22</sup> Selain itu, adrenergik simpatis juga menyebabkan vasokonstriksi mengakibatkan penurunan aliran darah pada kelenjar saliva sehingga terjadi penurunan aliran saliva.<sup>22</sup>

Analisis hubungan jenis obat bronkodilator yang digunakan pasien PPOK terhadap terjadinya xerostomia dengan uji statistik *chi-square* menunjukkan nilai  $p = 0,045$  ( $p < 0,05$ ) yang berarti adanya hubungan yang signifikan antara jenis obat terhadap terjadinya xerostomia. Jenis obat yang paling menyebabkan

xerostomia adalah penggunaan kombinasi kedua golongan obat bronkodilator. Keadaan ini sesuai dengan beberapa literatur yang menyatakan bahwa jumlah obat yang digunakan mempengaruhi terjadinya xerostomia. Penggunaan obat yang semakin banyak akan semakin menyebabkan mulut kering.<sup>1,4,16,24</sup>

Hasil penelitian menunjukkan mayoritas responden menggunakan obat bronkodilator selama 1-5 tahun dan responden yang mengalami xerostomia juga lebih banyak dijumpai pada kelompok tersebut, yaitu sebanyak 31 orang (31,9%). Xerostomia yang disebabkan penggunaan obat-obatan tidak menyebabkan kerusakan yang permanen pada kelenjar saliva. Simtom mulut kering yang terjadi bersifat transien, tergantung durasi efek pengobatan.<sup>15</sup>

Hasil uji statistik *chi-square* untuk melihat hubungan lama pemberian obat bronkodilator pada pasien PPOK terhadap terjadinya xerostomia diperoleh nilai  $p=0,035$  ( $p<0,05$ ) yang berarti adanya hubungan yang signifikan antara lama pemberian obat terhadap terjadinya xerostomia. Penggunaan obat yang semakin lama akan meningkatkan risiko terjadinya xerostomia.<sup>4</sup> Hasil ini sesuai dengan pernyataan Benn tentang penggunaan obat antikolinergik dapat menyebabkan berkurangnya aliran saliva pada pemakaian jangka panjang.<sup>1</sup> Godara dkk. juga menyatakan bahwa penggunaan agonis beta 2 dalam jangka panjang berhubungan dengan berkurangnya produksi dan sekresi saliva.<sup>9</sup>

Dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan obat bronkodilator pada pasien PPOK terhadap terjadinya xerostomia. Penggunaan obat yang semakin banyak dan semakin lama akan meningkatkan risiko terjadinya xerostomia.

#### Daftar Pustaka

- Benn A. Xerostomia among adult New Zealanders: a national survey. Thesis. New Zealand: University of Otago, 2012: 1-27.
- Sultana N, Sham ME. Xerostomia: an overview. International Journal of Dental Clinics 2011; 3(2): 58-61.
- Putten van der GJ, Brand HS, Schols JMGA, Baat C de. The diagnostic suitability of a xerostomia questionnaire and the association between xerostomia, hyposalivation and medication use in a group of nursing home residents. Clin Oral Invest 2011; 15: 185-92.
- Stipetic MM. Xerostomia-diagnosis and treatment. Rad 514 Medical Sciences 2012; 38: 69-81.
- Hudoyo A. Penatalaksanaan asma & PPOK pada orang dewasa berdasar pedoman GINA (Global Initiative for Asthma) & GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). [http://www.rspondokindah.co.id/public/files/events/ Dr\\_Ahu\\_SIMPOS\\_RSPI\\_10\\_05\\_2014.pdf](http://www.rspondokindah.co.id/public/files/events/Dr_Ahu_SIMPOS_RSPI_10_05_2014.pdf) (5 September 2014).
- Susanto AD, Prasenoahadi, Yunus F. 2010: The year of the lung. <http://jurnalrespirologi.org/jurnal/Jan10/Lung%20of%20the%20year-2.pdf> (1 September 2014).
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar. Jakarta 2013: 85-6,137.
- Wise RA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical course and management. In: Fishman AP, eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4<sup>th</sup> ed. United States: McGraw-Hill, 2008: 729-30,737-40.
- Godara N, Godara R, Khullar M. Impact of inhalation therapy on oral health. Medknow Publications 2011; 28(4): 272-75.
- Najafizadeh K, Pour HS, Ghadyanee M, Shieh morteza M, Jamali M, Majdzadeh S. A randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the role of formoterol in the management of acute asthma. Emerg Med J 2007; 24: 317-21.
- Casaburi R, Briggs DD, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. The US Tiotropium Study Group. Pubmed 2000; 118(5): 1294-302.
- Boehringer Ingelheim International GmbH. Highlights of prescribing information. Ridgefield: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc, 2014: 1-9.
- Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Sagung Seto, 2011: 99, 131.
- Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM. The xerostomia inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. Community Dental Health 1999; 16: 12-7.
- Singh M, Singh RT. Xerostomia: etiology, diagnosis, and management. Dentistry Today 2012: 1-4.
- Sreebny LM, Vissink A. Dry mouth the malevolent symptom: a clinical guide. Singapore: Wiley-Blackwell, 2010: 4-6,40-1,64-75,114.
- Sidabutar P, Rasmaliah, Hiswani. Karakteristik penderita penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) yang dirawat inap di RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2012. Jurnal Gizi, Kesehatan Reproduksi dan Epidemiologi 2013; 2(6): 1.
- Weiberger SE, Cockrill BA, Mandel J. Principles of pulmonary medicine. 5<sup>th</sup> ed. United States: Saunders, 2008: 91-2.
- Sutoyo DK. Bronkitis kronis dan lingkaran yang tak berujung pangkal (vicious circle). <http://jurnalrespirologi.org/jurnal/Jan09/File%20dr.%20Titi%20JRI.pdf> (1 September 2014).
- Whittemore S. The respiratory system. United States: Chelsea House Publishers, 2009: 83,86-8.
- Wise RA. Chronic obstructive pulmonary disease (copd). [http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary\\_disorders/chronic\\_obstructive\\_pulmona](http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary_disorders/chronic_obstructive_pulmona)

- ry\_disease\_and\_related\_disorders/chronic\_obstructive\_pulmonary\_disease\_copd.html (1 September 2014).
22. Tayde P, Kumar S. Chronic obstructive pulmonary disease in the elderly: evaluation and management. *Asian J Gerontol Geriatr* 2013; 8(2): 92.
  23. Haveles E. Applied pharmacology for dental hygienist. 6<sup>th</sup> ed. United States: Elsevier, 2010: 34-45.
  24. Ameida PDV de, Johann ACBR, Alanis LR de A, Lima AAS de, Gregio AMT. Antidepressants: side effects in the mouth. In: Viridi M, ed. Oral health care - pediatric, research, epidemiology and clinical practices. Croatia: Intech, 2012: 113-23.