

PENGARUH INTERVENSI DIAPHRAGMA BREATHING TERHADAP NILAI ARTERIAL CARBON DIOXIDE PRESSURE (PaCO₂) PADA PASIEN PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK DI RS. PERSAHABATAN RAWAMANGUN JAKARTA TAHUN 2010

Sri Yani², Eko Hartono¹, Inswiasri², Imam Waluyo², Anita Ratnawati³, Slamet Soemarno²,

1 Peneliti Pusat Studi *Wellness and CAM* STIKes Binawan

2 Peneliti Pusat Studi *Wellness and CAM* & Staf Pengajar Prodi Fisioterapi STIKes Binawan

3 Spesialis paru RS Persahabatan & Staf Pengajar Prodi Fisioterapi STIKes Binawan

Jl. Kalibata Raya No. 25–30 Jakarta 13630 Indonesia

sriyani@binawan-his.ac.id

Abstract

This study was to evaluate the effect of *Diaphragma Breathing* (DB) Training on Partial Arteri Carbon Dioxide Tension (PaCO₂) of COPD patient in Persahabatan Hospital Rawamangun 2010. In this study, a quasi-experimental design was used with one group consisting of 9 COPD patient. The *Diaphragma Breathing* Training program consists of breathing by Diaphragma muscles with patient was half lying on the bed position. The study had been conducted for 4 weeks, three times a week. The study did not showed significant decrease ($p > 0,05$) COPD patient between pre and post *Diaphragma Breathing* Training on Partial Arteri Carbon Dioxide Tension (PaCO₂). Mean of PaCO₂ before and after *Diaphragma Breathing* Training (39,28 mmHg and 38, 14 mmHg). The *Diaphragma Breathing* (DB) Training program can not decrease the Partial Arteri Carbon Dioxide Tension (PaCO₂) in COPD patient Persahabatan Hospital Rawamangun 2010.

Keywords : *Diaphragma Breathing* , PaCO₂ , COPD

Pendahuluan

Penyakit Pernapasan seperti infeksi saluran pernapasan bawah, Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), Tuberkulosis dan kanker paru terhitung menyebabkan kematian sebanyak 17.4% dan 13.3% menyebabkan gangguan pada kehidupan sehari – hari berdasarkan laporan WHO tentang kesehatan dunia pada tahun 2000 (WHO, World Health Report 2000).

Pada tahun 2004 untuk PPOK sendiri menduduki peringkat 4 teratas dari penyakit yang menyebabkan kematian dengan persentase kematian di dunia sebesar 5.1%, dimana sekitar 3 juta orang setiap tahunnya meninggal diakibatkan oleh PPOK. Sedangkan berdasarkan tingkat pendapatan, pada negara dengan pendapatan rendah PPOK menduduki peringkat 6, pada negara dengan pendapatan menengah PPOK menduduki peringkat 3, sedangkan pada negara dengan pendapatan tinggi PPOK berada di peringkat 5 untuk penyakit yang

menyebabkan kematian (WHO, Global Burden of Disease 2004).

Hasil survei penyakit tidak menular oleh Direktorat Jenderal PPM & PL di 5 rumah sakit propinsi di Indonesia (Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Lampung, dan Sumatera Selatan) pada tahun 2004, menunjukkan PPOK menempati urutan pertama penyumbang angka kesakitan (35%), diikuti asma bronkial (33%), kanker paru (30%) dan lainnya (2%) (Depkes RI, 2004).

Penyakit Paru Obstruktif Kronik adalah penyakit yang ditandai dengan hambatan aliran udara di saluran napas yang tidak sepenuhnya reversibel. Hambatan aliran udara ini bersifat progresif dan berhubungan dengan respons inflamasi paru terhadap partikel atau gas yang beracun atau berbahaya (Pedoman pengendalian penyakit paru obstruktif kronik, 2008).

Pada subjek dengan penyakit paru obstruktif kronik, dengan adanya hambatan aliran udara pada saluran napas

maka karbon dioksida didalam paru tidak dapat keluar secara maksimal sehingga akan menyebabkan tahanan parsial arteri dari karbon dioksida meningkat. (Pedoman pengendalian penyakit paru obstruktif kronik, 2008). Dimana nilai normal dari tahanan parsial arteri karbon dioksida adalah 35 – 45 mmHg (Prasad, et. al, 2007).

Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian yang dilakukan oleh Delclaux B, et al yang menyebutkan bahwa pada Subjek dengan PPOK, usia antara 65 – 100 tahun didapatkan kisaran nilai PaCO₂ sebesar 46 – 50 mmHg. (Delclaux. B et al, 1994). Serta pada penelitian yang dilakukan oleh mansour R. F dan zarezadeh N didapatkan nilai rata – rata PaCO₂ sebesar 51, 64 mmHg (mansour R. F dan zarezadeh, 2004).

Untuk mengatasi masalah yang ditimbulkan oleh PPOK seperti meningkatnya tahanan arteri karbon dioksida yang berhubungan dengan manifestasi lokal dan sistemik (Emil, et. al, 2002), intervensi dengan metode pernapasan seperti *Diaphragma Breathing* (DB) merupakan metode intervensi pernapasan yang dapat digunakan untuk mengatasi masalah penyakit paru obstruktif kronik di tingkat sistemik maupun lokal (Ramos, et. al, 2009).

Pada penelitian yang dilakukan terhadap 25 subjek didapat bahwa *Diaphragma Breathing* dapat menurunkan tahanan parsial karbon dioksida sebesar 0,70 setelah dilakukan intervensi *Diaphragma Breathing* (DB) (Bianchi L. et. al, 1998).

Pada teknik latihan *Diaphragma Breathing*, beberapa studi menunjukkan bahwa selama melakukan *Diaphragma Breathing*, subjek PPOK dapat secara sadar mengubah pola napas yang lebih cenderung ke arah gerakan abdominal (Sackner, et. al, 1984; Grimby, et. al, 1975; Gosselink, et. al, 1995). Dalam beberapa studi, suatu peningkatan kinerja napas, kebutuhan oksigen saat bernapas dan penurunan efisiensi mekanis proses bernapas telah ditemukan (Gosselink, et.

al, 1995; Willeput, et. al, 1983, Vittaca et al, 1998).

Beberapa penelitian yang dilakukan di beberapa Negara di Eropa dan Amerika menunjukkan bahwa intervensi *Diaphragma Breathing* dapat menurunkan nilai tahanan parsial arteri karbon dioksida (PaCO₂) pada subjek dengan PPOK. (Burianova, et. al, 2008), (Dechman G, Wilson RC, 2002), (vitaca M, et. al, 1998). Namun peneliti belum menemukan hasil penelitian tentang pengaruh *Diaphragma Breathing* terhadap PPOK yang dilakukan di Indonesia.

Intervensi *Diaphragma Breathing* (DB)

Dalam melakukan *Diaphragma Breathing*, subjek diinstruksikan untuk menggerakkan dinding abdominal lebih dominan selama inspirasi dan mengurangi gerak sangkar thoraks atas. Metode ini bertujuan untuk (Rik Gosselink, et. al, 2003): 1) Menambah gerak dinding dada dan distribusi ventilasi. 2) Mengurangi pengeluaran energi untuk proses bernapas, kontribusi otot-otot sangkar thoraks dan tingkat dyspnoea. 3) Meningkatkan kemampuan chest exercise.

Diaphragma adalah otot yang paling efisien untuk bernapas. Bentuknya besar menyerupai kubah dan terdapat pada dasar paru-paru. Otot-otot abdominal membantu menggerakkan diaphragma memberikan kekuatan lebih untuk membantu mengosongkan paru-paru. Namun kondisi penyakit seperti PPOK, akan mengganggu efektifitas kinerja otot diaphragma.

Saat seseorang menderita PPOK, udara biasanya terjebak di dalam paru-paru dan menekan diaphragma. Kemudian otot-otot leher dan dada harus berbagi peran untuk membantu proses pernapasan yang terganggu ini. Kondisi ini akan membuat otot diaphragma menjadi lemah dan mengakibatkan otot ini bekerja kurang efektif.

Metode

Penelitian ini bersifat quasi eksperimental, tujuannya adalah untuk mengetahui pengaruh keefektifan sebelum dan sesudah dilakukannya *Diaphragma Breathing* terhadap subjek PPOK. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh intervensi *Diaphragma Breathing* (DB) terhadap Nilai Tahanan parsial arteri karbon dioksida (PaCO_2) pada subjek PPOK di RS. Persahabatan Rawamangun Jakarta. Penelitian ini dilaksanakan di RS. Persahabatan Rawamangun Kota Madya Jakarta Timur Provinsi DKI Jakarta. Pelaksanaan penelitian dilakukan pada minggu ketiga bulan September sampai minggu ketiga bulan November 2010 yang dilakukan setiap hari senin, Rabu dan Jumat pukul 08.00 – 14.00 WIB.

Sebagai populasi di dalam penelitian ini adalah subjek Penyakit Paru Obstruktif Kronik di RS Persahabatan, Rawamangun terhitung sejak bulan September - Oktober 2010. Dari perhitungan rumus, maka dapat ditetapkan jumlah seluruh sampel dari setiap kelompok intervensi *Diaphragma Breathing* berjumlah 7 orang. Namun untuk menghindari adanya drop out maka sampel ditambah menjadi 9 orang.

Teknik Pengambilan Sampelnya dari seluruh subjek PPOK dari Poli Rehab Medik dan Poli Asma yang masih aktif berobat dan memenuhi kriteria kemudian diambil dari total sampel yang berjumlah 40 orang untuk dua intervensi PLB dan DB termasuk sampel cadangan, saya hanya mengambil sub sampel dari intervensi DB terhadap tahanan parsial arteri karbon dioksida (PaCO_2) yang berjumlah 9 orang. Kemudian dilakukan pengisian data identitas diri dan pengukuran spirometri untuk mengetahui kondisi awal dari subjek. Untuk menentukan responden mana yang akan diberikan perlakuan maka digunakan *software Random Allocation*.

Kriteria Inklusi sebagai berikut, 1) PPOK, 2) Usia antara 40-80 tahun, 3) Bersedia mengikuti program penelitian dari awal sampai akhir, 4) Memenuhi

pemeriksaan tes spirometri dengan semua kategori, 5) Mampu mengikuti dan mengerti instruksi yang diberikan terapis. Sedangkan kriteria eksklusi sebagai berikut: 1) mempunyai gangguan penyakit paru primer restriktif. Tidak bersedia ikut di dalam penelitian, 2) Sedang mengikuti penelitian di tempat lain.

Instrumen dalam penelitian ini berupa inform consent, lembar-lembar kuesioner dan formulir progresifitas latihan serta peralatan seperti stopwatch dan spirometri.

Etika clearance didapat dari komite etik STIKES Binawan dan panduan untuk menjelaskan apa manfaat dan resiko *Diaphragma Breathing* sekilas dalam penelitian dan lembar kesediaan mengikuti penelitian.

Hasil

Deskripsi data sampel dilakukan dengan analisa univariat untuk mengetahui distribusi frekuensi menurut kelompok usia, jenis kelamin, pendidikan, banyaknya rokok yang dihisap/hari, dan nilai Gas Darah (PaCO_2) sebelum dan sesudah intervensi *Diaphragma Breathing* (DB).

Tabel. 1 Distribusi Karakteristik Individu (jenis kelamin, tingkat pendidikan, kebiasaan merokok, usia, faktor resiko usia) pada Kelompok Intervensi *Diaphragma Breathing* (DB) di RS Persahabatan Rawamangun Tahun 2010

Karakteristik Individu	F	%
Jenis kelamin		
Laki – laki	8	(88,9%)
Perempuan	1	(11,1%)
Tingkat pendidikan		
Rendah	6	(66,7%)
Tinggi	3	(33,3%)
Kebiasaan merokok		
Perokok	7	(77,8%)
Bukan perokok	2	(22,2%)
Usia		
Rata – rata usia	66,25 ± 8,99	

Dari tabel 1 diatas, dapat dilihat bahwa laki – laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan dengan jumlah laki – laki 8 orang (88,9%) dan perempuan 1 orang (11,1%) dan 7 orang

(77,8%) diantaranya mempunyai kebiasaan merokok.

Tabel. 2 Hasil PaCO₂ sebelum dan sesudah pada semua subjek dan menurut kelompok intervensi DB dan PLB di RS Persahabatan Rawamangun Tahun 2010

Hasil Gas Darah (PaCO ₂)		N = 9
PaCO ₂ sebelum		39,28 ± 4,60
PaCO ₂ setelah		38,14 ± 3,20

Dari tabel 2 diatas dapat dilihat nilai rata – rata PaCO₂ sebelum intervensi DB adalah 39,28 dengan SD± 4,60. Sedangkan nilai rata – rata PaCO₂ setelah dilakukan intervensi DB adalah 38,14 dengan SD± 3,20.

Analisa nilai ventilasi sebelum dan sesudah dilakukan intervensi DB dilakukan dengan analisa bivariat. Namun sebelum dilakukannya analisa bivariat akan dilakukan uji normalitas terlebih dahulu untuk mengetahui apakah distribusi datanya normal atau tidak.

Uji normalitas dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov didapat nilai PaCO₂ sebelum dilakukan intervensi DB adalah 0,2 (>0,05) dan sesudah intervensi DB adalah 0,2 (<0,05) sehingga menggunakan distribusi normal, maka uji yang digunakan untuk mengetahui perbedaan nilai rata – rata PaCO₂ sebelum dan setelah intervensi DB adalah uji Sample Paired t test.

Tabel. 3 Uji Normalitas sebelum dan setelah intervensi DB

Nilai Gas Darah (PaCO ₂)	Intervensi DB	Keterangan Uji statistik
Sebelum	0,2*	Normal
Sesudah	0,2*	Normal

* (p > 0,05) Distribusi Normal

Tabel. 4. Hasil test nilai PaCO₂ sebelum dan setelah dilakukan intervensi DB di RS Persahabatan Rawamangun Tahun 2010

Intervensi DB	Perbedaan rata-rata		Confidence Interval 95%		Nilai p
	Sebelum	Setelah	Bawah	Atas	

Sebelum dan Sesudah Intervensi DB	39,28	38,14	-1,61	3,90	0,3
-----------------------------------	-------	-------	-------	------	-----

Dari tabel 4 diatas dapat dilihat nilai p 0,3 dengan demikian nilai p > 0,05. Secara statistik hasil ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna nilai PaCO₂ setelah intervensi *Diaphragma Breathing* dengan tingkat kepercayaan 95% yang besarnya dari -1,61 sampai dengan 3,90.

Secara keseluruhan terdapat 3 subjek yang mengalami kenaikan nilai PaCO₂ setelah dilakukan intervensi *Diaphragma Breathing*, 3 subjek mengalami penurunan nilai PaCO₂ setelah intervensi *Diaphragma Breathing* dan 1 subjek tidak terjadi perubahan nilai PaCO₂ nya. Hasilnya dapat dilihat dari tabel 5 dibawah ini.

Tabel. 5 Nilai PaCO₂ sebelum dan setelah dilakukan intervensi DB di RS Persahabatan Rawamangun Tahun 2010

Subjek	Sebelum intervensi DB	Setelah Intervensi DB	Keterangan
1.	33,1	31,1	Turun
2.	38,3	38,5	Naik
3.	36,3	40,4	Naik
4.	36,3	37,6	Naik
5.	48,8	44,0	Turun
6.	40,6	40,8	Naik
7.	39,9	39,9	Tetap
8.	37,1	35,0	Turun
9.	43,2	40,0	Turun

Pembahasan

Secara statistik hasil ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbaikan yang signifikan sistem pernapasan pada subjek PPOK yang dilihat dari penurunan nilai PaCO₂ setelah intervensi *Diaphragma Breathing* (DB). Namun secara hasil terdapat 4 subjek yang mengalami penurunan nilai PaCO₂ setelah dilakukan intervensi *Diaphragma Breathing* (DB).

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Vitaca et al terhadap 25 orang dengan PPOK didapat hasil 19 orang (76%) mengalami penurunan nilai PaCO₂ dan 6 orang (24%) tidak terjadi perubahan (Vitaca, et. al, 2007).

Pemberian intervensi *Diaphragma Breathing* (DB) pada kondisi PPOK terbukti dapat menurunkan nilai PaCO₂ yang dapat dilihat dengan penurunan nilai rata – rata PaCO₂ setelah diberikan intervensi *Diaphragma Breathing* (DB) sebesar 1, 14 mmHg. Hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa DB dapat menurunkan tingkat pernapasan 5-10 /menit dan tahanan parsial karbon dioksida dalam darah arteri (PaCO₂) 70-10 dan meningkatkan tahanan parsial oksigen dalam darah arteri (PaO₂) 7,8 (Dechman G, Wilson RC, 2002).

Selain terjadi penurunan, terjadi juga peningkatan nilai PaCO₂ setelah diberikan intervensi *Diaphragma Breathing* (DB). Terdapat 4 subjek yang mengalami peningkatan nilai PaCO₂ hal ini dapat terjadi karena kondisi dan kegiatan subjek yang tidak bisa dikontrol setelah subjek melakukan intervensi *Diaphragma Breathing* (DB) dan pulang kerumah.

Dalam penelitian ini intervensi *Diaphragma Breathing* (DB) dilakukan kepada subjek dengan subjek dalam posisi *half lying*. Kemudian tangan kiri terapis berada diatas perut subjek dan tangan kanan terapis berada diatas dada subjek yang gunanya agar subjek menggunakan pernapasan *Diaphragma* bukan pernapasan dada (Rik Gosselink, et. al, 2003).

Usia rata – rata pada penelitian ini adalah 66,25 tahun merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi tingkat ventilasi dimana semakin bertambahnya usia akan terjadi antara lain Penurunan aktivitas paru (mengembang & mengempisnya) sehingga jumlah udara pernapasan yang masuk keparu mengalami penurunan sehingga menyebabkan CO₂ pada arteri tidak berganti sehingga komposisi O₂ dalam arteri juga menurun dan komposisi CO₂ dalam arteri meningkat yang lama kelamaan menjadi racun pada tubuh sendiri (Kazuhiro, et. al, 2009).

Hal itu tentu akan mempengaruhi nilai PaCO₂ dimana pada keadaan PPOK

obstruksi jalan napas akan menghambat CO₂ keluar dari paru sehingga PaCO₂ akan meningkat. Hal ini diperkuat dengan teori yang menyebutkan bahwa obstruksi jalan napas yang menyebabkan CO₂ yang ada didalam paru tidak bisa keluar secara maksimal (Prasad R, et. al. 2007).

Dari 9 orang subjek yang mengikuti penelitian ini semuanya mempunyai riwayat kebiasaan merokok sebelumnya. Hal ini tentu sangat mempengaruhi nilai PaCO₂ dimana pada orang yang pernah mempunyai kebiasaan merokok, radikal bebas pada rokok akan menurunkan kerja silia pada saluran pernapasan sehingga menyebabkan kapasitas ventilasi paru menurun yang menyebabkan jumlah O₂ yang masuk berkurang dan jumlah CO₂ didalam paru meningkat yang pada akhirnya akan meningkatkan tahanan CO₂ didalam darah arteri (PaCO₂) (Bernida, et. al, 1990).

Kesimpulan

Berdasarkan hasil pengumpulan, analisa dan interpretasi hasil data di dalam penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti, maka dapat disimpulkan: nilai rata – rata PaCO₂ sebelum intervensi *Diaphragma Breathing* (DB) adalah 39,28 dan nilai rata – rata setelah intervensi *Diaphragma Breathing* adalah 38,14. Secara statistic penelitian ini tidak menunjukkan penurunan yang bermakna nilai PaCO₂ setelah dilakukan intervensi *Diaphragma Breathing* (DB).

Pada penelitian ini aktifitas subjek yang dilakukan dirumah tidak sama, dan itu dapat mempengaruhi hasil dari nilai PaCO₂, oleh karena itu diharapkan untuk penelitian selanjutnya aktifitas subjek dapat disamakan agar kehomogenitasan subjek dapat lebih terjaga. Pada penelitian ini rentang usia subjek penelitian terlalu besar, sehingga diharapkan apabila akan melakukan penelitian yang serupa rentang usianya dapat diperkecil agar lebih meningkatkan kevaliditasan hasil penelitian.

Daftar Pustaka

- A. Sonia Buist. (2006). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). MCR VISION, Inc.
- Budhi Antariksa. (2009). Penyakit Paru Obstruktif Kronik; FK UI.
- Burianová, Kateřina. (2008). The Effect Of 8 Week Pulmonary Rehabilitation Programme On Chest Mobility And Maximal Inspiratory And Expiratory Mouth Pressure In Patients With Bronchial Asthma. Acta Univ. Palacki. Olomuc., Gymn. vol. 38, no. 3
- Cole MB. (1962). Studies in emphysema: long-term results of training diaphragmatic breathing on the course of obstructive emphysema. Arch Phys Med Rehabil;43:561–64.
- Dechman ,Gail. (2004). Evidence Underlying Breathing Retraining in People With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Physical Therapy . Volume 84 . Number 12 .
- Derek Chan. (2000). Physiotherapy practice Guidelines for COPD. PTCOC
- Douglas Gofton. (1984). Respiratory Disease, 3rd edition, PG Publishing Pte Ltd, page : 346-379.
- Finesilver C. (1992). Respiratory assessment. RN;55(2):22-30.
- Gosselink RA. (1995). Diaphragmatic breathing reduces efficiency of breathing in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med;151:1136–42.
- Grimby G. (1975). Effects of abdominal breathing on distribution of ventilation in obstructive lung disease. Clin Sci Mol Med;48:193–99.
- Guyton. (1994). Fisiologi Kedokteran. EGC – kedokteran.
- Harrison. (2003). Prinsip Prinsip Ilmu Penyakit Dalam, edisi 13, volume ketiga, Jakarta, hal :1347-1353.
- Iskandar Bakrie. (2010). PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik); TNOL – Community Journalism.
- Kuhn JK, McGovern M. (1992). Respiratory assessment of the elderly. J Gerontol Nurs;18(5):40-43.
- Long Barbara C. (1996). Perawatan medical Bedah Suatu Pendekatan Proses keperawatan, alih bahasa: Yayasan Ikatan Alumni Pendidikan Keperawatan Padjajaran Bandung, Bandung.
- M. Vitacca. (1998). Acute effects of deep diaphragmatic breathing in COPD patients with chronic respiratory insufficiency. Eur Respir J; 11: 408–415.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. (2001). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II, edisi ketiga, Jakarta: Balai Penerbit FKUI
- R. Gosselink. (2008). Chronic obstructive pulmonary disease Practice guidelines. Supplement to the Dutch Journal of Physical Therapy. Volume 118 / Issue 4.
- Rabe KF. (2007). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary; Am. J. Respir. Crit. Care Med. 176 (6): 532–55
- Sackner MA. (1984). Effects of abdominal and thoracic breathing on breathing pattern components in normal subjects and in patients with COPD. Am Rev Respir Dis;130:584–87.
- Smeltzer, Suzanne C. (2001). Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner & Suddarth, alih bahasa: Agung Waluyo (et. al.), vol. 1, edisi 8, Jakarta: EGC
- Sylvia a, Pricen Lorraine M Wilson. (2006). Patofisiologi Konsep Klinis Penyakit; EGC – Jakarta
- Vitacca M. (1998). Acute effects of deep diaphragmatic breathing in COPD patients with chronic respiratory insufficiency. Eur Respir J 11: 408–15.
- Wickel Lothar. (1985). Atlas Radiologi, edisi 3, Penerbit Buku Kedokteran, page: 157.
- Willeput R. (1983). Thoracoabdominal motion during chest physiotherapy in patients affected by chronic obstructive lung disease. Respiration;44:204–14.
- William DM, Kradjan WA. (2005). Chronic obstructive pulmonary disease. In: Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs, 8th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins;24:1-28.