



Diagnosis dan Penatalaksanaan Terkini Asma pada Anak

H. Bambang Supriyatno

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Pendahuluan

Asma merupakan penyakit respiratorik kronis yang paling sering dijumpai pada anak. Prevalensi asma meningkat dari waktu ke waktu baik di negara maju maupun negara sedang berkembang. Peningkatan tersebut diduga berkaitan dengan pola hidup yang berubah dan peran faktor lingkungan terutama polusi baik *indoor* maupun *outdoor*.^{1,2} Prevalensi asma pada anak berkisar antara 2-30%. Di Indonesia prevalensi asma pada anak sekitar 10% pada usia sekolah dasar,³ dan sekitar 6,5% pada usia sekolah menengah pertama.⁴

Patogenesis asma berkembang dengan pesat. Pada awal 60-an, bronkokonstriksi merupakan dasar patogenesis asma, kemudian pada 70-an berkembang menjadi proses inflamasi kronis, sedangkan tahun 90-an selain inflamasi juga disertai adanya *remodelling*.^{5,6} Berkembangnya patogenesis tersebut berdampak pada tatalaksana asma secara mendasar, sehingga berbagai upaya telah dilakukan untuk mengatasi asma. Pada awalnya pengobatan hanya diarahkan untuk mengatasi bronkokonstriksi dengan pemberian bronkodilator, kemudian berkembang dengan antiinflamasi. Pada saat ini upaya pengobatan asma selain dengan antiinflamasi, juga harus dapat mencegah terjadinya *remodelling*.

Selain upaya mencari tatalaksana asma yang terbaik, beberapa ahli membuat suatu pedoman tatalaksana asma yang bertujuan sebagai standar penanganan asma, misalnya *Global Initiative for Asthma* (GINA) dan Konsensus Internasional. Pedoman di atas belum tentu dapat dipakai secara utuh mengingat beberapa fasilitas yang dianjurkan belum tentu tersedia, sehingga dianjurkan untuk membuat

suatu pedoman yang disesuaikan dengan kondisi masing-masing negara. Di Indonesia Unit Kerja Koordinasi (UKK) Pulmonologi dan Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) telah membuat suatu Pedoman Nasional Asma Anak (PNAA).

Tatalaksana asma dibagi menjadi 2 kelompok yaitu tatalaksana pada saat serangan asma (eksaserbasi akut) atau aspek akut dan tatalaksana jangka panjang (aspek kronis). Pada asma episodik sering dan asma persisten, selain penanganan pada saat serangan, diperlukan obat pengendali (*controller*) yang diberikan sebagai pencegahan terhadap serangan asma.⁴

Pada makalah ini akan dijelaskan latar belakang pemberian terapi jangka panjang pada asma anak.

Diagnosis

Definisi asma bermacam-macam tergantung kriteria mana yang dianut. GINA mendefinisikan asma sebagai gangguan inflamasi kronis saluran nafas dengan banyak sel berperan, khususnya sel mast, eosinofil, dan limfosit T. Pada orang yang rentan inflamasi tersebut menyebabkan episode mengi berulang, sesak nafas, rasa dada tertekan, dan batuk, khususnya pada malam atau dini hari. Gejala tersebut biasanya berhubungan dengan penyempitan jalan napas yang luas namun bervariasi, yang paling tidak sebagian bersifat reversibel baik secara spontan maupun dengan pengobatan. Inflamasi tersebut juga berhubungan dengan hiperreaktivitas jalan nafas terhadap berbagai rangsangan.² Konsensus Internasional menggunakan definisi operasional sebagai mengi berulang dan/atau batuk persisten dalam keadaan asma

adalah yang paling mungkin, sedangkan sebab lain yang lebih jarang telah disingkirkan.⁷ Perbedaan di atas sebenarnya hanya pada segi praktisnya saja. Definisi asma menurut GINA cukup lengkap namun kurang praktis bila digunakan di lapangan, sehingga untuk lapangan definisi yang sering digunakan adalah definisi Konsensus Internasional. Pedoman Nasional Asma Anak di dalam batasan operasionalnya menyepakatinya kecurigaan asma apabila anak menunjukkan gejala batuk dan/atau mengi yang timbul secara episodik, cenderung pada malam hari/dini hari (nokturnal), musiman, setelah aktivitas fisik, serta adanya riwayat asma dan atopi pada penderita atau keluarganya.⁴

Baik GINA, Konsensus Internasional, maupun PNAA menekankan diagnosis asma didahului batuk dan atau mengi. Gejala awal tersebut ditelusuri dengan algoritme kemungkinan diagnosis asma (Diagram 1). Pada algoritme tampak bahwa batuk dan/atau mengi yang berulang (episodik), nokturnal, musiman, setelah melakukan aktivitas, dan adanya riwayat atopi pada penderita maupun keluarganya merupakan gejala atau tanda yang patut diduga suatu asma. Untuk sampai pada diagnosis asma perlu suatu pemeriksaan tambahan seperti uji fungsi paru atau pemberian obat bronkodilator yang digunakan sebagai indikator untuk melihat respons pengobatan, bahkan bila diperlukan dapat dilakukan uji provokasi bronkus dengan histamin atau metakolin.

Akhir-akhir ini banyak yang berpendapat bahwa untuk menegakkan diagnosis asma pada anak di bawah lima tahun sebaiknya berhati-hati apabila tidak pernah dijumpai adanya *wheezing*.⁸ Hal itu disebabkan pada usia tersebut kemungkinan batuk yang berulang hanyalah akibat infeksi respiratorik saja. Demikian pula apabila dijumpai *wheezing* pada usia di bawah tiga tahun (batita) hendaknya berhati-hati dalam mendiagnosis asma. *Wheezing* yang dijumpai pertama kali belum tentu merupakan gejala asma. Bila dijumpai keadaan batuk kronis dan/atau berulang dengan/atau tanpa *wheezing* dengan karakteristik seperti di atas, tetap perlu dipertimbangkan diagnosis asma.

Klasifikasi

Klasifikasi asma sangat diperlukan karena berhubungan dengan tatalaksana lanjutan (jangka panjang). GINA membagi asma menjadi 4 klasifikasi yaitu asma intermiten, asma persisten ringan, asma persisten sedang, dan asma persisten berat.² Berbeda dengan GINA, PNAA membagi asma menjadi 3 yaitu asma episodik ringan, asma episodik sedang, dan asma persisten. Dasar pembagian ini karena pada asma anak kejadian episodik lebih sering dibanding persisten (kronisitas). Dasar pembagian atau klasifikasi asma pada anak adalah frekuensi serangan, lamanya serangan, aktivitas diluar serangan dan beberapa pemeriksaan penunjang (Tabel 1).

Tatalaksana Asma

Tatalaksana asma anak dibagi menjadi beberapa hal yaitu tatalaksana komunikasi, informasi, dan edukasi (KIE) pada penderita dan keluarganya, penghindaran terhadap faktor pencetus, dan medikamentosa.^{2,4} Pada KIE perlu dite-

Tabel 1. Klasifikasi Derajat Penyakit Asma pada Anak⁴

Parameter klinis, kebutuhan obat, dan faal paru	Asma episodik jarang	Asma episodik sering	Asma persisten
Frekuensi serangan	< 1 x/ bulan	≥ 1 x/ bulan	Sering
Lama serangan	< 1 minggu	> 1 minggu	Hampir sepanjang tahun, hampir tidak ada remisi
Intensitas serangan	Biasanya ringan	Biasanya sedang	Biasanya berat
Di antara serangan	Tanpa gejala	Sering ada gejala	Gejala siang dan malam
Tidur dan aktivitas	Tidak terganggu	Sering terganggu	Sangat terganggu
Pemeriksaan fisik diluar serangan	Normal (tidak ditemukan kelainan)	Mungkin terganggu (ditemukan kelainan)	Tidak pernah normal
Obat pengendali (anti inflamasi)	Tidak perlu	Perlu, steroid	Perlu, steroid
Uji faal paru (di luar serangan)	PEF/FEV1 >80%	PEF/FEV1 60-80%	PEF/FEV1 <60% variabilitas 20 - 30%
Variabilitas faal paru	Variabilitas >15%	Variabilitas >30%	Variabilitas >50%

kankan bahwa keberhasilan terapi atau tatalaksana sangat bergantung pada kerjasama yang baik antara keluarga (penderita) dan dokter yang menanganinya. Keluarga penderita asma perlu dijelaskan mengenai asma secara detail dengan bahasa awam agar keluarga mengetahui apa yang terjadi pada asma, kapan harus pergi ke dokter, penanganan pertama apabila terjadi serangan, dan sebagainya.

Tatalaksana tentang penghindaran terhadap pencetus memegang peran yang cukup. Serangan asma akan timbul apabila ada suatu faktor pencetus yang menyebabkan terjadinya rangsangan terhadap saluran respiratorik yang berakibat terjadi bronkokonstriksi, edema mukosa, dan hipersekresi. Penghindaran terhadap pencetus diharapkan dapat mengurangi rangsangan terhadap saluran respiratorik.^{2,4}

Tatalaksana medikamentosa dibagi dalam dua kelompok besar yaitu tatalaksana saat serangan dan tatalaksana jangka panjang. Pada saat serangan pemberian α -2 agonis pada awal serangan dapat mengurangi gejala dengan cepat. Bila diperlukan dapat diberikan kortikosteroid sistemik pada serangan sedang dan berat.⁹

Tatalaksana Jangka Panjang

Tatalaksana jangka panjang (aspek kronis) pada asma anak diberikan pada asma episodik sering dan persisten, sedangkan pada asma episodik jarang tidak diperlukan. Proses inflamasi kronis yang terjadi pada asma bersamaan dengan proses *remodelling* yang ditandai dengan disfungsi epitel. Dengan dasar tersebut penanganan asma lebih ditujukan pada kedua proses tersebut. Yang masih dalam perdebatan adalah apakah proses inflamasi itu berjalan bersamaan dengan proses *remodelling* (secara paralel) atukah setelah proses inflamasi kronis baru terjadi proses *remodelling* (secara

sekuensial). Teori terakhir yang dikemukakan Holgate,¹⁰ menjelaskan proses *remodelling* justru terjadi secara paralel dengan proses inflamasi, bukannya sekuensial yang selama ini dikenal, tetapi teori tersebut masih mendapat tantangan. Dengan pengertian bahwa inflamasi sudah terjadi pada saat ditegakkan diagnosis asma, maka peran kortikosteroid menjadi sangat penting, karena sampai saat ini kortikosteroid adalah antiinflamasi yang paling kuat. Pemberian kortikosteroid yang lama pada anak merupakan perdebatan yang cukup lama. Para ahli sepakat bahwa pemberian kortikosteroid secara sistemik dalam jangka panjang dapat mengganggu pertumbuhan anak sehingga harus berhati-hati dan bila memungkinkan dihindari. Berdasarkan hal tersebut, pemberian secara topikal menjadi pilihan utama. Pemberian kortikosteroid secara topikal (dalam hal ini secara inhalasi) dalam waktu lama (jangka panjang) dengan dosis dan cara yang tepat tidak menyebabkan gangguan pertumbuhan pada anak. Penggunaan kortikosteroid inhalasi telah dibuktikan keuntungan dan keamanannya selama digunakan dengan cara yang benar. Pemberian yang salah, baik dosis maupun cara pemberian, justru akan berdampak negatif terhadap pertumbuhan anak dan efek samping lainnya seperti *moon face*, hipertensi, perawakan pendek, dan sebagainya.¹¹⁻¹²

Pada tahap awal, dosis kortikosteroid yang diberikan dimulai dengan dosis rendah (pada anak ≥ 12 tahun setara dengan budesonide 200-400 mg, sedangkan pada anak ≤ 12 tahun 100-200 mg) dan dipertahankan untuk beberapa saat (6-8 minggu) apabila keadaan asmanya stabil. Pemberian dosis tersebut mempunyai efektifitas yang baik pada asma yang membutuhkan obat pengendali. Selain itu efek samping yang dikuatirkan yaitu gangguan pertumbuhan tidak terjadi dengan kortikosteroid dosis rendah.¹³⁻¹⁶ Bila gejala asma sudah stabil dosis dapat diturunkan secara perlahan sampai akhirnya tidak menggunakan obat lagi. Dikatakan asma stabil apabila tidak ditemukan/minimal gejala asmanya. Penderita dapat tidur dengan baik, aktivitas tidak terganggu, dan kualitas hidup cukup baik.

Apabila dengan pemberian kortikosteroid dosis rendah hasilnya belum memuaskan, dapat dikombinasi dengan *long acting beta-2 agonist* (LABA) atau dengan *theophylline slow release* (TSR), atau dengan antileukotrien, atau meningkatkan dosis kortikosteroid menjadi dosis medium (setara dengan budesonide 200-400 μ g). Pemberian kortikosteroid secara inhalasi tidak mempunyai efek samping terhadap tumbuh kembang anak selama dosis yang diberikan ≤ 400 μ g dan dengan cara yang benar. Pada anak dianjurkan tidak melebihi 800 μ g, karena dengan penambahan dosis kortikosteroid tersebut tidak akan menambah manfaatnya, tetapi justru meningkatkan efek sampingnya.¹⁶ Griffiths,¹⁷ meneliti pemberian kortikosteroid dosis tinggi (setara dengan flutikason propionat 1000 μ g) selama minimal 6 bulan tidak memberikan gangguan terhadap reduksi metabolisme tulang dan *bone-age* pada penderita asma anak, namun hal itu masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Pemberian kortikosteroid baik secara sendiri maupun bersama-sama dengan obat pengendali lainnya dapat me-

ningkatkan fungsi paru (arus puncak ekspirasi, PEFR), mengurangi gejala asma khususnya gangguan tidur malam hari, dan aktivitas sehari-hari.^{14,15} Penggunaan LABA cukup menjanjikan, karena selain efek bronkodilator dengan lama kerja yang lama (*long acting*), LABA juga mempunyai efek lain yang masih dalam perdebatan yaitu antiinflamasi.^{18,19} Demikian pula apa yang dikemukakan oleh Pouwel,²⁰ yang menambahkan LABA pada pemberian kortikosteroid. Penelitian di atas mendapatkan hasil yang cukup menggembirakan yaitu dengan penambahan LABA, dosis kortikosteroid dapat diturunkan. Kerjasama keduanya bersifat saling mendukung. Pemberian kortikosteroid dapat meningkatkan reseptor α_2 -agonis yang justru diperlukan pada tatalaksana asma, sedangkan pemberian LABA akan menurunkan dosis kortikosteroid yang secara langsung mengurangi efek samping terhadap tumbuh kembang anak.

Sebagaimana dijelaskan di atas, pemberian kortikosteroid bersama dengan LABA sangat menguntungkan. Pada saat ini telah dipasarkan di Indonesia dalam bentuk satu sediaan yaitu fluticason-salmeterol, dan budesonid-formoterol. Pemberian kombinasi fluticason-salmeterol maupun budesonid-formoterol mempunyai efek yang lebih baik dibandingkan pemberian kortikosteroid dosis ganda (*double dose*) secara sendiri.²¹⁻²³ Pada penelitian tersebut setelah pemberian kombinasi steroid dan LABA selama 12 minggu terdapat pengaruh terhadap uji fungsi paru yaitu peningkatan PEF (arus puncak ekspirasi), pengurangan gejala asma, penurunan penggunaan obat serangan asma. Kombinasi antara kortikosteroid dan LABA telah terbukti aman selama dosis dan penggunaannya benar.^{23,24}

Selain efek di atas, kombinasi formoterol-budesonide mempunyai efek sebagai *reliever* yaitu apabila terjadi serangan asma maka dosis dapat ditingkatkan sedangkan bila serangan telah teratasi dosis diturunkan kembali.²⁰ Pemberian *short acting beta-2 agonist* (SABA) pada saat serangan tetap lebih baik dibandingkan LABA karena *onset* yang cukup cepat. Tidak perlu dikuatirkan akan efek samping terhadap peningkatan dosis kortikosteroidnya pada saat serangan karena saat ini telah banyak digunakan kortikosteroid inhalasi dosis tinggi sebagai terapi ajuvan pada serangan asma selain α_2 -agonis. Dengan demikian penggabungan di atas mempunyai keuntungan ganda yaitu selain sebagai *controller*, dapat digunakan sebagai *reliever* dalam keadaan darurat.

Dalam melakukan pemilihan kombinasi kortikosteroid dan LABA, selain mempertimbangkan efektifitasnya, juga harus dilihat bentuk sediaan yang ada. Di Indonesia bentuk atau kemasan yang ada adalah *dry powder inhaler* (DPI) yaitu berisi budesonide-formoterol, dan bentuk *metered dose inhaler* (MDI) yang berisi fluticasone-salmeterol. Kombinasi budesonide-formoterol mempunyai onset yang lebih cepat dibandingkan dengan fluticason-salmeterol,²⁴ sedangkan fluticasone-salmeterol mempunyai harga yang lebih murah dan mengurangi perawatan di rumah sakit.²⁵ Pada anak sangat dianjurkan menggunakan *spacer* (alat antara) apabila menggunakan MDI, karena dapat meningkatkan deposit obat di paru, mengurangi koordinasi saat menyemprot dan

menghirup, serta mengurangi efek samping kandidiasis mulut. Penggunaan DPI harus benar yaitu dengan menghisap secara cepat dan dalam, sehingga penggunaannya harus pada anak yang lebih besar (umumnya di atas 5 tahun).

Penggunaan sodium kromoglikat, nodokromil, dan α_2 agonis *long-acting* sebagai *contoller* (pengendali) telah banyak dilaporkan. Penggunaan obat α_2 agonis *long-acting* biasanya digunakan bersama-sama dengan kortikosteroid inhalasi sebagai pengendali.^{17,18} Saat ini penggunaan kromoglikat dan nedokromil untuk tatalaksana jangka panjang tidak digunakan lagi, karena selain efek antiinflamasi yang kurang kuat, juga tidak tersedianya obat tersebut.

Selain pengobatan di atas, ada obat lain yang digunakan pada asma yaitu golongan antileukotrien seperti montelukas dan zafirlukas. Penggunaan obat antileukotrien jenis zafirlukas masih terbatas pada anak usia >6 tahun, sedangkan jenis montelukas sudah digunakan pada anak di atas 2 tahun. Mengenai penggunaan obat ini, masih memerlukan penelitian lebih lanjut.²⁶

PNAA membuat pedoman tentang tatacara dan langkah-langkah untuk penggunaan obat *controller* (lihat diagram 2). Setelah ditentukan klasifikasi asma sebagai asma episodik sering atau asma persisten, maka penggunaan *controller* sudah harus dijalankan. Pertama berikan kortikosteroid dosis rendah. Evaluasi gejala klinis sampai 6-8 minggu. Apabila dalam waktu 6-8 minggu asmanya stabil, maka dosis kortikosteroid diturunkan secara bertahap yang pada akhirnya dapat dihentikan tanpa kortikosteroid. Apabila dalam waktu 6-8 minggu asmanya belum stabil yaitu masih sering terjadi serangan, maka harus menggunakan tahap kedua yaitu berupa kortikosteroid dosis rendah ditambahkan LABA, atau dengan penambahan TSR, atau dengan penambahan antileukotrien, atau dosis kortikosteroid dinaikkan menjadi *double dose*. Setelah tahap kedua ini, harus dievaluasi ulang keadaan stabilitas asma. Apabila asma stabil dalam waktu 6-8 minggu, maka pengobatan dapat diturunkan secara bertahap sampai pada kortikosteroid dosis rendah yang pada akhirnya dapat tanpa obat-obat *controller*. Apabila dalam waktu 6-8 minggu asmanya belum stabil, maka tatalaksana meningkat pada tahap ketiga yaitu meningkatkan dosis kortikosteroid menjadi dosis medium ditambah LABA, atau TSR, atau antileukotrien, atau ditingkatkan dosis kortikosteroidnya menjadi dosis tinggi. Apabila dengan dosis ini asmanya stabil dalam waktu 6-8 minggu, maka diturunkan secara bertahap ke tahap dua, ke satu dan akhirnya tanpa *controller*. Apabila dengan cara tersebut di atas asmanya belum stabil, maka penggunaan kortikosteroid secara oral boleh digunakan. Penggunaan kortikosteroid oral (sistemik) harus merupakan langkah terakhir tatalaksana asma pada anak. Selain penggunaan obat *controller*, usaha pencegahan terhadap faktor pencetus harus tetap dilakukan.

Mengenai penggunaan obat antihistamin sebagai obat *controller* pada asma anak tidak dianjurkan karena mempunyai efek seperti atropin (*atropine like effect*) yang justru merugikan penderita. Antihistamin dapat diberikan pada

tatalaksana asma jangka panjang apabila penderita menderita asma disertai rinitis alergi kronis. Tanpa penyakit penyerta rinitis alergi, PNAA tidak menganjurkan pemberian antihistamin pada tatalaksana jangka panjang.

Penggunaan antihistamin generasi terbaru (misalnya setirizin dan ketotifen) sebagai pencegahan terhadap asma dapat diberikan pada anak yang mempunyai risiko asma yang kuat yaitu riwayat asma pada keluarga dan adanya dermatitis atopi pada penderita. Pemberian obat ini masih kontroversi, meskipun ada yang berpendapat akan mempunyai efek yang cukup baik bila digunakan selama 18 bulan.²⁷

Kesimpulan

Asma merupakan penyakit respiratorik kronis yang ditandai adanya proses inflamasi yang disertai proses *remodeling*. Prevalensi asma meningkat dari waktu ke waktu yang berhubungan dengan pola hidup dan polusi. Klasifikasi asma adalah asma episodik jarang, asma episodik sering, dan asma persisten. Pada asma episodik jarang hanya diberikan obat *reliever* saja tanpa *controller*, sedangkan pada asma episodik sering dan persisten diperlukan terapi jangka panjang (*controller*). Pada terapi jangka panjang setelah diberikan kortikosteroid dosis rendah kurang memuaskan dapat diberikan terapi kombinasi kortikosteroid dosis rendah dan LABA, atau TSR, atau antileukotrien. Terapi kombinasi tersebut dapat memperbaiki uji fungsi paru, gejala asma, dan aktivitas sehari-hari yang pada akhirnya meningkatkan kualitas hidup anak asma. Dengan kombinasi di atas, dosis kortikosteroid dapat diturunkan sehingga efek samping terhadap tumbuh kembang anak dapat dikurangi. Terapi kombinasi tersebut merupakan suatu harapan baru dalam tatalaksana asma.

Daftar Pustaka

1. Koenig JQ. Air pollution and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:717-22.
2. Lenfant C, Khaltayev N. Global Initiative for Asthma. NHLBI/WHO Workshop Report 2002.
3. Wantania JM. Tinjauan hasil penelitian multisenter mengenai prevalensi asma pada anak sekolah dasar di Indonesia. Disampaikan pada Kongres Nasional Ilmu Kesehatan Anak IX, Semarang, 13-17 Juni 1993.
4. UKK Pulmonologi PP IDAI. Pedoman Nasional Asma Anak. UKK Pulmonologi 2004.
5. Fish JE, Peters SP. Airway remodeling and persistent airway obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:509-16.
6. Davies DE, Wick J, Powell RM, Puddicombe SM, Holgate ST. Airway remodeling in asthma: New insights. *J Allergy Clin Immunol* 2003;11:215-25.
7. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:1-17.
8. Martinez FD. Links between pediatric and adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:S449-55.
9. Gibbs MA, Camargo CA, Rowe BH, Silverman RA. State of the art: Therapeutic controversies in severe acute asthma. *Acad Emerg Med* 2000;7:800-15.
10. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:193-204.

11. Markus PJFM, van Pelt W, van Houwelingen JC, van Essen-Zandvliet LEM, Duiverman EJ, Kerrebijn KF, *et al.* Inhaled corticosteroids and growth of airway function in asthmatic children. *Eur Respir J* 2004;23:861-8.
12. Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:208-20.
13. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusen P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. *Am J Respir Care Med* 1998;157:827-32.
14. van der Molen T, Kerstjens HAM. Starting inhaled corticosteroids in asthma: when, how high, and how long. *Eur Respir J* 2000;15:3-4.
15. Gershman NH, Wong HH, Liu JT, Fahy JV. Low- and high-dose fluticasone propionate in asthma: effects during and after treatment. *Eur Respir J* 2000;15:11-6.
16. Fahy JV, Boushey HA. Effect of low -dose beclomethasone dipropionate on asthma control and airway inflammation. *Eur Respir J* 1998;11:1240-7.
17. Griffiths AL, Sim D, Strauss B, Rodda C, Armstrong D, Freezer N. Effect of high-dose fluticasone propionate on bone density and metabolism in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:116-21.
18. Durham S. Long acting inhaled b2-agonists: anti-inflammatory effects not evident during treatment of day to day asthma. *Eur Respir J* 1999;14:249-50.
19. Roberts JA, Bradding P, Britten KM, Walls AF, Wilson S, *et al.* The long-acting b2-agonist salmeterol xinafoate: effect on airway inflammation in asthma. *Eur Respir J* 1999; 14:275-82.
20. Pauwels . RA, Lofdahl CG, Postma DS, *et al.* Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
21. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everald ML, *et al.* Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:342-50
22. Palmqvist M, Arvidson P, Beckman O, Peterson S, Lotvall J. Onset of bronhodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. *Pulmonary Pharmacol Ther* 2001;14:29-34.
23. Woolcock A, Lundback BO, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am Respir Crit Care Med* 1996; 153:1481-8.
24. Zimmerman B, D'Urzo A, Berube D. Efficacy and safety of formoterol turbuhaler when added to inhaled corticosteroid treatment in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:122-7.
25. Ringdal N, Chuchalin A, Chovan L, Tudoric N, Maggi E, Whitehead PJ. Evaluation of different inhaled combination therapies (EDICT): a randomized, double-blind comparison of seretide™ (50/250 ug bd diskus™) vs. formoterol (12 mg bd) and budesonide (800 ug bd) given concurrently (both via turbuhaler™) in patients with moderate-to-severe asthma. *Respir Med* 2002;96:851-61.
26. Nooman MJ, Chervinsky P, Zhang J, Kundu S, McBurney J, *et al.* Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. *Eur Respir J* 1998;11:1232-9.
27. Cartier A. Anti Allergic Drugs. In: O'Byrne PM, Thomson NC (eds). *Manual of asthma management*, 2nd ed, London: Saunders; 2001.p.197-201.



Diagram 1. Alur diagnosis asma anak

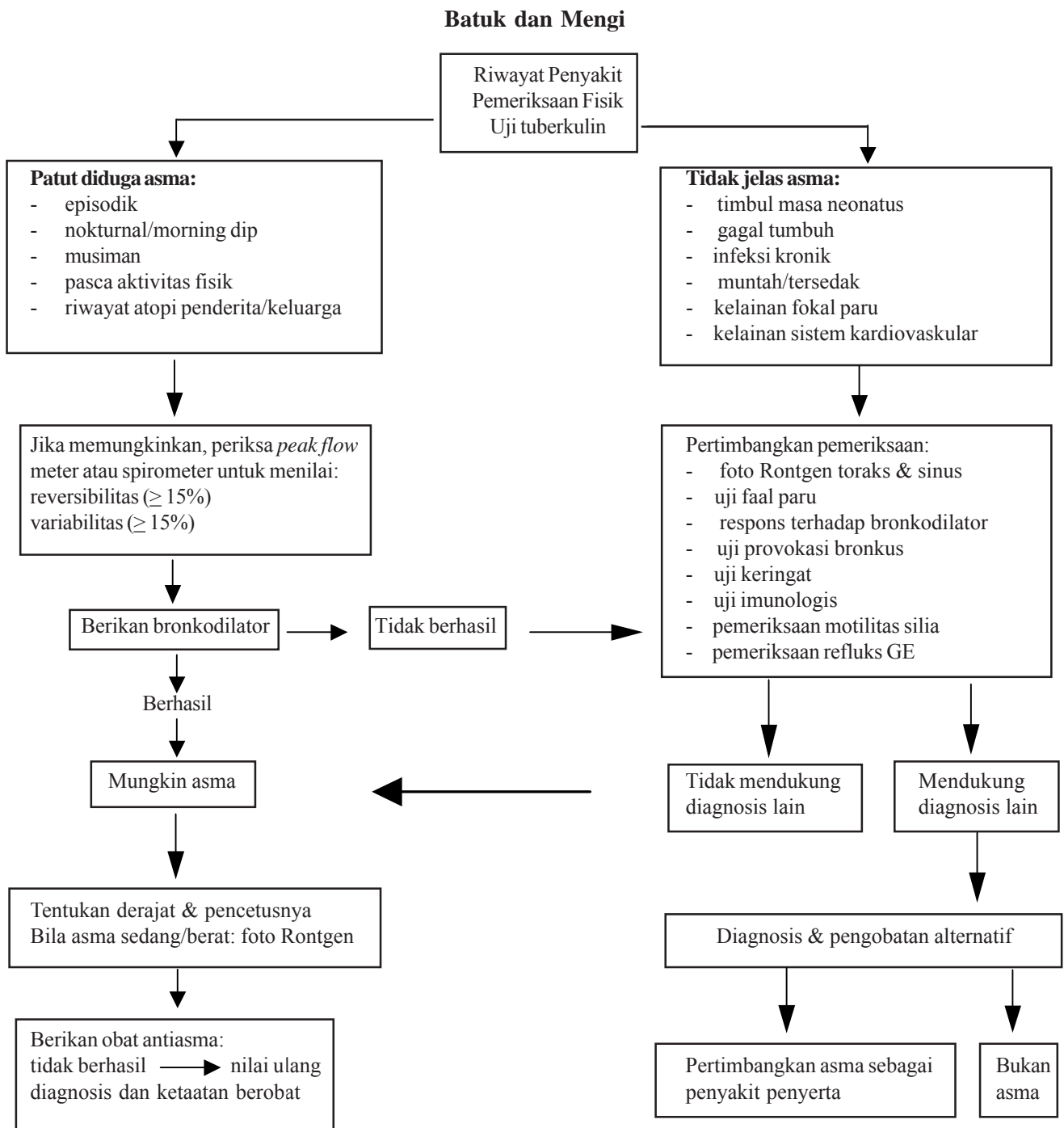
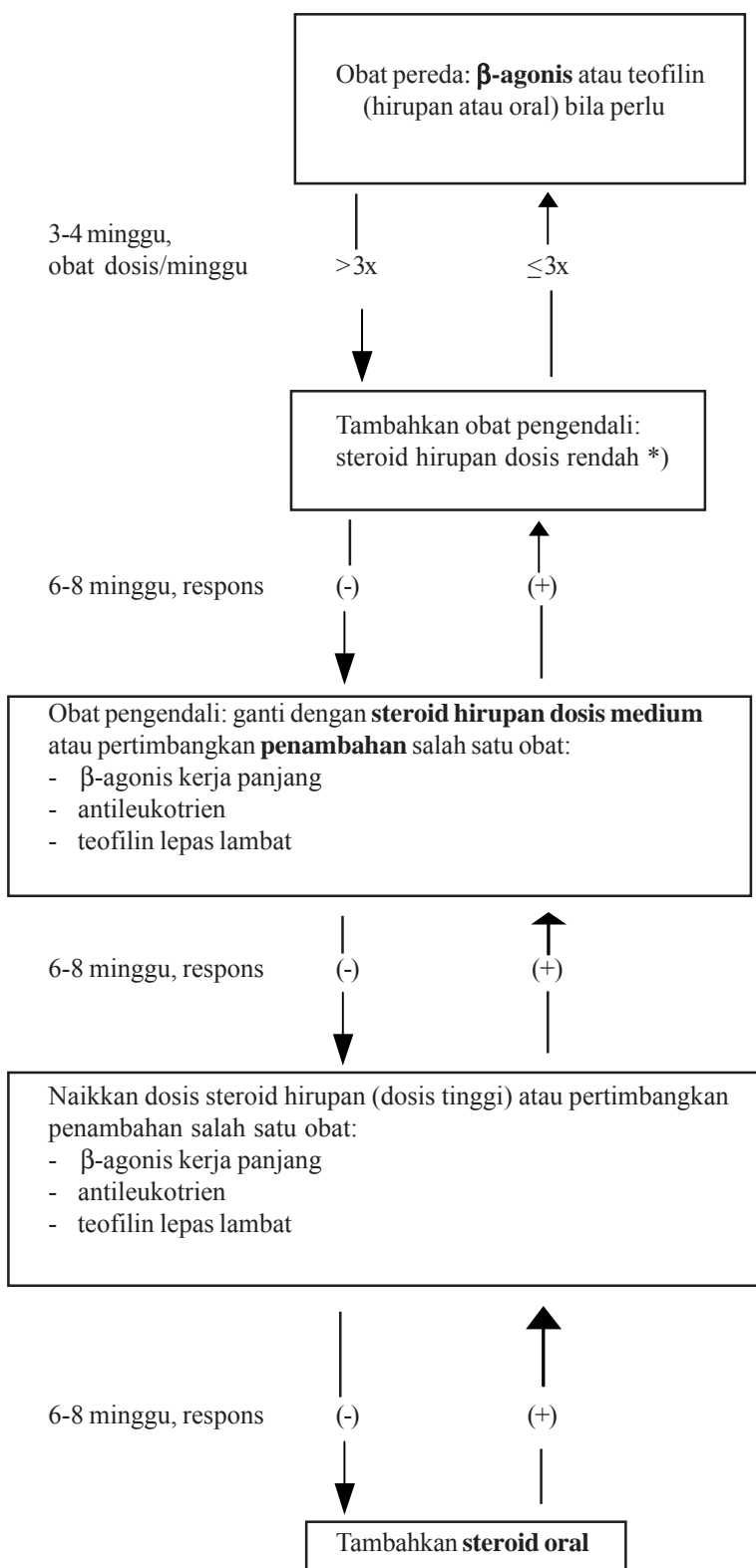


Diagram 2

Asma episodik jarang

*Asma episodik sering
atau
asma persisten*



*) Antihistamin generasi baru dapat digunakan pada penderita balita dan/atau asma tipe rinitis