

Correlation Between Inhaled Beta 2 Agonist and Corticosteroid with The Degree of Control and Lung Function in Asthma

Muhammad Ranushar, Harun Iskandar, Nur Ahmad Tabri, Makbul Aman,
Syakib Bakri

Departement of Internal Medicine Medical Faculty
Hasanuddin University Makassar

Abstract

Background: Asthma is an important chronic airway disease and is still a serious and mass public health problem in many countries. Asthma control has been difficult to achieve using conventional therapies such as short-acting beta 2 agonist (SABAs), oral beta 2 agonists, oral corticosteroids and theophylline, leading to asthma difficult to control. Treatment of asthma based on GINA uses asthma control medications (controller) in the form of inhalation of beta 2 agonist combination with inhaled steroid/Inhaled Corticosteroid (ICS) and can be a combination of both. Classification of degree control based on GINA is considered more practical, easier to adapt, and more clinically valuable.

Objective: To know the relationship of type therapy with degree of control and lung function of asthma patient.

Methods: This study was a cross sectional study. The samples used were patients with asthma diagnosis both outpatient and inpatient according to GINA criteria. The subjects of the study were data collection in the form of therapy method. Spirometry measurements determine FEV₁% and asthma control degree according to GINA criteria. The study was conducted in February-May 2016 at Pulmonology Polyclinic RS Wahidin Sudirohusodo Makassar and Hasanuddin University hospital in Makassar

Results: The age of the subjects varied between 19 and 69 years old, the FEV₁% score ranged from 18% to 98%, male subjects were 23 (33,8%) and 45 (66,2%). There was no significant association of therapeutic method with lung function ($p > 0,05$). There is a significant relationship between therapy method and degree of control asthma ($p < 0,001$).

Conclusions: In patients with asthma who received combination therapy such as combination budesonide and formoterol or salmeterol and fluticasone significantly more achieved a better degree of control than in patients who only received agonist beta 2 inhalation or corticosteroid inhalation only.

Keywords: Asthma, therapeutic method, lung function, degree of control, Forced Expiration Volume 1, Inhalation of beta 2 agonists, inhaled corticosteroids, inhalation corticosteroid and beta-2 agonist combination.

ABSTRAK

Latar Belakang: Asma merupakan penyakit saluran napas kronik yang penting dan masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius dan massal di berbagai negara. Kontrol asma selama ini sulit dicapai dengan menggunakan terapi konvensional yang hanya berupa obat-obat pelega seperti agonis beta 2 hirup kerja pendek/*Short Acting Beta Agonist (SABA)*), agonis beta 2 oral, kortikosteroid oral dan teofilin kerja pendek, yang menyebabkan asma sulit terkontrol. Penanganan asma berdasarkan GINA menggunakan obat-obatan pengontrol asma (*controller*) berupa inhalasi kombinasi agonis beta 2 dengan steroid inhalasi / *Inhaled Corticosteroids (ICS)* dan dapat merupakan gabungan keduanya. Klasifikasi derajat kontrol berdasarkan GINA dinilai lebih praktis, lebih mudah untuk diadaptasikan, dan lebih bernilai klinis.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan jenis terapi dengan derajat kontrol dan fungsi paru penderita asma.

Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan studi *cross sectional*. Sampel yang digunakan adalah pasien dengan diagnosis asma baik pada saat rawat jalan maupun rawat inap menurut kriteria GINA. Subyek penelitian dilakukan pengumpulan data berupa metode terapi. Pengukuran spirometri menentukan FEV₁% dan derajat kontrol asma menurut kriteria GINA. Penelitian dilakukan pada bulan Februari-Mei 2016 di Poliklinik pulmonologi RS Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit Universitas Hasanuddin Makassar

Hasil Penelitian: Umur subyek bervariasi antara 19 – 69 tahun, nilai VE_{P1}% mempunyai rentang 18% – 98%, subyek penelitian laki-laki sebanyak 23 orang (33,8%) dan perempuan 45 (66,2%). Tidak terdapat hubungan signifikan metode terapi dengan fungsi paru ($p > 0,05$). Terdapat hubungan signifikan antara metode terapi dengan derajat kontrol ($p < 0,001$).

Kesimpulan: Pada pasien asma yang mendapat terapi kombinasi pelega dengan pengontrol seperti kombinasi budesonid dan formoterol maupun salmeterol dan *fluticasone* secara signifikan lebih banyak mencapai derajat kontrol yang lebih baik dibandingkan pada pasien yang hanya mendapat terapi berupa pelega (agonis beta 2 inhalasi) atau pengontrol (kortikosteroid inhalasi) saja.

Kata Kunci : Asma, metode terapi, fungsi paru, derajat kontrol, Volume Ekspirasi Paksa detik 1, Inhalasi agonis beta 2, inhalasi kortikosteroid, inhalasi kombinasi agonis beta 2-kortikosteroid, obstruksi, inflamasi

Latar Belakang

Asma merupakan penyakit saluran napas kronik yang penting dan masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius dan massal di berbagai negara di seluruh dunia dengan kekerapan yang bervariasi di setiap negara dan cenderung meningkat di negara berkembang⁽¹⁾. Asma dapat bersifat ringan dan tidak mengganggu aktivitas sehari-hari tetapi dapat pula bersifat menetap dan mengganggu aktivitas sehari-hari. Prevalensi asma sendiri di Indonesia berkisar 5-7%⁽²⁾.

GINA menetapkan bahwa tujuan utama penatalaksanaan asma adalah untuk mendapatkan kontrol penuh dari penyakit, pilihan obat yang tepat, pengawasan medis yang teratur, memberikan edukasi, dorongan untuk dapat meningkatkan dan mempertahankan kualitas hidup agar dapat hidup normal tanpa hambatan dalam melakukan aktivitas sehari-hari⁽³⁾.

Kuesioner kualitas hidup spesifik asma telah banyak dikembangkan sehingga dampak penyakit asma dan penatalaksanaannya dapat secara akurat diukur⁽⁴⁾. Kuesioner tersebut telah banyak digunakan pada uji klinis dan praktik klinis bersamaan dengan pemeriksaan fungsi paru, gejala klinis dan petanda inflamasi⁽⁵⁾.

Kontrol asma selama ini sulit dicapai dengan menggunakan terapi konvensional hanya berupa obat-obat pelega seperti agonis beta 2 hirup kerja pendek/*Short Acting Beta Agonist (SABA)*), agonis beta 2 oral,

kortikosteroid oral dan teofilin kerja pendek, yang menyebabkan asma sulit terkontrol, berbeda dengan penanganan asma berdasarkan GINA yaitu penggunaan obat-obatan pengontrol asma (*controller*) berupa inhalasi kombinasi agonis beta 2 dengan steroid inhalasi/*Inhaled Corticosteroids (ICS)* dan dapat merupakan gabungan keduanya. Pada beberapa penelitian derajat kontrol asma lebih mudah tercapai dengan terapi tersebut. Derajat kontrol asma dapat dinilai salah satunya menggunakan kriteria GINA⁽⁶⁾

Klasifikasi ini berdasarkan derajat kontrol berdasarkan GINA dinilai lebih praktis, lebih mudah untuk diadaptasikan, dan lebih bernilai klinis. Hal tersebut disebabkan oleh adanya komponen VEP₁ (Volume Ekspirasi Paksa detik 1) dalam menentukan derajat kontrol asma. Selain itu, dapat digunakan sebagai media komunikasi kepada pasien untuk memberikan informasi tentang derajat kontrol asmanya, sehingga dapat direncanakan strategi penanganan asma yang lebih baik.⁽⁷⁾

Tujuan

Untuk mengetahui hubungan jenis terapi dengan derajat kontrol dan fungsi paru penderita asma

Metode dan Prosedur Penelitian

a. Metode

Jenis penelitian ini merupakan studi *cross sectional* dengan pengambilan data primer. Penelitian dilakukan pada bulan Februari-Mei 2016 di Poliklinik pulmonologi RS Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring Bagian Ilmu

Penyakit Dalam, Universitas Hasanuddin Makassar. Metode sampel diambil secara *consecutive sampling*. Populasi penelitian adalah subyek yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi meliputi:

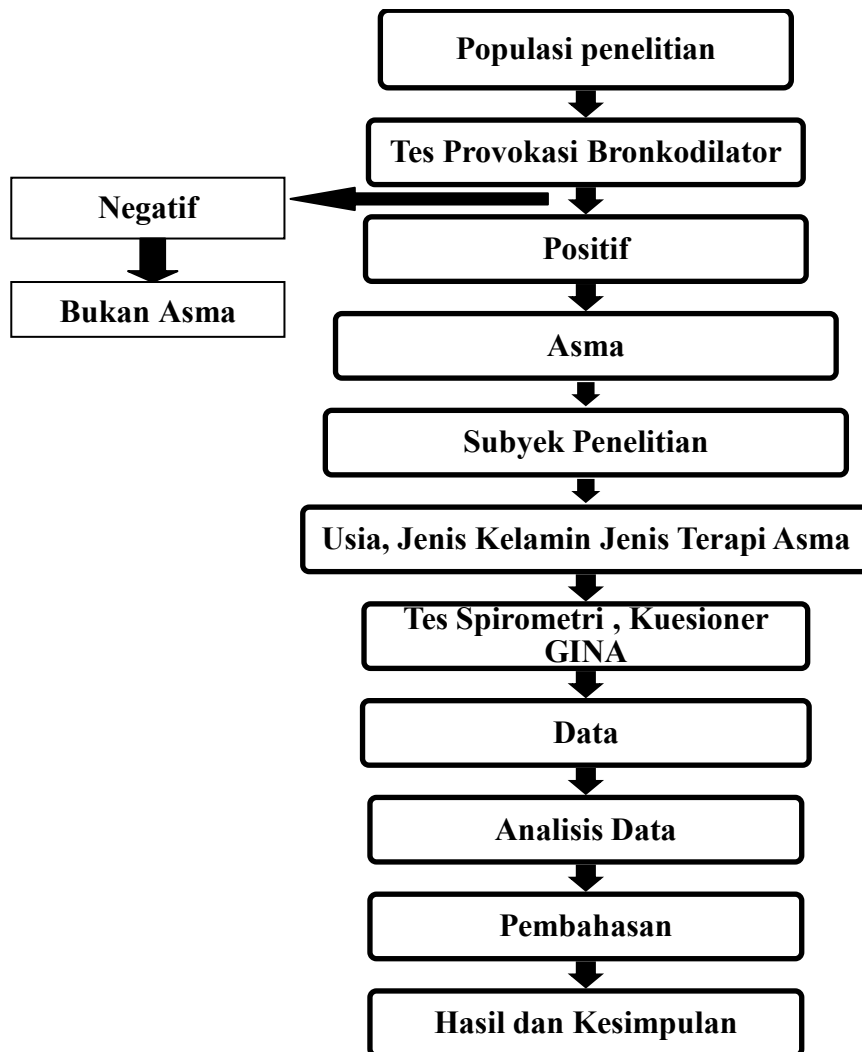
- a. Laki-laki atau perempuan berusia 18–70 tahun
- b. Subyek asma
- c. Penderita asma (berdasarkan kriteria GINA)
- d. Tidak sedang mengalami eksaserbasi

Data yang dikumpulkan didapatkan dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan spirometri dan pengisian kuesioner. Adapun data yang dikumpulkan adalah :

1. Nama obat pelega atau pengontrol
2. Dosis obat
3. Data demografi (umur, jenis kelamin)
4. Hasil spirometri
- b. Prosedur Penelitian

1. Dilakukan anamnesis termasuk jenis terapi asma yang telah didapatkan selama ini dan pemeriksaan fisis.
2. Pasien diminta mengisi lembar kuesioner menurut GINA 2006 dikategorikan menjadi tiga, yaitu terkontrol, terkontrol sebagian dan tidak terkontrol.
3. Dilakukan pengukuran kadar $VEP_1\%$.
4. Analisis data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 22. Metode statistik yang digunakan adalah perhitungan nilai rerata (mean), standar deviasi (SD) dan sebaran frekuensi. Sedangkan uji statistik yang digunakan adalah Chi Square, Anova dan Korelasi Pearson. Hasil uji signifikan jika nilai $p < 0,05$



Gambar 1. Alur Penelitian

Hasil Penelitian

Karakteristik Subyek Penelitian

Subyek penelitian adalah pasien yang terdiagnosa asma berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang berupa tes bronkodilator. Sebanyak 68 orang pasien yang berobat di poliklinik rawat jalan maupun rawat inap di

Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dari bulan Februari 2016 hingga Mei 2016 yang menjadi subyek penelitian. Umur subyek bervariasi 18-69 tahun dan nilai $VEP_1\%$ mempunyai rentang 18%-98%.

Tabel 1. Statistik Deskriptif Umur dan VEP₁ (n=68)

Variabel	Minimum	Maximum	Mean	SD
Umur (tahun)	19	69	47,5	13,1
VEP ₁ (%)	18	98	54,6	21,7

Tabel 2. Sebaran Frekuensi Karakteristik Subyek (n=68)

Variabel		n	%
Jenis Kelamin	Laki-Laki	23	33,8
	Perempuan	45	66,2
Metode terapi	Kombinasi	38	55,9
	Beta2 Agonis	21	30,9
	Kortikosteroid Inhalasi	9	13,2
Fungsi Paru	Obstruksi Berat	9	13,2
	Obstruksi Sedang	24	35,3
	Obstruksi Ringan	23	33,8
	Normal	12	17,6
Derajat Kontrol Asma	Tidak terkontrol	28	41,2
	Terkontrol sebagian	28	41,2
	Terkontrol penuh	12	17,6

Subyek penelitian dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak dari pada laki-laki yaitu 66,2%. Pasien yang mendapat terapi kombinasi yaitu budesonide farmoterol dan salmeterol fluticasone sebanyak 55,9%. Sebagian besar subyek penelitian dengan derajat asma terkontrol dan terkontrol sebagian (41,2%) dengan fungsi paru yang dikategorikan obstruksi sedang (35,3%).(Tabel 2).

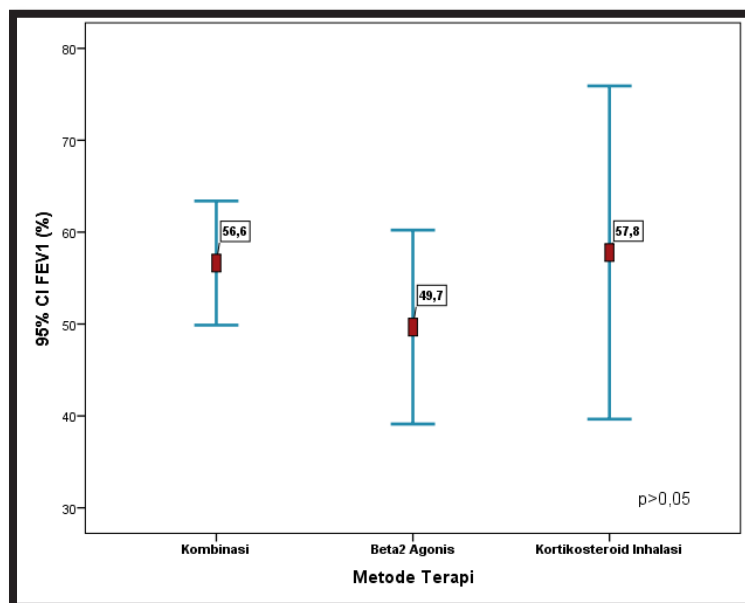
Perbandingan VEP₁ Menurut Metode Terapi

Tabel 3. Perbandingan VEP₁ menurut Metode Terapi

Metode Terapi	n	Mean	SD	P
Kombinasi	38	56,6	20,5	
Beta2 Agonis	21	49,7	23,2	0,454
Kortikosteroid Inhalasi	9	57,8	23,6	

Anova test

Pada penelitian ini juga dilakukan analisa terhadap perbandingan VEP₁ menurut metode terapi dimana didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan signifikan rerata VEP₁ menurut metode terapi ($p > 0,05$), namun terlihat bahwa VEP₁ paling rendah pada subyek yang menggunakan beta 2 agonis saja (49,7%) (lihat Gambar 2).



Gambar 2. Diagram Perbandingan VEP₁ menurut Metode Terapi

Hubungan Metode Terapi dengan Fungsi Paru dan Derajat Kontrol

Tabel 4. Hubungan Metode Terapi dengan Fungsi Paru

Metode Terapi	Fungsi Paru				Total	
	Obstruksi Berat	Obstruksi Sedang	Obstruksi Ringan	Normal		
Kombinasi	N	4	11	16	7	38
	%	10,5%	28,9%	42,1%	18,4%	100,0%
Beta2 Agonis	N	4	10	4	3	21
	%	19,0%	47,6%	19,0%	14,3%	100,0%
KS Inhalasi	N	1	3	3	2	9
	%	11,1%	33,3%	33,3%	22,2%	100,0%
Total	N	9	24	23	12	68
	%	13,2%	35,3%	33,8%	17,6%	100,0%

Chi Square (p=0,609)

Pada penelitian ini ditemukan dari subyek penelitian tidak terdapat hubungan signifikan metode terapi dengan fungsi paru ($p > 0,05$), namun terlihat bahwa persentase obstruksi berat paling tinggi pada subyek yang menggunakan beta 2 Agonis saja (19,0%), sedangkan persentase yang normal paling tinggi pada subyek yang menggunakan kortikosteroid inhalasi (22,0%). (Tabel 4)

Tabel 5. Hubungan Metode Terapi dengan Derajat Kontrol

Metode Terapi	Derajat Kontrol			Total	
	Tidak terkontrol	Terkontrol sebagian	Terkontrol penuh		
Kombinasi	N	7	21	10	38
	%	18,4%	55,3%	26,3%	100,0%
Beta2 Agonis	N	17	4	0	21
	%	81,0%	19,0%	0,0%	100,0%
KS Inhalasi	N	4	3	2	9
	%	44,4%	33,3%	22,2%	100,0%
Total	N	28	28	12	68
	%	41,2%	41,2%	17,6%	100,0%

Chi Square (p=0,000)

Terdapat hubungan signifikan antara metode terapi dengan derajat kontrol ($p < 0,001$), dimana persentase

asma tidak terkontrol signifikan paling tinggi pada subyek yang menggunakan hanya menggunakan beta 2 Agonis saja

(81,0%), sedangkan persentase asma terkontrol penuh paling tinggi pada subyek yang menggunakan terapi kombinasi beta 2 Agonis dengan kortikosteroid inhalasi (26,3%). (Tabel 5).

Diskusi

Analisis hubungan metode terapi asma dengan fungsi paru

Pada penelitian ini didapatkan tidak terdapat hubungan signifikan antara jenis terapi dengan fungsi paru ($p > 0,05$), namun terlihat bahwa persentase obstruksi berat paling tinggi pada subyek yang menggunakan beta 2 agonis saja (19,0%), sedangkan persentase yang normal paling tinggi pada subyek yang menggunakan kortikosteroid inhalasi (22,0%). Louis dkk di Belgia pada tahun 2009 yang membandingkan penggunaan terapi kombinasi berupa pelega dan pengontrol pada terapi asma dalam hal ini menggunakan budesonid dan formoterol sebagai terapi rumatan dibandingkan dengan terapi konvensional seperti obat-obat inhalasi pelega saja atau obat-obat oral berupa salbutamol oral, steroid oral, golongan *xanthine* oral. Dimana pada penelitian tersebut tidak didapatkan perbedaan signifikan pada hasil $VEP_1\%$ antara yang menggunakan terapi kombinasi pelega dan pengontrol dibandingkan dengan terapi konvensional. Vogelmeier dkk dalam laporannya pada *European Respiratory Journal* tahun 2005, didapatkan hasil perbaikan fungsi paru yang diukur dari perbaikan nilai $VEP_1\%$ prediksi pada pasien yang mendapatkan terapi kombinasi budesonid dan

formoterol, yang dibandingkan sebelum terapi menggunakan kombinasi tersebut. Hal ini disebabkan oleh karena efektivitas kerja obat ini dipengaruhi oleh banyak faktor seperti perubahan struktural dari jalur udara pernapasan, hipersekresi mukus dan penurunan elastisitas rekoil akibat kerusakan alveolar yang dapat menurunkan efektifitas kerja obat ini.⁽²⁸⁻³¹⁾

Jenis agonis beta 2 yang dapat ditemukan dipasaran saat ini antara lain agonis beta 2 kerja singkat/SABA yang terdiri dari fenoterol, salbutamol, terbutalin dan *procaterol*. Agonis beta 2 kerja lama/LABA yaitu salmeterol dan formoterol. Sedangkan terapi kombinasi yang beredar dipasaran adalah fenoterol 200 mikrogram + ipatropium 20 mikrogram, salbutamol 75 mikrogram + ipatropium 15 mikrogram, *fluticasone* 50 atau 125 mikrogram + Salmeterol 25 mikrogram, Budesonid 80 atau 160 mikrogram + formoterol 4,5 mikrogram.

Secara farmakokinetik agonis beta 2 merupakan simpatomimetik yang bekerja sebagai bronkodilatator pada otot pernapasan. Simpatomimetik meningkatkan siklik AMP, menyebabkan dilatasi pada bronkiolus melalui fosforilasi protein otot dan modifikasi konsentrasi Ca^{2+} seluler. Agonis beta 2 telah diketahui secara langsung mengaktifkan reseptor beta 2 (salbutamol / terbutalin), atau bekerja pada membran reseptor (formoterol) dan ada juga yang berikatan dengan reseptor spesifik (salmeterol). Namun meskipun terdapat perbedaan dalam mekanisme kerja kesemuanya mengakibatkan relaksasi pada otot polos dan bronkodilatasi pada pasien asma.

Desensitisasi beta-adrenoreseptor dikaitkan dengan aktivasi agonis beta 2 yang berbeda-beda, tergantung pada jenis sel. Hal ini tercermin dalam profil yang berbeda toleransi klinis pada terapi agonis beta 2 dalam waktu yang panjang. Sejumlah polimorfisme reseptor beta-2 telah dijelaskan yang muncul untuk mengubah perilaku reseptor, termasuk respon terhadap dosis maupun respon terapi agonis beta 2.⁽³²⁾

Kortikosteroid menekan beberapa sitokin pro inflamasi yang teraktivasi pada jalan napas penderita asma dengan yang bekerja secara kontra regulatori terhadap proses asetilasi histon sitokin inflamasi yang teraktivasi. Mekanisme ini bertindak dengan mengikat reseptor glukokortikoid yang diaktifkan sebagai *coactivators* dan mengikat *deacetylases histon* menjadi bentuk transkripsi yang teraktivasi. Kortikosteroid inhalasi juga bekerja dengan baik menekan mediator proinflamasi faktor transkripsi, seperti *nuclear factor kappa b* dan *activator protein 1*, dan meningkatkan aktivitas sitokin anti-inflamasi, termasuk penghambatan molekul untuk *nuclear factor kappa b1*, *Interleukin-10* (IL-10) dan *Interleukin 12* (IL-12).⁽³³⁾

Hasil studi menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi ICS dan LABA bahkan dapat meningkatkan densitas dan fungsi dari reseptor beta 2 baik *in vitro* maupun *in vivo*. Pengaruh utama dari LABA adalah pada reseptor beta 2 namun, di Selain aksi saluran pernafasan mereka, LABA juga meningkatkan efek kortikosteroid melalui interaksi dengan transduksi sinyal glukokortikoid. LABA dapat mengaktifkan reseptor glukokortikoid

dan meningkatkan transkripsi mediator anti-inflamasi. Misalnya pada , penelitian *in vitro* transkripsi gen yang diinduksi oleh deksametason, budesonide atau fluticasone menunjukkan peningkatan respon glukokortikoid meningkat dengan penambahan LABA. Dengan demikian, LABA memiliki efek *steroid-sparing*. Budesonide dikombinasikan dengan formoterol atau salmeterol menghambat pelepasan sitokin dalam sel epitel bronkus oleh 85% (dibandingkan dengan terapi tunggal yaitu hanya terjadi penghambatan 50% dari pelepasan sitokin).⁽³⁰⁾

Pada penggunaan kortikosteroid juga dapat terjadi resistensi. Terdapat beberapa mekanisme resistensi yang berbeda pada setiap pasien. Pada beberapa sitokin tertentu (terutama *Interleukin-2* (IL-2), *Interleukin-4* (IL-4), dan *Interleukin-13* (IL-13)), yang menunjukkan peningkatan ekspresi pada sampel biopsi bronkus dari pasien asma yang resisten terhadap steroid) dapat menyebabkan penurunan afinitas reseptor glukokortikoid di sel inflamasi, seperti limfosit, yang mengakibatkan resistensi lokal efek kerja dari kortikosteroid sebagai antiinflamasi. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kombinasi dari IL-2 dan IL-4 menginduksi resistensi steroid secara *in vitro* melalui aktivasi *p38 MAP kinase*, yang memfosforilasi reseptor glukokortikoid dan mengurangi afinitas *corticosteroid binding* dan *steroid-induced nuclear translocation* reseptor glukokortikoid. Mekanisme lain yang menyebabkan resistensi steroid pada asma peningkatan

ekspresi *glucocorticoid receptor beta*, yang secara teoritis dapat bertindak sebagai inhibitor dengan bersaing dengan *glucocorticoid receptor beta* untuk mengikat ke situs *Glucocorticoid Receptor Elements* (GRE) atau hasil interaksi dengan molekul koaktivator.⁽³³⁾

Analisis hubungan metode terapi asma dengan derajat kontrol asma

Hubungan yang signifikan antara jenis terapi asma dengan derajat kontrol asma menggunakan berbagai macam instrumen telah lama dan banyak diteliti. Penelitian kami ini menggunakan alat penilaian derajat kontrol menggunakan kriteria GINA untuk menilai derajat asma. GINA merupakan salah satu kuesioner yang dipakai di dunia dalam menilai derajat asma yang telah diakui validitasnya. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Olaguibel dkk yang menyimpulkan bahwa kuesioner GINA dapat diterapkan dalam kehidupan sehari-hari dibandingkan kuesioner lainnya yang telah diakui validitasnya.⁽³⁴⁾ Penelitian yang dilakukan oleh Vogelmeier dkk, melaporkan penurunan angka kejadian eksaserbasi pada pemberian terapi rumatan budesonide/formoterol mengurangi angka kejadian eksaserbasi pada pasien asma. Allen Widysanto dkk, tahun 2009 pada penelitiannya juga menemukan adanya korelasi yang bermakna pada pasien asma sebelum dan sesudah diberikan terapi menggunakan ICS, dimana terjadi perbaikan derajat kontrol asma setelah pemberian terapi inhalasi ICS. Penelitian kami menemukan terdapat hubungan signifikan antara jenis terapi

dengan derajat kontrol asma ($p < 0,001$), dimana persentase asma terkontrol penuh paling tinggi pada subyek yang menggunakan terapi kombinasi beta 2 Agonis dengan kortikosteroid inhalasi (26,3%), sedangkan persentase asma tidak terkontrol signifikan paling tinggi pada subyek yang menggunakan hanya menggunakan beta 2 Agonis saja (81,0%).

Banyak faktor yang dapat mempengaruhi derajat kontrol asma selain jenis terapi asma. Pada penelitian yang dilakukan oleh Katerine dkk pada tahun 2009 di Poliklinik Paru RSUP Dr.M.Djamil Padang dan RSUD Dr.Achmad Mochtar Bukittinggi menyimpulkan bahwa terdapat perbedaan proporsi asma tidak terkontrol pada pengetahuan asma tinggi dan rendah, sehingga dapat disimpulkan terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat pengetahuan dengan tingkat kontrol asma. Herry Priyanto dkk pada tahun 2011 melaporkan hasil penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara derajat kontrol asma dengan perilaku kontrol teratur, ketepatan jenis dan dosis obat, ketepatan teknik inhalasi serta terdapatnya perokok aktif.⁽³⁵⁾

Penelitian yang dilakukan oleh Ostrowski di Polandia yang meneliti faktor-faktor yang mempengaruhi fungsi paru yang diukur menggunakan spirometri didapatkan faktor-faktor yang signifikan mempengaruhi yaitu jenis kelamin, tinggi badan, dan usia. Faktor lain juga yang mempengaruhi fungsi paru seperti berat badan (obesitas,

distribusi lemak, massa lemak bebas), perokok (aktif, pasif), ras, faktor genetik, faktor tumbuh kembang, polusi udara (faktor pekerjaan dan atau paparan lingkungan sekitar), penyakit komorbid, diet (malnutrisi, konsumsi antioksidan), status metabolik (kadar gula darah), kelainan muskuloskeletal, gangguan hormonal, peralatan yang digunakan untuk mengukur dan tata cara pengukuran.

Derajat kontrol paru dipengaruhi beberapa faktor seperti pengobatan yang tidak efektif dan adekuat, rendahnya kepatuhan pasien, terdapatnya penyakit lain yang dapat mencentuskan terjadinya serangan asma (seperti infeksi saluran pernapasan, refluks asam lambung), terdapatnya faktor komorbid, atau belum dihindarinya faktor-faktor pencetus dari lingkungan sekitar. Kebiasaan seperti merokok dan faktor stressor psikososial dan demografi ikut mempengaruhi derajat kontrol pada penderita asma. Selain itu, pada asma yang lebih berat dan lama, terjadi proses inflamasi yang kronik dan berulang sehingga terjadi *remodeling* yang menyebabkan perubahan struktur dari saluran napas normal. ⁽³⁶⁾

Kwon dkk, memberikan kesimpulan bahwa Selanjutnya, klinisi harus menyadari bahwa pasien dapat mengekspresikan persepsi mereka tentang gejala asma dengan cara yang berbeda yang mungkin tidak sesuai dengan fungsi paru-paru sehingga seorang klinisi juga harus memperhatikan parameter selain derajat

kontrol dan VEP₁ untuk menilai status kontrol asma yang lebih baik. ⁽³⁷⁻³⁸⁾

Kesimpulan

Pada pasien asma yang mendapat terapi kombinasi pelega dengan pengontrol seperti kombinasi budesonid dan formoterol maupun salmeterol dan *fluticasone* secara signifikan lebih banyak mencapai derajat kontrol yang lebih baik dibandingkan pada pasien yang hanya mendapat terapi berupa pelega (agonis beta 2 inhalasi) atau pengontrol (kortikosteroid inhalasi) saja.

Saran

1. Agar para klinisi mempertimbangkan penggunaan terapi kombinasi pelega dan pengontrol yaitu kombinasi budesonid dan formoterol maupun salmeterol dan *fluticasone* agar pasien asma dapat mencapai derajat kontrol yang lebih baik.
2. Diperlukan penelitian lanjut dengan variabel yang diteliti lebih banyak untuk melihat faktor-faktor yang mempengaruhi derajat kontrol asma pada penderita asma
3. Diperlukan penelitian lanjut dengan variabel yang diteliti lebih banyak untuk melihat faktor-faktor yang mempengaruhi fungsi paru pada penderita asma.

DAFTAR PUSTAKA

1. Imelda S, Yunus F, Wiyono WH. Hubungan Derajat Asma dengan Kualitas Hidup yang Dinilai dengan Asthma Quality of Life Questionnaire. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 2007;57(12):435-45.
2. Badanpenelitiandanpengembangankesehatan. RISKESDAS 2013. In: RepublikIndonesia K, editor. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
3. PDPI. ASMA Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. 2003.
4. Everhart RS, Smyth JM, Santuzzi AM, Fiese BH. Validation of the Asthma Quality of Life Questionnaire With Momentary Assessments of Symptoms and Functional Limitations in Patient Daily Life. *Respir Care*. 2010;55(4):427-32.
5. Alpaydin AO, Bora M, Yorgancioglu A, Coskun AS, Celik P. Asthma Control Test and Asthma Quality of Life Questionnaire Association in Adults. *Iranian Journal Of Allergy, ASTHMA And Immunology*. 2012;11(4):301-7.
6. Chun E, Jia, Zhang HP, Yan, Liang R, Jian YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT*. 2012;131(3):695-703.
7. Koshak EA. Classification of asthma according to revised 2006 GINA: Evolution from severity to control. *Ann Thorac Med*. 2006;2(2):45-6.
8. The Burden Of Asthma GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention, (2014).
9. Sundaru H, Sukamto. Asma Bronkial. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Interna Publishing; 2014. p. 478-88.
10. Hart PH. Regulation of the inflammatory response in asthma by mast cell products. *Immunol Cell Biol*. 2001;79:149-53.
11. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *The Lancet* 2006;368(9537):780-93.
12. Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol*. 2008;104(2):394-403.
13. Barreiro TJ, Perillo I. An Approach to Interpreting Spirometry. *Am Fam Physician*. 2004;69(5):1107-13.

14. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Elevated plasma lactate level associated with high dose inhaled albuterol therapy in acute severe asthma. *Emergency Medicine Journal*. 2005;22(6):404-8.
15. J.Caidwell J. Asthma. Wikipedia; 2005 [cited 2016 25/05]; Available from: <https://ceufast.com/course/asthma>.
16. Declet-Barreto J, Alcorn S. Sneezing and Wheezing : How Climate Change Could Increase Ragweed Allergies, Air Pollution, and Asthma. *Natural Resources Defense Council*. 2015:1-15.
17. Beneta M, Varrasod R, Kauffmann F, Romieuf I, Antóa JM, Clavel-Chapelond F, et al. The effects of regular physical activity on adult-onset asthma incidence in women. *Respir Med*. 2011;105(7):1104-7.
18. Tan, J. C. The relationship of rhinitis and asthma, sinusitis, food allergy, and eczema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(3):481-91.
19. Richter DC, Joubert JR, Nell H, Schuurmans MM, Irusen EM. Diagnostic value of post-bronchodilator pulmonary function testing to distinguish between stable, moderate to severe COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):693-9.
20. BorgesI MdC, FerrazII E, ViannaIII EO. Bronchial provocation tests in clinical practice. *Sao Paulo Med J*. 2011;12(4):243-9.
21. Prieto L. Induced Sputum as a Method for the Study of Bronchial Inflammation. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(7):323-4.
22. Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, Yancey SW, Ortega HG. Blood Eosinophil Count Is a Useful Biomarker to Identify Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11(4):531-5.
23. Obaidi AA, Samarai MA, Samarai YA, Janabi A. The predictive value of IgE as biomarker in asthma. *J Asthma*. 2008;45(8):654-63.
24. Petrovic S, Dautovic GV, Rodic BB, Barisic N, Domuz S. Evaluation Of Chest X -Rays In Children With Acute Wheezing. *Paediatrics Today*. 2013;9(2):192-200.
25. Widysanto A, Surjanto E, Suradi, Yunus F. Korelasi Penilaian Asma Terkontrol Pada Penderita Asma Persisten Sesudah Pemberian Kortikosteroid Inhalasi dengan Menggunakan Asthma Control Scoring System dan Asthma Control Test. *Jurnal Kedokteran Indonesia*. 2009;1(1):56-62.
26. Ramlie A, Soemarwoto RAS, Wiyono WH. Korelasi antara Asthma Control Test dengan

- VEP1% dalam Menentukan Tingkat Kontrol Asma. *J Respir Indo*. 2014;34(2):95-101.
27. KW. C, Lai, Ko FW, Bhome A, Guia TSD, Wong GW, et al. Relationship between asthma control status, the Asthma Control Test™ and urgent health-care utilization in Asia. *Respirology* © 2011 Asian Pacific Society of Respirology. 2011;16:688-97.
 28. Juniper EF, Svensson K, O'Byrne PM, Barnes PJ, Bauer C-A, fdahl C-GAL, et al. Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with or without formoterol. *Eur Respir J*. 1999;14:1038-43.
 29. Vogelmeier C, A.D'Urzo, R.Pauwels, J.M.Merino, M.Jaspal, S.Bautet, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J*. 2005;26(5):819-27.
 30. Zhong N, Lin J, Mehta P, Ngamjanyaporn P, Wu5 T-C, Yunus F. Real-life effectiveness of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma patients across Asia: SMARTASIA study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2013;13(22):2-12.
 31. R.Louis, G.Joos, A.Michilis, G.Vandenhoven. A comparison of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy vs conventional best practice in asthma management. *Int J Clin Pract*. 2009:1-5.
 32. Johnson M. Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2-agonists. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2001;2(1):57-62.
 33. Barnes PJ, Adcock IM. *Physiology In Medicine: A Series Of Articles Linking Medicine With Science : How Do Corticosteroids Work in Asthma?* *Ann Intern Med*. 2003(139):359-70.
 34. Olaguibel JM, Quirce2 S, Juliá B, Fernández C, Fortuna AM, Molina J, et al. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire. *Respiratory Research*. 2012;13(50):1-10.
 35. Katerine, Medison I, Rustam E. Hubungan Tingkat Pengetahuan Mengenai Asma dengan Tingkat Kontrol Asma. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2014;3(1):58-62.
 36. Benet M, Varraso Rl, Kauffmann F, Romieu I, Anto JM, Clavel-Chapelon Fo, et al. The effects of regular physical activity on adult-onset asthma incidence in women. *Respir Med*. 2011(105):1104-7.
 37. S. Ostrowski WB. Factors Influencing Lung Function: are the predicted values for spirometry reliable enough? *Journal of Physiology and Pharmacology* 2006. 2006(57):263-71.

38. Kwon HS, Park SY, Yoon SY, Shin BM, Park CS, Kim TB, et al. Clinical Factors Which Affect Discrepant Correlation Between Changes In Asthma Control Test And FEV1 Over Time. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1369.