

Akreditasi PD IAI-2 SKP

Diagnosis dan Manajemen Jangka Panjang Asma pada Balita

Talita Clarissa Sinatra

Alumna Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Asma merupakan penyakit kronis yang paling umum pada anak. Diagnosis asma pada balita sebagian besar dinilai lewat gejala klinis, riwayat keluarga, dan pemeriksaan fisik. Pemberian beta 2 agonis kerja singkat per inhalasi harus dimulai pada setiap balita dengan episode mengi, meskipun diagnosis asma belum ditegakkan. Uji terapi pengendali asma diberikan pada balita dengan gejala klinis mengarah ke asma dan gejala saluran napas tidak terkontrol dan/ atau episode mengi yang sangat sering atau berat.

Kata kunci: Asma balita, beta-2 agonis kerja singkat.

ABSTRACT

Asthma is the most common chronic disease of childhood. A diagnosis of asthma in young children is based largely on symptom patterns combined with a careful clinical assessment of family history and physical findings. Wheezing episodes in young children should be treated initially with inhaled short-acting beta2-agonists. A trial of controller therapy should be given if the symptom pattern suggests asthma and respiratory symptoms are uncontrolled and/or wheezing episodes are frequent or severe. **Talita Clarissa Sinatra. Diagnosis and Long-term Management of Childhood Asthma**

Keywords: Childhood asthma, SABA.

PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit saluran pernapasan kronis yang paling umum dijumpai pada anak-anak.¹ Asma ditandai dengan adanya *wheezing*/mengi, napas memendek, sesak, dan batuk yang makin berat akibat proses bronkokonstriksi (penyempitan jalan napas), penebalan dinding jalan napas, dan peningkatan produksi mukus.^{1,2} Gejala tersebut biasanya pertama kali muncul pada masa anak-anak atau balita.

Faktor yang dapat memperburuk gejala asma pada anak, di antaranya infeksi virus, paparan rokok, alergen, aktivitas fisik yang berat, dan stres.³ Gejala juga akan makin sering jika asma tidak terkontrol.

Asma pada anak memiliki morbiditas yang cukup tinggi.⁴ Diagnosis dan tatalaksana

asma lebih dini menjadi tantangan, terutama pada populasi anak usia kurang dari 5 tahun (balita).^{2,4} Kesulitan diagnosis ini karena baku emas diagnosis asma, yaitu lewat uji fungsi paru, tidak dapat dilakukan oleh balita karena pernapasan yang belum adekuat.^{1,5}

DIAGNOSIS

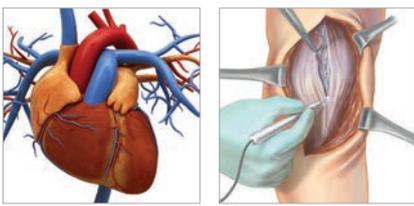
Diagnosis asma cukup sulit ditegakkan di kelompok balita, mengingat hampir sebagian besar anak-anak usia kurang dari 3 tahun sering mengalami mengi dan batuk akibat infeksi virus pada saluran pernapasan, juga karena pemeriksaan penunjang asma sulit dilakukan secara adekuat pada balita. Diagnosis asma pada kelompok ini sebagian besar berdasarkan pola gejala atau klinis.^{5,6} Riwayat alergi keluarga dapat menjadi salah satu petunjuk awal untuk menduga asma.⁶ Secara garis besar diagnosis asma pada balita

dapat ditegakkan berdasarkan:

Batuk berulang atau persisten non-produktif yang makin berat di malam hari disertai mengi dan/ atau sesak. Batuk dapat dipicu oleh olahraga, tertawa, menangis, atau paparan asap tembakau/ rokok, tanpa disertai infeksi saluran pernapasan.^{4,6}

Wheezing/mengi berulang, gejala mengi dapat muncul selama tidur atau dipicu oleh infeksi virus, aktivitas fisik, menangis, tertawa, atau paparan rokok dan polusi udara.⁵

Aktivitas harian terbatas. Penilaian dilakukan melalui jumlah munculnya gejala malam hari dan terbangun akibat keluhan tersebut, serta frekuensi munculnya gejala selama melaksanakan aktivitas harian⁵



Sesak. Dirasakan saat demam, aktivitas fisik, tertawa, atau menangis.⁵

Penurunan aktivitas, seperti tidak dapat berlari, bermain, atau tertawa dengan intensitas yang sama seperti anak lainnya, lebih mudah lelah ketika berjalan dan ingin selalu digendong.⁵

Riwayat dalam keluarga, seperti asma, dermatitis atopi, atau rinitis alergi, dan temuan dari pemeriksaan fisik yang merujuk kepada

asma pada keluarga inti.⁵

Penilaian gejala klinis asma pada balita merupakan suatu proses yang dinamis, makin sering atau berat pola gejala, makin kuat dugaan ke arah asma (**Gambar 1**).⁵

Respons terhadap obat pengendali asma atau uji terapi, untuk membantu mengkonfirmasi diagnosis asma dapat dipertimbangkan uji coba pemberian inhalasi bronkodilator beta agonis kerja singkat (SABA)

selama 2-3 bulan dan inhalasi kortikosteroid dosis rendah.^{5,6} Anak-anak yang menunjukkan perbaikan gejala dan episode mengi berkurang selama pemberian dan kambuh ketika terapi dihentikan, maka diagnosis asma makin kuat.⁵⁻⁷ Jika steroid inhalasi tidak tersedia sebagai uji terapi, diagnosis asma tetap dapat ditegakkan.

Pemeriksaan Penunjang

Selain uji terapi, ada beberapa pemeriksaan untuk membantu menegakkan diagnosis asma pada balita; pemeriksaan tersebut tidak spesifik pada balita, namun beberapa uji atau penunjang berikut dapat dipertimbangkan untuk menegakkan diagnosis.

Uji atopi - sensitisasi terhadap alergen melalui *skin prick test* – uji cukit kulit atau menggunakan imunoglobulin E spesifik. Uji cukit kulit tidak *reliable* pada kelompok balita, sebagian besar populasi anak akan menunjukkan reaksi atopi positif saat mencapai usia 3 tahun, dan uji atopi tidak positif tidak menyingkirkan kemungkinan asma pada anak.^{1,5}

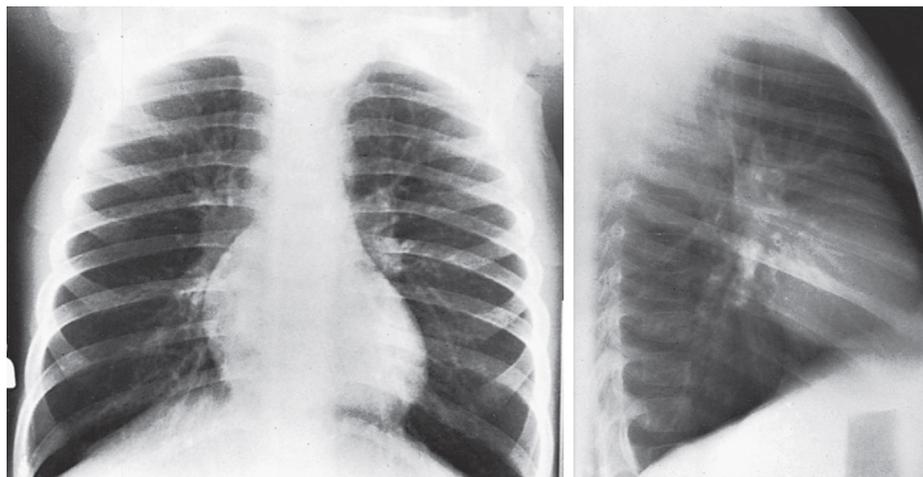
Foto polos dada - membantu mengeksklusi abnormalitas struktural, infeksi kronis seperti tuberkulosis, benda asing yang tertelan, dan lainnya.¹

Fractional concentration of exhaled nitric oxide/ FENO - dapat dinilai pada anak usia 1 hingga 5 tahun; menilai volume *tidal* dan dibandingkan dengan nilai normal anak kelompok usia tersebut. Peningkatan FENO selama >4 minggu tanpa infeksi saluran pernapasan atas dengan batuk dan *wheezing* rekuren, dapat membantu klinisi mendiagnosis asma pada usia sekolah. Uji FENO ini tidak luas digunakan.⁸

Profil faktor risiko - Perangkat untuk menilai profil risiko balita berisiko tinggi asma persisten, salah satunya adalah *asthma predictive index* (API) yang dikembangkan oleh *Tucson Children's Respiratory Study*, dirancang khusus pada anak dengan episode *wheezing* empat kali atau lebih dalam satu tahun.⁹ Jika indeks ini positif maka kemungkinan asma meningkat hingga 4-10 kali lipat saat usia 6-13 tahun, sedangkan hasil negatif berarti 95% bebas dari asma. Indeks ini belum digunakan secara luas, sehingga dibutuhkan aplikasi dan validasi lebih lanjut.⁹

MUNGKIN BUKAN ASMA	MUNGKIN ASMA	SANGAT MUNGKIN ASMA
Gejala (batuk, mengi, sulit bernapas) hingga 10 hari selama infeksi saluran napas, mencapai 2-3 episode/tahun	Gejala > 10 hari selama infeksi saluran napas, >3 episode/tahun atau perburukan malam hari	Gejala >10 hari selama infeksi saluran napas, >3 episode/tahun dan / atau perburukan malam hari
Tidak ada gejala di antara episode	Di antara episode anak mungkin muncul gejala	Di antara episode anak muncul gejala saat bermain/tertawa
Tidak ada riwayat alergi pada keluarga	Tidak ada riwayat alergi pada keluarga	Terdapat riwayat alergi pada keluarga

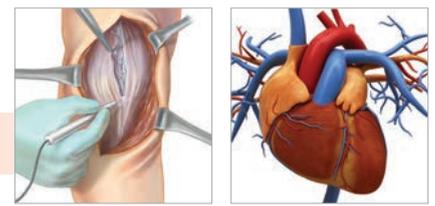
Gambar 1. Skema kemungkinan asma pada anak balita (modifikasi GINA 2016)⁵



Gambar 2. Anak laki-laki usia 4 tahun dengan asma (A. posisi PA; B. posisi lateral) menunjukkan gambaran hiperinflasi pulmoner dan penebalan peribronkial minimal. Tidak tampak adanya komplikasi dari asma.¹

Tabel 1. Diagnosis banding asma pada balita^{5,10}

Kondisi	Karakteristik Klinis Tipikal
Infeksi saluran napas akibat virus	Gejala utama batuk, hidung tersumbat kurang dari 10 hari, <i>wheezing</i> biasanya ringan, tidak ada gejala antar episode infeksi
Refluks gastroesofagus	Batuk saat makan, infeksi pernapasan berulang, muntah jika makan dalam porsi besar dan respons terapi asma buruk
Aspirasi benda asing	Episode serangan mendadak ditandai batuk yang berat, stridor, biasanya muncul setelah bermain, diikuti tanda fokal pada paru.
Trakeomalasia	Suara napas berisik ketika makan, menangis, dan infeksi saluran napas atas (gejala muncul saat inspirasi jika trakeomalasia ekstratorakal, dan ekspirasi pada intratorakal), retraksi, dan respons buruk pada pengobatan asma.
Tuberkulosis	Batuk persisten, demam yang tidak responsif terhadap antibiotik, pembesaran kelenjar getah bening, respons buruk terhadap kortikosteroid dan obat asma lain, riwayat kontak tuberkulosis
Penyakit Jantung Kongenital	<i>Murmur</i> dan sianosis saat makan, gagal tumbuh, takipnu dan hepatomegali, respons buruk pada pengobatan asma.
Fibrosis Kistik	Batuk setelah lahir, infeksi saluran napas berulang, gagal tumbuh, tinja abnormal
Pertusis	Batuk 'menggonggong', demam, diawali infeksi saluran pernapasan, riwayat imunisasi tidak lengkap.



TATALAKSANA

Manajemen asma pada balita terdiri dari komunikasi, informasi, dan edukasi pada anak dan keluarganya, penghindaran faktor pencetus, dan medikamentosa.¹⁰

Proses komunikasi dan edukasi sangat penting karena kerjasama keluarga dan dokter akan menentukan keberhasilan terapi. Keluarga penderita asma harus mengetahui apa yang terjadi pada asma, kapan harus

pergi ke dokter, penanganan asma rutin, dan penanganan pertama jika terjadi serangan.^{5,10}

Penghindaran pencetus diharapkan dapat mengurangi rangsangan terhadap saluran respiratorik, sehingga frekuensi dan derajat serangan asma dapat diturunkan.¹¹

Tatalaksana medikamentosa dibagi dalam dua kelompok besar, yaitu tatalaksana saat serangan dan tatalaksana jangka panjang.¹¹ Pemberian beta-2 agonis pada awal serangan dapat mengurangi gejala dengan cepat. Bila perlu dapat diberikan kortikosteroid sistemik pada serangan sedang dan berat.¹⁰⁻¹¹ Pada tatalaksana jangka panjang, obat asma diberikan bertahap sesuai dugaan awal.¹¹



Gambar 3. Manajemen berjenjang tatalaksana jangka panjang asma pada balita. LTRA = leukotriene receptor antagonist, SABA = short acting beta agonist (modifikasi GINA 2016 dan Konsensus Asma Anak 2015).^{5,10}

Tabel 2. Dosis rendah harian untuk kortikosteroid inhalasi bagi balita⁵

Obat	Dosis Rendah Harian (mcg)
Beclomethasone dipropionate (HFA)	100
Budesonide pMDI + spacer	200
Budesonide nebulized	500
Fluticasone propionate (HFA)	100
Ciclesonide	160
Mometasone furoate	Belum ada studi obat ini pada anak usia kurang dari 4 tahun
Triamcinolone acetonide	Belum ada studi obat ini pada anak usia kurang dari 4 tahun

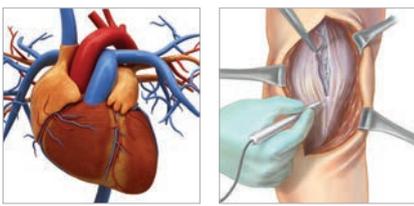
*Ket.: HFA: hydrofluoralkane propellant; pMDI: pressurized metered dose inhaler

Tabel 3. Klasifikasi asma anak balita berdasarkan derajat kendali dan faktor risiko perburukan.⁵

A. Klasifikasi dari gejala asma yang terkontrol pada balita			
Pada 4 minggu terakhir, apakah anak memiliki:	Terkontrol baik	Terkontrol sebagian	Tidak terkontrol
1. Gejala asma lebih dari beberapa menit, lebih dari sekali seminggu?	Tidak ada jawaban ya	1-2 jawaban ya	3 – 4 jawaban ya
2. Adanya keterbatasan aktivitas karena asma (main, berlari lebih sedikit dibanding anak lain, dan mudah lelah saat berjalan/bermain)?			
3. Membutuhkan pelega pernapasan lebih dari sekali seminggu			
4. Terbangun atau batuk-batuk di malam hari hingga terbangun akibat asma?			
B Faktor risiko perburukan kondisi asma pada balita			
<ul style="list-style-type: none"> ■ Gejala asma yang tidak terkontrol ■ Satu atau lebih kejadian eksaserbasi asma berat tahun lalu, hingga dirawat. ■ Ada pemicu kekambuhan pada musim tertentu ■ Masalah sosioekonomi atau psikologi utama ■ Respons terhadap pengobatan kontrol kurang baik atau teknik penggunaan inhaler tidak tepat ■ Risiko limitasi dari jalur napas yang terbatas ■ Riwayat bronkiolitis ■ Faktor risiko akibat efek samping pengobatan ■ Sistemik: penggunaan yang sering dari kortikosteroid oral, dan dosis tinggi kortikosteroid inhalasi ■ Lokal: dosis sedang/tinggi dari kortikosteroid inhalasi, kesalahan teknik inhalasi, dan kegagalan melindungi kulit atau mata menggunakan saat nebulisasi atau spacer dengan masker wajah 			

Jenjang 1: jika dibutuhkan inhalasi beta 2 agonis kerja singkat/short acting beta agonist (SABA). Semua anak yang mengalami episode mengi yang muncul episodik, baik akibat alergi maupun asma tidak terkontrol harus diberi inhalasi beta agonis kerja singkat. Pemberian beta 2 agonis kerja singkat/SABA tiap 4-6 jam selama 1 hari atau lebih hingga gejala menghilang.⁵ Pada terapi inisial ini, bronkodilator oral tidak direkomendasikan karena mula kerja obat lambat dan memiliki efek samping lebih tinggi dibandingkan SABA secara inhalasi.¹²⁻¹⁴ Pemberian kortikosteroid sistemik jangka panjang dapat mengganggu pertumbuhan anak sehingga harus berhati-hati dan bila mungkin dihindari;¹⁴⁻¹⁵ pemberian secara inhalasi menjadi pilihan utama karena pemberian jangka panjang dengan dosis dan cara yang tepat tidak menyebabkan gangguan pertumbuhan anak.¹⁵ Kortikosteroid inhalasi telah dibuktikan keuntungan dan keamanannya selama digunakan dengan cara yang benar.¹⁵ Pemberian yang salah, baik dosis maupun cara pemberian, akan berdampak negatif terhadap pertumbuhan anak dan efek samping lain seperti moon face, hipertensi, perawakan pendek, dan sebagainya.¹³⁻¹⁵

Jenjang 2: Terapi awal dengan obat pengendali asma dan SABA jika perlu. Beberapa indikasi pemberian obat-obatan pengendali asma secara rutin: Pertama, pada balita dengan gejala klinis sesuai diagnosis asma yang belum terkontrol. Kedua, episode mengi hingga 3-4 kali dalam satu musim. Ketiga, episode jarang namun klinis berat. Keempat, pada balita dengan diagnosis asma masih meragukan, namun terapi SABA perlu



diulang secara rutin, tiap 6-8 minggu. Terapi pengendali asma rutin harus dipertimbangkan sesuai kondisi anak, efek samping, serta manfaat terhadap aktivitas harian balita.⁵

Pada terapi pengendali asma ini, obat pilihan pertama yang biasa adalah kortikosteroid dosis rendah per inhalasi rutin setiap hari dengan SABA jika muncul serangan asma. Pilihan lain adalah *leukotriene receptor antagonist* (LTRA), pada beberapa penelitian menurunkan gejala lebih baik dan penggunaan kortikosteroid oral lebih rendah.^{12,14} Untuk menentukan efektivitas dan mencapai kontrol asma yang baik, terapi obat pengendali asma rutin ini harus diberikan paling tidak 3 bulan.¹⁰

Jenjang 3: Obat pengendali tambahan dan SABA bila perlu. Jika tatalaksana awal 3 bulan dengan inhalasi kortikosteroid dosis rendah gagal mengendalikan gejala, atau eksaserbasi

terapinya tetap ada, sebelum penambahan dosis atau mengganti obat pengendali asma jenis lain perlu dilakukan evaluasi terhadap beberapa hal, yaitu:⁵

- Konfirmasi gejala karena asma bukan karena kondisi lain
- Cek dan perbaiki teknik penggunaan *inhaler*
- Konfirmasi dosis yang sesuai dengan yang diresepkan
- Risiko alergen dan paparan terhadap asap tembakau

Jika faktor-faktor tersebut berhasil dikendalikan maka tatalaksana pengendali asma dapat ditingkatkan lewat pemberian dosis menengah kortikosteroid per inhalasi, dosis rendah diberikan dua kali lipat atau dapat diberikan tambahan LTRA pada kortikosteroid inhalasi dosis rendah.^{5,10} Respons terhadap terapi asma harus dinilai setelah 3 bulan

pemberian obat-obatan terpilih.¹⁰

Jenjang 4: Teruskan pemberian obat pengendali asma dan rujuk ke ahli untuk penilaian lebih lanjut. Jika pemberian dua kali lipat dosis inisial dari kortikosteroid inhalasi gagal mengendalikan asma dengan baik, nilai kembali teknik penggunaan *inhaler* dan obat-obatan, karena hal itu merupakan masalah yang paling umum pada kelompok usia ini. Di sisi lain lakukan penilaian dan kontrol terhadap faktor lingkungan dan nilai kembali diagnosis asma. Anak harus dirujuk jika kontrol buruk dan serangan sering muncul atau jika ditemukan atau diperkirakan ada efek samping pengobatan.^{5,10} Terapi terbaik untuk kelompok usia ini belum dapat ditetapkan.

Penilaian Kendali Gejala Asma pada Balita Menilai Respons dan Mengatur/ Menyesuaikan Tatalaksana

Penilaian setiap kali visit termasuk kontrol gejala asma dan faktor risiko serta efek samping, tinggi badan anak harus dinilai tiap tahun atau setiap 3-6 bulan.^{5,10} Jika terapi dihentikan, jadwalkan kunjungan 3-6 minggu kemudian untuk menilai gejala dan kemungkinan terapi kembali.^{5,10} Variasi musiman dapat terlihat dari gejala dan serangan pada kelompok usia ini.¹² Pada anak dengan gejala musiman dengan tatalaksana kontroler harian jangka panjang yang akan dihentikan, orang tua atau pendamping harus memahami rencana tindakan jika gejala asma mengalami perburukan, dan kapan serta bagaimana menghubungi tenaga medis.

Tabel 4. Pemilihan alat *inhaler* pada anak usia kurang dari hingga 5 tahun.¹⁷

Usia	Alat yang Disarankan	Alat Alternatif
0-3 tahun	PMDI dengan <i>spacer</i> dan sungkup wajah	Nebulisasi dengan sungkup wajah
4-5 tahun	PMDI dengan <i>spacer</i> dan <i>mouthpiece</i>	PMDI dengan <i>spacer</i> dan sungkup wajah atau nebulisasi dengan sungkup wajah/ <i>mouthpiece</i>

Cara menggunakan pMDI dan *spacer* pada anak



Obat dikocok sebelum digunakan



Masukkan *mouthpiece inhaler* ke dalam karet di bagian belakang *spacer*



Keluarkan napas secara maksimal, kemudian masukkan *spacer* ke mulut anak. Pastikan bibir anak menutup rapat *mouthpiece*



Tekan pMDI ke bawah sekali untuk mengeluarkan semprotan obat. Obat yang keluar akan masuk ke dalam *spacer* bernapaslah pelan dan dalam



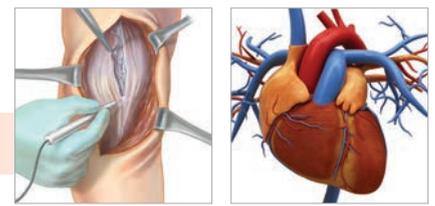
Tahan napas anak hingga 5-10 detik. Lalu keluarkan napas perlahan

Gambar 6. Cara penggunaan pMDI dengan *spacer* pada anak 4-5 tahun. (Sumber: RelayHealth. Asthma: How to use pMDI and spacer in children [Internet]. 2009. Available from: www.fastbleep.com)

Pemilihan Alat *Inhaler*

Terapi inhalasi merupakan ujung tombak tatalaksana asma pada kelompok anak kurang dari hingga 5 tahun.¹³ Penggunaan pMDI/*pressured metered dose inhaler*, dengan *valved spacer* (dengan atau tanpa *masker* pernapasan, berdasarkan usia anak) merupakan pilihan utama.^{5,13} Satu-satunya teknik inhalasi pada anak usia ini, menggunakan pernapasan *tidal*.¹⁶ Jumlah pernapasan untuk mengosongkan *spacer*, tergantung volume *tidal* anak, ruang mati, dan volume *spacer*. Biasanya 5-10 tarikan napas dapat mengosongkan *spacer*.¹⁷

Ukuran *spacer* dapat mempengaruhi jumlah obat inhalasi dan cara penggunaan pMDI.¹³ Secara teoritis, *spacer* ukuran lebih kecil (<350 mL) sangat bermanfaat bagi anak.¹⁷ Pengobatan dengan pMDI dilakukan jika anak



siap dan *spacer* terletak di dalam mulut anak. Jika *face mask* digunakan, harus disesuaikan di sekitar mulut anak dan hidung, untuk menghindari kehilangan obat. Pastikan bahwa tabung dapat bergerak dengan baik ketika anak bernapas menggunakan *spacer*.^{16,17}

Spacer plastik dapat menimbulkan efek statik, menarik partikel obat, dan mengurangi pertukaran udara paru. Hal ini dapat dikurangi dengan mencuci *spacer* dengan detergen tanpa dibilas, dan mengeringkannya pada angin kering, secara berkala.¹⁶⁻¹⁷

Nebulisasi merupakan cara alternatif pada pasien anak, dan pada anak yang tidak dapat diajari menggunakan alat *spacer* secara efektif. Nebulisasi kortikosteroid inhalasi, harus menggunakan *mouthpiece* tambahan untuk mencegah obat tersebut mengenai mata.^{13,16-17}

PENCEGAHAN

Tindakan pencegahan asma pada balita merupakan suatu proses berkelanjutan edukasi dokter terhadap orang tua dan keluarga pasien. Asma dapat dicegah dengan menghindari paparan asap rokok pada anak selama proses kehamilan atau setelah lahir. Persalinan per vaginam terbukti dapat mengurangi angka asma pada balita. ASI eksklusif wajib diberikan untuk mencegah asma dan alergi pada balita, karena ASI dapat meningkatkan kekebalan tubuh anak. Penggunaan antibiotik spektrum luas selama tahun pertama anak harus dihindari.¹⁵

RINGKASAN

Asma merupakan penyakit saluran pernapasan kronis yang paling umum dijumpai pada anak-anak. Pada kelompok balita, diagnosis asma sebagian besar lewat pola gejala atau klinis yang terdiri dari batuk berulang atau persisten,

wheezing/mengi berulang, keterbatasan aktivitas harian, sesak, penurunan aktivitas, riwayat dalam keluarga, dan uji terapi. Manajemen asma pada balita terbagi menjadi tatalaksana komunikasi, informasi, dan edukasi pada anak dan keluarganya, penghindaran faktor pencetus, dan medikamentosa yang terbagi menjadi dua kelompok besar, yaitu tatalaksana saat serangan dan tatalaksana jangka panjang. Pada tatalaksana jangka panjang, obat asma diberikan bertahap sesuai dugaan awal. Evaluasi berkala tiap 3-6 bulan terhadap status kendali asma pasien, respons terapi, dan efek samping. Penggunaan pMDI dengan *spacer* dan sungkup wajah merupakan pilihan utama pada usia 0-3 tahun, pada usia lebih besar dapat digunakan pMDI dengan *mouthpiece*. Asma pada balita dapat dicegah antara lain dengan menghindari paparan asap rokok, serta pemberian ASI eksklusif.

DAFTAR PUSTAKA

- Liu AH, Covar RA, Spahn JD, Leung DY. Childhood asthma. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme, JS, Behrman RE, editors. Nelson textbook pediatric. 19th ed. Elsevier: Philadelphia: 2011. p. 780-1
- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
- Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: A national study of 333,294 patients. *J R Soc Med*. 2010;103:98-106.
- Kuehni CE, Strippoli MP, Low N, Brooke AM, Silverman M. Wheeze and asthma prevalence and related health-service use in white and south Asian pre-school children in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1738-46.
- FitzGerald JM, Reddel HK. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2016 [cited 2016 Sept 16];98-111. Available from: www.ginasthma.org
- Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Boutin B, Panayotopoulos V, Chebahi N, et al. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:256-61.e1.
- Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, Strunk RC, Morgan WJ, Lemanske RF, et al. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1077-82, 82.e1-5.
- Singer F, Luchsinger I, Inci D, Knauer N, Latzin P, Wildhaber JH, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy* 2013;68:531-8.
- Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
- Rahajoe N, Kartasasmita CB, Supriyatno B, Setyanto DB, editors. Pedoman nasional asma anak. 2nd Ed. Jakarta: UKK Respiriologi PP IDAI; 2015.
- Supriyatno B. Diagnosis dan penatalaksanaan terkini asma pada anak. *Maj Kedokt Indon*. 2005;55(3):237-44
- Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: Changes since 2008. *Eur Respir J*. 2014;43:1172-7.
- Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med*. 2006;354:1998-2005.
- Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004;113:87-94.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefer SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:1985-97.
- Deerojanawong J, Manuyakorn W, Prapphal N, Harnruthakorn C, Sritippayawan S, Samransamruajkit R. Randomized controlled trial of salbutamol aerosol therapy via metered dose inhaler-spacer vs. jet nebulizer in young children with wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39:466-72.
- Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: A systematic review with meta-analysis. *J Pediatr*. 2004;145:172-7.