

The Efficacy of Combination of Inhalation Salmeterol and Fluticasone Compare with Budesonide Inhalation to Control Moderate Persistent Asthma by The Use of Asthma Control Test as Evaluation Tool.

Nur Ahmad Tabri, Megantara Supriyadi, Faisal Yunus, Wiwien Heru Wiyono
Department of Pulmonology and Respiratory Medicine Faculty of Medicine Indonesian
University / Persahabatan Hospital - Jakarta

ABSTRACT

Study objective: To investigate wheter combination of steroid (fluticasone) and long acting β_2 agonist (salmeterol) inhalation better than budesonide inhalation to control moderate persistent asthma by evaluation with Asthma Control Test and FEV₁

Design: Clinical trial with randomized pretest-posttest comparative group design

Setting: Moderate persistent asthma due to the GINA 2005 criteria who came to Asthma Clinics Persahabatan Hospital divided to 2 groups. Group 1 treated with budesonide inhalation for 3 month and group 2 treated with salmeterol/fluticasone inhalation for 2 month and 1 month wash-out. The study started from March 2007 until February 2008.

Subjects: Moderate persistent asthma patients man or woman with the age 12-65 years old, could perform lung function test and laboratory examination in normal limit.

Results: Thirty eight subjects of budesonide group with mean FEV₁ and previous ACT score 62,21% and 13,89 at end of the first, second and third month after that there was increased of FEV₁ 66,52%, 65,12% and 63,60% respectively with the statistical analysis not significant ($p > 0,05$) while the increased of ACT scores were 17,42, 17,74 and 17,16 with the statistical analysis was significant ($p < 0,05$) but the ACT scores not achieves the value of controlled ACT scores 19. Thirty three of salmeterol/fluticasone group had the previous mean of FEV₁ and ACT scores 60,43% and 12,24 at the end of the first and second month there was an increased of FEV₁ 68,13% dan 71,10% respectively with the statistical analysis was significant ($p < 0,05$). When wash out (end of third month) there was the decreased of FEV₁ 66,35% while the ACT scores were 19,27 and 21,18 respectively with the statistical analysis was significant ($p < 0,05$). There was decrease of ACT scores 17,27 when wash out. The percentage of controlled asthma at the end of second month in budesonide group was 36,8% and salmeterol/fluticasone group was 81,8% with the statistical analysis was significant ($p < 0,05$).

Conclusions: Fluticasone/salmeterol group was better in controlled asthma with the better FEV₁ compared with budesonide group.

Key words: Moderate persistent asthma, ACT, FEV₁, fluticasone/salmeterol, budesonide.

PENDAHULUAN

Asma pada saat ini masih menjadi salah satu masalah dari penyakit pernapasan yang paling sering ditemukan, terbukti makin meningkatnya angka kesakitan dan kematian bahkan di negara paling maju sekalipun. Asma dapat terjadi pada semua umur baik laki maupun perempuan. Asma dapat bersifat ringan dan tidak mengganggu aktivitas, akan tetapi dapat juga menetap dan mengganggu aktivitas bahkan kegiatan harian. Produktivitas menurun akibat mangkir kerja atau sekolah dan dapat menimbulkan kecacatan sehingga menurunkan produktivitas serta kualiti hidup.^{1,2} Asma merupakan sepuluh besar penyebab kesakitan dan kematian di Indonesia, hal ini terlihat dari data studi survei kesehatan rumah

tangga (SKRT) tahun 1986 yaitu asma menduduki urutan ke 5 dari 10 penyebab kesakitan bersama-sama dengan bronkitis kronik dan emfisema. Pada SKRT 1992, didapatkan bahwa asma, bronkitis kronik dan emfisema sebagai penyebab kematian ke 4 di Indonesia atau sebesar 5,6%. Tahun 1995, prevalens asma di seluruh Indonesia sebesar 13/1000, dibandingkan bronkitis kronik 11/1000 dan obstruksi paru 2/1000.³ Data yang dikumpulkan oleh WHO tahun 2001 menunjukkan bahwa lima penyakit paru utama merupakan penyebab dari 17,4% kematian di dunia. Kelima penyakit paru utama itu adalah infeksi paru (7,2%), penyakit paru obstruktif kronik (4,8%), Tuberkulosis (3%), kanker paru (2,1%), dan asma 0,3%.⁴ Penelitian di Asia Pasifik mendapatkan bahwa pasien asma

yang menganggap penyakitnya terkontrol, ternyata yang betul-betul terkontrol secara total sebanyak 5% dan yang terkontrol baik sebanyak 35% dan hanya 10% menggunakan inhalasi steroid untuk mengontrol asmanya sedangkan yang menggunakan bronkodilator sebanyak 68%.⁵ Salah satu metode yang dapat di gunakan untuk menilai keberhasilan penatalaksanaan pasien asma adalah *Asthma Control Test* atau ACT terdiri dari 5 pertanyaan yang disusun sebagai metode yang mudah untuk pasien dan dokter dalam menilai gejala, kebutuhan obat-obatan dan gangguan aktivitas harian.^{6,7}

Kortikosteroid inhalasi mempunyai potensi topikal yang tinggi dengan pengaruh sistemik minimal, telah memperlihatkan hasil sangat baik dalam mengontrol asma pada anak dan dewasa.^{8,9} Penelitian Rodrigo dengan desain random tersamar ganda membuktikan bahwa penambahan flunisolid dosis tinggi dan kumulatif dalam inhalasi salbutamol, efektif pada asma akut berat. Pada penelitian tersebut efek terapi terjadi setelah 2 jam pemberian obat.¹⁰ Pada mekanisme molekular, glukokortikoid akan berikatan dengan reseptor glukokortikoid di sitoplasma, seiring regulasi RNA dan protein-protein.¹¹ Mekanisme tersebut dipandang berjalan lambat dan efek terapinya tidak mencengangkan tetapi respons cepat yang didapatkan pada penelitian Rodrigo, mendukung terdapat mekanisme lain glukokortikoid terhadap reseptor glukokortikoid yang memperlihatkan efek antiinflamasi kortikosteroid topikal dapat mengurangi edema mukosa pada asma akut berat. Pemucatan kulit setelah diolesi steroid menjadi standar penilaian potensi kortikosteroid topikal, dan potensi tersebut dinilai setara dengan potensi aerosol steroid topikal.¹⁰ Penelitian Batemen dan kawan kawan selama satu tahun dengan menggunakan inhalasi kombinasi flutikason dan salmeterol dapat mengontrol asma lebih lama dibandingkan dengan menggunakan flutikason saja.

11

Perlu dilakukan penelitian dengan tujuan untuk menjawab pertanyaan, adakah perbedaan respons terapi pemberian inhalasi kombinasi steroid (flutikason) 250 ug dan agonis β_2 kerja lama (salmeterol) 50 ug pada pasien asma persisten sedang dibandingkan dengan yang mendapat obat inhalasi budesonid dosis tinggi (800 ug) pada waktu tertentu sehingga asma dapat menjadi terkontrol baik dengan menggunakan kuesioner *Asthma Control Test* (ACT) sebagai alat evaluasi. Tujuan lain adalah untuk mengetahui perbedaan kenaikan nilai faal paru sebelum dan sesudah pemberian kombinasi steroid (flutikason) dan agonis β_2 kerja lama (salmeterol) dengan inhalasi budesonid

pada penderita asma persisten sedang. Hipotesis penelitian adalah pemberian inhalasi kombinasi flutikason/salmeterol akan memberikan nilai skor ACT lebih baik dibandingkan bahwa dengan inhalasi budesonid pada pasien asma persisten sedang sehingga asma dapat terkontrol dengan baik

Metode dan Subjek Penelitian

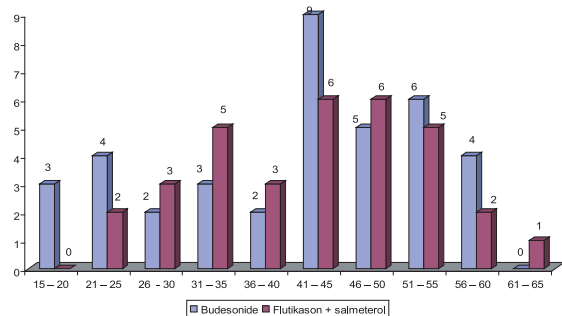
Penelitian ini merupakan uji klinis dengan rancangan *Randomized Pretest-Posttest Comparative Group Design*. Subjek diambil dengan cara *consecutive sampling*. Metode randomisasi dalam menentukan subjek mana yang akan mendapat perlakuan digunakan cara randomisasi sederhana menggunakan tabel random. Subjek dibagi dua kelompok. Kelompok 1 mendapat inhalasi budesonid dengan dosis 400 ug diberi 2 x sehari dan Kelompok 2 mendapat inhalasi salmeterol/flutikason dengan dosis 125/25 ug diberi 2 X sehari. Sebelumnya subjek telah ditapis untuk memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan. Kriteria penerimaan; pasien asma persisten sedang, laki-laki atau perempuan, umur 12 – 65 tahun, subjek masih dapat melakukan pemeriksaan faal paru dan bersedia mengikuti penelitian secara suka rela dan memberikan persetujuan tertulis, hasil pemeriksaan laboratorium dalam batas normal. Kriteria penolakan; perokok, pasien penyakit jantung, hati, diabetes mellitus, ginjal, hipertiroid, penyakit kronik lain selain asma, hamil, terdapat tanda-tanda infeksi berat, menolak meneruskan penelitian. Subjek akan di keluarkan (Drop Out) apabila pasien pindah domisili ke luar Jakarta atau pada saat penelitian pasien menolak meneruskan dengan memberikan alasan ataupun akibat terjadinya efek yang tidak diinginkan yang parah dan atas pertimbangan peneliti

Cara pengolahan dan analisis data:

Dilakukan analisis deskriptif pada masing-masing variabel. Untuk mengetahui kenaikan fungsi paru (VEP_1) dan nilai ACT sesudah perlakuan digunakan *paired sample t test* pada masing-masing kelompok, sedangkan untuk melihat perbedaan kenaikan fungsi paru dan nilai ACT antara kedua kelompok perlakuan digunakan *independent sample t test*, pada setiap kunjungan. Untuk menilai perbedaan kedua kelompok perlakuan terhadap pasien asma yang telah terkontrol digunakan uji X^2 (*Chi-square test*). Batas kemaknaan yang digunakan adalah 0,05. Bila $p < 0,05$ dinyatakan bermakna.

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan pada pasien asma persisten sedang yang berobat jalan di poli asma RS Persahabatan Jakarta, mulai bulan Maret 2007 sampai dengan Februari 2008. Secara keseluruhan diperoleh 71 subjek penelitian yang terdiri dari 38 subjek yang mendapat budesonid (kelompok 1) dan 33 dengan gabungan flutikason dan salmeterol (kelompok 2). Kelompok 1 terdiri dari 9 orang laki-laki (12,7 %) dan 29 orang perempuan (40,8%) sedangkan kelompok 2 terdiri dari 6 orang laki-laki (7 %) dan perempuan 27 (39,4 %). Kisaran umur pada kedua kelompok mulai dari 17 tahun hingga 65 tahun umur yang terbanyak baik kelompok 1 maupun kelompok 2 yakni antara 41- 45 tahun sebanyak 15 orang. (gambar1)



Gambar 1. Grafik penyebaran umur pada kedua kelompok

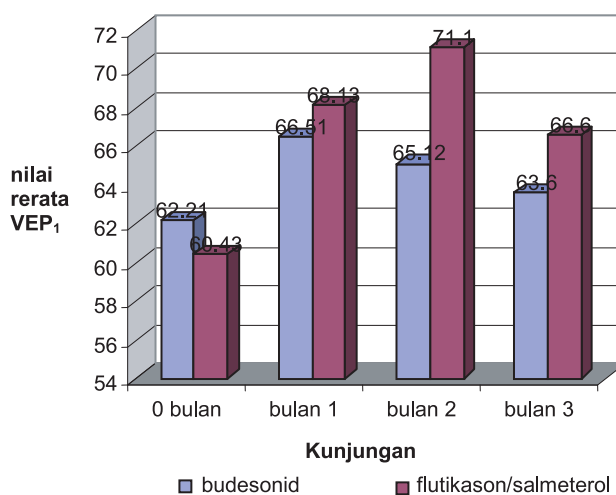
Nilai rerata umur pada kelompok 1 $42,10 \pm 11,93$ dan kelompok 2 $43,42 \pm 10,83$, nilai rerata berat badan dan tinggi badan pada kelompok 1 $58,44 \pm 12,69$ dan $155,65 \pm 7,64$, kelompok 2 $59,93 \pm 12,56$ dan $156,72 \pm 7,61$. Fungsi paru diukur dengan menggunakan spirometri Nilai rerata VEP_1 $62,21\% \pm 18,71\%$ vs $60,43\% \pm 17,03\%$. Nilai ACT $13,89 \pm 3,63$ vs $12,24 \pm 4,60$ (tabel 1)

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	Budesonid	Flutikason / salmeterol
Jenis kelamin		
Perempuan	29	28
Laki-laki	9	5
Umur (rerata \pm SD)	$42,10 \pm 11,93$	$43,42 \pm 10,83$
Berat Badan	$58,44 \pm 12,69$	$59,93 \pm 12,56$
Tinggi Badan	$155,65 \pm 7,64$	$156,72 \pm 7,61$
KVP %(rerata \pm SD)	$79,26 \pm 17,07$	$76,35 \pm 16,35$
VEP_1 %	$62,21 \pm 18,72$	$60,43 \pm 17,03$
VEP_1 /KVP%	$67,15 \pm 11,96$	$66,20 \pm 11,35$
ACT	$13,89 \pm 3,63$	$12,24 \pm 4,60$

Perubahan nilai VEP_1 dan skor ACT sesudah sebulan, bulan kedua dan bulan ketiga pada kelompok 1

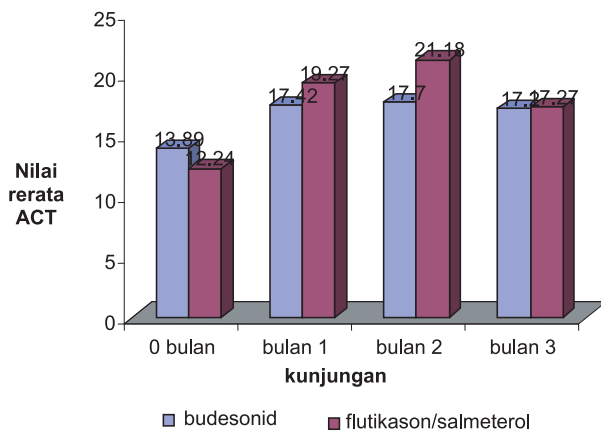
Nilai rerata VEP_1 dan ACT dari bulan pertama sampai bulan ketiga pada kelompok 1 yaitu $66,52\% \pm 16,75\%$, $65,12\% \pm 17,38\%$ dan $63,60\% \pm 15,90\%$ (gambar 2).sedangkan nilai ACT masing-masing $17,42 \pm 3,45$, $17,74 \pm 3,70$ dan $17,16 \pm 3,48$ (gambar 3) Dari hasil analisis dengan *paired sample t test* pada bulan pertama menunjukkan peningkatan skor ACT yang bermakna ($p < 0,05$) dari bulan pertama sampai akhir penelitian tetapi belum mencapai kriteria terkontrol, sedangkan untuk nilai VEP_1 tidak meningkat secara bermakna ($p > 0,05$).



Gambar 2. Nilai rerata VEP_1 kedua kelompok pada akhir penelitian

Perubahan nilai VEP_1 dan skor ACT sesudah sebulan kedua dan bulan ketiga pada kelompok 2

Nilai rerata VEP_1 dan ACT dari bulan pertama sampai bulan ketiga pada kelompok 2 yaitu $68,13\% \pm 18,02\%$, $71,10\% \pm 21,90\%$ (gambar 2) dan. sedangkan nilai ACT masing-masing $19,27 \pm 4,03$, $21,18 \pm 3,09$ (gambar 3) dan. Hasil analisis dengan *paired sample t test* menunjukkan peningkatan skor ACT maupun VEP_1 yang bermakna ($p < 0,05$) dan peningkatan skor ACT ini mencapai kriteria terkontrol baik pada bulan pertama dan akhir bulan kedua Sedangkan pada *wash out* pada bulan ketiga nilai rerata VEP_1 dan ACT menurun menjadi $66,35\% \pm 21,38\%$ dan $17,27 \pm 3,5$



Gambar 3. Nilai rerata ACT kedua kelompok pada akhir penelitian

Bila dilakukan penilaian terhadap pengendalian asma berdasarkan skor ACT dengan nilai lebih besar 19 dinyatakan asma terkontrol, maka hasil analisis perbedaan distribusi penderita yang telah terkontrol pada kedua kelompok menunjukkan bahwa setelah kunjungan satu bulan pertama, penderita yang telah terkontrol lebih banyak ditemukan pada kelompok flutikason/salmeterol (57,6%) daripada kelompok budesonid (26,3%). Hasil uji X^2 menunjukkan perbedaan distribusi yang bermakna ($p < 0,05$), (tabel 2).

Tabel 2. Distribusi penderita dengan asma terkontrol pada kelompok 1 dan 2 setelah kunjungan bulan pertama

Kelompok Terapi	ACT		Total	X^2 test
	Terkontrol	Tidak terkontrol		
Budesonid	10 (26,3%)	28 (73,7%)	38 (100,0%)	$P=0,0150$
Flutikason / salmeterol	19 (57,6%)	14 (42,4%)	33 (100,0%)	

Pada kunjungan bulan kedua juga menunjukkan bahwa penderita yang telah terkontrol lebih banyak ditemukan pada kelompok flutikason/salmeterol (81,8%) dari pada kelompok budesonid (36,8%). Hasil uji X^2 menunjukkan perbedaan distribusi yang bermakna ($p < 0,05$), (tabel 3).

Tabel 3. Distribusi penderita dengan asma terkontrol pada kelompok 1 dan 2 setelah kunjungan bulan kedua

Kelompok Terapi	ACT		Total	X^2 test
	Terkontrol	Tidak terkontrol		
Budesonid	14 (36,8%)	24 (63,2%)	38 (100,0%)	$p=0,0001$
Flutikason/salmeterol	27 (81,8%)	6 (18,2%)	33 (100,0%)	

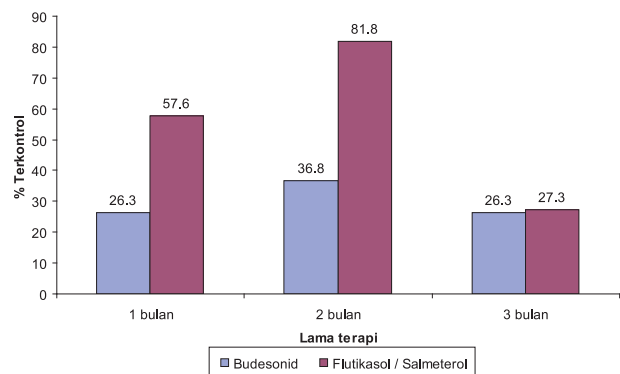
Setelah kunjungan bulan kedua, flutikason/salmeterol dihentikan kemudian dilanjutkan dengan pemberian budesonid. Hasil analisis dan data pengamatan kunjungan bulan ketiga menunjukkan

bahwa penderita dengan terkontrol menurun menjadi 27,3% pada kelompok 2 yang telah dilakukan wash out, begitupula pada kelompok 1 menjadi 26,3%. Hasil uji X^2 yang menganalisis perbedaan distribusi penderita dengan asma terkontrol antara kedua kelompok menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$), (tabel 4).

Tabel 4. Distribusi penderita dengan asma terkontrol pada kelompok 1 dan 2 setelah kunjungan bulan ketiga

Kelompok Terapi	ACT		Total	X^2 test
	Terkontrol	Tidak terkontrol		
Budesonid	10(26,3%)	28(73,7%)	38 (100,0%)	$p=0,928$
Wash out (kel2)	9(27,3%)	24 (72,7%)	33 (100,0%)	

Gambar 4 memperlihatkan kelompok flutikason/salmeterol terkontrol lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan kelompok budesonid, baik setelah sebulan maupun setelah 2 bulan tetapi pada bulan ketiga kembali menurun karena flutikason/salmeterol dihentikan dan diganti dengan budesonid.



Gambar 4. Distribusi penderita asma persisten yang terkontrol menurut kelompok terapi dan lama terapi

PEMBAHASAN

Salah satu masalah dalam penanganan asma pada saat ini adalah sulitnya untuk mencapai asma terkontrol baik maupun terkontrol total. Hasil survei yang dilakukan oleh *Asthma Insight and Reality in Europe* (AIRE) mencatat bahwa pengobatan yang tidak adekuat menjadi penyebab yang terbanyak asma tidak terkontrol. Kenyataan lain yang ditemukan adalah mayoritas pasien asma hanya menggunakan agonis B_2 sesuai kebutuhan dan hanya 25% yang menggunakan kortikosteroid inhalasi.¹² Salah satu kuesioner kontrol asma yang telah dikeluarkan oleh *American Lung Association* (ALA) dapat digunakan

untuk menentukan asma terkontrol yaitu ACT. Cara ini bersifat subyektif tetapi validitinya telah diuji dan dapat digunakan dengan mudah.¹³ Penelitian ini bertujuan untuk melihat perbedaan nilai VEP₁ dan skor ACT sebelum dan sesudah pemberian budesonid maupun flutikason/salmeterol pada asma persisten sedang. Terdapat 71 subjek penelitian yang terdiri dari 38 subjek menggunakan budesonid dan 33 subjek dengan flutikason/salmeterol secara inhalasi, mayoritas berjenis kelamin perempuan yakni sebanyak 83,3%. Gerald dkk pada penelitian secara multisenter memperlihatkan mayoritas subjek penelitian adalah perempuan yaitu 59% dengan umur rerata 45 tahun.¹⁴ sedangkan pada penelitian ini umur rerata 43 tahun. Pada awal penelitian nilai rerata VEP₁ dan skor ACT tidak bermakna secara statistik dengan nilai $p > 0,05$

Pada kelompok budesonid nilai VEP₁ awal penelitian mempunyai rerata 62,21%, terdapat peningkatan pada kunjungan bulan pertama sebesar 6,11%. Peningkatan tidak bermakna secara statistik ini disebabkan penderita asma persisten sedang datang sebelum obat inhalasi yang digunakan habis dan penderita secara teratur dilakukan pemantauan terhadap fungsi paru. Hal ini juga di dapatkan peningkatan VEP₁ sebesar 1,88% setelah pemberian budesonid inhalasi selama 2 bulan, tetapi tidak bermakna secara statistik seperti yang didapatkan Widysanto.¹⁵ Pada kelompok flutikason/salmeterol nilai rerata VEP₁ 60,43% juga meningkat pada kunjungan bulan pertama sebesar 12,4% dan peningkatan ini bermakna secara statistik. Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian EXCEL oleh Dahl dkk¹⁶ yang meneliti perbandingan efikasi flutikason/salmeterol inhalasi dua kali sehari dengan budesonid/formeterol inhalasi pada pasien asma persisten yang memperoleh hasil peningkatan VEP₁ dari data *baseline*. Pada kelompok budesonid skor ACT awal penelitian mempunyai rerata 13,89, setelah kunjungan bulan pertama skor ACT meningkat sebesar 38,4% dan bermakna secara statistik. Ini disebabkan keteraturan menggunakan obat dan pemantauan yang dilakukan secara ketat sehingga pasien datang kontrol walaupun tanpa ada gejala. Peningkatan ini belum mencapai kriteria terkontrol yakni hanya mempunyai skor 17,42 sedangkan untuk nilai terkontrol adalah lebih dari 19. Hal ini juga didapatkan oleh Widysanto¹⁵ yang mendapatkan peningkatan skor ACT sebesar 64,2%, tetapi perbedaan ini mungkin disebabkan oleh jumlah subjek penelitiannya lebih kecil. Pada kelompok flutikason/salmeterol skor ACT pada awal penelitian mempunyai rerata 12,24, setelah kunjungan bulan pertama meningkat 80,7% dan bermakna secara

statistik serta mencapai nilai terkontrol yakni sebesar 19,27. Obat yang dianjurkan untuk mengontrol asma adalah inhalasi kortikosteroid karena obat ini merupakan antiinflamasi yang paling kuat sehingga dapat menekan inflamasi yang merupakan dasar penyakit asma. Pada beberapa keadaan, asma tidak dapat dikontrol dengan pemberian inhalasi kortikosteroid saja walaupun dosis obat ditinggikan sampai maksimal sehingga diperlukan obat tambahan untuk mengontrol asma. Pemberian obat kombinasi inhalasi kortikosteroid dan agonis β_2 kerja lama yang diberikan dalam satu kemasan memberikan keuntungan karena efek sinergi yang terjadi, steroid akan menambah jumlah reseptor beta sehingga kerja agonis β_2 menjadi optimal, pemberian agonis β_2 mematangkan reseptor steroid sehingga steroid akan bekerja lebih baik.¹⁷ Pada penelitian ini perbaikan dengan menggunakan kombinasi flutikason/salmeterol ternyata lebih baik dibandingkan pemberian budesonid yang dosisnya dilipat duakan. Gerald dkk¹⁴ juga mendapatkan peningkatan sebesar 82,7% pada kelompok flutikason/salmeterol.

Pada kunjungan bulan kedua nilai rerata VEP₁ pada kelompok budesonid 65,12% cenderung menurun bila dibandingkan dengan nilai rerata pada kunjungan bulan pertama yaitu dari nilai rerata 66,52% tetapi tetap lebih baik dari nilai awal kunjungan dan peningkatan ini juga tidak bermakna secara statistik. Pada kelompok flutikason/salmeterol nilai rerata VEP₁ pada kunjungan bulan kedua mengalami peningkatan dari 68,13% menjadi 71,10% dan peningkatan ini bermakna secara statistik. Ini menunjukkan bahwa kombinasi flutikason/salmeterol akan memberikan nilai faal paru yang semakin meningkat bila diberikan secara teratur dalam kurun waktu tertentu dibandingkan hanya menggunakan kortikosteroid tunggal dalam hal ini budesonid. Pada penelitian *The Gaining Optimal Asthma Control (GOAL)*¹⁸ pasien asma yang diberikan inhalasi flutikason/salmeterol dalam satu kemasan selama satu tahun memberikan faal paru normal sedangkan pada penelitian ini faal paru belum mencapai normal tetapi selama 2 bulan pemberian sudah terjadi peningkatan yang bermakna. Pada kunjungan bulan kedua nilai rerata ACT pada kelompok budesonid 17,74 cenderung menetap bila dibandingkan dengan nilai rerata pada kunjungan bulan pertama, tetapi masih lebih baik dari nilai rerata pada awal kunjungan. Sedangkan pada kelompok flutikason/salmeterol nilai rerata ACT pada kunjungan bulan kedua terjadi peningkatan dari nilai rerata pada kunjungan bulan pertama yakni dari 19,27 menjadi 21,18. Peningkatan ini bermakna secara statistik dan nilai ACT sudah mencapai

kriteria terkontrol baik. Jika dilihat dari hasil ini maka kelompok flutikason/salmeterol akan menjadi lebih terkontrol baik dibandingkan dengan kelompok budesonid walaupun dosis dari kombinasi inhalasi ini lebih kecil. Jumlah kelompok flutikason/salmeterol yang terkontrol sejak bulan pertama hingga kunjungan bulan kedua mencapai 81,8% sedangkan kelompok budesonid hanya 36,8% dan peningkatan ini bermakna secara statistik ($p=0,0001$).

Dari beberapa studi menunjukkan bahwa penambahan agonis β_2 kerja lama inhalasi pada asma yang tidak terkontrol dengan glukokortikosteroid inhalasi dosis rendah atau tinggi akan memperbaiki faal paru dan gejala serta mengontrol asma lebih baik daripada meningkatkan dosis glukokortikosteroid inhalasi dua kali lipat.^{dikutip dari 27} Pada penelitian GOAL juga terdapat peningkatan jumlah pasien asma yang menggunakan kombinasi flutikason/salmeterol yang sebelumnya tidak terkontrol menjadi terkontrol sebanyak 71%.⁴⁸ Pada penelitian Gerald dkk⁴⁴ juga mendapatkan hasil peningkatan pasien asma yang sebelumnya tidak terkontrol menjadi terkontrol setelah pemakaian flutikason/salmeterol selama 52 minggu sebanyak 82,7%. Jika melihat hasil dari kedua penelitian tersebut maka pada penelitian ini terdapat persamaan yang tidak jauh berbeda jauh dan hampir dikatakan sama terutama hasil yang didapat oleh Gerald dkk walaupun jumlah pasien lebih banyak dan waktu yang lama dari penelitian ini.

Pada akhir kunjungan bulan kedua kelompok dilakukan *wash out* dengan menggunakan budesonid dosis 800 ug. Pada kelompok budesonid nilai rerata VEP_1 pada akhir kunjungan bulan ketiga yaitu 63,60% menurun 2,82% dan tidak bermakna secara statistik ($p=0,395$) dari nilai rerata pada akhir kunjungan bulan kedua. Pada kelompok flutikason/salmeterol nilai rerata pada akhir kunjungan bulan ketiga yaitu 66,35 menurun sebesar 6,68% dan penurunan ini bermakna secara statistik ($p=0,024$) dari nilai rerata pada akhir kunjungan bulan kedua. Kalau kita melihat hasil ini maka kelompok flutikason/salmeterol setelah dilakukan *wash out* nilai VEP_1 kembali menurun tajam dibandingkan dengan kelompok budesonid. Begitu pula terhadap nilai ACT setelah dilakukan *wash out* nilai rerata kelompok budesonid menurun sebesar 2,33% tetapi penurunan ini tidak bermakna secara statistik ($p=0,460$). Sedangkan pada kelompok flutikason/salmeterol juga terjadi penurunan nilai rerata ACT sebesar 18,46% penurunan ini bermakna secara statistik ($p=0,001$). Dari kenyataan ini terlihat bahwa apabila kortikosteroid hanya diberikan tunggal tanpa penambahan agonis β_2 kerja lama maka nilai VEP_1

dan ACT menurun. Ini disebabkan karena salmeterol mempunyai efek relaksasi otot polos, meningkatkan pembersihan mukosilier, menurunkan permeabilitas pembuluh darah dan memodulasi pelepasan mediator sel mast dan basofil.¹⁹

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

1. Terdapat perubahan yang bermakna skor ACT pada kedua kelompok tetapi nilai rerata kelompok budesonid tidak mencapai kriteria terkontrol baik pada bulan pertama kunjungan sampai akhir kunjungan, sedangkan nilai rerata kelompok flutikason/salmeterol baik pada kunjungan bulan pertama maupun pada akhir bulan kedua mencapai kriteria terkontrol. Dengan demikian kelompok flutikason/salmeterol lebih baik dalam mengontrol asma dibandingkan dengan kelompok budesonid.
2. Terdapat perubahan nilai rerata VEP_1 baik pada kelompok budesonid maupun pada kelompok flutikason/salmeterol, tetapi hanya kelompok flutikason/salmeterol yang memperlihatkan kenaikan nilai yang bermakna. Dengan demikian kelompok ini lebih baik dalam hal meningkatkan faal paru.
3. *Asthma Control Test* dapat direkomendasikan untuk digunakan sebagai alat evaluasi yang mudah bagi pasien asma persisten sedang dan dokter apakah sudah terkontrol baik atau tidak setelah menggunakan obat pengontrol.

SARAN

1. Penderita asma persisten sedang yang datang ke Poli Asma sebaiknya diberikan kombinasi inhalasi steroid (flutikason) dan agonis β_2 kerja lama (salmeterol) untuk mengontrol asmanya dengan baik.
2. *Asthma Control Test* sebaiknya digunakan secara rutin di poli asma pada pasien asma persisten sedang untuk mengetahui apakah sudah terkontrol baik atau tidak.
3. Perlu penelitian lebih lanjut untuk menilai VEP_1 ke nilai normal ($> 80\%$) dengan inhalasi kombinasi flutikason/salmeterol.

DAFTAR PUSTAKA

1. Haovinen E. Mortality of adult with asthma prospective cohort study . Thorax 1997; 52:49-54
2. McFadden ER. Asthma diseases of the respiratory system. In:Faucy AS ed, Principles of internal medicine.14th ed.New York: McGraw-Hill; 1998. p.1419-26
3. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Definisi Asma. Dalam :Asma. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2004.p.3
4. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pendahuluan. Dalam : Asma. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2004.p.1
5. Lai CKW, de Guia TS, Kim Y-Y, Kuo S-H, Mukhopadhyay A, Soriono JB,et al. Asthma control in the Asia-Pasific region: the Asthma insights and reality in Asia-Pasific study. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:263-8
6. Sarkness CA, Schatz M, Li JT, Nathan RA, Marcus P, Kosinski M, et al. Assessing the relative contribution of the asthma control. In. Asthma & Immunology Annual Meeting. San Fransisco : American Academy of Allergy, 2004
7. Robert A, Nathan MD, Christine A, Sarkness CA, Kosinski M, Schatz M, et al. Development of the Asthma Control Test : A Survey for assessing asthma control. Asthma and Allergy Associates and Research Center. School of Pharmacy, University of Wisconsin. revised 2003
8. Smye SW. The physics of corticosteroid nebulization. Eur Respir Rev 1997;7: 184-8
9. Barnes PJ, Pederson S, Busse WW. Efficiency and safety of inhaled corticosteroids news developments. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:S1-53
10. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 698-703
11. Batemen ED, Boushley HA, Bousquet J, Busse WW, Clark T, Pauwels R, at al. Can guadeline-defined asthma control be achieved. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:836-44
12. Bergquist P, Crompton GK. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and reality in Europe (AIRE) study. Eur Respir J 2001; 18: 248
13. Schatz M, Mosen MD, Kosinski M, Vollmer WM, Magid DJ, O'Connor E, et al. Validity of the Asthma Control Test completed at home.Am J Manag Care 2007; 13:661-7
14. Gerald JM, Boulet LP, Follows RM. A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formeterol/budesonide in adults with persistent asthma : The CONCEPT trial. Clin therapeutic 2005; 27: 393-405
15. Widysanto A. Korelasi penilaian asma terkontrol pada penderita asma persisten sesudah pemberian kortikosteroid inhalasi dengan menggunakan asthma control scoring system dan asthma control test. Tesis. Solo 2006
16. Dahl R, Chuchalin A, Gor D, Yoxall S, Sharma R. EXCEL: A randomized trial comparing salmeterol/ fluticasone propionate and formeterol/budesonide combination in adults with persistent asthma. Respiratory Medicine 2006; 100:1152-62
17. Yunus F. Asma bronkial dapatkah dikontrol ?. J Respir Indo 2006; 26:8-10
18. Pauwels R, Bateman E, Bousquet J, Busse W, Clark T, Pedersen S, et al. Can total control of asthma be achieved ? The results of the GOAL study. J Allergy Clin Immunol 2004; 113(2 suppl 1):S276-7

