

## Hubungan Faktor Risiko terhadap Kejadian Asma pada Anak di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Adefri Wahyudi<sup>1</sup>, Finny Fitry Yani<sup>2</sup>, Erkadius<sup>3</sup>

### Abstrak

Prevalensi asma terus meningkat (5—30% dalam satu dekade terakhir) dan lebih dari 50% penderita saat ini adalah anak-anak. Fenomena ini tidak terlepas dari kompleksitas patogenesis asma yang melibatkan faktor genetik dan lingkungan yang dimulai sejak masa fetal. Tujuan penelitian ini adalah menentukan hubungan antara faktor genetik, demografi, lingkungan, dan perinatal terhadap kejadian asma anak di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Desain penelitian ini adalah *case-control study* terhadap pasien rawat inap di bangsal anak. Pemilihan sampel menggunakan teknik *simple randomized sampling* dengan jumlah 78 pasien (39 kasus dan 39 kontrol). Data didapatkan melalui rekam medis subyek penelitian. Analisis data yang digunakan yaitu univariat dan bivariat dengan *chi-square*. Hasil uji *chi-square* menunjukkan usia < 5 tahun ( $p=0,364$ ), jenis kelamin laki-laki ( $p=0,255$ ), berat badan lahir rendah ( $p=0,358$ ), obesitas ( $p=0,382$ ) tidak memiliki hubungan bermakna dengan asma anak. Hanya riwayat atopi ( $p < 0,05$ ) yang memiliki hubungan berarti. Riwayat paparan asap rokok dan bulu binatang tidak lengkap; sedangkan usia gestasional hanya satu kelompok saja sehingga tidak dianalisis. Disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara usia <5 tahun, jenis kelamin laki-laki, prematuritas dan obesitas dengan kejadian asma anak. Hubungan bermakna hanya terdapat pada riwayat atopi dengan kejadian asma anak.

**Kata kunci:** asma anak, faktor risiko, riwayat atopi

### Abstract

*Prevalence of asthma is still elevating (5—30% at last decade) and more than 50% of asthmatic is children. This phenomenon is predicted correlating with the complexity of pathogenesis of asthma (included genetic, environment and perinatal factors) that began from fetal-age. The objectives of this study was to determine the correlation of genetic, demographic, environment, perinatal factors to asthma in children in RSUP Dr. M. Djamil Padang. Research design was case-control study. The pediatric patients in RSUP Dr. M. Djamil Padang were the population. The 78 samples were taken by simple randomized sampling technique (39 cases and 39 controls). The chi-square test showed no correlation among age <5 years old ( $p=0,364$ ), male for sex ( $p=0,255$ ), low birth-weight ( $p=0,358$ ), obesity ( $p=0,382$ ) to children asthma. The history of atopy ( $p < 0,05$ ) was the only correlation to asthma in RSUP M. Djamil Padang. The data of environment tobacco smoke and pet's hair were not completed and prematurity history just the only grouped in class of gestasional age, so the data were not analyzed. In conclusion, there are no correlation among age <5 years old, male for sex, low birth-weight, and obesity with children asthma. Atopic history is the only data that has correlation with children ashtma in RSUP M. Djamil Padang.*

**Keywords:** children asthma, risk factors, atopic history

**Afiliasi penulis:** 1. Pendidikan Dokter FK UNAND (Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang), 2. Bagian Ilmu Kesehatan anak FK UNAND/RSUP Dr. M.Djamil Padang, 3. Bagian Fisiologi FK UNAND.

**Korespondensi :** Adefri Wahyudi ,dr.adeфриwahyudi@gmail.com, Telp: +6285274170364

### PENDAHULUAN

Prevalensi asma meningkat 5—30% dalam satu dekade terakhir. *World Health Organisation* (WHO) memperkirakan 235 juta penduduk dunia menderita asma dan paling sering terjadi pada anak.<sup>1</sup>

Studi retrospektif yang dilakukan oleh *The UK wide National Asthma Management Study* bersama dengan *Tayside Asthma Management Initiative* yang melibatkan 12.203 responden menunjukkan serangan asma tersering terjadi pada kelompok anak usia kecil dari lima tahun (37%).<sup>2</sup>

Indonesia sebagai negara dengan prevalensi asma terendah, yaitu sebesar 1,6% untuk kelompok usia yang sama. Keberagaman angka kejadian ini mungkin disebabkan oleh perbedaan demografi dan lingkungan antar negara.<sup>3</sup>

Salah satu faktor demografi yang berpengaruh terhadap prevalensi asma adalah jenis kelamin. Studi yang dilakukan oleh Osman menggambarkan prevalensi asma pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan sebelum usia pubertas (16:9) dan sebaliknya setelah usia pubertas, yang kemudian disebut dengan *reversal phenomenon*. Pertumbuhan paru anak laki-laki relatif lebih lambat dibandingkan wanita sehingga *Expiratory Air Flow Rates* (EFR) laki-laki lebih rendah dari wanita. Perlu diketahui bahwa gejala obstruksi saluran napas akan muncul apabila telah mencapai *baseline* dan disinilah kerugian EFR yang rendah pada anak laki-laki apalagi jika telah diinduksi infeksi virus. Namun disaat mencapai usia pubertas, pada anak laki-laki terjadi akselerasi dari seluruh fungsi paru sehingga insiden asma menurun.<sup>4</sup>

Aspek lain yang mungkin menimbulkan fenomena ini disaat pubertas dan dewasa adalah imunohormonal. Dasar dari teori ini adalah peningkatan *Bronchial Hyper Responsiveness* (BHR) dan pada saat fase luteal dan follikular dari siklus menstruasi. Pada fase tersebut kadar steroid mencapai puncaknya. Estrogen akan merangsang aktivasi dari eosinofil dan degranulasi sel mast sedangkan testosteron berfungsi sebaliknya. Selain itu, jumlah *alternatively-activated macrophage* (AAM) perempuan lebih banyak dari laki-laki saat usia pubertas dan dewasa. AAM berfungsi untuk merangsang produksi Th2 secara tidak langsung sehingga keseimbangan Th1:Th2 akan terganggu (dasar patogenesis asma).<sup>5</sup>

Prevalensi asma di Indonesia belum diketahui secara pasti. prevalensi asma di Indonesia juga menunjukkan hasil yang bervariasi, seperti 4% untuk

Jakarta, 5,7% untuk Palembang, dan 2% untuk Bandung. Adanya variasi antar daerah di Indonesia ini bisa jadi disebabkan karena faktor lingkungan, sosioekonomi ataupun standar dan cara penelitian yang berbeda.<sup>3</sup>

Asma merupakan sindroma klinik yang dihasilkan oleh kombinasi faktor genetik dan lingkungan dalam patogenesisnya. Sebagai *complex genetics disorder*, asma memiliki korelasi positif dengan riwayat alergi (atopi) di dalam keluarga. Lebih dari 100 gen terlibat di dalam patogenesis asma, salah satunya ADAM 33. Gen ini hanya terdapat di fibroblas saluran pernapasan dan hal ini yang menjadi dasar kuat keterlibatannya dalam patogenesis asma.<sup>6</sup>

Teori lain yang dipostulasikan terkait obesitas dan asma adalah *role of adipokines*. Obesitas akan menyebabkan peningkatan faktor inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6; penurunan dari faktor antiinflamasi seperti adiponektin sehingga menimbulkan inflamasi di saluran napas.<sup>6</sup>

Berdasarkan konsep *Epithelial-Mesenchymal Trophic Unit* (EMTU), terdapat dua elemen penting di dalam patogenesis asma, proses inflamasi dan proses *remodelling* saluran pernapasan yang berjalan paralel. Sebagai penyakit alergik, alergen pemicu hiperreaktif dari saluran napas penderita dikategorikan menjadi faktor instrinstik (tanpa melibatkan alergen seperti: suhu dan aktivitas) dan ekstristik (melibatkan alergen).<sup>7</sup>

Sebagai salah satu faktor ekstristik, *Environment Tobacco Smoke* (ETS) akan menyebabkan inflamasi kronik berulang saluran pernapasan sehingga saluran pernapasan menjadi lebih kecil karena proses *remodelling*.<sup>8</sup> Hubungan yang lain terletak pada perbedaan level kotinin (nikotin aktif) di dalam darah anak. Level kotinin anak penderita asma yang memiliki anggota keluarga yang merokok di dalam rumah lima kali lebih besar dibandingkan dengan yang tidak memiliki anggota keluarga yang merokok di dalam rumah. Di saat level kotinin mencapai level 10—12 ug/mL akan menimbulkan komplikasi pada kesehatan anak.<sup>9</sup>

Faktor ekstristik lain yang meningkatkan risiko asma anak adalah paparan bulu ternak. Adanya bulu hewan tersebut akan memicu timbulnya asma karena saluran pernapasan penderita asma bersifat

hiperreaktif terhadap alergen itu. Contohnya adalah anak yang memelihara unggas dirumah 1,23 kali lebih berisiko menderita asma dibandingkan yang tidak dan 1,34 kali lebih berisiko menderita asma bagi yang memelihara anjing, kucing, dan kelinci.<sup>10</sup>

Faktor perinatal seperti prematuritas dan berat badan lahir rendah diduga memiliki asosiasi positif dengan kejadian asma pada anak. Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang berbeda. Penelitian yang dilakukan di USA menunjukkan adanya hubungan yang berarti antara usia gestasional  $\leq 37$  minggu dengan kejadian asma (OR=3,52; CI 95% 1,68—7,4).<sup>11</sup> Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Metsala *et al* (OR=1).<sup>12</sup> Munculnya asma pada anak dengan riwayat BBLR (Berat Badan Lahir Rendah) dan prematur diduga berhubungan dengan gangguan suplai nutrisi yang menyebabkan terhambatnya pertumbuhan paru.<sup>13</sup>

## METODE

Jenis penelitian ini merupakan retrospektif dengan desain *case-control study*. Faktor risiko yang diteliti adalah usia <5 tahun, jenis kelamin laki-laki, paparan asap rokok, paparan bulu ternak, riwayat prematur, BBLR, obesitas dan atopi positif. Populasi penelitian adalah pasien rawat inap di bangsal Ilmu Kesehatan Anak (IKA) RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2012—2013. Sampel minimal dihitung dengan menggunakan rumus proporsi dan didapatkan 78 sampel (39 kasus dan 39 kontrol). Sumber data dari penelitian ini adalah rekam medis. Kriteria sampel penelitian adalah rekam medis dengan kelengkapan data usia, jenis kelamin, paparan asap rokok, paparan bulu ternak, usia gestasional, berat badan lahir, status gizi, dan riwayat atopi. Pasien dengan infeksi saluran napas aktif dieksklusikan. Kontrol diambil dari pasien DBD (demam berdarah dengue) dengan menyamakan bulan inap dengan kasus. Data yang didapatkan dianalisis secara univariat, bivariat dengan *chi-square* dan multivariat dengan regresi logistik.

## HASIL

Sebanyak 73 anak penderita asma di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun penelitian (49 anak

pada tahun 2012 dan 27 anak pada tahun 2013). Ada 16 anak yang memenuhi kriteria sampel (tidak memenuhi kriteria sampel minimal). Keseluruhan populasi kontrol tidak satu pun yang memenuhi kriteria sampel. Kendalanya terletak pada tidak adanya informasi terkait faktor paparan asap rokok dan bulu binatang di dalam rekam medis subyek penelitian, sehingga dalam penelitian ini kedua faktor tersebut tidak akan diolah lebih lanjut.

## Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik subyek penelitian dijabarkan dalam Tabel 1. Usia rata-rata subyek penelitian adalah 5,7 dengan perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 43 : 35.

**Tabel 1.** Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Asma		Kontrol	
	n (%)	rata±SD	n (%)	rata±SD
Usia		5,5±3,9		5,7±3,2
Jenis				
Kelamin				
– laki-laki	19 (48,7)		24 (61,5)	
– wanita	20 (51,3)		15 (38,5)	
BBL*				3145±480
BMI*				14,97±6,89
Paparan				
Asap Rokok				
– Ya	10 (25,6)			-
– Tidak	6 (15,4)	3266±530		-
– Missing	23 (59)	15,07±2,59	39 (100)	
Paparan Bulu				
Ternak				
– Ya	6 (15,4)			-
– Tidak	10 (25,6)			-
– Missing	23 (59)		39 (100)	
Total	39 (100)		39 (100)	

BBL\* = Berat Badan Lahir

BMI\* = *Body Mass Index*

### Analisis Univariat

Distribusi faktor risiko asma anak di RSUP Dr. M. Djamil Padang disajikan dalam Tabel 2.

**Tabel 2.** Distribusi frekuensi faktor risiko asma anak

	Asma n(%)	Kontrol n(%)
Populasi (n)	39	39
Usia		
– Balita	20 (51,3)	16 (41)
– Anak-Anak	16 (41)	22 (56,4)
– Remaja	3 (7,7)	1 (2,6)
Jenis Kelamin		
– Laki-laki	19 (48,7)	24 (61,5)
– Perempuan	20 (51,3)	15 (38,5)
Usia Gestasional		
– Cukup	39 (100)	39 (100)
Berat Badan Lahir		
– BBLSR*	0 (0)	0 (0)
– BBLR*	1 (2,6)	4 (10,3)
– Normal	33 (84,6)	33 (84,6)
– Makrosmia	5 (12,8)	2 (5,1)
Status Gizi		
– Sangat Kurus	3 (7,7)	8 (20,5)
– Kurus	5 (12,8)	4 (10,3)
– Normal	28 (71,8)	22 (56,4)
– Berat Berlebih	2 (5,1)	3 (7,7)
– Obesitas	1 (2,6)	2 (5,1)
Riwayat Atopi		
– Ada	28 (71,8)	0 (0)
– Tidak Ada	11 (28,2)	28 (100)

BBLSR\* =BBL Sangat Rendah

BBLR\* =BBL Rendah

### Analisis Bivariat

Faktor risiko yang dianalisis secara bivariat adalah usia <5 tahun, jenis kelamin laki-laki, BBLR, obesitas, dan riwayat atopi. Hubungan faktor risiko tersebut dengan kejadian asma anak di RSUP Dr. M. Djamil Padang disajikan dalam Tabel 3.

**Tabel 3.** Hubungan usia, jenis kelamin, BBL dan riwayat atopi dengan asma anak

		Asma		Kontrol		p
		n	%	n	%	
Usia	<5 th	20	51,3	16	41	0,364
	>5 th	19	48,7	23	59	
Jenis Kelamin	Lk	19	48,7	24	61,5	0,255
	Pr	20	51,3	15	38,5	
BBLR	Ya	1	2,6	4	10,3	0,358
	Tidak	38	97,4	35	89,7	
Obesitas	Ya	1	2,6	2	5,1	0,382
	Tidak	38	97,4	37	94,9	
Atopi*	Ya	28	71,8	0	0	<0,05
	Tidak	11	28,2	28	100	
Total		39	100	39	100	

Atopi\* = kontrol atopi hanya berjumlah 28 sampel

### Analisis Multivariat

Analisis multivariat tidak dilaksanakan didalam penelitian ini karena hasil analisis bivariat menunjukkan hanya satu faktor risiko yang bermakna dan <0,25 yaitu riwayat atopi.

## PEMBAHASAN

Asma merupakan salah satu penyakit yang paling sering ditemukan pada anak. Di USA, persentase anak tidak masuk sekolah karena serangan asma mencapai sekitar 59%. CDC mengkalkulasikan biaya rata-rata yang dibutuhkan oleh seseorang penderita asma sekitar \$3.300 per tahun.<sup>14</sup> Penderita notabene adalah anak yang belum mampu berpenghasilan sendiri dan kejadian asma sering terjadi pada kelompok sosioekonomi rendah, biaya pengobatan tentu akan menjadi masalah.<sup>15</sup> Oleh karena cukup beratnya morbiditas asma anak maka perlu dikenali faktor determinan.

### Analisis Karakteristik Subyek Penelitian

Pada penelitian ini ditemukan anak penderita asma terbanyak berada pada kelompok usia <5 tahun (balita), sebanyak 51,3%. Usia rata-rata anak penderita asma adalah 5,5 tahun. Hoskins *et al* (2000)

melaporkan hasil yang sama. Subyek penelitian yang mendapat serangan asma terbanyak adalah balita, sebanyak 37%. Tingginya kejadian serangan asma pada balita disebabkan oleh belum matangnya sistem imun (keseimbangan Th1/Th2).<sup>2</sup>

Perbandingan jenis kelamin penderita asma pada penelitian ini adalah 1:1. Hasil ini juga sama dengan yang dilaporkan Hoskins *et al* di UK.<sup>2</sup> Hasil yang berbeda dikemukakan oleh Osman yang melaporkan perbandingan frekuensi asma anak usia <15 tahun antara laki-laki dan perempuan 2:1. Terjadinya hal ini menurutnya disebabkan oleh fenomena reversal.<sup>4</sup> Adanya ketidaksesuaian antara hasil penelitian ini dengan fenomena reversal dimungkinkan karena masih banyaknya faktor-faktor lain yang terkait dengan jenis kelamin seperti usia dan paparan lingkungan.<sup>16</sup>

Status gizi anak penderita asma di RSUP Dr. M. Djamil Padang terbanyak pada kelompok normal dengan rata-rata BMI  $15,07 \pm 2,59 \text{ kg/m}^2$ . Luo *et al* (2013) menyatakan obesitas memiliki asosiasi positif dengan penyakit atopi di China. Sebanyak 53 (20%) subyek penelitian yang memiliki riwayat atopi memiliki IMT  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ . Hanya sekitar tiga orang yang menderita penyakit atopi berupa asma dengan kata lain tidak begitu berarti.<sup>17</sup>

Kedua faktor perinatal yang diteliti yaitu BBLR dan prematuritas menunjukkan hasil hanya 2,6% dari anak penderita asma yang berada pada kelompok BBLR dan seluruhnya berada pada kelompok cukup bulan. Raby *et al* (2004) meneliti hubungan antara usia gestasional yang  $\leq 38,5$  minggu dengan kejadian asma terhadap 454 anak berusia 6 tahun di USA. Hasil penelitiannya menunjukkan 91 anak (20%) memiliki riwayat kelahiran yang  $\leq 38,5$  minggu dan 17 orang (18,9%) dari kelompok ini menderita asma. Penelitian Raby *et al* (2004) menunjukkan 109 orang (24%) memiliki berat badan lahir 1.840—3.180 gr dan 8,3% dari kelompok tersebut menderita asma.<sup>11</sup>

Sebanyak 71,8% dari anak penderita asma memiliki riwayat atopi. Nava *et al* (2006) menyatakan 113 orang (44%) penderita asma tersebut memiliki riwayat alergi di dalam keluarga, baik satu atau kedua orang tuanya. Tingginya kejadian asma pada anak dengan riwayat atopi di dalam keluarga tidak terlepas

dari banyaknya gen yang terlibat dalam patogenesis asma.<sup>18</sup>

### Hubungan Usia dengan Kejadian Asma Anak di RSUP M. Djamil Padang

Uji statistik menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara usia dengan kejadian asma anak di RSUP M. Djamil Padang. Hal ini tidak sesuai dengan hasil yang dilaporkan Neville *et al* menyatakan anak usia <5 tahun 1,58 kali lebih berisiko menderita asma dibandingkan kelompok usia >5 tahun (OR=1,58; CI 1,31—1,92). Asosiasi positif ini muncul karena belum seimbangnya Th1/Th2 pada kelompok usia <5 tahun.<sup>19</sup> Tidak ditemukannya hubungan yang bermakna antara usia <5 tahun dengan kejadian asma pada penelitian ini mungkin disebabkan kompleksnya hubungan antara usia dan asma anak.<sup>16</sup> Hal lain yang memungkinkan adalah pembagian kelompok usia terbatas hanya <5 tahun dan >5 tahun. Meskipun secara frekuensi lebih banyak usia < 5 tahun, tapi dengan penggabungan kelompok usia lain menjadi >5 tahun saja tentu akan berpengaruh secara statistik.

### Hubungan Jenis Kelamin dengan Kejadian Asma Anak di RSUP M. Djamil Padang

Uji statistik menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan kejadian asma anak di RSUP M. Djamil Padang. Hal ini tidak sesuai dengan fenomena reversal dan konsep AAM. Mukasa *et al* (2004) melaporkan anak laki-laki 18,6 kali lebih berisiko menderita asma sebelum usia pubertas dibandingkan dengan perempuan.<sup>20</sup> Hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian asma sangat kompleks karena bersifat multifaktorial, salah satunya tingkat kepatuhan pasien dan keberadaan hewan ternak.<sup>16</sup>

### Hubungan BBL dengan Kejadian Asma Anak di RSUP M. Djamil Padang

Uji statistik menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara BBL dengan asma pada anak di RSUP M. Djamil Padang. Hubungan antara berat badan lahir dengan kejadian asma pada anak belum diketahui secara jelas. Banyak penelitian yang melaporkan hasil yang berbeda. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Raby *et al* (2004) yang

menunjukkan BBLR 1.840—3.180 gr menunjukkan signifikansi 0,62 (OR=1,05; CI 95% 0,4—2,73).<sup>11</sup>

Räsänen *et al* menunjukkan hubungan yang tidak signifikan antara BBL 2000—2499 gr dan < 2000 gr dengan kejadian asma pada anak dengan usia 16 tahun (OR BBL 2000—2499 gr = 0,78 (0,4—1,51), OR BBL <2000 gr = 1). Pengaruh faktor perinatal, seperti BBLR dan prematuritas terhadap munculnya asma pada usia anak belum diketahui secara jelas. Salah satu kemungkinannya adalah gangguan pertumbuhan karena kekurangan nutrisi pada BBLR dan prematur akan mempengaruhi perkembangan paru fetal dan akan memunculkan displasia bronkopneumonal. Tidak munculnya displasia bronkopneumonal mungkin menyebabkan tidak adanya hubungan BBLR dengan kejadian asma anak di RSUP M. Djamil Padang.<sup>21</sup> Hal ini tidak dapat dipastikan karena tidak lengkapnya informasi di rekam medis.

#### Hubungan Obesitas dengan Kejadian Asma Anak di RSUP M. Djamil Padang

Uji statistik menunjukkan tidak ada hubungan antara obesitas dengan kejadian asma anak di RSUP M. Djamil Padang. Hasil ini didukung oleh penelitian Luo *et al* (2013) yang menunjukkan angka signifikansi 0,16 ( $p > 0,05$ ).<sup>17</sup> Tidak adanya hubungan antara obesitas dan asma anak di RSUP M. Djamil Padang mungkin disebabkan oleh status gizi anak yang sangat berhubungan dengan sosioekonomi.

#### Analisis Multivariat

Analisis multivariat dalam penelitian ini tidak dilakukan karena hanya satu faktor saja yang signifikan dan < 0,25, yakni riwayat atopi di dalam keluarga.

#### Diskusi

Telah dilakukan penelitian terkait faktor risiko asma pada anak di RSUP M. Djamil Padang. Sebagai suatu penyakit yang multifaktorial, sulit untuk memisahkan antara satu faktor dengan faktor lain sehingga dibutuhkan keterangan yang lebih lengkap di dalam sumber datanya dan itulah yang menjadi masalah dalam penelitian ini. Rekam medis yang kurang lengkap dan informasinya tidak rinci pasti menyebabkan kekurangan dan keraguan, oleh karena

itu penelitian yang lebih lanjut membutuhkan sumber data yang lain dan dengan desain prospektif.

#### KESIMPULAN

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara usia <5 tahun, jenis kelamin laki-laki, riwayat BBLR, prematur, dan obesitas dengan kejadian asma anak di RSUP M. Djamil Padang.

Riwayat atopi merupakan satu-satunya faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian asma anak di RSUP M. Djamil Padang.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Kocic. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases. 2013 (2 Januari 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.who.int/respiratory>
2. Hoskins G, McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Smith B, Silverman S. Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax*. 2000;55:19-24.
3. Kartasasmita CB. Epidemiologi asma anak. Dalam: Zain MS, editor (penyunting). Buku Ajar Respiriologi Anak IDAI. Jakarta: IDAI 2012. hlm. 71-84.
4. Osman M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *BMJ*. 2003;88.
5. Melgert BN, Timothy BO, Zengbiao Q, Barbara DM, Marie G, Machteld NH, *et al*. Macrophages regulators of sex differences in asthma?. *American Journal Respiriologi Cell Mol Bio*. 2010;42:595-603.
6. Lugogo N, Loretta GQ, Daniel F, Monica K. Ashtma. Dalam: Robert JM, Courtney B, Thomas RM, Talmadge EK, Dean ES, Jhon FM, *et al*, editor (penyunting). Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Edisi ke-5. Philadelphia: Saunders-Elsevier. 2010. hlm.883-918.
7. Supriyatno B, Wahyudin B. Patogenesis dan patofisiologi asma. Dalam: Zain MS, editor (penyunting). Buku Ajar Respiriologi Anak IDAI. Jakarta: IDAI. 2012. hlm.86.
8. Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, Hacken NHT, *et al*. Lung function decline in asthma: association with inhaled

- corticosteroids, smoking and sex. *Thorax*. 2006;61:105-10.
9. Halterman JS, Belinda B, Paul T, Kelly MC, Maria F, Guillermo M, *et al*. Screening for environmental tobacco smoke exposure among inner-city children with asthma. *Pediatrics*. 2008;122(12):1277-83.
  10. Oemiyati R, Qomariah A. Pengaruh faktor lingkungan terhadap penyakit asma di Indonesia. *Jurnal Penyakit Tidak Menular Indonesia*. 2009;1(1):12-18 .
  11. Raby BA, Diane S, Emily O, Louise R, Scott TW, Diane RG, *et. al*. Low-normal gestational age as a predictor of asthma at 6 years of age. *Pediatrics*. 2004;114(3):327-31.
  12. Metsala J, Annamari K, Minna K, Heli T, Timo K, Mika G, *et al*. Perinatal factors and the risk of asthma in childhood—a population-based register study in Finland. *American Journal of Epydemiology*. 2008;168(2):170-8.
  13. Goyal NK, Alexander GF, Scott AL. Association of late-preterm birth with asthma in young children: practice-based study. *Pediatrcis*. 2011;830(128): 830-8.
  14. Centers for Diseases Control and Prevention. Ashtma in US. 2011 Maret (diunduh 2 Januari 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.cdc.gov/vitalsign/ashtma/>
  15. Subbarao P, Piush JM, Malcolm RS. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *Canadian Medical Association Journal*. 2009;181(9):181-90.
  16. Atmoko W, Hana KP, Evans TB, Masbimoro WA, Faisal Y. Prevalens asma tidak terkontrol dan faktor-faktor yang berhubungan dengan tingkat kontrol asma di poliklinik asma rumah sakit Persahabatan Jakarta. *Jurnal Respirologi Indonesia*. 2011;31(2):53-9.
  17. Luo X, Jing X, Xiaohui D, Fuwen C, Jianing S, Zhiqiang W, *et al*. Association between obesity and atopic disorders in Chinese adults: an individually matched case– control study. *BMC Public Health*. 2013;13(12).
  18. Nava FV, Atenógenes HSG, Gerardo MP, Dolores L.O, María dCBG, Eliza MVR, *et al*. Associations between family history of allergy, exposure to tobacco smoke, active smoking, obesity, and asthma in adolescents. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(12):621-6.
  19. Neville RG, Clark RC, Hoskins G, Smith B. National asthma attack audit 1991-1992. *BMJ*. 1993;306:559-62.
  20. Mukasa JSL, Tonny JO, Paulette W. Risk factors for asthma prevalence and chronic respiratory illnesses among residents of different neighbourhoods in buffalo, New York. *Journal Epydemiology Community Health*. 2004;58:951-7.
  21. Räsänen M, Jaakko K, Tarja L, Torsten W, Markku K, Lauri AL. Perinatal risk factors for asthma in finnish adolescent twins. *Thorax*. 2000;55:25-31.