

Hubungan Pemakaian Steroid Inhalasi dengan Osteoporosis pada Pasien Asma Anak

Harjoedi Adji Tjahjono,¹ Farel Muhammad Sayyaf Haydar,² Saptadi Yulianto,¹ Ery Olivianto¹

¹Departemen Ilmu Kesehatan Anak, ²Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

Latar belakang. Asma merupakan penyakit saluran napas akibat adanya peradangan kronis pada saluran napas yang sering terjadi pada anak-anak dengan prevalensi mencapai 20%. Steroid merupakan anti-inflamasi yang dinilai paling efektif dalam terapi penyakit peradangan kronis seperti asma. Akan tetapi, penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa steroid memiliki potensi menyebabkan penurunan kepadatan massa tulang atau osteoporosis.

Tujuan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan pemakaian steroid inhalasi dengan osteoporosis pada pasien asma anak.

Metode. Studi observasional analitik ini menggunakan desain penelitian *cross-sectional* terhadap 13 pasien asma anak yang berobat di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar, Malang, yang didapat melalui *purposive sampling*. Pasien asma anak yang memenuhi kriteria inklusi dalam rentang usia 5-18 tahun serta telah menjalani pengobatan steroid inhalasi minimal 3 bulan dilakukan pemeriksaan *bone mass density* (BMD) melalui alat *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA) kemudian dicatat hasil *z-score*. Analisis data menggunakan metode korelasi Rank Spearman untuk variabel bebas, yaitu dosis steroid inhalasi dan durasi pemakaian steroid inhalasi dengan variabel terikat yaitu nilai *z-score* BMD.

Hasil. penelitian ini didapatkan hubungan signifikan berkorelasi negatif kuat antara dosis steroid inhalasi kumulatif dengan nilai *z-score* BMD ($p=0.000$, $r=-0.827$) dan hubungan signifikan berkorelasi negatif sedang antara durasi pemakaian steroid inhalasi dengan nilai *z-score* BMD ($p=0.043$, $r=-0.568$).

Kesimpulan. Penelitian ini menunjukkan bahwa pemakaian steroid inhalasi menyebabkan penurunan kepadatan massa tulang dan berisiko menyebabkan osteoporosis. **Sari Pediatri** 2024;26(3):158-63

Kata kunci: asma, steroid, inhalasi, osteoporosis, tulang

The Relationship between Inhaled Steroids Use and Osteoporosis in Pediatric Asthma Patients

Harjoedi Adji Tjahjono,¹ Farel Muhammad Sayyaf Haydar,² Saptadi Yulianto,¹ Ery Olivianto¹

Background. Asthma is a chronic inflammatory disease in respiratory system especially in airway passage which often occurs in children with a prevalence reaching 20%. Steroids are anti-inflammatory agents that are considered the most effective in treating chronic inflammatory diseases such as asthma. However, previous research revealed that steroids have the potential to cause a decrease in bone density or osteoporosis.

Objective. This study aims to analyze the correlation of inhaled steroid use and osteoporosis in pediatric patients with asthma.

Method. This study is an analytical observational study using cross-sectional research design on 13 pediatric asthma patients at Dr. Saiful Anwar General Hospital in Malang obtained through purposive sampling. Pediatric asthma patients aged 5-18 years and who have undergone inhaled steroid treatment for at least 3 months will have their bone mass density (BMD) checked to measure the patient's *z-score* using DXA (dual energy x-ray absorptiometry) machine. The data analysis uses Rank Spearman correlation test for dose and duration of inhaled steroid use on BMD *z-score* values.

Result. This research gets results a significant strong negative correlation between the cumulative inhaled steroid dose and BMD *z-score* value ($p=0.000$, $r=-0.827$) and a significant moderate negative correlation between the duration of inhaled steroid use and the BMD *z-score* value ($p=0.043$, $r=-0.568$).

Conclusion. This research shows that the use of inhaled steroids causes a decrease in bone density and risks causing osteoporosis. **Sari Pediatri** 2024;26(3):158-63

Keywords: asthma, inhaled, steroids, osteoporosis, bone

Alamat korespondensi: Harjoedi Adji Tjahjono. Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Jalan veteran, ketawanggede, kec.lowokwaru, Kota Malang, Jawa Timur 65145. Email: Harjoedi.journal@gmail.com

Asma merupakan penyakit pada sistem respirasi akibat adanya peradangan kronis pada saluran napas yang menyebabkan hiperresponsivitas dan bronkokonstriksi.¹ Manifestasi klinis asma dapat berupa mengi (*wheezing*), sesak napas, dan batuk yang terjadi secara berulang.² Asma menjadi salah satu keluhan sistem respirasi yang paling sering dengan prevalensi mencapai 20% pada anak-anak dan 5-10% pada orang dewasa.³ Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi asma anak di Indonesia pada usia <1 tahun mencapai 0,4%, usia 1-4 tahun mencapai 1,6%, dan paling tinggi pada rentang usia 5-14 tahun sebesar 1,9%.⁴

Asma dicetuskan oleh kombinasi faktor genetik dan faktor lingkungan. Gejala asma dipicu oleh alergen berupa polusi, infeksi mikroba, bulu hewan, dan house dust mite (HDM) yang menginduksi produksi sitokin proinflamasi seperti IL-4, IL-5, dan IL-13.^{6,7} Pelepasan sitokin tersebut memicu produksi IgE oleh sel limfosit B. IgE berperan dalam proses aktivasi dan degranulasi sel mast yang menghasilkan histamin, prostaglandin, dan leukotrien yang menyebabkan bronkokonstriksi dan hipersekresi mukus pada saluran napas.^{8,9}

Dalam terapi asma, steroid menjadi agen antiinflamasi yang bekerja menghambat pembentukan sitokin proinflamasi oleh sel mast, eosinophil, dan limfosit sehingga dapat menurunkan reaktivitas bronkus.¹⁰ Penggunaan steroid dapat menurunkan risiko eksaserbasi dan frekuensi gejala asma, serta meningkatkan kualitas hidup pada pasien asma. Sediaan steroid inhalasi yang paling banyak digunakan pada pasien asma adalah fluticasone propionate, budesonide, dan beclomethasone dipropionate. Penggunaan obat tersebut melalui metered-dose inhalers (MDI), nebulizer, maupun dry powder inhalers (DPI).^{2,11,12}

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara dosis dan durasi penggunaan steroid dengan kepadatan massa tulang (bone mass density) pada pasien asma anak.

Metode

Studi observasional analitik pada penelitian ini menggunakan desain cross-sectional untuk menganalisis hubungan pemakaian steroid inhalasi dengan osteoporosis pada pasien asma anak.

Subjek penelitian terdiri dari pasien asma anak yang mendapat terapi steroid di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang. Teknik sampling menggunakan metode *purposive sampling* dengan kriteria inklusi anak-anak dengan penyakit asma dalam rentang usia 5-18 tahun yang menerima terapi steroid inhalasi minimal 3 bulan. Sementara pasien asma anak yang mendapatkan obat lain (bifosfonat, thiazide, antikonvulsan, dan heparin) dan penyakit penyerta (*cushing syndrome*, hiperparatiroidisme, gangguan kelenjar pituitari, hipertiroidisme, dan osteoarthritis) yang dapat memengaruhi kepadatan massa tulang akan dieksklusikan dari penelitian ini.

Penelitian ini menggunakan data sekunder dari rekam medik Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar, Malang, terkait dosis dan durasi steroid inhalasi serta nilai *z-score bone mass density* (BMD). Penelitian ini dilakukan sejak bulan Juli – November 2023. Analisis Data dianalisis menggunakan aplikasi SPSS 25 untuk uji normalitas Shapiro-Wilk dan uji korelasi non-parametrik Rank Spearman. Uji Rank Spearman digunakan untuk menganalisis korelasi antara dosis steroid serta durasi pemakaian steroid inhalasi terhadap nilai *z-score* BMD.

Hasil

Penelitian ini mendapatkan 13 partisipan dan telah memenuhi kriteria penelitian. Karakteristik subjek meliputi jenis kelamin, usia, jenis steroid, dan status osteoporosis. Status osteoporosis pada anak ditegakkan berdasarkan nilai *z-score* BMD, dengan *z-score* <-2,0 SD dikategorikan sebagai osteoporosis dan *z-score* ≥-2,0 SD dikategorikan sebagai tidak osteoporosis. Berdasarkan Tabel 1 diperoleh hasil bahwa pasien asma anak sebagian besar adalah anak laki-laki sebanyak 9 orang. Mayoritas subjek penelitian berada dalam rentang usia 10-18 tahun, dengan jumlah sebanyak 8 orang. Jenis steroid yang paling banyak dipakai oleh subjek penelitian adalah steroid inhalasi monoterapi menggunakan fluticasone propionate sebanyak 5 orang dan budesonide sebanyak 5 orang. Dari total 13 subjek penelitian, terdapat 1 orang yang mengalami osteoporosis.

Berdasarkan Tabel 2 didapatkan rerata dosis steroid kumulatif pada subjek penelitian adalah 132424.42 mcg. Sementara berdasarkan data rerata durasi pemakaian steroid, subjek penelitian telah memakai

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik pasien	Jumlah (N=13)
Jenis kelamin (n=13)	
Laki-Laki	9/13
Perempuan	4/13
Usia, tahun (n=13)	
5-9	5/13
10-18	8/13
Jenis steroid	
<i>Fluticasone</i>	5/13
<i>Budesonide</i>	5/13
<i>Fluticasone</i> dan <i>budesonide</i>	3/13
Status osteoporosis (n=13)	
Osteoporosis	1/13
Tidak osteoporosis	12/13

Tabel 2. Karakteristik pemakaian steroid dan *z-score* BMD

Parameter	Mean (SD)	Min, Max	Median	IQR
Dosis kumulatif (mcg)	132424.42 (132351.860)	14880 - 455000	102025	117300
Durasi (hari)	325.46 (230.439)	92 - 935	307	249
<i>Z-score BMD</i>	1.21 (1.936)	-2,5 - 3,7	1,5	1,3

Ket: IQR: *interquartile range*

Tabel 3. Korelasi dosis dan durasi steroid terhadap nilai *z-score* BMD

Variabel	<i>Z-score</i> BMD	
	Koefisien korelasi (<i>r</i>)	<i>Sig 2-tailed</i>
Dosis steroid kumulatif	-0,885	0,000
Durasi pemakaian steroid	0,568	0,043

steroid dalam waktu 325,46 hari. Sementara itu, rerata nilai *z-score* BMD pada subjek penelitian ini adalah 1,21 dengan 1 subjek yang terdiagnosis osteoporosis dengan nilai *z-score* -2.5. Sementara untuk 12 subjek lainnya dikategorikan sebagai tidak osteoporosis (*z-score* \geq -2,0 SD).

Berdasarkan Tabel 3, peneliti mendapatkan hasil uji korelasi menggunakan Rank Spearman berupa terdapat hubungan yang signifikan ($p=0,000$) dan korelasi negative yang sangat kuat ($r=-0,885$) antara dosis steroid kumulatif dengan nilai *z-score bone mass density*. Selain itu, didapatkan hasil berupa hubungan yang signifikan ($p=0,043$) dan berkorelasi negatif sedang ($r=-0,568$) pada durasi pemakaian steroid dengan nilai *z-score* BMD.

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian ini, peningkatan dosis steroid pada pasien asma anak menyebabkan penurunan nilai *z-score* berdasarkan pemeriksaan BMD. Pasien asma anak yang mendapatkan terapi steroid dosis tinggi cenderung memiliki nilai kepadatan massa tulang yang rendah. Sebaliknya, pasien asma anak yang mendapat terapi steroid dosis rendah cenderung memiliki nilai kepadatan massa tulang yang tinggi. Kepadatan massa tulang akan menurun seiring peningkatan dosis steroid.

Tingginya dosis suatu obat memengaruhi farmakokinetik obat tersebut sehingga menyebabkan waktu permulaan (*onset*), kekuatan, dan durasi efek obat menjadi lebih tinggi. Peningkatan dosis menyebabkan

kadar obat pada reseptornya akan meningkat sehingga efek farmakologis dapat mencapai efek maksimal.^{10,17} Penelitian oleh Pavord dkk¹⁸ mendapatkan hasil bahwa terdapat hubungan antara dosis dengan konsentrasi steroid dalam serum. Tingginya konsentrasi steroid dalam serum mengindikasikan bahwa pasien tersebut berpotensi terpapar efek samping terapi yang lebih tinggi secara sistemik.

Penggunaan steroid dalam dosis tinggi dapat menyebabkan perubahan densitas mineral tulang akibat pengaruh steroid secara sistemik yang berada dalam darah. Selain sediaan sistemik, penggunaan steroid inhalasi yang digunakan pada saluran napas umumnya juga berpotensi memberikan efek sistemik. Dalam sediaan inhalasi, sekitar 10-15% obat akan terkonsentrasi di paru-paru. Akan tetapi, sebagian besar lainnya sekitar 80-85% dapat terdeposit di kavum oris dan orofaring yang dapat tertelan dan beredar dalam pembuluh darah seperti steroid sistemik.^{15,19}

Terapi menggunakan steroid dalam dosis tinggi menurunkan densitas massa tulang melalui beberapa mekanisme. Steroid yang tinggi bisa mengganggu kadar kalsium dalam tubuh. Ini terjadi karena steroid mengurangi penyerapan kalsium dari usus dan mempercepat pembuangannya melalui ginjal.^{13,15,16} Kondisi *negative calcium balance* ini akan memicu produksi hormon paratiroid untuk melakukan resorpsi tulang sehingga kadar kalsium serum kembali normal.^{20,21} Sementara itu, efek yang ditimbulkan oleh steroid pada tulang adalah peningkatan osteoklastogenesis dan resorpsi tulang sehingga menyebabkan densitas mineral tulang berkurang.¹⁴ Steroid juga mengurangi bentuk aktif vitamin D dalam tubuh, yang menyebabkan tulang lebih mudah mengalami kerusakan.^{15,22}

Penelitian sebelumnya oleh Kumarathas dkk¹³ mengemukakan bahwa jenis sediaan steroid inhalasi pada pasien asma baik fluticasone propionate maupun jenis steroid inhalasi lainnya dengan dosis tinggi atau lebih 800 mcg/hari terbukti memengaruhi metabolisme tulang. Selain itu, terdapat efek supresi adrenal dan perubahan produksi kortisol endogen yang terkait dengan dosis steroid.¹³ Steroid dosis tinggi bisa mengganggu fungsi hormon yang mengatur tulang dan menyebabkan perubahan dalam proses pembentukan dan perusakan tulang pada pasien asma. Selain itu, steroid inhalasi dosis tinggi menyebabkan berkurangnya produksi *growth hormone* dan hormon seks yang mengakibatkan pembentukan tulang menurun dan peningkatan resorpsi tulang sehingga menurunkan

densitas tulang.¹³

Risiko terjadinya osteoporosis meningkat seiring dengan penggunaan steroid yang rutin pada pasien asma. Penelitian oleh Chalitsios dkk²³ menunjukkan adanya hubungan antara dosis kumulatif dengan risiko kejadian osteoporosis pada pasien asma. Berdasarkan penelitian tersebut, pasien asma yang rutin menggunakan steroid berisiko 1,6 kali lebih tinggi mengalami osteoporosis dan patah tulang dibandingkan kelompok kontrol yang tidak mendapat terapi steroid. Hasil ini selaras dengan penelitian oleh Sidoroff dkk²⁴ mengenai efek samping terapi steroid inhalasi pada anak asma usia pra-pubertas yang mendapatkan rerata dosis 670 mcg per hari. Berdasarkan penelitian tersebut, pasien asma yang mendapat terapi steroid cenderung mengalami penurunan densitas tulang yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Hasil penelitian tersebut mencatat terdapat penurunan densitas tulang pada *femoral neck* akibat dosis kumulatif yang tinggi selama masa kanak-kanak.

Pada penelitian ini, peningkatan durasi pemakaian steroid pada pasien asma anak menyebabkan penurunan nilai z-score berdasarkan hasil pemeriksaan bone mass density. Pasien asma anak yang mendapatkan terapi steroid dalam durasi jangka panjang cenderung memiliki nilai kepadatan massa tulang yang rendah. Sebaliknya, pasien asma anak yang mendapat terapi steroid dalam durasi pendek cenderung memiliki nilai kepadatan massa tulang yang tinggi. Kepadatan massa tulang akan menurun seiring peningkatan durasi pemakaian steroid.

Peningkatan durasi pemakaian steroid berhubungan dengan meningkatnya akumulasi konsentrasi obat di dalam tubuh. Pemberian terapi steroid dalam jangka panjang akan menyebabkan obat terhimpun di dalam tubuh hingga saat penggunaan obat dihentikan.¹⁷ Hal ini karena eliminasi keseluruhan obat memerlukan waktu yang tidak dapat ditentukan (secara teori) apabila suatu obat diberikan dalam jangka waktu panjang. Dari sisi praktik klinis, jarak pemberian obat yang lebih pendek dibandingkan waktu paruh dari obat akan meningkatkan akumulasi konsentrasi obat tersebut di dalam tubuh.¹⁰

Durasi terapi memengaruhi mekanisme efek steroid pada tulang yang juga dipengaruhi oleh dosis obat. Pemakaian steroid dalam jangka pendek akan menstimulasi pembentukan osteoklast yang berperan dalam proses resorpsi tulang. Selain itu, steroid dapat meningkatkan pembentukan osteoblast yang berperan dalam proses pembentukan tulang. Oleh karena itu,

cukup jarang terjadi osteoporosis atau penurunan densitas tulang selama terapi steroid jangka pendek. Penggunaan steroid jangka panjang bisa menghentikan pembentukan sel-sel pembangun tulang dan meningkatkan sel-sel yang menghancurkan tulang.^{15,25}

Penelitian Sidoroff dkk²⁴ mendapatkan hasil bahwa terdapat penurunan BMD pada vertebra lumbalis ketika steroid inhalasi digunakan selama lebih dari 6 bulan pada pasien asma anak yang berusia kurang dari 6 tahun. Penelitian tersebut mencatat bahwa terapi steroid berulang dalam jangka panjang meningkatkan risiko terjadinya osteopenia dan penggunaan steroid inhalasi dosis kumulatif tinggi dapat menyebabkan densitas tulang menurun.²⁴

Berdasarkan penelitian oleh Kumarathas dkk¹³ yang mengukur BMD tulang belakang pada pasien asma memperoleh hasil korelasi negatif antara durasi pengobatan steroid lebih dari 6 bulan dengan nilai BMD pada tulang belakang. Terapi steroid dalam jangka panjang pada anak-anak memiliki efek negatif pada densitas tulang sebelum peak bone mass tercapai. Hal ini disebabkan karena jenis tulang trabekuler yang lebih rentan mengalami penurunan densitas akibat terapi steroid.¹³ Dengan demikian, peningkatan durasi pemakaian steroid pada pasien asma anak berhubungan dengan penurunan kepadatan massa tulang sehingga meningkatkan risiko terjadinya osteoporosis. Hal ini disebabkan penggunaan steroid dalam jangka panjang dapat meningkatkan akumulasi kadar steroid di dalam tubuh sehingga menurunkan kepadatan tulang dan berpotensi menyebabkan osteoporosis.^{15,25}

Pada penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, jumlah sampel penelitian terbatas. Keterbatasan ini disebabkan oleh terbatasnya biaya dan waktu yang tersedia, sehingga hanya sedikit subjek penelitian yang dapat dianalisis. Kedua, metode pengambilan sampel menggunakan *purposive sampling*, yang berpotensi menyebabkan sebaran jenis kelamin dan usia subjek tidak mencerminkan kondisi populasi yang sebenarnya. Ketiga, penelitian hanya dilakukan di fasilitas kesehatan tingkat tersier karena pemeriksaan BMD terbatas pada rumah sakit tertentu. Sementara asma merupakan penyakit dengan tingkat kompetensi 4A di fasilitas kesehatan primer. Terakhir, terdapat keterbatasan data mengenai faktor risiko lain pada pasien anak dengan asma yang dapat berkontribusi terhadap penurunan kepadatan massa tulang selain penggunaan steroid.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah dipaparkan, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara dosis dan durasi pemakaian steroid dengan risiko terjadinya osteoporosis pada pasien asma anak. Peningkatan dosis steroid terbukti berhubungan dengan penurunan kepadatan massa tulang, yang diukur berdasarkan nilai *z-score* BMD. Selain itu, durasi pemakaian steroid yang lebih lama juga menyebabkan penurunan kepadatan massa tulang yang signifikan. Oleh karena itu, penggunaan steroid pada pasien asma anak perlu diawasi dengan hati-hati untuk meminimalisir dampak negatif pada kesehatan tulang.

Saran

Penelitian ini memberikan beberapa rekomendasi untuk pengembangan penelitian di masa mendatang. Diperlukan peningkatan jumlah sampel penelitian untuk meningkatkan presisi hasil yang didapat. Selain itu, penggunaan metode sampling acak direkomendasikan agar hasil penelitian lebih representatif terhadap populasi pasien asma di masyarakat. Kerja sama dengan fasilitas kesehatan tingkat primer untuk melakukan skrining BMD pada pasien asma anak yang berisiko tinggi juga menjadi kebutuhan mendesak. Penelitian lebih lanjut juga harus mempertimbangkan faktor risiko lain, seperti malnutrisi, indeks massa tubuh rendah, kurangnya aktivitas fisik, kekurangan vitamin D dan kalsium, serta hipogonadisme yang dapat berkontribusi terhadap terjadinya osteoporosis pada pasien asma anak.

Daftar pustaka

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Diakses pada 25 September 2024. Didapat dari: www.ginasthma.org
2. Tjahjono HA, Olivianto E, Muntaz A, dkk. Relationship between inhaled steroids and anthropometric status of pediatric patients with chronic asthma. *Pediatr Sci J* 2023;4:1-5.
3. Bagnasco D, Caminati M, Ferrando M, dkk. Severe asthma: One disease and multiple definitions. *World Allergy Organ J* 2021;14:1-6.
4. Kementerian Kesehatan RI. Laporan hasil riset kesehatan dasar (riskesdas) Indonesia Tahun 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kemenkes RI, Jakarta:Kemkes RI; 2018.

5. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, dkk. Asthma. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15025.
6. Kalayci O, Demirel YS, Tuzun S, dkk. The role of environmental allergen control in the management of asthma. *World Allergy Organ J* 2022;15:1-6.
7. Kliegman RM, St. Geme JW. *Nelson Textbook of pediatrics*, 2-Volume Set, Edisi ke-21 Vol. 2. Elsevier; 2020.
8. Olivianto E, Habibi A, Udin MF, dkk. The correlation of 25-hydroxyvitamin D (25-(OH) D) to IgE level, eosinophil, and asthma control test (ACT) score in asthma patients. *Pediatr Sci J* 2020;1:1-5.
9. Sinyor B, Concepcion PL. *Pathophysiology of asthma*. StatPearls Publishing; 2022.
10. Katzung BG, Vanderah TW. *Basic & clinical pharmacology*. McGraw Hill; 2021.
11. Liang TZ, Chao JH. *Inhaled corticosteroids*. StatPearls Publishing; 2022.
12. Sharma S, Hashmi MF, Chakraborty RK. *Asthma medications*. StatPearls Publishing; 2022.
13. Kumarathas I, Jayawickrama C, Ranasinghe P, dkk. The risk of osteoporosis in patients with asthma. *Eur Clin Respir J* 2020;7:1763612.
14. Rossi F, Battafarano G, Bellone S, dkk. Osteoporosis in childhood cancer survivors: physiopathology, prevention, therapy, and future perspectives. *Cancers (Basel)* 2022;14:1-16.
15. Azzahra NP, Yohanes DC, Sumiwi SA. Tinjauan pustaka: efek jangka panjang penggunaan kortikosteroid inhalasi pada pasien asma. *Farmaka* 2023;21:1-6.
16. Ebeling PR, Akesson K, Bauer DC, dkk. Secondary osteoporosis. *Endocr Rev* 2022;43:240-313.
17. Shargel L, Yu ABC. *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*. McGraw-Hill Education; 2016.
18. Pavord ID, Mathioudakis AG, Wilson AM, dkk. Effect of stepping up to high-dose inhaled corticosteroids in patients with asthma: UK database study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:532-43.
19. Ozkaya E, Çakır E, Uzuner S, dkk. Bone mineral density and associated parameters in pre-pubertal children with asthma treated with long-term fluticasone propionate. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:102-7.
20. Baban YN, Edicheria CM, Joseph J, dkk. Osteoporosis complications in crohn's disease patients: factors, pathogenesis, and treatment outlines. *Cureus* 2021;13.
21. Sakka SD, Cheung MS. Management of primary and secondary osteoporosis in children. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020;12:1-10.
22. Kwda A, Takeuchi A, Tamura Y, dkk. Effect of long-term inhaled corticosteroid therapy on adrenal suppression, growth, and bone health in children with asthma. *BMC Pediatr* 2019;19:1-6.
23. Chalitsios CV, Shaw DE, McKeever TM. Risk of osteoporosis and fragility fractures in asthma due to oral and inhaled corticosteroids: Two population-based nested case-control studies. *Thorax* 2021;76:21-8.
24. Sidoroff VH, Ylinen MK, Kröger LM, dkk. Inhaled corticosteroids and bone mineral density at school age: A follow-up study after early childhood wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:1-7.
25. Bell JM, Bell KL, Crowther DJ, dkk. Interventions to prevent and treat corticosteroid-induced osteoporosis and prevent osteoporotic fractures in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD010899.