

Penatalaksanaan Asma Varian Batuk

Muhammad Bimo Adi Wicaksono, Faisal Yunus

*Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi,
Universitas Indonesia – Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan*

Abstrak

Batuk adalah salah satu refleks primitif bawaan yang merupakan bagian dari sistem kekebalan tubuh untuk melindungi tubuh dari benda asing. Batuk merupakan manifestasi keluhan yang terdapat pada berbagai penyakit paru baik penyakit paru infeksi maupun noninfeksi. Asma varian batuk merupakan salah satu fenotip asma dengan keluhan utama batuk tanpa disertai keluhan respirasi lainnya. Pada asma varian batuk, didapatkan hiperresponsivitas saluran napas (bronkus) tanpa disertai kelainan pada uji faal paru. Hiperresponsivitas saluran napas dinilai dari uji provokasi bronkus dengan melihat provocation dose (PD_{20}) atau provocation concentration (PC_{20}). Pengobatan asma varian batuk tidak berbeda dengan pengobatan asma klasik yaitu inhalasi bronkodilator dan kortikosteroid. Penggunaan inhalasi bronkodilator dan kortikosteroid dapat mencegah perkembangan asma varian batuk menjadi asma klasik. Respons parsial terhadap terapi inhalasi dapat diatasi dengan mengubah bentuk pengobatan, meningkatkan dosis inhalasi, atau menambahkan obat lain seperti agonis β_2 kerja lama, teofilin lepas lambat atau leukotriene receptor antagonist (LTRA).

Kata kunci: *Asma, Batuk, Fenotip, Hiperresponsivitas*

Management Of Cough Variant Asthma

Muhammad Bimo Adi Wicaksono, Faisal Yunus

*Department of Pulmonology and Respiratory Medicine,
Universitas Indonesia – Persahabatan Hospital*

Abstract

Cough is one of the innate primitive reflexes that is part of the immune system to protect the body from foreign substances. Cough is a manifestation of symptom found in various lung diseases, both infectious and non-infectious lung diseases. Cough variant asthma is a phenotype of asthma with the only symptom of cough. In cough variant asthma, airway (bronchial) hyperresponsiveness is found without abnormalities in pulmonary function tests. Airway hyperresponsiveness is assessed from the bronchial provocation test by measuring provocation dose (PD_{20}) or provocation concentration (PC_{20}). Management of cough variant asthma is no different from classic asthma, which are inhalation of bronchodilators and corticosteroids. Partial response to inhalation therapy can be reversed by changing the treatment regimen, increasing the inhaled dose, or adding other drugs such as long-acting β_2 agonists, sustained-release theophylline or leukotriene receptor antagonist (LTRA).

Keywords: *Asthma, Cough, Phenotype, Hyperresponsiveness*

Pendahuluan

Penyakit saluran napas kronik masih merupakan masalah yang umum dijumpai di Indonesia. Keluhan respirasi yang sering ditemukan di masyarakat antara lain batuk, sesak, batuk darah dan nyeri dada. Batuk merupakan manifestasi keluhan yang terdapat pada berbagai penyakit paru infeksi maupun noninfeksi seperti tuberkulosis, pneumonia, penyakit paru interstisial, penyakit paru obstruktif kronik, atau asma. Tingginya kasus penyakit paru infeksi di Indonesia meningkatkan risiko keterlambatan hingga kesalahan dalam penegakan diagnosis dan menyebabkan tata laksana yang kurang sesuai.

Batuk merupakan keluhan yang sangat sering membawa pasien untuk mendapatkan pengobatan. Batuk dalam bahasa latin disebut *tussis* yaitu refleks yang terjadi secara tiba-tiba dan berulang serta bertujuan untuk membersihkan saluran napas dari lendir, iritasi, partikel asing dan mikroorganisme. Batuk, sesak napas dan mengi adalah keluhan yang sering ditemukan pada asma, meskipun pada

fenotip tertentu batuk dapat menjadi satu-satunya keluhan. Suatu penelitian tentang asma menemukan bahwa terdapat populasi pasien yang hanya mengalami keluhan batuk dan disertai dengan hiperreaktivitas bronkus serta memiliki respons yang baik terhadap terapi asma. Kondisi demikian digolongkan ke dalam fenotip asma yang disebut asma varian batuk.

Hingga saat ini belum diketahui penyebab pasti asma varian batuk. Beberapa teori yang dikemukakan antara lain teori bronkokonstriksi regional, teori inflamasi, teori peningkatan sensitivitas reseptor batuk dan peningkatan aktivitas vagal. Batuk merupakan refleks protektif untuk mencegah aspirasi serta menjaga saluran napas agar tetap bersih dan terbuka. Rangkaian refleks yang terjadi pada batuk melibatkan reseptor perifer, saraf aferen, pusat kontrol batuk di medula, dan saraf eferen. Reseptor batuk ditemukan di saluran napas bagian atas dan sinus, hipofaring, telinga, glotis, trakea, bronkus, pleura, kerongkongan, lambung, dan perikardium.^{1,2}

Tata laksana asma varian batuk tidak berbeda dengan asma klasik yaitu penggunaan inhalasi kortikosteroid dan bronkodilator. Pasien dengan keluhan batuk yang intermiten dapat menggunakan bronkodilator seperti agonis β_2 atau teofilin. Pasien dengan asma varian batuk dapat berkembang menjadi asma klasik, meskipun hal itu juga dipengaruhi oleh faktor lainnya seperti derajat inflamasi dan derajat hiperresponsivitas saluran napas. Penggunaan inhalasi kortikosteroid dan bronkodilator dapat mencegah perkembangan asma varian batuk menjadi asma klasik.^{2,3}

Mekanisme Batuk

Batuk merupakan refleksi fisiologi kompleks yang melindungi paru dari trauma mekanis, kimia dan suhu. Batuk bermula dari rangsangan pada reseptor batuk yang terletak di dalam maupun di luar rongga toraks. Batuk ditandai dengan penutupan aparatus glotis dan peningkatan tekanan intratoraks lalu diikuti oleh hentakan isi saluran napas melalui glotis menuju faring dan keluar dari tubuh. Kuatnya proses tersebut mengakibatkan terlepasnya mukus yang melekat pada dinding saluran napas sehingga terjadi ekspektorasi sputum. Batuk adalah salah satu refleks primitif bawaan yang merupakan bagian dari sistem kekebalan tubuh untuk melindungi tubuh dari benda asing. Hingga saat ini belum ada alat yang dapat mengukur batuk secara objektif.⁴

Pada orang dewasa, batuk kronik didefinisikan sebagai batuk yang berlangsung lebih dari delapan minggu, sedangkan batuk akut berlangsung kurang dari tiga minggu dan batuk subakut berlangsung selama tiga hingga delapan minggu. Batuk yang disebabkan oleh infeksi saluran pernapasan atas umumnya berlangsung sekitar satu hingga tiga minggu dan bersifat *self limited*. Pada kondisi tertentu, batuk dapat bertahan selama beberapa minggu dan ini merupakan tanda penyakit yang lebih serius sehingga membutuhkan rencana diagnostik yang lebih komprehensif. Evaluasi kemungkinan penyakit asma disarankan pada manajemen batuk kronik. Batuk yang terjadi secara persisten dapat mencetuskan terjadinya kelelahan, nyeri otot, muntah, hingga depresi.⁵

Terdapat empat fase batuk yaitu fase reseptorial, fase inspirasi, fase kompresif dan fase ekspirasi. Fase reseptorial merupakan fase reseptor batuk terstimulasi, teraktivasi dan mengirimkan impuls ke pusat batuk melalui nervus vagus. Fase inspirasi dimulai dengan inhalasi cepat akibat pembukaan glotis oleh kontraksi kartilago aritenoid. Fase kom-

presif terdiri dari penutupan glotis secara cepat dan diikuti dengan kontraksi otot aduktor kartilago aritenoid yang menyebabkan aduksi pita suara. Di saat yang sama terjadi kontraksi kuat otot perut dan otot pernapasan lainnya sehingga menyebabkan peningkatan tekanan intrapulmoner, kompresi alveolus dan bronkiolus. Fase ekspirasi ditandai dengan terbukanya epiglotis dan pita suara secara tiba-tiba sehingga menyebabkan hentakan udara dari dalam paru ke luar tubuh.⁶

Karakteristik Asma

Asma dapat terjadi pada berbagai kelompok usia dengan prevalensi yang bervariasi. Pada tahun 2019, terdapat sekitar 300 juta penderita asma di seluruh dunia dan jumlah ini diproyeksikan akan meningkat menjadi 100 juta pada tahun 2025. Di Indonesia, jumlah penderita asma adalah sebesar 4,5% dari total jumlah penduduk. Sejumlah besar kematian akibat asma terjadi di negara berkembang meskipun penatalaksanaan asma telah banyak mengalami kemajuan. Proses imunopatologi asma melibatkan berbagai sel inflamasi seperti eosinofil, sel mast, limfosit T dan makrofag. Salah satu fenotip asma melibatkan *T-helper 2* (Th2) sehingga berhubungan erat dengan atopi dan alergi, reaksi hipersensitivitas tipe 1, inflamasi eosinofilik dan respons terhadap kortikosteroid. Jalur Th2 dimulai dengan pengenalan antigen oleh *antigen presenting cell* (APC) kepada Th2 yang menyebabkan pelepasan interleukin 4 (IL-4), IL-5 dan IL-13. Berbagai sitokin ini menginduksi rekrutmen dan aktivasi eosinofilik serta pelepasan berbagai mediator inflamasi yang melatarbelakangi karakteristik asma seperti hiperresponsivitas saluran napas, produksi mukus hingga perubahan pada epitel dan sel otot.⁷⁻¹⁰

Asma adalah penyakit heterogen yang ditandai dengan peradangan kronik saluran napas. Heterogenitas asma meliputi derajat keparahan, riwayat penyakit dan respons terhadap pengobatan. Salah satu karakteristik asma yaitu terdapatnya variabilitas. Variabilitas adalah fluktuasi gejala dan keterbatasan aliran udara dari segi waktu dan intensitas serta dicetuskan oleh berbagai faktor seperti aktivitas fisis, zat iritan atau paparan alergen, cuaca, emosi dan infeksi virus. Individu dengan asma umumnya memiliki riwayat tanda dan gejala respirasi seperti mengi, rasa berat di dada, sesak napas dan/atau batuk serta keterbatasan aliran udara ekspirasi yang bervariasi. Asma dapat membaik secara spontan atau dengan pengobatan tergantung derajat keparahannya. Di antara periode stabil dapat terjadi eksaserbasi den-

gan derajat ringan hingga mengancam jiwa.^{8,9} Hambatan aliran udara ekspirasi pada asma secara objektif dapat diukur melalui pemeriksaan spirometri dengan memperhatikan parameter obstruksi yaitu volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP1) dan kapasitas vital paksa (KVP). Obstruksi saluran napas bawah dilihat dari penurunan rasio VEP1/KVP. Obstruksi pada asma bersifat *reversible* yang terlihat dari perbaikan VEP1 pasca-pemberian bronkodilator kerja cepat atau beberapa minggu setelah pemberian terapi pengontrol. Variasi VEP1 dengan atau tanpa bronkodilator menunjukkan variasi resistansi aliran udara yang merupakan komponen variabilitas yang biasa ditemukan pada asma.⁹

Asma Varian Batuk

Batuk kronik sering dihubungkan dengan keluhan lain seperti mengi atau sesak napas meskipun keluhan ini dapat berdiri sendiri. Terdapat banyak reseptor batuk di saluran napas proksimal dan jumlahnya menurun semakin ke distal. Pada asma varian batuk, terjadi inflamasi yang lebih nyata di area yang sering terstimulasi yaitu saluran napas proksimal sedangkan inflamasi pada saluran napas distal akan menyebabkan penyempitan lumen yang menimbulkan bunyi mengi dan keluhan lain yang biasa ditemukan pada asma klasik.⁴ Asma varian batuk merupakan salah satu fenotip asma dengan keluhan utama batuk tanpa disertai sesak dan mengi.¹¹ Asma dan asma varian batuk merupakan penyebab tersering batuk kronik dengan insidens sebesar 14-41,3% dan mencakup hingga seperempat populasi orang dewasa yang tidak merokok. Penegakan diagnosis asma varian batuk dapat didukung oleh pemeriksaan spirometri dan uji bronkodilator untuk mengetahui derajat reversibilitas. Jika pada pemeriksaan fisis dan spirometri tidak ditemukan kelainan yang mendukung ke arah asma maka diperlukan uji provokasi bronkus untuk mengukur derajat hiperresponsivitas saluran napas.^{12,13}

Pasien dengan asma varian batuk memiliki keluhan utama berupa batuk persisten yang berhubungan dengan hiperresponsivitas saluran napas. Keluhan tersebut dapat memberat terutama pada malam hari. Menurut *Global Initiative for Asthma* (GINA), beberapa diagnosis yang dapat dipertimbangkan pada pasien batuk nonproduktif tanpa disertai keluhan lainnya yaitu asma varian batuk, bronkitis eosinofilik, sindrom batuk saluran napas atas atau *postnasal drip*, batuk yang diinduksi *angiotensin converting enzyme* (ACE

inhibitor), *gastroesophageal reflux disease* (GERD) dan sindrom sinobronkial (rinosinusitis kronis klasik dan peradangan saluran napas bawah neutrofil).⁸

Pada asma varian batuk terjadi perubahan struktural layaknya asma klasik seperti penebalan lapisan subepitel, hiperplasia sel goblet dan proliferasi vaskular serta terjadi peningkatan eosinofil yang ditemukan pada sputum, *bronchoalveolar lavage* (BAL) dan jaringan mukosa bronkus.^{11,13} Asma varian batuk harus dibedakan dengan *non-asthmatic eosinophilic bronchitis* (NAEB) meskipun pada kedua penyakit ini juga ditemukan batuk kering, inflamasi eosinofilik dan obstruksi aliran udara yang kronik. Pada NAEB, pasien mengalami batuk kronik tanpa bukti objektif obstruksi aliran udara yang bervariasi serta memiliki uji provokasi bronkus yang normal. Hiperresponsivitas saluran napas merupakan ciri khas yang membedakan asma varian batuk dengan NAEB.⁵ Berbagai kemiripan perubahan patologis pada asma varian batuk dengan asma klasik membuat terapi inhalasi kortikosteroid dini dianjurkan untuk mencegah progresivitas inflamasi saluran napas dan perkembangan asma varian batuk menjadi asma klasik.^{14,15}

Penegakan Diagnosis Asma Varian Batuk

Pada asma varian batuk, parameter obstruksi saluran napas seperti VEP1/KVP umumnya tidak mengalami kelainan meskipun pada beberapa kasus nilai ini dianggap lebih rendah jika dibandingkan dengan individu normal. Reversibilitas VEP1 pada pasien dengan asma varian batuk lebih kecil dibandingkan asma klasik karena beberapa individu dengan asma varian batuk memiliki garis dasar VEP1 yang hampir normal.^{2,16} Pada kecurigaan asma dengan hasil uji faal paru yang tidak bermakna, diperlukan uji provokasi bronkus dengan menggunakan metakolin untuk menilai hiperresponsivitas saluran napas sehingga dapat membantu kecurigaan ke arah asma.¹²

Hiperresponsivitas saluran napas didefinisikan sebagai peningkatan sensitivitas dan respons terhadap stimulasi nonalergi yang menyebabkan penyempitan saluran napas. Pada sebuah studi disebutkan bahwa asma varian batuk terdapat pada pasien dengan hiperresponsivitas saluran napas yang mengalami batuk akibat stimulus yang tidak berbahaya seperti berbicara, tertawa atau udara dingin serta berhubungan dengan riwayat alergi pada keluarga dan musim.⁴ Derajat hiperrespon-

sivitas saluran napas dapat meningkat selama periode eksaserbasi atau menurun selama pengobatan dengan terapi antiinflamasi.¹⁷ Asma varian batuk adalah satu-satunya batuk kronik yang memberikan respons terhadap bronkodilator dan kortikosteroid inhalasi.¹⁶

American Thoracic Society (ATS) merekomendasikan metakolin sebagai substansi yang dapat digunakan pada uji provokasi bronkus. Uji metakolin merupakan uji provokasi bronkus langsung yang banyak digunakan sampai saat ini dibandingkan dengan uji histamin. Metakolin merupakan stimulan kolinergik nonspesifik yang dapat menginduksi terjadinya bronkokonstriksi tanpa menyebabkan eksaserbasi. Metakolin dapat berinteraksi langsung dengan reseptor muskarinik dan menyebabkan kontraksi otot polos sehingga terjadi penurunan diameter lumen dan peningkatan resistansi saluran napas yang memengaruhi aliran udara ekspirasi. Kondisi tersebut dapat terjadi pada inhalasi metakolin dosis rendah pada individu dengan hiperresponsivitas saluran napas.¹⁷ Metakolin dapat digunakan hingga konsentrasi >200 mg/mL tanpa efek samping, sedangkan histamin pada konsentrasi >32 mg/mL dapat menimbulkan berbagai efek samping.¹⁸

Pada uji provokasi bronkus, dilakukan PC₂₀ atau PD₂₀ dengan melihat penurunan nilai VEPI yang mencapai 10-20% dari nilai dasar saat inhalasi bronkokonstriktor berlangsung. *Provocation dose* dan PC₂₀ menggambarkan konsentrasi provokasi dari bronkokonstriktor yang menyebabkan penurunan nilai VEPI sebesar 20%. Uji provokasi bronkus memiliki nilai prediksi negatif yang tinggi sehingga jika tidak ditemukan hiperresponsivitas saluran napas pada uji ini, diagnosis asma dapat disingkirkan. Namun, uji provokasi bronkus memiliki spesifisitas yang terbatas sehingga diperlukan evaluasi diagnosis selain asma pada pasien yang menunjukkan hasil positif.¹⁸ Pada suatu studi didapatkan bahwa selama uji provokasi bronkus pasien asma varian batuk lebih sering menunjukkan keluhan batuk dibandingkan mengi.¹¹

Japanese Cough Research Society merumuskan beberapa kriteria diagnosis dalam penegakan diagnosis asma varian batuk. Kriteria tersebut antara lain batuk kronik nonproduktif yang berlangsung selama >8 minggu, tidak ditemukan *postnasal drip* yang menyebabkan batuk, batuk mereda pasca-pemberian terapi bronkodilator, tidak ditemukan suara napas tambahan pada pemeriksaan fisis, tidak ada riwayat keluhan sesak atau mengi, tidak terdapat gambaran radiolo-

gis yang menjadi kecurigaan terhadap etiologi batuk, uji faal paru dalam batas normal yang dilihat dari VEPI, KVP dan rasio VEPI/KVP, terdapat hiperresponsivitas saluran napas yang diukur dari uji provokasi bronkus serta tidak ditemukan kelainan pada sensitivitas refleksi batuk.¹⁹

Tata laksana Asma Varian Batuk

Secara umum, pengobatan asma varian batuk tidak berbeda dengan pengobatan asma klasik yaitu inhalasi bronkodilator dan kortikosteroid meskipun hingga saat ini belum terdapat pedoman khusus terkait pemilihan obat, dosis dan lama penggunaan terapi tersebut. Pada suatu studi didapatkan perbaikan faal paru dan derajat hiperresponsivitas saluran napas pasca-penggunaan inhalasi kortikosteroid selama tiga bulan, sedangkan perbaikan kadar eosinofil sputum terjadi pasca-penggunaan inhalasi kortikosteroid selama enam bulan.²⁰ Studi lainnya mendapatkan bahwa sebanyak 50% pasien dengan asma varian batuk mengalami resolusi keluhan setelah satu bulan terapi dengan menggunakan bronkodilator meskipun asma varian batuk dapat muncul kembali jika pengobatan dihentikan.²³

Keluhan batuk yang menetap pasca-pemberian terapi inhalasi dapat diakibatkan oleh inflamasi yang berat. Pada kasus demikian diperlukan penilaian derajat inflamasi saluran napas melalui pemeriksaan sputum atau BAL untuk mengidentifikasi pasien yang akan mendapatkan manfaat dari terapi antiinflamasi yang lebih agresif.¹⁰ Asma varian batuk tipe eosinofilik dengan temuan eosinofil pada sputum atau BAL memiliki respons yang lebih baik terhadap kortikosteroid dibandingkan tipe noneosinofilik.¹³ Klinisi dapat mempertimbangkan untuk meningkatkan dosis inhalasi atau menambahkan obat lain seperti agonis β_2 kerja lama, teofilin lepas lambat atau LTRA jika tidak terdapat perbaikan keluhan dengan inhalasi kortikosteroid.²¹ Pada beberapa kasus eksaserbasi dapat dipertimbangkan penambahan kortikosteroid jangka pendek. Respons parsial terhadap terapi inhalasi dapat diatasi dengan mengubah bentuk pengobatan menjadi terapi oral atau kombinasi oral dan inhalasi bila diperlukan.¹⁶

Kesimpulan

Batuk merupakan manifestasi gejala yang seringkali dihubungkan dengan berbagai macam penyakit paru, baik yang bersifat infeksi maupun noninfeksi. Etiologi batuk yang

merupakan salah satu fenotip asma adalah asma varian batuk. Pasien dengan asma varian batuk umumnya mengeluh batuk kronik tanpa disertai keluhan respirasi lain yang biasanya berhubungan dengan asma. Pada asma varian batuk terjadi hiperresponsivitas saluran napas yang dibuktikan dengan uji provokasi bronkus serta hasil uji faal paru yang normal. Tata laksana asma varian batuk pada dasarnya tidak berbeda dengan asma klasik, yaitu inhalasi bronkodilator dan kortikosteroid. Respons parsial terhadap terapi inhalasi dapat diatasi dengan mengubah bentuk pengobatan, meningkatkan dosis inhalasi, atau menambahkan obat lain seperti agonis β_2 kerja lama, teofilin lepas lambat atau LTRA. Dengan penanganan yang tepat, asma varian batuk dapat dikendalikan dengan baik sehingga gejala batuk kronik dapat berkurang atau hilang sehingga meningkatkan kualitas hidup penderita.

Daftar Pustaka

1. Corao WM. Pearls and pitfalls in the diagnosis of cough variant asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39:466-7.
2. Niimi A. Cough and Asthma. *Current Respiratory Medicine Reviews.* 2011;7:47-54.
3. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Tabuena R, Yamaguchi M, et al. Prognosis of Cough Variant Asthma: A Retrospective Analysis. *J Asthma.* 2016;43:131-5.
4. Sharma S, Hashmi MF, Alhajjaj MS. Cough. [Updated 2021 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493221/?report=classic>.
5. Michaudet C, Malaty J. Chronic Cough: Evaluation and Management. *Am Fam Physicians.* 2017;96:575-80.
6. Andrani F, Aiello M, Bertorelli G, Crisafulli E, Chetta A. Cough, a vital reflex. Mechanisms, determinants and measurements. *Acta Biomed.* 2018;89:477-80.
7. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr.* 2019;7:1-15.
8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2023. Available from: www.ginasthma.org.
9. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Asma: Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Edisi revisi 3. Jakarta: PDPI; 2021. Bab V, Diagnosis dan penilaian asma; p.30-8.
10. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18:715-25.
11. Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka H, et al. Atopic features of cough asthma and classic asthma with wheezing. *Clin Exp Allergy.* 2017;37:1833-9.
12. Perotin JM, Launois C, Dewolf M, Dumazet A, Dury S, Lebargy F, et al. Managing patients with chronic cough: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1041-51.
13. Gao J, Wu F, Wu S, Yang X. Inflammatory Subtypes in Classic Asthma and Cough Variant Asthma. *J Inflamm Res.* 2020;13:1167-73.
14. Lai K, Zhan W, Wu F, Zhang Y, Lin L, Li W, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the Chinese APAC Cough Variant Asthma Cohort. *Front Med.* 2022;8:1-11.
15. Yildiz T, Dulge S. Non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Turk Thorac J.* 2018;19:41-5.
16. Miwa N, Nagano T, Ohnishi H, Nishiura T, Takenaka K, Shirotani T, et al. An open-label, multi-institutional, randomized study to evaluate additive effect of a leukotriene receptor antagonist on cough score in patients with cough-variant asthma being treated with inhaled corticosteroids. *Kobe J Med Sci.* 2018;64:134-9.
17. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, Carlsen KH, Diamant Z, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J.* 2017;49:1-17.
18. Rasmin M, Jusuf A, Yunus F, Amin M, Aditama TY, Syaifuddin T, et al. Buku Ajar Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi. Edisi 1. Jakarta: UI Publishing; 2018.
19. Magni C, Chellini E, Zanasi A. Cough variant asthma and atopic cough. *Multidiscip Respir Med.* 2010;5:99-103.
20. Liu M, Liu K, Zhu N, Xia J, Chen X. Inflammatory Mediators in Induced Sputum and Airway Hyperresponsiveness in Cough Variant Asthma during Long-Term Inhaled Corticosteroid Treatment. *Mediators Inflamm.* 2012;1:1-7.
21. Niimi A. Narrative Review: how long should patients with cough variant asthma or non-asthmatic eosinophilic bronchitis be treated?. *J Thorac Dis.* 2021;13:3197-214.

