

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Epidemiologi

Penyakit asma masuk dalam sepuluh besar penyebab kesakitan dan kematian di Indonesia. Pada tahun 2005 Survei Kesehatan Rumah Tangga mencatat 225.000 orang meninggal karena asma (Dinkes Jogja, 2011). Hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) menunjukkan bahwa penyakit paru termasuk asma selalu masuk 10 penyebab langsung dan tidak langsung bagi kesakitan dan kematian utama di Indonesia termasuk DIY (Dinkes Jogja, 2013).

Menurut Depkes (2013) dalam laporan hasil riset kesehatan dasar, di Indonesia masih banyak penyakit yang menjadi masalah kesehatan masyarakat, salah satunya ialah penyakit asma yang tergolong sebagai penyakit yang tidak menular, angka prevalensi asma di Indonesia mencapai 4,5%, penyakit asma lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki, kejadian asma pada perempuan 4,6% sedangkan pada laki-laki 4,4%, angka kejadian asma pada seluruh kelompok umur di Yogyakarta adalah 6,9%. Data dari Dinas Kesehatan Kota Daerah Istimewa Yogyakarta (2010) prevalensi asma yang terjadi di Yogyakarta sekitar 16,4%.

Data SIRS tahun 2013 menunjukkan bahwa pasien asma rawat inap berdasarkan umur tertinggi pada 45-64 tahun yaitu sebesar 25,66 % dan prevalensi terendah usia 0-6 hari sebesar 0,10 %. Sedangkan prevalensi asma rawat jalan berdasarkan umur tertinggi pada umur 25-44 tahun yaitu

sebesar 24,05 % dan prevalensi terendah usia 0-6 hari sebesar 0,13%. Hal ini menunjukkan tingginya jumlah penderita penyakit asma di Yogyakarta pada umur tertinggi yaitu 25-44 dan 45-64 tahun.

Pada tahun 2004, data dari kekambuhan asma yang diperoleh dapat mengakibatkan kunjungan 14,7 juta pasien rawat jalan, 1,8 juta kunjungan ruang gawat darurat, 497.000 rawat inap dan 4.055 kematian di Amerika Serikat. Fatalitas kasus asma di Amerika Serikat diperkirakan 5,2 per 100.000, dengan variasi yang luas di seluruh Eropa (1,6 per 100.000 di Finlandia dan 9,3 per 100.000 di Denmark). Kekambuhan asma lebih umum pada wanita dari pada laki-laki, dan perempuan dua kali lebih mungkin dibandingkan laki-laki untuk dirawat di rumah sakit karena asma. Prevalensi asma lebih tinggi pada perempuan pasca-pubertas daripada laki-laki pasca-pubertas dan fakta ini adalah bagian besar dari penjelasan bahwa jumlah yang lebih banyak terjadi pada perempuan dewasa untuk mencari perawatan karena asma akut (Dougherty, 2009).

2. Penyakit Asma

Asma adalah penyakit inflamasi kronis yang umum dan berpotensi serius menjadi beban besar bagi pasien, keluarga mereka dan masyarakat. Hal ini menyebabkan gejala pada pernapasan, terjadinya pembatasan kegiatan, dan serangan-serangan yang kadang-kadang mendadak. Asma menimbulkan gejala seperti mengi, sesak napas, sesak dada dan batuk-batuk yang bervariasi kejadian, frekuensi dan intensitasnya (GINA, 2015), terutama malam dan atau dini hari. Pada asma melibatkan beberapa sel

dalam proses inflamasinya. Inflamasi kronis mengakibatkan dilepaskannya beberapa macam mediator yang dapat mengaktivasi sel target di saluran nafas yang mengakibatkan bronkokonstriksi. Pada asma terjadi mekanisme hiperresponsif bronkus (Supartini, *et al* 1995 dalam Meiyanti, 2000). Hiperresponsif bronkus adalah respon bronkus yang berlebihan akibat berbagai rangsangan yang menyebabkan penyempitan bronkus (Meiyanti, 2000). Obstruksi jalan napas yang luas, bervariasi dan seringkali bersifat reversibel dengan atau tanpa pengobatan berhubungan dengan gejala-gejala episodik yang terjadi (Depkes RI, 2009). Gejala-gejala ini berhubungan dengan variabel aliran udara ekspirasi yaitu menghembuskan udara keluar dari paru-paru akibat bronkokonstriksi (penyempitan saluran napas), penebalan dinding napas, dan peningkatan lendir (GINA, 2015).

Patofisiologi asma adalah pengurangan diameter jalan napas yang disebabkan kontraksi otot polos, edema dinding bronkus dan sekret kental yang lengket. Hasil akhir adalah peningkatan resistensi jalan napas, penurunan volume ekspirasi paksa (*forced expiratory volume*) dan kecepatan aliran, hiperinflasi paru dan thorax, peningkatan kerja bernapas, perubahan fungsi otot pernapasan. Jadi, walaupun asma pada dasarnya diperkirakan sebagai penyakit saluran napas, sesungguhnya semua aspek fungsi paru mengalami kerusakan selama serangan akut (Isselbacher et al., 2000).

Pada pasien asma, patogenesis penyakit sangat berkaitan dengan gambaran klinis penyakit. Bila reaktivitas jalan napas sangat tinggi, fungsi

paru menjadi tidak stabil, gejala menjadi lebih berat dan menetap, respons akut terhadap bronkodilator menjadi lebih luas dan jumlah terapi yang dibutuhkan untuk mengatasi keluhan pasien meningkat (Isselbacher *et al.*, 2000).

Menurut Mc Fadden Jr dalam Isselbacher *et al* 2000, terdapat tujuh kelompok utama rangsangan yang berinteraksi dengan respons jalan napas dan membangkitkan episode akut asma yaitu alergenik, farmakologik, lingkungan, pekerjaan, infeksi, yang berkaitan dengan *exercise* dan emosi.

Pada Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan Asma di Indonesia terdapat 2 risiko berkembangnya asma yaitu risiko yang merupakan interaksi antara faktor pejamu (*host factor*) dan faktor lingkungan. Faktor pejamu disini termasuk predisposisi genetik yang mempengaruhi untuk berkembangnya asma, yaitu genetik asma, alergik (atopi), hipereaktivitas bronkus, jenis kelamin dan ras. Faktor lingkungan mempengaruhi individu dengan kecenderungan/ predisposisi asma untuk berkembang menjadi asma, menyebabkan terjadinya eksaserbasi (kekambuhan) dan atau menyebabkan gejala-gejala asma menetap. Termasuk dalam faktor lingkungan yaitu alergen, sensitisasi lingkungan kerja, asap rokok, polusi udara, infeksi pernapasan (virus), diet, status sosioekonomi dan besarnya keluarga. Interaksi faktor genetik/ pejamu dengan lingkungan dipikirkan melalui kemungkinan berupa adanya pajanan lingkungan. Pajanan lingkungan ini hanya meningkatkan risiko asma pada individu dengan genetik asma.

Lingkungan maupun genetik masing-masing meningkatkan risiko penyakit asma.

Asma adalah penyakit yang diturunkan, telah terbukti dari berbagai penelitian. Predisposisi genetik untuk berkembangnya asma memberikan bakat/ kecenderungan untuk terjadinya asma. Fenotip yang berkaitan dengan asma, dikaitkan dengan ukuran subjektif (gejala) dan objektif (hipereaktiviti bronkus, kadar IgE serum) dan atau keduanya. Karena kompleksnya gambaran klinis asma, maka dasar genetik asma dipelajari dan diteliti melalui fenotip-fenotip perantara yang dapat diukur secara objektif seperti hipereaktiviti bronkus, alergik/ atopi, walau disadari kondisi tersebut tidak khusus untuk asma. Banyak gen terlibat dalam patogenesis asma, dan beberapa kromosom telah diidentifikasi berpotensi menimbulkan asma. Genetik juga mengontrol respons imun terhadap aeroalergen (Depkes RI, 2009).

Selain faktor pejamu, faktor lingkungan juga berpengaruh terhadap timbulnya asma. Alergen dan sensitisasi bahan lingkungan kerja dipertimbangkan adalah penyebab utama asma, dengan pengertian faktor lingkungan tersebut pada awalnya mensensitisasi jalan napas dan mempertahankan kondisi asma tetap aktif dengan mencetuskan serangan asma atau menyebabkan menetapnya gejala.

Diagnosis asma didasari oleh gejala yang bersifat episodik, gejala berupa batuk, sesak napas, mengi, rasa berat di dada dan variabiliti yang berkaitan dengan cuaca. Anamnesis yang baik cukup untuk menegakkan

diagnosis, ditambah dengan pemeriksaan jasmani dan pengukuran faal paru terutama reversibilitas kelainan faal paru, akan lebih meningkatkan nilai diagnostik.

Ada beberapa riwayat penyakit / gejala asma yaitu, bersifat episodik, seringkali reversibel dengan atau tanpa pengobatan; adanya gejala berupa batuk, sesak napas, rasa berat di dada dan berdahak; gejala timbul/ memburuk terutama malam/ dini hari; diawali oleh faktor pencetus yang bersifat individu; suatu respons terhadap pemberian bronkodilator (Depkes RI, 2009).

Pemeriksaan lain untuk membantu menegakkan diagnosis asma dapat berupa uji provokasi bronkus dan pengukuran status alergi. Pemeriksaan uji provokasi bronkus mempunyai sensitiviti yang tinggi tetapi spesifisiti rendah, artinya hasil negatif dapat menyingkirkan diagnosis asma persisten, tetapi hasil positif tidak selalu berarti bahwa penderita tersebut asma. Hasil positif dapat terjadi pada penyakit lain seperti rinitis alergik, berbagai gangguan dengan penyempitan jalan napas seperti PPOK, bronkiektasis dan fibrosis kistik. Untuk pengukuran status alergi, mempunyai nilai kecil untuk mendiagnosis asma, tetapi membantu mengidentifikasi faktor risiko/ pencetus sehingga dapat dilaksanakan kontrol lingkungan dalam penatalaksanaan. Komponen alergi pada asma dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan uji kulit atau pengukuran IgE spesifik serum. Uji kulit adalah cara utama untuk mendiagnosis status alergi/atopi, umumnya dilakukan dengan *prick test*. Walaupun uji kulit

merupakan cara yang tepat untuk diagnosis atopi, tetapi juga dapat menghasilkan positif maupun negatif palsu. Sehingga konfirmasi terhadap pajanan alergen yang relevan dan hubungannya dengan gejala harus selalu dilakukan. Pengukuran IgE spesifik dilakukan pada keadaan uji kulit tidak dapat dilakukan (antara lain dermatophagoism, dermatitis/ kelainan kulit pada lengan tempat uji kulit, dan lain-lain). Pemeriksaan kadar IgE total tidak mempunyai nilai dalam diagnosis alergi/ atopi.

Diagnosis banding asma antara lain sebagai berikut :

Pada orang dewasa yaitu, Penyakit Paru Obstruksi Kronik, Bronkitis kronik, Gagal Jantung Kongestif, Batuk kronik akibat lain-lain, Disfungsi laring, Obstruksi mekanis (misal tumor), Emboli Paru.

Tabel 2.1. Klasifikasi derajat asma berdasarkan gejala pada orang dewasa (Depkes RI, 2009)

| Derajat Asma | Gejala | Gejala Malam | Faal Paru |
|------------------|--|-----------------|---|
| Intermiten | Bulanan Gejala <1x/minggu tanpa gejala di luar serangan Serangan akut Serangan singkat | ≤2kali sebulan | APE ≥80% - VEP1 ≥80% nilai prediksi APE ≥ 80% nilai terbaik - Variabiliti APE <20 % |
| Persisten Ringan | Mingguan Gejala >1x/minggu tetapi <1x/hari Serangan dapat mengganggu aktivitas dan tidur | >2 kali sebulan | APE >80% - VEP1 ≥80% nilai prediksi APE ≥ 80% nilai terbaik - Variabiliti APE 20-30% |
| Persisten Sedang | Harian Gejala setiap hari Serangan mengganggu aktivitas dan tidur Bronkodilator setiap hari | >2 kali sebulan | APE 60-80% - VEP1 60-80% nilai prediksi APE 60-80% nilai terbaik - Variabiliti APE>30%. |
| Persisten Berat | Kontinyu Gejala terus-menerus Sering kambuh Aktivitas fisik terbatas | Sering | APE≤60% - VEP1 ≤60% nilai prediksi APE ≤60% nilai terbaik - Variabiliti APE >30 % |

3. Kekambuhan Asma

Eksaserbasi (kekambuhan) asma adalah episode akut atau subakut dengan sesak yang memburuk secara progresif disertai batuk, mengi, dan dada sakit, atau beberapa kombinasi gejala-gejala tersebut. Eksaserbasi ditandai dengan menurunnya arus napas yang dapat diukur secara obyektif dengan *spirometry* dan merupakan indikator yang lebih dapat dipercaya dibanding gejala. Penderita asma terkontrol dengan steroid inhaler, memiliki risiko yang lebih kecil untuk eksaserbasi. Penderita tersebut masih dapat mengalami eksaserbasi, misalnya bila menderita infeksi virus saluran napas. Penanganan eksaserbasi yang efektif juga melibatkan keempat komponen penanganan asma jangka panjang, yaitu pemantauan, penyuluhan, kontrol lingkungan dan pemberian obat. Tidak ada keuntungan dari dosis steroid lebih tinggi pada eksaserbasi asma, atau juga keuntungan pemberian intravena dibanding oral. Jumlah pemberian steroid sistemik untuk eksaserbasi asma yang memerlukan kunjungan gawat darurat dapat berlangsung 3-10 hari. Untuk kortikosteroid, tidak perlu *tapering off*, bila diberikan dalam waktu kurang dari satu minggu. Untuk waktu sedikit lebih lama (10 hari) juga mungkin tidak perlu *tapering off* bila penderita juga mendapat kortikosteroid inhaler (Rengganis, 2008).

4. Terapi Obat

Obat yang digunakan dalam terapi asma menurut E.R McFadden JR dikelompokkan ke dalam lima kategori yaitu preparat agonis beta adrenergik, metilxantin, glukokortikoid, preparat penstabil sel mast dan antikolinergik. Dilihat dari patofisiologi penyakit asma, obat asma dapat dibagi menjadi tiga jenis yaitu sebagai bronkodilator untuk bronkodilatasi pada terjadinya pengurangan diameter jalan napas, anti inflamasi untuk inhibisi terhadap proses degranulasi sel mast dan sebagai obat penekan produksi sekret mukus (Isselbacher, et al., 2000).

a. Bronkodilator

Obat dalam kategori stimulan adrenergik menghasilkan dilatasi jalan napas melalui stimulasi reseptor beta dengan pembentukan AMP siklik sebagai hasilnya. Obat ini terdiri atas kelompok obat katekolamin, resorsinol dan saligenin. Semua preparat ini berupa analog. Obat-obat tersebut juga mengurangi pelepasan mediator dan memperbaiki transportasi mukosiliaris. Kelompok katekolamin dalam penggunaan klinis yang luas terdiri atas epinefrin, isoproterenol, isoetarin, rimiterol dan heksoprenalin. Kelompok preparat resorsinol yang paling sering digunakan adalah metaproterenol, terbutalin serta fenoterol dan preparat saligenin yang dikenal paling luas adalah albuterol atau salbutamol (Isselbacher, et al., 2000).

Teofilin adalah contoh dari kategori metilxantin. Teofilin merupakan bronkodilator dengan potensi sedang yang bekerja

lewat mekanisme yang belum jelas. Contoh dari golongan metilxanthin yaitu teofilin. Efek samping dari pemakaian teofilin adalah gejala gugup, vomitus, anorexia dan nyeri kepala.

Obat antikolinergik seperti atropin sulfat akan menghasilkan bronkodilatasi pada pasien penyakit asma, akan tetapi penggunaannya dibatasi oleh efek sistemik yang ditimbulkan (Isselbacher, et al., 2000).

b. Anti Inflamasi

Kortikosteroid digunakan untuk mengurangi radang jalan napas dan bukan merupakan bronkodilator. Preparat steroid akan memberikan hasil yang menguntungkan jika digunakan pada keadaan akut ketika obstruksi jalan napas yang berat tidak berkurang atau bahkan semakin memburuk kendati sudah dilakukan terapi yang optimal dengan bronkodilator (Isselbacher, et al., 2000).

Kromolin sodium dan nedokromil sodium merupakan preparat penstabil sel mast. Kromolin sodium dan nedokromil bukan merupakan bronkodilator. Efek terapeutik utama yang dimiliki oleh kedua preparat ini adalah inhibisi terhadap proses degranulasi sel mast sehingga mencegah pelepasan mediator kimiawi untuk anafilaksis (Isselbacher, et al., 2000).

Terdapat suatu zat yang disebut leukotrien yang berperan penting pada asma dan penyakit sistem imun lainnya. Leukotrien (LT) adalah persenyawaan yang biologik aktif dan kuat yang disintesis oleh 5-lipoksigenase di dalam neutrofil, monosit, makrofag sel mast, serta keratinosit dan juga di dalam paru-paru, limpa dan jantung. Sebelum strukturnya dikenal, leukotriene dikenal sebagai *slow reacting substance of anaphylaxis* (SRS-A) yang dilepas setelah reaksi imunologik. SRS-A ini merupakan bentuk metabolit asam arachidonic melalui jalur 5-lipoxygenase dan diproduksi oleh leukosit akibat inflamasi, terutama dari sel mast, basophil dan eosinophil (Katzung, 1998).

Ada beberapa tipe leukotriene yaitu LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, dan LTE₄. LTD₄ dan LTE₄ yang memiliki peran penting pada penyakit asma. Antagonis leukotriene dan penghambat lipoksigenase untuk asma yaitu kortikosteroid dan kromolin. Kortikosteroid dan kromolin berkaitan dengan eikosanoid pada asma. Kortikosteroid menghambat sintesis eikosanoid dan membatasi jumlah perantara eikosanoid yang dapat dilepas. Kromolin menghambat pelepasan eikosanoid dan perantara lainnya seperti histamine (Katzung, 1998).

Selain itu, terdapat leukotriene modifiers sebagai obat untuk asma. Terdapat dua tipe leukotriene modifiers yaitu

antagonis reseptor sistein leukotriene dan inhibitor sintesis leukotriene. Antagonis reseptor sistein leukotriene memiliki mekanisme kerja yaitu menghentikan aktivitas reseptor sistein leukotriene (CysLT1) pada otot polos bronkus dan menghentikan respon organ terhadap leukotriene. Obat yang termasuk dalam tipe ini adalah zafirlukast, pranlukast dan montelukas. Untuk inhibitor sintesis leukotriene memiliki mekanisme kerja yaitu menghentikan biosintesis dari sistein leukotriene dan LTB 4. Obat yang termasuk dalam kategori ini adalah Zileuton, ZD-2138, Bay X 1005, MK-0591 (Samaria, 2004).

c. Penekan Produksi Mukus

Ekspektoran dan obat mukolitik disukai di masa lalu, tetapi obat ini tidak meningkatkan terapi fase akut maupun kronik penyakit secara bermakna. Obat mukolitik seperti asetilsistein dapat menimbulkan bronkospasme bila diberikan pada pasien asma yang rentan (Isselbacher, 2000).

Tiotropium bromida adalah antagonis muskarinik inhalasi kerja lambat / *Long Acting Muscarinic Antagonist* (LAMA). Tiotropium bromida telah terbukti mengurangi metaplasia dari sel piala dan massa otot polos saluran napas pada tikus allergen dan *guinea pigs*. Tiotropium bromida

memiliki potensi yang tinggi sebagai antagonis selektif pada reseptor muscarinic asetilkolin (ACh). Bukti awal dari manfaat klinis dengan terapi LAMA pada asma diidentifikasi pada pasien PPOK dengan napas hiper-responsif dan asma (Befekadu, 2014).

Tiotropium adalah antikolinergik long-acting inhalasi saat ini disetujui di AS untuk perawatan pemeliharaan sehari sekali bronkospasme terkait dengan PPOK. Telah terbukti menjadi bronkodilator yang efektif dan untuk mengurangi frekuensi kekambuhan PPOK. Penambahan tiotropium terapi dengan hanya ICS atau kombinasi ICS-LABA menghasilkan perbaikan yang signifikan dalam fungsi paru-paru. Bukti dari satu studi menunjukkan penurunan eksaserbasi pada pasien dengan asma berat yang tidak terkontrol. Temuan ini konsisten dengan efek yang diketahui dari antagonis muskarinik dan mekanisme kerjanya dalam konteks patofisiologi asma (Befekadu, *et al*, 2014).

Ada peran bermanfaat tiotropium untuk pasien asma persisten berat yang tidak terkontrol meskipun dengan penggunaan ICS atau ICS dan LABA. Tiotropium mempertahankan fungsi paru-paru ketika ICS yang ditambahkan dan ketika LABA dihentikan. Tiotropium meningkatkan fungsi paru-paru ketika ditambahkan ke ICS

sendiri atau terapi kombinasi ICS-LABA. Dalam percobaan telah dibandingkan penambahan tiotropium dengan menggandakan dosis ICS yang ditambahkan tiotropium, hasilnya lebih unggul secara signifikan. Dalam uji coba di mana penambahan tiotropium dibandingkan dengan salmeterol, efek menguntungkan dari dua bronkodilator ini adalah serupa. Tiotropium memiliki peran bermanfaat dalam asma persisten sedang sampai berat meskipun dengan penggunaan ICS atau ICS dan LABA. Penggunaan tiotropium sebagai terapi tambahan tidak menimbulkan masalah keamanan (Befekadu, *et al*, 2014).

Dewasa ini, medikasi asma ditujukan untuk mengatasi dan mencegah gejala obstruksi jalan napas, terdiri atas *controller* (pengontrol) dan *reliever* (pelega). *Controller* adalah medikasi asma jangka panjang untuk mengontrol atau mengendalikan asma, diberikan setiap hari untuk mencapai dan mempertahankan keadaan asma terkontrol pada asma persisten. Sedangkan *reliever* adalah obat yang cepat menghilangkan gejala asma yaitu untuk dilatasi jalan napas melalui relaksasi otot polos, memperbaiki dan atau menghambat bronkokonstriksi yang berkaitan dengan gejala akut seperti mengi, rasa berat di dada dan batuk, tidak memperbaiki inflamasi jalan napas atau menurunkan hiperesponsif jalan napas (Depkes RI, 2009).

Jenis-jenis obat-obat pengontrol yaitu kortikosteroid inhalasi (ICS), kortikosteroid sistemik, sodium kromoglikat, nedokromil sodium, metilxantin, *long acting beta 2 agonist* inhalasi maupun oral, *leukotrien modifiers*, antihistamin generasi ke dua (antagonis -H1) dan lain-lain. Untuk obat yang termasuk pelega adalah *short acting beta 2 agonist*, kortikosteroid sistemik (steroid sistemik digunakan sebagai obat pelega bila penggunaan bronkodilator yang lain sudah optimal tetapi hasil belum tercapai, penggunaannya dikombinasikan dengan bronkodilator lain), antikolinergik, aminofilin, adrenalin (Depkes RI, 2009). Penggunaan kombinasi *long-acting β 2-agonis* kerja cepat seperti formoterol dan inhalasi *glucocorticosteroid* seperti budesonide dalam satu inhaler sebagai pengontrol dan pelega efektif dalam mempertahankan tingkat kontrol asma yang tinggi dan mengurangi kekambuhan (Barnes, 2006).

The Global Initiative for Asthma Guidelines (GINA) merekomendasikan penggunaan inhalasi kortikosteroid (ICS) sebagai *controller* untuk pasien dengan asma persisten dan *short-acting beta 2-agonist* (SABA) sebagai *reliever*. Untuk pasien yang tidak cukup dikendalikan oleh ICS, dianjurkan penambahan *long-acting beta 2 agonist* (LABA). Pilihan lain adalah menggabungkan *leukotrien modifiers* dengan ICS. Selain itu, dapat dipertimbangkan penambahan berkelanjutan-*release* teofilin pada ICS. Di Thailand, LABA tidak tersedia sebagai monoterapi, sementara ICS / LABA sebagai kombinasi

tetap juga tidak banyak digunakan karena biaya tinggi (Boonsawat, 2014).

National Heart Lung and Blood Institute (2007), menyebutkan bahwa ICS dianggap sebagai obat anti-inflamasi yang paling ampuh dan efektif saat ini dan tersedia untuk pencapaian dan pemeliharaan kontrol asma yang persisten. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa kemanjuran tindakan pengendalian asma tergantung pada beberapa faktor (Suzuki, 2011). Salah satu faktor penting yaitu kemanjuran ICS pada kontrol asma harus ditentukan berdasarkan standar (GINA, 2009).

Karena terdapat berbagai pilihan pengobatan, maka sulit untuk menilai efek dari ICS dalam praktek klinis nyata dalam kondisi tidak terkontrol. Ketika gejala-gejala pada pasien asma menjadi tidak terkontrol dengan ICS saja, maka pasien akan menerima kombinasi obat berupa ICS dan kontroler lain seperti LABA (Boonsawat, 2014).

Dalam uji coba kontrol klinis, 65% dari pasien kontrol asma dicapai dengan menggunakan inhalasi *fluticasone*. Penambahan LABA ke ICS meningkatkan kontrol asma sebesar 71% (Bateman, 2004). Dalam penelitian lain dengan metode yang sama, ditemukan bahwa pasien mencapai kontrol asma dengan menggunakan ICS / LABA. Ini menyiratkan bahwa ICS saja tidak cukup untuk mengontrol asma (Boonsawat, 2014).

Dari terapi obat yang telah disebutkan di atas terdapat beberapa rekomendasi untuk penatalaksanaan pada penyakit asma yaitu agonis beta-2 dan inhalasi kortikosteroid / *Inhaled Corticosteroids (ICS)*.

a. Agonis Beta

Ada dua subtipe dari reseptor beta, ditandai dengan Beta 1 dan Beta 2. Reseptor beta 1 dan 2, secara operasional ditentukan oleh afinitasnya terhadap epinefrin dan norepinefrin, reseptor beta 1 mempunyai afinitas rata-rata setara terhadap epinefrin dan norepinefrin, sedangkan reseptor beta-2 mempunyai reseptor yang lebih kuat terhadap epinefrin dibandingkan dengan norepinefrin (Katzung, 1998).

Aktivasi subtipe reseptor beta menyebabkan aktivasi adenilil siklase dan peningkatan perubahan ATP menjadi cAMP. Aktivasi enzim siklase ini diperantarai oleh pemacu pasangan protein Gs. cAMP merupakan pembawa pesan kedua utama (*second messenger*) dari aktivasi reseptor beta. Aktivasi reseptor beta menimbulkan relaksasi otot polos. Otot polos bronkial mengandung reseptor Beta 2 yang menyebabkan relaksasi. Aktivitas reseptor ini justru menimbulkan bronkodilatasi. Mekanisme kerja agonis beta-2 yaitu relaksasi otot polos saluran napas, meningkatkan bersihan mukosilier, menurunkan permeabilitas pembuluh darah dan modulasi pelepasan mediator dari sel mast (Katzung, 1998).

1) Agonis beta-2 kerja singkat (*Short Acting Beta-2 Agonist*)

Termasuk golongan ini adalah salbutamol, terbutalin, fenoterol, dan prokaterol yang telah beredar di Indonesia. SABA mempunyai waktu mulai kerja (onset) yang cepat. Pemberian dapat secara inhalasi atau oral, pemberian inhalasi mempunyai onset yang lebih cepat dan efek samping minimal/ tidak ada. Mekanisme kerja sebagaimana agonis beta-2 yaitu relaksasi otot polos saluran napas, meningkatkan bersihan mukosilier, menurunkan permeabiliti pembuluh darah dan modulasi penglepasan mediator dari sel mast (Depkes RI,2009).

Penggunaan agonis beta-2 kerja singkat direkomendasikan bila diperlukan untuk mengatasi gejala. Demikian pula, gagal melegakan jalan napas segera atau respons tidak memuaskan dengan agonis beta-2 kerja singkat saat serangan asma adalah petanda dibutuhkannya glukokortikosteroid oral. Efek sampingnya adalah rangsangan kardiovaskular, tremor otot rangka dan hipokalemia. Pemberian secara inhalasi jauh lebih sedikit menimbulkan efek samping daripada oral. Dianjurkan pemberian inhalasi, kecuali pada

penderita yang tidak dapat/mungkin menggunakan terapi inhalasi (Depkes RI,2009).

2) Agonis beta-2 kerja lama (*Long Acting Beta-2 Agonist*)

Termasuk di dalam agonis beta-2 kerja lama inhalasi adalah salmeterol dan formoterol yang mempunyai waktu kerja lama (> 12 jam). Seperti lazimnya agonis beta-2 mempunyai efek relaksasi otot polos, meningkatkan pembersihan mukosilier, menurunkan permeabiliti pembuluh darah dan memodulasi penganlepasan mediator dari sel mast dan basofil. Kenyataannya pada pemberian jangka lama, mempunyai efek antiinflamasi walau kecil. Inhalasi agonis beta-2 kerja lama yang diberikan jangka lama mempunyai efek protektif terhadap rangsang bronkokonstriktor. Pemberian inhalasi agonis beta-2 kerja lama, menghasilkan efek bronkodilatasi lebih baik dibandingkan preparat oral (Depkes RI,2009).

b. Kortikosteroid

Kortikosteroid adalah medikasi jangka panjang yang paling efektif untuk mengontrol asma. Berbagai penelitian menunjukkan penggunaan steroid inhalasi menghasilkan perbaikan faal paru, menurunkan hiperresponsif jalan napas,

mengurangi gejala, mengurangi frekuensi dan berat serangan dan memperbaiki kualitas hidup. Steroid inhalasi adalah pilihan bagi pengobatan asma persisten (ringan sampai berat). Steroid inhalasi ditoleransi dengan baik dan aman pada dosis yang direkomendasikan (Depkes RI,2009).

Kortikosteroid digunakan sangat luas dalam pengobatan berbagai penyakit alergi oleh karena sifat anti inflamasinya yang kuat. Beragam kerja anti inflamasi kortikosteroid diperantarai oleh pengaturan ekspresi dari bermacam gen target spesifik (Atkins et al, 2004). Telah diketahui bahwa kortikosteroid menghambat sintesis sejumlah sitokin seperti interleukin IL-1 sampai IL-6, tumor nekrosis factor- α (TNF- α), dan granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). Kortikosteroid juga menghambat sintesis khemokin IL-8, *regulated on activation normal T cell expressed and secreted (RANTES)*, *eotaxin*, *macrophage inflammatory protein- 1 α (MIP-1 α)*, dan *monocyt chemoattractant protein-1*. Ekspresi enzim-enzim seperti nitric oxide synthase, phospholipase A2 , cyclooxygenase pada sel epitel saluran nafas diubah oleh kortikosteroid. Selain itu kortikosteroid juga mengatur ekspresi intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), dan vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) (Atkins et al, 2004).

Kortikosteroid bebas adalah molekul yang kecil dan bersifat lipofilik, mudah mengalami difusi melalui membran sel ke dalam sitoplasma dan berikatan dengan reseptor glukokortikoid. Kompleks reseptor glukokortikoid-kortikosteroid ini bekerja dengan memodifikasi aktifitas transkripsi yang menyebabkan penurunan ekspresi molekul pro-inflamasi dan sel-sel seperti sel Langerhans, limfosit, sel mast, basofil, eosinofil, disertai dengan peningkatan ekspresi molekul anti inflamasi dan reseptor β adrenergik. Selain pada sel efektor, kortikosteroid intranasal juga berperan dalam menurunkan permeabilitas pembuluh darah dan produksi mucus (Scadding, 2001).

Saat ini belum diketahui bagaimana molekul kortikosteroid dapat bekerja secara khusus pada sel-sel inflamasi dan sel-sel epitel di hidung tanpa diserap ke dalam sirkulasi. Mekanisme kerja beberapa molekul kortikosteroid dapat mencapai sirkulasi sistemik sedangkan yang lain sangat sedikit mencapai sirkulasi sistemik masih belum jelas. Belum diketahui pula apakah molekul kortikosteroid hanya melakukan penetrasi pada mukosa hidung atau membutuhkan penetrasi ke bawah membran mukosa, mungkin ke sirkulasi dan kemudian ke sumsum tulang, untuk bekerja pada semua sel-sel target dan mencapai efikasi yang optimal (Mygind et al, 2001).

Kortikosteroid merelaksasi otot saluran nafas dengan mengurangi obstruksi saluran nafas dengan cara mempotensiasi efek agonis reseptor beta. Kortikosteroid juga bekerja dengan menghambat atau memodifikasi respons peradangan dalam saluran napas. Kortikosteroid-kortikosteroid dapat menghambat pembebasan asam arakidonat dari membrane sel sehingga terjadi penghambatan pada tahap pertama dalam proses produksi produk eicosanoid dari asam arakidonat. (Katzung, 1998).

Efek samping pada pemberian kortikosteroid oral lebih besar daripada pemberian inhalasi. Pada pemberian secara oral dapat menimbulkan katarak, osteoporosis, menghambat pertumbuhan, berefek pada susunan saraf pusat dan gangguan mental, serta meningkatkan resiko terkena infeksi. Kortikosteroid inhalasi secara umum lebih aman, karena efek samping yang timbul seringkali bersifat lokal seperti *candidiasis* (infeksi karena jamur candida) di sekitar mulut, *dysphonia* (kesulitan berbicara), sakit tenggorokan, iritasi tenggorokan, dan batuk. Efek samping ini dapat dihindari dengan berkumur setelah menggunakan sediaan inhalasi. Efek samping sistemik dapat terjadi pada penggunaan kortikosteroid inhalasi dosis tinggi yaitu pertumbuhan yang terhambat pada anak-anak, osteoporosis, dan katarak (Depkes RI, 2000).

Tabel 2.2 Rangkuman kerja kortikosteroid pada sel-sel efektor

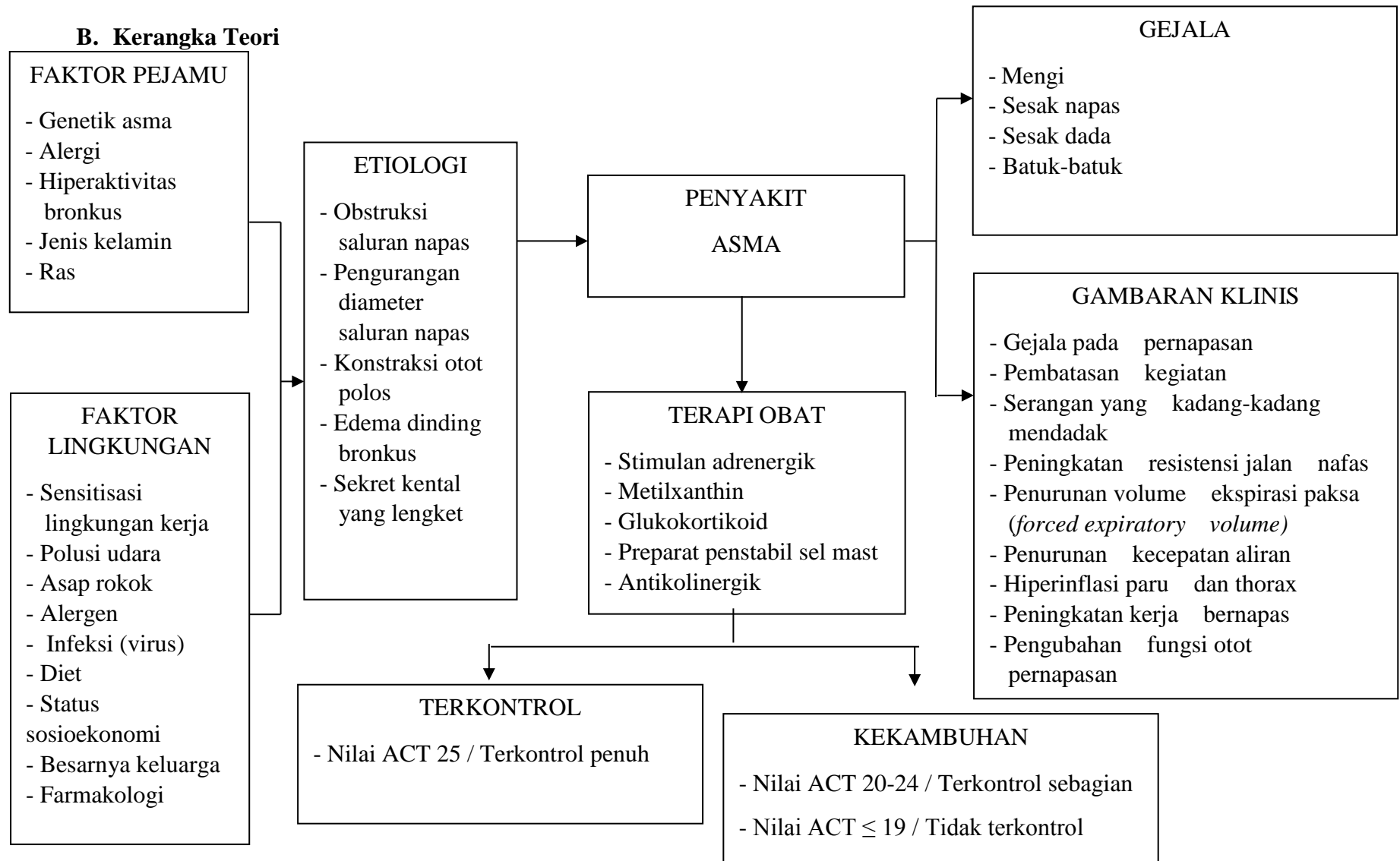
| Sel Efektor | Kerja Kortikosteroid |
|----------------|--|
| Sel Epitel | Penurunan ekspresi GM-CSF, IL 6, IL-8, dan RANTES |
| Sel Limfosit | Penurunan produksi IL-4, IL-5 Penurunan jumlah sel-sel CD3+, CD4+, CD8+, dan CD25+ |
| Eosinofil | Penurunan sekresi dan ekspresi IL-5 (yang menstimulasi eosinophil) Penurunan ekspresi ICAM-1 dan VCAM-1 (yang mengurangi adhesi eosinophil) Penurunan produksi RANTES, macrophage chemotactic protein-1 (MCP-1), MCP-4 dan eotaksin (kemokin yang menahan eosinophil di jalan nafas) Meningkatkan apoptosis eosinophil Penurunan degradasi eosinofil |
| Basofil | Penurunan jumlah basophil dalam sekresi hidung Penurunan produksi IL-4, IL-13 (yang mengurangi molekul adhesi) Penurunan produksi chemoattractant basophil |
| Sel Mast | Penurunan jumlah sel mast intraepitel Penurunan histamine dan triptase dalam cairan lavase Penurunan produksi IL-4 |
| Sel Langerhans | Penurunan jumlah sel |
| Sitokin Th2 | Menghambat transformasi sel Th0 Menghambat formasi sel Th2, isotype yang mengubah sel B, sintesis IgE antibodi |

Pengobatan sesuai derajat asma menurut Pedoman Diagnosis &

Penatalaksanaan Asma di Indonesia dapat dilihat pada tabel berikut.

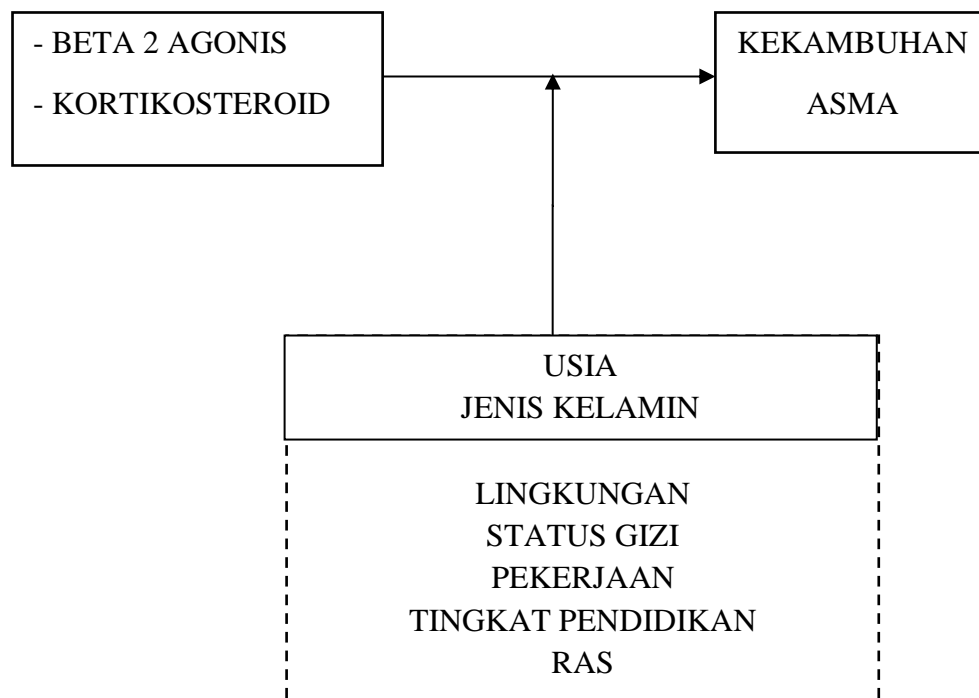
Tabel 2.3 Pengobatan sesuai derajat asma (Depkes RI, 2009)

| Semua tahapan : ditambahkan agonis beta-2 kerja singkat untuk pelega bila dibutuhkan, tidak melebihi 3-4 kali sehari | | | |
|---|--|---|--|
| Berat Asma | Medikasi pengontrol harian | Alternatif / Pilihan lain | Alternatif lain |
| Asma intermitten | Tidak perlu | ----- | ----- |
| Asma persisten ringan | Glukokortikosteroid inhalasi (200-400 µg BD hari atau ekivalennya) | <ul style="list-style-type: none"> • Teofilin lepas lambat • Kromolin • <i>Leukotrien modifiers</i> | ----- |
| Asma persisten sedang | Kombinasi inhalasi glukokortikosteroid (400-800 µg BD hari atau ekivalennya) dan agonis beta-2 kerja lama | <ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikosteroid inhalasi ((400-800 µg BD hari atau ekivalennya) ditambah Teofilin lepas lambat, atau • Glukokortikosteroid inhalasi (400-800 µg BD hari atau ekivalennya) ditambah agonis beta-2 oral kerja lama, atau • Glukokortikosteroid inhalasi dosis tinggi (>800 µg BD atau ekivalennya) atau • Glukokortikosteroid inhalasi (400-800 µg BD hari atau ekivalennya) ditambah <i>leukotrien modifiers</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Ditambah agonis beta-2 kerja lama oral, atau • Ditambah teofilin lepas lambat |
| Asma persisten berat | Kombinasi inhalasi glukokortikosteroid (>800 µg BD hari atau ekivalennya) dan agonis beta-2 kerja lama, ditambah ≥ 1 di bawah ini : -teofilin lepas lambat -leukotrien modifiers - glukokortikosteroid oral | Prednisolon / metilprednisolon oral selang sehari 10 mg ditambah agonis beta-2 kerja lama oral, ditambah teofilin lepas lambat | |
| Semua tahapan : Bila tercapai asma kontrol, pertahankan terapi paling tidak 3 bulan, kemudian turunkan bertahap sampai mencapai terapi seminimal mungkin dengan kondisi asma tetap terkontrol | | | |



Gambar 2.1 Kerangka Teori (GINA, 2015; Meiyanti, 2000; Depkes RI, 2009; Isselbachel *et al*, 2000)

C. Kerangka Konsep



Keterangan : ————— Variabel yang diteliti

- - - - - Variabel yang tidak diteliti

Gambar 2.2 Kerangka Konsep

D. Hipotesis

H0 : Tidak terdapat hubungan kombinasi obat beta 2 agonis dan kortikosteroid dalam mengatasi kekambuhan asma.

H1 : Terdapat hubungan kombinasi obat beta 2 agonis dan kortikosteroid dalam mengatasi kekambuhan asma.