

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Definisi Asma

Asma merupakan sebuah penyakit heterogen yang ditandai dengan inflamasi kronis dari saluran napas yang melibatkan banyak sel dan elemen selular<sup>2,4(3),7-10,17,20,28,29</sup> Asma juga dapat di maknai sebagai bronkospasme episodik reversibel yang terjadi akibat respon bronkokonstriksi berlebihan terhadap berbagai rangsangan.<sup>1,20</sup> Inflamasi kronis ini berhubungan dengan hiperresponsivitas jalan napas yang menyebabkan terjadinya episode berulang mengi, kesulitan napas, rasa sempit di dada, dan batuk, yang terutama terjadi pada malam hari atau pagi hari.<sup>2,4(3),5,9, 10,18,29</sup> Gejala-gejala dapat menjadi parah, tetapi bergantung pada derajat obstruksi aliran udara dalam paru-paru yang biasanya reversibel secara spontan atau dengan adanya pengobatan.<sup>10,29</sup>

#### B. Epidemiologi Asma

Asma merupakan penyakit kronis yang prevalensinya pada negara berkembang meningkat setelah abad ke-20 dengan estimasi 300 juta orang pengidap asma atau 5-10% populasi dunia.<sup>7,10,11</sup> Diperkirakan penderita asma di dunia akan bertambah 100 juta pada tahun 2025.<sup>11</sup> Angka kematian global setiap tahun akibat asma terjadi pada sekitar 250.000 orang atau 17,4% dari seluruh populasi dunia.<sup>9,11,12</sup> Prevalensi asma di Asia berkisar antara 1-18% pada setiap populasi dari berbagai negara yang berbeda.<sup>11</sup> Laporan *South East Asia Medical Information Center* (SEAMIC) menunjukkan bahwa lima penyakit paru utama adalah bagian dari 10 penyebab kematian utama di Indonesia, yaitu pneumonia, tuberkulosis, bronkitis, emfisema, asma dan keganasan paru.<sup>13</sup> Prevalensi asma meningkat dari 3,5% pada tahun 2007 menjadi 4,5% pada tahun 2013.<sup>14</sup> Prevalensi asma di Kalimantan Barat adalah 3,2% dari seluruh kejadian nasional, dengan kejadian tertinggi pada perempuan 4,6% dan terjadi pada rentang umur 25-34 tahun sebagai usia kejadian tertinggi diikuti oleh rentang umur 35-44 tahun dan 15-24 tahun.<sup>14,15</sup> Berdasarkan penelitian Hastin pada tahun 2011 diketahui bahwa Pontianak memiliki prevalensi asma terbanyak di poli paru RSUD dr. Soedarso dengan rentang usia penderita 27 sampai 53 tahun dengan presentase perempuan sebanyak 60%.<sup>16</sup>

### C. Etiologi Asma

Asma biasanya di klasifikasikan menjadi dua kategori utama berdasarkan keterlibatan sistem imun penyebab<sup>1,18,20</sup>:

1. Asma ekstrinsik yaitu episode asma yang biasanya disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas tipe I yang dipicu oleh pajanan ke suatu antigen ekstrinsik. Tiga jenis asma ekstrinsik yang dikenal: asma atopik, asma pekerjaan (banyak bentuk), dan aspergilloosis bronkopulmonal alergik (kolonisasi bronkus oleh organisme *Aspergillus* diikuti oleh terbentuknya antibodi immunoglobulin E[IgE]). Asma atopik merupakan jenis asma tersering; onset biasanya pada dua dekade pertama kehidupan, dan sering berkaitan dengan manifestasi alergi lain pada pasien serta anggota keluarga. Kadar IgE serum biasanya meningkat, demikian juga hitung eosinofil darah.
2. Asma intrinsik yaitu asma yang mekanisme pemicunya bersifat nonimun. Pada bentuk ini, sejumlah rangsangan yang kecil atau tidak berefek pada orang normal dapat menyebabkan bronkospasme pada pasien. Faktor tersebut mencakup aspirin; infeksi paru, terutama yang disebabkan oleh virus; dingin; stress psikologis; olahraga; dan inhalasi iritan seperti ozon dan sulfurdioksida. Biasanya tidak terdapat manifestasi alergi pada pasien atau keluarganya, dan kadar IgE serum normal.

### D. Faktor Risiko Asma

Secara umum faktor risiko asma dibedakan menjadi dua kelompok faktor genetik dan faktor lingkungan.<sup>4(7),10(4-7,62-4)</sup>

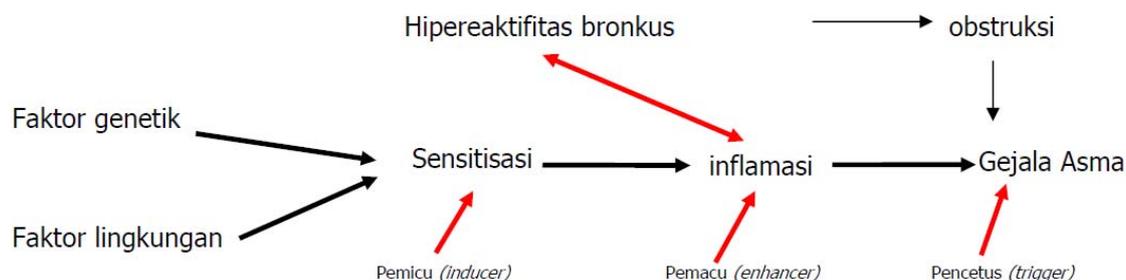
1. Faktor genetik
  - a. Hipereaktivitas
  - b. Atopi atau alergi bronkus
  - c. Jenis kelamin
  - d. Ras atau etnik
2. Faktor lingkungan
  - a. Alergen di dalam ruangan (tungau debu rumah, kucing, debu rumah, jamur, dan lain-lain)
  - b. Alergen di luar ruangan (tepung sari)

- c. Makanan (bahan penyedap, pengawet, pewarna makanan, kacang, makanan laut, susu sapi, telur)
- d. Obat-obatan tertentu (misalnya golongan aspirin, NSAID, beta *bloc-ker*, dan lain-lain)
- e. Bahan yang mengiritasi (misalnya parfum, *household spray*, dan lain-lain)
- f. Stress dan ekspresi emosi berlebih
- g. Asap rokok dari perokok aktif dan pasif
- h. Polusi udara di luar dan di dalam ruangan
- i. *Exercise induced asthma* yaitu mereka yang kambuh asmanya ketika melakukan aktivitas tertentu
- j. Perubahan cuaca

#### **E. Patogenesis Asma**

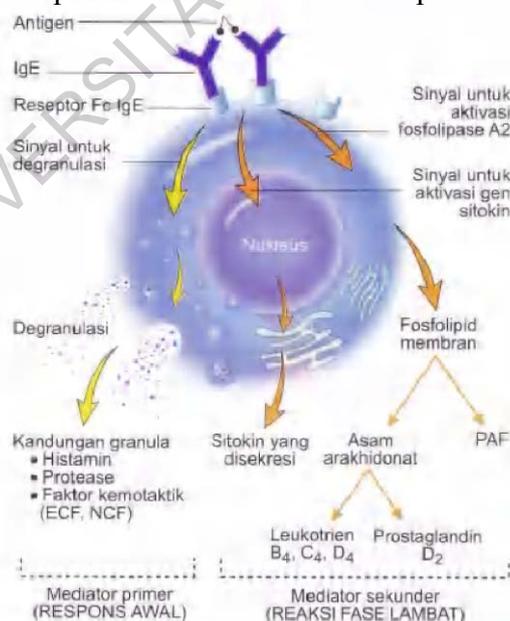
Asma bukan penyakit yang etiologinya dapat dibedakan secara terpisah, melainkan sebuah sindrom dengan berbagai faktor yang menghasilkan gejala klinis, psikologis, dan manifestasi patologis yang sama.<sup>2</sup> Pemicu umum yang mendasari semua bentuk asma adalah respons bronkokonstriksi yang berlebihan (juga disebut hiperresponsivitas jalan napas) terhadap berbagai rangsangan. Hiperresponsivitas jalan napas mudah dibuktikan dalam bentuk peningkatan sensitivitas terhadap zat bronkokonstriktif, seperti histamin atau metakolin (suatu agonis kolinerjik).<sup>1,4(6)</sup> Ada dua faktor yang berperan yaitu faktor genetik dan faktor lingkungan. Ada beberapa proses yang terjadi sebelum pasien menjadi asma.<sup>4(7)</sup>

1. Sensitivitas, yaitu seseorang dengan risiko genetik dan lingkungan apabila terpajan dengan pemicu (*inducer/sensitizer*) maka akan timbul sensitivitas pada dirinya.
2. Seseorang yang telah mengalami sensitivitas maka belum tentu menjadi asma. Apabila seseorang yang telah mengalami sensitivitas terpajan dengan pemacu (*enhancer*) maka terjadi proses inflamasi pada saluran napasnya. Proses inflamasi yang berlangsung lama atau proses inflamasinya berat secara klinis berhubungan dengan hiperreaktivitas bronkus.
3. Setelah mengalami inflamasi maka bila seseorang terpajan oleh pencetus (*trigger*) maka akan terjadi serangan asma (mengi).



Gambar 2.1. Skematis Terjadinya Asma<sup>4</sup>

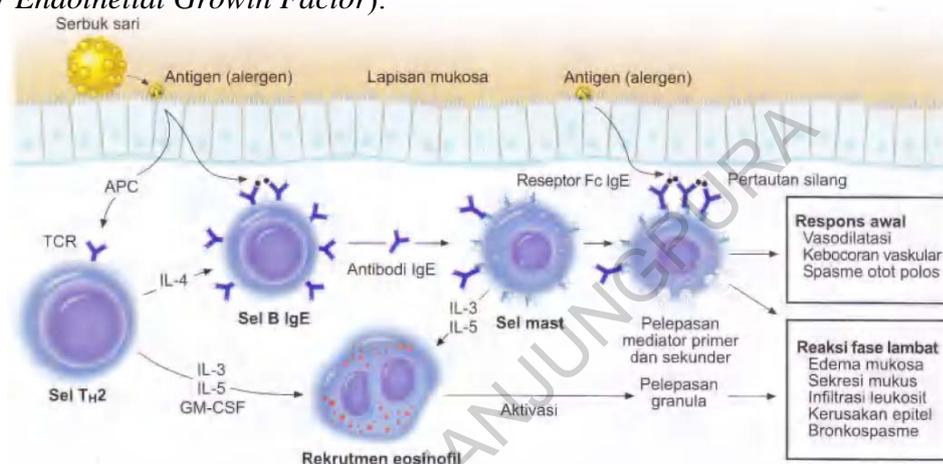
Pada asma ekstrinsik patogenesis ini dijelaskan dengan mudah oleh reaksi hipersensitivitas tipe I, tetapi pada pasien dengan asma intrinsik penyebab menjadi jauh lebih tidak jelas.<sup>1,2</sup> Serangan asma atopik sering memperlihatkan dua fase: fase awal, dimulai 30 hingga 60 menit setelah inhalasi antigen dan kemudian mereda, diikuti 4 hingga 8 jam kemudian oleh fase lanjut yang berkepanjangan.<sup>1,2,4(7),18,30</sup> Selain itu, stimulasi langsung reseptor vagus (parasimpatis) pada subepitel akan memicu refleks bronkokonstriksi dan sekresi mukus. Saraf sensoris akan tersensitivasi oleh adanya proses inflamasi sehingga terjadi perubahan refleks saraf dan menyebabkan gejala seperti batuk dan rasa dada terhimpit.<sup>1,2,4,10,18</sup> Pada tahap awal, pemicuan IgE mediator primer (praformasi) di dalam granula sel mast dilepaskan untuk memulai tahapan awal reaksi hipersensitivitas tipe I.<sup>1,2</sup>



Gambar 2.2. Aktivasi Sel Mast dalam Patogenesis Asma<sup>1</sup>

Histamin menyebabkan meningkatnya permeabilitas vaskular, vasodilatasi, bronkokonstriksi, dan meningkatnya sekresi mukus.<sup>1,2,10,30</sup> Mediator lain yang se-

gera dilepaskan meliputi adenosin (menyebabkan bronkokonstriksi dan menghambat agregasi trombosit) serta faktor kemotaktik untuk neutrofil dan eosinofil. Mediator lain ditemukan dalam matriks granula dan meliputi heparin serta protease netral seperti triptase yang diketahui meningkatkan responsivitas otot polos terhadap histamin. Protease menghasilkan kinin dan memecah komponen komplemen untuk menghasilkan faktor kemotaksis dan inflamasi tambahan (misal, C3a).<sup>1,2</sup> Beberapa sel mast juga diketahui mengeluarkan TNF- $\alpha$  dan VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*).<sup>2</sup>



Gambar 2.3. Mekanisme Patogenesis Selular Asma<sup>1</sup>

Fase lanjut dimulai dengan pengeluaran sitokin dan lipid. Sitokin yang diproduksi oleh sel mast (TNF, IL-1, IL-13, IL-4, IL-5, dan IL-6) dan kemokin berperan melalui kemampuannya mengaktifasi berbagai sel radang. TNF merupakan mediator yang sangat poten dalam adhesi, emigrasi, dan aktivasi leukosit. IL-4 juga merupakan faktor pertumbuhan sel mast dan diperlukan untuk mengendalikan sintesis IgE oleh sel B.<sup>1,10,17,18,30</sup>

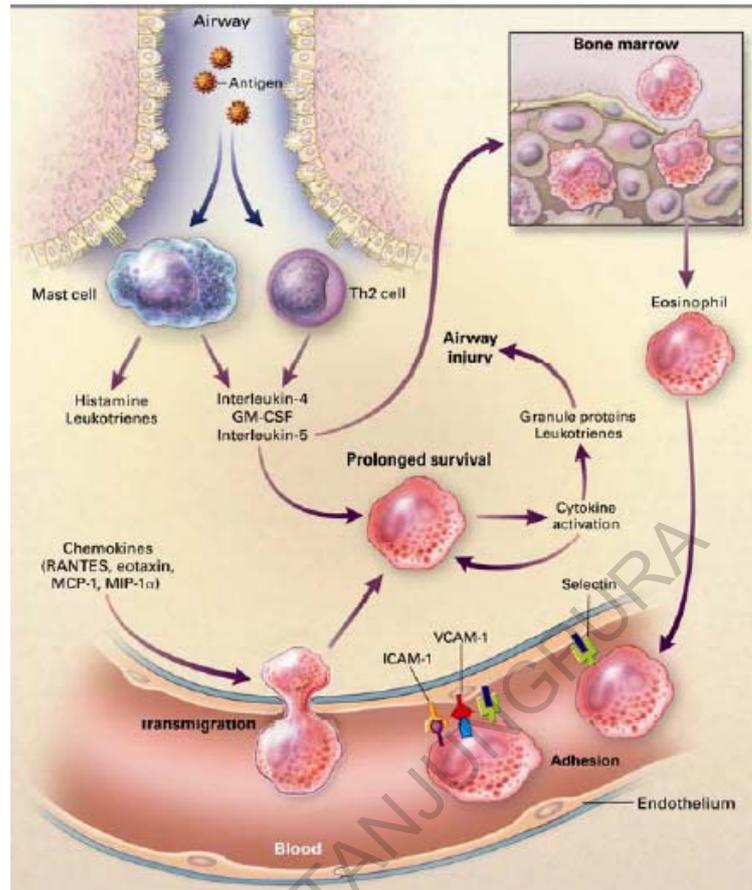
Mediator lipid dihasilkan melalui aktivasi fosfolipase A<sub>2</sub>, yang memecah fosfolipid membran sel mast untuk menghasilkan asam arakidonat. Asam arakidonat merupakan senyawa induk untuk menyintesis leukotrien dan prostaglandin. Prostaglandin D paling banyak dihasilkan sel mast dapat menyebabkan bronkospasme hebat serta meningkatkan sekresi mukus. Faktor pengaktifasi trombosit (PAF), mengakibatkan agregasi trombosit, pelepasan histamin, bronkospasme serta kemotaktik untuk neutrofil dan eosinofil.<sup>1,18,10,30</sup>

Leukotrien C<sub>4</sub> dan D<sub>4</sub> merupakan agen vasoaktif dan spasmogenik yang paling poten. Agen ini beberapa ribu kali lebih aktif daripada histamin dalam mening-

katkan permeabilitas vaskular dan dalam menyebabkan kontraksi otot polos bronkus. Leukotrien B<sub>4</sub> sangat kemotaktik untuk neutrofil, eosinofil dan monosit.<sup>1,10,17,30</sup>

Kedatangan leukosit di tempat degranulasi sel mast menimbulkan dua defek: (1) sel ini kembali mengeluarkan serangkaian mediator yang mengaktifkan sel mast dan memperkuat respon awal, dan (2) sel ini menyebabkan kerusakan epitel yang khas pada serangan asma. Sel epitel juga merupakan sumber mediator, seperti endotelin IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , LPS dan nitrat oksida, yang dapat menyebabkan kontraksi dan relaksasi otot polos. Hilangnya integritas epitel juga dapat berperan dalam hiperresponsivitas jalan napas melalui penurunan ketersediaan nitrat oksida.<sup>1,10</sup>

Eosinofil yang menumpuk menimbulkan beragam efek. Ragam mediator eosinofil sama banyaknya dengan yang dimiliki oleh sel mast dan mencakup *Major Basic Protein* (MBP) dan protein kationik eosinofil yang bersifat toksik terhadap sel epitel serta adanya EDN (*Eosinofil Derived Neurotoxin*) dan EPO (*Eosinofil Peroxidase*). Eosinofil aktif juga kaya leukotrien C<sub>4</sub> serta *platelet activator* sehingga eosinofil dapat memperkuat dan mempertahankan proses peradangan. Patogenesis asma intrinsik meski mekanisme belum diketahui, memperlihatkan bahwa efektor selular dan humoral pada asma intrinsik banyak tumpang tindih dengan yang terdapat pada asma ekstrinsik. Oleh karena itu, eosinofil adalah pemeran utama pada kedua tipe asma.<sup>1,2,10,30-32</sup>

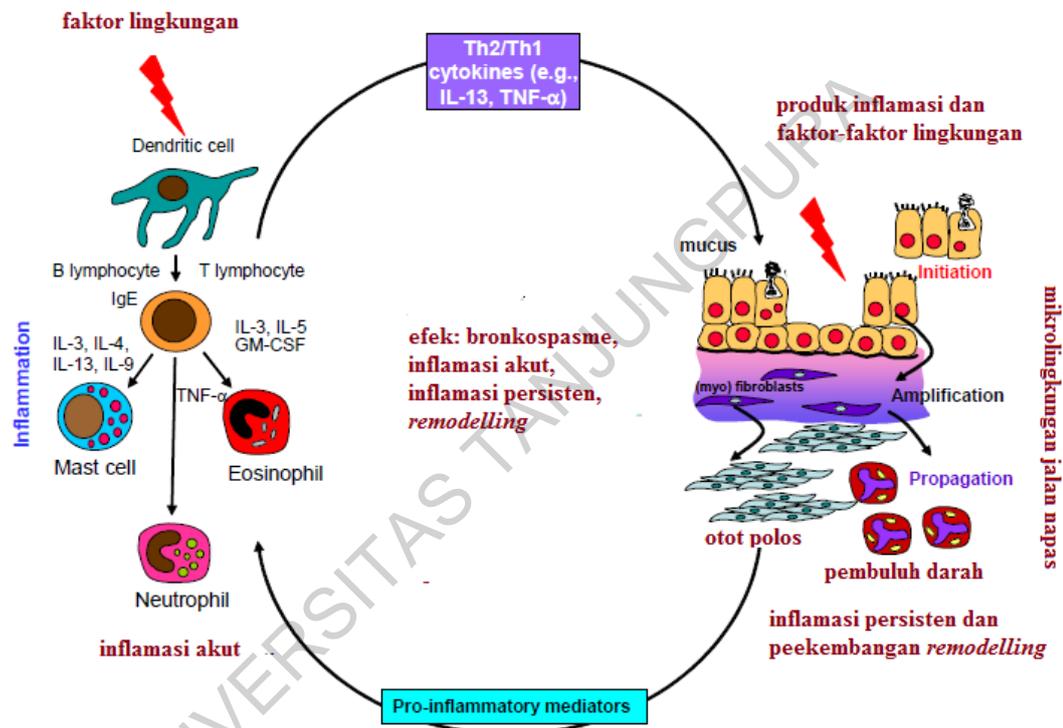


Gambar 2.4. Kedatangan Eosinofil pada Respon Asma Fase Lambat<sup>31</sup>

Pada akhirnya seluruh proses selular ini menyebabkan perubahan struktur yang berakhir dengan hiperresponsivitas saluran napas.<sup>2(773),3,4(3),7,8,10</sup> Hiperresponsivitas ini ditandai oleh adanya<sup>1,2,4,10,18,31,32</sup>:

1. Penyempitan saluran napas yang diakibatkan oleh adanya fibrosis sub-epitelial sebagai akibat dari perpindahan serat kolagen dan proteoglikan ke dalam membran basal
2. Terjadinya peningkatan otot polos saluran pernapasan dikarenakan adanya hipertrofi dan hiperplasia yang mengakibatkan penebalan saluran napas yang disebabkan oleh sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan komponen matriks ekstra selular seperti GM-CSF, TGF- $\beta$ , RANTES, eotaksin, IL-8, MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*), fibronektin, kolagen, dan laminin
3. Terjadinya kontraksi otot saluran napas akibat berbagai mediator inflamasi
4. Adanya edema akibat eksudasi plasma dan protein pada pembuluh darah saluran napas

5. Proliferasi pembuluh darah akibat adanya pengaruh dari VEGF (*Vascular endothelial Growth Factor*)
6. Hipersekresi mukus dikarenakan adanya peningkatan jumlah sel goblet dan kelenjar submukosa oleh stimulasi IL-9 dan IL-13.
7. Sensitivasi reseptor vagus (parasimpatis) pada subepitel yang memicu refleksi bronkokonstriksi dan sekresi mukus dan sensitivasi saraf sensoris oleh adanya proses inflamasi sehingga terjadi perubahan refleksi saraf dan menyebabkan gejala seperti batuk dan rasa dada terhimpit.



Gambar 2.5. Proses Hipperresponsivitas pada Asma<sup>31</sup>

## F. Diagnosis Asma

### F.1 Gejala Klinis

Gejala klinis meliputi kesulitan bernapas, mengi, batuk, dan rasa sempit di dada. Gejala episodik berkaitan setelah pajanan secara insidental terhadap alergen, setelah aktivitas berat, olahraga, konsumsi aspirin, pada musim tertentu, dan adanya riwayat asma maupun atopi pada keluarga. Gejala biasanya didapatkan terutama pada pagi hari atau malam hari secara episodik. Kadang-kadang terjadi serangan hebat yang tidak berespons terhadap terapi dan menetap selama beberapa hari atau bahkan minggu (status asmatikus). Hiperkapnia, asidosis, dan hipoksia be-

rat yang timbul dapat menyebabkan kematian, meskipun pada sebagian besar kasus penyakit lebih banyak menyebabkan hendaya dari pada kematian.<sup>1,2,10,18,29,30-32</sup>

## F.2 Pemeriksaan Fisik

Mengi merupakan karakteristik utama dalam pemeriksaan fisik asma. Tetapi adanya mengi tidak bisa dijadikan patokan derajat obstruksi saluran pernapasan. Pasien yang tidak menunjukkan gejala klinis atau yang hanya mengeluarkan batuk, dapat menunjukkan adanya mengi saat ekspirasi pada auskultasi, meski hal ini tidak spesifik. Selain itu rinitis, sinusitis, dan polip nasal biasanya didapatkan pada pasien asma dibandingkan pasien kelainan kronis saluran pernafasan bawah lainnya.<sup>1,2,10,29</sup> Biasanya pada pasien eksersebasi asma parah, mengi tidak tampak tetapi dapat ditemukan sianosis, kesulitan berbicara, takikardia, dada yang hiperinflasi, penggunaan otot-otot pernapasan aksesoris dan resesi interkostal.<sup>1,10</sup>

## F.3 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium dalam mendiagnosis asma masih terbatas pada penggunaan spirometri. Uji kulit dan serologis juga berguna dalam menentukan penyebab alergi pada beberapa pasien asma. Uji radiografi, tes darah, dan uji fungsi paru yang lebih ekstensif digunakan untuk mengeluarkan kondisi-kondisi yang mirip dengan asma atau yang mempersulit gejala asma yang sebenarnya.<sup>2,10,29-33</sup>

Pengukuran fungsi paru memfasilitasi pemeriksaan untuk menentukan derajat obstruksi saluran napas, baik reversibilitas dan variabilitasnya, untuk mengkonfirmasi diagnosis asma. Biasanya digunakan uji spirometri untuk mengukur derajat obstruksi saluran napas yang meliputi pengukuran volume paksa ekspirasi dalam satu detik ( $VEP_1$ ) dan kapasitas vital paksa (FVC).<sup>2,10,24,26,29,30,33</sup> Volume paksa ekspirasi dalam satu detik ( $VEP_1$ ) pada pasien-pasien memiliki standar yang berbeda bergantung pada ras, umur, dan tinggi badan setiap individu.<sup>10,29,33</sup> Tetapi pada pasien dengan penyakit paru biasanya menurun.<sup>1,29,32</sup> Gangguan obstruktif utama (di luar tumor atau inhalasi benda asing) adalah asma, emfisema, bronkitis kronis, broniektasis, fibrosis kistik, dan bronkiolitis. Pada pasien dengan penyakit ini, kapasitas paru total dan kapasitas vital paksa (*forced vital volume*, FVC) normal atau meningkat, tetapi tanda utama adalah berkurangnya kecepatan aliran u-

dara ekspirasi, yang biasanya diukur dengan volume ekspirasi paksa (*forced expiratory volume*,  $VEP_1$ ). Oleh karena itu, rasio  $VEP_1$  dan FVC biasanya menurun. Sebaliknya pada penyakit restriktif, FVC berkurang dan kecepatan aliran udara ekspirasi normal atau berkurang secara proporsional. Oleh karena itu, rasio  $VEP_1$  dan FVC mendekati.<sup>1,2,24,26,29,33</sup> Rasio  $VEP_1$ / FVC secara normal lebih dari 0,75 sampai 0,80 dan kemungkinan lebih dari 0,90 pada anak-anak.<sup>1,2,10,24-26,29-33</sup>

Istilah reversibilitas digunakan pada perbaikan  $VEP_1$  dalam beberapa menit setelah inhalasi bronkodilator, misalnya 200-400 ug salbutamol atau albuterol, atau perbaikan secara berkala setelah beberapa hari atau minggu dengan glukokortikoid. Variabilitas diartikan sebagai perbaikan atau penurunan secara signifikan baik dalam gejala klinis maupun fungsi paru dari hari ke hari, dari bulan ke bulan atau setiap musim terjadinya gejala asma.<sup>10,25,29</sup>

Arus puncak ekspirasi (APE) diukur menggunakan pengukur arus puncak (*peak flow meter*) dan berguna dalam membantu diagnosis dan mengawasi derajat asma<sup>10</sup>:

1. Mengkonfirmasi diagnosis asma yaitu adanya perbaikan diatas 20% arus puncak respirasi setelah pemberian bronkodilator atau variasi APE diurnal yang lebih dari 20%,
2. Memperbaiki kontrol asma khususnya pada pasien yang kurang memahami gejala asma,
3. Mengidentifikasi penyebab asma yang berasal dari lingkungan dengan adanya pengawasan pasien setelah pajanan yang dicurigai menyebabkan asma.

Tabel 2.1. Kriteria Diagnostik Asma<sup>29</sup>

Fitur Diagnostik	Kriteria Pembuatan Diagnosis
1. Riwayat adanya gejala pada pernapasan	
Mengi, sesak napas, batuk, rasa terhimpit di dada	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Biasanya lebih dari satu gejala saluran napas (pada prang dewasa batuk yang tidak disertai gejala lain jarang disebabkan oleh asma)</li> <li>b. Gejala episodik dengan intensitas yang bervariasi</li> <li>c. Gejala lebih parah pada malam atau pagi hari</li> <li>d. Dipicu oleh olahraga, tertawa berlebih, alergen, udara dingin</li> <li>e. Muncul atau diperparah dengan adanya infeksi virus</li> </ul>
2. Konfirmasi obstruksi saluran napas	
Uji Spirometri	FEV <sub>1</sub> rendah dan rasio FEV <sub>1</sub> /FCV menurun
Uji reversibilitas	Peningkatan FEV <sub>1</sub> >12% dan >200mL dari pemeriksaan sebelumnya, 10-15 menit setelah pemberian albuterol atau obat lain yang ekuivalen (hasil lebih meyakinkan bila FEV <sub>1</sub> >15% dan >400mL)
Pengukuran variabilitas menggunakan APE dua kali sehari selama dua minggu	Variabilitas APE diurnal >10% setiap hari
Peningkatan fungsi paru setelah pemberian terapi anti-inflamasi selama 4 minggu	Peningkatan FEV <sub>1</sub> >12% dan >200mL (APE >20%) dari pemeriksaan awal setelah 4 minggu terapi
<i>Positive bronchial challenge test</i>	Penurunan FEV <sub>1</sub> >20% dengan dosis standar metakolin atau histamin, atau >15% dengan hiperventilasi yang distandarisasi, larutan hipertonik atau tes manitol
Variasi fungsi paru berlebihan diantara kunjungan pemeriksaan	Peningkatan FEV <sub>1</sub> >12% dan >200mL antara pemeriksaan dan tidak mengalami infeksi

## G. Klasifikasi Asma

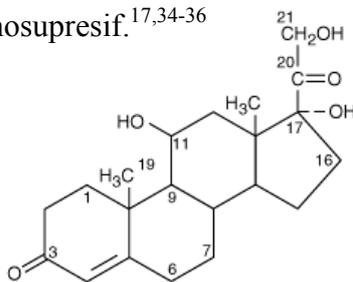
Tabel dibawah ini merupakan derajat asma berdasarkan gambaran klinis.

Tabel 2.2. Klasifikasi derajat berat asma berdasarkan gambaran klinis<sup>33</sup>

Derajat Asma	Gejala	Gejala Malam	Faal paru
I. Intermiten			
	<b>Bulanan</b>		
	a. Gejala < 1x/minggu	≤ 2 kali	VEP <sub>1</sub> ≥ 80%
	b. Tanpa gejala di luar serangan	sebulan	nilai prediksi
	c. Serangan singkat		
II. Persisten Ringan			
	<b>Mingguan</b>		
	a. Gejala > 1x/minggu, tetapi < 1x/ hari	> 2 kali	VEP <sub>1</sub> ≥ 80%
	b. Serangan dapat mengganggu aktivitas dan tidur	sebulan	nilai prediksi
III. Persisten Sedang			
	<b>Harian</b>		
	a. Gejala setiap hari Serangan mengganggu aktivitas dan tidur	> 1x /	VEP <sub>1</sub> 60-80%
	b. Membutuhkan bronkodilator setiap hari	seminggu	nilai prediksi
IV. Persisten Berat			
	<b>Kontinu</b>		
	a. Gejala terus menerus	Sering	VEP <sub>1</sub> ≤ 60%
	b. Sering kambuh		nilai prediks
	c. Aktivitas fisik terbatas		

## H. Kortikosteroid dalam Terapi Asma

Berikut ini merupakan struktur kimiawi kortikosteroid yang memiliki fungsi metabolik, efek permisif terhadap hormon lain, peran adaptasi terhadap stress, serta antiinflamasi dan immunosupresif.<sup>17,34-36</sup>

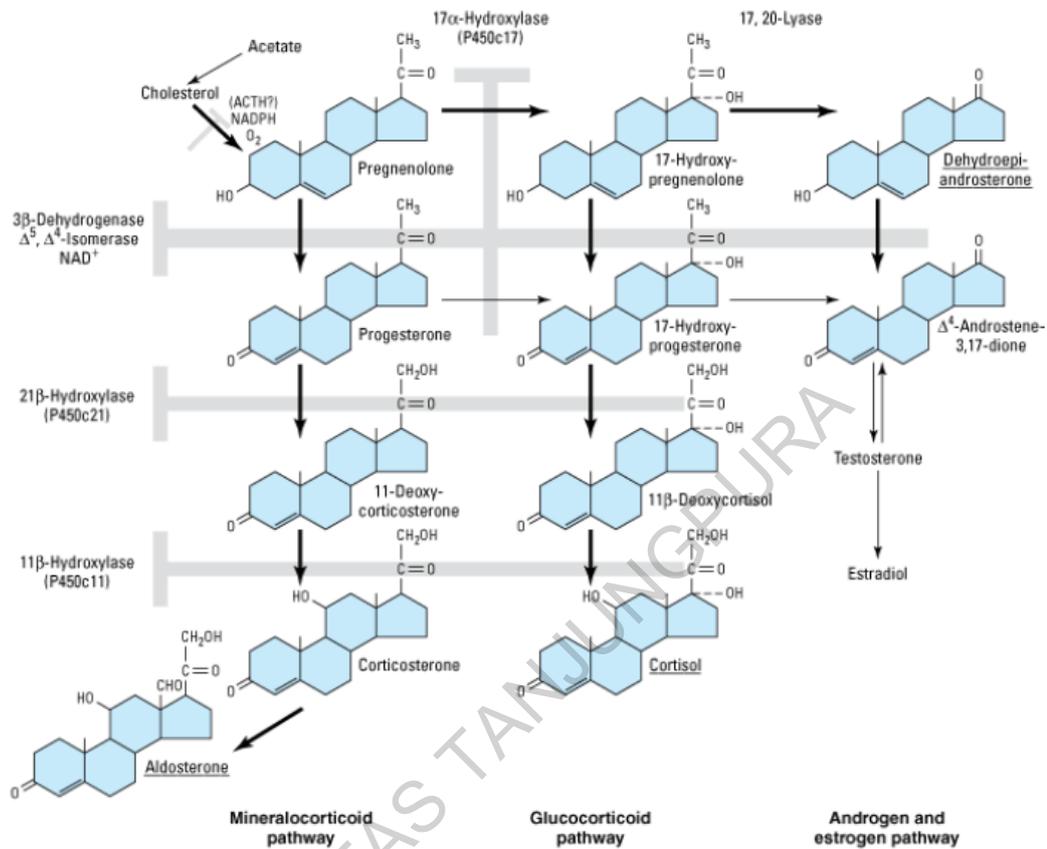


**Cortisol** (hydrocortisone)

Gambar 2.6. Stuktur Kimia Kortikosteroid<sup>35,36</sup>

Kortikosteroid merupakan biosintesis yang berasal dari kolesterol. Korteks adrenal mengubah asetat menjadi kolesterol, yang kemudian dengan bantuan ber-

bagai enzim diubah lebih lanjut menjadi kortikosteroid dengan 21 atom karbon dan androgen lemah dengan 19 atom karbon.<sup>35-37</sup>

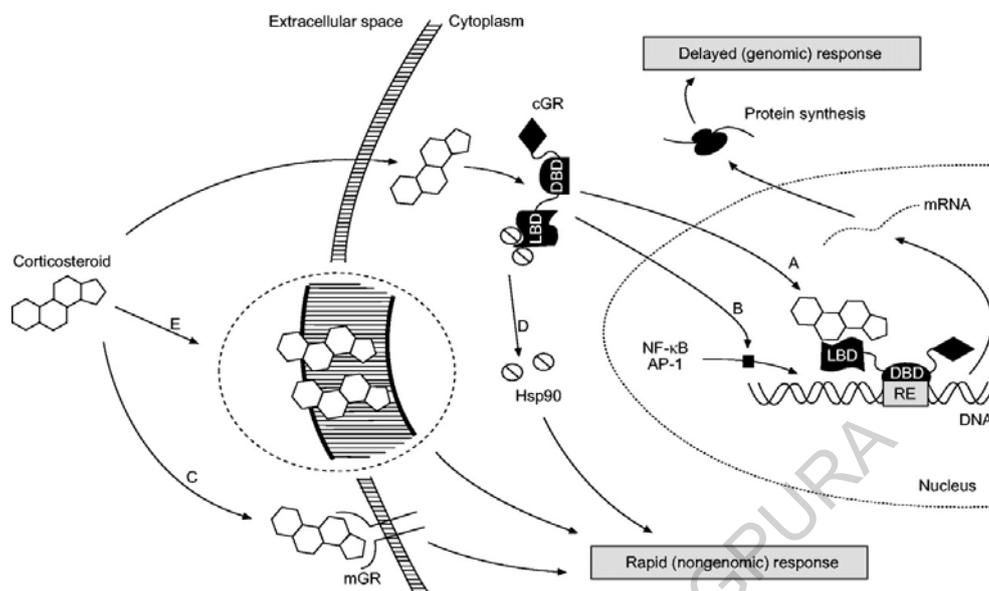


Gambar 2.7. Biosintesis kortikosteroid<sup>18,35-37</sup>

Kortikosteroid dihasilkan oleh kelenjar adrenal di bagian zona fasikulata korteks adrenal.<sup>34,37</sup> Dalam korteks adrenal kortikosteroid tidak disimpan sehingga harus disintesis terus menerus.<sup>37</sup> Fungsi sekresi korteks adrenal sangat dipengaruhi oleh ACTH (*Adenocorticotrophine hormone*) dari hipofisis anterior. Akibat pengaruh ACTH, zona fasikulata korteks adrenal akan mensekresi kortisol dan kortikosteron. Bila kadar kedua hormon tersebut dalam darah meningkat, terutama kortisol, maka akan terjadi menghambat sekresi ACTH.<sup>34-37</sup>

Secara umum kortikosteroid bekerja dengan mempengaruhi kecepatan sintesis protein. Molekul hormon memasuki sel melewati membran plasma secara difusi pasif. Hanya di jaringan target hormon ini bereaksi dengan reseptor protein yang spesifik dalam sitoplasma sel dan membentuk kompleks reseptor-steroid. Kompleks ini mengalami perubahan konformasi, lalu bergerak menuju nukleus dan berikatan dengan kromatin. Ikatan ini menstimulasi transkripsi RNA dan sintesis

protein spesifik. Induksi sintesis protein ini yang akan menghasilkan efek fisiologik steroid.<sup>35-38</sup>

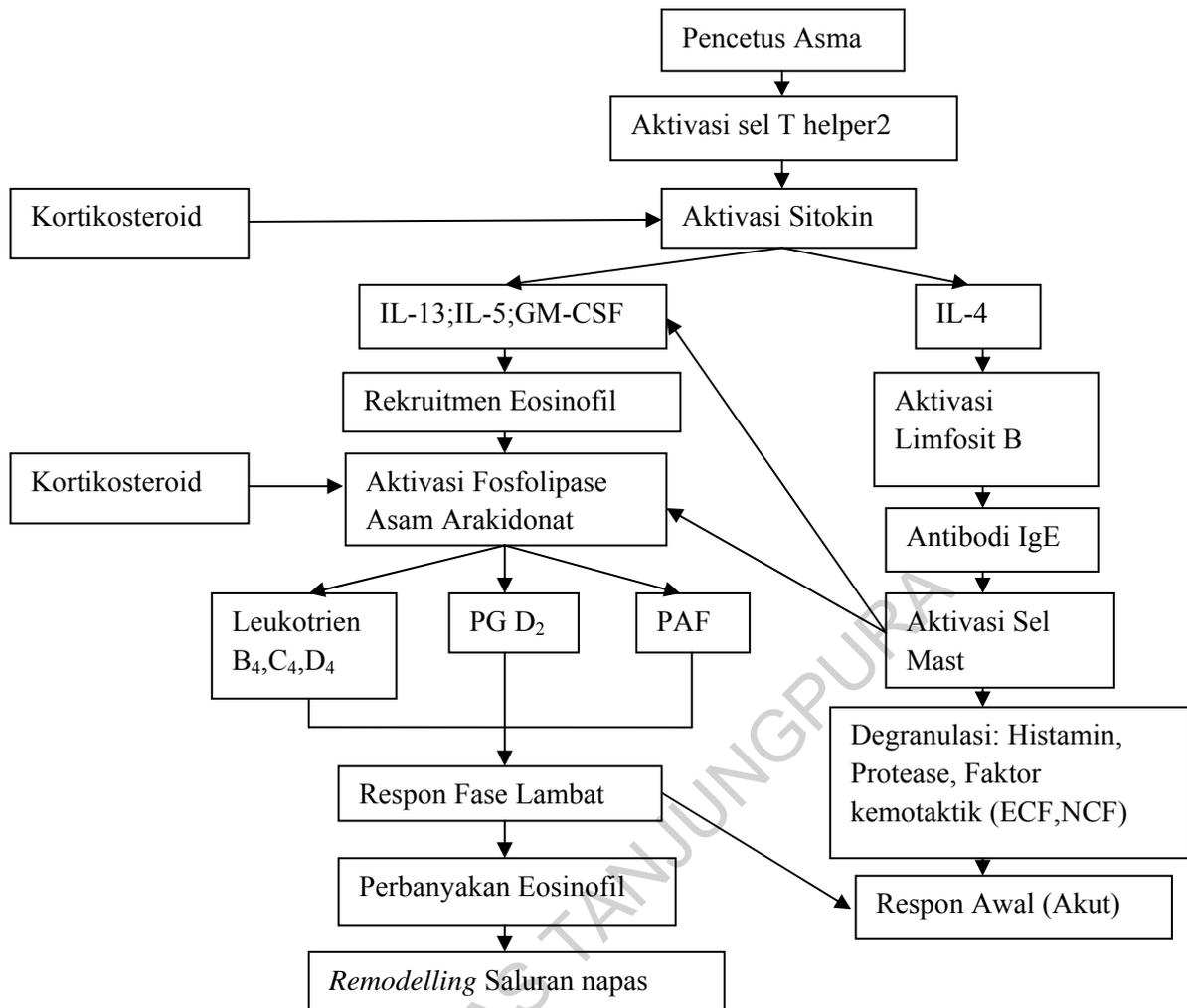


Gambar 2.8. Mekanisme Kerja Biomolekular Kortikosteroid<sup>38</sup>

Pada inflamasi kronik khususnya asma bronkial, fungsi steroid ini terutama berkaitan sebagai antiinflamasi pada fase lambat yang tidak bisa di kendalikan oleh obat lain seperti bronkodilator. Kortikosteroid menurut besarnya retensi natrium dan penyimpanan glikogen di hepar terdiri dari kortikosteroid kerja singkat (kortisol, kortison, kortikosteron), kerja sedang (6- $\alpha$ -metilprednisolon, fludrokortison, prednison, prednisolon, tiamsinolon), dan kerja lambat (parametason, betametason, deksametason) Kortikosteroid memiliki sifat-sifat sebagai berikut<sup>17,18,39</sup>:

1. Mengubah jalur sirkulasi yang menimbulkan akumulasi leukosit di tempat inflamasi,
2. Menurunkan jumlah limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil dalam sirkulasi kecuali PMN,
3. Menghambat pengerahan limfosit dengan menekan produksi sitokin Th1 dan Th2,
4. Menunjukkan efek terhadap makrofag, menurunkan produksi IL-1 dan ekspresi MHC-II, ekspresi IgE-R, dan kemampuan pemusnahan intraselular,
5. Menghambat produksi IL-6 dan TNF- $\alpha$ , leukotrien, PG, PAF, elastase, kolagenase, dan *histamin releasing factor* oleh makrofag,

6. Menghambat pembentukan nitrit oksida dan kebocoran mikrovaskular,
7. Menunjukkan efek terhadap sel mast dan basofil secara tidak langsung; menghambat produksi faktor pertumbuhan sel mast, IL-3, IL-4, dan GM-CSF oleh limfosit, sehingga secara tidak langsung menghambat aktivasi sel mast. Melalui mekanisme yang sama, mencegah pertumbuhan, diferensiasi dan aktivasi basofil dengan menurunkan produksi IL-3, IFN- $\gamma$ , dan GM-CSF,
8. Menghambat migrasi dan kemotaksis basofil,
9. Kortikosteroid menghambat eosinofil melalui pencegahan produksi PAF dan leukotrien oleh sel lain secara tidak langsung,
10. Mencegah *priming* dan meningkatkan apoptosis eosinofil melalui penurunan produksi IL-3, IL-5, dan GM-CSF oleh makrofag dan sel T. kortikosteroid juga menghambat metabolisme asam arakidonat (PG, tromboksan, leukotrien) dan PAF,
11. Mencegah permeabilitas mikrovaskular melalui berbagai mekanisme seperti mencegah produksi mediator vasodilator, dan respon endotel terhadap mediator tersebut. Peningkatan permeabilitas vaskular merupakan bagian penting dari inflamasi,
12. Dapat mencegah produksi sintase oksida nitrit yang berperan dalam peningkatan relaksasi endotel.



Gambar 2.9. Mekanisme Kerja Selular Kortikosteroid<sup>39</sup>

Selain itu, efek kortikosteroid pada pembuluh darah bronkus secara cepat dapat menekan perfusi yang berlebihan pada 30 menit pertama pemberian kortikosteroid inhalasi. Hal ini terjadi akibat adanya kontrol terhadap tonus vaskular yang dimediasi oleh norepinefrin. Efek yang lebih jauh yaitu adanya penurunan aliran darah pada pembuluh darah bronkus, penekanan pembentukan edema, inhibisi dari perekrutan sel inflamasi dan adanya penurunan jumlah pembuluh darah bronkus yang pada penderita asma didapatkan jumlah yang berlebihan.<sup>38</sup>

Penelitian saat ini membuktikan bahwa kortikosteroid memiliki efikasi yang baik dalam mengurangi gejala asma, memperbaiki kualitas hidup, memperbaiki fungsi paru, menurunkan hiperresponsivitas jalan napas, mengurangi jumlah dan keparahan eksersebasi, dan mengurangi kematian akibat asma. Saat ini kortikosteroid digunakan sebagai *contoller* dan *reliever*. Penggunaan kortikosteroid sebagai

*reliever* digunakan pada saat terjadi eksersebasi asma akut dengan menggunakan kortikosteroid sistemik.<sup>4,5,8-10,17-19,25,32-34,37</sup>

Pada status asmatikus atau asma kronis yang berat, kortikosteroid harus dosis besar harus segera diberikan; metil prednisolon-Na-suksinat 60-100 mg setiap 6 jam dapat diberikan secara IV. Bila gejala mereda, dapat diikuti pemberian prednisolon oral 40-60 mg/hari. Dosis diturunkan sampai hari ke-10 terapi dapat dihentikan. Eksersebasi akut asma dapat diatasi dengan prednison 30 mg, 2 kali sehari selama 5 hari kemudian bila masih perlu terapi dapat diperpanjang 1 minggu dengan dosis lebih rendah.<sup>37</sup>

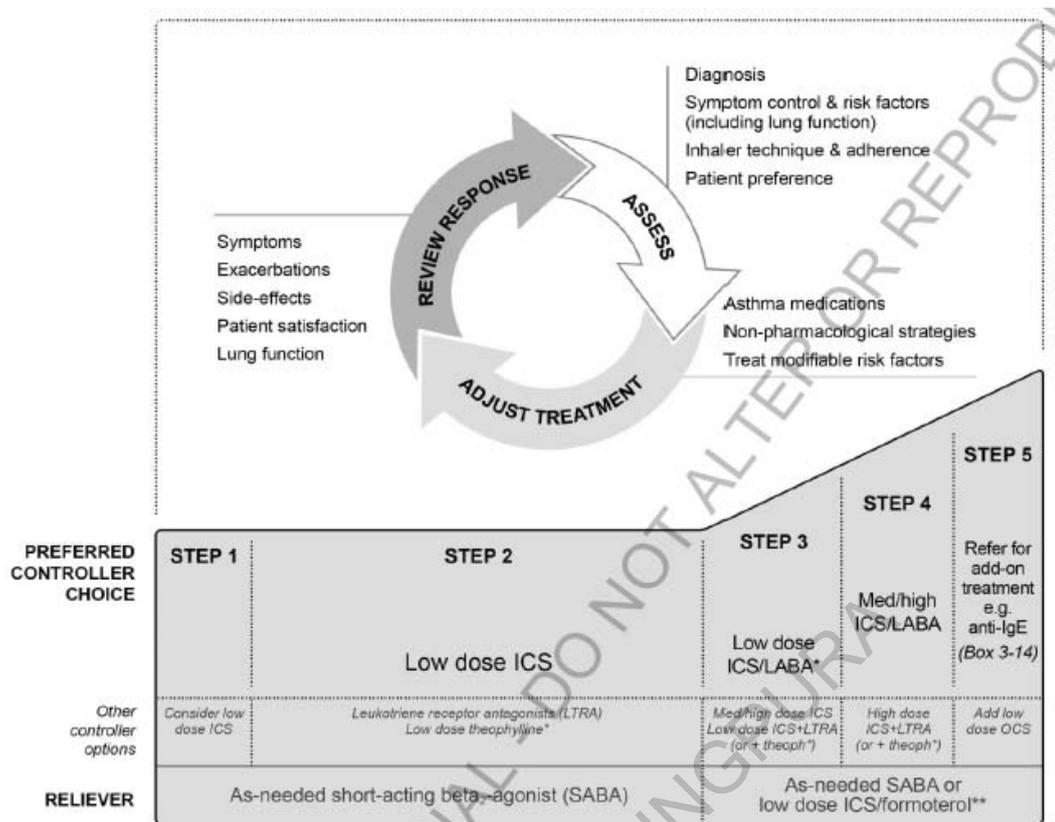
Pemberian kortikosteroid inhalasi digunakan sebagai *controller* pada asma persisten, baik ringan, sedang, maupun berat. Pemberian kortikosteroid inhalasi saat ini diketahui sebagai pengobatan anti inflamasi yang paling efektif pada pengobatan asma persisten.<sup>10,17,18,29,30</sup> Penelitian menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid yang lebih awal pada pasien asma persisten ringan sampai sedang, memiliki uji fungsi paru yang lebih baik dibandingkan dengan pasien dengan pengobatan kortikosteroid setelah penggunaan obat non kortikosteroid selama dua tahun.<sup>21</sup> Beberapa jenis kortikosteroid inhalasi yang tersedia saat ini yaitu beclomethasone dipropionate (Beclovent®, Vanceril®), triamcinolone acetonide (Azmacort®), flunisolide (Aerobid®), budesonide (Pulmicort®), dan fluticasone propionate (Flovent®).

Tabel 2.3. Dosis kortikosteroid inhalasi dan perkiraan kesamaan potensi<sup>10,29</sup>

<b>Obat Dewasa</b>	<b>Dosis rendah</b>	<b>Dosis medium</b>	<b>Dosis tinggi</b>
Beklometason dipropionat-CFC	200-500 ug	500-1000 ug	>1000-2000 ug
Budesonid	200-400 ug	>400-800 ug	>800-1600 ug
Flunisonid	500-1000 ug	>1000-2000 ug	>2000 ug
Flutikason propionate	100-250 ug	>250-500 ug	>500-1000 ug
Triamsinolon asetonid	400-1000 ug	>1000-2000 ug	>2000ug
Mometason furoate	200 ug	>400 ug	>800 ug
Beklometason dipropionat-HFA	100-250 ug	>250-500 ug	>500-1000 ug
Ciclesonide	80-160 ug	.160-320 ug	>320-1280 ug

Tabel 2.4. Pengobatan sesuai berat asma<sup>33</sup>

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 Intermiten	Tidak perlu	-----	-----
Asma Persisten Ringan	Glukokortikosteroid inhalasi (200-400 ug BD/hari atau ekivalennya)	Teofilin lepas lambat Kromolin <i>Leukotriene modifiers</i>	-----
Asma Persisten Sedang	Kombinasi inhalasi glukokortikosteroid (400-800 ug BD/hari atau ekivalennya) dan agonis beta-2 kerja lama	Glukokortikosteroid inhalasi (400-800 ug BD atau ekivalennya) ditambah Teofilin lepas lambat ,atau	Ditambah agonis beta-2 kerja lama oral, atau
		Glukokortikosteroid inhalasi (400-800 ug BD atau ekivalennya) ditambah agonis beta-2 kerja lama oral, atau	Ditambah teofilin lepas lambat
Asma Persisten Berat	Kombinasi inhalasi glukokortikosteroid (> 800 ug BD atau ekivalennya) dan agonis beta-2 kerja lama, ditambah ≥ 1 di bawah ini: - teofilin lepas lambat - <i>leukotriene modifiers</i> - glukokortikosteroid Oral	Glukokortikosteroid inhalasi dosis tinggi (>800 ug BD atau ekivalennya) atau	
		Glukokortikosteroid inhalasi (400-800 ug BD atau ekivalennya) ditambah leukotriene modifiers	
		Prednisolon/ metilprednisolon oral selang sehari 10 mg ditambah agonis beta-2 kerja lama oral, ditambah teofilin lepas lambat	
Semua tahapan : Bila tercapai asma terkontrol, pertahankan terapi paling tidak 3 bulan, kemudian turunkan bertahap sampai mencapai terapi seminimal mungkin dengan kondisi asma tetap terkontrol			



Gambar 2.10. Tahap Pengobatan menurut GINA 2014

Pemberian kortikosteroid jangka lama yang dihentikan tiba-tiba dapat menimbulkan insufisiensi adrenal akut dengan gejala demam, mialgia, atalgia dan malaise. Komplikasi yang timbul akibat pengobatan lama ialah gangguan cairan dan elektrolit, hiperglikemia dan klicosuria, mudah mendapat infeksi, tukak peptik, dan sindrom cushing (*moon face, buffalo hump*, timbunan lemak supraklavikular, obesitas sentral, ekstremitas kurus, striae, ekimosis, dan hisurtisme).<sup>18,37</sup>

### I. Kepatuhan Penggunaan Kortikosteroid terhadap Fungsi Paru pada Terapi Asma

Kepatuhan dalam menggunakan suatu obat didefinisikan sebagai sikap menjaga dan mengikuti dosis serta saran atau anjuran dari tenaga kesehatan terhadap penyakit yang diderita. Kepatuhan dalam mengikuti suatu terapi menunjukkan sebuah pemahaman tentang bagaimana obat itu digunakan.<sup>40,41</sup>

Disamping itu, penggunaan obat tersebut juga harus memenuhi syarat-syarat rasionalitas. Penggunaan obat yang rasional didefinisikan sebagai tepat golongan, tepat obat, sesuai antara keluhan dengan indikasi obat, tepat dosis, tepat lama pengobatan, dan jika sakit berlanjut harus menghubungi tenaga kesehatan serta waspada pada efek samping obat. Usaha mencapai efek terapi yang diinginkan maka

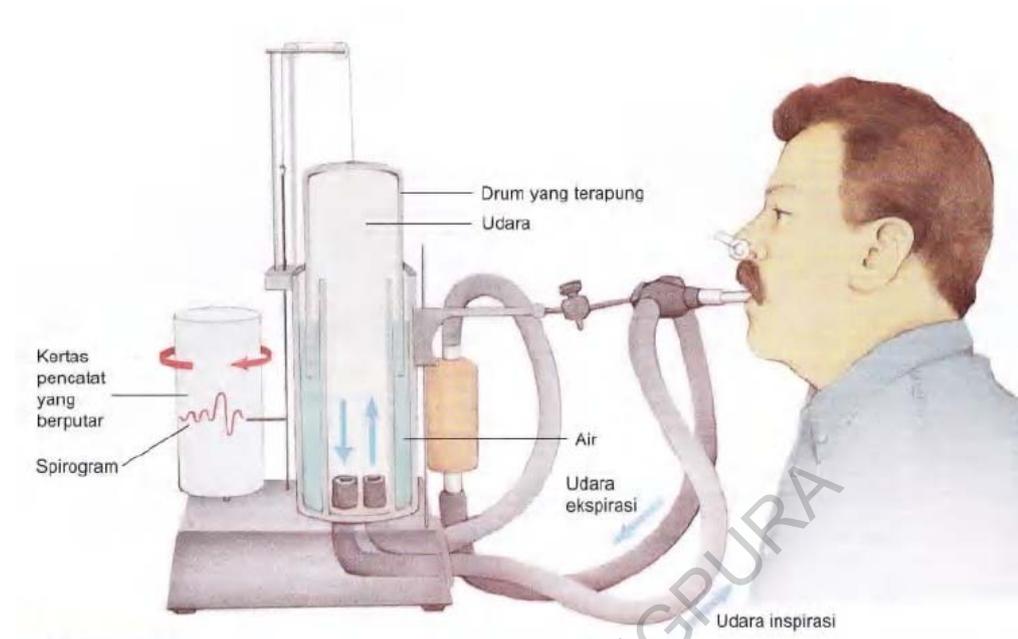
diperlukan adanya kepatuhan yang dapat diukur dari dosis, cara penggunaan, interval, dan lama penggunaan obat.<sup>40-42</sup>

Menurut Bloom, perilaku seseorang dibagi dalam tiga kawasan yang terdiri dari kawasan kognitif, afektif, dan psikomotor. Dimana dalam perkembangan selanjutnya ketiga kawasan tersebut akan diukur melalui faktor pengetahuan, sikap, dan praktik yang diwakili oleh persepsi. Semua faktor ini yang nantinya akan mempengaruhi seseorang untuk melakukan tindakan kepatuhan terhadap suatu pengobatan. Variabel yang ketiga adalah persepsi, yaitu suatu proses mengenali dan memilih berbagai objek sehubungan dengan tindakan yang akan diambil. Dalam penelitian sebelumnya persepsi yang dimaksud adalah aktivitas responden dalam mengenali penyakit dan obatnya serta mematuhi aturan penggunaan obat.<sup>42</sup>

Pada obat-obat kortikosteroid inhalasi yang digunakan pada pasien asma persisten obat yang digunakan adalah obat yang mempunyai lama kerja 12-36 jam dengan frekuensi penggunaan dua kali dalam sehari dengan jumlah hisap maksimal dua kali setiap harinya. Kortikosteroid sebagai antiinflamasi bekerja sekaligus menghambat peningkatan basofil, eosinofil, dan leukosit lain di jaringan paru dan menurunkan permeabilitas vaskular sehingga selain efektif obat ini juga bisa menghindarkan dari remodeling jalan napas akibat asma pada jangka panjang.<sup>17,18,37</sup> Akan tetapi, obat ini tidak menyembuhkan asma, dan ketika obat ini tidak dilanjutkan atau dihentikan secara tiba-tiba maka pasien asma dapat mengalami perburukan.<sup>8,10,18,21</sup>

Ketidakpatuhan diduga disebabkan oleh infiltrasi leukosit yang menyebabkan *remodelling* jalan napas saat terjadi penghentian atau ketidakpatuhan dalam terapi kortikosteroid. Hal ini sejalan dengan pernyataan bahwa ketidakpatuhan pasien dalam menggunakan kortikosteroid inhalasi dalam pengobatan asma dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas.<sup>8</sup> Pernyataan ditunjukkan dalam uji kepatuhan penggunaan kortikosteroid dengan menggunakan *biomarker* fenobarbiton mengalami penurunan rasio dosis obat akibat ketidakpatuhan penggunaan kortikosteroid.<sup>43</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Rank *et al.*<sup>10</sup> diketahui bahwa pasien dengan kontrol asma yang baik mengalami resiko eksersebasi asma, penurunan angka VEP<sub>1</sub>, dan peningkatan gejala asma setelah menghentikan penggunaan kortikosteroid inhalasi dosis rendah.<sup>23</sup>

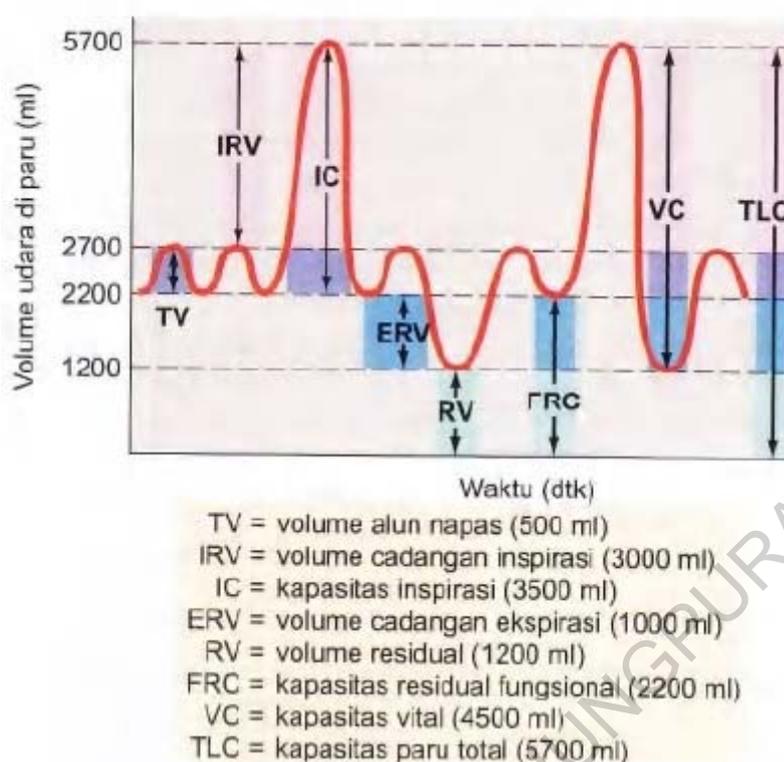
## J. Uji Spirometri



Gambar 2.11. Uji Spirometri<sup>34</sup>

Uji spirometri merupakan tes fisiologis yang mengukur volume udara pada saat inspirasi dan ekspirasi. Pemeriksaan ini tidak bisa dijadikan acuan dalam menentukan penyebab penyakit paru tetapi dapat digunakan untuk mengevaluasi gejala, tanda abnormal dari seorang individu dalam sistem pernafasannya, untuk mengawasi jalannya pengobatan dan program rehabilitasi penyakit paru. Pengukuran yang dilakukan yaitu pengukuran volume ekspirasi detik pertama (VEP<sub>1</sub>) dan kapasitas vital paksa (KVP) dilakukan dengan manuver ekspirasi paksa melalui prosedur yang standar.<sup>26,29</sup>

Volume ekspirasi detik pertama (VEP<sub>1</sub>) adalah volume maksimal yang dikeluarkan pada detik pertama ekspirasi paksa setelah melakukan inspirasi maksimal. Sedangkan kapasitas vital paksa (KVP) adalah maksimal volume udara yang dapat dikeluarkan secara paksa setelah melakukan inspirasi maksimal.<sup>1,24,26,29</sup>



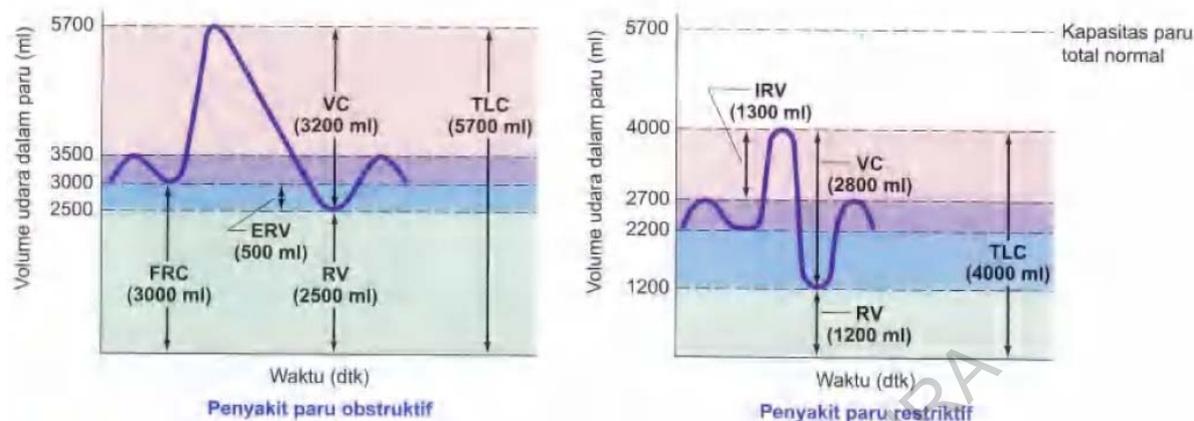
Gambar 2.12. Variasi Volume Paru<sup>34</sup>

Pemeriksaan sangat bergantung kepada kemampuan penderita sehingga dibutuhkan instruksi operator yang jelas dan kerjasama penderita<sup>33</sup>. Untuk mendapatkan nilai yang akurat, diambil nilai tertinggi dari 2-3 nilai yang kriteria *acceptable* (tidak adanya permulaan yang ragu-ragu, batuk selama ekspirasi, tidak adanya obstruksi oleh lidah ataupun gigi saat ekspirasi, dan ekspirasi minimal 6 detik) dan *reproducible* (yaitu 3 kali manuver yang dilakukan harus didapatkan 2 nilai terbesar KVP dan VEP<sub>1</sub> yang perbedaannya kurang dari 5%).<sup>1,24,26,29,33</sup>

Hasil dari VEP<sub>1</sub> dan KVP diperoleh berdasarkan umur, jenis kelamin, dan tinggi badan, dan etnik yang didapatkan dari penelitian yang dilakukan dalam masyarakat. Obstruksi jalan napas diketahui dari nilai rasio VEP<sub>1</sub>/KVP < 75% atau VEP<sub>1</sub> < 80% nilai prediksi.<sup>1,2,10,26,29,33</sup>

Gangguan obstruktif utama (di luar tumor atau inhalasi benda asing) adalah asma, emfisema, bronkitis kronis, broniektasis, fibrosis kistik, dan bronkiolitis. Pada pasien dengan penyakit ini, kapasitas paru total dan kapasitas vital paksa (*forced vital volume*, FVC) normal atau meningkat, tetapi tanda utama adalah berkurangnya kecepatan aliran udara ekspirasi, yang biasanya diukur dengan volume ekspirasi paksa (*forced expiratory volume*, VEP<sub>1</sub>). Oleh karena itu, rasio VEP<sub>1</sub>

dan FVC biasanya menurun. Sebaliknya pada penyakit restriktif, FVC berkurang dan kecepatan aliran udara ekspirasi normal atau berkurang secara proporsional. Oleh karena itu, rasio  $VEP_1$  dan FVC mendekati.<sup>1,2,24,26,29,33</sup>



Gambar 2.13. Gambaran Spirometri pada Penyakit Restriktif dan Obstruktif<sup>34</sup>

#### K. Medication Adherence Report Scale for Asthma (MARS-A)

Penggunaan kortikosteroid inhalasi setiap hari dalam mengontrol asma merupakan dasar dalam pengobatan asma persisten. Sayangnya diketahui melalui berbagai penelitian pasien asma persisten sering tidak patuh dalam menggunakan kortikosteroid inhalasi. Ketidapatuhan ini berkontribusi terhadap peningkatan mortalitas dan morbiditas pasien asma. Dalam pandangan klinisi, akan sangat sulit menilai hal ini apakah disebabkan oleh keparahan derajat penyakit atau dikarenakan ketidapatuhan terhadap terapi. Memastikan hal ini merupakan tugas yang cukup menantang karena petugas kesehatan biasanya tidak dapat menanyakan pertanyaan yang dapat menggali kepatuhan pasien secara jujur.<sup>47</sup>

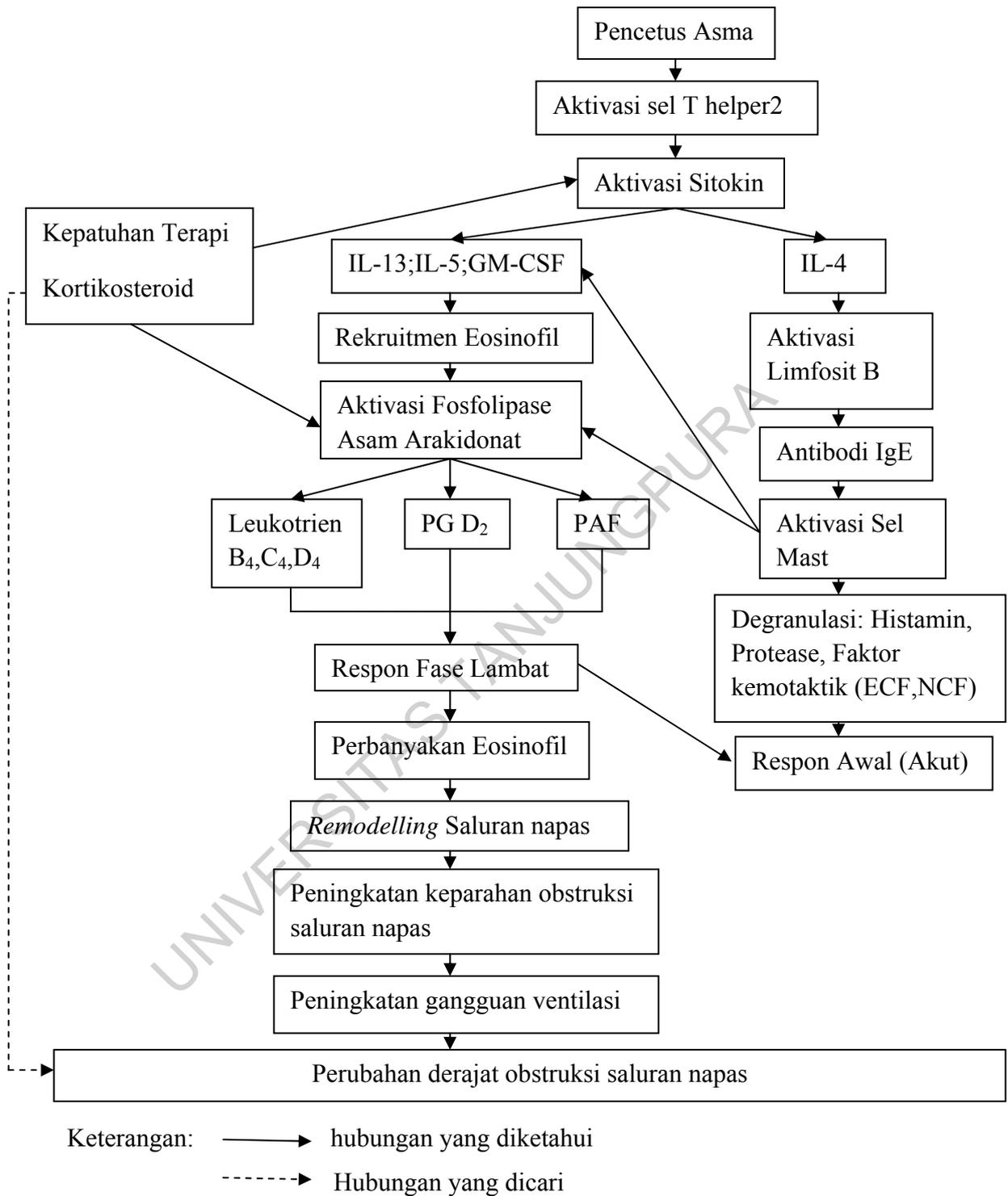
Ethan Halm MD, MPH beserta Profesor Robert Horne, PhD mengembangkan sebuah kuisioner kepatuhan terapi yang dapat digunakan oleh dokter untuk memeriksa kepatuhan terapi pada pasien asma. Setiap pertanyaan dinilai menggunakan skala *Likert* yang bernilai 1 sampai 5 poin dimana 1 mengindikasikan selalu dan 5 mengindikasikan tidak pernah. Seorang pasien dinilai patuh apabila rata-rata skor dari seluruh pertanyaan  $\geq 4,5$ .<sup>47</sup>

MARS-A diketahui dapat digunakan oleh klinisi secara baik dikarenakan bahasa yang digunakan seminimal mungkin mengandung bias secara sosial yang dapat membuat pasien melaporkan kepatuhan secara salah. MARS-A juga mengandung pertanyaan untuk mengetahui alasan yang membuat pasien menjadi

tidak patuh seperti pertanyaan mengenai *intentional non-adherence* (Saya mencoba menghindari menggunakan kortikosteroid inhalasi) dan *unintentional non-adherence* (Saya lupa menggunakan kortikosteroid inhalasi secara rutin). Selain itu kuisisioner ini juga mengandung pertanyaan penggunaan kortikosteroid inhalasi berdasarkan gejala yang dialami pasien (Saya menggunakan kortikosteroid inhalasi hanya ketika merasa sesak), karena beberapa penelitian melaporkan bahwa pasien asma persisten sedang dan berat sering beranggapan bahwa tidak adanya gejala asma berarti pasien tidak mengidap asma.<sup>47</sup>

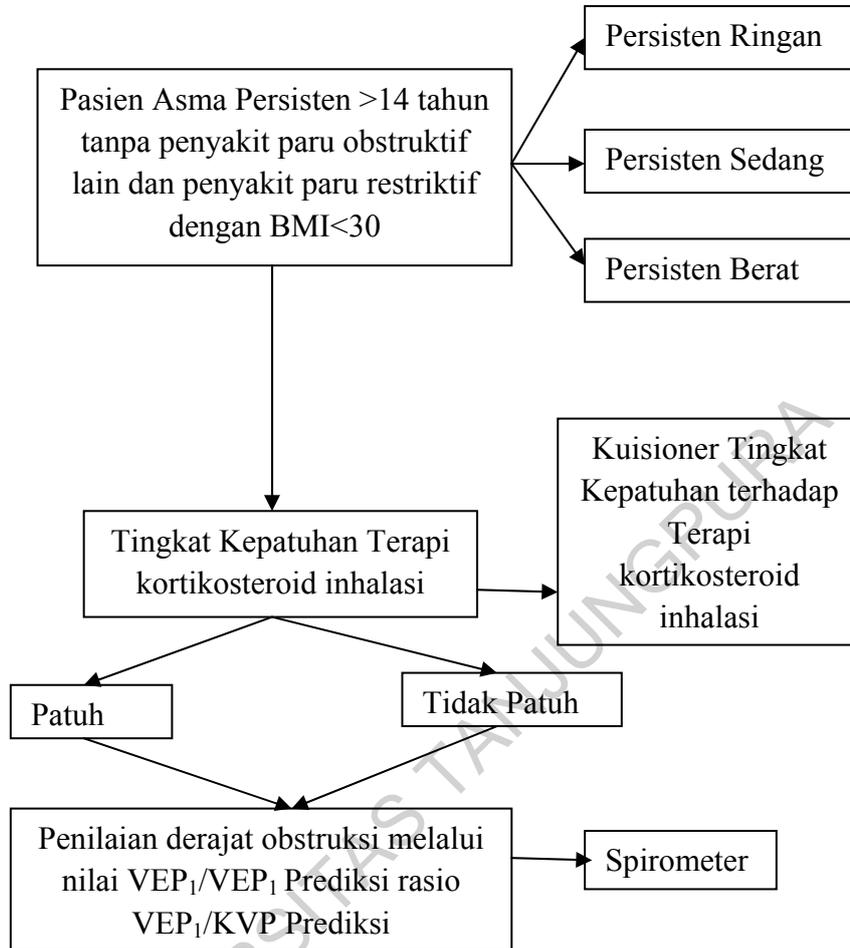
UNIVERSITAS TANJUNGPURA

### L. Kerangka Teori



Gambar 2.13. Kerangka Teori Penelitian

### M. Kerangka Konsep



Gambar 2.14. Kerangka Konsep Penelitian

### N. Hipotesis

Terdapat hubungan antara tingkat kepatuhan terapi kortikosteroid inhalasi terhadap derajat obstruksi saluran napas pada pasien asma bronkial persisten RSUD Soedarso Pontianak.