

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Asma

2.1.1 Definisi

Kata "asma" berasal dari bahasa Yunani yang berarti sesak nafas, yang berarti bahwa setiap pasien dengan sesak napas adalah asma. Istilah ini disempurnakan di bagian akhir abad ke-19 dengan publikasi risalah oleh Henry Hyde Salter berjudul "*On Asthma and its Treatment*". Dalam karya ilmiah ini Salter mendefinisikan asma sebagai *dyspnoea* paroksismal dari karakter khas dengan interval respirasi yang sehat antara serangan" (Holgate, 2010). Asma merupakan penyakit heterogen yang biasanya ditandai oleh inflamasi jalan nafas kronis. Hal itu menandai bahwa riwayat pernafasan mengi, sesak nafas, dada tertekan yang beragam waktu dan intensitasnya bersama dengan keterbatasan aliran udara ekspirasi yang beragam. Keberagaman gejala ini sering dipicu oleh latihan, paparan alergen atau iritan, perubahan cuaca atau infeksi virus pernafasan. Gejala dan keterbatasan aliran udara mungkin mereda secara spontan atau dengan pengobatan dan mungkin kadang-kadang hilang selama beberapa minggu atau bulan. Di sisi lain, pasien dapat mengalami eksaserbasi dari asma yang dapat mengancam hidup dan membawa masalah serius pada pasien dan komunitasnya. Asma biasanya berhubungan dengan hiperresposifitas jalan nafas terhadap stimulus langsung maupun tidak langsung dan dengan inflamasi jalan nafas kronis. Hal ini biasanya tetap ada bahkan ketika gejala tidak ada atau fungsi paru normal tetapi mungkin merupakan respon terapi (GINA, 2014).

Untuk anak-anak, GINA tidak dapat sepenuhnya diterapkan, sehingga *Pediatric Asthma Consensus Group* dalam pertemuan ketiganya pada bulan Maret

1995 mengeluarkan suatu pernyataan tentang Konsensus Internasional III Penanggulangan Asma Anak (selanjutnya disebut Konsensus Internasional saja) yang dipublikasikan pada tahun 1998. Konsensus adalah kesepakatan bersama bukan suatu SOP (*Standard Operating Procedure*). Selain GINA dan Konsensus Internasional, banyak negara yang mempunyai konsensus nasional di Negara masing-masing misalnya Konsensus Australia (UKK Pulmonologi IDAI, 2000).

Batasan di atas memang sangat lengkap, namun dalam penerapan klinis untuk anak tidak praktis. Agaknya karena itu para perumus Konsensus Internasional dalam pernyataan ketiganya tetap menggunakan definisi lama yaitu Mengi berulang dan/ atau batuk persisten dalam keadaan asma adalah yang paling mungkin, sedangkan sebab lain yang lebih jarang telah disingkirkan. Konsensus Nasional juga menggunakan batasan yang praktis ini dalam batasan operasionalnya. Sehubungan dengan kesulitan mendiagnosis asma pada anak kecil, dengan bertambahnya umur, khususnya di atas umur 3 tahun, Diagnosis asma menjadi lebih definitif. Bahkan Untuk anak di atas umur 6 tahun definisi GINA dapat digunakan (UKK Pulmonologi IDAI, 2000). Selain upaya mencari tatalaksana asma yang terbaik, beberapa ahli membuat suatu pedoman tatalaksana asma yang bertujuan sebagai standar penanganan asma, misalnya Global Initiative for Asthma (GINA) dan Konsensus Internasional. Pedoman di atas belum tentu dapat dipakai secara utuh mengingat beberapa fasilitas yang dianjurkan belum tentu tersedia, sehingga dianjurkan untuk membuat suatu pedoman yang disesuaikan dengan kondisi masing-masing negara. Di Indonesia Unit Kerja Koordinasi (UKK) Pulmonologi dan Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) telah membuat suatu Pedoman Nasional Asma Anak (PNAA) (Supriyatno, 2005).

2.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan laporan NCHS (*National Center for Health Statistics*) pada tahun 2000, terdapat 4.487 kematian akibat penyakit asma atau 1,6 per 100.000 populasi. Kematian pada anak akibat penyakit asma jarang. Pada tahun yang sama, didapatkan kematian 223 anak usia 0-17 tahun atau 0,3 kematian per 100.000 anak. Kematian pada wanita 40% lebih tinggi dari pada laki-laki (NCHS, 2003). Asma merupakan permasalahan yang mendunia dengan perkiraan 300 juta penderita. Asma merupakan penyakit yang umum, penyakit saluran pernafasan yang mempengaruhi 1-18% pada negara-negara yang berbeda (GINA, 2014). Asma merupakan salah satu penyakit kronik serius anak-anak paling umum. Asma merupakan penyebab masuk rumah sakit tertinggi ketiga di antara anak-anak dibawah 15 tahun. Rata-rata satu dari sepuluh anak usia sekolah memiliki asma. Sepuluh setengah juta hari sekolah hilang setiap tahun karena asma (EPA, 2013). Sedangkan di United State pada tahun 2009, prevalensi asma saat itu adalah 8,2% dari populasi United State (24,6 juta orang), dengan sub kelompok populasi lebih tinggi antara perempuan, anak-anak, kulit hitam non hispanik, dan ras atau etnik *Puerto Rican*, serta orang dengan keluarga berpendapatan rendah pada level kemiskinan (Akinbami, 2011). Angka kejadian asma di belahan dunia meningkat baik di negara maju maupun di negara berkembang termasuk Indonesia. Prevalensi asma di Indonesia pada anak usia 6-7 tahun sekitar 10%, usia <14 tahun sekitar 6,5%, sedangkan anak dibawah usia 5 tahun belum pernah di teliti (Supriyatno, 2012). Prevalensi asma antar anak usia 13-14 tahun di Jakarta Barat pada tahun 2008 adalah 13,1%. Terdapat korelasi statistik signifikan antara prevalensi asma dengan mengi, atopi, riwayat asma keluarga, tapi tidak riwayat ASI pada awal kehidupan (Zulfikar, 2011).

2.1.3 Faktor Risiko

- Jenis Kelamin

Menurut laporan dari beberapa penelitian didapatkan bahwa prevalensi asma pada anak laki-laki sampai usia 10 tahun adalah 1,5 sampai 2 kali lipat anak perempuan. Namun, dari benua Amerika dilaporkan bahwa belakangan ini tidak ada perbedaan prevalensi asma antara anak laki-laki (51,1 per 1000) dan perempuan (56,2 per 1000). Prevalensi asma pada anak laki-laki lebih tinggi daripada anak perempuan, dengan rasio 3:2 pada usia 6-11 tahun dan meningkat menjadi 8:5 pada usia 12-17 tahun. Pada orang dewasa, rasio ini berubah menjadi sebanding antara laki-laki dan perempuan pada usia 30 tahun (UKK Respirologi IDAI, 2013). Laisina et al., 2007 dalam penelitiannya menunjukkan bahwa tidak ada korelasi yang bermakna antara jenis kelamin dan kejadian asma dengan nilai $p=0,318$. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Tremblay, 2014) bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan diagnose asma oleh dokter dengan nilai $p=0,40$. Rasio laki-laki:perempuan terhadap mengi dan asma meningkat selama 30 tahun terakhir ($p<0,001$) (Anthracopoulos, 2011).

- Usia

Umumnya, pada kebanyakan kasus asma persisten, gejala seperti asma pertama kali timbul pada usia muda, yaitu pada beberapa tahun pertama kehidupan. Dari Melbourne (Australia), dilaporkan bahwa 25% anak dengan asma persisten mendapat serangan mengi pada usia <6 bulan, dan 75% mendapat serangan mengi pertama sebelum usia 3 tahun. Hanya 5% anak dengan asma persisten terbebas dari gejala asma pada usia 28-35 tahun, 60% tetap menunjukkan gejala seperti saat anak-anak, dan sisanya masih sering mendapat serangan meskipun lebih ringan daripada saat masa anak-anak (UKK Respirologi IDAI, 2013). Downs et al., pada

penelitian di New South Wales, Australia mendapatkan hasil prevalensi asma pada anak sekolah usia 8-11 tahun adalah 38,6% pada tahun 1997 dengan peningkatan sekitar 8,1% dibandingkan prevalensi pada tahun 1992 (Laisina, 2007).

- Riwayat Atopi

Analisis bivariat menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara riwayat asma pada orang tua, riwayat penyakit atopi pada orang tua selain asma, penyakit atopi pada anak selain asma, infeksi saluran napas dan obesitas dengan kejadian asma pada anak ($p < 0,01$) (Laisina, 2007). Sekitar 75% dewasa dengan asma memiliki rhinitis alergika dan 50% orang dengan rhinitis alergika memiliki asma. Mengi hingga usia 18 bulan tidak berhubungan dengan risiko berkembangnya atopi pada usia 7 tahun tetapi karena menjadi atopi berhubungan dengan mengi yang menetap pada masa anak-anak lanjut. Dengan kata lain mengi awal bisa karena infeksi tetapi atopi merupakan faktor risiko kunci untuk asma persisten. Memiliki satu orang tua atopi meningkatkan risiko berkembangnya asma tetapi risiko tersebut berinteraksi dengan ibu merokok. Anak-anak dengan orang tua atopi, tujuh kali lebih mudah tersensitisasi alergi dan 5,7 kali menjadi mengi jika ibu merokok dibandingkan dengan ibu tidak merokok (EAACI, 2013).

Rinitis alergika (RA) merupakan manifestasi atopi yang sering berhubungan dengan asma. Skor rhinitis alergika yang sudah divalidasi pada populasi pediatrik setelah menambahkan ide gatal pada hidung merupakan alat diagnostik yang penting. Pada anak-anak dengan asma, rhinitis alergika dapat menjadi gejala tanda dari fenotip alergi berat yang berhubungan khusus dengan sensitisasi kacang-kacangan. RA sudah diidentifikasi sebagai faktor risiko kejadian asma, keparahan, dan kontrol yang buruk (Moussu et al, 2014).

Pasien dengan dermatitis atopi (DA) mungkin berkembang ke urutan tipikal DA, RA, dan asma yang berkembang pada usia tertentu. Beberapa mungkin tetap ada untuk beberapa tahun, walaupun begitu yang lain mungkin berkurang seiring bertambahnya usia. Atopi yang sudah ada sudah dianggap berhubungan penting dengan DA, RA, dan asma. Risiko berkembangnya semua penyakit atopi kompleks dan pola temporalnya didiskripsikan pada perjalanan atopi bukan merupakan perjalanan penyakit yang sederhana. Perkembangan penyakit ini dipengaruhi secara kuat oleh faktor genetik dan lingkungan. Dermatitis atopi merupakan penyakit kulit gatal kronik yang umum yang terlihat pada bayi dan anak-anak. DA merupakan faktor risiko mayor untuk berkembangnya asma pada anak-anak. Pasien dengan DA dengan antibodi IgE spesifik terhadap alergen lingkungan (DA ekstrinsik) yang muncul pada usia 2-4 tahun merupakan risiko lebih tinggi untuk berkembangnya pada perjalanan atopi ke RA dan asma daripada DA tanpa sensitisasi spesifik Ig E (DA intrinsik) (Zheng et al., 2011).

London et al. melaporkan bahwa saudara kandung dengan asma memprediksi jenis klinis yang berbeda dari asma. Namun, bertentangan dengan hasil mereka kami menemukan bahwa juga saudara kandung sangat diprediksi menjadi asma persisten dan asma persisten onset awal dan asma persisten bukan onset akhir. Kami juga menemukan peningkatan rasio risiko antara saudara kandung dengan asma dan asma *transient* yang sebagian tercermin dalam hasil London et al. Bahwa mereka menemukan hubungan antara saudara kandung dengan asma dan mengi dan penyakit seperti asma tanpa diagnosa yang mungkin dekat dengan sub kelompok asma *transient* kami (Paaso et al., 2014).

- Lingkungan

Adanya alergen di lingkungan hidup anak meningkatkan risiko penyakit asma. Alergen yang sering mencetuskan penyakit asma antara lain adalah serpihan kulit binatang peliharaan, tungau debu rumah, jamur, dan kecoa (UKK Respirologi IDAI, 2013). Alergen udara merupakan penyebab utama dari rhinitis alergi dan asma. Paparan harian berasal dari sumber dalam ruangan, terutama di rumah, tetapi kadang-kadang di sekolah atau kantor. Paparan terhadap alergen musiman luar ruangan, serbuk sari, dan jamur merupakan sumber penting lain. Paparan zat yang tidak biasa di tempat kerja menyebabkan asma kerja, terhitung sekitar 5% dari asma pada orang dewasa. Polusi udara dalam dan luar ruangan memicu peradangan saluran udara dan meningkatkan keparahan asma. Partikel diesel knalpot meningkatkan produksi antibodi IgE. Identifikasi dan pengurangan paparan alergen adalah bagian yang sangat penting dari pengelolaan penyakit alergi pernapasan. Kelembaban dalam ruangan dan kerusakan air adalah faktor penting dalam produksi tungau dan alergen jamur, dan yang dibuang makanan manusia merupakan sumber penting dari perkembangbiakan kecoa dan tikus. Perubahan iklim tersebut sudah memiliki efek penting pada distribusi dan jumlah alergen luar ruangan (Peden et al., 2010).

Ada juga hubungan antara perubahan iklim dan polusi udara dan respon seseorang terhadap polusi udara tergantung pada sumber dan komponen polusi, serta pada agen iklim. Beberapa episode polusi udara yang berhubungan dengan rinitis dan eksaserbasi asma adalah karena faktor iklim yang mendukung akumulasi polusi udara, seperti ozon, di permukaan tanah. Namun, efek dari polusi udara pada fungsi paru-paru tergantung pada konsentrasi polutan lingkungan, durasi paparan polutan dan ventilasi total orang yang terkena. strategi untuk mengurangi perubahan

iklim dan polusi udara yang bersifat politis, tetapi warga dan khususnya para profesional kesehatan dan masyarakat harus meningkatkan suara mereka dalam proses pengambilan keputusan untuk memberikan dukungan yang kuat untuk kebijakan bersih pada kedua tingkat nasional dan internasional (D'Amato et al., 2013).

- Ras

Menurut laporan dari Amerika Serikat, didapatkan bahwa prevalensi asma dan kejadian serangan asma pada ras kulit hitam lebih tinggi daripada kulit putih (MMWR, 2000; Steyer dkk. 2003). Pada tahun 1993-1994, rata-rata prevalensi adalah 57,8 per 1000 populasi kulit hitam, 50,8 per 1000 populasi kulit putih, sedangkan untuk ras lain adalah 48,6 per 1000. Tingginya prevalensi tersebut tidak dipengaruhi oleh pendapatan maupun pendidikan. Selain prevalensi, kematian anak akibat asma pada ras kulit hitam juga lebih tinggi, yaitu 3,34 per 1000 berbanding 0,65 per 1000 pada anak kulit putih (Steyer et al., 2003). Faktor lingkungan dan genetik telah terbukti secara signifikan mempengaruhi respon terhadap obat pada pasien dengan asma. Di antara faktor-faktor ini, telah dispekulasikan bahwa ras berkontribusi ke respon turunan terhadap terapi farmakologis. Dalam hal ini, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa Afrika Amerika memiliki kontrol asma lebih buruk daripada kulit putih, dan tingkat yang tidak proporsional lebih tinggi dari kunjungan asma terkait gawat darurat, rawat inap, dan kematian. Meskipun faktor genetik, lingkungan, dan sosial ekonomi, termasuk perbedaan dalam akses terhadap perawatan dan kualitas pelayanan, telah terlibat dalam hasil diferensial ini, juga mungkin bahwa ada bawaan patofisiologis atau bahkan farmakogenomik perbedaan antara kulit putih dan Afrika-Amerika yang menghasilkan perbedaan ini (Wechsler et al., 2011).

- Asap rokok

Prevalensi asma pada anak yang terpajan asap rokok lebih tinggi daripada anak yang tidak terpajan asap rokok. Risiko terhadap asap rokok sudah dimulai sejak janin dalam kandungan, umumnya berlangsung terus setelah anak dilahirkan, dan menyebabkan meningkatnya risiko. Pada anak yang terpajan asap rokok, kejadian eksaserbasi lebih tinggi, anak lebih sering tidak masuk sekolah, dan umumnya fungsi faal parunya lebih buruk daripada anak yang tidak terpajan (Steyer, et al., 2003). Hal itu mudah untuk memahami bahwa asap tembakau, yang berisi beberapa bahan kimia, berbahaya bagi penderita asma. Ibu yang merokok selama kehamilan dan paparan asap tembakau di rumah memperburuk fungsi paru-paru anak dan meningkatkan risiko seumur hidup terhadap asma. Sudah jauh lebih jelas, bagaimana paparan asap tembakau lingkungan memengaruhi kesehatan orang dewasa, tapi baik pasif maupun aktif merokok selalu berbahaya bagi penderita asma. Terkait anak-anak, asap rokok merupakan salah satu elemen yang paling berbahaya di lingkungan. Ketika seorang wanita merokok selama kehamilan, unsur-unsur berbahaya akan ditransfer ke janin melalui plasenta. Janin dapat memiliki tingkat *cotinine* yang sama sebagai perokok dalam situasi seperti ini. Ibu merokok adalah sumber yang paling penting dari paparan masa kanak-kanak dan menyebabkan kerusakan yang cukup besar untuk kesehatan. Hal ini, bagaimanapun, sulit untuk membedakan antara kerusakan yang disebabkan oleh paparan dalam rahim dan selama masa kanak-kanak. Sekitar 30-40% wanita mampu berhenti merokok selama kehamilan, tetapi sebanyak 60% melanjutkan kebiasaan mereka setelah melahirkan. Sampai dengan 90 wanita, yang merokok selama kehamilan, terus melakukannya setelah 5 tahun (Pietinalho, 2009).

Ibu yang merokok saat hamil akan melahirkan bayi prematur yang akan mempunyai ukuran paru lebih kecil dan akan mempunyai faktor risiko mengi pada usia neonatus, di samping itu asap rokok akan mengurangi fungsi paru bayi. Dengan menggunakan teknik tertentu dapat dibuktikan bahwa sudah terdapat obstruksi saluran napas derajat ringan pada bayi usia 3 hari bila ibunya perokok waktu hamil. Penelitian juga membuktikan bahwa bayi prematur dari ibu perokok waktu hamil akan rentan terhadap infeksi saluran napas disebabkan oleh virus, dan karena IgE tali pusat bayi ini tinggi $>0,9$ I_k U/l (Siregar, 2000).

- *Outdoor air pollution*

Beberapa partikel halus di udara seperti debu jalan raya, nitrat dioksida, karbon monoksida, atau SO₂, diduga berperan pada penyakit asma, meningkatkan gejala asma, tetapi belum didapatkan bukti yang disepakati. Beberapa penelitian di eropa mendapatkan bahwa lingkungan pertanian dan peternakan memberi efek proteksi bagi penyakit asma. Pada anak-anak yang cepat terpajan dengan lingkungan tersebut, kejadian asma rendah. Prevalensi asma paling rendah pada anak yang di tahun pertama usianya kontak dengan kandang binatang dan pemerahan susu. Mekanisme efek proteksi tersebut belum terungkap. Namun, secara teoritis, diduga bahwa adanya pajanan terhadap endotoksin sebagai komponen bakteri dalam jumlah banyak dan waktu yang dini mengakibatkan sistem imun anak terangsang melalui jejak Th1. Saat ini, teori tersebut dikenal sebagai *hygiene hypothesis* (Guilbert, 2003).

- Infeksi respiratorik

Beberapa penelitian mendapatkan hubungan terbalik antara atopi (termasuk asma) dengan infeksi respiratorik. Penelitian di Jerman mendapatkan adanya penurunan prevalensi asma sebanyak sebanyak 50% pada anak usia 7

tahun yang saat bayi sering mengalami rinitis. Penelitian di Highland (New Guinea) menunjukkan bahwa kelompok anak yang sering terserang infeksi respiratorik memiliki prevalensi asma yang rendah. Sebenarnya hubungan antara infeksi respiratorik dengan prevalensi asma masih merupakan kontroversi. Namun, hal ini tidak berlaku pada infeksi *Respiratory Syncytial Virus* (RSV) di usia dini yang mengakibatkan infeksi saluran pernapasan bawah. Infeksi RSV merupakan faktor risiko yang bermakna untuk terjadinya mengi di usia 6 tahun. Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa infeksi virus berulang yang tidak menyebabkan infeksi respiratorik bawah dapat memberikan anak proteksi terhadap asma (Guilbert, 2003).

Anak-anak yang terpapar oleh populasi udara yang berhubungan dengan lalu lintas pada tingkatan yang lebih tinggi di sekolah dan rumah meningkatkan risiko berkembangnya asma. Oleh karena itu, paparan polusi udara terkait lalu lintas berpotensi sebagai masalah kesehatan masyarakat yang penting, yang mempengaruhi populasi besar anak. Perencanaan transportasi dan pembangunan perkotaan lainnya untuk membatasi paparan populasi terhadap knalpot lalu lintas, serta kontrol yang lebih efektif dari emisi kendaraan, mungkin memberi manfaat kesehatan masyarakat jangka panjang yang besar (McConnell, 2010).

- **Obesitas**

Obesitas dan asma memiliki prevalensi yang meningkat pada akhir-akhir ini, menunjukkan kemungkinan adanya hubungan antar keduanya. Obesitas diimplikasikan sebagai faktor risiko asma dan mengi pada meta analisis studi di dewasa. Obesitas pada anak juga merupakan kondisi yang berhubungan dengan kondisi medis dan morbiditas sosial dan dapat menjadi masalah pernapasan dan

berhubungan dengan hiperreaktivitas bronkus dan mengurangi complians dinding dada (Egan et al., 2013).

Prevalensi obesitas dan asma di Amerika Serikat telah meningkat selama 20 sampai 30 tahun terakhir pada orang dewasa dan anak-anak. Pada orang dewasa, survei Kesehatan dan Ujian Gizi Nasional menunjukkan bahwa prevalensi obesitas (indeks massa tubuh (BMI) ≥ 30 kg / m²) telah meningkat dari 15,0% antara tahun 1976-1980 dan 32,9% pada tahun 2003-2004. Ada berbagai mekanisme yang diusulkan untuk perbedaan dalam kontrol asma dan keparahan terlihat pada subyek asma obesitas dan non-obesitas. Faktor proinflamasi diproduksi oleh adiposit, leptin, telah ditunjukkan dalam model mencit secara signifikan meningkatkan reaktivitas saluran napas dan jumlah serum kadar IgE tetapi pada subyek manusia leptin belum dikaitkan dengan asthma. Mekanisme lain yang diusulkan untuk perbedaan terlihat pada subyek asma obesitas dan subyek tidak obesitas mereka adalah efek mekanik dari berat ekstra pada paru-paru. Complians paru berkurang pada subyek obesitas, yang menghasilkan peningkatan subjektif sebagai *dyspnea* dan mungkin meningkatkan penggunaan obat asma mereka (Quinto, 2011).

2.1.4 Fenotip asma

Beberapa fenotip asma yang sudah diidentifikasi meliputi:

- Asma alergi

Ini merupakan fenotip asma yang paling mudah dikenali yang sering terjadi pada anak-anak dan berhubungan dengan riwayat penyakit alergi pada keluarga atau sebelumnya seperti *eczema*, rinitis alergika, alergi makanan atau obat. Pemeriksaan *induced sputum* pada pasien sering menunjukkan inflamasi jalan nafas eosinofilik. Pasien dengan fenotip asma ini biasanya berespon dengan baik terhadap

terapi kortikosteroid inhalasi (GINA, 2014). Asma ekstrinsik (atopik) adalah asma yang memiliki penyebab eksternal yang pasti. Asma ekstrinsik sering terjadi sebagai akibat respons alergik dengan terbentuk antibodi IgE terhadap antigen spesifik sehingga sering disebut sebagai asma atopik atau alergik (Santoso, 2013).

- Asma non-alergi

Beberapa dewasa memiliki asma yang tidak berhubungan dengan alergi. Profil seluler pasien ini mungkin neutrofilik, eosinofilik, atau mengandung hanya beberapa sel inflamasi (*paucygranulocytic*). Pasien ini kurang berespon dengan baik dengan kortikosteroid inhalasi (GINA, 2014). Asma intrinsik (asma nonatopik) adalah asma yang tidak memiliki penyebab eksternal yang dapat diidentifikasi. Pada asma intrinsik tidak ditemukan peningkatan kadar antibodi IgE di dalam serum darah (Santoso, 2013).

2.1.5 Patogenesis

Patogenesis asma dapat diterangkan secara sederhana sebagai bronkokonstriksi akibat proses inflamasi yang terjadi terus-menerus pada saluran napas. Karena itu pemberian anti-inflamasi memegang peranan penting pada pengobatan dan kontrol asma. Terlihat bahwa setelah pemberian inhalasi kortikosteroid akan terjadi penurunan bermakna sel inflamasi dan pertanda permukaan sel pada sediaan bilas dan biopsi bronkoalveolar. Pemberian bronkodilator saja tidak dapat mengatasi reaksi inflamasi dengan baik. Pada tingkat sel tampak bahwa setelah terjadi pajanan alergen serta rangsang infeksi maka sel mast, limfosit, dan makrofag akan melepas faktor kemotaktik yang menimbulkan migrasi eosinofil dan sel radang lain. Pada tingkat molekul terjadi pelepasan berbagai mediator serta ekspresi serangkaian reseptor permukaan. oleh sel yang

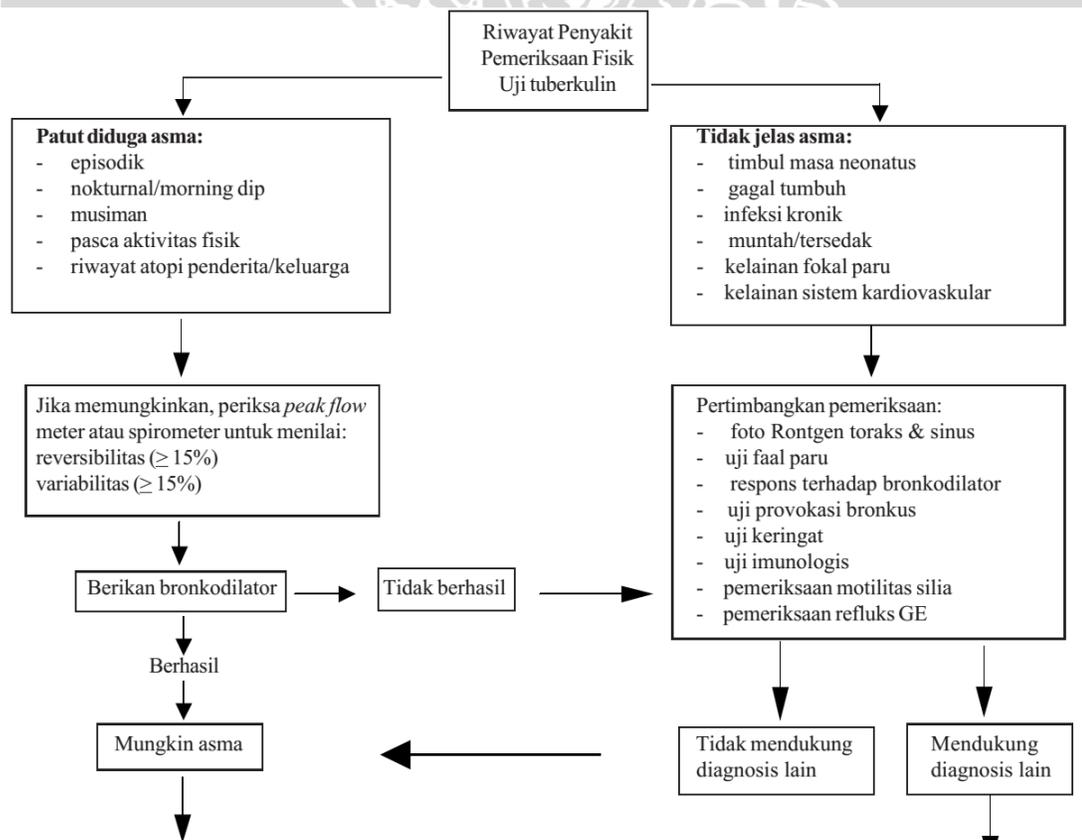
saling bekerjasama tersebut yang akan membentuk jalinan reaksi inflamasi. Pada orkestrasi proses inflamasi ini sangat besar pengaruh sel Th2 sebagai regulator penghasil sitokin yang dapat memacu pertumbuhan dan maturasi sel inflamasi alergi. Pada tingkat jaringan akan tampak kerusakan epitel serta sebaran sel inflamasi sampai submukosa bronkus, dan mungkin terjadi rekonstruksi mukosa oleh jaringan ikat serta hipertrofi otot polos (Akib, 2002).

Manifestasi penyumbatan jalan nafas pada asma disebabkan oleh bronkokonstriksi, hipersekresi mukus, edema mukosa, infiltrasi seluler, dan deskuamasi sel epitel serta sel radang. Berbagai rangsangan alergi dan rangsangan nonspesifik, akan adanya jalan nafas yang hiperaktif, mencetuskan respon bronkokonstriksi dan radang. Rangsangan ini meliputi alergen yang dihirup (tungau debu, tepungsari, sari kedelai, dan protein minyak jarak), protein sayuran lainnya, infeksi virus, asap rokok, polutan udara, bau busuk, obat-obatan (metabisulfit), udara dingin, dan olah raga (Purnomo, 2008).

2.1.6 **Diagnosis**

Baik GINA, Konsensus Internasional, maupun PNAA menekankan diagnosis asma didahului batuk dan atau mengi. Gejala awal tersebut ditelusuri dengan algoritme kemungkinan diagnosis asma (Diagram 1). Pada algoritme tampak bahwa batuk dan/ atau mengi yang berulang (episodik), nokturnal, musiman, setelah melakukan aktifitas, dan adanya riwayat atopi pada penderita maupun keluarganya merupakan gejala atau tanda yang patut diduga suatu asma. Untuk sampai pada diagnosis asma perlu suatu pemeriksaan tambahan seperti uji fungsi paru atau pemberian obat bronkodilator yang digunakan sebagai indikator untuk melihat respons pengobatan, bahkan bila diperlukan dapat dilakukan uji provokasi bronkus

dengan histamin atau metakolin. Akhir-akhir ini banyak yang berpendapat bahwa untuk menegakkan diagnosis asma pada anak di bawah lima tahun sebaiknya berhati-hati apabila tidak pernah dijumpai adanya *wheezing*. Delapan hal itu disebabkan pada usia tersebut kemungkinan batuk yang berulang hanyalah akibat infeksi respiratorik saja. Demikian pula apabila dijumpai *wheezing* pada usia di bawah tiga tahun (batita) hendaknya berhati-hati dalam mendiagnosis asma. *Wheezing* yang dijumpai pertama kali belum tentu merupakan gejala asma. Bila dijumpai keadaan batuk kronis dan/ atau berulang dengan/ atau tanpa *wheezing* dengan karakteristik seperti di atas, tetap perlu dipertimbangkan diagnosis asma (Supriyatno, 2005).





Gambar 2.1 Alur diagnosis asma anak (Supriyatno, 2005)

2.1.7 Klasifikasi berdasarkan derajat penyakit asma

Derajat penyakit asma ditentukan berdasarkan gambaran penilaian gambaran klinis, jumlah penggunaan β_2 agonis untuk mengatasi gejala, dan pemeriksaan fungsi paru pada evaluasi awal pasien. Pembagian derajat penyakit asma menurut (GINA, 2013) adalah sebagai berikut:

1. *Intermittent*

- Gejala kurang dari 1 kali/ minggu
- Serangan singkat
- Gejala nokturnal tidak lebih dari 2 kali/ bulan (≤ 2 kali)
- FEV1 $\geq 80\%$ terprediksi atau PEF $\geq 80\%$ nilai terbaik individu
- Variabilitas PEF atau FEV1 $< 20\%$

2. *Persisten ringan*

- Gejala lebih dari 1 kali/ minggu tetapi kurang dari 1 kali/ hari
- Serangan dapat mengganggu aktifitas dan tidur
- Gejala nokturnal lebih dari 2 kali/ bulan
- FEV1 $\geq 80\%$ terprediksi atau PEF $\geq 80\%$ nilai terbaik individu
- Variabilitas PEF atau FEV1 20-30%

3. *Persisten sedang*

- Gejala terjadi setiap hari
 - Serangan dapat mengganggu aktifitas dan tidur
 - Gejala nokturnal >1 kali dalam seninggu
 - Menggunakan β_2 agonis kerja pendek setiap hari
 - FEV1 60-80% terprediksi atau PEF 60-80% nilai terbaik individu
 - Variabilitas PEF atau FEV1 >30%
4. Persisten berat
- Gejala terjadi setiap hari
 - Serangan sering terjadi
 - Gejala sma nokturnal sering terjadi
 - FEV1 \geq 60% terprediksi atau PEF \geq 60% nilai terbaik individu
 - Variabilitas PEF atau FEV1 > 30%

Klasifikasi asma sangat diperlukan karena berhubungan dengan tatalaksana lanjutan (jangka panjang). GINA (2013) membagi asma menjadi 4 klasifikasi yaitu asma intermiten, asma persisten ringan, asma persisten sedang, dan asma persisten berat. Berbeda dengan GINA, PNAA membagi asma menjadi 3 yaitu asma episodik ringan, asma episodik sedang, dan asma persisten. Dasar pembagian ini karena pada asma anak kejadian episodik lebih sering dibanding persisten (kronisitas). Dasar pembagian atau klasifikasi asma pada anak adalah frekuensi serangan, lamanya serangan, aktifitas diluar serangan dan beberapa pemeriksaan penunjang (Tabel 2.1). Derajat penyakit asma dibagi menjadi 3 (tiga) menurut PNAA atau dibagi menjadi 4 (empat) menurut GINA 2013. Derajat penyakit asma berbeda dengan derajat serangan asma. Baik GINA maupun PNAA membagi derajat serangan menjadi 3 yaitu asma serangan ringan, serangan sedang, dan serangan

berat. Derajat serangan asma tidak bergantung pada derajat penyakitnya demikian pula sebaliknya. Klasifikasi ini sangat penting karena akan menentukan langkah selanjutnya. Perbedaan klasifikasi derajat penyakit antara GINA dan PNAAL dapat disetarakan sebagai berikut: asma episodik jarang disetarakan dengan asma intermiten, asma episodik sering disetarakan dengan asma persisten ringan dan sedang, sedangkan asma persisten disetarakan dengan asma persisten berat (Supriyatno, 2012).

Tabel 2.1 Klasifikasi derajat penyakit asma pada anak (Supriyatno, 2005)

Parameter klinis, kebutuhan obat, dan faal paru	Asma episodik jarang	Asma episodik sering	Asma persisten
Frekuensi serangan	< 1 x/ bulan	\geq 1 x/ bulan	Sering
Lama serangan	< 1 minggu	> 1 minggu	Hampir sepanjang tahun, hampir tidak ada remisi
Intensitas serangan	Biasanya ringan	Biasanya sedang	Biasanya berat
Di antara serangan	Tanpa gejala	Sering ada gejala	Gejala siang dan malam
Tidur dan aktivitas	Tidak terganggu	Sering terganggu	Sangat terganggu
Pemeriksaan fisik diluar serangan	Normal (tidak ditemukan kelainan)	Mungkin terganggu (ditemukan kelainan)	Tidak pernah normal
Obat pengendali (anti inflamasi)	Tidak perlu	Perlu, steroid	Perlu, steroid
Uji faal paru (di luar serangan)	PEF/FEV1 >80%	PEF/FEV1 60-80%	PEF/FEV1 <60% variabilitas 20 - 30%
Variabilitas faal paru	Variabilitas >15%	Variabilitas >30%	Variabilitas >50%

2.2 Definisi atopi

Beragam penyakit manusia yang disebabkan oleh respon imun terhadap alergen lingkungan menyebabkan diferensiasi Th2 CD4 dan produksi antibodi immunoglobulin E (IgE) spesifik untuk antigen yang berikatan pada reseptor Fc di sel mast dan basofil. Ketika sel yang berhubungan dengan antibodi IgE ini berikatan dengan antigen, sel teraktivasi untuk melepaskan dengan cepat berbagai mediator. Kumpulan mediator ini menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler, vasodilatasi, dan kontraksi otot polos viseral dan bronkial. Reaksi ini disebut hipersensitifitas cepat karena memulai dengan cepat dan memiliki konsekuensi patologis mayor (hipersensitifitas). Dalam kedokteran klinis, reaksi ini sering disebut alergi atau atopi (Abbas et al., 2007).

Atopi merupakan kecenderungan individu untuk memproduksi antibodi IgE sebagai respons terhadap berbagai antigen lingkungan untuk membentuk respon alergi atau hipersensitifitas cepat yang kuat. Orang yang memiliki alergi terhadap antigen lingkungan seperti polen atau debu rumah dikatakan sebagai atopi. Kecenderungan untuk memproduksi IgE dipengaruhi oleh warisan beberapa gen. Sintesis IgE yang tinggi secara tidak normal dan hubungannya dengan atopi sering terjadi dalam keluarga. Studi keluarga telah menunjukkan transmisi autosomal yang jelas dari atopi walaupun pola warisan yang penuh merupakan *multigenic*. Dalam keluarga yang sama, organ target dari penyakit atopi bervariasi. Oleh karena itu, demam, asma, dan eksim dapat muncul dengan derajat yang berbeda pada anggota keluarga yang sama. Namun, semua individu ini akan menunjukkan tingkat IgE plasma yang di atas rata-rata. (Abbas et al., 2007)

Sebagian besar asma pada anak mempunyai dasar atopi, dengan alergen merupakan pencetus utama serangan asma. Diperkirakan bahwa sampai 90% anak

pasien asma mempunyai alergi pada saluran napas, terutama terhadap alergen dalam rumah (*indoor alergen*) seperti tungau debu rumah, *alternaria*, kecoak, dan bulu kucing. Telah disebutkan sebelumnya bahwa sebagian besar pasien asma berasal dari keluarga atopi, dan kandungan IgE spesifik pada seorang bayi dapat menjadi prediktor untuk terjadinya asma kelak di kemudian hari. Karena itu sangat penting untuk menelusuri dan membuktikan faktor atopi sebagai pendekatan diagnosis klinis pada anak dengan gejala klinis yang sesuai dengan asma bronkial. Riwayat atopi dalam keluarga, riwayat penyakit atopi sebelumnya pada pasien, petanda atopi fisis pada anak, petanda laboratorium untuk alergi, dan bila diperlukan uji eliminasi dan provokasi, dapat menunjang diagnosis asma pada anak tersebut (Akib, 2002).

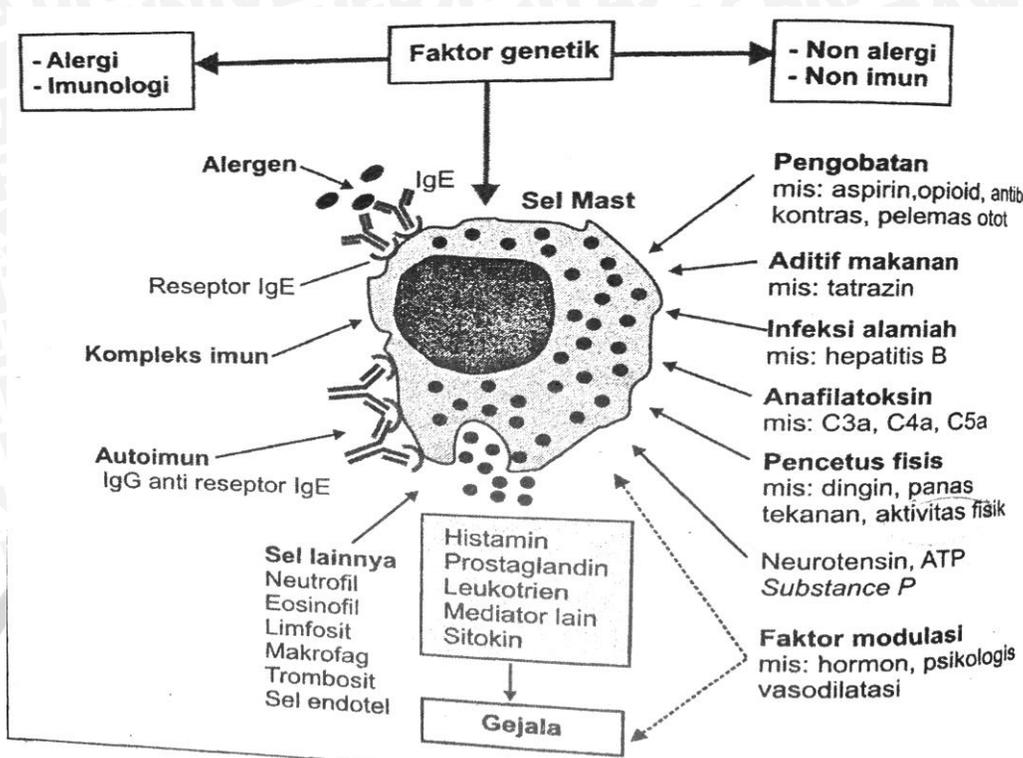
2.3 Reaksi Hipersensitifitas

Respon imun, baik nonspesifik maupun spesifik pada umumnya menguntungkan bagi tubuh, berfungsi protektif terhadap infeksi atau pertumbuhan kanker, tetapi dapat pula menimbulkan hal yang tidak menguntungkan bagi tubuh beberapa penyakit yang disebut reaksi hipersensitifitas. Komponen-komponen sistem imun yang berkerja pada proteksi adalah sama dengan yang menimbulkan reaksi hipersensitifitas. Hipersensitifitas adalah peningkatan reaktifitas atau sensitifitas terhadap antigen yang pernah dipajankan atau dikenal sebelumnya. Reaksi hipersensitifitas terdiri atas berbagai kelainan yang heterogen yang dapat dibagi menurut berbagai cara (Baratawidjaja, 2010).

Tabel. 2.2 Reaksi hipersensitifitas tipe I, II, III, dan IV menurut Gell dan Coombs (Abbas, 2007)

Tipe hipersensitifitas	Mekanisme Imun patologis	Mekanisme penyakit dan jejas jaringan
Hipersensitifitas tipe cepat (Tipe I) Dimediasi antibodi (Tipe II)	Antibodi IgE Antibodi IgM dan IgG melawan antigen permukaan sel atau ekstraseluler matriks	Sel mast dan mediatornya (vasoactive amine, mediator lipid, sitokin) Oponisasi dan sel fagositosis <i>Recruitment</i> dan aktivasi leukosit yang dimediasi oleh reseptor Fc dan komplemen Abnormalitas pada fungsi seluler
Dimediasi kompleks imun (Tipe III)	Kompleks imun terhadap antigen yang bersirkulasi dan antibodi IgG atau IgM	<i>Recruitment</i> dan aktivasi leukosit yang dimediasi oleh reseptor Fc dan komplemen
Dimediasi sel T (Tipe IV)	1. Sel T CD4 (hipersensitifitas tipe lambat) 2. CTL CD8 (sitolisis yang dimediasi sel T)	1. Aktivasi makrofag, inflamasi yang dimediasi oleh sitokin 2. Pematian sel target langsung, inflamasi yang dimediasi oleh sitokin





Gambar 2.2 Berbagai faktor yang memacu degranulasi sel mast (Baratawidjaja, 2010)

2.4 Skin Pricked Test (SPT)

Skin prick test pertama kali diperkenalkan pada tahun 1867 dan masih merupakan tes yang paling sering dikerjakan untuk menentukan adanya IgE spesifik untuk beberapa alasan. *Skin prick test* tidak invasif, hasil dapat diperoleh dengan cepat (15-20 menit), murah, dan bila dikerjakan dengan teknik yang benar maka SPT mempunyai reproduibilitas yang cukup baik (Muktirarti, 2012). Uji cukit kulit atau *Skin Pricked Test* adalah sebuah prosedur uji yang penting untuk mengkonfirmasi sensitisasi pada penyakit alergi yang diperantarai oleh Ig E pada orang dengan rinokonjungtivitis, asma, urtikaria, anafilaksis, eksema atopi, dan alergi makanan serta obat. Uji ini memberikan bukti sensitisasi dan dapat membantu

mengkonfirmasi diagnosis curiga alergi tipe 1. SPT diindikasikan jika reaksi hipersensitifitas tipe 1 (cepat) dicurigai, berdasarkan riwayat medis dan gejala klinis. SPT dapat mengidentifikasi sensitifitas terhadap alergen inhalan, makanan, obat, okupasi. Indikasi lainnya yaitu untuk men-skrening predisposisi berkembangnya penyakit atopi. Intepretasi SPT yaitu dengan adanya indurasi kemerahan (*wheal* and *flare*) di lokasi uji yang diukur diameter indurasinya. Uji ini dikatakan positif jika diameter indurasi ≥ 3 mm (Heinzerling, 2013).

Prosedur SPT dimulai dengan meneteskan satu tetes ekstrak alergen di daerah *volar* lengan bawah atau daerah punggung. Selain ekstrak alergen yang akan diuji, perlu ditambahkan satu tetes kontrol positif (histamin) dan satu tetes kontrol negatif. Untuk mencukit atau menusuk kulit pada lokasi alergen dan digunakan lanset atau jarum plastik khusus untuk SPT. Pada proses ini tidak diperbolehkan adanya perdarahan. Saat pencukitan atau penusukan kulit maka alergen masuk ke dalam kulit dan berinteraksi dengan IgE yang terikat pada sel mast. *Cross-linking* IgE akan menghasilkan lepasnya histamin dan mediator lainnya. Lepasnya histamin akan menyebabkan adanya *wheal* atau urtika dan eritema pada lokasi alergen tersebut. Pengukuran *wheal* dapat dilakukan setelah 15-20 menit sesudah proses pencukitan. Interpretasi hasil SPT harus dimulai dengan pengukuran *wheal* pada kontrol positif dan negatif. Hasil tes dinyatakan positif apabila terdapat *wheal* lebih besar atau sama dengan 3 mm dari kontrol negatif. Ekstrak alergen yang digunakan dapat berupa ekstrak alergen yang telah terstandardisasi ataupun alergen dalam bentuk segar (misalnya buah-buahan). Teknik dengan menggunakan makanan dalam bentuk segar pada prosedur SPT dinamakan teknik *prick to prick* (Muktirarti, 2012).

Indurasi 3 mm atau lebih merupakan indikasi adanya IgE spesifik terhadap alergen yang diuji. Jika dikerjakan secara tepat, SPT memiliki sensitifitas dan spesifisitas uji yang tinggi. Walaupun begitu, adanya antibodi IgE (SPT positif) tidak membuktikan bahwa pasien secara klinis reaktif terhadap alergen. Ditentukannya ukuran 3 mm sebagai batas bawah karena reproduktibilitas pengukuran dibanding relevansi klinis. Suatu studi membandingkan hasil SPT dengan baku emas dari reaksi klinis terhadap uji provokasi yang terkontrol dengan alergen. Terbukti bahwa umumnya, reaksi uji kulit yang lebar memprediksi kemungkinan besar respon positif terhadap provokasi, tetapi tidak memprediksi keparahan gejala. Studi ini mengindikasikan bahwa untuk banyak alergen, lebih dari batas bawah berkorelasi lebih baik dengan reaktivitas alergen secara klinis. Contohnya, indurasi >6mm memiliki spesifisitas untuk diagnosis alergi HDM daripada indurasi 3mm. Walaupun begitu, ini masih perlu secara tegas ditetapkan, itu akan beragam dengan alergen berbeda, ekstrak dari sumber yang berbeda, dan populasi yang berbeda. Oleh karena itu indurasi 3 mm atau lebih dianggap hasil SPT positif tetapi ini kemudian harus dikonfirmasi dengan interpretasi klinis (ASCI, 2013).

2.5 Alergen

Alergen adalah antigen khusus yang menginduksi reaksi hipersensitivitas tipe cepat dan dapat dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu alergen protein lengkap dan alergen dengan sel molekul rendah (hapten)

- alergen protein lengkap

Alergen yang terdiri dari protein lengkap mampu merangsang pembentukan IgE tanpa bantuan zat lain karena mempunyai determinan antigen yang dikenal sel B dan gugus karier yang merangsang makrofag dan sel T untuk mengembangkan

aktivitas sel B. Yang termasuk kelompok ini misalnya serbuk sari, bulu binatang, ATS (serum antitetanus) dan ADS (serum antidifteri) (UKK Alergi Imunologi IDAI, 2010).

- Alergen dengan sel molekul rendah (haptan)

Kelompok ini tidak dapat menimbulkan respons antibodi berupa IgE karena hanya berfungsi sebagai haptan. Biasanya haptan harus berikatan dengan protein jaringan atau protein serum *in vivo* membentuk kompleks haptan carier untuk dapat menimbulkan respons antibodi IgE. Yang termasuk kelompok ini misalnya obat-obatan (UKK Alergi Imunologi IDAI, 2010)

Berdasarkan serangan asma, alergen dikenal 2 macam alergen sebagai penyebabnya, yaitu

- Alergen makanan

Makanan sebagai penyebab atopi khususnya dermatitis atopi dan serangan asma banyak ditemukan pada masa bayi dan anak yang masih muda. Pada bayi dan anak berumur di bawah 3 tahun terutama adalah alergi susu sapi, telur dan kedelai yang umumnya dapat ditoleransi kembali sebelum anak berumur 3 tahun. Pada anak besar dan dewasa penyebab utama adalah ikan, kerang-kerangan, kacang tanah, dan nuts dan penyebabnya ini sering menetap, walaupun demikian dapat dicoba dengan uji provokasi selama 6 bulan (UKK Alergi-Imunologi IDAI 2010). Diet ibu selama hamil dan/atau menyusui, pemberian ASI (Air Susu Ibu) eksklusif diduga dapat menurunkan kejadian asma, sedangkan pemberian makanan padat secara dini dapat meningkatkan kejadian asma (Supriyatno, 2012)

- Alergen hirup

Ada 2 aeroalergen yaitu *outdoor* dan *indoor*. Kedua aeroalergen tersebut dapat memperburuk asma alergi dan rhinokonjunctivitis

- Alergen di luar rumah (*outdoors*), seperti serbuk sari (pollen) khususnya di Negara-negara 4 musim ; tree pollen pada musim semi, grass pollen pada musim panas, jamur pada musim panas dan gugur.
- Alergen dalam rumah (*indoors*) seperti tungau debu rumah, bulu kucing, bulu anjing, atau binatang peliharaan lainnya. Alergen ini banyak dijumpai di Negara-negara tropis, juga terdapat di Negara-negara 4 musim (UKK Alergi-Imunologi IDAI, 2010).

Table 2. 3 Major *Indoor Aeroallergens* (Sumadiono et al., 2011)

Common Name	Scientific Name(s)	Area(s) of High Concentration	Source of Alergen
Dust mite	- <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (Der p 1) - <i>Dermatophagoides farinae</i> (Der f 1)	- Bedding - Upholstered furniture - Carpeting	- Mite body - Mite feces
Cat, dog (bulu)	- <i>Felis domesticus</i> (Fel d 1) - <i>Canis familiaris</i> (Can f 1)	- Bedding - Upholstered furniture - Carpeting	- Sebaceous glands - Salivary glands
Cockroach	- <i>Blattella germanica</i> (Bla g 1) - <i>Periplaneta americana</i> (Per a 1)	- Kitchen	- Saliva - Fecal material - Secretions - Dead cockroach bodies
Fungi	- <i>Alternaria alternata</i> (Alt a 1) - <i>Cladosporium herbarium</i> (Cla h 1) - <i>Aspergillus fumigatus</i> (Asp f 1)	- Variable	- Spores

Dikenal ada 2 kelompok alergen yaitu *aeroalergen* (inhalan/dihirup) dan *ingestion alergen* (ingestan/ditelan). Alergen inhalan sangat berperan terhadap kejadian asma karena berhubungan erat dengan saluran nafas. Sensitisasi alergen inhalan pada awal kehidupan (terutama terjadi bersamaan dengan infeksi saluran nafas) dapat meningkatkan kejadian asma di kemudian hari (Supriyatno, 2012).

Polutan udara *indoor* dapat memicu gejala asma meliputi aeroalergen biologis (*House Dust Mite, cockroaches, animal dander, molds, dll*), asap rokok lingkungan, uap dan bahan kimia iritan, serta hasil dari alat pembakaran dengan keparahan gejala yang bervariasi tergantung pada derajat paparan. Polusi udara yang berbahaya lainnya merupakan produk sisa dari industri berupa logam senyawa organik yang mudah menguap, isocyanates sudah ditunjukkan dan dapat menyebabkan dan memicu asma. Beberapa studi membuktikan bahwa adanya faktor yang ikut serta seperti virus dapat meningkatkan resiko eksaserbasi asma melalui interaksi dengan alergen. Secara keseluruhan menghindari alergen dan iritan lingkungan seharusnya menjadi salah satu tujuan primer dari manajemen asma yang baik (Maesano, 2013).