

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Asma

2.1.1 Definisi Asma

Kata *asthma* berasal dari bahasa Yunani yang mengandung arti “sulit bernapas”. Secara umum penyakit asma merupakan suatu jenis penyakit gangguan pernapasan yang sering dikenal luas sebagai “penyakit sesak napas”. Hal tersebut diakibatkan karena adanya aktivitas berlebihan terhadap rangsangan tertentu yang menyebabkan penyempitan pada saluran napas (Mumpuni & Wulandari, 2013).

Asma merupakan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) yang dapat menyerang anak-anak, orang dewasa, maupun para lanjut usia (Sari, 2013). Asma merupakan penyakit inflamasi kronis saluran napas yang melibatkan banyak sel dan elemennya, dimana banyak sel yang berperan terutama sel mast, eosinofil, limfosit T, makrofag, neutrofil dan sel epitel. Inflamasi kronik menyebabkan peningkatan hiperresponsif jalan napas yang menimbulkan gejala episodik berulang, seperti mengi, sesak napas, dada terasa berat dan batuk terutama pada malam atau dini hari. Episodik tersebut berhubungan dengan obstruksi jalan napas yang luas, bervariasi dan seringkali bersifat reversibel dengan atau tanpa pengobatan (PDPI, 2003 ; Yudhawati & Krisdanti, 2019).

2.1.2 Klasifikasi Asma

Asma dapat diklasifikasikan berdasarkan fenotip (fungsional dan fisiopatologis), keparahan (intermiten, ringan, sedang, dan berat), presentasi klinis (akut dan kronis), dan etiologi (alergi dan non alergi atau ekstrinsik dan intrinsik)

(Athari, 2019). Pengelompokan asma ekstrinsik dapat dipicu oleh reaksi hipersensitivitas tipe 1 yang di induksi oleh pejianan suatu antigen ekstrinsik seperti serbuk sari (bunga), hewan, dan tungau debu rumah, sedangkan pengelompokan intrinsik dapat dipicu oleh beragam mekanisme nonimun. Termasuk ingesti aspirin, infeksi paru terutama karena virus, udara dingin, iritan inhalan, stress, dan olahraga. Kategori lain menggolongkan asma berdasarkan agen atau kejadian yang memicu bronkokonstriksi. Hal ini mencakup asma musiman karena olahraga, efek obat, dan *occupational* (akibat kerja), serta bronkitis asmatik pada perokok (Husain & kumar, 2010).

Menurut GINA (2019) fenotip klinis asma yang telah diidentifikasi, beberapa yang paling umum adalah :

1. Asma alergi

Asma alergi merupakan fenotip asma yang paling mudah dikenali, yang sering dimulai pada masa kanak-kanak dan dikaitkan dengan riwayat penyakit alergi masa lalu atau riwayat keluarga seperti eksim, rinitis alergi, alergi makanan atau obat. Pasien dengan fenotip asma ini biasanya merespon dengan baik terhadap pengobatan *inhaled corticosteroid* (ICS).

2. Asma non-alergi

Beberapa pasien memiliki asma yang tidak berhubungan dengan alergi. Profil seluler dahak pasien ini mungkin bersifat neutrofilik, eosinofilik atau hanya mengandung beberapa sel inflamasi (*paucigranulocytic*). Pasien dengan asma non-alergi sering menunjukkan respon jangka pendek terhadap *inhaled corticosteroid* (ICS).

3. Asma *onset* dewasa (onset lambat)

Beberapa orang dewasa, terutama wanita, menderita asma untuk pertama kalinya. Pasien seperti ini cenderung non-alergi, dan sering kali memerlukan ICS dosis tinggi. Biasanya dipicu asma akibat kerja (yaitu asma akibat pajanan di tempat kerja).

4. Asma dengan keterbatasan aliran udara persisten

Pasien dengan asma yang berkepanjangan, terjadi keterbatasan aliran udara yang persisten atau tidak dapat balik sepenuhnya. Hal ini dianggap karena renovasi dinding saluran udara.

5. Asma dengan obesitas

Pasien obesitas dengan asma memiliki gejala pernapasan yang menonjol dan sedikit peradangan eosinofilik pada saluran napas.

Asma juga dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis sel-sel inflamasi dan kekebalan yang terlibat. Baru-baru ini dua subtipe dari proses inflamasi yang disebabkan oleh sel T helper telah didefinisikan sebagai Th2- *high* dan Th2-*low*. Subtipe Th2-tinggi dapat ditandai dengan infiltrasi eosinofilik pada saluran napas, sedangkan pada subtipe Th2-rendah ditandai oleh infiltrasi neutrofilik (Athari, 2019). Asma dapat diklasifikasikan pada saat serangan dan tanpa serangan. Klasifikasi itu sangat penting untuk penatalaksanaan asma. Berat ringan asma ditentukan oleh berbagai faktor antara lain gambaran klinis sebelum pengobatan dan frekuensi pemakaian obat (Pitriani, 2018). Menurut GINA (Global Initiative for Asthma), klasifikasi beratnya asma dapat dibagi menjadi 4 golongan, yaitu (Huriyati & Hafiz, 2016) :

1. Asma berjeda (*Intermittent*)

Ditemukan gejala asma kurang dari 1 kali seminggu, asimtomatik dan terdapat arus puncak ekspirasi (APE) diantara serangan normal. Frekuensi serangan malam kurang dari 2 kali sebulan. APE lebih besar atau sama dengan 80% prediksi, dengan variasi kurang dari 20%.

2. Asma menetap ringan (*Mild Persistent*)

Gejala asma 1 kali atau lebih dalam seminggu, tapi kurang dari 1 kali sehari. Frekuensi serangan lebih dari 2 kali sebulan. APE lebih besar atau sama dengan 80% prediksi, variasi 20-30%.

3. Asma menetap sedang (*Moderate Persistent*)

Gejala asma tiap hari, menggunakan B₂-agonist tiap hari, aktivitas terganggu hanya saat serangan. Frekuensi serangan malam lebih dari 1 kali seminggu, APE lebih dari 60% dan kurang dari 80% prediksi, variasi lebih dari 30%.

4. Asma menetap berat (*Severe Persistent*)

Gejala asma terus menerus, aktivitas fisik terbatas, frekuensi serangan sering, APE kurang atau sama dari 60% prediksi, variasi lebih dari 30%.

2.1.3 Gejala Asma

Gejala umum penyakit asma dapat ditandai dengan berbagai gejala yang bervariasi berupa mengi (*wheezing*), sesak napas, sesak dada dan atau batuk, serta ditandai dengan keterbatasan aliran udara ekspirasi. Ciri-ciri gejala dan keterbatasan aliran udara bervariasi seiring waktu dan intensitasnya (*Global initiative for asthma*, 2019). Sesak napas atau Dispnea adalah keadaan sulit bernapas dan merupakan gejala utama dari penyakit kardiopulmonal. Seseorang yang mengalami sesak napas sering mengeluh napasnya menjadi pendek atau

merasa tercekik (Laksana & Berawi, 2015). Beberapa penderita asma mengalami gejala yang ringan dan jarang terjadi, sedangkan pada penderita asma yang lain memiliki gejala yang persisten, hal ini menunjukkan gambaran keparahan asma (Plottel, 2010).

2.1.4 Faktor Pemicu dan Faktor Risiko Asma

Faktor risiko asma dibagi menjadi dua, yaitu faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya asma dan faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya eksaserbasi atau serangan asma yang disebut sebagai faktor pencetus atau faktor pemicu (Khaidir dkk, 2019). Periode asma dan memburuknya peradangan dapat diakibatkan karena adanya pemicu yang dapat bervariasi selama terjadinya gangguan pernapasan. Faktor pemicu umum pada asma seperti infeksi virus saluran pernafasan atas atau bawah, asap rokok, alergen, polusi partikulat, ozon, perubahan suhu (biasanya dingin), kegembiraan, stres, obat inflamasi nonsteroid, atau olahraga (Mims, 2015).

Faktor risiko asma yang mempengaruhi perkembangan dan ekspresi asma terdiri dari faktor internal (*host factor*) dan faktor eksternal (*environmental factor*). Faktor internal terdiri dari genetik, obesitas, jenis kelamin, usia, aktivitas fisik, dan ekspresi emosi yang kuat atau berlebihan, sedangkan faktor eksternal meliputi *occupational irritant*, infeksi virus di saluran nafas, alergen, asap rokok, polusi udara, obat-obatan, dan perubahan suhu terkait perubahan musim atau kondisi geografis lainnya (Sari, 2013).

Menurut Johansson *et al* (2004) Faktor genetik didapatkan dari riwayat atopi orang tua. Atopi merupakan faktor genetik yang diwariskan dalam keluarga berupa kontrol antibodi IgE sebagai respon terhadap alergen dosis rendah (Kurnia

dkk, 2019). Faktor genetik yang diturunkan adalah kecenderungan memproduksi IgE yang berlebihan. Seseorang yang mempunyai kecenderungan ini disebut mempunyai sifat atopi. Terdapat penderita asma yang tidak mempunyai sifat atopi dan juga serangan asmanya tidak dipicu oleh pemajanan terhadap alergen. Asma pada penderita ini disebut idiosinkratik, dan biasanya disebabkan oleh infeksi saluran pernapasan atas (Usman dkk, 2015). Anak dengan salah satu orangtua yang menderita asma mempunyai risiko menderita asma sekitar 25%. Risiko bertambah menjadi sekitar 50% jika kedua orangtua penderita asma. Pengaruh faktor genetik bersama dengan faktor lingkungan dapat menjelaskan banyaknya kasus asma pada anak-anak (Pitriani, 2018).

Faktor lingkungan (seperti alergen, sensitisasi lingkungan kerja, asap rokok, polusi udara, infeksi virus pada pernafasan, diet, dan status sosio-ekonomi) dapat mempengaruhi perkembangan asma dan menyebabkan terjadinya eksaserbasi atau menyebabkan gejala-gejala asma menetap (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2003). Risiko berkembangnya asma merupakan interaksi antara faktor pejamu (*host factor*) dan faktor lingkungan. Selain faktor genetik, faktor lingkungan juga berpengaruh terhadap timbulnya alergi pernapasan. Alergen yang berada di lingkungan dapat menjadi pencetus timbulnya alergi pernapasan (Kurnia dkk, 2019). Asma alergik disebabkan oleh kepekaan individu terhadap alergen diantaranya debu, spora jamur, serbuk sari yang dihirup, bulu halus binatang, serat kain atau yang lebih jarang terhadap makanan seperti coklat dan susu sapi. Faktor nonspesifik juga dapat mencetuskan asma diantaranya latihan fisik, flu biasa dan emosi (Usman dkk, 2015).

Menurut Keputusan Menteri Kesehatan RI (2008) tentang pedoman pengendalian penyakit asma, Faktor lingkungan meliputi antara lain alergen didalam ruangan (tungau, debu rumah, kucing dan jamur), alergen di luar ruangan (alternaria/jamur, tepung sari), makanan (bahan penyedap, pengawet, pewarna makanan, kacang, makanan laut, susu sapi, telur), obat-obatan tertentu (misalnya golongan aspirin, NSAID, beta-blocker), bahan yang mengiritasi (misalnya parfum, household spray), ekspresi emosi berlebihan, asap rokok dari perokok aktif dan pasif, polusi udara di luar dan di dalam ruangan, dan perubahan cuaca.

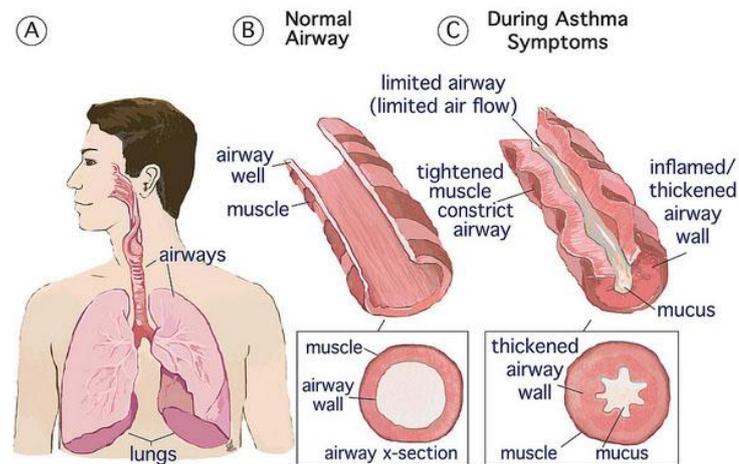
Sensitisasi alergen, virus, polutan udara mengakibatkan terjadinya inflamasi kronik dengan peran utama dari eosinofil. Inflamasi kronik saluran nafas selanjutnya berkembang menjadi keadaan *bronchial hyperresponsiveness* (Suryana, 2016).

2.1.5 Patogenesis Asma

Respon inflamasi pada saluran nafas mempunyai peran utama pada patogenesis asma, dengan melibatkan reaksi yang saling terkait antara epitel organ respirasi, sistem imun alami dan adaptif yang mengawali dan menyebabkan terjadinya respon proses inflamasi kronis, serta melibatkan berbagai sel imunokompeten dan mediator yang akan menyebabkan timbulnya gejala asma. Mediator inflamasi yang dihasilkan mengakibatkan terjadinya perubahan anatomis (*anatomical changes*) sehingga timbul manifestasi klinis asma (Suryana, 2016 ; Wirawan dkk, 2019).

Patofisiologi asma diawali dengan suatu paparan alergen seperti HDM (*House Dust Mites*) yang merangsang pelepasan mediator inflamasi yang kemudian mengaktifasi sel imun di sel target pada saluran nafas, yang selanjutnya

menimbulkan berbagai macam efek seperti bronkokonstriksi, hipersekresi mukus, dan stimulasi refleks saraf. Pada asma terjadi mekanisme hiperresponsif bronkus dan inflamasi, kerusakan sel epitel, kebocoran mikrovaskuler dan kerusakan saraf. Hiperresponsif bronkus merupakan respon bronkus yang berlebihan berupa penyempitan bronkus akibat suatu rangsangan (Setyawati, 2014).



Gambar 2.1Penyempitan pada saluran napas (Pitriani, 2018)

Asma menyerang saluran napas, sehingga paru paru akan mengalami penyempitan dan terisi dengan cairan lengket yang diproduksi oleh dinding bagian dalam yang menyebabkan jalan udara menyempit dan mengurangi aliran keluar masuknya udara ke paru-paru (Depkes, 2008). Terjadi beberapa perubahan pada saluran napas penderita asma, yaitu dinding saluran napas membengkak, kumpulan lendir dan sel-sel yang rusak menutup sebagian saluran napas, hidung mengalami iritasi dan mungkin menjadi tersumbat, otot-otot saluran napas mengencang (Bull & Price, 2007).

2.1.6 Diagnosis Asma

Karakteristik gejala dan hambatan aliran udara yang variabel dan episodik menjadi dasar dalam mendiagnosis asma. Diagnosis asma didapatkan dengan

mengidentifikasi kedua kondisi karakteristik tersebut. Gejala yang bersifat episodik pada asma berupa mengi, sesak nafas, dada terasa berat, atau batuk. Variabel kedua yang harus dibuktikan selain gejala yang episodik adalah hambatan aliran udara ekspirasi yang bervariasi dari waktu ke waktu serta tingkat keparahannya. Hal ini memerlukan pemeriksaan fungsi paru yang dilakukan pada pasien saat sedang eksaserbasi dan dalam kondisi asma yang stabil (Artana, 2016).

Diagnosis asma dapat dipastikan bila gejala spesifik, temuan pemeriksaan fisik, dan hasil tes khusus paru tersedia (Plottel, 2010). Anamnesis yang baik cukup untuk menegakkan diagnosis, ditambah dengan pemeriksaan jasmani dan pengukuran faal paru terutama reversibiliti kelainan faal paru, akan lebih meningkatkan nilai diagnostik (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2003).

Menurut Keputusan Menteri Kesehatan RI (2008) tentang pedoman pengendalian penyakit asma, secara umum untuk menegakkan diagnosis asma diperlukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.

1. Anamnesis

Ada beberapa hal yang harus ditanyakan kepada pasien untuk menunjang diagnosa asma yang meliputi adanya gejala batuk di malam hari, mengi atau dada terasa berat setelah terpejan alergen ataupun polutan, gejala yang berkepanjangan, gejala yang timbul akibat aktivitas berat atau olahraga, gejala berkurang karena efek pemberian obat (*bronkodilator*), timbulnya gejala yang dipicu karena perubahan suhu ekstrim (cuaca), adanya penyakit alergi (rhinitis, dermatitis atopi, konjungtivitis alergi), dan adanya riwayat keluarga yang menderita asma atau alergi.

2. Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik dapat bervariasi dari normal sampai didapatkannya kelainan. Perlu diperhatikan tanda-tanda asma dan penyakit alergi lainnya. Pada asma yang sangat berat, mengi dapat tidak terdengar (*silent chest*), biasanya pasien dalam kondisi kesadaran yang menurun. Secara umum pasien yang sedang mengalami serangan asma dapat ditemukan cirri-ciri pasien terlihat gelisah, sesak (napas cepat), sianosis, pada serangan berat dapat terjadi pulsus paradoksus, ekspirasi memanjang, mengi, dan suara lendir.

3. Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan penunjang yang diperlukan untuk diagnosis asma meliputi pemeriksaan faal paru dengan alat spirometer, pemeriksaan arus puncak ekspirasi (APE) dengan alat peak flow rate meter, uji reversibilitas (dengan bronkodilator), uji provokasi bronkus untuk menilai ada/tidaknya hipereaktivitas bronkus, uji alergi (*skin prick test*) untuk menilai ada atau tidaknya alergi (untuk menunjukkan adanya antibodi igE hipersensitif yang spesifik dalam tubuh), pemeriksaan foto toraks dilakukan untuk menyingkirkan penyakit selain asma.

2.2 Faktor Usia dan Jenis Kelamin

Masa kanak-kanak, penyakit asma bronkial lebih banyak diderita oleh anak laki-laki, namun seiring perkembangan usia penyakit asma lebih banyak diderita oleh anak perempuan. Asma yang diderita oleh anak laki-laki akan menghilang seiring dengan berkembangnya usia, karena semakin dewasa seorang laki-laki maka saluran pernapasannya akan semakin berkembang atau melebar. Sedangkan pada perempuan yang memasuki usia 17 tahun pertumbuhan volume

saluran pernapasan hanya berkembang lebih sedikit. Dengan demikian pada saat dewasa jumlah penderita asma pada wanita lebih banyak dibandingkan pria (Lestari dan Hartini, 2013 dalam Anggraini dkk, 2018)

Dalam menyebabkan asma, jenis kelamin merupakan salah satu dari faktor risiko dimana pada kriteria laki-laki usia muda lebih rentan terkena penyakit asma dibandingkan pada kelompok perempuan, tetapi pada kelompok usia dewasa risiko terkena asma sama besar antara laki-laki dan perempuan, sedangkan pada usia 40 tahun asma pada perempuan lebih tinggi. Asma pada usia lanjut sering kali lebih parah, hal ini disebabkan karena terjadinya penyempitan pada saluran napas, sehingga dapat menyebabkan asma semakin parah (Khaidir dkk, 2019).

Pada perempuan rentan mengalami stress dan perubahan kadar hormon. Fluktuasi hormon pada perempuan seperti hormone estrogen dan progesteron berpengaruh pada sel yang memicu terjadinya proses inflamasi dan kemudian terjadi peningkatan kadar mediator inflamasi sehingga terjadi reaksi inflamasi pada mukosa hidung dan saluran pernapasan bawah. Perubahan hormon juga dipicu oleh keadaan stress. Keadaan stress menimbulkan kecemasan dan depresi yang dapat berpengaruh terhadap kadar hormon dalam tubuh. Keadaan tersebut menyebabkan terjadinya ketidak seimbangan sistem imun sehingga tubuh mengalami peningkatan respon terhadap alergen yang ada di lingkungan yang dapat memicu terjadinya reaksi inflamasi pada saluran napas (Kurnia dkk, 2019)

Asma yang timbul pada usia dewasa lebih sering dikaitkan dengan obesitas, merokok, depresi, atau gaya hidup atau faktor lingkungan lainnya, meskipun faktor genetik dan infeksi saluran pernapasan juga dapat berperan dalam penyakit awitan orang dewasa. Asma *onset* dewasa ditandai dengan tidak

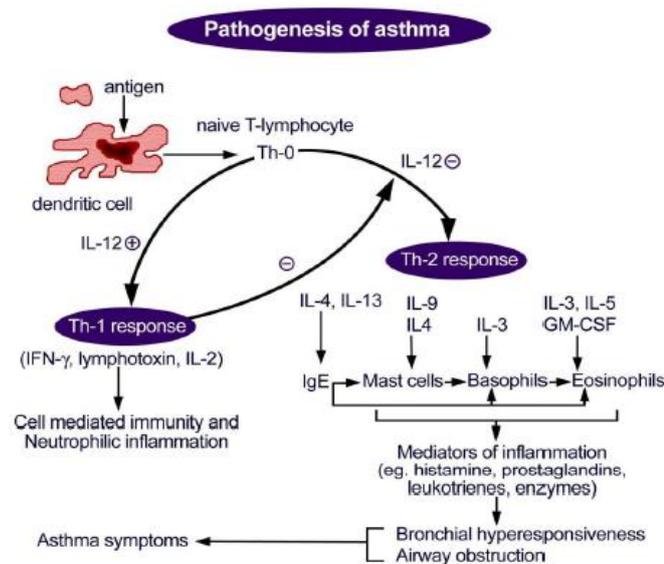
adanya atopi dan sering parah yang membutuhkan pengobatan dengan steroid inhalasi dan / atau oral dosis tinggi (Ilmarinen et al., 2015).

2.3 Respon Imun Terhadap Asma

Secara garis besar sistem imun dibagi menjadi dua yaitu imunitas humoral dan imunitas selular. Imunitas humoral ditandai oleh produksi dan sekresi antibodi spesifik sel limfosit B. Sedangkan imunitas seluler diperankan oleh limfosit T. Sel limfosit T mengontrol fungsi limfosit B dan meningkatkan proses inflamasi melalui aktivitas *sitotoksin cluster differentiation 8* (CD8) dan mensekresikan berbagai sitokin. Sel limfosit T helper (CD4) dibedakan menjadi Th1 dan Th2. Sel Th1 mensekresi IL-2, IL-3, *granulocyte monocyte colony stimulating factor* (GMCSF), IFN- γ dan TNF- α , Sedangkan Th2 mensekresi IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 dan GMCSF (Ardinata, 2008).

Di antara respons imun Th1 dan Th2 terdapat suatu keseimbangan, IFN- γ dari Th1 menghambat Th2, sebaliknya, IL-4 dan IL-10 dari Th2 menghambat Th1. Bila keseimbangan ini terganggu, karena pembentukan sitokin penghambat yang berlebihan atau sebaliknya, terjadilah penyakit-penyakit imunopatologis seperti asma atau autoimunitas (Widura, 2002).

Respon imun *T-helper 2* pada saluran napas merupakan pusat abnormalitas imunologis pada asma serta dapat terjadi akibat paparan antigen lingkungan dan menyebabkan alergi. Sitokin Th2 yang berlebih pada saluran napas bawah akan memicu *IgE-mediated hypersensitivity*, aktivasi sel epitel, mediasi influks sel inflamasi ke saluran napas, dan menyebabkan respons remodeling pada epithelium dan matriks subepitelal (Yudhawati & Krisdanti, 2019).



Gambar 2.2 Patogeneis asma (Suryana, 2016)

Lepasnya mediator yang di perantai oleh Th2 seperti sitokin, interleukin dapat menyebabkan produksi IgE oleh sel mast yang selanjutnya akan melepaskan histamin dan leukotrin yang mempunyai peran penting dalam terjadinya spasme bronkus dan bronkiolus, edema saluran respiratorik dan meningkatnya sekresi mukus yang ketiganya khas dijumpai sebagai gejala asma (Airlangga, 2017). Kejadian inflamasi sitokin Th2 ini menjelaskan secara garis besar dasar patologi dari gejala utama asma (*airway hyperresponsiveness*, obstruksi saluran napas, dan sekresi mukus) (Yudhawati &Krisdanti, 2019).

Respon imun dimulai dengan masuknya alergen kedalam saluran nafas yang akan ditangkap oleh sel dendrit yang merupakan sel pengenal antigen (APC). Antigen diproses di dalam APC dan dipresentingkan kepada sel limfosit T dengan bantuan MHC kelas II, limfosit T akan membawa ciri antigen spesifik, teraktivasi dan berdiffrensiasi keprofil Th2. Subtipe Th2 ini merupakan subtipe utama yang terlibat pada asma, mensekresi berbagai sitokin yang bertanggung

jawab bagi berkembangnya reaksi tipe lambat atau *cell-mediated hypersensitivity reaction* (Ardinata, 2008).

Rangsangan IL-4 dan IL-13 dari Th2 akan memicu sel limfosit B untuk mensintesa IgE. IgE akan dilepas limfosit B dan melekat pada permukaan sel mast. Mastosit merupakan sel-sel besar yang berinti bulat dengan penuh butir-butir dalam sitoplasmanya, yang umumnya terdapat dalam jaringan pengikat disekitar pembuluh darah, dinding mukosa usus, dan saluran pernapasan. Apabila individu terpapar untuk kedua kalinya dengan alergen yang sama, maka alergen tersebut akan terikat pada Fab dari IgE yang telah terpancang pada permukaan sel mast. Mastosit dapat teraktivasi bila alergen mengikat paling sedikit 2 Fab dari 2 molekul IgE yang berdekatan. *Cross Linked* Reseptor IgE dengan alergen akan mengaktifkan sel mast yang menyebabkan degranulasi sel mast sehingga terjadi pelepasan sejumlah sitokin (IL-4,IL-5, IL-6,IL-13 dan TNF- α), dan performed mediator seperti histamin serta newly generated modiator antara lain prostaglandin, leukotrin yang menyebabkan terjadinya kontraksi otot polos bronkus, sekresi mukus, vasodilatasi (Ardinata, 2008 ; Subowo, 2013).

Degranulasi sel mast beserta limfosit T subtipe Th2 akan menggerakkan dan mengaktifkan sel-sel inflamasi eosinofil, basofil, neutrofil dan magrofage, melalui aktivitas sel endotel yang akan menyebabkan pembentukan molekul adhesi. Reaksi ini akan terjadi pada 4-8 jam setelah reaksi pertama dan menyebabkan kedatangan sel-sel radang sehingga meningkatkan pelepasan mediator. Reaksi ini disebut reaksi tipe lambat (Ardinata, 2008).

Peningkatan jumlah eosinofil pada saluran napas merupakan ciri patologis dari asma. Eosinofil saluran napas seringkali dikaitkan dengan hasil pengukuran

fungsi paru yang buruk, termasuk *airway hyperresponsiveness*. Eosinofil diduga mengubah fungsi paru pada penderita asma melalui aktivitas protein sitoplasma granul dan kapasitasnya untuk mensekresikan sitokin (Yudhawati dan Krisdanti, 2019).

Sel eosinofil tampak berperan dalam reaksi radang dalam paru-paru, serta menghasilkan mediator yang mengawali serangan asma. Inti butir-butir dal sel eosinofil mengandung protein basa yang dinamakan *Major Basic protein* (BMP). Adapun fungsi BMP di antaranya bersifat sitotoksik, sehingga pada penderita asma dengan eosinofilia dan peningkatan kadar BMP dalam serumnya dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Subowo, 2013).

2.4 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium yang dapat digunakan dalam membantu diagnosa asma, sebagai berikut (Muttaqin, 2012) :

1. Analisa Gas Darah (AGD/Astrup)

Analisis gas darah (AGD) dapat menunjukkan berat ringannya suatu serangan asma. Pada asma yang berat tekanan oksigen akan menurun, dan tekanan karbondioksida akan meningkat, sehingga darah menjadi asam (Ekarini, 2012). Pemeriksaan ini hanya dilakukan pada serangan asma berat karena terdapat hipoksemia, hiperkapnea, dan asidosis respiratorik.

2. Sputum

Adanya badan kreola adalah karakteristik untuk serangan asma yang berat, karena hanya reaksi yang berat saja yang menyebabkan transudasi dari edema mukosa, sehingga terlepaslah sekelompok sel-sel epitel dari perlekatannya. Pewarnaan gram yang penting untuk melihat adanya

bakteri, cara tersebut kemudian diikuti kultur dan uji resistensi terhadap beberapa antibiotik.

3. Sel eosinofil

Sel eosinofil pada pasien dengan status asmatikus dapat mencapai 1000-1500/mm³ baik asma intrinsik ataupun ekstrinsik, sedangkan hitung sel eosinofil normal antara 100-200/mm³. perbaikan fungsi paru disertai penurunan esoinofil menunjukkan pengobatan telah tepat.

4. Pemeriksaan darah rutin dan kimia

Jumlah sel leukosit yang lebih dari 15.000/mm³ dapat terjadi karena adanya infeksi. SGOT dan SGPT yang meningkat dapat disebabkan karena adanya kerusakan hati akibat hipoksia atau hiperkapena.

Adanya perkembangan ilmu dan teknologi menunjukkan penemuan baru tentang marker inflamasi seperti IL-5 yang berkaitan dengan pengobatan atau terapi. Menurut Kouro & Takatsu (2009), perluasan pemahaman terbaru tentang mekanisme perkembangan dan aktivasi eosinofil dalam konteks IL-5 telah menyebabkan kemajuan dalam pemilihan terapi.

Sejumlah uji klinis yang melibatkan antibodi monoklonal terhadap IL-5 dan IL-5R yang saat ini sedang berlangsung di berbagai fase perkembangan klinis. Pasien yang menerima antibodi monoklonal ini telah menunjukkan penurunan jumlah eosinofil yang konsisten dalam darah dan dahak, dan respon klinisnya cukup bervariasi (Garcia et al., 2013).

2.5 Interleukin 5 (IL-5)

Interleukin 5 (IL-5) telah diakui sebagai sitokin paling spesifik dalam garis keturunan eosinofil dan telah diidentifikasi sebagai kunci utama dalam jalur

inflamasi pada asma (Garcia et al., 2013). IL-5 merupakan sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh sel Th2 (CD4+) maupun Tc2 (CD8+), sel mast, *group 2 innate lymphoid cells* (ILC 2), sel *natural killer* (NK), maupun eosinofil yang kemudian akan merangsang respons inflamasi pada kasus asma eosinofilik (Wirawan dkk, 2019). Sitokin adalah polipeptida yang diproduksi tubuh sebagai respons terhadap rangsang mikroba dan antigen lainnya dan berperan sebagai mediator pada reaksi imun dan inflamasi (Surjanto & Purnomo, 2009).

IL-5 juga sebagai mediator utama eosinofil dan merupakan faktor penting dalam inflamasi saluran napas pada asma yang dapat mengakibatkan hiperresponsivitas bronkus dan hipersekresi mukus. Peningkatan kadar IL-5 telah diukur dalam asma klinis dan model tantangan antigen bronkial manusia (Greenfeder *et al.*, 2006 ; Handayani *et al.*, 2019).

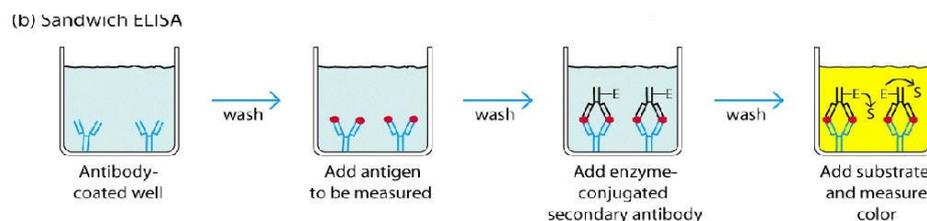
Interleukin-5 memainkan peran mendasar dalam diferensiasi eosinofil dalam sumsum tulang, rekrutmen dan aktivasi di situs peradangan alergi (Varricchi *et al.*, 2016). Sitokin IL-5 akan menuju ke sumsum tulang yang akan menyebabkan defrensiasi eosinofil. Eosinofil teraktivasi melepaskan mediator inflamasi seperti leukotrien dan protein granul untuk mencederai saluran nafas (Suryana, 2016).

IL-5 memiliki masa waktu atau masa kerja kurang dari enam jam sebelum berinteraksi dengan antigen. Berperan penting pada kematangan eosinofil dan aktivasi pada asma sehingga menyebabkan hipereaktivitas bronkus. Peningkatan konsentrasi IL-5 serum dan cairan BAL (*bronchoalveolar lavage*) pasien asma menunjukkan hubungan yang signifikan antara konsentrasi IL-5 dengan tingkat respon lambat asma terhadap alergen (Pitriani, 2018).

2.5.1 Pemeriksaan IL-5

Penentuan kadar IL-5 dapat diukur dengan menggunakan *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA). ELISA adalah suatu teknik biokimia yang bertujuan untuk mendeteksi keberadaan antigen atau antibodi dalam suatu sampel. Sejumlah antigen yang tidak dikenal ditempelkan pada suatu permukaan, kemudian antibodi spesifik dicucikan pada permukaan tersebut, sehingga akan berikatan dengan antigennya. Antibodi ini terikat dengan suatu enzim, dan pada tahap terakhir ditambahkan suatu substansi yang dapat diubah oleh enzim menjadi sinyal yang dapat dideteksi (Antari, 2017).

Pengukuran kadar IL-5 menggunakan teknik *sandwich* ELISA secara kuantitatif. Pada metode *sandwich* ELISA ini, antigen target dideteksi dengan ditahan diantara dua antibodi yang memiliki epitop berbeda. *Sandwich* ELISA dimulai dari immobilisasi antibodi, yang disebut sebagai antibodi penangkap (*capture antibody*) pada *microtiter plate*. Setelah memblokir permukaan *plat* untuk menghindari adsorbs non-spesifik dari protein lainnya. Antigen dalam sampel akan bereaksi dengan antibodi penangkap. Ikatan antara antigen dengan antibodi penangkap akan diapit (*sandwich*) dengan antibodi berlabel enzim (*enzyme-labeled antibody*) yang akan menghasilkan reaksi warna (Sakamoto et al., 2017).



Gambar 2.3 Prinsip metode sandwich ELISA (<http://riset.fk.unsoed.ac.id/2017>)