

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar belakang

Asma adalah salah satu penyakit di Indonesia maupun seluruh negara, yang mempunyai angka mortalitas dan morbiditas yang meningkat setiap tahunnya.

Pada hasil survei kesehatan rumah tangga tahun 1980, dari seluruh angka kematian 3,5 % disebabkan oleh asma. Pada tahun 1986, terjadi peningkatan sebesar 5% dan tahun 1992 peringkat ke-6 dari seluruh angka kematian di Indonesia. Hal ini merupakan bukti bahwa terjadi peningkatan morbiditas maupun mortalitas pada penderita asma. Oleh karena itu, diperlukan tentang terapi asma masa kini yang efektif, sehingga dapat mengurangi morbiditas maupun mortalitas (Saleh *et al.*, 1998).

Asma adalah gangguan peradangan atau inflamasi kronis saluran napas yang melibatkan berbagai sel radang, yang mengakibatkan hiperreaktivitas bronkus dengan berbagai sel radang. Akibat hiperreaktivitas bronkus timbul gejala yang biasanya berhubungan dengan beratnya derajat hiperreaktivitas bronkus dan obstruksi napas yang reversibel baik secara spontan atau dengan pengobatan (Yunus *et al.*, 1998).

Dahulu diakui yang berperan dalam patofisiologi asma adalah spasme otot

Namun hal ini mendapat tantangan beberapa peneliti karena tidak dapat menerangkan dasar penyakit dan terapi asma bronkial.

Doktrin ini kemudian direvisi setelah diketahui inflamasi saluran napas merupakan mekanisme utama yang bertanggung jawab terhadap hiperreaktivitas saluran napas dan ternyata berbagai sel radang terlibat pada patofisiologi ini, terutama limfosit dan eosinofil. Inflamasi saluran napas pada asma dibuktikan dari gambaran histopatologik mukosa bronkus yang berasal dari cairan bilasan bronkoalveolar (BAL), pemeriksaan histologis saluran napas penderita asma yang meninggal, dan biopsi bronkus (Saleh *et al.*, 1998).

Pada penderita yang meninggal karena asma dijumpai adanya sumbatan mukus yang terdiri dari protein plasma dan glikoprotein, sel-sel radang dan sel epitel. Lapisan epitel saluran napas terkelupas (deskuamasi) dan terjadi penebalan lapisan subepitel. Pemeriksaan cairan bilasan bronkoalveolar (BAL) yang diperoleh dari penderita asma juga menunjukkan adanya proses inflamasi yang aktif. Terdapat kenaikan jumlah sel-sel eosinofil, mast, limfosit dan epitel. Selanjutnya biopsi bronkus menunjukkan bahwa pada penderita asma derajat ringanpun terjadi inflamasi saluran napas. Terdapat infiltrasi sel eosinofil, kerusakan epitel serta fibrosis lapisan subepitel (Sundaru, 1998).

Dengan adanya pergeseran patofisiologi asma bronkial, pengobatan asma juga mengalami perubahan.

Bagaimana dengan terapi asma bronkial pada masa kini ?

Pada penderita asma bronkial, inflamasi akan menimbulkan mengi yang berulang, sesak napas, rasa berat di dada, serta batuk terutama di malam hari.

malam atau dini hari. Gejala asma timbul oleh berbagai rangsangan antara lain infeksi, alergen, obat-obatan, bahan kimia, beban kerja, polusi, bau-bauan yang merangsang, dan emosi.

Diagnosis banding asma bronkial antara lain bronkitis, emfisema atau penyakit jantung yang menyerupai penyakit asma seperti gagal jantung. Mengarah dari gejala-gejala, hasil pemeriksaan baik fisik maupun tes-tes yang menyangkut dalam penegakkan diagnosis, diharapkan dapat membantu keberhasilan terapi asma bronkial.

## **1.2. Tinjauan pustaka**

### **1.2.1. Definisi**

Asma adalah gangguan inflamasi kronik jalan napas yang melibatkan berbagai sel inflamasi terutama sel mast, eosinofil dan limfosit T, inflamasi kronik ini meningkatkan kepekaan (hipereaktivitas) bronkus terhadap berbagai rangsangan dan inflamasi kronik ini memberikan gejala-gejala pernapasan yang timbul akibat penyempitan jalan napas yang difus dengan derajat yang bervariasi yang dapat membaik secara spontan atau dengan pengobatan (lampiran 1) (Sutoyo, 1998).

### **1.2.2. Klasifikasi**

Asma bronkial dapat diklasifikasikan antara lain :

### 1. *Asma ekstrinsik (atopik)*

Dapat timbul sejak kanak-kanak dan biasanya ada riwayat keluarga. Asma timbul biasanya karena adanya paparan alergen misalnya tungau, tepung sari dan lainnya. Sejak anak-anak sudah didapat eksim. Dilakukan tes hiposensitivitas dan tes kulit hasil (+). Ada hubungan dengan Ig E. Penderita sering menderita rinitis.

### 2. *Asma intrinsik (non atopik)*

Serangan asma timbul setelah dewasa, dan tidak adanya riwayat asma bronkial pada waktu kecil, pada waktu ditanya riwayat keluarga, tidak ada riwayat keluarga asma. Penderita asma jika terkena infeksi mudah sekali kena serangan. Biasanya asma yang diderita berhubungan dengan pekerjaan atau beban fisik, pekerjaan berat, yang menimbulkan asap-asap tajam. Faktor psikis dan kecemasan juga dapat menimbulkan serangan. Setelah dilakukan tes kulit hasil (-). Tidak ada gambaran eksim dan tidak ada hubungannya dengan Ig E

### 3. *Asma campuran*

Gabungan antara asma ekstrinsik dan intrinsik.

### *Serangan Asma Bronkial Akut*

Pada pasien dengan asma akut didapat wheezing, sesak napas, batuk, mengangam tidur, atau beberapa gejala lainnya (D. 1995)

### 1.2.3. Epidemiologi

Data di Indonesia menunjukkan peningkatan morbiditas dan mortalitas penyakit obstruksi jalan napas termasuk asma. Survei kesehatan rumah tangga (SKRT) 1980 mendapatkan kesakitan asma, bronkitis dan emfisema sebesar 3,5% dari seluruh kematian di Indonesia. Pada SKRT 1986, meningkat menjadi 5% atau peringkat VI dari seluruh kematian pada SKRT 1992 (Saleh *et al.*, 1998).

Prevalensi asma di negara industri berkisar 4,0 – 4,9%. Di negara-negara asia prevalensi berkisar 2-8% dengan angka terendah di Cina 2,4% dan angka tertinggi di Hongkong dan Malaysia. Skandinavia prevalensi kira-kira 4% di Inggris antara 15,2% - 24,7%. Di Selandia Baru 27,1% dan Australia 24% (Anggraini *et al.*, 1998).

Insiden asma 40,2% India, 36,6% Melayu, 21,9% Cina. Kebanyakan peningkatan ini berlaku dikalangan golongan dewasa lebih daripada 35 tahun (29,7%).

Brata Wijaya (1990) menyebutkan kebanyakan peneliti menemukan prevalensi asma pada anak laki-laki dan perempuan berbanding 1,5 : 1, sedangkan pada orang dewasa lebih kurang sama dan pada orang tua lebih banyak didapatkan pada perempuan. Selain itu disebutkan pula bahwa kebanyakan asma pada anak akan sembuh pada usia 6-8 tahun.

Penelitian untuk memperoleh angka prevalensi asma telah dilakukan diberbagai negara dengan hasil yang berbeda-beda. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh karena perbedaan dalam hal cara, definisi asma, usia dan alat yang dipakai. Selain itu dipengaruhi oleh faktor-faktor lainnya seperti ras, geografi dan lingkungan.

Di Indonesia mengenai prevalensi asma pada anak sekolah dasar dari beberapa kota adalah Jakarta 15,18%, Manado 7,99%, Yogyakarta 4,8% dan Palembang 8,02% (Wantania, 1992). Di Yogyakarta prevalensi asma anak laki-laki lebih banyak daripada perempuan (Naning, 1991).

#### 1.2.4. Etiologi

Asma banyak diturunkan, akan tetapi pola penurunannya tidak diketahui pasti. Dokter sulit meramalkan seberapa besarkah kemungkinan keturunan anda yang menderita asma. Pewarisan mungkin lebih tepat digunakan daripada diturunkan. Keluarga dekat penderita asma mungkin mempunyai saluran napas lebih peka dibanding orang yang dalam keluarganya tidak ada penderita asma, walau mereka sendiri mungkin tidak menderita asma. Jadi diwariskan "secara bebas" dan harus ada faktor "pencetus" lainnya sebelum seseorang dapat terserang asma.

Faktor-faktor yang dapat sebagai pencetus asma adalah :

##### 1. Alergi

Alergi adalah hal penting sebagai pencetus asma. Alergen dapat masuk

tepungsari bunga dan lainnya. Alergen dapat juga yang dimakan misalnya susu sapi, telur, coklat, ikan laut dan kacang-kacangan. Ini merupakan faktor pencetus yang penting pada sebagian penderita asma. Alergen yang terhirup lewat alat pernapasan akan menempel pada dindingnya. Alergen dimakan dan diproses oleh sel makrofag yang mempunyai fungsi sebagai "*antigen presenting cell*" yang akan mempresentasikannya kepada sel limfosit T dengan bantuan interleukin 1 (IL-1), kemudian sel T helper yang sudah aktif akan memproduksi interleukin 2 (IL-2). Sel T helper akan merangsang sel limfosit B berproliferasi menjadi sel plasma yang akan mensintesis Ig E spesifik dan sel limfosit B. Jika Ig E berpasang-pasangan, kemudian dilekati oleh antigen, akan menimbulkan degranulasi yang dapat menghasilkan histamin. Histamin akan menyebabkan hiperkontriksi pada bronkus. Riwayat penyakit seseorang kemungkinan dapat membantu dalam memprediksi sensitisasi secara akurat, yang secara objektif dapat dilakukan tes kulit atau RAST (radioallergo absorbent).

## 2. Infeksi

Berbeda dengan orang sehat, penderita asma mempunyai saluran napas yang sensitif, apabila terjadi reaksi yang berlebihan dapat menjadi suatu pencetus. Infeksi saluran napas akibat virus, bakteri, jamur dapat mencetuskan asma. Infeksi virus pada saluran napas menimbulkan gejala batuk, sakit tenggorok, influenza, infeksi ini paling sering menimbulkan asma. Pada infeksi bakterial didapat demam tinggi, dahak berwarna

asma bukan suatu indikasi adanya infeksi. Infeksi saluran napas atas lainnya yang sering adalah sinusitis, disebabkan oleh bakteri, virus atau reaksi alergi (lihat tabel 1).

### 3. Olah raga

Sedikitnya 80% pada penderita gejala timbul karena olah raga yang berlebihan. Gejala timbul berupa sakit dada, wheezing, dispneu dan batuk. Pada waktu latihan, terutama latihan yang terus-menerus menyebabkan tubuh membutuhkan oksigen yang banyak, sehingga orang bernapas cepat melalui mulut. Udara yang masuk ke mulut bersifat kering dan dingin karena tidak dilembabkan dan dihangatkan di dalam rongga hidung. Udara yang dingin dan kering akan masuk ke saluran pernapasan dan mencetuskan serangan asma. Tetapi harus dapat diingat bahwa tidak semua penderita asma akan mendapat serangan bila olahraga. Asma yang kambuh pada saat olah raga dikenal dengan "*exercise induced asthma*". Berenang adalah olahraga yang paling baik bagi penderita asma, karena penderita menghirup udara di atas air sehingga udara dilembabkan dan tidak kering serta tidak merangsang saluran napas.

### 4. Emosi

Pemicu emosi dapat berupa kecemasan, stress, dan gangguan psikososial, kemungkinan dapat berperan sebagai faktor pemicu. Fungsi respiratorik pada umumnya sensitif terhadap rangsangan emosi misalnya menangis, gembira, dan marah (Prasetyi, 1998). Selain itu reaksi keluarga juga sangat



penting dalam pencetusan serangan asma, dimana hal ini masih dipertentangkan. Memang asma bisa mengubah kepribadian dan reaksi emosional seseorang, lalu terjadi serangan asma (tetapi memang punya dasar penyakit asma).

#### 5. Refluk esophagus

Aspirasi asam lambung atau refluks asam lambung yang berlebihan pada inflamasi bagian bawah esophagus dapat menyebabkan bronkospasme pada pasien dengan asma, karena itu perlu dikontrol kemungkinan timbulnya refluks pada penderita asma.

#### 6. Obat-obatan

Beberapa obat-obatan dapat mencetuskan serangan asma, yang tersering adalah obat aspirin, tetapi tidak semua penderita asma sensitif terhadap aspirin. Obat lain yang dapat juga mencetuskan asma adalah obat golongan antirematik atau *bloking beta adrenergik*.

#### 7. Lain-lain

Selain hal-hal di atas, beberapa keadaan lain yang dapat mencetuskan asma, misalnya perubahan hormonal (kehamilan), hawa dingin, panas dan sebagainya. Kadang-kadang serangan asma timbul akibat berbagai pencetus, bukan hanya satu jenis pencetus. Setiap penderita asma mempunyai faktor pencetus yang berbeda-beda dengan penderita lainnya, sehingga penting untuk setiap penderita atau keluarga penderita berusaha mengenal faktor pencetusnya.

### 1.2.5 Patofisiologi

Teori tentang patofisiologi asma saat ini telah mengalami perubahan. Dahulu pendapat dari beberapa peneliti menjelaskan bahwa asma timbul karena adanya alergen yang akan menarik sel mast dan Ig E, yang kemudian apabila Ig E berpasang-pasangan dan dilekati oleh antigen-sehingga akan timbul granula-granula. Granula ini dapat menghasilkan histamin SRS-A, eosinofilik kemotaktik faktor yang berefek jelek sekali, antara lain histamin menyebabkan timbulnya bronkokonstriksi, SRS-A menimbulkan sekresi mukus meningkat (lampiran 2). Tetapi dasar patofisiologi ini mendapat beberapa tantangan karena tidak dapat menerangkan proses asma dan dasar terapi. Beberapa tahun kemudian hal ini mengalami perubahan yaitu asma timbul karena adanya gangguan inflamasi kronik saluran pernapasan yang melibatkan berbagai sel inflamasi, sehingga menimbulkan gejala yang biasanya berhubungan dengan luasnya inflamasi (Barnes, 1996).

Sel-sel inflamasi yang berperan antara lain:

#### 1. Eosinofil

Pada inflamasi disebut juga dengan "*chronic eosinophilic bronkitis*". Oleh eosinophilic kronik faktor, eosinofil dikerahkan ke reaksi inflamasi untuk mengakhiri reaksi, dengan melepas histaminase dapat memecah histamin serta melepas *amil sulfatase* yang kemudian dapat memecah *leukotrine*, sebagai bronkokonstriktor poten. Beberapa protein mediator yang dilepaskan granula eosinofil adalah *mayer basic protein* yang dapat

merusak sel epitel sehingga menghilangkan faktor relaksan. Hal ini berpengaruh atas terjadi hiperreaktivitas bronkus. Disamping reseptor sensoris subepitel dan ujung ujung saraf menjadi terpapar oleh berbagai rangsangan kemudian menimbulkan sel terbuka sehingga reseptor iritan mempengaruhi reflek vagal, yang kemudian terjadi bronkokonstriksi. Eosinofil dapat dihambat dengan pemberian kortikosteroid.

## 2. Sel mast

Berperan pada asma cepat, dan dapat dihambat oleh beta-2 agonis. Tetapi tidak merubah hiperreaktivitas bronkus dan tidak mempengaruhi asma tipe lambat. Kortikosteroid dapat menurunkan hiperreaktivitas bronkus tetapi tidak berefek pada sel mast.

## 3. Makrofag

Pada penderita asma alveolar makrofag meningkat. Makrofag mengeluarkan prostaglandin, leukotrine, radikal oksigen dan sitokin, kortikosteroid berperan dalam hal ini.

## 4. Limfosit T

Meningkat pada penderita asma. Sel limfosit T helper yang aktif akan mensekresi banyak protein (limfokin) yang akan menarik sel radang dan mengaktifkannya untuk berproliferasi dan berkembang untuk merangsang sel limfosit B menghasilkan imunoglobulin. Diantara limfokin ini yaitu *stimulating granulocyt factor macrophag* dan IL-5 dapat mempengaruhi sel eosinofil hingga sel dapat lebih lama bertahan hidup di sekitar bronkus.

dan meningkatkan pengikatan di sini sehingga terjadi kerusakan bronkus yang lebih hebat (lampiran 3).

Peran mediator pada proses inflamasi adalah :

- a. Mediator soup pada pasien berbeda beda komposisinya dari waktu ke waktu. Mediator berperan dalam penentuan klinis asma antara lain hipereaktivitas bronkus, bronkokonstriksi dan sekresi mukus
- b. IL-1 merupakan faktor permulaan inflamasi. IL-5 mempengaruhi migrasi dan aktivasi eosinofil. Sedangkan IL-4 yang dihasilkan oleh limfosit memacu limfosit B memproduksi Ig E.
- c. Perubahan struktur yaitu hiperplasi atau fibrosis oleh karena lepasnya "*growth factor*" dan hanya kortikosteroid yang dapat mencegahnya (lampiran 3) (Sjawitri,1998).

## 1.2.6 Gambaran Klinis

### 1.2.6.1 Klinis

Secara klinis gejala asma tidak khas, tetapi pada umumnya penderita datang karena ada serangan. Ditemukan adanya keluhan-keluhan yang bersifat episodik atau berulang, seperti :

- 1). Suara mengi, suara yang mirip bunyi musik atau seperti orang bersiul yang datang dari rongga dada ketika bernapas. Waktu untuk menghembuskan napas lebih panjang daripada normal dan pada saat inilah mengi terdengar. Keras dan panjangnya mengi bukan petunjuk beratnya serangan asma. Ada

- penderita yang tidak sama sekali mengi. Bising pada asma bronkial harus dibedakan dengan bising pada asma kardial.
- 2). Sesak napas, disebabkan oleh sumbatan bronkus, namun beratnya sumbatan tidak selalu mencerminkan derajat sesak napas yang dialami. Sesak napas dapat berlangsung sebentar dan tiba-tiba, ada juga yang terus menerus. Biasanya pada asma bronkial kegiatan sehari-hari tidak apa-apa, tetapi pada asma kardial sudah sesak napas.
  - 4). Alergi hidung, sering penderita *hay fever* (demam serbuk sari alergi terhadap serbuk sari, rumput-rumputan, radang mata, pilek, sering sesak napas), bersin berulang-ulang.
  - 5). Bronkitis, sering menyebabkan gejala asma. Batuk dengan dahak, terjadi berbulan-bulan, sering didiagnosis sebagai bronkitis kronis atau bronkitis kambuhan. Bila pasien bukan perokok, menderita bronkitis yang menetap atau berulang-ulang, bukan penderita tuberkulosis atau kanker paru sangat mungkin diagnosisanya adalah asma.

Pada pemeriksaan fisik penderita asma didapat hal-hal antara lain :

- a. penderita asma biasanya cemas, berkeringat, dan gelisah
- b. tekanan darah meningkat
- c. nadi meningkat
- d. frekuensi napas meningkat
- e. pulsus paradoksus, pada inspirasi sistole di bawah 10 mmHg
- f. pada asma ada bising alveolar yang diamanikan. Bila bising

pertambahan FEV<sub>1</sub> (Forced expirasi volume) sebesar 15 % menunjukkan ada gejala asma.

#### b. Peak Flow Meter

Tes yang sederhana dengan menggunakan alat yang murah dan praktis yaitu Peakflow meter untuk mengukur arus puncak ekspirasi (APE). Hasil pengukuran malam dan pagi hari dapat membantu menegakkan diagnosis.

Caranya pasien diberi obat pelega (bronkodilator), untuk melemaskan otot bronkus, secara inhalasi, lalu diukur APE. Bila ada perbaikan yang bermakna, artinya pasien menderita obstruksi bronkus yang reversibel, menyokong asma. Pada asma ringan dan dalam keadaan remisi, semua pemeriksaan faal paru dapat normal, akan tetapi variabilitas APE antara malam dan pagi hari berikutnya sebesar 20% atau lebih adalah mencerminkan adanya asma (Sutoyo *et al.*, 1998).

#### 2. Tes alergi

Pemeriksaan ada tidaknya alergi dengan uji kulit (skin tes) dilakukan bila dicurigai dari anamnesis adanya faktor alergi. Tes kulit adalah uji alergi yang mempunyai sensitivitas yang tinggi untuk mendeteksi alergi. Walaupun tes kulit positif tidak selalu menunjukkan adanya alergi, sebaliknya tes kulit negatif tidak selalu menyingkirkan adanya alergi. Tes alergi yang lain adalah RAST (radioallergo absorbent), adalah tes untuk mendeteksi adanya Ig E. Tes ini merupakan pemeriksaan yang dilakukan

### 3. Tes provokasi:

Jarang dilakukan pada tes alergen yang spesifik. Pada asma oleh karena pekerjaan kadang dilakukan secara tidak langsung. Misalnya pasien diminta bernapas dalam suasana lingkungan kerja yang normal, yang akan muncul gejala dapat beberapa saat atau pada malam harinya. Maka perlu diberi peak flow meter untuk mengukur yang terlambat ini atau pasien diminta berlari-lari selama 6-menit dan mencatat APE (arus puncak ekspirasi) sebelumnya dan dalam beberapa waktu tertentu setelah tes.

### 4. Pemeriksaan sputum

Pemeriksaan sputum dengan mendapat hipereosinofil, kristal *cruschman* dan kristal *charcot leyden* akan mendukung diagnosis asma. Pemeriksaan sputum secara langsung atau diinduksi dengan dengan larutan garam faal hipertonik untuk menemukan sel inflamasi yang khas pada asma yaitu eosinofil dan sel metakromatik membuktikan adanya inflamasi jalan napas.

## 1.2.7 Diagnosis

Diagnosis asma bronkial mempunyai batasan yang tidak seragam. Asma adalah inflamasi yang khas dari saluran napas yang menyebabkan kontraksi otot halus saluran nafas (perembesan mikrovaskuler dan hiperresponsif bronkial bronkial (HBR) yang mengakibatkan mengi/wheezing, batuk berulang) (Barnes, 1989).

### 1.2.8 Diagnosis banding

Diagnosis banding penyakit asma bronkial antara lain : 1) obstruksi mekanik, 2) disfungsi laring, 3) bronkitis kronis, 4) emfisema paru, 5) gagal jantung kongestif, 6) emboli paru, 7) pulmonary infiltration with eosinofil (PIE), 8) batuk sekunder dari obat-obatan beta bloker atau *angiotensin converting enzym* (Sutoyo *et al.*, 1998).

### 1.2.9 Terapi Asma Bronkial Masa Kini

Penanganan asma bronkial bertujuan untuk menjaga agar penderita asma dapat melakukan aktivitas secara normal, mencegah penyakit menjadi kronik atau gejala yang menetap, menghindari efek samping obat yang digunakan, serta mencegah kematian karena asma.

Asma bronkial adalah penyakit obstruksi saluran napas dengan gejala utama yang timbul akibat penyempitan jalan napas, yaitu sesak napas, wheezing, dan batuk serta rasa berat di dada.

Dalam merencanakan terapi asma bronkial perlu dipertimbangkan obat-obatan yang dipakai sesuai dengan tingkat keparahan asma (Barnes, 1989). Sedangkan penilaian tingkat keparahan asma dapat menggunakan sistem skoring. Penilaian keparahan asma menurut konsensus internasional beratnya asma dapat dinilai berdasarkan frekuensi serangan, bangun malam, fungsi paru (variabilitas APE) dan obat yang dipakai pasien (Tabel 1.9).



Tabel 2. PENILAIAN KEPARAHAN ASMA

(sistem skoring)

Gejala-Gejala	Skor	Penggunaan Bronkodilator	Skor	Variabilitas APE	Skor
Terjaga malam hari	4	>4X/hari	4	>25%	4
Gejala tiap hari	3	1-4 X/hari	3	15-25%	3
Gejala < tiap hari 1/minggu	2	<tiap hari	2	10-15%	2
Gejala <1/minggu atau pada olah raga	1	<1/minggu	1	6-10%	1
Tidak ada untuk 3 bulan	0	tidak selama 3 bulan	0	<6%	0

Dari hasil penjumlahan skoring, kemudian dikelompokkan berdasarkan derajat keparahannya, yaitu :

- a. Asma ringan dengan skor 1-5
- b. Asma sedang dengan skor 6-8
- c. Asma kronik berat dengan skor 9-12

Setelah diperoleh hasil skoring dan disesuaikan menurut derajat keparahannya, lalu dilanjutkan dengan tahap terapi yang akan diberikan dalam pengobatan asma bronkial. Terapi ini dibagi atas 3 tahap :

#### Tahap 1

Sesuai dengan derajat asma, tahapan ini merupakan asma ringan. Serangan episodik berupa batuk, mengi dan sesak terjadi kurang dari 1-2X seminggu dan pasien bebas gejala di luar serangan (gangguan fungsi ringan >1 bulan).

Dengan variabilitas APE antara 10-20%. Pasien termasuk tahap ini hanya memerlukan terapi beta<sub>2</sub> agonis atau kromoglikat. Sedikit beta<sub>2</sub>

agonis yang ada yang berupa inhalasi (dihirup), tablet, turbuhaler. Beta-2 agonis inhaler hanya digunakan kadang-kadang yaitu 2-3 X 2 puff/minggu, tetapi sebelumnya dapat dicoba 2 puff sebelumnya.

Apabila didapat wheezing lebih sering, selain digunakan beta-2 agonis inhaler (2-3X2puff) dapat ditambahkan atau tidak kortikosteroid yang dalam sediaan inhaler juga, atau diberikan sediaan teofilin yang ditambah dengan kortikosteroid sediaan inhaler.

### Tahap 2

Asma derajat sedang mempunyai gangguan fungsi yang lebih nyata, yaitu tidak lebih 1X/minggu. Mengganggu tidur lebih nyata serta aktivitas. Variabilitas APE antara 20-30%. Pasien dalam tahap asma sedang mendapatkan terapi berupa beta-2 agonis inhaler (2-3X puff) dan dapat ditambahkan kortikosteroid inhaler, serta ditambah juga teofilin dalam bentuk lepas lambat.

Pada asma derajat sedang, jika terjadi gangguan yang kadang-kadang berat dapat diberikan kortikosteroid dalam sediaan oral.

### Tahap 3

Pasien dengan asma derajat kronik berat, mendapatkan serangan >1X/minggu dan dengan nilai variabilitas APE >30%. Gejala menetap setiap hari dan sering bangun malam karena sering serangan asma. Aktivitas pasien terbatas dan sering mempunyai gejala asma berat meskipun telah mendapat terapi.

Pada tahap ini selain memerlukan terapi sama dengan tahap 2, juga dapat

ditambahkan 1 X 100 mg

pendek lalu dikurangi bertahap, sesuai adaptasi penderita.

### 1.2.11 Farmakoterapi obat asma bronkial

Obat asma bronkial dibagi atas golongan bronkodilator dan golongan antiinflamasi (AMA,1995).

Tabel 3. Klasifikasi obat asma

I. Obat simptomatik	Bronkodilator Gol.adrenergik: agonis B2 Metilsantin : teofilin Antikolinergik : ipratropium bromide
II. Obat pencegahan	Anti inflamasi Sodium kromoglikat, kortikosteroid

#### Bronkodilator

##### 1. Golongan adrenergik

###### Agonis B2

Termasuk dalam golongan ini salbutamol, terbutalin dan lain-lain. Pada dosis kecil, kerja obat ini pada reseptor B2 jauh lebih kuat daripada kerjanya pada reseptor B1. Tetapi bila dosis ditinggikan selektivitas dapat hilang, yang kemudian dapat memacu agonis B1 dan dapat menimbulkan efek samping berupa tremor dan takikardi. Melalui aktivitas reseptor B2, obat-obatan ini menimbulkan relaksasi otot polos bronkus, pembuluh darah otot

Cara kerja agonis B2 adalah :

- a. Mengaktifkan adenil siklase sehingga C 3,5 AMP, kemudian menghambat fosfodiesterase yang dapat merubah 5-AMP menjadi C 3,5 AMP tetap tinggi yang akhirnya dapat menimbulkan bronkodilatasi.
- b. menghambat pelepasan asetil kolin, sehingga spasme bronkus dan hipersekresi mukus dapat dihambat pula.

Agonis B2 dapat diklasifikasikan menjadi : 1). Kerja singkat atau intermediate, 2). Kerja panjang atau lama (Tabel 3).

Tabel 4. Penggolongan agonis B2 menurut waktu kerja dan dosis

Agonis B2	Dosis dewasa
Kerja singkat (1.5-3 jam) Rimiterol	MDI : 200-400 mcg
Kerja intermediate (3-6 jam) Fenoterol  Terbutalin	MDI : 100-200 mcg Neb : 5 mg MDI : 250-500 mcg Neb : 5-10 mg P.O : 2.5-5 mg
Kerja lama (>12 jam) Bambuterol Formoterol	P.O : 10-20 mg (1X/hari) MDI : 12-24 mcg (2X/hari)

MDI= metered dose inhaler, P.O= per-oral, Neb= nebulizer

Agonis B2 yang terdapat di Indonesia saat ini adalah Fenoterol, Terbutalin, dan Bambuterol.

Agonis B2 inhaler mempunyai efek yang cepat dan efek samping kecil

cara menggunakan inhaler B2

lebih dianjurkan penggunaan inhaler daripada pemberian oral atau parenteral.

Tetapi penggunaan agonis B2 untuk terapi jangka panjang hanya dapat sebagai pengontrol apabila ada gejala asma, tetapi resiko penderita terkena inflamasi tetap ada.

Pemberian agonis B2 sebagai bronkodilator harus hati-hati pada penderita dengan hipertensi, gagal jantung kongestif, penyakit jantung koroner, hipertiroid dan diabetes melitus. Penggunaan agonis B2 inhalasi pada wanita hamil aterm pemberian agonis B2 sistemik merupakan kontraindikasi, karena dapat menghambat kelahiran. Terbutalin dan fenoterol telah digunakan sebagai infus untuk menunda kelahiran prematur.

## 2. Metilsantin

### **Teofilin**

Derivat metilsantin yang terpenting ialah teofilin, kafein dan teobromin. Teofilin sudah sejak lama digunakan sebagai obat asma. Kafein dan teobromin tidak diindikasikan untuk asma bronkial, karena mempunyai efek samping stimulasi susunan saraf pusat, stimulasi otot jantung dan diuretika. Teofilin efeknya lebih lemah dari pada agonis B2. Pada awalnya teofilin digunakan sebagai pengobatan awal asma bronkial, karena efek bronkodilatasinya. Kegunaan teofilin sebagai obat asma menjadi berkurang, setelah ditemukan bronkodilator adrenergik inhalasi untuk asma akut dan antiinflamasi inhalasi untuk asma kronik.

Mekanisme kerja teofilin sebagai bronkodilator yang pasti belum jelas, diduga menghambat reseptor adenosin pada permukaan sel dan meningkatkan kadar cAMP di dalam sel dengan cara menghambat enzim fosfodiesterase. Adenosin menyebabkan kontraksi otot polos saluran napas dan meningkatkan pelepasan histamin.

Teofilin diabsorpsi cepat dan lengkap melalui saluran cerna, tetapi makanan dapat menurunkan bioavailabilitas obat ini. Makanan berlemak dapat menyebabkan pelepasan teofilin terlalu cepat pada preparat lepas lambat. Preparat lepas lambat mempunyai kecepatan absorpsi yang konstan dan sempurna. Teofilin dimetabolisme di hati dengan melibatkan sitokrom P<sub>450</sub> dan diekskresi melalui ginjal. Pemberian bersama obat lain yang juga dimetabolisme di hati dan melibatkan sitokrom P<sub>450</sub> dapat memperpanjang waktu paruh teofilin dan melibatkan sitokrom P<sub>450</sub> dapat memperpanjang waktu paruh teofilin dan menimbulkan efek toksik, misalnya simetidin, kontrasepsi oral, antibiotik makrolid dan alupurinol. Sehingga dalam pengobatannya dosis diturunkan hingga 50%. Sebaliknya fenitoin, barbiturat, rifampisin dan rokok akan menginduksi enzim metabolisme sehingga klirens teofilin meningkat. Berbagai faktor dapat mempengaruhi klirens teofilin, misalnya obat-obatan, umur, makanan, gagal jantung, merokok dsb, sehingga perlu dilakukan monitoring kadar dalam serum yang sering untuk penyesuaian dosis, supaya tidak mencapai dosis toksis. Teofilin dapat melewati sawar uri dan keluar bersama ASI.

viskositas mukus. Selain itu ipatropium sulit diabsorpsi, sehingga lebih aman. Artinya ipratropium bromide terhindar dari eliminasi lintas pertama di hati (first pass metabolisme), sehingga diberikan secara langsung pada bronkus.

Aktivitas puncak dicapai setelah 1-2 jam, efek kerja sekitar 3-5 jam. Obat ini tidak melewati sawar darah otak. Dosis yang dapat diberikan : untuk dewasa inhaler 20 mcg/puff (3-4 X/hari X 2 puff ). Dan untuk sediaan nebulizer 0,25 mg/cc.

### *Anti inflamasi*

Penggunaan anti inflamasi sangat penting karena sesuai dengan patofisiologi asma bronkial masa kini. Anti inflamasi mencegah sintesis dan pelepasan mediator inflamasi dari sel mast, sehingga menghambat respon inflamasi dan mengurangi hiperreaktivitas bronkus. Pembentukan mukus dikurangi dan menghambat terjadinya edema. Selain itu juga mengurangi penyimpanan histamin pada sel mast dan basofil. Obat anti inflamasi bukan bronkodilator yang cepat.

Selama 3 bulan bereaksi pada permukaan sel dapat mengurangi kepekaan terhadap alergen, dan mencegah "exercise induced asthma", sel mast berkurang.

#### 1. Sodium kromoglikat

Kromolin tidak diabsorpsi oleh saluran cerna. Setelah obat ini diabsorpsi melalui paru dan masuk ke dalam sirkulasi darah...

digunakan hanya untuk mencegah serangan asma ringan dan sedang pada anak-anak. Pada penderita asma berat, tidak dapat diatasi dengan antiasma individual, dapat diberikan kombinasi kromolin dengan bronkodilator (teofilin; agonis B<sub>2</sub>) dan atau kortikosteroid.

Sodium kromoglikat yang diabsorpsi tidak dimetabolisme dan dieliminasi melalui empedu dan saluran kemih dalam beberapa hari dalam bentuk utuh. Setelah inhalasi kadar puncak dalam plasma tercapai dalam beberapa menit, waktu paruh 1-1,5 jam, tetapi lama kerja mencapai 4-6 jam.

Efek samping kromolin umumnya ringan dan jarang terjadi, misalnya urtikaria, miositis, enteritis yang semua ini umumnya hilang bila obat dihentikan.

Dosis awal yang dapat diberikan untuk dewasa 20 mg (satu kapsul spinhaler atau nebulizer) atau 1,6 mg 2 X puff dari dosis inhaler 4 kali sehari. Dosis selanjutnya diturunkan.

## 2. Kortikosteroid

Kortikosteroid dapat digunakan untuk asma ringan maupun berat, dengan dosis <1000mcg/hari masih aman bagi pemakainya. Pemberian kortikosteroid secara inhalasi menyebabkan obat dapat langsung masuk ke saluran napas, sehingga cukup dosis kecil. Dewasa ini kortikosteroid inhalasi merupakan terapi pertama untuk pengobatan pemeliharaan asma