

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Asma

2.1.1 Definisi

Penyakit Asma berasal dari kata “Asthma” yang diambil dari bahasa Yunani yang berarti “sukar bernapas”. Penyakit asma merupakan proses inflamasi kronik saluran pernapasan yang melibatkan banyak sel dan elemennya. Proses inflamasi kronik ini menyebabkan saluran pernapasan menjadi hiperesponsif, sehingga memudahkan terjadinya bronkokonstriksi, edem, hipersekresi kelenjar, yang menghasilkan pembatasan aliran udara di saluran pernapasan dengan manifestasi klinik yang bersifat periodik berupa mengi, sesak napas, dada terasa berat, batuk-batuk terutama pada malam hari atau dini hari/subuh. Gejala ini berhubungan dengan luasnya inflamasi, yang derajatnya bervariasi dan bersifat *reversible* secara spontan maupun dengan atau tanpa pengobatan (GINA, 2018).

Asma adalah penyakit pada saluran bronkial yang biasanya muncul dengan “mengi” atau suara bersiul bernada tinggi yang terdengar saat bernafas, terutama pada saat bernafas. Namun, mengi tidak selalu terjadi, dan asma juga bisa melibatkan sesak napas atau batuk, terutama pada anak-anak. Asma paling umum berkembang pada anak usia dini, dan lebih dari tiga perempat anak-anak yang mengalami gejala asma sebelum usia 7 tahun tidak lagi memiliki gejala asma pada usia 16 tahun. Namun, asma dapat berkembang pada setiap tahap dalam kehidupan, termasuk saat dewasa (*Global Ashtma Network*, 2019).

2.1.2 Etiologi

Menurut Setiawan (2018) Atopi merupakan faktor terbesar yang paling berpengaruh terhadap perkembangan asma. Riwayat penyakit alergi pribadi maupun keluarga seperti rinitis, urtikaria, dan eksema sering dihubungkan dengan kejadian asma alergi. Selain itu, alergen pada manusia juga dapat dicetuskan dari debu rumah (tungau) yang paling sering menyebabkan eksasebasi asma. Tungau-tungau tersebut secara biologis dapat merusak struktur saluran napas melalui aktivitas proteolitik, yang kemudian menghancurkan integritas dari *tight junction* antara sel-sel epitel. Apabila fungsi epitel telah dihancurkan, maka alergen dan partikel lai dapat dengan mudah masuk ke area yang lebih dalam yaitu di daerah

lamina propia. Aktivitas protease dari tungau-tungau yang terdapat pada debu rumah tersebut dapat masuk ke daerah epitel dan melakukan penetrasi lebih dalam di saluran pernapasan.

Faktor lingkungan baik yang berhubungan dengan imunologi maupun non imunologi juga merupakan faktor pencetus dari asma termasuk perokok aktif ataupun pasif. Sekitar 25%-30% dari pengidap asma adalah seorang perokok. Dari data ini, dapat kita tarik kesimpulan bahwa merokok maupun terkena asap rokok akan meningkatkan morbiditas dan keparahan penyakit dari penderita asma. Terpapar asap rokok yang lama pada penderita asma juga akan berdampak terhadap kerusakan dan penurunan fungsi paru (Setiawan, 2018).

2.1.3 Epidemiologi

Angka kejadian asma di berbagai negara bervariasi jumlahnya, akan tetapi dari data yang ada menunjukkan bahwa penderita penyakit Asma cenderung mengalami peningkatan, meskipun akhir-akhir ini obat-obatan asma sudah banyak dikembangkan. Pada survey di Amerika Serikat oleh *National Health Interview Survey* memperkirakan sekitar 7,5 juta orang penduduk di AS mengidap bronkhitis kronik, lebih dari 2 juta orang menderita emfisema, dan sekitar 6,5 juta orang mengidap salah satu dari bentuk asma. Menurut laporan dari *World Health Organization* (WHO) dalam *World Health Report* pada tahun 2000 menyebutkan, 5 penyakit paru utama merupakan 17,4% dari seluruh kematian di dunia, masing-masing terdiri dari infeksi paru sekitar 7,2%, PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik) 4,8%, Tuberkulosis 3,0%, Kanker paru/bronkus/trakea 2,1%, dan Asma 0,3% (GINA, 2011).

Saat ini penyakit Asma masih menunjukkan prevalensi yang tinggi. Menurut data GINA (2011), di seluruh dunia diperkirakan sekitar 300 juta orang mengidap penyakit Asma dan pada tahun 2025 diperkirakan jumlah pasien Asma meningkat hingga 400 juta. Jumlah ini bahkan masih dapat meningkat mengingat Asma merupakan penyakit yang *underdiagnosed*. Buruknya kualitas udara dan perubahan pola hidup masyarakat diperkirakan menjadi penyebab meningkatnya penderita Asma. Menurut data dari berbagai negara menunjukkan bahwa prevalensi penyakit Asma berkisar antara 1-18%.

2.1.4 Faktor Risiko

Menurut Giudice, dkk. (2014) menyatakan terdapat beberapa faktor risiko yang dapat memengaruhi timbulnya penyakit asma, diantaranya adalah:

a. Genetik

Dalam patogenesis asma terlibat faktor-faktor "protektif" dan "predisposisi" sebagai akibat dari interaksi kompleks yang terjadi antara predisposisi genetik dengan paparan lingkungan. Dari sudut pandang genetik, gen yang diidentifikasi bertanggung jawab lebih dari 100 jenis gen dan banyak polimorfisme yang telah terbukti berhubungan dengan timbulnya asma.

b. Lingkungan

Faktor lingkungan yang paling terlibat dalam timbulnya asma terjadi pada anak-anak yang diwakili oleh alergen, asap rokok, infeksi pernapasan dan polusi udara.

c. Alergen

Alergen dalam ruangan (tungau debu, jamur dan bulu binatang) dan alergen luar ruangan (serbuk sari dan jamur) mampu memicu sensitisasi dengan paparan yang lama dan memicu asma akut. Sensitisasi alergi, dalam konsep *atopic march*, merupakan faktor risiko utama untuk pengembangan asma. Secara khusus, subjek yang terpolisensitisasi dan dengan alergi makanan dapat menyebabkan asma yang lebih parah.

d. Asap Rokok

Paparan asap rokok pada masa prenatal dan postnatal meningkatkan risiko anak menjadi asma dan meningkatkan keparahan asma.

e. Obesitas

Baru-baru ini juga diketahui bahwa obesitas merupakan faktor risiko asma karena obesitas menyebabkan peningkatan leptin, TNF- α , dan IL-6, yang mengerahkan aksi non-eosinofil pro-inflamasi. Selain itu, kurangnya aktivitas fisik serta penambahan berat badan berkontribusi terhadap determinasi penyakit.

f. Vitamin D

Vitamin D terlibat dalam proses perkembangan dan pematangan paru janin. Kadar 25-OH vitamin D dari darah tali pusat berkorelasi terbalik dengan risiko infeksi pernapasan dan mengi di masa kanak-kanak. Vitamin D memiliki sifat imunomodulator yang mengerahkan tindakan menghambat produksi sitokin pro-inflamasi dan induksi sintesis peptida antimikroba pada sel-sel sistem kekebalan tubuh bawaan. Vitamin D memodulasi efek glukokortikoid dan juga memiliki peran dalam remodeling bronkial, karena memiliki pengaruh dalam mengatur ekspresi gen otot polos bronkial.

g. Infeksi

Infeksi di awal kehidupan mungkin memainkan peran induksi mengi atau perlindungan terhadap perkembangan penyakit alergi (menurut hipotesis kebersihan). Pada bayi yang berisiko infeksi pernafasan, virus dapat menyebabkan mengi, yang pada saat tertentu dapat berkembang pada asma terutama pada individu dengan kecenderungan atopik.

2.1.5 Patofisiologi

Menurut Yudhawati dan Krisdanti (2017) keterbatasan aliran udara pada asma bersifat *recurrent* dan disebabkan oleh berbagai perubahan dalam saluran napas, meliputi:

a. Bronkokonstriksi

Kejadian fisiologis dominan yang mengakibatkan timbulnya gejala klinis asma adalah penyempitan saluran napas yang diikuti oleh gangguan aliran udara. Pada asma eksaserbasi akut, kontraksi otot polos bronkus (bronkokonstriksi) terjadi secara cepat, menyebabkan penyempitan saluran napas sebagai respons terhadap paparan berbagai stimulus termasuk alergen atau iritan. Bronkokonstriksi akut yang diinduksi oleh alergen ini merupakan hasil *IgE-dependent release of mediators* dari sel mast, yang meliputi histamin, tryptase, leukotrien, dan prostaglandin yang secara langsung mengakibatkan kontraksi otot polos saluran napas.

b. Edema Jalan Napas

Saat penyakit asma menjadi lebih persisten dengan inflamasi yang lebih progresif, akan diikuti oleh munculnya faktor lain yang lebih membatasi aliran udara. Faktor - faktor tersebut meliputi edema, inflamasi, hipersekresi mukus

dan pembentukan *mucous plug*, serta perubahan struktural termasuk hipertrofi dan hiperplasia otot polos saluran napas.

c. *Airway Hyperresponsiveness*

Mekanisme yang dapat memengaruhi *airway hyperresponsiveness* bersifat multiple, diantaranya termasuk inflamasi, *dysfunctional neuroregulation*, dan perubahan struktur, dimana inflamasi merupakan faktor utama dalam menentukan tingkat *airway hyperresponsiveness*. Pengobatan yang ditujukan pada inflamasi dapat mengurangi *airway hyperresponsiveness* serta memperbaiki tingkat kontrol asma.

d. *Airway Remodeling*

Keterbatasan aliran udara dapat bersifat *partially reversible* pada beberapa penderita asma. Perubahan struktur permanen dapat terjadi di saluran napas, terkait hilangnya fungsi paru secara progresif yang tidak dapat dicegah sepenuhnya dengan terapi yang ada. *Airway remodeling* melibatkan aktivasi banyak sel yang menyebabkan perubahan permanen dalam jalan napas. Hal ini akan meningkatkan obstruksi aliran udara, *airway hyperresponsiveness* dan dapat membuat pasien menjadi kurang responsif terhadap terapi yang diberikan. Biopsi bronkial dari pasien asma dapat menunjukkan gambaran infiltrasi eosinofil, sel mast serta sel T yang teraktivasi. Karakteristik perubahan struktural mencakup penebalan membran sub-basal, fibrosis subepitel, hiperplasia dan hipertrofi otot polos saluran napas, proliferasi dan dilatasi pembuluh darah, serta hiperplasia dan hipersekresi kelenjar mukus. Hal ini menunjukkan bahwa epitelium saluran napas mengalami perlukaan secara kronis serta tidak terjadi proses perbaikan yang baik, terutama pada pasien yang menderita asma berat.

2.1.6 Penegakan Diagnosis

Menurut Setiawan (2018) diagnosis asma ditegakkan apabila dapat dibuktikan adanya obstruksi jalan napas yang reversibel. Dari hasil anamnesis didapatkan adanya riwayat penyakit/ gejala sebagai berikut:

1. Bersifat episodik, reversibel dengan atau tanpa dilakukan pengobatan
2. Gejala dapat berupa batuk, sesak napas, rasa berat di dada, dan adanya dahak
3. Gejala timbul/ semakin memburuk pada malam hari

4. Respons positif terhadap pemberian bronkodilator

Selain dari beberapa poin anamnesis di atas juga dapat ditanyakan mengenai riwayat keluarga pasien (atopi), riwayat alergi/ atopi, penyakit lain yang memberatkan, perkembangan penyakit dan pengobatan. Adapun tanda dan gejala lain yang dapat meningkatkan kecurigaan terhadap asma yang dapat dinilai adalah terdapat suara mengi (wheezing), terutama lebih sering pada anak-anak. Apabila didapatkan pemeriksaan dada dengan hasil normal, dapat pula dikategorikan asma apabila memiliki salah satu/lebih hal-hal berikut:

- a. Memiliki riwayat:
 - a) Batuk dengan keluhan semakin memburuk pada malam hari
 - b) Mengi yang berulang
 - c) Kesulitan bernapas
 - d) Sesak napas yang berulang
- b. Keluhan terjadi dan semakin memburuk pada malam hari
- c. Keluhan terjadi atau semakin memburuk pada musim tertentu
- d. Pasien memiliki riwayat eksema, *hay fever*, atau riwayat keluarga memiliki asma atau penyakit atopi
- e. Keluhan terjadi atau semakin memburuk apabila terpapar hal-hal berikut:
 - a) Bulu binatang
 - b) Aerosol bahan kimia
 - c) Perubahan temperatur
 - d) Debu tungau
 - e) Obat-obatan (aspirin, beta blocker)
 - f) Melakukan aktivitas
 - g) Serbuk tepung sari
 - h) Infeksi saluran pernapasan
 - i) Rokok
 - j) Ekspresi emosi yang kuat
- f. Keluhan menunjukkan respon dengan pemberian terapi anti asma

Pada pemeriksaan fisik didapatkan adanya tanda-tanda obstruksi saluran napas dan tanda yang khas yaitu adanya suara mengi saat dilakukan auskultasi. Namun, sebagian penderita asma dapat pula ditemukan suara napas normal

pada auskultasi walaupun pada pengukuran faal paru telah terjadi penyempitan saluran napas.

Pengukuran faal paru dilakukan untuk menilai obstruksi saluran napas, reversibilitas kelainan faal paru, variabilitas faal paru, dan sebagai penilaian tak langsung pada hiperresponsif saluran napas. Pemeriksaan faal paru yang standar adalah pemeriksaan dengan menggunakan spirometri dan *peak flow meter* (arus puncak ekspirasi). Pemeriksaan lain yang juga dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit asma antara lain uji provokasi bronkus dan pengukuran status alergi. Uji provokasi bronkus memiliki sensitivitas yang tinggi, namun dengan spesifisitas yang rendah. Komponen alergi pada penyakit asma dapat diidentifikasi dengan melakukan pemeriksaan kulit atau pengukuran IgE spesifik serum, namun cara ini tidak terlalu efektif dalam mendiagnosis penyakit asma, hanya dapat membantu dalam mengidentifikasi faktor pencetus.

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Asma (Wahyuningtyas, 2016)

Gejala	Karakteristik
Wheezing, batuk, sesak napas, dada tertekan, produksi sputum	Biasanya >1 gejala respiratori, gejala berfluktuasi intensitasnya seiring waktu, gejala memberat pada malam hari atau dini hari, gejala timbul bila ada pencetus
Konfirmasi adanya limitasi aliran udara respirasi	
Gambaran obstruksi saluran napas	FEV ₁ rendah (<80% nilai prediksi); FEV ₁ /FVC ≤90%
Uji reversibilitas (paska bronkodilator)	Peningkatan FEV ₁ >12%
Variabilitas	Perbedaan PEF _R harian >13%
Uji provokasi	Penurunan FEV ₁ >20% atau PEF _R >15%

2.1.7 Klasifikasi

Tabel 2.2 Klasifikasi Derajat Berat Asma Berdasarkan Gambaran Klinis
(Setiawan, 2018)

	Derajat Asma	Gejala	Gejala Malam	Faal Paru
1.	Intermiten	Bulanan: Gejala <1x/minggu, tanpa gejala diluar serangan, serangan singkat	≤2x/ bulan	APE ≥80%: VEP ₁ ≥80% nilai prediksi, APE ≥80% nilai terbaik, variabilitas APE <20%
2.	Persisten Ringan	Mingguan: Gejala >1x/minggu, tetapi <1x/hari, serangan dapat mengganggu aktivitas dan tidur, membutuhkan bronkodilator setiap hari	>2x/ bulan	APE ≥80%: VEP ₁ ≥80% nilai prediksi, APE ≥80% nilai terbaik, variabilitas APE 20-30%
3.	Persisten Sedang	Harian: Gejala setiap hari, serangan mengganggu aktivitas dan tidur, membutuhkan bronkodilator setiap hari	>1x/ minggu	APE 60-80%: VEP ₁ 60-80% nilai prediksi, APE 60-80% nilai terbaik, variabilitas APE >30%
4.	Persisten Berat	Kontinyu: Gejala terus menerus, sering kambuh, aktivitas terbatas	sering	APE ≤60%: VEP ₁ ≤60% nilai prediksi, APE ≤60% nilai terbaik, variabilitas APE >30%

2.1.8 Tata Laksana

Menurut Info Datin Asma Kemenkes RI (2015) tujuan utama dari tata laksana penyakit asma adalah tercapainya kondisi asma terkontrol sehingga penderita asma dapat hidup normal tanpa hambatan dalam melakukan aktivitas sehari-hari. Pada prinsipnya penatalaksanaan asma dibagi menjadi 2, yaitu penatalaksanaan asma jangka panjang dan penatalaksanaan asma akut/ pada saat serangan.

1. Tatalaksana Asma Jangka Panjang

Prinsip utama dari penatalaksanaan jangka panjang adalah edukasi, obat Asma (terdiri dari pengontrol dan pelega), dan menjaga kebugaran (senam asma). Obat pelega diberikan saat serangan asma, obat pengontrol diberikan dengan tujuan untuk mencegah serangan dan diberikan dalam jangka panjang dan terus-menerus.

2. Tatalaksana Asma Akut pada Anak dan Dewasa

Tujuan dari tatalaksana serangan asma akut adalah:

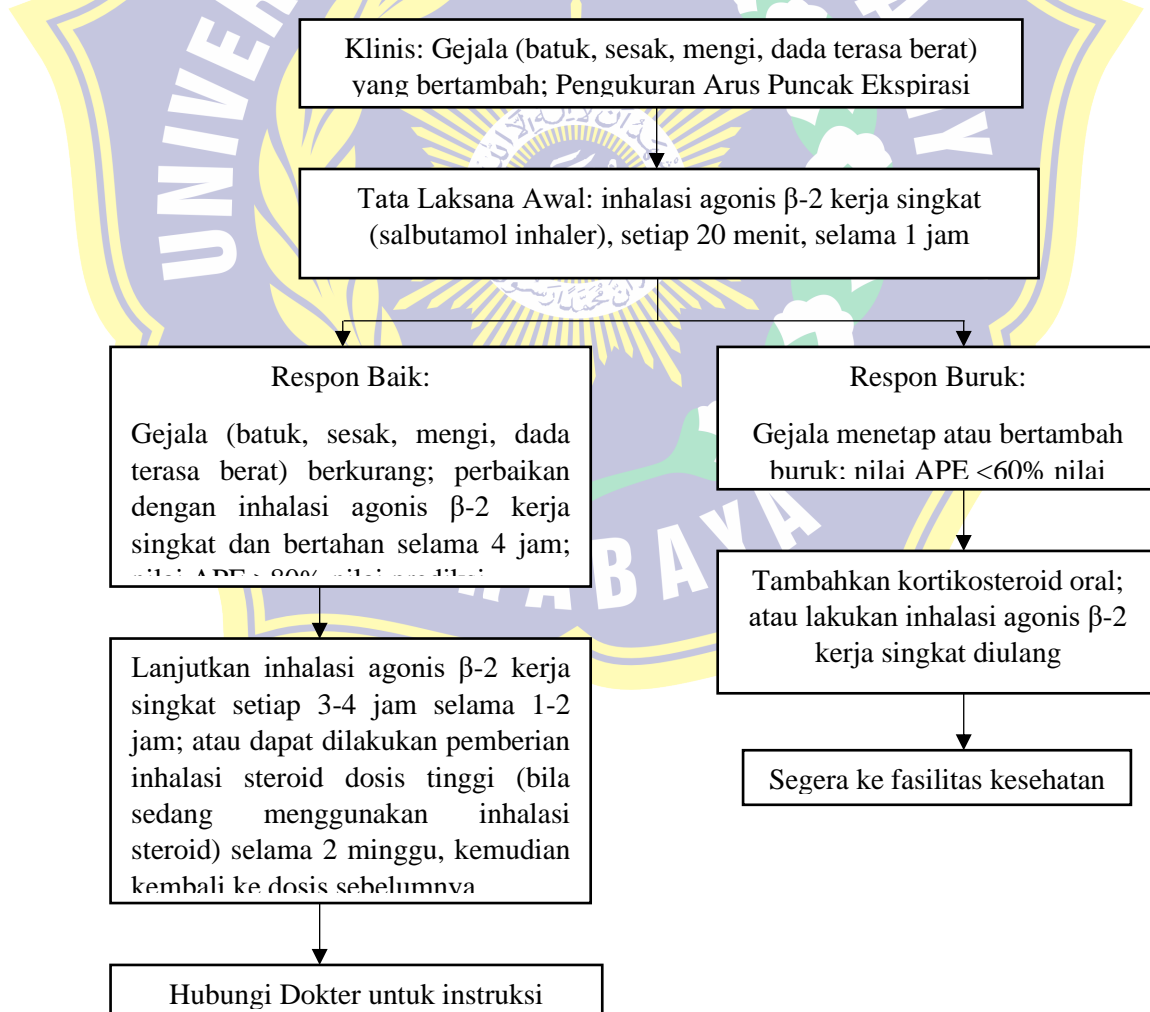
- a. Mengatasi gejala serangan asma
- b. Mengembalikan fungsi paru ke keadaan sebelum serangan
- c. Mencegah terjadinya kekambuhan
- d. Mencegah kematian karena serangan asma

Untuk mencapai dan mempertahankan keadaan Asma yang terkontrol terdapat dua faktor yang perlu dipertimbangkan, yaitu: medikasi dan pengobatan berdasarkan derajat asma.

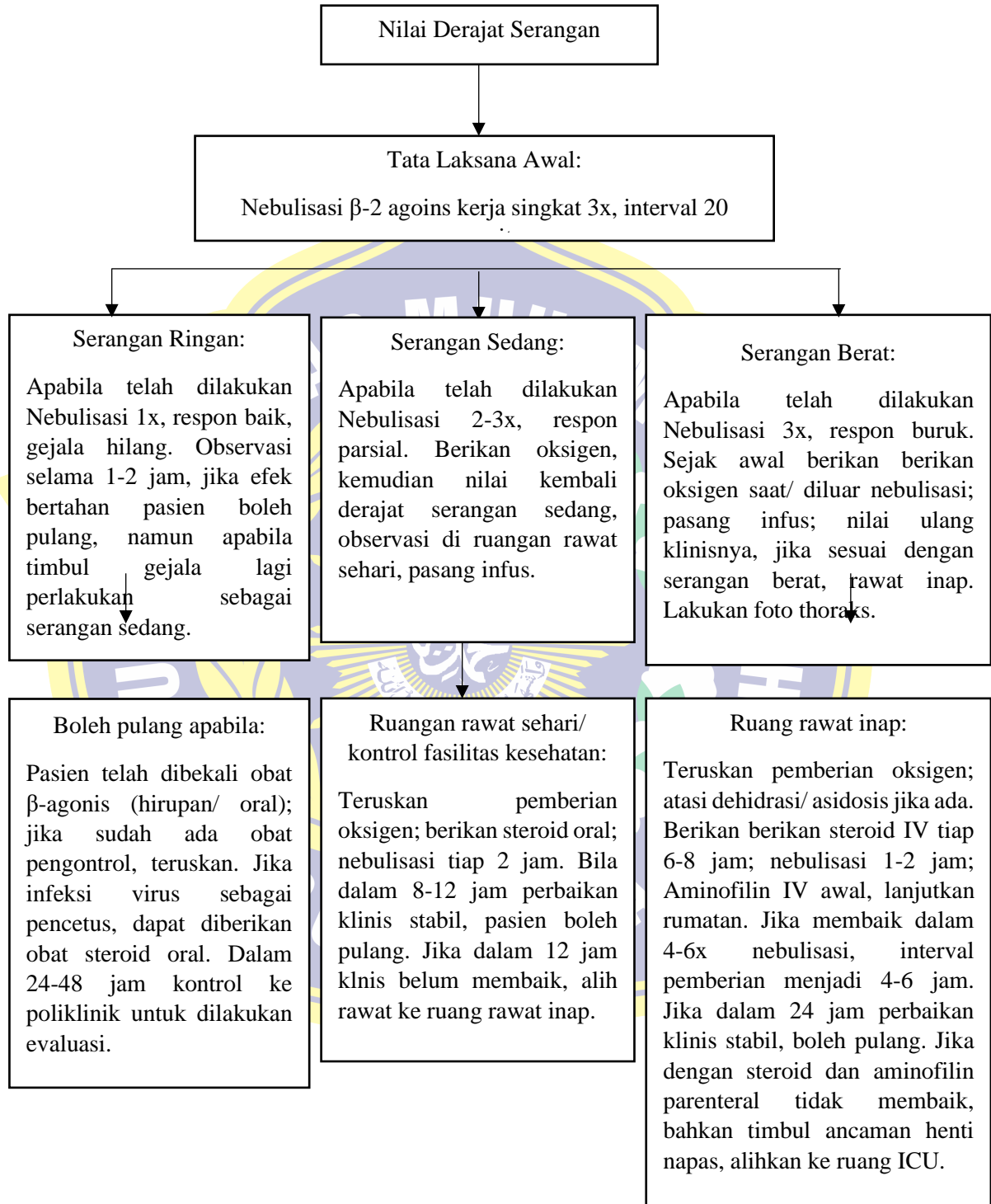
Kriteria Asma terkontrol pada anak dan dewasa, yaitu:

- a. Tidak ada gejala atau minimal
- b. Tidak ada serangan pada malam hari
- c. Tidak ada keterbatasan dalam melakukan aktivitas termasuk *exercise*
- d. Tidak ada pemakaian obat-obatan pelega asma atau minimal
- e. Variasi harian APE (Arus Puncak Ekspirasi) kurang dari 20%
- f. Nilai APE normal atau mendekati normal
- g. Efek samping obat minimal (tidak ada)
- h. Tidak ada kunjungan ke unit gawat darurat

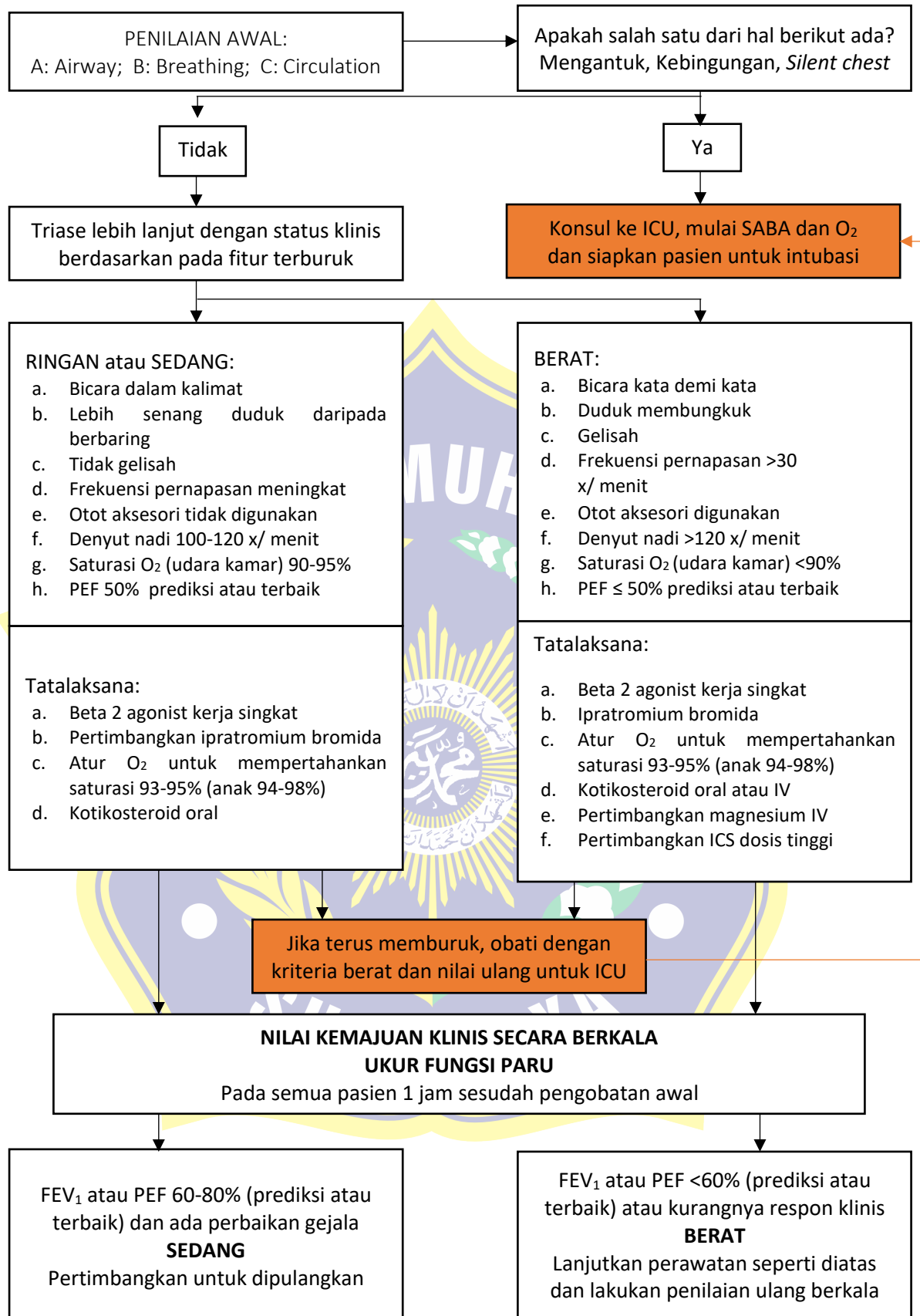
Penyakit asma merupakan penyakit yang didapatkan secara genetik atau keturunan. Apabila salah satu atau kedua orangtua, kakek, atau nenek menderita penyakit asma maka penyakit asma dapat diturunkan ke anak. Asma juga tidak dapat disembuhkan dan obat-obatan yang ada saat ini hanya berfungsi untuk menghilangkan gejala saja. Namun, dengan melakukan kontrol penyakit asma, penderita bisa bebas dari gejala penyakit asma yang mengganggu sehingga dapat menjalani aktivitas hidup sehari-hari. Mengingat banyaknya faktor risiko yang berperan dalam timbulnya gejala asma, maka prioritas pengobatan penyakit asma sampai saat ini ditujukan untuk mengontrol gejala asma. Kontrol yang baik terhadap penyakit asma diharapkan dapat mencegah terjadinya eksaserbasi (serangan/ kumatnya gejala penyakit asma), menormalkan fungsi paru, memperoleh aktivitas sosial yang baik dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Kemenkes RI, 2015).



Gambar 2.1 Algoritma Tata Laksana Asma Mandiri di Rumah (Info Datin Asma Kemenkes RI, 2015)



Gambar 2.2 Algoritma Tata Laksana Asma di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (Info Datin Asma Kemenkes RI, 2015)



Gambar 2.3 Manajemen Eksaserbasi Asma pada Fasilitas Perawatan Akut/ IGD

(Global Initiative for Asthma (GINA), 2018)

2.1.9 Diagnosis Banding

Menurut Ullmann, dkk. (2018) terdapat beberapa diagnosis banding penyakit asma, diantaranya adalah:

1. *Cystic Fibrosis* dan *Bronchiectasis*

Gejala dari penyakit ini berupa batuk harian yang disertai sputum yang produktif, *clubbing*, malabsorpsi dan kegagalan tumbuh, infeksi dada berulang, kolonisasi bakteri saluran udara. Pemeriksaan diagnostik yang perlu dilakukan adalah tes keringat klorida, tes genetika, kultur swab, tes fungsi paru, dan *CT thorax*.

2. Imunodefisiensi

Apabila pasien memiliki imunodefisiensi, biasanya terdapat infeksi pada saluran napas berulang, ataupun infeksi sistemik (sejak usia beberapa bulan). Pemeriksaan diagnostik yang perlu dilakukan adalah tes imunoglobulin dan tes khusus imunologi.

3. *Diskinesia Ciliary Primer*

Penyakit ini ditandai dengan gejala jalan napas atas neonatal, rinosinusitis kronis, otitis media berulang, batuk basah harian, defek lateralitas. Pemeriksaan diagnostik yang perlu dilakukan adalah Nasal NO, HSVM, EM, Tes Genetik, Immunofluoresensi, dan *CT thorax*.

4. *Bronchitis Bacterial*

Gejala dari penyakit ini berupa batuk basah berkepanjangan, respons buruk terhadap beta-2 agonis, serta respons yang baik terhadap antibiotik jangka panjang. Pada umumnya penyakit ini tidak memerlukan pemeriksaan khusus, namun dapat juga dilakukan pemeriksaan khusus seperti kultur swab, dan bronkoskopi dengan BAL (*Bronchoalveolar Lavage*).

5. *Airway Malacia*

Gejala dari penyakit ini berupa mengi monofonik ketika anak aktif, pengaturan risiko tinggi (misal pada post operasi *tracheo-esophageal fistula* atau *vaskular ring*), serta didapatkan suara napas stridor. Pemeriksaan diagnostik yang perlu dilakukan adalah tes fungsi paru, bronkoskopi fleksibel, dan *Dynamic CT*.

6. Benda Asing Jalan Napas

Apabila terdapat beda asing pada saluran napas didapatkan gejala yang timbul secara mendadak atau tiba-tiba, memiliki riwayat tersedak, mengi unilateral monofonik, serta hiperinflasi fokal paru. Pemeriksaan diagnostik yang perlu dilakukan adalah bronkoskopi paru, dan rontgen *thorax*.

7. Kebiasaan Batuk

Pada orang yang memiliki kebiasaan batuk, biasanya ditandai dengan gejala batuk kering yang berkepanjangan, tidak adanya batuk saat tidur, serta tidak didapatkan temuan fisik. Tidak perlu dilakukan pemeriksaan diagnostik khusus atau investigasi medis pada pasien yang memiliki kebiasaan batuk.

8. *Vocal Cord Dysfunction*

Tidak didapatkan kelainan struktural, didapatkan gejala "asma" yang memburuk secara mendadak, serta tidak ada respons terhadap obat asma. Pemeriksaan diagnostik yang perlu dilakukan adalah melihat atau mengamati video saat terjadi serangan, ataupun laringoskopi selama serangan.

9. *Bronchiolitis obliterans*

Pada pasien yang memiliki *bronchiolitis obliterans* biasanya memiliki riwayat infeksi virus yang parah pada saat usia 3 tahun pertama. Pemeriksaan diagnostik yang perlu dilakukan adalah dengan melakukan pemeriksaan *CT scan* untuk mengamati karakteristik pola mosaik yang khas dan *air trapping*.

2.2 Eksaserbasi Asma

2.2.1 Definisi

Eksaserbasi asma adalah episode yang ditandai dengan peningkatan gejala sesak napas progresif, batuk, mengi, dada sesak, dan penurunan fungsi paru secara progresif, yang menunjukkan perubahan dari status normal pasien yang cukup untuk memerlukan perubahan dalam pengobatan. Eksaserbasi dapat terjadi pada pasien dengan diagnosis asma yang sudah ada sebelumnya, atau kadang-kadang sebagai presentasi asma pertama kali. Eksaserbasi biasanya terjadi sebagai respons terhadap pajanan terhadap agen eksternal (misalkan pada infeksi saluran pernapasan atas karena virus, serbuk sari atau polusi) dan/ atau ketidakpatuhan terhadap obat-obatan pengontrol. Namun, sebagian pasien menunjukkan gejala lebih akut dan tanpa paparan faktor risiko yang telah diketahui. Eksaserbasi berat

dapat terjadi pada pasien dengan asma ringan atau pada asma yang terkontrol dengan baik (GINA, 2018).

2.2.2 Diagnosis

Eksaserbasi mewakili perubahan gejala dan fungsi paru dari status normal pasien. Penurunan aliran udara ekspirasi dapat diukur dengan pengukuran fungsi paru-paru seperti *Peak Expiratory Flow*/ Puncak Laju Aliran Pernapasan (PEF) atau dengan mengukur *Force Expiratory Volume 1*/ Volume Ekspirasi Paksa detik pertama (FEV1), dibandingkan dengan fungsi paru-paru pasien sebelumnya atau nilai prediksi. Dalam kasus eksaserbasi akut, pengukuran dengan cara ini adalah indikator yang lebih dapat diandalkan dalam mengukur keparahan eksaserbasi dibandingkan dengan melihat gejalanya saja. Namun, frekuensi gejala bagaimanapun menjadi ukuran yang lebih sensitif dari timbulnya eksaserbasi dibandingkan dengan pengukuran PEF (GINA, 2018).

Sebagian kecil pasien mungkin merasakan gejala buruk dan mengalami penurunan fungsi paru-paru yang signifikan tanpa perubahan nyata pada gejala. Situasi ini terutama mempengaruhi pasien dengan riwayat asma yang hampir fatal dan juga lebih sering terjadi pada laki-laki. Eksaserbasi berat berpotensi mengancam jiwa dan perawatan pasien dengan eksaserbasi ini membutuhkan penilaian yang cermat dan pemantauan yang ketat. Pasien dengan eksaserbasi berat disarankan untuk mengunjungi fasilitas kesehatan sesegera mungkin, tergantung pada organisasi layanan kesehatan setempat, untuk melanjutkan ke fasilitas terdekat yang menyediakan akses darurat untuk pasien dengan asma akut (GINA, 2018).

2.3 Leukosit

Leukosit atau sel darah putih merupakan salah satu bagian dari susunan sel darah manusia yang memiliki peranan utama dalam hal sistem imunitas atau membunuh kuman dan bibit penyakit yang ikut masuk ke dalam aliran darah manusia. Leukosit dibagi menjadi lima jenis tipe berdasarkan bentuk morfologinya yaitu basofil, eosinofil, neutrofil, limfosit dan monosit. Masing-masing jenis sel darah putih ini memiliki ciri khas dan fungsi yang berbeda (Khasanah, Harjoko, dan Candradewi, 2016).

Leukosit paling sedikit dalam tubuh jumlahnya sekitar 4.000-11.000/mm³. Berfungsi untuk melindungi tubuh dari infeksi. Karena itu, jumlah

leukosit tersebut berubah-ubah dari waktu ke waktu, sesuai dengan jumlah benda asing yang dihadapi dalam batas-batas yang masih dapat ditoleransi tubuh tanpa menimbulkan gangguan fungsi. Meskipun leukosit merupakan sel darah, tapi fungsi leukosit lebih banyak dilakukan di dalam jaringan. Leukosit hanya bersifat sementara mengikuti aliran darah ke seluruh tubuh. Apabila terjadi peradangan pada jaringan tubuh leukosit akan pindah menuju jaringan yang mengalami radang dengan cara menembus dinding kapiler. (Indriani, 2017)

Leukosit terdiri dari 2 kategori, yaitu granulosit dan agranulosit.

- a. Granulosit, yaitu sel darah putih yang di dalam sitoplasmanya terdapat granula-granula. Granula-granula ini mempunyai perbedaan kemampuan mengikat warna misalnya pada eosinofil mempunyai granula berwarna merah terang, basofil berwarna biru dan neutrofil berwarna ungu pucat.
- b. Agranulosit, merupakan bagian dari sel darah putih dimana mempunyai inti sel satu lobus dan sitoplasmanya tidak bergranula. Leukosit yang termasuk agranulosit adalah limfosit, dan monosit. Limfosit terdiri dari limfosit B yang membentuk imunitas humoral dan limfosit T yang membentuk imunitas selular. Limfosit B memproduksi antibodi jika terdapat antigen, sedangkan limfosit T langsung berhubungan dengan benda asing untuk difagosit.

Ada tidaknya granula dalam leukosit serta sifat dan reaksinya terhadap zat warna, merupakan ciri khas dari jenis leukosit. Selain bentuk dan ukuran, granula menjadi bagian penting dalam menentukan jenis leukosit (Indriani, 2017).

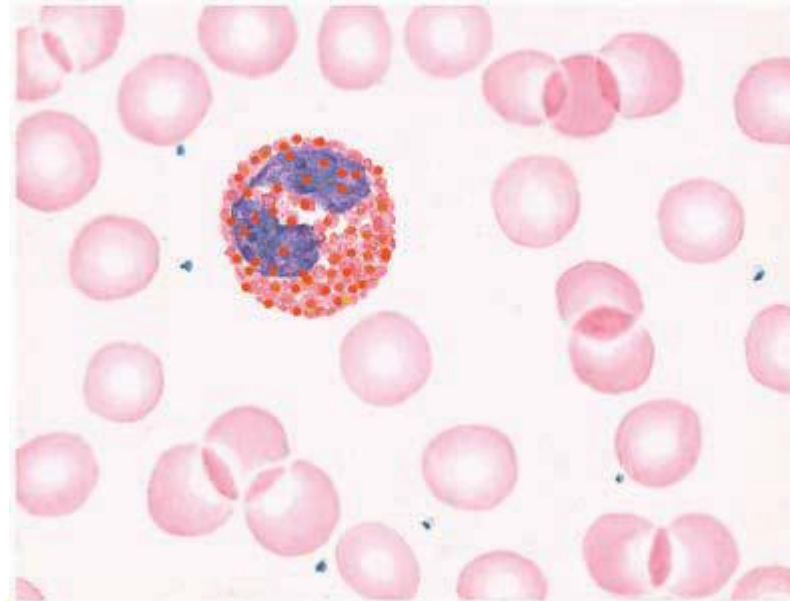
2.3.1 Eosinofil

Sel eosinofil adalah sel leukosit polimorfonuklear dengan ukuran $12-17\mu\text{m}$ dengan nucleus yang pada umumnya berlobus ganda. Sitoplasma sel eosinofil mengandung granula yang tampak berwarna orange merah pada sediaan apus darah tepi. Sel eosinofil merupakan jenis sel leukosit yang terlibat dalam berbagai patogenesis penyakit. Sel eosinofil pada awalnya dikenal sebagai sel efektor dari sistem imunitas alamiah. Akan tetapi, kemampuan sel eosinofil dalam memfagositosis patogen menimbulkan dugaan bahwa sel eosinofil ikut berperan sebagai sel penyaji antigen. Hal ini dianalogikan dengan sel makrofag dan sel dendritik yang bisa memfagositosis dan menyajikan antigen sebagai hasil dari degradasi patogen yang difagositosis (Jatmiko, 2015).

Eosinofil merupakan granulosit kedua terbanyak setelah neutrofil, namun konsentrasinya hanya 3 sampai 5% dari seluruh leukosit yang beredar atau kira-kira 150-500 sel/ ml darah. Eosinofil memiliki ciri-ciri sebagai berikut: diameter antara 10-18 mikron, memiliki nukleolus dan biasanya terdiri dari 2 lobus berbentuk seperti ginjal dengan letak yang eksentrik, granula besar-besar, berbentuk bulat berwarna jingga dengan jumlah yang banyak dan saling berdekatan (Pratiwi, 2009).

Eosinofil memiliki kemampuan memfagosit. Eosinofil aktif terutama pada tahap akhir inflamasi ketika terbentuk kompleks antigen-antibodi. Eosinofil juga berperan aktif pada reaksi alergi dan infeksi parasit sehingga peningkatan nilai eosinofil dapat digunakan untuk mendiagnosis atau monitoring suatu penyakit. Nilai normal eosinofil yaitu 0-6% (Kemenkes RI, 2011).

Lacy, Rosenberg dan Walsh (2014) menyatakan bahwa eosinofil adalah sel yang diturunkan dari sumsum tulang dari garis keturunan granulosit. Eosinofil memiliki waktu paruh sekitar 8 hingga 18 jam dalam aliran darah, dan sebagian besar berada di jaringan, di mana mereka dapat bertahan selama setidaknya beberapa minggu. Peran fungsional eosinofil beragam, termasuk diantaranya adalah presentasi antigen; pelepasan mediator yang diturunkan dari lemak, peptida, dan sitokin untuk peradangan akut dan kronis; melakukan respons terhadap cacing dan pembersihan parasit melalui degranulasi; dan respon imun homeostatis yang sedang berlangsung. Eosinofil dapat menjadi bagian dari lingkungan seluler secara keseluruhan dalam neoplasma ganas dan kondisi autoimun, gangguan jaringan ikat, dan juga ditemukan pada entitas dengan karakteristik yang kurang baik.



Gambar 2.4 Mikroskopis Eosinofil

(Eroschenko, 2008)

2.3.2 Limfosit

Dua puluh persen dari total jumlah leukosit manusia merupakan limfosit. bertanggung jawab terhadap kontrol sistem imun adaptif, limfosit berdasarkan fungsi dan penanda permukaannya dibedakan menjadi dua kelas, yaitu limfosit B yang berperan dalam imunitas humoral, dan limfosit T yang berperan dalam imunitas selular. Selain kedua kelas tersebut terdapat sel limfoid yang bukan termasuk dalam limfosit B maupun limfosit T, yaitu sel NK atau yang sering disebut large granular lymphocyte (LGL) yang tergolong dalam innate lymphoid cells (ILC). Sel NK memiliki fungsi sebagai imunitas bawaan terhadap virus dan bakteri intraseluler (Moelyono, 2017).

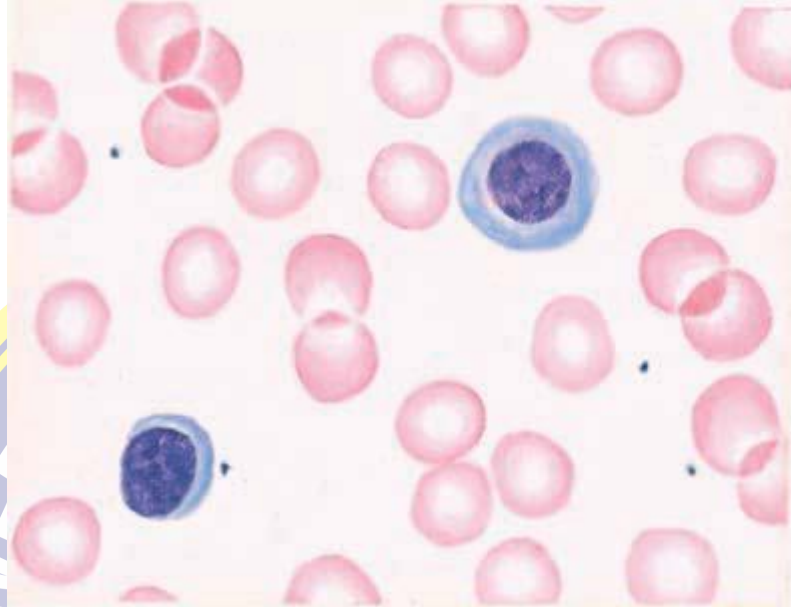
Nukleus pada limfosit berbentuk bulat atau oval, dan terdapat celah. Pada nukleus tidak ditemukan adanya nukleolus, terutama pada pengecatan Giemsa, dan terdapat kromatin yang padat dan menggumpal. Sitoplasma berjumlah sangat sedikit pada limfosit yang berukuran kecil dan meningkat jumlahnya sebanding dengan ukuran limfosit. Rasio nukleus-sitoplasma pada limfosit berukuran kecil, sedang, dan besar berturut-turut, yaitu 4:1, 3:1, dan 2:1. Pada sitoplasma limfosit terkadang terdapat beberapa granula azurofilik yang pada limfosit berukuran besar cenderung terpusat pada bagian tertentu. Pada pengecatan Wright sitoplasma berwarna biru terang (Moelyono, 2017).

Limfosit merupakan sel darah putih yang jumlahnya kedua paling banyak. Ukuran sel ini kecil dan bergerak menuju ke daerah inflamasi pada tahap awal dan akhir proses inflamasi. Limfosit merupakan sumber immunoglobulin yang penting dalam respon imun seluler tubuh. Kebanyakan limfosit terdapat di limfa, jaringan limfatikus dan nodus limfa. Hanya 5% dari total limfosit yang beredar pada sirkulasi. Nilai konsentrasi normal limfosit dalam darah adalah 15-45% (Kemenkes RI, 2011).

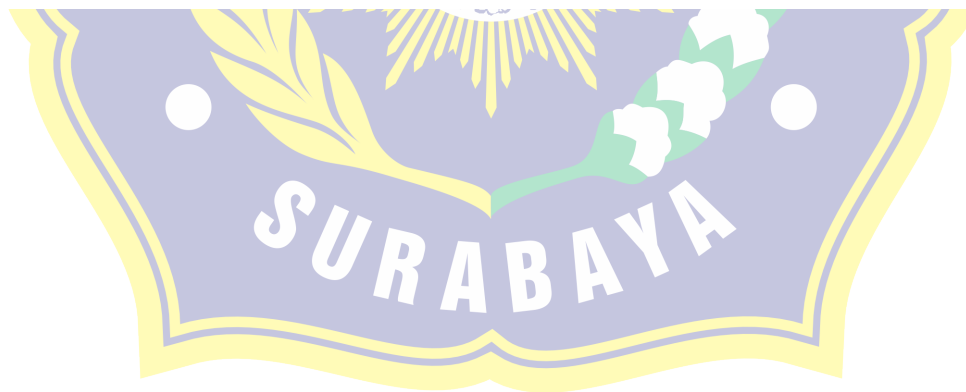
Limfosit beredar di sekitar jaringan tubuh melalui darah dan pembuluh darah limfatik. Pembuluh limfatik mengalirkan ruang ekstrasvaskuler sedangkan kelenjar getah bening adalah kumpulan jaringan limfoid dalam pembuluh limfatik yang diatur untuk mengoptimalkan pertemuan antara limfosit dengan antigen. Pembuluh limfe aferen yang menuju ke kelenjar getah bening membawa limfosit yang beredar dan populasi sel dendritik yang mengandung antigen dari jaringan regional. Pembuluh limfe eferen mengembalikan limfosit ke aliran darah, dimana sel T naif melanjutkan pola peredaran darah ini ke dalam sirkulasi berkelanjutan untuk pertemuan antigenik. Limfosit yang berpengalaman sebagai antigen bermigrasi ke berbagai jaringan untuk melakukan mediasi pada fungsi efektor mereka (Moss dan Drayson, 2015).

Fungsi utama dari limfosit adalah untuk meregulasi sistem imun. Apabila sel-sel asing (antigen eksogen, antigen endogen yang mengalami alterasi, sel-sel maligna, dan sebagainya) ditelan, didegradasi, atau dieliminasi sepenuhnya oleh fagosit, maka tidak ada sistem imun yang akan dibangkitkan. Sedangkan, apabila respon tersebut tidak terjadi, fragmen antigen akan ditransportasikan menuju sinus subkapsuler limfonodi. Pada bagian medula, antigen terfiksasi pada bagian eksterior, dan kemudian terbawa menuju lisozim makrofag. Selain itu, antigen juga dibawa oleh sel dendritik untuk dipresentasikan kepada limfosit B. Sel dendritik dapat melepaskan sitokin yang memfasilitasi diferensiasi limfosit B menjadi sel yang dapat memproduksi antibodi. Ketika terjadi diferensiasi ini, terjadi proliferasi yang intens selama 48 jam. Makrofag akan melepaskan IL-1, 11 sedangkan limfosit T meningkatkan produksi dan aktivasi antigen spesifik CD8+ T cells. Kerja faktor diferensiasi limfosit sitotoksik akan mengembangkan kloning dari limfosit B untuk antigen spesifik dan limfosit T sitotoksik. Dalam kerjanya, limfosit sitotoksik

membutuhkan aktivasi awal dan antigen MHC kelas I. Limfosit T mengeluarkan beberapa *soluble factors* yang mengaktivasi sel limfosit sitotoksik. Sebagai *feedback*, sel supresor meredam respon imun spesifik dan menghambat kerja limfosit T yang sudah teraktivasi (Moelyono, 2017).



Gambar 2.5 Mikroskopis Limfosit
(Eroschenko, 2008)



2.4 Pengaruh Eosinofil dan Limfosit dengan Asma Eksaserbasi Akut

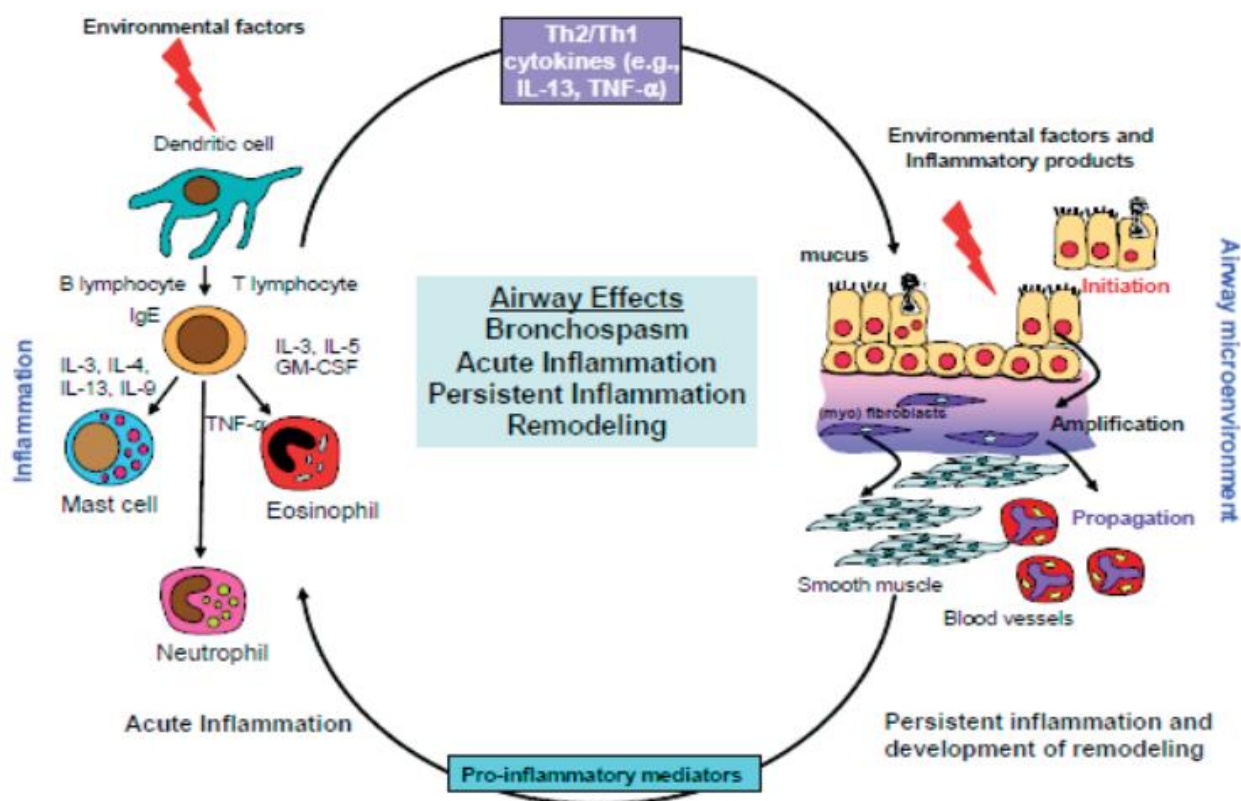
Asma bronkial adalah bentuk dari alergi saluran napas dimana alergen yang terhirup (seringkali tidak diketahui) merangsang sel mast bronkus melepaskan mediator, termasuk leukotrien, yang menyebabkan serangan berulang (eksaserbasi) konstriksi bronkial dan obstruksi jalan napas. Pada asma kronik, terdapat banyak eosinofil terakumulasi di mukosa bronkus, sekresi berlebihan mukus di saluran napas, serta otot polos menjadi hipertrofi dan hiperaktif terhadap berbagai stimuli. Inflamasi dan kerusakan jaringan pada asma, disebabkan oleh reaksi fase lambat (6-24 jam setelah paparan ulang alergen), dimana reaksi fase lambat ditandai dengan inflamasi dan infiltrasi banyak eosinofil, neutrofil, dan limfosit sel T (Abbas, Lichtman, dan Pillai, 2016).

Pada reaksi hipersensitivitas, sitokin yang diproduksi oleh sel mast merangsang pengerahan leukosit yang menyebabkan reaksi fase lambat. Leukosit utama yang terlibat dalam reaksi ini adalah eosinofil, neutrofil, dan sel Th2. *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan IL-4 dari sel mast menyebabkan inflamasi yang banyak neutrofil dan eosinofil. Eosinofil dan neutrofil melepaskan protease, yang menyebabkan kerusakan jaringan, dan sel Th2 dapat memperberat reaksi dengan memproduksi banyak sitokin. Eosinofil adalah komponen yang paling menonjol pada reaksi alergi, termasuk pada penyakit asma, dan merupakan penyebab penting kerusakan jaringan pada reaksi ini. Eosinofil diaktivasi oleh sitokin IL-5, yang diproduksi oleh sel Th2, sel limfoid alami, dan sel mast (Abbas, dkk., 2016).

Asma merupakan inflamasi kronik saluran napas dengan berbagai sel dan elemen seluler yang berperan. Inflamasi kronik pada asma dihubungkan dengan hiperesponsif saluran napas yang mengakibatkan episode berulang mengi, dada sesak, napas pendek dan batuk, khususnya saat malam atau dini hari (eksaserbasi asma). Gejala asma bervariasi, multifaktor dan secara potensial berhubungan dengan inflamasi pada bronkus. Bukti bahwa inflamasi merupakan komponen asma ialah ditemukannya infiltrasi eosinofil, neutrofil, degranulasi sel mast, penebalan membran sub-basal, hilangnya integritas sel epitel, sumbatan lumen bronkus oleh mukus dan hiperplasia sel goblet pada otopsi yang dilakukan pada pasien asma. Sel-sel inflamasi yang berperan pada asma yang utama ialah sel eosinofil dan sel mast, selain itu neutrofil dan limfosit T juga memegang peranan pada proses inflamasi.

Peningkatan sel-sel inflamasi (terutama sel eosinofil, sel mast dan limfosit) yang dihubungkan dengan respon tipe lambat akan melepaskan berbagai mediator termasuk prostaglandin, leukotrien, dan sejumlah sitokin proinflamasi (Yudhawati dan Krisdanti, 2017).

Asma adalah sindrom heterogen yang terdiri dari berbagai fenotipe yang ditandai oleh fitur klinis yang berbeda, respons pengobatan, dan pola peradangan. Sel T helper tipe 2 (TH2) pada awalnya dianggap sebagai tipe sel pemicu utama pada asma, namun, aktivitas sel TH2 yang berlebihan saja tidak cukup untuk menjelaskan semua aspek asma. Penemuan baru-baru ini dari sel limfoid *innate* manusia yang mampu dengan cepat menghasilkan sejumlah besar sitokin pada saat teraktivasi. Dengan melihat jalur imunologi pada asma, seperti dengan melihat sel limfosit *innate* pada pengidap asma ini, dapat juga dicari fenotipe asma apa yang dimilikinya (Ozyigit, dkk. 2015).



Gambar 2.6 Pengaruh Eosinofil dan Limfosit pada Penyakit Asma

(Yudhawati dan Krisdanti, 2017)