

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Asma Bronkial**

##### **1. Definisi**

Asma adalah suatu keadaan dimana saluran napas mengalami penyempitan karena hiperaktifitas terhadap rangsangan tertentu, yang menyebabkan peradangan, dan penyempitan yang terjadi bersifat sementara (Wikipedia, 2006). Asma merupakan penyakit yang umum terjadi, hampir 2 juta pasien dengan keadaan gawat darurat di rumah sakit terjadi setiap tahunnya di Amerika Serikat (Camargo, 2006).

Asma merupakan keadaan klinik yang ditandai oleh masa penyempitan bronkus yang *reversible*, dipisahkan oleh masa di mana ventilasi relatif mendekati normal. Keadaan ini pada orang-orang yang menderita asma mudah ditimbulkan oleh berbagai rangsangan; hal ini menandakan suatu keadaan hiperreaktivitas bronkus yang khas. Perubahan jaringan pada asma tanpa komplikasi terbatas pada bronkus dan terdiri dari spasme otot polos, edema paru, infiltrasi sel-sel radang, dan hipersekresi mukus yang kental. Mobilisasi sekret pada lumen dihambat oleh penyempitan dari saluran napas dan pengelupasan sel epitel bersilia, yang dalam keadaan normal membantu membersihkan mukus (Price dan Wilson, 1995).

Definisi asma pada anak sulit untuk dirumuskan. Pada anak kecil dan bayi, mekanisme dasar perkembangan penyakit ini masih belum diketahui dengan pasti. Bayi dan balita yang mengalami mengi saat terkena ISPA (Infeksi Saluran Pernapasan Akut) banyak yang berkembang menjadi asma saat dewasanya. Akibatnya, banyak terjadi

*under/overdiagnosis* maupun *under/overtreatment* untuk kasus ini (GINA, 2002). Secara internasional untuk saat ini panduan penanganan asma yang banyak diikuti adalah *Global Initiative for Asthma* (GINA) yang disusun oleh *National Lung, Heart, and Blood Institute America* yang bekerja sama dengan WHO (WHO, 1995).

Batasan asma oleh GINA adalah gangguan inflamasi kronik saluran napas dengan banyak sel berperan, khususnya sel mast, eosinofi dan limfosit T. Pada orang yang rentan inflamasi ini menyebabkan episode mengi berulang, sesak napas, sempit dada dan batuk, khususnya pada malam atau dini hari. Gejala ini biasanya berhubungan dengan penyempitan jalan napas yang luas namun bervariasi, yang bersifat reversible, baik secara spontan maupun dengan pengobatan (PNAA, 2004).

Batasan asma yang dibuat oleh GINA sangat lengkap, namun tidak praktis dalam penerapan klinis untuk anak. Oleh karena itu, Pedoman Nasional memberikan batasan yang praktis yaitu mengi berulang dan atau batuk persisten dengan karakteristik sebagai berikut : timbul secara episodik, cenderung pada malam/dini hari (nokturnal), musiman, setelah aktivitas fisik serta adanya riwayat asma atau atopik lainnya pada pasien atau keluarganya (PNAA, 2004).

Asma merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan penyempitan hebat pada saluran napas bronkial, oleh karena inflamasi pada bronki dan kontraksi dari otot polos bronkial. Komponen inflamasi terpusat pada patogenesis, dengan gejala utama : dispnea, batuk, dan mengi (Camargo, 2006). Karakteristik utama dari penyakit ini adalah obstruksi jalan napas, hiperresponsif bronkus terhadap berbagai rangsangan, dan inflamasi jalan napas.

## 2. Etiologi

Menurut Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Asma yang diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), disampaikan berbagai faktor pencetus yang mungkin menimbulkan serangan asma, dibagi dalam faktor penjamu, yang ada pada pasien tersebut, dan faktor lingkungan, yang mempengaruhi serangan asma.

Faktor penjamu terdiri dari aspek genetik, kemungkinan alergi, saluran napas yang memang mudah terangsang, jenis kelamin, serta ras atau etnik. Prevalensi asma pada anak berusia kurang dari 10 tahun, perbandingan antara pria dan wanita adalah 2:1. Antara usia 18 hingga 54 tahun, perbandingannya menjadi kebalikannya, yaitu 2:1, wanita lebih banyak dari pria (Camargo, 2006).

Sedangkan faktor lingkungan terdiri dari bahan-bahan di dalam ruangan seperti tungau debu rumah, binatang, kecoa, dan jamur, bahan-bahan di luar ruangan seperti tepung sari bunga dan jamur, makanan-makanan tertentu, bahan-bahan pengawet, penyedap, pewarna makanan, obat-obatan tertentu, iritan (parfum, bau-bauan merangsang, *household spray*), ekspresi emosi yang berlebihan, bahan di lingkungan kerja, asap rokok baik bagi perokok aktif maupun perokok pasif, polusi udara dari luar ruangan dan dalam ruangan, infeksi saluran napas, *exercise induced asthma* yaitu aktivitas yang dapat memicu terjadi serangan asma pada individu tertentu, serta perubahan cuaca.

Dalam publikasi *Pharmaceutical Society of Singapore* majalah *Singapore ezyhealth and beauty* Mei 2004, yang juga diterbitkan dalam rangka *World Asthma Day 2004* di negara Singa itu, disebutkan bahwa faktor pencetus asma dibagi menjadi 2



bagian besar, yaitu *allergen* dan *irritant*. Ini adalah bentuk lain cara mengklasifikasikan faktor pencetus serangan asma sebagaimana tampak pada table di bawah ini.

Jenis pencetus	Bagaimana mekanisme kerjanya	Contoh
<i>Allergens</i>	Bahan yang mencetuskan serangan alergi pada mereka yang rentan  Menyebabkan tubuh mengeluarkan bahan mediator yang kemudian mencetuskan serangan.	Tungau debu rumah, kecoa, tepung sari bunga, dan sejenis lumut.
<i>Irritants</i>	Merangsang reseptor irritant di saluran napas yang kemudian kemudian mengakibatkan penyempitan saluran napas.	Udara dingin, asap rokok, parfum, dan cat.

Dimodifikasi dari publikasi *Pharmaceutical Society of Singapore* dalam majalah *ezyhealth & beauty*, Mei 2004.

### 3. Patofisiologi dan Patogenesis

Hiperreaktivitas bronkus dapat dianggap sebagai dasar penyakit asma. Beberapa mekanisme diduga berperan dalam proses hiperreaktivitas bronkus adalah kerusakan epitel saluran napas, gangguan saraf otonom, dan adanya perubahan pada otot polos bronkus yang semuanya mempermudah terjadinya obstruksi aliran udara pada saluran napas. Mekanisme lain dalam asma melibatkan interaksi antara antigen-antibodi, yang akhirnya memproduksi asam arakidonat (Camargo, 2006).

Pada suatu serangan asma, otot polos dari bronki mengalami kejang dan jaringan yang melapisi saluran napas mengalami pembengkakan karena adanya peradangan dan

pelepasan lendir ke dalam saluran udara. Hal ini akan memperkecil diameter dari saluran napas (disebut bronkokonstriksi) dan penyempitan ini menyebabkan penderita harus berusaha sekuat tenaga untuk bernapas. Sel-sel tertentu di dalam saluran napas (terutama sel mast) diduga bertanggungjawab terhadap awal mula terjadinya penyempitan ini. Sel mast di sepanjang bronki melepaskan bahan seperti histamin dan leukotrien yang menyebabkan terjadinya kontraksi otot polos, peningkatan pembentukan lendir, dan perpindahan sel darah putih tertentu ke bronki.

Asma yang dihubungkan dengan manifestasi atopik melalui mekanisme *IgE-dependent*. Pada individu yang mempunyai asma atopik, kontribusi ini diperkirakan sebesar 40%, baik pada penderita anak maupun dewasa. Sedikitnya ada dua jenis *T-helper* (Th), yaitu Th1 yang memproduksi IL-2, IF- $\gamma$  dan TNF- $\beta$ , dan Th2 yang terutama memproduksi sitokin yang terlibat dalam asma, yaitu IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, dan IL-6. Sitokin yang dihasilkan oleh Th2 bertanggungjawab atas terjadinya reaksi hipersensitivitas tipe lambat maupun yang *cell-mediated*. Inhalasi alergen yang spesifik menyebabkan proses inflamasi kronik seperti di atas yang ditandai dengan degranulasi sel mast, eosinofil, pelepasan mediator-mediator awal seperti histamine, makrofag, limfosit T pada mukosa dan lumen jalan napas (GINA,2002). Mediator-mediator inflamasi tersebut yang akhirnya dapat menyebabkan hiperresponsif bronkus dan obstruksi jalan napas.

Di lain pihak, paparan alergen inhalasi dapat menimbulkan reaksi fase cepat dan dapat pula diikuti oleh respon fase lambat. Reaksi cepat terjadi karena aktivasi sel yang sensitif terhadap alergen IgE-spesifik terutama sel mast dan makrofag. Ikatan antara sel dan IgE menghasilkan sekresi mediator-mediator seperti tersebut di atas, yang dapat

menginduksi kontraksi otot polos saluran respiratorik menyebabkan vasodilatasi, hipersekresi mukus, dan kebocoran mikrovaskuler. Pada asma juga terjadi proses inflamasi kronis pada dinding jalan napas yang menyebabkan hambatan atau obstruksi jalan napas dan meningkatkan reaktivitas bronkus. Sedangkan pada respon fase lambat, aktivasi sel-sel pada saluran respiratorik menghasilkan sitokin ke dalam sirkulasi dan merangsang pelepasan leukosit pro inflamasi terutama eosinofil dari sumsum tulang ke dalam sirkulasi (GINA, 2002).

Interaksi antara antigen-antibodi mengaktivasi membran fosfolipase yang akhirnya menghasilkan asam arakidonat. Asam arakidonat dimetabolisme oleh enzim *cyclooxygenase* menjadi prostaglandin vasoaktif (misalnya tromboksan, prostasiklin) atau leukotrien dan prekursor-prekursornya. Beberapa berpotensi dalam kontraksi otot polos yang menyebabkan hiperresponsif dan inflamasi pada saluran napas (Camargo, 2006).

Remodeling saluran respiratorik merupakan serangkaian proses yang menyebabkan deposisi jaringan penyambung dan mengubah struktur saluran respiratorik melalui proses dediferensiasi, migrasi, diferensiasi, dan maturasi struktur sel. Kombinasi kerusakan epitel, perbaikan epitel yang berlanjut, produksi berlebih faktor pertumbuhan profibrotik/*transforming growth factor* (TGF- $\beta$ ) dan proliferasi serta diferensiasi fibroblas menjadi myofibroblas diyakini merupakan proses yang penting dalam remodelling (PNAA, 2004).

#### 4. Diagnosis

Secara klinis diagnosis asma dibuat berdasarkan riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang seperti uji fungsi paru dan uji provokasi bronkus. Oleh Konsensus Internasional Penanggulangan Asma Anak, diagnosis asma anak disusun

dalam suatu algoritma (bagan 1). Mengi berulang dan atau batuk kronik berulang merupakan titik awal untuk menuju diagnosis. Termasuk yang perlu dipertimbangkan kemungkinan asma adalah anak-anak yang hanya menunjukkan batuk sebagai satu-satunya tanda, dan pada saat diperiksa tanda-tanda mengi, sesak, dan lain-lain sedang tidak timbul. Kelompok anak yang patut diduga asma adalah anak-anak yang menunjukkan batuk dan atau mengi yang timbul secara episodik, cenderung pada malam/dini hari (nokturnal), musiman, setelah aktivitas fisik, serta adanya riwayat asma dan atopik pada pasien atau keluarganya (PNAA, 2004).

Untuk memperkuat dugaan pertimbangan asma maka pada anamnesis diharapkan diperoleh riwayat penyakit yang akurat mengenai gejala sulit bernapas, mengi, atau dada terasa berat yang bersifat episodik, gejala timbul berkaitan dengan musim, dan didapatkan riwayat atau penyakit atopik dalam anggota keluarga. Langkah berikutnya adalah identifikasi pola dan derajat gejala. Perbedaan dalam pola gejala adalah apakah gejala tersebut timbul pada saat infeksi virus atau merupakan gejala lain di antara batuk pilek biasa. Selanjutnya ditentukan pencetus gejala tersebut. Pencetus yang spesifik dapat berupa aktivitas, emosi termasuk menangis atau tertawa, debu, paparan terhadap hewan berbulu, perubahan suhu lingkungan atau cuaca, asap rokok dan sebagainya. Derajat berat ringannya gejala harus ditentukan untuk mengarahkan pengobatan yang akan diberikan. Sedangkan pada pemeriksaan fisik umumnya tidak ditemukan kelainan, hanya didapatkan mengi pada auskultasi di daerah toraks (Price dan Wilson, 1995).

Uji fungsi paru dilakukan terhadap anak yang sudah besar (>6 tahun) menggunakan alat yang sederhana yaitu *peak flow meter* untuk mengukur *peak expiratory flow* (PEF) atau yang lebih lengkap dengan spirometri untuk mengukur *forced*

*expiratory volume in 1 second* (FEV1) (GINA, 2002). Tes fungsi paru dengan menggunakan spirometri atau *peak flow meter* adalah untuk menentukan adanya obstruksi jalan napas. Uji provokasi bronkus dilakukan dengan histamin, metakolin, gerak badan (*exercise*), udara kering dan dingin, atau dengan salin hipertonis.

Pengukuran FEV1 dan PEF sewaktu dapat mendeteksi asma sedang atau berat, sedangkan untuk mendeteksi asma ringan membutuhkan kuesioner tentang munculnya gejala-gejalanya asma dalam 12 bulan terakhir, memonitor PEFR atau uji provokasi bronkus dengan latihan atau stimulus lain (GINA, 2002).

Selain itu dilakukan juga pemeriksaan laboratorium, yaitu pemeriksaan darah terhadap kadar eosinofil, IgE total, dan IgE spesifik. Lalu dilakukan juga pemeriksaan sputum untuk memeriksa kadar eosinofil, spiral Curshman, dan kristal Charcot-Leyden yang biasanya ditemukan pada penderita asma bronkial.

Untuk mengurangi kejadian *underdiagnosis* dan sulitnya mendiagnosis asma pada anak kecil, maka berdasarkan Konsensus Nasional gejala mengi berulang dan atau batuk kronik berulang merupakan titik awal untuk menuju diagnosis asma, termasuk yang perlu dipertimbangkan kemungkinan asma adalah anak-anak yang hanya menunjukkan batuk sebagai satu-satunya tanda, dan pada saat diperiksa tanda-tanda mengi, sesak, dan lain-lain sedang tidak timbul (PNAA, 2004).

## 5. Klasifikasi

Pedoman Nasional Asma Anak (PNAA) membagi asma menjadi tiga derajat penyakit, dengan kriteria yang lebih lengkap dibandingkan Konsensus Internasional, seperti dapat dilihat dalam tabel berikut ini.



Tabel 1. Klasifikasi derajat penyakit asma anak

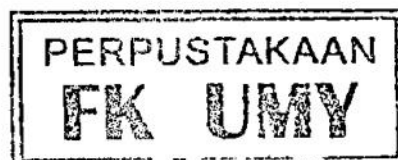
Parameter klinis, kebutuhan obat, dan faal paru	Asma Episodik Jarang	Asma Episodik Sering	Asma Persisten
Frekuensi serangan	<1x / bulan	>1x / bulan	sering
Lama serangan	<1 minggu	>1 minggu	hampir sepanjang tahun, tidak ada remisi
Intensitas serangan	biasanya ringan	biasanya sedang	biasanya berat
Di antara serangan	tanpa gejala	sering ada gejala	gejala siang dan malam
Tidur dan aktivitas	tidak terganggu	sering terganggu	sangat terganggu
Pemeriksaan fisis di luar serangan	normal (tidak ditemukan kelainan)	mungkin terganggu (ditemukan kelainan)	tidak pernah normal
Obat pengendali (anti inflamasi)	tidak perlu	perlu	perlu
Uji faal paru (di luar serangan)	PEF/FEV1 >80%	PEF/FEV1 60-80%	PEF/FEV1 <60% variabilitas 20-30%
Variabilitas faal paru (bila ada serangan)	variabilitas >15%	variabilitas >30%	Variabilitas >50%

Sebagai perbandingan, GINA membagi derajat penyakit asma menjadi empat, yaitu asma intermitten, asma persisten ringan, asma persisten sedang, dan asma persisten berat. Dasar pembagiannya adalah gambaran klinis, faal paru, dan obat yang dibutuhkan untuk mengendalikan penyakit. Dalam klasifikasi GINA dipersyaratkan adanya nilai PEF atau FEV1 untuk penilaiannya.

Konsensus Internasional III juga membagi derajat penyakit asma anak berdasarkan keadaan klinis dan kebutuhan obat menjadi tiga, yaitu asma episodik jarang yang meliputi 75% populasi anak asma, asma episodik sering meliputi 20% populasi, dan asma persisten meliputi 5% populasi. PNAA juga membagi derajat asma berdasarkan serangannya yaitu ringan, sedang dan berat (PNAA, 2004).

Selain klasifikasi derajat serangan asma berdasarkan frekuensi serangandan obat yang digunakan sehari-hari, asma juga dapat dinilai berdasarkan derajat serangan, yang terbagi atas serangan ringan, sedang, dan berat. Jadi perlu dibedakan antara derajat penyakit asma (aspek kronik) dengan derajat serangan asma (aspek akut). Seorang pasien Asma Persisten (asma berat) dapat mengalami serangan ringan saja. Sebaliknya bisa saja seorang pasien yang tergolong Asma Episodik Jarang mengalami serangan asma berat, bahkan serangan ancaman henti nafas yang dapat menyebabkan kematian.

Beratnya derajat serangan menentukan terapi yang akan diterapkan. *Global Initiative for Asthma* (GINA) melakukan pembagian derajat serangan asma berdasarkan gejala dan tanda klinis, uji fungsi paru, dan pemeriksaan laboratorium. Tabel berikut memperlihatkan cara penilaian mulai dari derajat ringan hingga berat, dan serangan yang mengancam nyawa. PNAA membagi serangan asma berdasarkan GINA dengan beberapa perubahan (PNAA, 2004).



Butir-butir penilaian dalam tabel ini tidak harus lengkap ada pada setiap pasien.

Pembagian di atas harus diartikan sebagai prediksi dalam menangani pasien asma yang datang ke fasilitas kesehatan dengan berbagai keterbatasan yang ada. Penilaian tingkat serangan yang lebih tinggi harus diberikan jika pasien memberi respon yang kurang terhadap terapi awal, atau serangan memburuk dengan cepat, atau pasien beresiko tinggi (PNA, 2004).

Tabel 2. Penilaian Derajat Serangan Asma

Parameter klinis, fungsi paru, laboratorium	Ringan	Sedang	Berat	Ancaman henti nafas
Sesak ( <i>breathless</i> )	Berjalan Bayi: menangis keras	Berbicara Bayi: - tangis pendek dan lemah - kesulitan menetek/makan	Istirahat Bayi: Tidak mau minum/makan	
Posisi	Bisa berbaring	Lebih suka duduk	Duduk bertopang lengan	
Bicara	Kalimat	Penggal kalimat	Kata-kata	
Kesadaran	Mungkin irritable	Biasanya irritable	Biasanya irritable	Kebingungan
Sianosis	Tidak ada	Tidak ada	Ada	Nyata
<i>Wheezing</i>	Sedang, sering hanya pada akhir ekspirasi	Nyaring, sepanjang ekpirasi ± inspirasi	Sangat nyaring, terdengar tanpa stetoskop	Sulit/tidak terdengar
Penggunaan otot bantu respiratorik	Biasanya tidak	Biasanya ya	Ya	Gerakan paradok torako-abdominal
Retraksi	Dangkal, retraksi interkostal	Sedang, ditambah retraksi suprasternal	Dalam, ditambah nafas cuping hidung	Dangkal/hilang
Frekuensi nafas	Takipnu	Takipnu	Takipnu	Bradipnu

Pedoman nilai baku frekuensi nafas pada anak sadar:

Usia	Frekuensi nafas normal
< 2 bulan	<60/menit
2-12 bulan	<50/menit
1-5 tahun	<40/menit
6-8 tahun	<30/menit

Frekuensi nadi	Normal	Takikardi	Takikardi	Bradikardi
----------------	--------	-----------	-----------	------------

Pedoman nilai baku frekuensi nadi pada anak:

Usia	Frekuensi nadi normal
2-12 bulan	<160/menit
1-2 tahun	<120/menit
3-8 tahun	<110/menit

Pulsus paradoksus (pemeriksaannya)	Tidak ada < 10 mmHg	Ada 10-20 mmHg	Ada >20 mmHg	Tidak ada, tanda kelelahan otot
------------------------------------	---------------------	----------------	--------------	---------------------------------

tidak praktis)				respiratorik
PEFR atau FEV1 - pra bronkodilator - pasca bronkodilator	>60 %  >80 %	40-60 %  60-80%	<40 %  <60 % Respon <2 jam	
SaO2 %	>95 %	91-95 %	≤ 90%	
PaO2	Normal (biasanya tidak perlu diperiksa)	>60 mmHg	<60 mmHg	
PaCO2	<45 mmHg	<45 mmHg	>45 mmHg	

Sumber : Pedoman Nasional Asma Anak tahun 2004

## B. Terapi pada Asma Bronkial

Pada dasarnya, tujuan penanganan asma yang baik antara lain untuk menghilangkan dan mengendalikan gejala asma, mencegah serangan asma, serta meningkatkan dan mempertahankan faal paru seoptimal mungkin. Tujuan lain penanganan asma yang baik adalah untuk menjamin agar penderita dapat menjalankan aktivitas sehari-hari dengan baik, menghindari efek samping obat, dan bisa mencegah kematian karena asma (Aditama, 2006).

Pengelolaan pada asma bronkial anak terdiri dari: 1) upaya mencegah asma, baik sebelum asma itu manifes maupun setelah asma itu manifes, dan 2) upaya pengobatan gejala asma. Upaya pencegahan serangan asma yaitu penghindaran dari faktor pencetus dan pemakaian obat-obatan pencegah serangan asma. Sedangkan upaya pengobatan adalah untuk melebarkan saluran napas dengan melemaskan otot saluran napas (Indarman, 2005).

Upaya pencegahan tersebut secara garis besar dapat dilakukan dengan dua cara yaitu pada anak yang asmanya belum bermanifestasi, misalnya dengan pemberian ASI, orangtua terutama ibu dianjurkan untuk tidak merokok, mencegah infeksi saluran napas dan akibatnya, dan mencegah terjadinya sensitisasi pada seorang anak misalnya dengan

penundaan pemberian makanan dengan tingkat alergenitas yang tinggi, sedangkan pencegahan pada waktu gejala asma telah bermanifestasi yaitu dengan penghindaran faktor pencetus berupa alergen makanan, inhalan bahan iritan, latihan fisik yang berat, dan penggunaan obat anti inflamasi.

Beratnya derajat serangan menentukan terapi yang akan diterapkan. Penilaian tingkat serangan yang lebih tinggi harus diberikan jika pasien memberi respon yang kurang terhadap terapi awal, atau serangan memburuk dengan cepat, atau pasien beresiko tinggi (PNAA, 2004).

Ada perbedaan dalam terapi di mana pada Konsensus Internasional III dan Pedoman Nasional, disebutkan bahwa untuk klasifikasi asma ringan tidak dianjurkan pemberian antiinflamasi (PNAA, 2004). Di pihak lain, untuk asma intermitten atau asma persisten ringan, GINA sudah menganjurkan pemberian obat pengontrol (*controller*) berupa antiinflamasi yaitu steroid hirupan dosis rendah, atau kromoglikat hirupan.

Penderita asma persisten sedang membutuhkan obat pengontrol setiap hari untuk mencapai asma terkontrol dan mempertahankannya. Sedangkan untuk penderita asma persisten berat umumnya membutuhkan beberapa obat pengontrol, dan tentu saja harus ditambah berbagai jenis obat pereda untuk menangani keluhan asma pada dirinya yang memang sudah berat itu.

GINA membagi tatalaksana serangan asma menjadi dua, tatalaksana di rumah dan di rumah sakit. Tatalaksana di rumah dilakukan oleh pasien (atau orang tuanya) sendiri di rumah. Hal ini dapat dilakukan oleh pasien yang sebelumnya telah menjalani terapi dengan teratur, dan mempunyai pendidikan yang cukup. Pada panduan pengobatan di rumah, terapi awal berupa inhalasi  $\beta$ -agonis kerja pendek hingga tiga kali dalam satu jam.

Kemudian pasien atau keluarganya diminta melakukan penilaian respons untuk penentuan derajat serangan yang kemudian ditindak lanjuti sesuai derajatnya (PNAA, 2004).

#### 1. Tatalaksana di Klinik atau Unit Gawat Darurat

Pasien asma yang datang dalam keadaan serangan di Unit Gawat Darurat, langsung dinilai derajat serangannya menurut klasifikasi di atas sesuai dengan fasilitas yang tersedia. Dalam panduan GINA ditekankan bahwa pemeriksaan uji fungsi paru (spirometri atau *peak flow meter*) merupakan bagian integral penilaian tatalaksana serangan asma, bukan hanya evaluasi klinis. Namun di Indonesia penggunaan alat tersebut belum memasyarakat (PNAA, 2004).

Tatalaksana awal terhadap pasien adalah pemberian  $\beta$ -agonis dengan penambahan garam fisiologis secara nebulisasi. Nebulisasi serupa dapat diulang dua kali dengan selang 20 menit. Pada pemberian ketiga nebulisasi ditambahkan obat antikolinergik. Tatalaksana awal ini sekaligus dapat berfungsi sebagai penapis yaitu untuk penentuan derajat serangan, karena penilaian derajat secara klinis tidak selalu dapat dilakukan dengan cepat dan jelas (PNAA, 2004).

#### 1.1 Serangan Asma Ringan

Jika dengan sekali nebulisasi pasien menunjukkan respon yang baik (*complete response*), berarti derajat serangannya ringan. Pasien diobservasi selama 1 jam, jika tetap baik, pasien dapat dipulangkan. Pasien dibekali obat  $\beta$ -agonis (hirupan/oral) yang diberikan tiap 4-6 jam. Jika pencetus serangannya adalah infeksi virus, dapat ditambahkan steroid oral, namun hanya diberikan untuk jangka pendek (3-5 hari). Pasien kemudian dianjurkan untuk kontrol ke Klinik

Rawat Jalan dalam waktu 24-28 jam untuk reevaluasi tatalaksananya. Selain itu, jika sebelum serangan pasien sudah mendapat obat pengendali, obat tersebut diteruskan hingga reevaluasi di Klinik Rawat Jalan. Sebagian besar pasien tetap dalam keadaan baik setelah ditatalaksana sebagai Serangan Asma Ringan, namun pada sebagian, gejala timbul kembali. Jika dalam observasi 1 jam gejala timbul kembali, pasien ditatalaksana sebagai Serangan Asma Sedang (PNAA, 2004).

### 1.2. Serangan Asma Sedang

Jika dengan pemberian nebulisasi dua kali, pasien hanya menunjukkan respons parsial (*incomplete response*), kemungkinan derajat serangannya sedang. Untuk itu perlu dinilai ulang derajatnya sesuai pedoman di depan. Jika serangannya memang termasuk serangan sedang, pasien perlu diobservasi dan ditangani di Ruang Rawat Sehari (RRS). Pada Serangan Asma Sedang diberikan steroid sistemik (oral) metilprednisolon dengan dosis 0,5-1 mg/kgBB/hari selama 3-5 hari. Steroid lain yang dapat diberikan selain multiprednisolon adalah prednison. Ada yang berpendapat steroid nebulisasi dapat digunakan untuk serangan asma, namun perlu dosis yang sangat tinggi (1600 ug), meskipun belum banyak pustaka yang mendukung. Steroid nebulisasi dosis rendah tidak bermanfaat untuk serangan asma. Walaupun tidak diperlukan, namun untuk persiapan keadaan darurat, maka sejak di UGD pasien yang akan diobservasi di RRS sebaiknya langsung dipasang jalur parenteral (PNAA, 2004).

### 1.3. Serangan Asma Berat

Bila dengan nebulisasi tiga kali berturut-turut pasien tidak menunjukkan respons (*poor response*), yaitu gejala dan tanda serangan masih ada (penilaian ulang sesuai

pedoman) maka pasien harus dirawat di Ruang Rawat Inap. Bila sejak awal dinilai sebagai serangan berat, maka nebulisasi pertama kali langsung  $\beta$ -agonis dengan penambahan anti kolinergik. Oksigen 2-4L/menit diberikan sejak awal termasuk saat nebulisasi. Pasang jalur parenteral dan lakukan foto toraks. Sedangkan bila pasien menunjukkan gejala dan tanda ancaman henti nafas, pasien harus langsung dirawat di Ruang Rawat Intensif. Untuk pasien dengan serangan berat dan ancaman henti nafas, langsung dibuat foto Rontgen toraks guna mendeteksi komplikasi pneumotoraks dan/atau pneumomediastinum (PNA, 2004).

Untuk tatalaksana di Ruang Rawat Sehari, pemberian oksigen sejak di UGD dilanjutkan. Setelah di UGD menjalani nebulisasi 2 kali dalam 1 jam dengan respon parsial, di RRS diteruskan dengan nebulisasi  $\beta$ -agonis + antikolinergik tiap 2 jam. Kemudian berikan steroid sistemik oral berupa metilprednisolon atau prednison. Pemberian steroid ini dilanjutkan sampai 3-5 hari. Jika dalam 12 jam klinis tetap baik, maka pasien dipulangkan dan dibekali obat seperti pasien serangan ringan yang dipulangkan dari klinik/UGD. Bila dalam 12 jam responsnya tetap tidak baik, maka pasien dialih rawat ke Ruang Rawat Inap dengan tatalaksana Serangan Asma Berat.

Dan untuk tatalaksana di Ruang Rawat Inap, pemberian oksigen harus diteruskan. Jika ada dehidrasi dan asidosis maka diatasi dengan pemberian cairan intravena dan dikoreksi asidosisnya. Kemudian berikan steroid intravena secara bolus, tiap 6-8 jam, dengan dosis 0,5-1 mg/kgBB/hari. Berikan juga nebulisasi  $\beta$ -agonis + antikolinergik dengan oksigen dilanjutkan tiap 1-2 jam, jika dalam 4-6 kali pemberian mulai terjadi perbaikan klinis, jarak pemberian dapat diperlebar menjadi tiap 4-6 jam. Berikan



aminofilin secara intravena. Bila terjadi perbaikan klinis, nebulisasi diteruskan tiap 6 jam hingga 24 jam, dan steroid serta aminofilin diganti pemberian peroral. Jika dalam 24 jam pasien tetap stabil, pasien dapat dipulangkan dengan dibekali obat  $\beta$ -agonis (hirupan atau oral) yang diberikan tiap 4-6 jam selama 24-48 jam. Selain itu steroid oral dilanjutkan hingga pasien kontrol ke Klinik Rawat Jalan dalam 24-48 jam untuk reevaluasi tatalaksana (PNAA, 2004).

## 2. Obat-Obat yang Digunakan Untuk Terapi Asma

Obat untuk menangani asma pada dasarnya dibagi dua, yaitu kelompok pereda (*reliever*) dan pengontrol (*controller*). Kelompok pereda bertugas melebarkan saluran napas yang menyempit, disebut sebagai bronkodilator. Dan kelompok pengontrol yang berfungsi menjaga agar saluran napas tidak cepat menyempit, atau tidak menyempit sama sekali walaupun ada faktor pencetus (PNAA, 2004).

Yang termasuk obat-obat pengontrol antara lain dari golongan kortikosteroid, sodium kromoglikat, nedokromil sodium, agonis  $\beta$ -2 *long acting* (inhalasi), agonis  $\beta$ -2 *long acting* (oral), *leukotrien modifiers*, dan antihistamin generasi ke dua (antagonis-H1).

Sementara itu, yang termasuk obat-obat pereda adalah dari golongan agonis  $\beta$ -2 *short acting*, kortikosteroid sistemik, antikolinergik, aminofilin, dan adrenalin.

Berikut ini akan dibahas mengenai farmakologi dasar obat-obat yang digunakan dalam pengobatan asma:

### 2.1. Kromolin dan Nedokromil

Kromolin natrium (dinatrium kromoglikat) dan nedokromil berbeda dari kebanyakan obat-obat antiasmatik lain karena obat-obat ini hanya bermanfaat jika digunakan sebagai profilaktik. Obat-obat ini stabil namun tidak sempurna larut

dalam garam-garam. Bila digunakan sebagai aerosol (inhaler dosis-terukur), obat ini efektif menghambat asma yang diinduksi oleh antigen dan asma akibat latihan fisik (*exercise-induced asthma*), dan pemakaian menahun (4 kali sehari) dapat mengurangi derajat aktivitas bronchial; namun demikian obat-obat ini tidak berefek pada tonus otot polos saluran napas dan tidak efektif dalam pemulihan bronkospasme asmaatik (Katzung, 1998).

Kromolin sangat sukar diabsorpsi dari saluran cerna. Untuk penggunaannya dalam asma, harus diberikan secara topical, dengan inhalasi bubuk mikro atau larutan aerosol. Bila diberikan secara inhalasi atau oral, yang diabsorpsi hanya kurang dari 10%, dan umumnya diekskresi dalam bentuk tidak berubah. Dewasa ini terdapat dua cara pemberian. Pada orang dewasa obat diberikan secara inhaler dosis-terukur. Dosis biasa adalah 2-4 mg diinhalasi 4 kali sehari. Pada anak-anak yang mungkin mengalami kesulitan dalam koordinasi penggunaan alat inhaler, kromolin dapat diberikan dengan aerosol larutan 1% (Katzung, 1998).

Nedokromil ternyata mempunyai efek penghambatan yang lebih besar pada sel mastosit paru primata secara *in vitro* dan telah memberikan hasil-hasil dalam uji-uji klinik yang besar. Nedokromil dapat ditawarkan sebagai antiasmatik dengan potensi yang lebih kuat dari kromolin (Katzung, 1998).

Kromolin maupun nedokromil tidak dapat secara penuh menggantikan inhalasi steroid pada pasien-pasien yang membutuhkan inhalasi steroid untuk mengontrol asma (Ruffin, 1987).

## 2.2. Obat-obat Metilxantin

Tiga metilxantin yang terpenting adalah teofilin, teobromin dan kafein. Sumber metilxantin yang utama adalah minuman (teh, coklat, dan kopi). Yang diketahui betul-betul baik adalah bahwa teofilin penting sebagai zat terapeutik dalam pengobatan asma yang keefektifannya lebih besar dari inhalasi simpatomimetik untuk asma akut dan dari inhalasi zat antiinflamasi untuk asma kronis (Katzung, 1998).

Secara *in vitro* telah diperlihatkan bahwa pada konsentrasi tinggi obat-obat ini dapat menghambat enzim fosfodiesterase. Karena fosfodiesterase menghidrolisis siklik nukleotida, penghambatan ini menghasilkan konsentrasi cAMP intraselular yang tinggi. Efek ini dapat menerangkan stimulasi jantung dan relaksasi otot polos yang timbul oleh obat-obat ini, tetapi belum tentu konsentrasi yang cukup tinggi dapat diperoleh secara *in vivo* untuk menghambat fosfodiesterase. Mekanisme lain yang dikemukakan ialah menghambat reseptor-reseptor adenosin pada permukaan sel. Reseptor-reseptor ini mengatur aktivitas adenilat siklase, dan adenosine telah terbukti menyebabkan kontraksi otot polos saluran napas (preparat terpisah) dan meningkatkan pembebasan histamin dari sel-sel yang terdapat di paru-paru. Efek ini diantagonis oleh teofilin, suatu zat yang dianggap sebagai antagonis *universal* dari reseptor-reseptor pada permukaan sel. Walaupun demikian, juga telah diperlihatkan bahwa turunan xantin (misalnya enprofilin) bebas dari sifat-sifat antagonistik-adenosin yang jauh lebih kuat dari teofilin dalam menghambat bronkokonstriksi pada subjek-subjek asma (Katzung, 1998).

Metilxantin mempunyai efek pada sistem saraf pusat, ginjal, otot jantung, dan otot rangka maupun otot polos. Dari ketiga metilxantin, teofilin merupakan obat yang

efeknya paling selektif pada otot polos, sedangkan kafein paling jelas efeknya pada sistem saraf pusat (Katzung, 1998).

### 2.3. Obat-obat simpatomimetik

Agonis-agonis reseptor memiliki beberapa efek farmakologi penting dalam pengobatan asma, yaitu merelaksasi otot polos saluran napas dan menghambat pembebasan zat-zat bronkokonstriksi dari sel-sel mastosit. Obat-obat ini juga meningkatkan transpor mukosiliar dengan meningkatkan aktivitas atau mempengaruhi komposisi sekresi mukus. Seperti halnya di jaringan lain, agonis beta merangsang adenil siklase dan mengkatalisasi pembentukan cAMP dalam jaringan saluran napas (Katzung, 1998).

Obat-obat simpatomimetik seperti efedrin, epinefrin, isoproterenol dan beberapa obat-obat  $\beta$ 2-selektif telah banyak digunakan dalam pengobatan asma. Karena epinefrin dan isoproterenol lebih kuat merangsang jantung (diperantarai oleh reseptor  $\beta$ 1), maka obat-obat ini harus disediakan sebagai persiapan untuk keadaan-keadaan khusus. Efedrin tidak lebih menguntungkan dari obat-obat  $\beta$ 2-selektif, kecuali harganya murah dan sedapat mungkin penggunaannya harus dihindari (Katzung, 1998).

a. **Epinefrin** adalah bronkodilator yang efektif, efek bronkodilatornya cepat bila diberikan secara subkutan (0,4 ml larutan 1:1000) atau per inhalasi dalam bentuk mikroaerosol dengan tabung yang bertekanan (320  $\mu$ g per semprot). Bronkodilatasi maksimal mencapai 15 menit setelah inhalasi dan berakhir setelah 60-90 menit. Karena epinefrin merangsang reseptor-reseptor  $\beta$ 1 sama kuatnya

dengan reseptor  $\beta_2$ , takikardi, aritmia, dan memperberat angina pectoris yang merupakan efek-efek samping yang mengganggu (Katzung, 1998).

b. **Efedrin** mungkin mempunyai riwayat yang paling lama digunakan dalam pengobatan asma. digunakan di Cina selama lebih dari 2000 tahun sebelum diperkenalkan pada kedokteran barat pada tahun 1924. Dibanding dengan epinefrin, efedrin mempunyai masa kerja yang lebih lama, aktif per oral, efek-efek sentral lebih menonjol, dan potensinya jauh lebih lemah. Karena perkembangan obat-obat agonis  $\beta_2$ -selektif yang lebih efektif maka efedrin sekarang jarang digunakan untuk pengobatan asma (Katzung, 1998).

c. **Isoproterenol** adalah suatu bronkodilator yang kuat. Masa kerja isoproterenol adalah 60-90 menit. Peningkatan angka mortalitas asma yang ditemukan di Inggris dalam pertengahan tahun 1960-an telah ditandai dengan aritmia jantung sebagai akibat pemakaian isoproterenol secara inhalasi, walaupun hal ini masih tetap dipermasalahkan (Katzung, 1998).

#### 2.4. Obat-obat $\beta_2$ -selektif

Obat-obat agonis adrenoreseptor  $\beta_2$ -selektif merupakan simpatomimetik yang paling banyak digunakan untuk pengobatan asma pada waktu ini. Obat-obat ini efektif per oral, masa kerja yang lama dan selektifitas  $\beta_2$  yang nyata. Metaproterenol, albuterol, terbutalin, dan bitolterol jika diberikan secara inhalasi akan menyebabkan bronkodilatasi yang setara dengan yang dihasilkan oleh isoproterenol. Bronkodilatasi maksimum dicapai dalam waktu 30 menit dan menetap selama 3-4 jam (Katzung, 1998).

#### 2.5. Antagonis Muskarinik

Antagonis muskarinik menghambat efek asetilkolin pada reseptor-reseptor muskarinik secara kompetitif. Dalam saluran napas, ujung-ujung eferen saraf vagus, dan antagonis-antagonis muskarinik secara efektif dapat menghambat kontraksi otot polos saluran napas serta meningkatkan sekresi mukus yang terdapat dalam respon terhadap aktivitas vagus. Diperlukan konsentrasi antagonis muskarinik yang sangat tinggi (yang dapat dicapai dengan terapi maksimal) untuk dapat menghambat respon otot polos saluran napas terhadap perangsangan nonmuskarinik. Dalam dosis yang diberikan, obat-obat antimuskarinik hanya menghambat bagian respon yang diperantarai oleh reseptor-reseptor muskarinik, dan keterlibatan jalur parasimpatik dalam respon bronkospastik ternyata bervariasi di antara individu-individu (Katzung, 1998).

## 2.6. Kortikosteroid

Walaupun kortikosteroid telah digunakan dalam pengobatan asma sejak tahun 1950, namun mekanisme kerjanya yang tepat masih belum dapat diketahui. Seperti halnya dengan kromolin, maka kortikosteroid ini secara tidak langsung merelaksasi otot polos saluran napas, dan jika suatu waktu obat itu diberikan pada penderita asma maka dihasilkan pertambahan yang jelas dari ukuran saluran napas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kortikosteroid dapat mengurangi obstruksi saluran napas dengan mempotensiasi efek agonis reseptor-beta, tetapi kebanyakan penelitian belakangan ini menunjukkan bahwa obat-obat ini juga bekerja dengan menghambat atau dengan kata lain memodifikasi respon peradangan dalam saluran napas (Katzung, 1998).

Penggunaan kortikosteroid secara menahun efektif untuk mengurangi gejala-gejala dan memperbaiki fungsi paru pada pasien-pasien asma ringan. Penggunaan menahun ini mengurangi atau mengeliminasi kebutuhan kortikosteroid pada pasien-pasien yang berpenyakit lebih berat. Berbeda dengan obat-obat beta-stimulan dan teofilin, maka penggunaan kortikosteroid inhalasi secara menahun dapat mengurangi reaktivitas bronkial. Efek ini penting dan biasanya efek ini tampak setelah 2-4 minggu, tergantung pada dosis dan waktu pemberian. Pada beberapa individu, reaktivitas bronkial sangat banyak berkurang, dan pengurangan maksimum tidak mungkin mencapai sampai 9-12 bulan terapi. Karena efikasi dan keamanan kortikosteroid inhalasi, maka obat-obat ini sekarang sering diresepkan untuk pasien-pasien yang memerlukan agonis beta inhalasi lebih dari penggunaan sewaktu-waktu untuk membebaskan pasien dari gejala-gejala. Kortikosteroid bila perlu digunakan sebagai obat pilihan pertama untuk asma ringan dalam kombinasi dengan penggunaan agonis beta. Terapi ini diteruskan selama 10-12 bulan dan kemudian dihentikan untuk menentukan apakah masih perlu dilanjutkan terapi jangka panjang (Katzung, 1998).

## 2.7. Obat-obat lain dalam pengobatan asma

### a. Penghambat Saluran Kalsium (*Calcium Channel Blockers*)

Obat-obat penghambat saluran kalsium tidak mempunyai efek pada garis dasar diameter saluran napas tetapi jelas menghambat penyempitan saluran napas yang diinduksi oleh berbagai rangsangan. Pada pasien-pasien asma, nifedipin dan virepamil yang diberikan secara inhalasi, masing-masingnya dengan jelas menghambat bronkokonstriksi yang diinduksi oleh latihan (*exercise*),

hiperventilasi, atau inhalasi histamin aerosol, metakolin atau antigen (Katzung, 1998).

b. **Antagonis Leukotrien dan Penghambat Lipoksigenase**

Dalam beberapa penelitian ditemukan bahwa antagonis leukotrien menghambat komponen cepat dan komponen lambat dari respon asma terhadap cetusan antigen (Friedman, 1993).

c. **Donor Oksida Nitrat**

Penelitian pendahuluan pada binatang menunjukkan bahwa oksida nitrat merelaksasi otot polos saluran napas secara efektif dan juga merelaksasi otot polos pembuluh darah. Oksida nitrat sangat mudah larut dalam lemak dan pada asma akut dapat diinhalasi dalam bentuk gas dan memberikan efek melebarkan pembuluh darah paru serta merelaksasi otot polos saluran napas. Walaupun oksida nitrat sendiri ataupun donor oksida nitrat dapat dibuktikan manfaatnya dalam asma akut berat, namun tampaknya lebih besar kemungkinannya senyawa-senyawa ini akan digunakan dalam hipertensi pulmonal (Katzung, 1998).

Pasien asma dan keluarganya perlu mengenal obat asma secara umum dan obat apa yang diperlukan bagi dirinya. Pengetahuan tentang obat asma akan sangat membantu penanganan pasien. Kerjasama dengan dokter untuk membicarakan secara rinci obat apa yang diperlukan dalam keadaan tertentu perlu terus dilakukan untuk memberikan hasil yang maksimal (Aditama, 2006).

Penderita dan keluarga juga harus mengetahui bagaimana kemungkinan efek samping obat yang dipakainya. Pasien juga harus menguasai jenis obat apa yang harus



dipakai dalam keadaan tertentu, karena obat-obat yang dipakai saat serangan berbeda dengan obat-obat yang dipakai di luar waktu serangan (Aditama, 2006).

Selain obat-obatan, upaya lain juga harus dilakukan, utamanya upaya menghindari faktor pencetus serangan asma. Pola hidup sehat juga harus dibina. Olahraga yang sesuai perlu dilakukan. Pasien asma tidak diperbolehkan merokok. Keluarga di sekitarnya juga jangan merokok karena asap rokok dapat menjadi faktor pencetus serangan pada pasien asma (Aditama, 2006).

### C. Penelitian Terdahulu

Peneliti dan Judul	Design Penelitian	Subjek Penelitian	Hasil Penelitian
Efektifitas <i>zafirlukast</i> sebagai obat pengendali pada asma bronkial anak (Indarman, 2005)	<i>Randomize Control Trial</i> (RCT)	86 anak antara usia 6-14 tahun dengan berbagai kelainan atopik	<i>Zafirlukast</i> sebagai obat pengendali dalam penelitian ini memberikan hasil yang cukup signifikan. Hal ini terlihat dari lebih sedikitnya prevalensi kunjungan ulang ke dokter (7,2%). Dan setelah 6 minggu pemakaian, gambaran klinis penyakit pada pasien menjadi lebih baik, yaitu hari bebas serangan asma menjadi lebih lama dan frekuensi gejala mengi menurun.
Pola pengobatan	<i>Randomized</i>	Dilakukan	Dari penelitian tersebut didapatkan,

sendiri penderita asma pada anak SLTP di Kodya Yogyakarta (Ais Fauziah Ramadhonayanti, 1999)	<i>Control Trial</i> (RCT)	pada 27 SLTP di Kodya Yogyakarta tahun ajaran 1997/1998. Didapat 62 anak menderita asma dengan gejala dan 286 anak menderita asma tanpa gejala	lebih banyak anak menderita asma dengan gejala yang tidak minum obat saat mengalami demam atau gejala asma ringan (40 anak) daripada yang minum obat, dan hanya 4 orang yang menggunakan obat asma saja saat mengalami gejala ringan. Dan mengenai cara pemberian obat asma antara oral dan inhalasi, kelompok terbanyak adalah yang menggunakan secara oral (tablet/puyer/kapsul) sebanyak 44 anak (32%) daripada secara inhalasi hanya 4 anak (3%).
--	----------------------------	--	---

#### D. Hipotesis

Dari landasan teori dalam tinjauan pustaka dapat diambil hipotesis bahwa terdapat hubungan antara metode atau bentuk terapi yang diberikan dengan lama mondok pada pasien asma bronkial anak dengan derajat serangan sedang dan berat.

**E. Kerangka Konsep Penelitian**

Skema 1.

