

# ASMA BRONKIAL : Patofisiologi & Terapi

dr. Karnen Baratawidjaja, dr. Heru Sundaru,  
*Subbagian Alergi dan Imunologi, Bagian Penyakit Dalam*  
*FKUI/RSCM*  
*JAKARTA*

## PENDAHULUAN

**Sejarah :** Asma bronkial ialah suatu keadaan dimana ditemukan adanya penyempitan saluran nafas yang luas, yang berubah-ubah dalam derajatnya baik secara spontan atau akibat pengobatan dan tidak disebabkan penyakit kardiovaskuler (Ciba Foundation Symposium 1958). Pernyataan tadi hanyalah merupakan gambaran penyakit saja dan bukan definisi karena yang akhir harus mencakup etiologi dan patogenesis penyakit. Sampai sekarang sebetulnya belum ada definisi asma yang dapat diterima semua ahli. "Asthma Workshop" yang diadakan tahun 1971 juga tidak berhasil memberikan definisi yang jelas.

Pada permulaan abad ke 20 ini, asma diduga karena imbalance otonom, "Is not the vagus, the nerve of the night, the cause of asthma during the early hours of the morning, controlled with stramonium in asthma cigarettes and eventually with atropin and its derivatives ? " Di tahun 1920 ditemukan bahwa histamin berperan pada syok anafilaktik kelinci. Di tahun 1935 Bovet dapat membuktikan bahwa antihistamin melindungi kelinci yang sudah disensitasi terhadap suntikan alergen ke 2. Tetapi, para ahli alergi sangat kecewa waktu melihat bahwa asma bronkial tidak dapat diobati dengan antihistamin, bahkan kadang-kadang menjadikannya lebih buruk. Pada waktu itu para ahli masih berpendapat bahwa kebanyakan asma bronkial adalah neurotik. Baru kemudian Cooke menganggap asma bronkial adalah alergi dan faktor-faktor lain seperti keresahan, imbalance otonom, kecapean, penyakit endokrin, latihan jasmani, dingin, lembab, gas dan asap tidaklah merupakan sebab utama.

Setelah perang dunia ke 2, dari penelitian in-vitro dapat ditemukan adanya peranan dari "messenger hormones" intraseluler seperti siklus AMP/GMP mastosit penderita asma disangka mempunyai peranan dalam patogenesis. Tidak adanya sel tersebut pada kasus asma berat/fatal menunjang sangkaan tersangkutnya mastosit pada proses gangguan saluran nafas, baik yang imunologik maupun yang non-imunologik.

Di tahun 1973 ditemukan adanya reaksi alergi pada jaringan mastosit penderita asma bila terjadi interaksi antara sel yang disensitasi dan IgE yang diikatnya. Bagaimana peranan mastosit pada "exercise induced" asma bronkial ? Dalam ketidak-tentuan ini, mula-mula telah dicoba untuk membagi asma bronkial menjadi (i) ekstrinsik, dimana ditemukan ada antigen; (ii) intrinsik, bila antigen tidak jelas ada. Nama intrinsik se-

betulnya mengaburkan karena sebabnya yang masih belum diketahui. Ketidakjelasan tentang gangguan fundamental anatomi dan fisiologi yang menimbulkan serangan asma bronkial, masih merupakan persoalan untuk membuat suatu definisi.

## Hal-hal yang dapat membantu timbulnya serangan.

Meskipun gangguan fundamental pada asma belum dapat dipastikan tapi telah diketahui bahwa berbagai faktor dapat membantu menimbulkan serangan asma bronkial pada seseorang yang dapat berupa :

- imunologik, dimana ditemukan adanya alergen yang mampu menimbulkan pembentukan antibodi reagin.
- Non-imunologik, dimana tidak ditemukan alergen.

Contoh dari yang non-imunologik misalnya aspirin dan obat-obat sejenisnya, efek farmakologik dari obat, iritan pada saluran nafas, latihan jasmani, emosi, cuaca, polusi udara dan infeksi.

## Diagnosis.

Anamnesis yang teliti merupakan bagian terpenting termasuk gambaran dan banyaknya serangan, wizing atau batuk, serta lama, frekuensi, intensitas serangan dan waktu-waktu tanpa serangan. Perlu diketahui sampai mana simtomnya mengganggu aktivitas sehari-hari, seperti pekerjaan, sekolah, ataupun main-main dan tidur. Pada pemeriksaan fisik perlu diperhatikan adanya rinitis alergik, polip, observasi dada, kualitas suara nafas, wizing, ronki, dan ikut bekerjanya otot-otot pembantu pernapasan.

Pada asma yang berat sekali, karena aliran udara yang sangat kecil, sering tidak ditemukan wizing (silent chest). Derajat obstruksi perlu diketahui dan dapat diukur dengan spirometer. Meskipun penderita tidak mempunyai keluhan dan tidak menunjukkan wizing pada pemeriksaan fisik, gangguan obstruksi sering dapat ditemukan. Bila terdapat obstruksi, sedapatnya gangguan faal paru tersebut dicoba untuk dikembalikan ke keadaan senormal mungkin dengan pemberian bronkodilator.

Pemeriksaan foto toraks perlu dilakukan. Eosinofilia dalam darah dan atau sputum ditemukan baik pada asma jenis alergik maupun pada asma yang bukan alergik.

Selanjutnya tes kulit perlu dilakukan untuk memperkuat diagnosis dan menentukan rencana pengobatan. IgE biasanya

meninggi, dan akan lebih tinggi lagi pada komplikasi aspergilosis bronkopulmoner.

Dalam keadaan yang berat, perlu dilihat perbaikan faal paru sebagai hasil pengobatan, dan kalau tidak ada perbaikan perlu dilakukan analisa gas darah.

Bila pada pemeriksaan tidak ditemukan wizing, dan diduga ada asma, dapat dilakukan tes provokasi misalnya dengan :

- tes latihan jasmani
- tes histamin
- tes metakolin

Diagnosis asma dapat ditegakkan kalau tes tersebut menimbulkan penurunan dalam FEV<sub>1</sub> 20%.

Selanjutnya asma akibat lingkungan kerja makin banyak dikenal. Ada pula sindrom yang terdiri dari polip hidung, asma dan sensitivitas terhadap aspirin dan atau bahan anti-inflamasi-nonsteroid. Ternyata cukup banyak dijumpai penderita asma yang menunjukkan penurunan FEV<sub>1</sub> sesudah makan aspirin.

### Prognosis dan komplikasi

Sulit untuk meramalkan prognosis dari asma bronkial yang tidak disertai komplikasi. Hal ini akan tergantung pula dari umur, pengobatan, lama observasi dan definisi. Prognosis selanjutnya ditentukan banyak faktor. Dari kepustakaan didapatkan bahwa asma pada anak menetap sampai dewasa sekitar 26% - 78%.

Umumnya, lebih muda umur permulaan timbulnya asma, prognosis lebih baik, kecuali kalau mulai pada umur kurang dari 2 tahun. Adanya riwayat dermatitis atopik yang kemudian disusul dengan rinitis alergik, akan memberikan kemungkinan yang lebih besar untuk menetapnya asma sampai usia dewasa. Asma yang mulai timbul pada usia lanjut biasanya berat dan sukar ditanggulangi. Smith menemukan 50% dari penderitanya mulai menderita asma sewaktu anak. Karena itu asma pada anak harus diobati dan jangan ditunggu serta diharapkan akan hilang sendiri. Komplikasi pada asma terutama infeksi dan dapat pula mengakibatkan kematian.

### PATOLOGI PADA ASMA

Kelainan saluran nafas dapat ditemukan pada tingkat susunan saraf otonom, mastosit, mukosa, otot polos bronkus, aparat mukosilier.

#### Patologi anatomik asma

Kelainan anatomik pada asma menyangkut semua lapisan dinding saluran nafas, termasuk lumen, mukosa, submukosa dan otot polos.

1. *Lumen.*— Sering ditemukan adanya sumbatan mukus yang kental dan liat, yang sulit untuk dikeluarkan, yang terdiri dari bagian mukus, serus dan seluler. Bagian seluler berasal dari sel eosinofil, kristal Charcot-Leyden yang berasal dari sel eosinofil dan epitel bronkus yang disebut "creola bodies".

2. *Mukus.*— Mukus trakeobronkial terdiri dari golongan glikoprotein. Pada penderita asma terjadi peninggian sintesis dari mukopolisakaride. Mekanisme mukosilier pada asma terganggu karena ada kelambatan pada tranpor mukosilier. Mukus penderita asma mengandung lebih banyak protein serum. Hal hal tersebut merupakan sebab utama dari perubahan

an sifat fisik yang menimbulkan kelambatan "clearance". Zat-zat kolinergik meninggikan produksi mukus dari kelenjar sub-mukosa, merangsang frekuensi "ciliary beat" dan membantu transpormukosilier. Zat-zat adrenergik Beta juga menstimulir transpor pada penderita asma, tapi bagaimana mekanismenya dalam meninggikan "Clearance" belum diketahui.

3. *Epitel bronkus.*— Pada status asmatikus tidak ditemukan adanya silia, karena terlepas oleh desakan sel ke lumen dan diganti dengan sel goblet hiperplastik yang membentuk mukus. Juga terjadi infiltrasi sel, terutama eosinofil dan edem mukosa. Mungkin epitel orang atopik lebih permeabel terhadap molekul protein dari pada orang normal.

4. *Submukosa.*— Edem dan infiltrasi sel lebih sering dijumpai pada sub mukosa dibandingkan dengan epitel, di sini sel-selnya lebih heterogen, seperti limfosit, histiosit, sel plasma dan eosinofil. Kelenjar submukosa membesar, seperti juga halnya pada bronkitis kronis dan penebalan membran basal adalah khas untuk asma. Hal ini disebabkan karena timbunan kolagen di bawah membran basal.

Callerame dkk menemukan deposit IgA, IgG dan IgM di-membran basal. IgE hanya ditemukan dalam sel mononuklir yang disangka sel plasma. Gerber dkk menemukan deposit IgE di epitel mukosa orang asma dan diduga bahwa mukosa adalah jaringan target dan tempat terjadinya reaksi imun pada asma. Harus pula dipikirkan, bahwa adanya Ig dalam paru dapat disebabkan sebagai akibat infeksi.

Mastosit hampir tidak ditemukan pada status asmatikus, yang kemungkinan besar disebabkan karena degranulasi. Degranulasi dapat pula disebabkan karena hipoksia dan edem submukosa yang mengencerkan mastosit. Mastosit yang ada di lumen dan epitel dapat mengeluarkan bahan mediator yang merubah permeabilitas mukosa sehingga memungkinkan masuknya antigen sampai mastosit di submukosa.

5. *Otot polos bronkus.*— Ada bukti jelas bahwa pada asma, otot polos bronkus bertambah akibat hiperplasi dan hipertrofi. Hal ini dapat terjadi akibat adanya bronkokonstriksi yang lama. Ada beberapa pendapat yang mengemukakan adanya perbedaan antara otot polos pada orang asma dan orang normal. Szantivanyi berpendapat bahwa otot polos orang asma mengandung lebih sedikit reseptor adrenergik Beta sehingga akan lebih cepat terjadi bronkokonstriksi karena rangsangan kolinergik atau mediator yang dikeluarkan pada reaksi alergi. Mungkin pula, bahwa IgE merubah faal dari otot polos.

### Kontrol neurogen terhadap otot polos bronkus

1. *Dalam keadaan normal.*

(a) *Eferen.*— Penyelidikan morfologi dan histokimia menunjukkan bahwa otot polos trakeobronkial diinervasi oleh serat parasimpatis posganglion dari N X, yang menyebabkan otot polos ada dalam tonus istirahat. Bila inervasi ini dibuang akan menimbulkan sedikit bronkodilatasi dan stimulasi listrik NX akan menimbulkan konstriksi bronkus dan duktus alveolus. Efek agonis adrenergik Beta adalah mengurangi tonus otot polos bronkus yang meninggi. Karena tidak ada inervasi adrenergik dari trakea & bronkus, maka respon terhadap agonis tadi hanya dapat diterangkan melalui reseptor pada otot polos.

(b) Aferen.— Beberapa aferen N X dari paru sudah diketahui. Reseptor paling atas adalah "pulmonary stretch receptor" yang diduga ada di otot polos dan bertanggung jawab untuk "Hering Breuer" inflation reflex". Reseptor ke 2 yang penting dalam patogenesis asma adalah yang disebut "irritant" atau "rapidly adapting receptor" yang ada di epitel saluran nafas.

Rangsangan terhadap reseptor tersebut akan menimbulkan batuk dan refleksi konstiksi bronkus. Reseptor ini juga bereaksi terhadap berbagai rangsangan mekanis dan kimiawi, termasuk badan mediator pada reaksi alergi tipe 1.

Reseptor ke tiga ialah reseptor bronkopulmoner yang diaktifkan beberapa bahan kimia dan edema interstisial. Peranan "Y" receptor ini tidak jelas, tapi mempengaruhi kontrol refleks.

## 2. Kelainan pada asma.

Ada perubahan dan/atau imbalance dalam susunan saraf otonom. Iritabilitas yang meninggi dari saluran nafas adalah kelainan fisiologi yang paling khas pada asma. Khas karena terjadi bronkokonstriksi akibat kontak dengan berbagai rangsangan dalam konsentrasi yang pada orang normal tidak menimbulkan apa-apa. Diduga bahwa aktivitas kolinergik N X yang berlebihan menyebabkan terjadinya hal tersebut.

## PATOFISIOLOGI OBSTRUKSI SALURAN NAFAS.

### 1. Pendahuluan

Kenaikan resistensi saluran nafas dapat disamakan dengan bernafas melalui tabung yang sempit. Meningginya tonus bronkus pada penderita asma, menyebabkan terjadinya penutupan saluran nafas yang dini. Obstruksi saluran nafas antara lain terjadi oleh karena :

- spasme otot polos
  - hipertrofi otot polos
  - edema dinding bronkus dengan infiltrasi sel inflamasi
  - hipersekresi kelenjar dengan mukus yang menyumbat
- Semuanya ini merupakan hal-hal yang penting pada asma kronis dan status asmatikus.

### 2. Patofisiologi pada serangan asma

- Fisiologi paru berubah pada asma akut antara lain karena hiperinflasi, yang dapat mengakibatkan melebarnya ukuran alveoli dan kaliber bronkus. Mungkin hiperinflasi inilah yang menimbulkan rasa sesak pada serangan asma.
- Gangguan sirkulasi pada asma.— Hiperinflasi dan meningginya tekanan negatif pleural selama inspirasi menimbulkan stres pada sistem kardiovaskuler. Serangan asma berat memberikan efek pada ventrikel kanan, sama seperti pada cor pulmonale akut karena embolus paru. Stres pada ventrikel kanan sering pula berakibat pada ventrikel kiri. Pada asma berat tanpa komplikasi, terjadi kenaikan konsumsi O<sub>2</sub> dan kenaikan "cardiac output".
- Gas darah pada asma.— Asma akut disertai penurunan PO<sub>2</sub>. Hipoksemia yang berhubungan erat dengan derajat obstruksi saluran nafas. Kalau PO<sub>2</sub> < 60 mg Hg, biasanya FEV<sub>1</sub> sudah kurang 20% dari "predicted". Hipoksemi pada asma disebabkan karena gangguan difusi.

## PENGOBATAN ASMA.

### A. Tindakan tidak spesifik.

1. Pembersihan saluran napas, mengeluarkan sputum, sumbatan-sumbatan mukus antara lain dengan nebulasi larutan garam.

2. *Mengontrol lingkungan.* — (a) Alergen yang mengganggu harus dihindarkan, antara lain binatang, debu rumah, jamur dan makanan, (b) Iritan, harus pula dihindarkan antara lain polusi udara, asap rokok, bau dapur dan semprotan semprotan obat atau bahan-kimia. Penderita sendiri dilarang merokok dan mengurangi latihan fisik berat.

3. *Infeksi.* Diberikan antibiotika bila perlu. Pada status asmatikus, sputum dapat jadi purulen karena banyaknya jumlah eosinofil. Maka sputum demikian perlu dibiakkan untuk diagnostik dan pengobatan adekuat.

4. *Tindakan fisik.* Latihan-latihan umum harus dianjurkan dan asma bukanlah alasan untuk tidak melakukan olah raga. Berenang tidak begitu menimbulkan bronkospasme.

5. *Penanggulangan psikologik.* Kadang-kadang serangan dapat diobati dengan sugesti saja. Asma adalah penyakit badaniah, tetapi faktor emosi dapat mengubah perjalanan penyakit. Banyak penderita dapat mengolah persoalannya sendiri tetapi justru karena asma biasanya merupakan penyakit kronis sehingga sering berhubungan dengan gangguan psikik.

Tindakan-tindakan suportif lain yang dapat dilakukan antara lain :

- tehnik relaksasi,
- meditasi,
- "biofeedback",
- hipnosis.

Hasil pengobatan cara-cara tersebut masih disangsikan.

### B. Penanggulangan dengan obat.

1. *Obat-obat simpatomimetik*, yang dapat dibagi menjadi (i) alfa agonis, dan (ii) beta agonis (obat-obat yang bekerja pada reseptor-beta).

Ditahun 1967, Lands membagi beta agonis menjadi beta 1 dan beta 2. Efek yang diinginkan pada asma adalah efek beta 2 yang antara lain adalah :

- relaksasi otot polos (bronkus, pembuluh darah).
- merintang pelepasan bahan mediator dari mastosit.

Efek samping obat simpatomimetik adalah efek beta 1, seperti takikardi dan palpitasi.

Cara pemberian, biasanya peroral atau sebagai aerosol. Pemberian Intravena hanya dalam keadaan yang berat. Obat-obat dengan khasiat beta 2 selektif sudah beredar dipasaran dan masih mengandung sedikit efek terhadap jantung dan otot-otot (tremor).

Pada keadaan yang gawat, dapat dianjurkan pemberian epineprin atau isoproterenol yang kerjanya cepat, tapi di klinik biasa pemakaian beta 2 agonis dianggap lebih aman. Efedrin adalah bentuk obat adrenergik yang banyak dipakai, mempunyai efek kerja lama dan efektif peroral.

### 2. *Disodium Kromoglikat (DKG)*

Diduga merintang pelepasan bahan mediator dari mastosit setelah terjadi reaksi antigen-antibodi. DKG efektif baik pada

asma alergik maupun non-alergik, juga pada "exercise induced asthma". Obat ini hanya dipakai sebagai pencegah serangan asma dan tidak dipakai kalau sudah ada serangan.

### 3. Teofilin.

Termasuk obat yang tertua untuk usaha menghilangkan bronkokonstriksi dan pula merupakan obat yang paling banyak dipakai. Cara pemberiannya dapat oral, IM, IV dan per-rektal. Disamping efek bronkodilatasi, teofilin mempunyai efek diuretik ringan, stimulasi SSP dan peninggian kontraktilitas "voluntary muscle". Teofilin menghambat fosfodiesterase, sehingga meninggikan siklik 3 - 5 AMP seluler. Mengingat efek obat-obat simpatomimetik dan teofilin terhadap siklik AMP tidak melalui jalan yang sama maka kedua jenis golongan obat ini dapat dipakai bersamaan.

Penentuan kadar teofilin dalam plasma perlu dilakukan untuk mengetahui efek terapeutiknya, terutama kalau disertai penyakit payah jantung, kegagalan hati atau obesitas. Kadar plasma antara 10 - 20 ug/ml adalah kadar yang dianggap efektif. Efek samping yang sering terjadi adalah anoreksi, mual, gangguan gastrointestinal, iritabilitas dan agitasi dari SSP. Efek samping yang lebih berat lagi dapat berupa perdarahan gastro-intestinal, CVA, kolaps, kegagalan pernapasan dan nefrotoksik.

### 4. Glukokortikoid.

Obat jenis ini sangat efektif pada pengobatan asma. Efek kerjanya mungkin dengan jalan :

- meninggikan respon adrenergik beta,
- menurunkan aktivitas ATPase,
- menstabilisir membran sel dan lisosom,
- menekan pembentukan prostaglandin,
- mengurangi cadangan histamin dan SRS—A.

Prinsip umum yang dipakai pada pemberian untuk jangka waktu yang lama adalah :

- pemakaian selang sehari,
- dipakai preparat "short acting",
- pengawasan untuk kemungkinan terjadinya komplikasi seperti tuberkulosis paru, ulkus peptikum dan sebagainya,
- kalau perlu dosis bolus yang diikuti dengan "tapering off",
- sebagai pelengkap obat bronkodilator.

Bentuk aerosol akan mengurangi efek sistemik dan dapat mengurangi dosis per-oral. Komplikasi dari pemakaian bentuk aerosol adalah infeksi candida.

### 5. Bahan-bahan lain.

Oksigen adalah penting pada penanggulangan asma akut dan harus dilembabkan dulu sebelum diberikan.

Ekspektorans, dapat membantu mempercepat pengeluaran mukus. Jenis yang paling banyak dipakai adalah jodida dan gliserol guaiakolat. Preparat jodida dilarang diberikan pada wanita hamil.

Bahan mukolitik seperti asetil-sistein dapat diberikan untuk membantu mencairkan mukus yang kental dan liat.

Cairan perlu diberikan dengan cukup. Dehidrasi banyak terjadi melalui respirasi, meningkatnya kerja pernapasan dan mengurangnya jumlah cairan yang masuk.

Pemberian obat golongan sedatif merupakan kontraindikasi pada status asmatikus, sedangkan antihistamin dapat mengeringkan selaput lendir saluran napas.

## C. Imunoterapi atau desensitisasi.

Pemberian terapi desensitisasi pada penderita yang alergik terhadap alergen inhalan sering dilakukan bila alergen tadi tidak dapat dihindarkan, serta menimbulkan penyakit yang serius dan cara pengobatan lain tidak menolong. Pemeriksaan tes kulit akan menyokong anamnesis bahwa penderita, alergik terhadap alergen yang spesifik.

Masuknya alergen inhalan kedalam tubuh akan merangsang sistem imun humoral untuk membentuk IgE yang spesifik terhadap alergen tadi. IgE ini kemudian akan menempel pada permukaan basofil atau mastosit. Pada kontak selanjutnya dengan alergen akan terjadi reaksi antara alergen dengan IgE, sehingga dilepaskan bahan mediator kimiawi seperti histamin, SRS—A dan lain lain oleh mastosit dan basofil yang menyebabkan terjadi gejala-gejala reaksi alergi tipe I antara lain asma alergik.

Mengenai mekanisme terapi desensitisasi pada dasarnya yaitu menyuntikkan ekstrak alergen dengan dosis yang dinaikkan sedikit demi sedikit yang selanjutnya akan merangsang sistem imun humoral dan membentuk "IgG blocking antibodies". Bila suntikan ini diberikan secara teratur maka titer "IgG blocking antibodies" di dalam serum penderita akan meninggi.

Bila penderita berhubungan lagi dengan alergen inhalan selanjutnya akan terjadi reaksi antara "IgG blocking antibodies" dengan alergen tadi sehingga reaksi alergen dengan IgE dapat dicegah dan tidak terjadi pelepasan bahan mediator seperti telah disebutkan di atas.

Tidak semua ekstrak alergen dapat diberikan untuk terapi desensitisasi, karena prinsip pengobatan alergi, lebih baik menghindari alergen penyebab.

Juga jenis alergen yang dipakai sangat terbatas seperti tepungsari rumput, debu rumah dan *D. pteronyssinus* atau *D. farinae*. Sedangkan alergen yang lain belum banyak dilaporkan manfaatnya dan dalam hal alergen jamur bahkan mungkin dapat membahayakan karena timbul reaksi alergi tipe III di paru-paru.

Disamping imunoterapi, penghindaran terhadap alergen masih tetap diperlukan dan bahkan kadang-kadang juga masih diperlukan obat-obatan.

Ditemukan bukti-bukti, pemberian terapi desensitisasi pada penderita rinitis alergik dapat mencegah terjadinya asma alergik. Juga akan terjadi peningkatan "IgG blocking antibodies" dan menurunnya sensitivitas mastosit dan basofil terhadap alergen yang diberikan.

## KEPUSTAKAAN

1. Elliot F Ellis, MD. The Thin line of asthma therapy. Emergency Med 1981.
2. Karnen Baratawidjaja dkk. Aminophylline pada pengobatan asma bronkial KOPARDI V, Medan, 1978.
3. Rubin JM, Weiss NS. Hyposensitization therapy. In: practical point in Allergy. Med Exam Publishing Co 1974 ; 67.
4. Asthma and the other Allergic diseases. Niaid task force report. NIH Publication 1979 ; No. 79 - 387.