

2.1.2 Pengertian Asma

Asma dewasa adalah kondisi kronis yang ditandai dengan episode berulang dari obstruksi aliran udara yang berhubungan dengan hiperresponsivitas bronkial dan peradangan saluran napas kronis.⁽¹⁵⁾ Virus, alergen, dan olahraga merupakan contoh pemicu yang menyebabkan episode berulang mengi, sesak napas, sesak dada dan / atau batuk yang dapat bervariasi dari waktu ke waktu dan intensitasnya.⁽¹⁶⁾

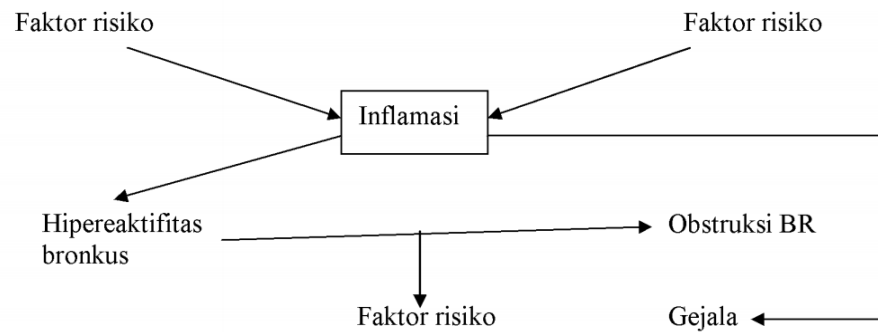
2.1.3 Faktor Risiko Asma

Faktor risiko pada anak-anak sering dihubungkan dengan genetik, atopi, dan infeksi saluran pernafasan dini, sedangkan pada asma dewasa dikaitkan dengan obesitas, merokok, depresi, atau faktor gaya hidup dan juga genetik.⁽¹⁷⁾ Faktor genetik disini cukup besar berkontribusi dengan terjadi asma berdasarkan studi yang dilakukan tahun 2014 faktor genetic menyumbang sekitar 70% risiko seseorang menderita asma.⁽³⁵⁾ Ibu yang merokok, diet dan nutrisi, stres, penggunaan antibiotik dan persalinan melalui operasi Caesar juga dapat menjadi faktor risiko prenatal.⁽¹⁸⁾ Terdapat juga faktor risiko lain yang berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas asma, seperti ketidakpatuhan pengobatan, paparan pemicu lingkungan, rumah tangga berpenghasilan rendah, paparan stres kronis, masalah psikologis anak, stres orang tua, fungsi keluarga, obesitas, ketidakaktifan fisik, dan diet yang tidak sehat.⁽¹⁹⁾ Rangsangan lingkungan, terutama infeksi anak usia dini, juga telah dikaitkan dengan perkembangan asma. Sebagian besar data terkini menunjukkan bahwa faktor-faktor ini mendorong perkembangan respon imun yang dominan limfosit Th-2, yang telah dikaitkan dengan atopi dan inflamasi yang dimediasi IgE.⁽²⁰⁾

2.1.4 Patofisiologi Asma

Penyempitan jalan napas yang berlebihan dan mudah terpicu merupakan mekanisme terjadinya asma.⁽²¹⁾ Infiltrasi sel mast, eosinofil dan sel T-helper tipe 2 (Th2) CD4⁺ T-limfosit di dinding saluran napas

merupakan tanda gangguan inflamasi pada asma.⁽²²⁾ Peningkatan perekrutan dan penurunan apoptosis sel menyebabkan akumulasi limfosit T pada saluran napas⁽²³⁾



Gambar 2. Patofisiologi Asma⁽¹⁾

Alergen, virus, dan iritan merupakan faktor pencetus asma yang dapat menginduksi respon inflamasi yang terdiri atas reaksi asma dini (*early asthma reaction* = EAR) dan reaksi asma lambat (*late asthma reaction* = LAR).⁽¹⁾

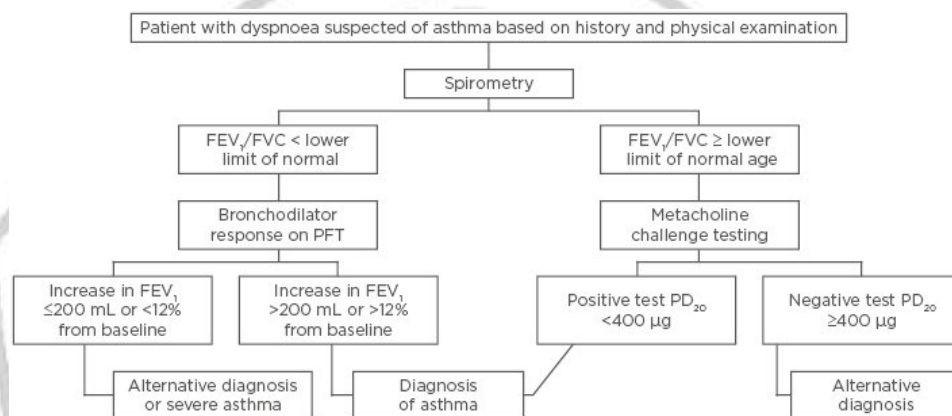
Lepasnya mediator dari sel mast yang banyak ditemukan di permukaan mukosa bronkus, lumen jalan napas dan di bawah membran basal yang membuat terjadinya penyempitan saluran napas. Sel makrofag alveolar, eosinofil, sel epitel jalan napas, netrofil, platelet, limfosit dan monosit adalah contoh sel lain yang dapat melepaskan mediator. Proses ini diaktifkan dengan inhalasi allergen.⁽¹⁾

Mediator inflamasi secara langsung maupun tidak langsung menyebabkan serangan asma, melalui sel efektor sekunder seperti eosinofil, netrofil, platelet dan limfosit. Sel-sel inflamasi ini juga mengeluarkan mediator yang kuat seperti leukotriens. Tromboksan, PAF dan protein sitotoksik yang memperkuat reaksi asma dan hal ini yang menyebabkan inflamasi yang akhirnya menimbulkan hipereaktivitas bronkus.⁽¹⁾

2.1.5 Gejala dan Tanda Asma

Trias yang menjadi gejala pada asma berupa sesak nafas, batuk, dan mengi. Rasa berat di dada, produksi sputum, penurunan toleransi kerja, nyeri tenggorokan, pilek atau bersin juga dapat muncul sebagai gejala lainnya.⁽¹²⁾ Tingkat keparahan asma dapat berdampak langsung pada kualitas hidup penderita dan dapat mengganggu kinerja kerja atau pendidikan.⁽²⁴⁾ Faktor psikologis seperti depresi, kecemasan, gangguan panik dapat mempengaruhi keparahan dispnea pasien.⁽²⁵⁾

2.1.6 Penegakkan Diagnosis



Gambar 3. Penegakkan Diagnosis Asma⁽³⁴⁾

2.1.7 Pencegahan Asma

Pencegahan asma dibagi menjadi : pencegahan primer, sekunder, dan tersier.⁽³⁰⁾ Pencegahan primer dilakukan dengan menghindari asap rokok dan polutan selama kehamilan dan masa perkembangan bayi/anak, diet hipoalergenik ibu hamil dengan syarat diet tersebut tidak mengganggu asupan janin, pemberian ASI eksklusif sampai usia 6 bulan, diet hipoalergenik ibu menyusui. Pencegahan sekunder dengan cara menghindari pajanan asap rokok, serta allergen dalam ruangan terutama tungau debu rumah. Pencegahan tersier dapat dengan penggunaan setirizin dengan dasar penelitian yang mengatakan bahkan pemberian setirizin selama 18 bulan menurunkan kejadian asma sebanyak 50%.⁽¹⁾

Beberapa lain pendekatan yang telah berhasil seperti larangan merokok, (Program Asma Finlandia), dan pencegahan utama mengi pada anak usia 0-5 tahun diberikan suplementasi vitamin D atau minyak ikan, atau keduanya.⁽²⁷⁾

2.1.8 Tatalaksana

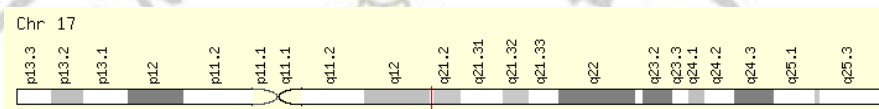
Penatalaksanaan asma yang tepat berdasarkan keparahan penyakit dapat mengontrol gejala dan mengurangi risiko eksaserbasi.⁽²⁸⁾ Manajemen farmakologis meliputi agen control : kortikosteroid inhalasi, bronkodilator kerja panjang (beta-agonis dan antikolinergik), teofilin (Theo-24, Theochron, Uniphyll), pengubah leukotrien, antibodi anti-IgE, anti-interleukin (IL) –5 antibodi, dan anti- Antibodi IL-4 / IL-13. Obat pereda : bronkodilator kerja pendek, kortikosteroid sistemik, dan ipratropium (Atrovent). Manajemen non farmakologis dilakukan dengan menghindari allergen pemicu dan dapat diketahui dengan *skin prick test* ⁽²⁶⁾

Untuk merasionalisasi manajemen asma di masa depan, penting untuk menargetkan pengobatan pada pasien yang paling mungkin merespons dengan mengidentifikasi tujuan pengobatan individu.⁽²⁹⁾

2.1.9 Gen *ORMDL3*

Gen *ORMDL3* (*ORM1-Like Protein 3 Sphingolipid Biosynthesis Regulator 3*) berada di kromosom 17q21.1 dan sering dihubungkan dengan asma masa kanak-kanak.⁽¹³⁾ Gen ini memiliki 4 ekson dan 3 intron yang mengkode 153 protein asam amino yang diekspresikan di dalam retikulum endoplasma di sel-sel yang penting dalam patogenesis asma seperti sel CD4, sel epitel, otot polos saluran napas, dan eosinofil.⁽³¹⁾ Gen ini menghasilkan sebuah protein yang berfungsi menjadi *downregulator* dari sintesis Sphingolipid di dalam retikulum endoplasma. Sphingolipid adalah lipid membran plasma yang dapat dengan cepat dimetabolisme menjadi ceramide atau selanjutnya menjadi sphingosine dan metabolitnya yang lebih aktif *sphingosine-1-phosphate* (S1P) yang memiliki peranan penting dalam inisiasi respon

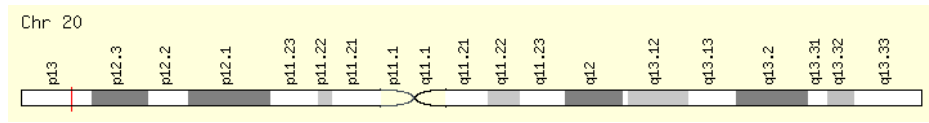
imun paru. Bila gen ini berfungsi dengan baik maka respon imun tubuh dapat ditekan agar tidak terjadi hiperrespons tetapi karena adanya polimorfisme maka fungsi gen ini pun berubah sehingga inisiasi respon imun tidak dapat ditekan yang menjadi alasan terjadinya hiperrespons imun.⁽⁶⁾ Gen ini pun juga memiliki peran dalam remodeling jalan napas yang mungkin merupakan proses sekunder akibat respon terhadap lingkungan inflamasi kronis yang akan mempengaruhi struktur jalan napas dan fungsi paru.⁽³²⁾ SNP rs12603332 merupakan perubahan satu basa Timin menjadi Sitosin yang terletak di intron 1 *ORMDL3* telah melaporkan alel berisiko C secara signifikan berkaitan dengan asma pada etnis Kaukasia, Hispanik, Afrika-Amerika, dan Han Chinese.⁽³¹⁾



Gambar 4. Lokasi *ORMDL3* ⁽³⁶⁾

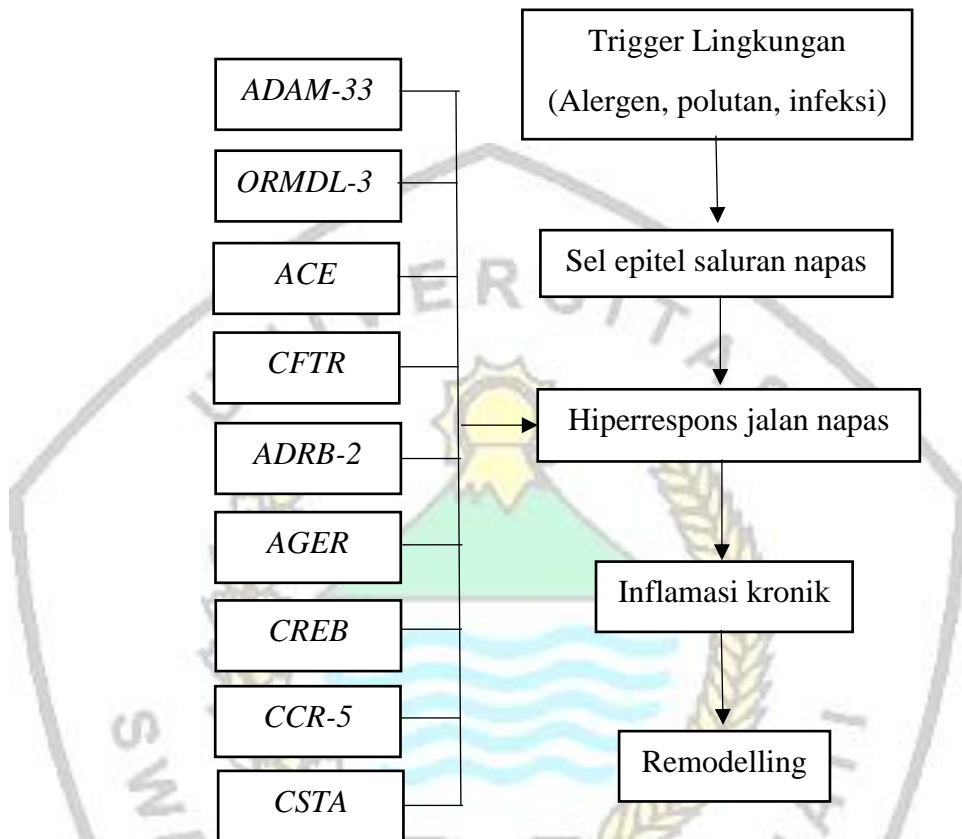
2.1.10 Gen *ADAM33*

Gen *ADAM33* (*disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 33*) terletak pada kromosom 20p13 dan terdiri dari 22 ekson dan 21 intron. Gen ini diekspresikan pada fibroblast, miofibroblas, dan sel otot polos saluran napas. Gen ini pun sering dihubungkan dengan remodeling saluran napas yang bersifat reversible, gen ini bertindak sebagai *shedase* permukaan sel untuk melepas faktor-faktor pertumbuhan sehingga terjadi peningkatan massa otot polos dan fibroblast/miofibroblas aktif sehingga terjadilah remodeling saluran napas dan juga gen ini melepas th2 & reseptor sitokin yang menjadi dasar terjadinya hiperrespons.⁽⁷⁾ Ekspresi gen *ADAM33* yang berlebihan atau kurang dapat menyebabkan perubahan dalam proses remodeling dan perbaikan jalan napas.⁽¹⁴⁾ SNP rs2280091 (T1) merupakan perubahan satu basa Adenin menjadi Guanin yang terletak pada ekson 20 *ADAM33* menunjukkan hubungan yang signifikan dengan risiko asma anak-anak kaukasia, Asia, dan anak-anak Kaukasia dan Cina.^{(7),(33)}



Gambar 5. Lokasi *ADAM33* ⁽³⁷⁾

2.2 Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka Konsep

2.4 Hipotesis

1. Terdapat hubungan positif antara polimorfisme gen *ORMDL3* dengan pasien asma.
2. Terdapat hubungan positif antara polimorfisme gen *ADAM33* dengan pasien asma.
3. Terdapat perbedaan hasil signifikansi gen *ORMDL3* dan *ADAM33*.

