

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Asma merupakan masalah kesehatan dunia yang tidak hanya ditemukan di negara maju tetapi juga di negara berkembang. Menurut data laporan dari *Global Initiative for Asthma* (GINA) pada tahun 2012 dinyatakan bahwa perkiraan jumlah penderita asma seluruh dunia adalah tiga ratus juta orang, dengan jumlah kematian yang terus meningkat hingga 180.000 orang per tahun (GINA,2012). Data WHO (*World Health Association*) juga menunjukkan data yang serupa bahwa prevalensi asma terus meningkat dalam tiga puluh tahun terakhir. Hampir separuh dari seluruh pasien asma pernah dirawat di rumah sakit dan melakukan kunjungan ke bagian gawat darurat setiap tahunnya (Rengganis, 2008). Saat ini penyakit asma masih menunjukkan prevalensi yang tinggi. Berdasarkan data dari GINA di seluruh dunia diperkirakan terdapat 300 juta orang menderita asma dan tahun 2025 diperkirakan jumlah pasien asma mencapai 400 juta. Jumlah ini dapat saja lebih besar mengingat asma merupakan penyakit *underdiagnosed*. Buruknya kualitas udara dan berubahnya pola hidup masyarakat diperkirakan menjadi penyebab meningkatnya penderita asma. Data dari berbagai negara menunjukan bahwa prevalensi penyakit asma berkisar antara 1-18% (GINA, 2012).

Berdasarkan laporan GINA prevalensi asma di Asia Tenggara pada tahun 2010 adalah 3,3% yaitu 17,5 juta orang menderita asma dari 529,3 juta total populasi. Di Indonesia, prevalensi penyakit asma tercatat 3,5% berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan atau dengan gejala pada tahun 2007 dan terjadi

peningkatan menjadi 4,5% pada tahun 2013. Prevalensi di Sumatera Barat termasuk kedalam peringkat 16 besar provinsi yang mempunyai prevalensi penyakit asma yang melebihi angka penyakit asma di Indonesia pada tahun 2007 yaitu 3,6% dan terjadi penurunan pada tahun 2013 menjadi 2,7% berdasarkan diagnosis penyakit asma melalui wawancara semua umur berdasarkan gejala (Riskesdas 2007 & 2013, Balitbangkes, Kemenkes RI).

Dinas Kesehatan Kota Padang melaporkan, asma bronkial termasuk ke dalam 10 penyakit penyebab kematian terbanyak di Kota Padang tahun 2010 yaitu sebanyak 3% (Dinas Kesehatan Kota Padang, 2011). Jumlah kunjungan penderita asma di seluruh rumah sakit dan puskesmas di Kota Padang sebanyak 12.456 kali di tahun 2012 (Dinas Kesehatan Kota Padang, 2013). Berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Kota Padang tahun 2014, jumlah penderita asma terbanyak adalah di puskesmas Air Dingin Kota Padang mencapai 1178 kunjungan pertahun. Jumlah kunjungan ini jauh lebih banyak dibandingkan dengan kunjungan penderita asma ke Puskesmas Bungus yang hanya 860 orang dan Lubuk Buaya sebanyak 630 orang kunjungan (Dinas Kesehatan Kota Padang, 2015).

Asma bronkial pada orang dewasa umumnya berlangsung seumur hidup dan belum dapat disembuhkan dengan pengobatan yang di berikan saat ini. Asma terdiri atas 3 hal yaitu obstruksi saluran napas yang reversibel, hiperreaktivitas saluran napas serta inflamsi saluran napas. Inflamasi saluran napas merupakan penyebab dua hal yang lain. Inflamasi kronik akan mengakibatkan gejala klinik dan gangguan faal paru (*Global Iniatif for Asthma*, 2012). Pada saat ini penilaian derajat asma berdasarkan gejala klinik dan faal paru, bukan inflamasi kronik saluran nafas (Jakatanon dkk, 2000).

Penyakit asma merupakan proses inflamasi kronik saluran pernapasan yang melibatkan banyak sel dan elemennya. Proses inflamasi kronik ini menyebabkan saluran pernafasan menjadi hiperesponsif, sehingga memudahkan terjadinya bronkokonstriksi, edema, dan hipersekresi kelenjar, yang menghasilkan pembatasan aliran udara di saluran pernafasan dengan manifestasi klinik yang bersifat periodik berupa mengi, sesak napas, dada terasa berat, batuk-batuk terutama pada malam hari atau dini hari/subuh. Ketiga gejala ini berhubungan dengan luasnya inflamasi, yang derajatnya bervariasi dan bersifat reversibel secara spontan maupun dengan atau tanpa pengobatan (GINA, 2011). *Global Initiative for Asthma* (GINA), 2002 mengklasifikasikan derajat asma berdasarkan gejala, gejala pada malam hari dan uji faal paru, menjadi asma intermiten, asma persisten ringan, asma persisten sedang dan asma persisten berat.

Spirometri merupakan salah satu metode penilaian faal paru dengan melakukan pengukuran terhadap volume udara yang dapat dikeluarkan pasien saat ekspirasi setelah inspirasi maksimal. Pemeriksaan ini dapat menentukan apakah suatu kelainan paru merupakan kelainan paru yang obstruktif (seperti asma dan PPOK) maupun restriktif (dimana ukuran paru mengecil seperti penyakit paru fibrosis). Spirometri merupakan cara yg paling efektif untuk menunjukkan derajat kelainan paru termasuk derajat asma (Bellamy *et al*, 2005).

Kelemahan spirometri adalah keakuratan hasil pengukuran sangat tergantung dari operator. Pelatihan terhadap operator sangat penting dilakukan. Pertolongan dan saran dari rekan yang lebih berpengalaman dalam pengoperasian spirometri akan meningkatkan realibilitas dari hasil pengukuran (Bellamy *et al*, 2005).

Secara klinis derajat asma bergantung kepada *effort* dan teknik melakukannya (NHLBI, 2002). Pada asma intermiten, faal paru dapat normal (NHLBI, 2002). Terdapat sejumlah penderita dengan inflamasi saluran napas namun faal paru normal (Rytilla, 2002). Pada asma berat, faal paru dapat tidak mencerminkan faal saluran napas. Pada asma stabil uji faal paru dapat mencerminkan kondisi derajat asma. Derajat asma dapat terbagi 2 bagian yaitu derajat asma kronik ringan dan derajat asma kronik berat. Asma derajat klinis apapun dapat menderita eksaserbasi akut berat (NHLBI, 2002). Dengan demikian derajat asma secara klinis tidak dapat menggambarkan eksaserbasi yang terjadi sesuai derajat tersebut. Belda (2001) mendapatkan eksaserbasi berhubungan dengan kadar Eosinofil dan *Eosinophil Cationic protein* (ECP). Klasifikasi derajat asma kronik berdasarkan paradigma imunopatologi yang lebih menggambarkan derajat inflamasi kronik saluran napas belum tersusun.

Pada saat ini pemeriksaan yang dilakukan berdasarkan klasifikasi imunologis asma kronik merupakan pemeriksaan yang meninjau kadar Interleukin 4 (IL-4), Interleukin 13 (IL-13) dan *Eosinophil Cationic Protein* sebagai marker inflamasi kronik saluran napas. Inflamasi ini sudah terdapat pada asma dini dan sangat ringan. Sel inflamasi yang berperan terutama ialah limfosit T, sel mast dan eosinofil (Renauld, 2001). Limfosit T yang berperan ialah CD4 atau T helper. Interleukin merupakan kelompok dari sitokin (disekresi hormon) yang pertama kali diekspresikan oleh sel darah putih (leukosit). Fungsi dari sistem kekebalan tubuh tergantung pada interleukin. Mayoritas interleukin disintesis oleh helper *CD4+ T lymphocytes*, serta melalui monosit, makrofag, dan sel endotel.

Interleukin mempromosikan pengembangan dan diferensiasi T, B, dan sel-sel hematopoietic (Lackie J, 2010).

Salah satu sitokin yang mendapat perhatian dalam patogenesis asma adalah IL-13 yang merupakan protein yang pada manusia yang dikode oleh gen IL-13. Interleukin 4 dan 13 memiliki kesamaan sekitar 30% dari urutan dan memiliki struktur yang mirip. Interleukin 13 adalah sitokin yang disekresi oleh berbagai jenis sel, terutama T helper tipe 2 (Th2), yang merupakan mediator dari peradangan dan penyakit (Lackie *et al*, 2010). Namun, IL-13 diduga menjadi mediator yang lebih sentral dari perubahan fisiologis yang disebabkan oleh peradangan alergi pada banyak jaringan. Interleukin 13 berhubungan terutama dengan induksi penyakit saluran napas dan memiliki peranan sebagai anti-inflamasi. Interleukin 13 menginduksi kelas protein yang dikenal sebagai *matriks metalloproteinase* (MMPs) di saluran nafas. Interleukin 13 menginduksi MMPs ini sebagai bagian dari mekanisme perlindungan terhadap peradangan alergi yang berlebihan yang merupakan predisposisi sesak napas (Corren *et al*, 2013).

Limfosit subtype yang berperan pada asma ialah Th2 dengan melepaskan sitokin antara lain IL-4 dan IL-5. Interleukin 4 mempengaruhi limfosit B dalam sintesis IgE terjadi degranulasi sel mast. Degranulasi sel mast melepaskan berbagai mediator yang mengakibatkan serangan asma akut dan juga melepaskan berbagai sitokin sebagai inflamasi "*acute on chronic*". sitokin IL-5 berperan pada *eosinophilopoiesis* dan aktifitas eosinofil. Eosinofil menyebabkan kerusakan epitel dan mengakibatkan terjadinya asma kronik. Proses inflamasi di atas menyebabkan hiperreaktivitas bronkus, meningkatkan penurunan arus udara dan gejala klinik (Lackie J, 2010).

Limfosit T CD4 mempunyai peran penting dan merupakan pengatur proses inflamasi pada asma. IL-4 diperlukan oleh limfosit T CD4 untuk pembentukan Th2 dan oleh limfosit B untuk memproduksi IgE. IL-4 dilepaskan oleh Th0, Th2 dan sel mast (Renauld, 2001). IL-5 selain dihasilkan oleh limfosit T CD4 juga dihasilkan oleh sel mast dan eosinofil. IL-5 berfungsi pada maturasi, aktivasi, chemoatraksi dan proteksi eosinofil dari apoptosis. Sitokin IL-5 menyebabkan migrasi eosinofil dari sumsum tulang hingga saluran napas. Sitokin IL-5 dapat ditemukan pada serum dan sputum penderita asma (Holgate, 2000; Corren J, 2013).

Infiltrasi eosinofil merupakan gambaran khas saluran napas penderita asma. Eosinofil diaktivasi oleh IL-5 namun eosinofil juga menghasilkan IL-5. Eosinofil yang teraktivasi akan melepaskan protein *eosinofil cationic protein (ECP)*, *major basic protein (MBP)*, *Eosinofil-derived neurotoxin (EDN)* dan *eosinofil peroxidase (EPO)*. Hal ini menyebabkan kerusakan pada epitel dan mengakibatkan asma kronik. *eosinofil cationic protein* dapat ditemukan pada sputum penderita (Corren J, 2013)

Penelitian yang dilakukan oleh Efren (2011) menyatakan bahwa IL 13 merupakan salah satu yang menjadi sasaran penting dalam identifikasi asma. Penelitian ini didukung oleh Grunig (2012) yang menyatakan bahwa IL13 berperan dalam prognosis asma. Penelitian yang dilakukan oleh Kaas (2007) polimorfisme protein eosinofil kationik (ECP) memiliki asosiasi dengan asma. Penelitian yang dilakukan oleh Woshcnagg (2009) menyatakan bahwa protein ECP berhubungan dengan identifikasi prognosis asma.

Inflamasi saluran napas merupakan faktor utama pada pathogenesis asma. Biopsy bronkus dan *bronchoalveolar lavage* (BAL) digunakan untuk menilai inflamasi saluran napas, namun cara ini merupakan tindakan invasif dan tidak nyaman untuk penderita. Pemeriksaan lain untuk menilai inflamasi saluran napas ialah dengan pemeriksaan sputum. Pada penderita asma yang tidak dapat mengeluarkan sputum secara spontan dapat dilakukan induksi sputum. Induksi sputum tidak invasive dan dapat digunakan untuk penilaian inflamasi saluran napas (Belda, 2000; Zeibecoglou, 2001). Dengan demikian sitokin IL-4, IL-13 dan *Eosinophil Cationic Protein* (ECP) menjadi dasar klasifikasi imunologik derajat asma kronik.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul klasifikasi derajat asma kronik ditinjau dari interleukin 4, interleukin 13 dan *eosinophil cationic protein* berdasarkan spirometri.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah terdapat hubungan derajat asma kronik berdasarkan spirometri dengan kadar Interleukin 4 (IL-4)?
2. Apakah terdapat hubungan derajat asma kronik berdasarkan spirometri dengan kadar Interleukin 13 (IL-13)?
3. Apakah terdapat hubungan derajat asma kronik berdasarkan spirometri dengan kadar *Eosinophil Cationic Protein* (ECP)?
4. Variabel apakah yang paling dominan berhubungan antara derajat asma kronik berdasarkan spirometri dengan kadar IL-4, IL-13 dan ECP

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan derajat asma kronik berdasarkan spirometri dengan kadar interleukin 4, interleukin 13, dan *eosinophil cationic protein*

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis hubungan derajat asma kronik berdasarkan spirometri dengan kadar Interleukin 4 (IL-4).
2. Menganalisis hubungan derajat asma kronik berdasarkan spirometri dengan kadar Interleukin 13 (IL-13).
3. Menganalisis hubungan derajat asma kronik berdasarkan spirometri dengan kadar *Eosinophil Cationic Protein (ECP)*.
4. Menganalisis variabel yang paling dominan berhubungan antara derajat asma kronik berdasarkan spirometri dengan kadar IL-4, IL-13 dan ECP.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Dapat mengetahui tentang hubungan antara asma kronik berdasarkan spirometri dengan kadar Interleukin 4, Interleukin 13, dan *Eosinophil Cationic Protein* .

### 1.4.2 Bagi Praktik Klinis

Dengan mengetahui hubungan antara derajat asma kronik berdasarkan spirometry dengan variabel yang diperiksa, maka variabel yang memiliki hubungan paling dominan dapat dianjurkan kepada penderita asma kronik sebagai salah satu pemeriksaan anjuran untuk menentukan derajat asma yang sedang dialami.

