

TINJAUAN UMUM PENYAKIT ASMA



Disusun Oleh:

Yuktiana Kharisma, dr., M.Kes

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM BANDUNG
2017**

PENDAHULUAN

Asma didefinisikan sebagai kondisi inflamasi kronis pada saluran nafas yang menyebabkan episode sumbatan nafas berulang. Inflamasi kronis ini ditandai dengan peningkatan respon trakeobronkhial terhadap berbagai stimulus. Perubahan secara histopatologis pada saluran nafas ditandai oleh kerusakan epitel, deposisi kolagen subepitel dengan penebalan membran basal serta hipertrofi kelenjar mukus dan otot polos. Perubahan patologis ini berhubungan dengan inflamasi yang menetap dan *hyperresponsiveness* pada penderita asma (Liu, 2004).

Asma adalah suatu penyakit yang episodik yaitu penderita dapat mengalami eksaserbasi akut atau serangan asma dan diselingi episode bebas gejala. Gambaran klinik asma secara umum ditandai dengan suatu rekurensi dari episode sesak nafas, batuk kering dan *wheezing* atau mengi saat ekspirasi. Serangan asma dapat dicetuskan oleh faktor fisik maupun iritan saluran nafas (misalnya udara dingin atau asap rokok). Biasanya serangan asma berlangsung singkat, bisa beberapa menit sampai beberapa jam dan setelah serangan berakhir penderita tampak sembuh seperti sediakala. Gejala yang timbul pada asma sebagai akibat penyempitan saluran nafas ini dapat sembuh spontan atau dengan pengobatan. Eksaserbasi asma yang berlangsung lebih lama (beberapa hari) biasanya dicetuskan oleh alergen dari lingkungan atau makanan, latihan fisik dan setelah infeksi virus pada saluran nafas atas. Eksaserbasi ini ditandai oleh perburukan keadaan pada malam hari, sumbatan nafas yang berat bahkan dapat terjadi hipoksia dan gagal nafas. Seorang penderita dapat juga mengalami sesak nafas setiap hari dengan derajat obstruksi yang bervariasi dari sedang sampai berat yang dapat berlangsung hingga beberapa minggu. Keadaan ini disebut status asmatikus (McFadden, 2005; Liu, 2004).

Sekarang ini pengelolaan asma ditujukan untuk mengurangi inflamasi dan sumbatan saluran nafas dengan menggunakan anti inflamasi sebagai “*controller*” atau bronkodilator β -agregik agonis sebagai “*quick reliever*” dan intervensi dini dengan glukokortikoid saat terjadi serangan asma (Liu, 2004).

TINJAUAN PUSTAKA

Definisi

Global Initiative for Asthma (GINA) mendefinisi asma sebagai berikut :

Asma adalah gangguan inflamasi kronik saluran respiratorik dengan banyak sel dan elemen selular yang berperan. Inflamasi kronik ini berhubungan dengan *hyperresponsiveness* yang menyebabkan episode *wheezing* berulang, sesak nafas, rasa dada tertekan dan batuk terutama malam dan dini hari. Gejala ini biasanya berhubungan dengan penyempitan saluran respiratorik yang luas namun bervariasi yang paling tidak bersifat reversibel, baik secara spontan maupun karena pengobatan (Garna, 2005).

Epidemiologi

Setiap orang dapat menderita asma, sejak dari bayi hingga dewasa. Kecenderungan seseorang untuk menderita asma dipengaruhi oleh faktor keturunan. Setiap orang bisa menderita asma, tapi serangan asma memang lebih sering muncul pada anak-anak berusia kurang dari 5 tahun, dan orang dewasa pada usia 30-tahunan. Umumnya prevalensi asma anak lebih tinggi daripada dewasa. Angka ini juga berbeda-beda antara satu kota dengan kota lain di negara yang sama. Di Indonesia prevalensi asma berkisar antara 5% - 7% (Garna, 2005).

Klasifikasi

Paling sedikit ada 2 macam klasifikasi yaitu :

- Klasifikasi derajat berat ringan penyakit asma.
- Klasifikasi derajat berat ringan serangan akut (eksaserbasi) asma.

Tabel 1. Klasifikasi Derajat Penyakit Asma Menurut GINA

Parameter klinis gejala Nocturnal faal paru	<i>Intermitent</i>	<i>Mild persistent</i>	<i>Moderate persistent</i>	<i>Severe persistent</i>
Gejala klinis Serangan	<1x/mgg singkat	>1x/mgg mengganggu tidur/aktivitas	<1x/hr/setiap hari mengganggu tidur/aktivitas	Setiap hari Sering
Gejala asma malam hari	<2x/bl	>2x/bulan	>1x/mgg	Sering
Uji faal paru (FEV ₁ /PEF)	>80% <20%	>80% 20-30%	60-80% >30%	<60% >30%

Sumber GINA, 2002 (dikutip dari Garna, 2005).

Tabel 2. Klasifikasi Derajat Serangan Asma

Parameter klinis Faal paru Laboratorium	Ringan	Sedang	Berat	Ancama henti nafas
Sesak	Berjalan Bisa tidur	Berbicara lebih enak duduk	Istirahat membungkuk ke depan	
Posisi	Bisa berbaring	Lebih suka duduk	Duduk bertopang lengan	
Bicara Kesadaran Sianosis Wheezing	Kalimat Mungkin irritable Tidak ada	Penggal kalimat Biasanya irritable Tidak ada	Kata-kata Biasanya irritable Ada	Nyata Tidak terdengar
Penggunaan otot bantu respiratori Retraksi	Sedang, akhir ekspirasi Biasanya tidak	Nyaring, sepanjang ekspirasi&inspirasi Biasanya ya	Sangat nyaring, tanpa stetoskop Ya	Paradoks torakoabdominal
Frekuensi nafas Frekuensi nadi PERF/FEV ₁ Pre bronkodilator Post bronkodilator	Dangkal, interkostal Takipnea Normal	Sedang, suprasternal Takipnea Takikardi	Dalam, cuping hidung Takipnea Takikardi	Dangkal/hilang Bradipnea Bradikardi
Sat O ₂ Pa O ₂ Pa CO ₂	>60% >80% >95% Normal <45% mmHg	40-60% 60-80% 91-95% > 60 mmHg < 45 mmHg	<40% <60% <90% < 60 mmHg >45 mmHg	

Sumber : Garna, 2005

Prevalensi dan Etiologi

Asma adalah penyakit yang sering dijumpai tetapi etiologi pastinya belum dapat dijelaskan secara komplit. Penelitian terakhir menunjukkan adanya faktor genetik dan lingkungan yang saling mempengaruhi. Prevalensi asma meningkat di beberapa negara. Diperkirakan 4-5% populasi di Amerika menderita asma (McFadden, 2005).

Asma Bronkial dapat menyerang segala usia, tetapi sering dijumpai pada usia muda. Sekitar 50% kasus asma bronkial terjadi pada usia 10 tahun dengan rasio laki-laki dan perempuan sebesar 2:1. Tetapi pada usia 30 tahun rasio tersebut sebesar 1:1. Apabila dilihat dari sisi etiologi, asma adalah penyakit yang heterogen. Faktor genetik (atopi), faktor lingkungan seperti virus, alergen dan pekerjaan dapat menjadi faktor yang mencetuskan asma atau membuat penyakit tersebut berkesinambungan (McFadden, 2005).

Atopi adalah salah satu faktor risiko untuk terjadinya asma. Asma karena alergi biasanya diidentifikasi apabila terdapat riwayat alergi penderita maupun keluarganya seperti rhinitis, urtikaria dan ekzema atau apabila terjadi reaksi kulit positif berupa bengkak dan kemerahan terhadap ekstrak alergen spesifik yang disuntikkan secara intradermal dan bila terdapat peningkatan kadar IgE dalam serum (McFadden, 2005).

Terdapat beberapa lokus pada kromosom autosomal yang berhubungan dengan atopi (asma), peningkatan kadar IgE dan *hyperresponsiveness* saluran nafas diantaranya kromosom 5q, 11q dan 12q. Sebagai contoh, kromosom 5q berisi gen proalergi dan proinflamasi atau cluster cytokine (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) serta berisi gen yang mengatur reseptor β -adrenergik dan reseptor glukokortikoid. Kromosom

12q terdiri dari dua gen yang berhubungan dengan atopi, *hyperresponsiveness* saluran nafas termasuk sintesis nitrit oxida (McFadden, 2005).

Beberapa faktor dianggap dapat mencetuskan serangan asma diantaranya adalah alergen, obat-obatan, lingkungan (asap rokok, polusi udara, udara dingin, bau yang tajam), infeksi, aktifitas fisik, emosi dan pekerjaan (McFadden, 2005).

Tabel 3. Stimulus yang mencetuskan serangan asma

Stimulus yang mencetuskan serangan asma
Infeksi virus pada saluran pernafasan
Alergen
Alergen dari binatang, tumbuhan (bulu binatang dan serbuk sari)
Debu dan kotoran
<i>Dust mites</i>
Jamur
Asap rokok
Polusi udara
Ozon
Sulfur dioksida
Sisa pembakaran kayu/bahan bakar
Endotoksin, mycotoksin
Debu
Lingkungan & pekerjaan
Debu kayu dan sayuran di ladang
Detergen
Formaldehid, minyak cat, zat pewarna
Obat-obatan (aspirin)
Bau yang tajam
Parfum, <i>hairsprays</i> , zat pembersih
Udara dingin & kering
Aktivitas fisik yang berat
Sress emosi

Sumber : Liu, 2004

Patogenesis

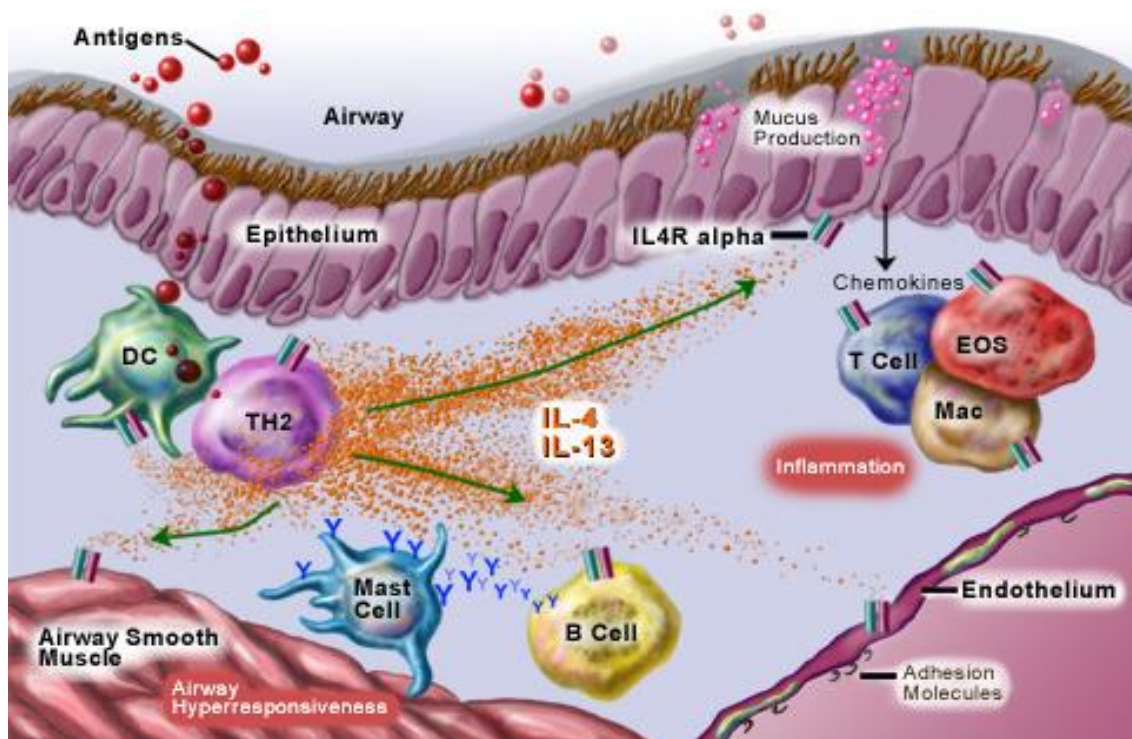
Asma adalah suatu penyakit hasil dari keadaan inflamasi pada saluran nafas yang berlangsung kronis. Reaksi pada asma alergi diperantarai oleh respon IgE dan dikontrol oleh sel limfosit T dan B. Reaksi ini diaktifasi oleh interaksi antigen dengan IgE yang terikat pada sel mast (McFadden, 2005).

Pada sel epitel dan submukosa saluran nafas terdapat sel dendritik yang berfungsi menangkap dan memproses antigen. Setelah menangkap imunogen, sel tersebut yang berperan sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) kemudian mempresentasikan materi alergen kepada sel limfosit T. Interaksi antigen dengan sel T naif (Th0) ditambah bantuan IL-4 menyebabkan diferensiasi sel Th0 menjadi sel Th2. Selain itu, IL-4, IL-13 menyebabkan sel limfosit B lebih banyak memproduksi IgE dibandingkan IgG dan IgM (McFadden, 2005).

Setelah disintesis dan dikeluarkan dari limfosit B, IgE akan bersirkulasi dan berikatan dengan sel mast atau basofil. Reaksi antigen-antibodi pada permukaan sel mast yang telah tersensitisasi akan menyebabkan keluarnya mediator dari granula sel mast yaitu histamin, faktor kemotaksis, sitokin (IL-4, IL-5, IL-13), leukotrien dan prostaglandin. Selain itu terjadi pula sintesis dan pengeluaran berbagai mediator lain seperti chemokines (RANTES, eotaxin). Sitokin dan interleukin juga diproduksi oleh sel limfosit Th2 untuk lebih memperkuat respon imun yang terjadi. Zat endogen yang bertanggung jawab terhadap reaksi awal berupa bronkhokonstriksi adalah histamin, leukotrien C4 dan D4 dan prostaglandin. Zat-zat ini berdifusi melalui dinding saluran nafas dan menyebabkan kontraksi otot saluran nafas dan kebocoran cairan ke ekstrasvaskular atau edema. Mediator lain yaitu sitokin, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) dan interleukin 4,5,9,13 mengaktifkan eosinofil dan menyebabkan infiltrasi sel inflamasi di mukosa saluran nafas. Sebagai contoh leukosit menempel pada molekul adhesi yang terdapat pada endotel kemudian melakukan diapedesis dan masuk ke jaringan interstisial kearah rangsang kemotaktik. Selain itu, efek lainnya adalah mempertahankan bronkhokonstriksi dan hipersekresi mukus yang dapat berlangsung hingga 2-8 jam. Proses inflamasi pada

saluran nafas ini berhubungan dengan sensitivitas otot polos saluran nafas (*airway hyperresponsiveness*). Sekarang ini kortikosteroid merupakan obat yang efektif pada inflamasi karena dapat menghambat produksi sitokin baik dari sel mast maupun limfosit (McFadden, 2005; Liu, 2004).

Tidak semua serangan asma diakibatkan karena paparan antigen secara langsung. Penderita asma yang tidak bersifat *immediate hypersensitivity* terhadap antigen dapat terjadi eksaserbasi yang berat setelah provokasi oleh infeksi virus di saluran nafas, atau disebabkan oleh stimulus lain seperti aktivitas fisik yang berat, udara dingin, obat-obatan dan stress emosi (McFadden, 2005).



Gambar 1. Patogenesis Asma; Antigen, Sel epitel saluran nafas, sel dendritik (DC), interleukin (IL) Sumber: <http://www.healthsystem.virginia.edu/uva>

Patofisiologi

Asma ditandai dengan pengurangan diameter saluran nafas disebabkan oleh kontraksi otot polos, sumbatan vaskuler, edema dinding bronkhus dan sekresi mucus yang tebal. Hasil akhir dari proses diatas adalah peningkatan resistensi saluran nafas, menurunnya pernafasan dan volume ekspirasi paksa, hiperinflasi, meningkatnya usaha nafas, perubahan fungsi otot respirasi, perubahan *recoil elasticity*, *mismatch* antara *pulmonary blood flow* dan ventilasi dan perubahan pada konsentrasi gas dalam darah. Walaupun asma adalah penyakit primer pada saluran nafas, tetapi fungsi paru dapat terganggu selama berlangsungnya serangan asma. Pada pemeriksaan volume ekspirasi paksa satu detik (FEV_1) atau peak *expiratory flow rate* (PEFR) biasanya <40% yang diprediksikan. Pada penderita yang sering mengalami serangan, pemeriksaan elektrokardiografi memberikan gambaran hipertrofi ventrikel dan hipertensi pulmo (McFadden, 2005).

DIAGNOSIS

- 1. Anamnesa :** Adanya riwayat sesak nafas yang episodik, wheezing dan batuk kronis berulang dan rasa dada tertekan. Adanya variabilitas musim, riwayat asma maupun atopi penderita maupun keluarga. Apakah gejala diatas muncul setelah beraktivitas, setelah terpapar alergen udara/polutan, menderita common cold sampai dada terasa tertekan atau perlu waktu >10 hari untuk sembuh dan gejala membaik setelah pemberian obat anti asma (Garna, 2005).
- 2. Analisa gas darah :** Pada analisa gas darah kita mungkin akan menjumpai penurunan saturasi oksigen darah, penurunan PCO_2 darah arteri sehingga terjadi alkalosis respiratorik (pada tahap awal), peningkatan PCO_2 darah arteri sehingga

terjadi asidosis respiratorik apabila asma semakin berat/status asmatikus dan penurunan PO₂ darah (Garna, 2005).

3. Pemeriksaan Penunjang

- ❖ Radiologi: Foto toraks
- ❖ Uji faal paru-paru:
 - Volume ekspirasi paksa dalam 1 detik (FEV1) menurun
 - Kapasitas vital paksa (FVC)menurun
 - Perbandingan antara FEV1 dan FEC menurun. Hal ini disebabkan karena penurunan FEV1 lebih besar dibandingkan penurunan FVC
 - Volume residu (RV) meningkat
 - Kapasitas fungsional residual (FRC) meningkat

Dalam masa remisi, pemeriksaan fungsi paru seringkali menunjukkan hasil normal.

- ❖ Uji bronkodilator : dilakukan pemeriksaan PFR dengan peak flow meter kemudian diberi nebulizer dengan bronkhodilator kerja cepat, apabila setelah 15 menit perbedaan nilai (peningkatan) PERF >15%, dapat didiagnosis asma.
- ❖ Uji provokasi bronkus : dilakukan dengan histamin, metakolin, latihan (exercise), udara kering/dingin atau NaCl hipertonis. Penurunan >20% pada FEV1 setelah provokasi bronkhus dapat didiagnosis sebagai asma.
- ❖ Tes kulit untuk berbagai jenis alergen.

(Garna, 2005).

Gejala Klinik

Gejala pada asma terdiri dari trias yaitu dispnea, batuk dan wheezing. Pada saat serangan, penderita merasa ada tekanan pada dadanya disertai batuk nonproduktif. Pernafasan terdengar keras dan penderita tampak kesulitan saat melakukan ekspirasi (McFadden, 2005).

PENGOBATAN ASMA

Pemberian obat ke dalam paru-paru dapat diberikan dengan sediaan dalam bentuk aerosol. Penatalaksanaan tersebut memberikan konsentrasi lokal yang tinggi dalam paru namun sedikit pengaruhnya terhadap sistemik. Oleh karena itu penggunaan obat aerosol tersebut dapat meningkatkan *therapeutic ratio* dengan cara meminimalisasikan efek sampingnya terhadap sistemik. Contoh obat yang sering digunakan dalam bentuk inhalasi pengobatan penyakit asma antara lain agonis β_2 -adrenergik, dan glukokortikoid yang memiliki potensi efek samping serius bila mencapai sistemik. Karena patofisiologi penyakit asma hanya menyangkut gangguan dalam saluran pernafasan saja, maka teori pemberian obat secara aerosol sangat sesuai (Undem, 2001).

Pemberian obat secara aerosol ke dalam tempat kerjanya dipengaruhi oleh ukuran partikel dalam aerosol tersebut. Partikel yang berukuran lebih besar dari 10 μm akan dideposit ke dalam mulut dan orofaring, sedangkan partikel yang berukuran lebih kecil dari 0,5 μm akan diinhalasi sampai ke alveolus dan kemudian akan diekshalasikan tanpa dideposit didalam paru-paru. Partikel dengan ukuran 1-5 μm akan dideposisi di saluran/ jalan nafas yang kecil / sempit, partiel inilah yang paling efektif. Ada beberapa faktor tambahan yang mempengaruhi efektivitas obat di dalam

cabang-cabang bronkus, antara lain: kecapatan pernafasan dan penahanan nafas setelah inhalasi. Hasil yang terbaik diperoleh dengan cara nafas yang perlahan dan nafas dalam yang kemudian ditahan selama 5-10 detik (Undem, 2001).

Meskipun dilakukan dengan cara yang ideal, partikel-partikel obat akan dideposit dalam jumlah yang sedikit pada paru-paru, yaitu sekitar 2%-10%. Sebagian besar sisanya akan tertelan. Untuk mendapatkan efek sistemik yang minimal, obat dalam bentuk aerosol, harus sukar diabsorpsi dari saluran pencernaan dan harus dengan cepat diinaktifkan oleh *first pass metabolisme* di hati. Semakin banyak persentase obat di dalam paru dan semakin sedikit jumlah obat yang mencapai saluran pencernaan, maka semakin meningkat pula *therapeutic index*-nya. Ada dua tipe pengobatan terapi aerosol, yaitu *metered-dose inhaler* dan *nebulizer*. Keduanya memberikan ukuran partikel yang sama, yaitu 1-5 μm (Undem, 2001).

Dalam pengobatan asma, selain obat dalam bentuk inhalasi dapat juga diberikan dalam bentuk oral misal glukokortikoid oral, NSAID, teofilin, dll. Obat yang digunakan dalam terapi asma sering dikategorikan menjadi “relievers” (agonis adreseptor sebagai bronkhodilator) dan “controllers” (kortikosteroid inhalasi sebagai suatu anti inflamasi) (McFadden, 2005).

1. β - Adrenergic Receptor Agonist

Obat stimulan adrenergik bekerja dengan cara merelaksasi otot polos saluran nafas menyebabkan bronkodilatasi dan menghambat pengeluaran mediator dari sel mast. Selain itu, obat ini dapat menghambat pembentukan edema di mukosa saluran nafas dan meningkatkan transportasi mukosiliar dengan cara meningkatkan aktifitas cilia dan menekan produksi mucus (McFadden, 2005).

β - Adrenergic Receptor Agonist yang tersedia untuk pengobatan asma adalah selektif untuk reseptor subtipe β_2 . Obat ini dapat diklasifikasikan menjadi *short acting* dan *long acting*. *Short acting agonists* digunakan untuk mengobati simptom asma, sedangkan *long acting agonists* digunakan sebagai profilaktik terhadap penyakit tersebut.

- *Short acting agonists*

Obat yang termasuk dalam kelompok ini adalah albuterol, levalbuterol, metaproterenol, terbutalin, pirbuterol. Obat-obat ini digunakan untuk mengobati bronkospasme akut. Terbutalin, albuterol, dan metaproterenol juga tersedia dalam bentuk sediaan oral. Tiap obat memiliki mula kerja dalam 1-5 menit dan menghasilkan efek bronkodilatasi selama 2-6 jam. Ketika diberikan secara oral, masa kerja obatnya lebih panjang (misalnya terbutalin oral, memiliki masa kerja 4-8 jam) (Undem, 2001).

Mekanisme kerja dari *short acting agonists* ini berhubungan dengan relaksasi otot polos pada saluran pernafasan sehingga menghasilkan efek bronkodilatasi. Meskipun otot polos pada bronkus manusia mempunyai sedikit atau tidak ada persarafan katekolaminergik simpatetik, tetapi memiliki reseptor β_2 adrenergik dalam jumlah besar. Stimulasi dari reseptor ini akan mengaktifkan adenilil siklase yang akan meningkatkan cAMP intraseluler sehingga akan mengurangi tonus otot. β_2 - Adrenergic Receptor Agonist juga akan meningkatkan konduktansi dari *channel* kalium dalam sel saluran nafas yang akan menyebabkan hiperpolarisasi membran dan relaksasi (Undem, 2001).

- *long acting agonists*

Salmeterol xinafoate adalah agonis adrenergik jangka panjang dengan selektivitas yang tinggi terhadap reseptor β_2 . Inhalasi salmeterol akan memberikan efek bronkodilatasi selama 12 jam. Mekanisme kerja dari Salmeterol belum diketahui secara jelas. Rantai samping salmeterol 10.000 kali lebih lipofilik dibandingkan dengan albuterol. Lipofitas mengatur kecepatan difusi melalui reseptor dengan menentukan derajat partisi dalam lipid bilayer membran. Salmeterol yang tidak terikat akan tetap berada pada membran dan secara perlahan-lahan akan didisosiasi dari membran. *Long acting* β -adrenergik akan merelaksasikan otot polos dari saluran nafas dengan mekanisme yang sama dengan *short acting*. Stimulasi dari reseptor beta-2 adrenergik juga akan menghambat fungsi sel-sel inflamasi termasuk sel mast, basofil, eosinofil, neutrofil dan limfosit. Selain itu, stimulasi dari reseptor beta-2 adrenergik juga akan meningkatkan cAMP intraselular yang menyebabkan penghambatan dari pelepasan mediator inflamasi dan sitokin. Penggunaan reseptor secara kronik akan mengakibatkan desensitisasi reseptor dan pengurangan dari efek. Kecepatan derajat desensitisasi tergantung dari tipe selnya. Misalnya reseptor β_2 pada otot polos bronkus manusia relatif resisten terhadap desensitisasi, sedangkan reseptor pada mast cell dan limfosit akan cepat disensitisasi segera setelah eksposur. Hal inilah yang menjelaskan bahwa obat beta-2 adrenergik kurang efektif dalam menghambat inflamasi yang berhubungan dengan asma pada saluran nafas. Oleh karena itu dianjurkan untuk memberikan *long acting* β_2 adrenergik dikombinasikan dengan anti inflamasi. (salmeterol dan flutikasone). Dalam dosis kecil, obat ini memberikan sedikit efek samping. Pada dosis yang lebih besar, obat ini dapat

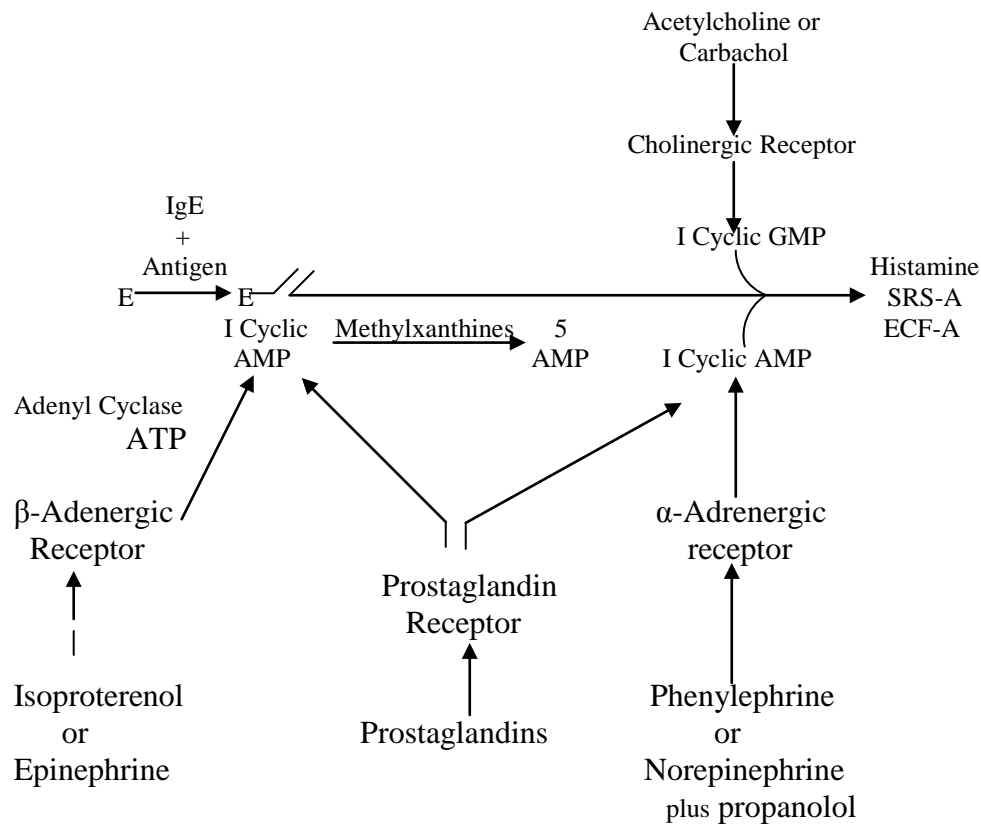
menyebabkan peningkatan denyut jantung, aritmia jantung, mempengaruhi CNS (Undem, 2001).

2. Methylxantin

Salah satu obat golongan methylxantin adalah teofilin. Teofilin dimasukan ke dalam golongan tersebut karena mempunyai rumus bangun kimia teofilin berupa "methylxanthine" yang struktur kimianya sama dengan kafein atau teobromin. Obat ini sering ditemukan pada kopi, teh, coklat, kola, biasanya dalam bentuk garam teofilin yang mudah larut dalam air (Undem, 2001).

Efek yang khusus dan paling berguna dari teofilin terutama dalam dunia kedokteran adalah efek bronkodilatornya. Kerja utama teofilin adalah memberikan bronkodilatasi berupa relaksasi otot polos bronkus. Mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat *cyclic nucleotide phosphodiesterase enzyme* (PDEs). PDEs mengkatalisasi perubahan cAMP dan cGMP menjadi 5-AMP dan 5-GMP. Penghambatan dari PDEs ini akan menyebabkan akumulasi dari cAMP dan cGMP. Keadaan ini akan menyebabkan efek bronkodilatasi (Undem, 2001).

Teofilin juga berperan sebagai antagonis kompetitif pada reseptor adenosin. Adenosin dapat menyebabkan bronkokonstriksi dan berpotensi untuk menyebabkan pengeluaran mediator sel mast pada paru-paru (Undem, 2001).



Gambar 2. Penghambatan enzim fosfodiesterase (Wasserman, 1978)

Selain memiliki efek khusus sebagai bronkodilator, teofilin mempunyai efek terhadap susunan saraf pusat, sistem kardiovaskular, otot diafragma, sekresi lambung, dan efek diuretik pada ginjal. Terhadap SSP, terutama perangsangan korteks dapat menghilangkan rasa kantuk. Sedangkan pada medula dapat merangsang pusat pernafasan, pusat vasomotor atau pusat vagus yang mempengaruhi tekanan darah. Terhadap sistem kardiovaskular dapat merangsang langsung otot jantung, pelepasan katekolamin lokal, adanya respon vagolitik perifer sehingga dapat menambah kekuatan kontraksi dan juga dapat menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah koroner, tetapi efek terhadap tekanan darah sukar diramalkan. Perangsangan otot jantung akan menyebabkan kenaikan tekanan darah, sedangkan bila perangsangan terhadap pusat vagus dan efek vasodilatasi pembuluh

darah perifer akan menyebabkan penurunan tekanan darah. Terhadap otot diafragma efek teofilin dapat menambah kontraktilitas otot diafragma. Efek lainnya yaitu diuresis pada ginjal dan meningkatnya sekresi lambung (Undem, 2001).

Efek samping yang paling sering biasanya berupa gangguan saluran pencernaan karena iritasi lokal pada lambung, sehingga juga akan menyebabkan mual, muntah, tidak ada nafsu makan, nyeri perut, diare, sakit kepala, dan kadang-kadang muntah darah. Harus diwaspadai juga risiko terjadi aritmia. Efek samping yang terjadi tidak ada kaitannya dengan kadar teofilin dalam serum. Hal ini dapat dihilangkan dengan cara pemberian teofilin dimulai dari dosis yang rendah baru kemudian perlahan-lahan dinaikkan (Undem, 2001).

Konsentrasi plasma theophyllin dalam dosis terapi adalah 5-15 µg/mL. Efek toksik teofilin dapat bermacam-macam, baik pada pemberian secara oral maupun intravena. Clearance menurun sejalan dengan penambahan usia atau apabila digunakan bersama dengan eritromisin dan antibiotik makrolid lain, quinolon, alopurinol, cimetidin dan propranolol. Sedangkan clearance meningkat bila digunakan bersama phenobarbital, phenytoin, rokok, marijuana dan obat-obat penginduksi enzim mikrosom hati (McFadden, 2005).

Tabel 4. Hubungan kadar teofilin serum dengan efek toksik yang terjadi

Organ	Efek Samping		
	Ringan 15-25 µg/ml	Sedang 25-45 µg/ml	Berat > 40 µg/ml
Jantung	Takikardia	Palpitasi	Takikardi ventrikular Fibrilasi ventrikular
SSP	Mual, restlessness	Insomnia, agitasi, muntah	Kejang, koma
Saluran cerna Ginjal		Sakit perut, diare Diuresis	

Sumber: Wilson, 1983

Teofilin diabsorpsi dengan cepat baik setelah pemberian per oral, rectal, maupun parenteral. Suppositoria per rectal akan diabsorpsi lambat dalam saluran pencernaan. Dalam bentuk tablet dapat diabsorpsi 96% dan mencapai puncak dalam serum setelah 2 jam. Teofilin dapat terdeteksi dalam serum antara 10-30 menit setelah pemberian (Undem, 2001).

Teofilin didistribusikan keseluruh kompartemen tubuh, serta dapat melewati plasenta dan terdapat dalam air susu ibu. Obat ini terikat lebih kuat terhadap protein plasma bila dibandingkan dengan kafein. Ikatan protein dengan teofilin kira-kira 60%, tetapi nilai ini akan menurun hingga 40% pada bayi yang baru lahir dan pada dewasa yang menderita sirosis hepar. Ikatan teofilin dengan protein plasma terutama dengan albumin, yang mempunyai sifat reversibel (Undem, 2001).

Teofilin mengalami biotransformasi terutama di dalam hati yaitu kira-kira 90% dan sisanya terjadi di dalam ginjal. Metabolisme teofilin terjadi di retikulum endoplasma sel hati, dimana mengandung sistem enzim mikrosomal atau monooksigenase atau xantin oksidase yang mempunyai sitokrom P-450. Oleh xantinoksidase, teofilin diubah menjadi 1,3 dimethyluric acid dan 3 methyl xanthine. Dari 1,3 dimethyluric acid diubah menjadi 1 methyluric acid dengan dua cara, yaitu: terjadi dimetilasi dari 1,3 dimethyluric acid dan dengan cara oksidasi langsung dari 1 methylxanthine. Didalam urin biasanya ditemukan 3 metabolit yang tidak aktif seperti 1,3 dimethyluric acid, 3 methylxanthine, 1 methyluric acid. Didalam tubuh biasanya metabolisme teofilin terjadi bersamaan dengan derivat xantin yang lain seperti kafein dan teobromin (Undem, 2001).

3. Antikolinergik

Obat antikolinergik seperti ipratropium bromida telah terbukti efektif dan sedikit memberi efek samping. Obat ini dapat diberikan pada penderita yang juga menderita penyakit jantung, berbeda dengan methylxantin dan β -adrenergik stimulan yang berbahaya bila diberikan pada penderita penyakit jantung (Katzung, 2004).

Bronkodilatasi yang dihasilkan oleh ipratropium pada penyakit asma bekerja secara perlahan-lahan. Perbedaan efek yang ditimbulkan oleh obat ini disebabkan karena adanya perbedaan kekuatan tonus parasimpatetik dan derajat pengaktifan jalur kolinergik. Kombinasi antara ipratropium dengan agonis β -2 adrenergik akan menghasilkan efek bronkodilatasi yang lebih baik dan lebih lama daripada diberikan secara tunggal. Begitu pula penggunaan kombinasi ini sebagai penatalaksanaan asma akut. Ipratropium tersedia dalam metered-dose inhaler dan nebulizer solution. *Metered dose inhaler* dapat berisi kombinasi antara ipratropium dengan albuterol atau kombinasi antara ipratropium dengan feneterol (Undem, 2001).

4. Glukokortikoid

Glukokortikoid adalah obat yang paling efektif sebagai anti inflamasi. Steroid oral atau sistemik dapat diberikan pada saat serangan akut yaitu ketika sumbatan jalan nafas tidak membaik atau bahkan memburuk setelah pemberian bronkodilator. Selain itu steroid inhalasi diberikan pada penyakit yang kronis apabila terdapat kegagalan pada regimen terapi sebelumnya (McFadden, 2001).

Mekanisme kerjanya meliputi modulasi produksi dari sitokin dan kemokin. Menghambat sintesis eicosanoid, menghambat akumulasi basofil, eosinofil, dan leukosit lain dalam paru-paru, dan mengurangi permeabilitas vaskular

Glukokortikoid tidak merelaksasikan otot polos saluran nafas, dan hanya memiliki sedikit efek terhadap bronkokonstriksi (Undem, 2001).

Glukokortikoid inhalasi digunakan sebagai profilaktik terhadap asma. Efeknya dapat dilihat dalam jangka waktu 1 minggu. Ketika dikombinasikan dengan inhaled β -2 agonis, glukokortikoid inhalasi memberikan efek yang lebih baik lagi terhadap pengurangan simptom. Glukokortikoid inhalasi diindikasikan untuk penderita dengan symptom yang persisten (Undem, 2001).

Sistemik glukokortikoid digunakan untuk penanganan eksaserbasi asma akut dan kronik atau asma berat. Untuk menangani eksaserbasi asma akut dapat diberikan prednisolon dengan dosis 40-60 mg/ hari selama 5 hari atau untuk anak-anak sebanyak 1-2 mg/kg/ hari. Untuk asma berat diperlukan waktu yang lebih lama dan pengurangan dosis yang perlahan-lahan untuk menghindari eksaserbasi simptom asma dan supresing fungsi pituitary atau adrenal (Undem, 2001).

Tabel 5. Toksisitas Glukokortikoid Inhalasi

<i>Efek Samping</i>	<i>Risiko</i>
- Supresi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal	- Risiko akan meningkat bila dosis dari budesonid atau beclometason >1500 μ b/hari (dewasa), >400 μ g/hari (anak-anak)
- Resorpsi tulang	- Memberikan efek pada dosis 500 μ g/hari
- Metabolisme karbohidrat dan lipid	- Minor, sangat sedikit terjadinya pada beclometason >1000 μ
- Penipisan kulit	- Beclometason dipropionat 400-2000 μ g/hari
- Purpura	- Beclometason 400-2000 μ g/hari
- Dysphonia	- Jarang terjadi
- Kandidiasis	- Insiden <5%
- Perlambatan pertumbuhan	

Sumber: Undem, 2001

5. Cromolyn & Nedocromil

Cromolyn sodium (disodium cromoglycate) dan nedocromyl sodium bersifat stabil tetapi tidak larut dalam air maka diberikan dalam bentuk aerosol. Obat ini efektif dalam menghambat asma yang diinduksi baik oleh alergen maupun oleh *exercise* (Katzung, 2004).

Cromolyn dan nedocromil memberikan efek pada penyakit asma antara lain: menghambat pengeluaran mediator pada dari sel mast pada bronkus, menekan, pengaktifan efek dari *peptide* kemotaktik terhadap neutrofil, eosinofil dan monosit, menghambat parasimpatetik dan refleksi batuk (Undem, 2001).

Cromolyn dan nedocromil berbeda dalam struktur atomnya tetapi mekanisme kerjanya sama yaitu menghambat saluran klorida pada membran sel saraf saluran nafas sehingga menghambat aktivasi sel saraf tersebut dan dipercaya dapat menghambat terjadinya batuk. Efek pada sel mast, basofil dan eosinofil yaitu sebagai *Mast cell-stabilizing agent* yang dapat menghambat degranulasi sel mast sehingga menghambat respon inflamasi terhadap antigen yang masuk saluran nafas. Cromolyn bekerja spesifik pada sel maupun organ contohnya pada manusia cromolyn menghambat degranulasi sel mast di paru-paru tetapi tidak di kulit (Katzung, 2004).

6. Penghambat Jalur Leukotrien (*Leukotrien-Receptor Antagonists* dan *Leukotrien-Sintesis Inhibitor*)

Leukotrien telah terbukti terlibat dalam berbagai penyakit inflamasi, alergi dan anafilaksis. Maka obat yang bekerja menghambat sintesis asam arakhidonat dan turunannya atau reseptornya banyak dikembangkan dalam upaya terapi penyakit tersebut diatas antara lain Zileuton (penghambat 5-lipoxygenase), Zafirlukas dan

Montelukas (antagonis reseptor LTD4). Leukotrien dihasilkan melalui jalur 5-lipoxigenase yaitu oksigenase asam arakhidonat dari berbagai sel inflamasi seperti sel mast, eosinofil, makrofag dan basofil. Leukotrien B4 adalah suatu kemoatraktan yang poten untuk neutrofil. Sedangkan Cysteinyl leukotrienes (Cys-LTs) termasuk LTC4, LTD4 dan LTE4 memberi efek seperti bronkhokonstriksi, meningkatkan reaktifitas bronkus, kebocoran plasma ke interstisial, edema mukosa dan hipersekreksi mukus (McFadden, 2005).

Ketiga bentuk obat tersebut tersedia dalam bentuk tablet peroral. Zafirlukas diabsorpsi dengan cepat dengan bioavailabilitas >90%. Obat ini dimetabolisme sitokrom P450 isozyme CYP2C9 di dalam hati. Waktu paruh dari zafirlukas adalah 10 jam. Montelukas diabsorpsi dengan cepat, dengan bioavailabilitas 60-70%. Dimetabolisme dalam hati oleh sitokrom P450 isozyme CYP3A4 DAN CYP2C9. Waktu paruh obat ini adalah antara 3-6 jam. Zileuton juga diabsorpsi dengan cepat, dan dimetabolisme oleh sitokrom P 450 dan UDP-glucuronosyltransferase. Waktu paruh zileuton singkat yaitu sekitar 2,5 jam (Undem, 2001).

Toksisitas

- Sistemik Eosinofilia (Zafirlukas dan montelukas)
- Vasculitis (mirip dengan Churg-Staus Syndrome)
- Berinteraksi dengan warfarin dan dopa meningkatkan protrombine time (Zafirlukas).
- Peningkatan enzim hati (Zileuton)
- Menurunkan klirens dari teofilin dan warfarin (Zileuton)

Pemberian zafirlukas telah memberikan efek dalam mengurangi eksaserbasi asma sebanyak 50%. Angka ini akan meningkat, bilamana obat leukotrien inhibitor ini dikombinasikan dengan terapi inhaled glukokortikoid dalam dosis rendah. Hal tersebut akan menyebabkan peningkatan fungsi paru-paru dan mengurangi ketergantungan terhadap obat beta-2 adrenergik (Undem, 2001).

Tabel 6. Obat Asma berdasarkan kategori “Relievers” dan ”Controllers”

Kategori	Contoh obat
<i>Quick-Relief Medication</i> <i>“Relievers”</i>	β -agonis kerja cepat inhalasi : Albuterol Levalbuterol Terbutaline Pirbuterol Metaproterenol Antikolinergik inhalasi : Ipratropium Atropin Sistemik glukokortikoid kerja cepat : Prednison Metilprednisolon
<i>Long-Term Control Medication</i> <i>”Controllers”</i>	NSAID : Cromolyn Nedocromolyn Glukokortikoid inhalasi : Beclomethason Flunisolid Budesonid Fluticason Triamcinolon Mometason Teofilin lepas lambat β -agonis inhalasi kerja lama : Salmeterol Formoterol Leukotrien Modifiers : Montelukas Zafirlukas Zileuton Glukokortikoid oral

Sumber : Liu, 2004

Tabel 7. Tahapan dalam Pengelolaan Asma : Berdasarkan Derajat penyakit dan Pengobatannya

Derajat Asma	Gejala (hari)	Gejala Malam hari	Fungsi paru	Long-Term Control Medication	Quick-Relief Medication
Tahap1: Ringan jarang	<3/mgg	<3/bl	FEV atau PEF >80%	Tidak perlu obat harian	β-agonis kerja cepat sebelum&saat olahraga; penggunaan >3x/mgg menandakan kebutuhan untuk memulai terapi kontrol jangka panjang.
Tahap2: Ringan menetap	>3/mgg	3-4/bl	FEV atau PEF >80%	Anti inflamasi: inhalasi Glukokortikoid dosis Rendah, cromolyn, nedocromyl, leukotrien modifier , teofilin lepas lambat sebagai alternatif.	β-agonis kerja cepat sebelum&saat olahraga; penggunaan tiap hari menandakan kebutuhan untuk terapi kontrol jangka panjang.
Tahap3: Sedang menetap	Tiap hari; β-agonis kerja cepat digunakan tiap hari	>1x/mgg	FEV atau PEF 60-80% %	Anti inflamasi: inhalasi Glukokortikoid dosis rendah/sedang, β-agonis kerja lama, leukotrien modifier , teofilin lepas lambat	β-agonis kerja cepat sebelum&saat olahraga; penggunaan yang meningkat menandakan kebutuhan untuk terapi kontrol jangka panjang.
Tahap4: Berat menetap	gejala berlangsung terus, aktifitas terbatas, eksaserbasi sering	Sering	FEV atau PEF <60%	Anti inflamasi: inhalasi Glukokortikoid (dosis tinggi), LABA, leukotrien modifier , toefilin lepas lambat	β-agonis kerja cepat sebelum&saat olahraga; penggunaan tiap hari yang meningkat menandakan kebutuhan untuk terapi kontrol jangka panjang.

long-acting beta-agonist, LABA. Sumber : Liu, 2005.

PENGOBATAN ASMA PADA KEADAAN-KEADAAN TERTENTU

1. Asma pada anak-anak

Secara umum pengobatan asma pada anak-anak tidak berbeda dengan pengobatan pada individu dewasa, kecuali penggunaan glukokortikoid dianjurkan pada usia 12 tahun atau lebih. Meskipun pemakaian glikokortikoid inhalasi akan menghambat kecepatan pertumbuhan, tetapi pada penelitian lebih lanjut disebutkan

bahwa tinggi akhir seorang dewasa tidak terpengaruh oleh pemberian obat ini. Dengan pengontrolan asma yang baik, maka secara tidak langsung pertumbuhan anak pun akan semakin baik. Penggunaan prednison secara oral berkaitan dengan sedikit penurunan tinggi akhir dari seseorang. Metered dose inhalers tidak dapat digunakan pada anak dibawah usia 5 tahun, pemberian obat asma tersebut dapat diberikan baik melalui parenteral atau cairan nebulisasi (Undem, 2001).

2. Asma pada Keadaan Gawat Darurat

Agonis β -adrenergik adalah obat yang dapat digunakan untuk menangani eksaserbasi asma berat dengan segera. Penambahan infus aminofilin pada pemberian agonis β -adrenergik tidak meningkatkan fungsi paru dan gejala-gejala asma. Berdasarkan penelitian, ketika glukokortikoid diberikan ke dalam sistemik pada keadaan darurat, maka hal ini akan mengurangi lama rawat di rumah sakit. Dosis oral glukokortikoid ini memberikan onset yang sama cepatnya dengan pemberiannya secara parenteral. Pada dewasa dan anak-anak yang mengalami eksaserbasi asma pada ruang emergensi, maka diindikasikan pemberian prednison 40-60 mg/hari per oral (1 mg/kg/hari selama 5 hari) (Undem, 2001).

3. Pasien Rawat Inap

Pasien rawat inap dianjurkan untuk diberikan glukokortikoid sistemik sebagai bronkodilator, misalnya methylprednisolone 30-120 mg secara intravena setiap 6 jam. Jika pengobatan dapat diberikan secara oral, maka pilihan prednison dan preparat glukokortikoid lainnya juga memiliki efektifitas absorpsi yang sama dengan pemberian per oral. Dosis optimal dan frekuensi pemberian pada penggunaan

glukokortikoid ini dalam penatalaksanaan asma belum begitu jelas. Pada penelitian Mc Fadden disebutkan bahwa pemberian methylprednisolone 30 mg setiap 6 jam akan sama efektifnya bila diberikan pada dosis yang lebih tinggi. Efek menguntungkan dari glukokortikoid ini dapat dicapai dengan pemberian 30-45 mg methylprednisolone secara intravena setiap 6 jam (setara dengan 40-60 mg pemberian prednison setiap 6 jam). Sebagian besar para ahli menganjurkan pemberian glukokortikoid ini dalam dosis tinggi untuk mengobati pasien dengan asma yang serius, tetapi mereka tidak merekomendasikan pemberian 120 mg methylprednisolone secara intravena setiap 6 jam. Antagonis H₂ reseptor dapat digunakan sebagai profilaksis untuk ulkus gaster maupun ulkus duodenum yang dapat ditimbulkan oleh pemberian glukokortikoid sistemik dosis tinggi untuk penanganan eksaserbasi asma (Undem, 2001).

Pengobatan pada pasien rawat inap dapat menggunakan glukokortikoid sistemik. Dosis yang dianjurkan adalah 1-2 mg/kg/hari dibagi dalam 4 dosis. Pemberian infus isoproterenol pada anak-anak tidak efektif karena ditemukan hubungan antara pemberian isoproterenol dengan terjadinya takiaritmia (Undem, 2001).

4. Asma pada Kehamilan dan Laktasi

Pengontrolan yang buruk terhadap asma dapat menyebabkan kematian ibu maupun janin. Pada dasarnya pengobatan asma pada wanita hamil dan tidak hamil tidak jauh berbeda. Meskipun sebagian besar obat-obat asma termasuk dalam golongan C (tidak terbukti aman digunakan dalam kehamilan) dalam klasifikasi FDA, namun ada beberapa obat yang termasuk dalam kategori B (cromoly,

nedocromil, terbutaline, leukotrien modifiers) dan dapat digunakan pula agonis beta adrenergik maupun glukokortikoid inhalasi. Selama terjadinya bronkokonstriksi akut, pemberian inhalasi β -2 adrenergik diindikasikan untuk memperbaiki fungsi pernafasan ibu dan mencegah *fetal distress* sedangkan efek samping yang muncul jarang ditemukan. Pemberian agonis β -2 adrenergik dapat sistemik dapat mengakibatkan takikardi pada janin maupun bayi, hipoglikemis dan tremor. Pemberian nonselektif agonis seperti epinefrin dapat menyebabkan vasokonstriksi uterus sebagai efek dari alfa adrenergik. Oleh karena itu, agonis beta-2 adrenergik dinilai lebih efektif dan tidak memberikan resiko-resiko yang besar. Selain itu juga, inhalasi agonis β -2 adrenergik tidak dikontraindikasikan pada ibu yang sedang menyusui (Undem, 2001).

Pemberian antiinflamasi untuk mencegah eksaserbasi asma sangat diperlukan pada pasien yang menggunakan agonis β -2 adrenergik untuk mengontrol gejala asmanya. Cromolyn inhalasi aman digunakan selama kehamilan, karena sangat sedikit yang akan diabsorpsi melalui saluran pencernaan. Glukokortikoid inhalasi juga aman diberikan pada ibu hamil. Pemberian glukokortikoid sistemik dalam jangka waktu lama akan menyebabkan penurunan berat badan bayi. Penggunaan glukokortikoid baik secara inhalasi maupun sistemin dikontraindikasikan pada keadaan menyusui. Teofilin sekarang jarang digunakan sebagai penatalaksanaan obat pada asma, hal ini disebabkan karena efektifitasnya yang terbatas dan *therapeutic window* yang sempit. Eliminasi teofilin meningkat pada kehamilan, mengingat dalam keadaan hamil terdapat peningkatan GFR. Ketika level maternal lebih dari 20 μ g/ml, dapat terjadi takikardi pada janin. Kadar teofilin lebih dari 10 μ g/ml pada neonatus berhubungan dengan terjadinya takikardi dan muntah. Keadaan ini juga dapat terjadi

pada kadar teofilin plasma lebih dari 12 μ g/ml pada saat melahirkan. Teofilin tidak di kontraindikasikan pada ibu yang sedang menyusui. Dalam prakteknya, teofilin merupakan lini ketiga pengobatan asma setelah antiinflamasi inhalasi dan agonis β -2 adrenergik. Hal ini disebabkan selain oleh tingginya kesulitan pada pemberian teofilin, efek samping yang ditimbulkan juga cukup besar (Undem, 2001).

PENCEGAHAN ASMA

1. Primer : Dilakukan sebelum terjadinya sensitisasi oleh alergen untuk mencegah munculnya penyakit asma, difokuskan pada periode neonatus.
2. Sekunder : Dilakukan setelah sensitisasi primer, tetapi sebelum bermanifestasinya asma dan difokuskan pada dua tahun pertama kelahiran.
3. Tersier : Dilakukan ketika sudah mendapatkan penyakit asma, untuk mencegah terjadinya eksaserbasi.

(Sumber : <http://www.healthsystem.virginia.edu/uvah>).

KESIMPULAN

- Asma adalah hasil dari keadaan inflamasi pada saluran nafas yang berlangsung kronis. Pada penderita asma dapat ditemukan peningkatan respon trakeobronkial terhadap berbagai stimulus (*hyperresponsiveness*), perubahan secara histopatologis pada saluran nafas.
- Asma adalah suatu penyakit dengan gambaran klinik berupa rekurensi dari episode sesak nafas, batuk kering dan *wheezing* atau mengi saat ekspirasi.
- Gejala klinik pada asma merupakan hasil dari interaksi sel-sel inflamasi menghasilkan mediator inflamasi dan sitokin di permukaan epitel saluran nafas. Sel inflamasi tersebut antara lain sel mast, limfosit dan eosinofil. Peran sel tersebut antara lain menginisiasi dan mengamplifikasi reaksi inflamasi melalui aktivasi mediator dan sitokin. Reaksi tersebut berperan dalam inflamasi akut maupun perubahan patologis jangka panjang. Pengeluaran mediator menyebabkan reaksi berupa bronkhokonstriksi, edema, konstriksi vaskuler, peningkatan sekresi mukus dan penurunan fungsi mukosiliar.
- Terapi asma dengan obat-obatan dapat dikategorikan dalam dua kelompok besar yaitu: obat yang menghambat kontraksi otot polos disebut "*quick relief medication*" (β -adrenergik agonis, methylxantin dan antikolinergik) dan obat yang menghambat inflamasi lebih lanjut disebut "*long-term control medication*" (glukokortikoid, *long acting β -2 agonist*, *mast cell-stabilizing agents*, *leukotriene modifiers* dan methylxantin).

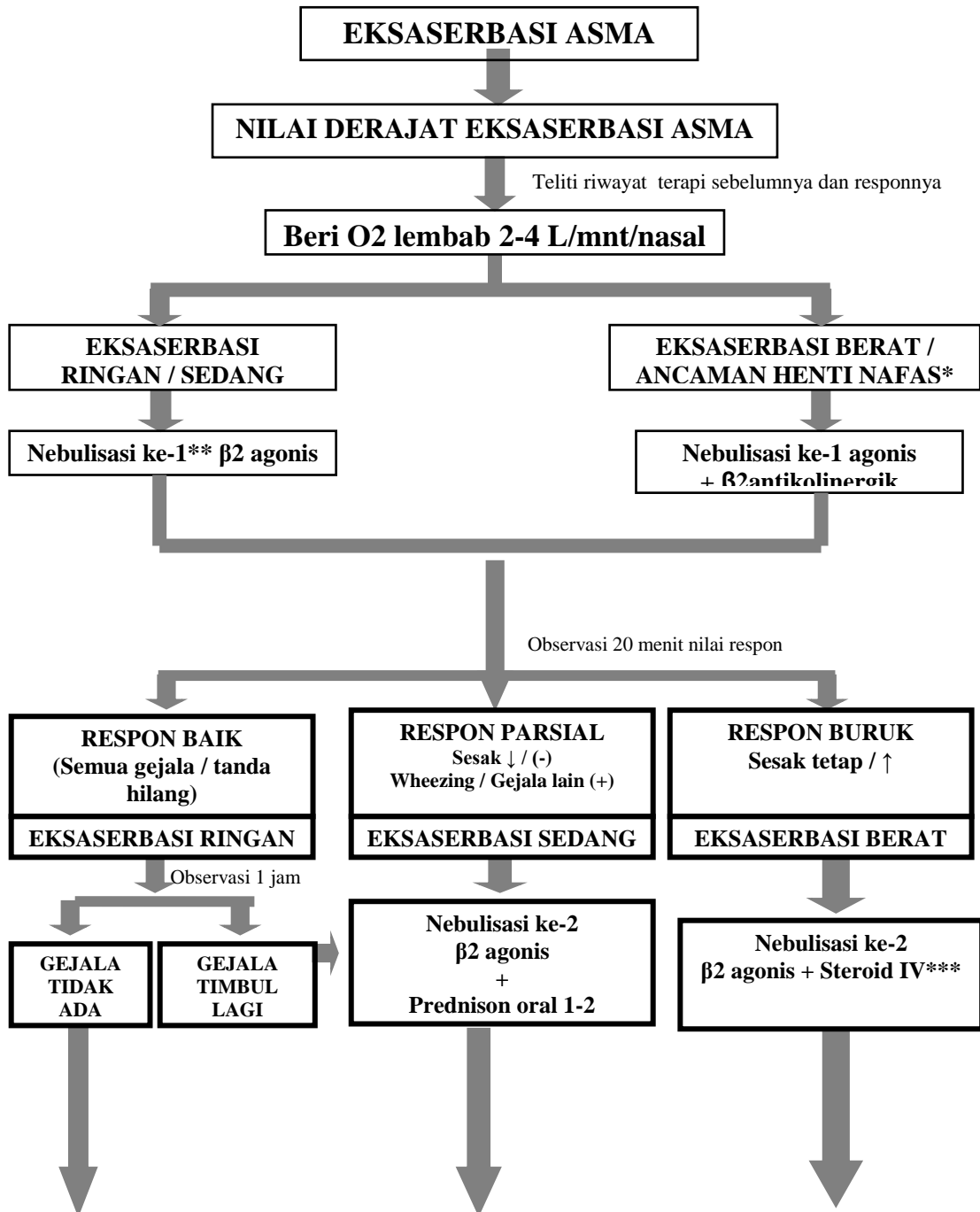
DAFTAR PUSTAKA

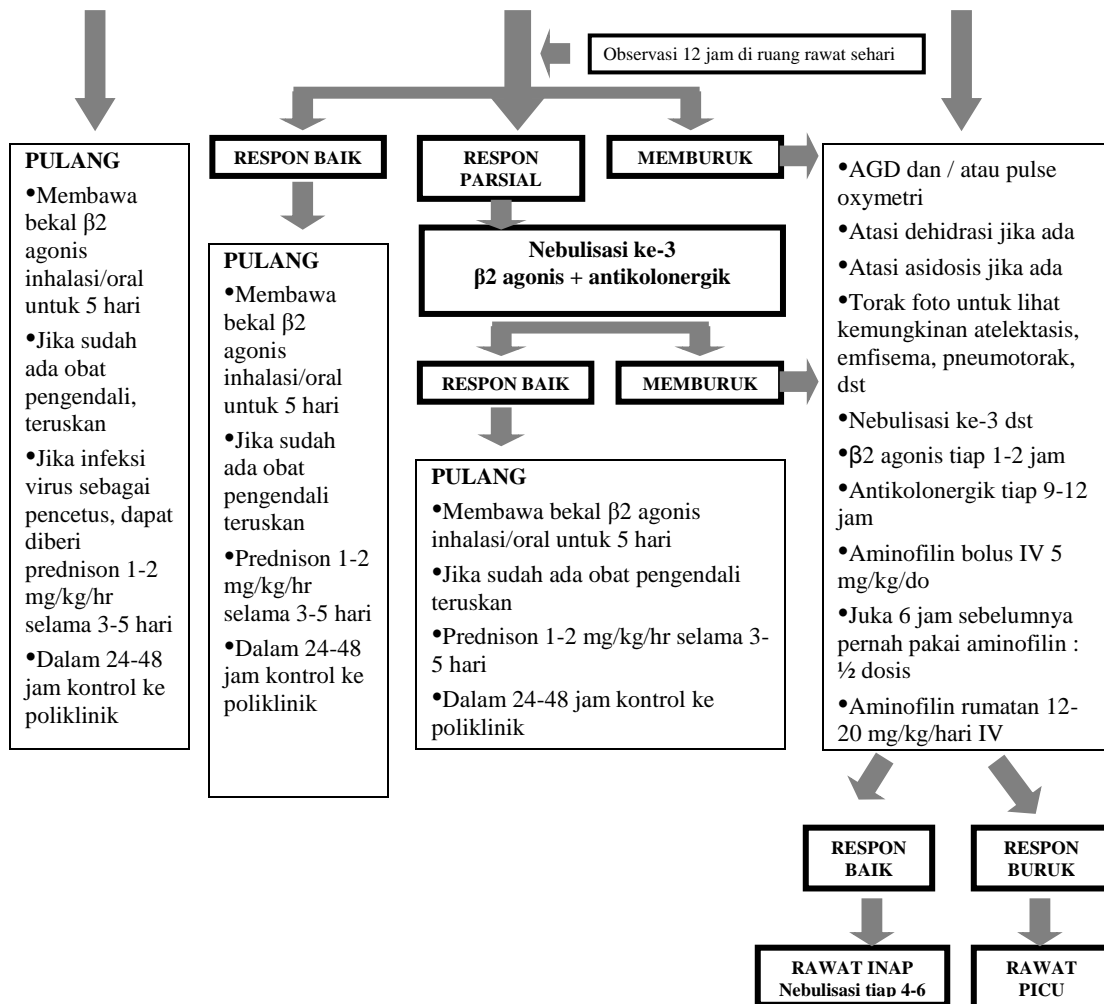
- Garna, H. Melinda, H. *Pedoman diagnosis dan terapi ilmu kesehatan anak*. Bandung. Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran UNPAD RS Hasan Sadikin. 2005.
- Katzung G.B.; Boushey, H.A. Drugs Used in Asthma. In: *Basic & Clinical Pharmacology* 9th ed. USA : Mc Graw-Hill Companies, Inc. 2004
- Liu, H.A.; Spahn, J.D.; Leung, D.Y. Childhood Asthma. In : *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th ed. USA : Elsevier Science. 2004
- McFadden, E.R. Asthma. In : *Harrison's principles of internal medicine* 16th ed. USA: Mc Graw-Hill Companies, Inc. 2005
- Undem, B.J.; Lichtenstein, L.M. Drugs Used in the Treatment of Asthma. In : *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 10th ed. USA: Mc Graw-Hill Companies, Inc. 2001
- Wilson, JD. Asthma and allergic disease. Adis health Science Press Sydney. 1983
- Waserman, S.I.; Center, D.M. *Chemical mediators of immediate hypersensitivity and neural regulatory mechanism*. In: Weiss EB eds: Status Athmaticus Univesity Park Press Baltimore. 1978.

<http://www.healthsystem.virginia.edu/uvah>


Lampiran 1.

ALGORITMA TATALAKSANA EKSASERBASI ASMA PADA ANAK






Lampiran 2.



Recommended Asthma Medications Step 1: Children

Severity	Daily Controller Medications	Other Options (in order of cost)
Step 1: Intermittent	• None	• None


Reliever Medication: Rapid-acting inhaled β_2 -agonist prn, not more than 3-4 times a day. Once control is achieved and maintained for at least 3 months, gradual reduction of therapy should be tried.



Recommended Asthma Medications Step 3: Children

Severity	Daily Controller Medications	Other Options (in order of cost)
Step 3: Moderate persistent	• Inhaled glucocorticosteroid (400 – 800 μ g budesonide or equivalent)	<ul style="list-style-type: none"> • Inhaled glucocorticosteroid (< 800 μg budesonide or equivalent) <i>plus</i> sustained-release theophylline, <i>or</i> • Inhaled glucocorticosteroid (< 800 μg budesonide or equivalent) <i>plus</i> long-acting inhaled β_2-agonist, <i>or</i> • Inhaled glucocorticosteroid at higher doses (> 800 μg budesonide or equivalent), <i>or</i> • Inhaled glucocorticosteroid (< 800 μg budesonide or equivalent) <i>plus</i> leukotriene modifier

Reliever Medication: Rapid-acting inhaled β_2 -agonist prn, not more than 3-4 times a day. Once control is achieved and maintained for at least 3 months, gradual reduction of therapy should be tried.



Recommended Asthma Medications Step 2: Children

Severity	Daily Controller Medications	Other Options (in order of cost)
Step 2: Mild Persistent	• Inhaled glucocorticosteroid (100 – 400 μ g budesonide or equivalent)	<ul style="list-style-type: none"> • Sustained-release theophylline, <i>or</i> • Cromone, <i>or</i> • Leukotriene modifier

Reliever Medication: Rapid-acting inhaled β_2 -agonist prn, not more than 3-4 times a day. Once control is achieved and maintained for at least 3 months, gradual reduction of therapy should be tried.



Recommended Asthma Medications Step 4: Children

Severity	Daily Controller Medications	Other Options
Step 4 Severe persistent	<ul style="list-style-type: none">• Inhaled glucocorticosteroid (> 800 µg budesonide or equivalent)• <i>plus</i> one or more of the following, if needed:<ul style="list-style-type: none">- Sustained-release theophylline- Leukotriene modifier- Long-acting inhaled β_2-agonist- Oral glucocorticosteroid	

Reliever Medication: Rapid-acting inhaled β_2 -agonist prn, not more than 3-4 times a day. Once control is achieved and maintained for at least 3 months, gradual reduction of therapy should be tried.

Lampiran 3.

TABLE 236-1 Usual Dosages for Long-Term-Control Medications

Medication	Dosage Form	Adult Dose
Inhaled glucocorticoids	<i>(See Table 236-2)</i>	
Systemic glucocorticoids	<i>(Applies to all three formulations)</i>	
Methylprednisolone	2-, 4-, 8-, 16-, 32-mg tablets	7.5–60 mg daily in a single dose in A.M. or qod as needed for control
Prednisolone	5-mg tablets, 5 mg/5 mL, 15 mg/5 mL	Short-course “burst” to achieve control: 40–60 mg/d as single or 2 divided doses for 3–10 days
Prednisone	1, 2.5, 5, 10, 20, 50 mg tablets; 5 mg/mL, 5 mg/5 mL	
Long-acting inhaled β_2-agonists	<i>(Should not be used for symptom relief or for exacerbations. Use with inhaled glucocorticoids.)</i>	
Salmeterol	MDI 21 μ g/puff DPI 50 μ g/blister	2 puffs q 12 h 1 blister q 12 h
Formoterol	DPI 12 μ g/single-use capsule	1 capsule q 12 h
Combined medication		
Fluticasone/salmeterol	DPI 100, 250, or 500 μ g/50 μ g	1 inhalation bid; dose depends on severity of asthma
Cromolyn and Nedocromil		
Cromolyn	MDI 1 mg/puff Nebulizer 20 mg/ampule	2–4 puffs tid-qid 1 ampule tid-qid
Nedocromil	MDI 1.75 mg/puff	2–4 puffs bid-qid
Leukotriene modifiers		
Montelukast	4- or 5-mg chewable tablet, 10-mg tablet	10 mg qhs
Zafirlukast	10- or 20-mg tablet	40 mg daily (20-mg tablet bid)
Zileuton	300- or 600-mg tablet	2400 mg daily (given tablets qid)
Methylxanthines	<i>[Serum monitoring is important (serum concentration of 5–15 μg/mL at steady state)].</i>	
Theophylline	Liquids, sustained-release tablets, and capsules	Starting dose 10 mg/kg per day up to 300 mg max; usual max, 800 mg/d

Note: MDI, metered-dose inhaler; DPI, daily permissible intake.

TABLE 236-2 Comparative Daily Doses for Inhaled Steroids

Drug	How Supplied	Dose Range		
		Low	Medium	High
Beclomethasone	42 μ g/puff	168–540 μ g	504–840 μ g	>840 μ g
	84 μ g/puff	4–12 puffs	10–12 puffs	>20 puffs
Budesonide	200 μ g/dose	2–6 puffs	6–10 puffs	>10 puffs
		200–400 μ g	400–600 μ g	>600 μ g
Flunisolide	250 μ g/dose	1–2 inhalations	2–3 inhalations	>3 inhalations
		500–1000 μ g	1000–2000 μ g	>2000 μ g
Fluticasone	MDI: 44,110, 220 μ g/puff DPI: 50,100, 250 μ g/puff	2–4 puffs	4–8 puffs	>8 puffs
		88–264 μ g	264–660 μ g	>660 μ g
		2–6 puffs (44 μ g) 2 puffs (110 μ g)	2–6 puffs (110 μ g)	>6 puffs (110 μ g)
Triamcinolone	100 μ g/puff	2–6 inhalations (50 μ g)	3–6 inhalations (100 μ g)	>6 inhalations (100 μ g)
		400–1000 μ g	1000–2000 μ g	>2000 μ g
		4–10 puffs	10–20 puffs	>20 puffs

Note: MDI, metered-dose inhaler; DPI, daily permissible intake.