

Patogenesis Asthma Bronchiale

Widura

Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

Pendahuluan

Terjadinya asma bronchiale dan kelainan patologinya terutama disebabkan oleh degranulasi mast cell, yang membebaskan macam-macam mediator, antara lain histamin dan platelet aggregating factor yang berperan pada fase dini, serta leukotrien dan chemotactic factor yang berperan pada fase lambat. Akibatnya, pada fase dini terjadi bronkospasme, oedem dan hipersekresi bronkus, sedangkan pada fase lambat terjadi penumpukan sel radang, yang kalau dibiarkan berlarut-larut akan berkembang menjadi keadaan bronchial hyperresponsiveness, suatu bentuk inflamasi kronik dengan sel peran utamanya eosinofil.

Degranulasi mast cell dapat terjadi secara IgE-mediated atau tidak. Yang non IgE-mediated tidak ada kaitan dengan respons imun, faktor-faktor yang berpengaruh adalah antara lain, faktor fisik misalnya cuaca panas / dingin, kelembaban dan angin, faktor kimia misalnya berbagai polutan / iritan, iodium, mentol dan codein, dan faktor neurogen yang membebaskan asetilkolin. Yang IgE-mediated, suatu immediate hypersensitivity atau anaphylaxis, berhubungan dengan respons imun yang tidak wajar di saluran nafas terhadap antigen / alergen, berupa pembentukan IgE yang dominan, yang diikat mast cell pada permukaannya, selanjutnya, bila terjadi pemaparan ulang dengan antigen yang sama, akan terjadi Cross-linking antara antigen dan 2 molekul IgE pada

permukaan mast cell, dan terjadi degranulasi.

Banyak faktor berperan dalam patogenesis asma bronchiale, namun yang penting adalah antara lain antigen yang berasal dari lingkungan, terutama aeroallergen yang sangat berhubungan dengan polusi udara, selain itu, juga virus yang menyebabkan infeksi saluran nafas.

Banyak penelitian berusaha mencari faktor-faktor imunologi, lingkungan dan infeksi yang berperan, dengan harapan dapat mengembangkan obat-obatan dan cara-cara pengobatan baru.

Dasar-Dasar Imunologi Pada Asma

Respons imun secara garis besar dibagi menjadi 2 jalur, yaitu TH1 dan TH2. TH1 berhubungan dengan respons terhadap virus, bakteri dan parasit intrasel, ditandai oleh pembentukan sitokin-sitokin, seperti interferon gama, tumor necrotizing factor (TNF) dan interleukin (IL) 2, yang akan mengaktifkan makrofag dan sel T sitotoksik (Tc). TH2 berhubungan dengan respons terhadap parasit metazoa besar dan reaksi-reaksi alergi, ditandai oleh pembentukan sitokin-sitokin IL 4,5 dan 10, aktivasi sel mast, pembentukan IgE anafilaktik dan kemotaksis eosinofil, seperti apa yang terjadi pada asma.

Sel kunci dalam kedua jalur respons imun tersebut adalah limfosit T CD4+. Apa yang menyebabkan pilihan jatuh pada TH1 atau TH2 belum jelas,

mungkin antigen tertentu, sitokin atau faktor genetik tertentu yang belum diketahui. Di antara respons imun TH1 dan TH2 terdapat suatu keseimbangan, interferon gama dari TH1 menghambat TH2, sebaliknya, IL4 dan 10 dari TH2 menghambat TH1. Bila keseimbangan ini terganggu, karena pembentukan sitokin penghambat yang berlebihan atau sebaliknya, terjadilah penyakit-penyakit imunopatologis seperti asma atau autoimunitas.

Sitokin IL4 adalah regulator utama respons imun TH2, sehingga merupakan sasaran penting dalam pengobatan asma dan penyakit alergi lain. Ia tidak hanya bekerja langsung pada sel B dan menginduksi pembentukan IgE, tapi juga bekerja pada limfosit T CD4⁺, dan mendorongnya untuk lebih banyak berdiferensiasi ke jalur TH2, selain itu, ia juga mengatur pembentukan IL5. IL5 sendiri tidak terlalu penting dalam respons TH2, namun ia dapat memicu aktivitas dan proliferasi eosinofil, kehadiran eosinofil yang aktif dan produknya di dalam saluran nafas menyebabkan inflamasi dan sekresi mukus, yang sangat berperan dalam kejangkitan asma.

Penelitian saat ini banyak ditujukan kepada tipe sel yang mempresentasikan alergen kepada limfosit T CD4⁺, suatu antigen presenting cell (APC) yang bukan makrofag biasa, tapi suatu sel dendritik yang 1000 kali lebih aktif.

Polutan Udara

Polutan udara merupakan suatu bahan kimia, sumbernya bisa outdoor atau indoor, yang tipe dan konsentrasinya sangat berbeda satu sama lain. Polutan udara dapat menginduksi penyakit alergi / asma,

sehingga meningkatkan prevalensinya, atau mencetuskan kekambuhan penyakit yang sudah ada, sehingga penyakitnya bertambah berat. Penyelidikan pengaruh polutan udara terhadap kesehatan sangat rumit, karena sifat kimianya sangat kompleks dan perhitungan paparannya pada tiap individu sangat sulit. Di lain pihak, polusi udara dapat mempengaruhi banyaknya aeroalergen, misalnya serbuk sari, karena polusi udara dapat mengurangi produktivitas tumbuhan dan daya tahan serbuk sari.

Polutan udara yang outdoor terutama berasal dari pembakaran bahan bakar fosil secara langsung atau tidak langsung, seperti SO₂, partikel-partikel kecil / aerosol asam, NO₂, NO dan ozon (O₃).

SO₂

merupakan hasil pembakaran bahan-bahan yang mengandung sulfur, emisinya tergantung jumlah kandungan sulfur, oleh karena itu, batu bara dan bensin menghasilkan lebih banyak SO₂ dari pada gas alam. SO₂ menyebabkan bronkokonstriksi, dalam hal ini penderita asma lebih sensitif, pada penderita asma ringan dapat menimbulkan gejala dan wheeze, tapi hanya sementara saja.

Partikel kecil

mempunyai diameter yang berbeda-beda antara 0,1 sampai 100 mikron, perbedaan ini mempengaruhi pengendapan. Partikel berdiameter 10 mikron akan mengendap di nasofaring, sedangkan partikel dengan diameter kurang dari 2-3 mikron akan mencapai saluran nafas yang amat distal, sehingga dalam jangka waktu lama berpengaruh sangat buruk terhadap kesehatan, dan konsentrasinya yang indoor maupun outdoor adalah hampir sama. Partikel yang penting untuk kesehatan adalah aerosol asam, terutama aerosol sulfat,

yang terbentuk karena SO₂ larut dalam tetesan air, konsentrasinya sangat tinggi pada kabut di musim dingin dan panas.

NO₂

berasal dari oksidasi NO oleh ozon, sedangkan NO merupakan hasil reaksi nitrogen dan oksigen dalam udara pada suhu tinggi hasil suatu pembakaran. Bahan bakar dengan suhu pembakaran tinggi seperti gas alam akan menghasilkan NO₂ lebih banyak dari bensin, dan bensin lebih banyak dari solar. Pada kendaraan bermotor, makin tinggi kecepatannya, makin banyak emisi NO₂-nya. Bila jumlah ozon tidak cukup, hanya sedikit NO yang dikonversikan menjadi NO₂, sebagian besar bentuk oksida nitrogen tetap dalam bentuk NO yang tidak berbahaya, keadaan, ini sering dijumpai dekat jalan raya.

Sumber utama NO₂ adalah gas pembuangan dari kendaraan bermotor. Di dalam rumah NO₂ terutama berasal dari kompor dan pemanas gas yang kurang ventilasinya bila tidak ada alat-alat tersebut di atas konsentrasi NO₂ di dalam rumah biasanya hanya setengah dari yang di luar rumah sedangkan di dalam dapur dengan kompor gas yang tidak berventilasi, konsentrasi rata-rata NO₂ dapat mencapai 2-3 kali lipat konsentrasi di luar rumah, dan pada saat-saat tertentu, untuk jangka waktu singkat bahkan dapat mencapai konsentrasi yang jauh lebih tinggi lagi.

Pada penderita asma, pengaruh NO₂ terhadap fungsi paru tidak konsisten, sehingga sulit untuk menarik suatu kesimpulan yang pasti meskipun demikian, banyak bukti menunjukkan, bahwa di bawah konsentrasi yang diperbolehkan NO₂ tidak toksik bagi orang normal maupun penderita asma.

Ozon (03)

Ozon merupakan hasil sejumlah reaksi rumit dalam atmosfer yang berasal dari bahan-bahan tertentu, contoh yang paling penting adalah NO, volatile organic compounds (VOCS) dan CO. Beberapa reaksi utamanya adalah reaksi fotokimia yang membutuhkan cahaya dan akan berlangsung lebih cepat pada suhu yang lebih tinggi.

Ozon adalah unsur utama photochemical smogs atau summer smogs, meskipun ada juga gas lain. Kendaraan bermotor merupakan sumber utama polutan yang menghasilkan ozon. Ozon juga dapat berasal dari troposfir yang merambat ke bawah. Di dalam rumah sumbernya sedikit, antara lain adalah mesin fotokopi dan laser printer dengan ventilasi ruangan yang buruk. Ozon adalah gas toksik yang dapat langsung menyebabkan inflamasi saluran nafas tak lama sesudah terpapar. Ambangnyanya dan derajat inflamasi yang disebabkan belum dapat dipastikan, meskipun demikian, berbagai observasi menunjukkan bahwa setelah terpapar ozon terjadi peningkatan jumlah eosinofil dalam air cucian bronkus. Penderita asma dan rinitis alergika juga lebih sensitif terhadap ozon, pemaparan 100-200 ppb selama beberapa jam dapat menurunkan FEV₁ sampai 10%, efek ini bervariasi di antara individu, yang sensitif menunjukkan penurunan fungsi paru yang lebih besar.

Ozon juga meningkatkan bronchial hyperresponsiveness terhadap iritan non spesifik, hal ini diduga berhubungan dengan pengaruh ozon yang pro-inflamasi, yang bila berlangsung lama di saluran nafas akan menyebabkan sensitisasi dan meningkatkan kejadian asma, apalagi bila disertai kofaktor, misalnya alergen atau infeksi virus, mekanismenya belum terungkap semua. Meskipun demikian,

tampaknya jelas bahwa ozon menyebabkan potensiasi efek paparan alergen, tapi belum jelas berapa besar pengaruhnya, ambangnya diperkirakan 100-200 ppb. Polutan udara di dalam rumah yang utama adalah formaldehid dan asap tembakau. Pemaparan terhadap asap rokok memicu pembentukan IgE terhadap banyak occupational allergen, sehingga meningkatkan kejadian occupational asthma, tampaknya polutan udara dapat mengubah respons imun dari TH1 menjadi TH2.

Percobaan pada binatang menunjukkan bahwa pemaparan terhadap partikel kecil, SO₂ dan O₃ meningkatkan risiko sensitisasi. Selain itu, ada kemungkinan bahwa polutan udara yang berasal dari kendaraan bermotor, terutama oksidan dan partikel dari mesin diesel merupakan ajuvan bagi produksi IgE. Dari hasil berbagai penelitian epidemiologi dapat disimpulkan, bahwa semua polutan udara adalah penting bila konsentrasinya cukup tinggi, dapat menyebabkan kekambuhan asma, sehingga kontrolnya terganggu dan penderita lebih sering dirawat di rumah sakit.

Aeroallergen

Ada dua jenis aeroallergen, yaitu yang outdoor dan yang indoor. Contoh outdoor aeroallergen adalah antara lain, serbuk sari dari rumput / bunga, yang lebih penting adalah indoor aeroallergen, berhubung sebagian besar orang menghabiskan lebih dari 90% waktunya indoor. Beberapa aeroallergen domestik berhubungan erat dengan asma di daerah-daerah tertentu saja, sedangkan yang lainnya terdapat di bampir semua tempat. Yang sudah banyak diteliti adalah house dust mites (HDM), alergen dari domestic pets, juga

dari kecoa, semuanya berbubungan dengan kejadian asma.

House dust mites

Untuk pertumbuhannya yang optimal dibutuhkan suhu 20-30°C dan kelembaban yang tinggi, sumber makanannya adalah serpihan kulit atau bahan organik lain. Semua sifat ini dapat digunakan untuk mengurangi jumlah HDM. Dari HDM dapat diisolasi sejumlah alergen yang berasal dari saluran cernanya. Sensitisasi terjadi dengan dibentuknya IgE anti HDM seperti yang terjadi pada pemaparan terhadap alergen inhalan yang lain. Proses ini ditentukan oleh 2 faktor, yaitu predisposisi genetik dan derajat paparan alergen serta timing-nya, selain itu, kerentanannya juga dapat ditingkatkan oleh berbagai faktor, termasuk paparan asap tembakau, infeksi saluran nafas oleh virus dan mungkin keseimbangan antara bahan makanan yang pro dan anti inflamasi. Ambang sensitisasinya diduga adalah 2 ug / gram debu halus. Hubungan antara HDM dan serangan asma akut telah terbukti di dalam laboratorium maupun secara epidemiologis dengan adanya early dan late reaction terhadap HDM, selain itu, juga ditemukan hubungan yang bermakna antara hasil tes sensitivitas kulit terhadap HDM dan asma anak. Macam-macam cara telah digunakan untuk menghindari HDM, dan dapat dikelompokkan menjadi tiga, yaitu cara kimia untuk membunuh HDM, barrier yang dapat memisahkan HDM darilingkungannya, dan cara fisika untuk membunuh / menghalau HDM.

Kucing

Kucing sering dihubungkan dengan gejala asma dan hay fever, ini telah dibuktikan dengan pemeriksaan IgE spesifik dan tes kulit / inhalasi. Alergennya terutama terdapat di dalam

saliva dan sekresi kelenjar sebacea yang membentuk partikel dengan diameter <2/5 um, bila tidak diganggu, partikel tersebut akan tetap bertebaran di udara, tersebar luas pada baju dan mebel, dan dapat mencapai konsentrasi yang cukup tinggi meskipun di rumah tersebut tidak ada kucing.

Kecoa

Hubungannya dengan asma juga sudah dibuktikan oleh pemeriksaan IgE spesifik, tes kulit dan inhalasi. Tingginya sensitivitas berhubungan dengan higiene yang buruk.

Sporajamur

Hubungan antara jamur dan penyakit pernafasan telah diketahui sejak lama, namun karena jumlah alergennya banyak dan rumit sekali, penelitian imunologisnya menjadi sulit. Meskipun beberapa IgE spesifik berhasil ditemukan, hanya sedikit alergen jamur yang telah dimurnikan. Data-data di Amerika Serikat dan Selandia Baru menunjukkan adanya hubungan antarakejangkitan wabah dan peningkatan jumlah perawatan di rumah sakit karena asma dengan konsentrasi spora jamur yang tinggi.

Infeksi Saluran Nafas oleh Virus

Pada tahun 1953 suatu pengamatan menunjukkan adanya remisi gejala asma pada penderita morbili, yang bahkan dapat berlangsung lama. Biasanya memburuknya asma dihubungkan dengan infeksi saluran nafas oleh bakteri, laporan pertama mengenai peranan virus, yaitu influenza A, baru dibuat pada tahun 1957 di Pennsylvania, selanjutnya pada tahun 1966 diketahui bahwa, virus-virus utama yang mungkin memperberat asma atau wheezing adalah influenza, parainfluenza dan respiratory syncytial virus (RSV). Sekarang dengan teknik

yang lebih sensitif, polymerase chain reaction (PCR), telah dapat dipastikan bahwa virus yang paling sering memicu asma pada anak-anak, dan mungkin juga orang dewasa, adalah rhinovirus. Dengan bantuan PCR, virus dapat ditemukan pada 80% kasus dengan wheezing dan kekambuhan asma, 2/3 nya adalah rhinovirus dan 16% adalah coronavirus. Secara umum dapat dikatakan bahwa, wheezing terdapat pada lebih dari setengah jumlah penderita asma yang terserang infeksi saluran nafas, meskipun demikian, jenis virus yang dominan pada setiap golongan umur adalah berbeda. Bagaimana suatu virus dapat memicu wheezing, terutama pada penderita asma, belumlah jelas, banyak hipotesis telah dikemukakan, namun belum ada yang memuaskan.

Penjelasan yang paling sederhana adalah bahwa virus dapat menyerang epitel bronkus kecil, menyebabkan inflamasi yang akan memperberat proses inflamasi yang sudah ada pada asma, sehingga lebih mudah terjadi wheezing. Meskipun demikian, beberapa bukti menunjukkan bahwa anak-anak dengan saluran udara kecil secara kongenital akibat paparan asap rokok pasif pada ibu hamil yang menderita wheezing berulang karena infeksi virus, akan membaik dengan sendirinya pada usia 3-4 tahun (disebut happy wheezer).

Kemungkinan yang lain adalah bahwa, infeksi saluran nafas oleh virus akan merusak sel epitel yang bersangkutan, sehingga paparan aeroallergen yang dialaminya kemudian menjadi lebih intensif, lebih banyak sitokin yang dibebaskan, akibatnya terjadi hipersensitivitas terhadap rangsangan lain yang tidak spesifik, baik yang mediator induced atau yang neurogen. Oleh karena itu, pada

penderita asma, infeksi virus secara langsung menyebabkan penebalan mukosa dan obstruksi, meningkatkan bronchial hyperresponsiveness dan bronchospasm. Pada penderita yang hanya menunjukkan early reaction, rhinovirus dapat memicu terjadinya late reaction, selain itu, juga terjadi down regulation reseptor beta di leukosit dan otot polos bronkus. Pendapat yang lain mengatakan bahwa, infeksi virus pada penderita atopi akan memicu terbentuknya IgE spesifik, sehingga penderita menjadi hipersensitif terhadap virus tersebut, akan tetapi banyak pakar masih meragukannya.

Asma juga berhubungan secara tidak langsung dengan infeksi virus di saluran nafas bagian atas, yang biasanya disertai hidung tersumbat, pernafasan melalui mulut, akibatnya, udara inspirasi tidak disaring dan tidak mengalami conditioning dulu, sehingga saluran nafas yang lebih distal lebih banyak terpapar terhadap aeroallergen serta udara yang dingin dan kering. Selain itu, infeksi saluran nafas bagian atas oleh virus juga dapat meningkatkan IgE total, dan membebaskan mediator proinflamasi ke dalam sirkulasi.

Akhir-akhir ini telah diketahui peranan penting reseptor virus tertentu pada membran sel dalam patogenesis asma, yang paling banyak diteliti adalah reseptor rhinovirus dan reseptor intercellular adhesion molecule I (ICAM-I), yang mungkin berhubungan dengan pelepasan sitokin tertentu yang asthmagenic, namun peranannya yang pasti dalam asma, atau hubungan di antara infeksi rhinovirus dan asma belumlah jelas. Diharapkan reseptor-reseptor demikian kelak dapat terbukti sebagai sasaran yang tepat untuk

pengecahan infeksi virus di saluran nafas dan serangan asma.

Ringkasan

Patogenesis asma melibatkan banyak faktor, yang terdiri atas faktor respons imun yang memilih jalur TH2 dan bukan TH1, faktor lingkungan berupa polusi udara dan aeroallergen yang indoor atau outdoor, dengan efek potensiasi satu terhadap yang lain, dan yang terakhir, faktor infeksi saluran nafas oleh virus disamping bakteri sehubungan dengan reaksi inflamasinya. Pengetahuan yang lebih baik mengenai patogenesis asma memungkinkan pengembangan cara pengobatan terhadap sasaran yang lebih tepat.

Daftar Pustaka

- Lane SJ, Tak HL. Mast Cell Effector Mechanisms. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Vol. 98, no.5, part 2, Nov. 1996. p.567-571.
- New Zealand Asthma Management Summer School, Lecture notes, Wellington, New Zealand, 01 -29 February, 1996.
- Phelan PD. Asthma in Children. *Medicine International*. Far east ed. no.31, vol. 9, 1995. p. 289-92.
- Robinson DS, Stephen RD. Mechanisms in Asthma, *Medicine International*. Far east ed. no.31, vol. 9, 1995.. p. 265-69.
- Tattersfield A. Asthma in Adults. *Medicine International*. Far east ed. no.31, vol. 9, 1995. p.293-97.
- Vrugt B, Ratko D, Aad Band Rene A. New Insights Into the Pathogenesis of Corticosteroid- Dependent Astma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Vol. 98, no.5, part 2, Nov.1996. p.522-525.