



ASMA BERAT

PEDOMAN DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN DI INDONESIA

**Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)
Tahun 2022**

ASMA BERAT

PEDOMAN DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN DI INDONESIA

EDITOR

Wiwien Heru Wiyono dan
Faisal Yunus

TIM PENYUSUN

Wiwien Heru Wiyono, Susanthi Djajalaksana, Muhammad Amin,
Budhi Antariksa, Ratnawati, Triya Damayanti, Faisal Yunus, Dianiati
Kusumo Sutoyo, Amira Permatasari Tarigan, Muhamad Ilyas, Arief
Bakhtiar, Daniel Maranatha, Ahmad Arfan, Galoeh Adyasiwi

**Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
(PDPI)**

ASMA BERAT

PEDOMAN DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN DI INDONESIA

TIM PENYUSUN

Wiwien Heru Wiyono, Susanthi Djajalaksana, Muhammad Amin,
Budhi Antariksa, Ratnawati, Triya Damayanti, Faisal Yunus,
Dianiati Kusumo Sutoyo, Amira Permatasari Tarigan, Muhamad Ilyas,
Arief Bakhtiar, Daniel Maranatha, Ahmad Arfan, Galoeh Adyasiwi

Hak cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun tanpa seijin penulis dan penerbit.

Diterbitkan pertama kali oleh:

*Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Jakarta, September Tahun 2022*

Percetakan buku ini dikelola oleh:

*Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Jl. Cipinang Bunder No. 19 Cipinang Pulogadung Jakarta*

ISBN: 978-623-99138-5-4

SAMBUTAN KETUA UMUM PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA

Assalamualaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Asma adalah suatu penyakit saluran napas kronik yang berdampak serius terhadap kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) sebagai salah satu organisasi profesi yang *concern* di bidang kesehatan paru dan pernapasan perlu untuk menerbitkan buku pedoman untuk penanganan dan pencegahan asma di Indonesia.

Buku Pedoman (guideline) Diagnosis dan Penatalaksanaan Asma Berat di Indonesia ini merupakan buku guideline terbaru di Indonesia yang telah disesuaikan dengan GINA 2022. Perkembangan dan kemajuan teknologi dalam penatalaksanaan penyakit asma di dunia terus menerus mengalami perbaikan dan peningkatan.

Saat ini kasus penyakit asma di Indonesia meningkat sangat signifikan dan menjadi masalah kesehatan penting di negara kita. Dilain pihak, Kementerian Kesehatan RI saat ini sedang giat melakukan sosialisasi tentang penanganan dan pencegahan penyakit tidak menular di Indonesia, diantaranya penyakit Asma dan PPOK. Dengan diterbitkannya *guideline* ini tentu sangat ditunggu dan membantu bagi para pelaku dunia kesehatan khususnya para klinisi / dokter yang bertugas di lapangan.



Kami mengucapkan terima kasih dan memberikan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Kelompok Kerja Asma dan PPOK PDPI yang telah bekerja keras sehingga *guideline* ini dapat diterbitkan. Semoga buku ini memberikan manfaat bagi sejawat dalam melaksanakan pelayanan kesehatan di rumah sakit / pusat kesehatan

Wasalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.



DR. Dr. Agus Dwi Susanto, Sp.P(K), FISR, FAPSR
Ketua Umum



KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr Wb

Alhamdulillah kami panjatkan syukur ke hadirat Allah SWT atas selesainya Buku Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Asma Berat di Indonesia ini.

Buku yang ditulis oleh para tim penyusun, diharapkan dapat menjadi pedoman para sejawat sekaligus dalam lebih memahami, mendiagnosis dan menatalaksana kasus asma berat yang dihadapi.

Isi buku ini tentu masih jauh dari sempurna dan masih membutuhkan banyak perbaikan. Untuk itu dengan tangan terbuka kami menerima segala kritik dan koreksi dari para sejawat sekaligus demi perbaikan buku ini. Sesuai dengan perkembangan terapi dan tatalaksana penyakit Asma Berat, kami juga akan merevisi buku ini pada edisi berikutnya.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kami sampaikan kepada para tim penyusun, para mitra kerja dan semua pihak yang telah berkontribusi sehingga tersusunnya buku ini. Harapan kami semoga buku ini bermanfaat untuk kita semua. Aamiin Ya Robbal Alamin.

Wassalamu'alaikum Wr Wb

Tim Penyusun
Kelompok Kerja Bidang Asma & PPOK
Perhimpunan Dokter Paru Indonesia



DAFTAR ISI

SAMBUTAN KETUA UMUM PDPI	i
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
BAB I : GAMBARAN ASMA BERAT	1
BAB II : DIAGNOSIS ASMA BERAT	16
BAB III : DIAGNOSIS BANDING ASMA BERAT	19
BAB IV : PATOGENESIS ASMA BERAT	28
BAB V : PATOBIOLOGIS ASMA BERAT	34
BAB VI : HETEROGENITAS ASMA BERAT	47
BAB VII : TERAPI FARMAKOLOGIS ASMA BERAT	55
BAB VIII: TERAPI NON FARMAKOLOGIS ASMA BERAT	70
BAB IX : TERAPI ASMA BERAT DENGAN KOMORBID ...	80

LAMPIRAN-LAMPIRAN

1. <i>SNOT-20 (Sino-nasal Outcome Test)</i>	92
2. <i>The Vocal Cord Dysfunction Questionnaire (VCDQ)</i>	93
3. <i>The Nijmegen Questionnaire</i>	94
4. <i>The Berlin Questionnaire</i>	95
5. <i>STOP-Bang</i>	96
6. <i>The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)</i>	97



BAB I

GAMBARAN ASMA BERAT

Pendahuluan

Asma adalah penyakit pernapasan heterogen, ditandai dengan obstruksi saluran napas yang biasanya reversibel. Sekitar 5– 10% pasien dalam populasi global penderita asma, mengalami berbagai sub tipe asma yang tidak terkontrol dan sulit diobati.¹ Pemahaman tentang asma berat meningkat secara eksponensial selama 20-30 tahun terakhir, termasuk pemahaman tentang penerapan pendekatan diagnosis dan ketepatan obat yang diberikan, meskipun masih banyak yang harus diklarifikasi baik secara biologis maupun imunologis. Pemahaman konseptual tentang asma berat saat ini sangat berbeda dibandingkan 25 tahun yang lalu.²

Pengelolaan asma derajat ringan sampai sedang di praktik klinik dengan terapi standar pada umumnya masih efektif terlepas dari sub tipe asma. Pada sebagian besar pasien pengendalian asma yang baik dapat dicapai dengan menggunakan terapi inhalasi sesuai standar terapi. Sebaliknya, strategi pengobatan untuk asma berat yang tidak dapat dikontrol dengan kortikosteroid inhalasi dosis tinggi dan bronkodilator kerja lama perlu disesuaikan secara personal atau individual. Berdasarkan fenotipe dan penanda biologis seperti antibodi anti IL-5 (mepolizumab) hanya berguna pada pasien dengan asma eosinofilik berat.^{3,4}

Definisi

Berdasarkan pedoman *European Respiratory Society* (ERS) dan *American Thoracic Society* (ATS), asma berat adalah suatu kondisi yang hanya dapat dikendalikan oleh kombinasi kortikosteroid inhalasi (ICS), *long-acting* β_2 -adrenergic agonist (LABA) dosis tinggi, dan memerlukan penambahan obat lain (tiotropium, leukotrien *modifier*, steroid oral). Namun dalam kondisi yang buruk asma berat mungkin tetap tidak terkontrol meskipun pengobatan inhalasi dan sistemik



sudah diberikan.⁵ Oleh karena itu, dalam spektrum keseluruhan pasien asma berat ditandai dengan kebutuhan medis yang tidak terpenuhi, sangat mendesak dan memenuhi syarat untuk dapat diberikan tambahan terapi biologis.⁶

Ringkasan definisi:^{5,7}

Asma berat adalah:

Asma yang tetap tidak terkontrol dengan karakteristik:

- Gejala persisten
- Kekambuhan sering / parah

Meskipun faktor-faktor yang memengaruhi keberhasilan pengobatan sudah diupayakan seperti berikut ini:

- Kepatuhan
- Teknik inhalasi
- Pemantauan diri
- Pemicu
- Komorbiditas

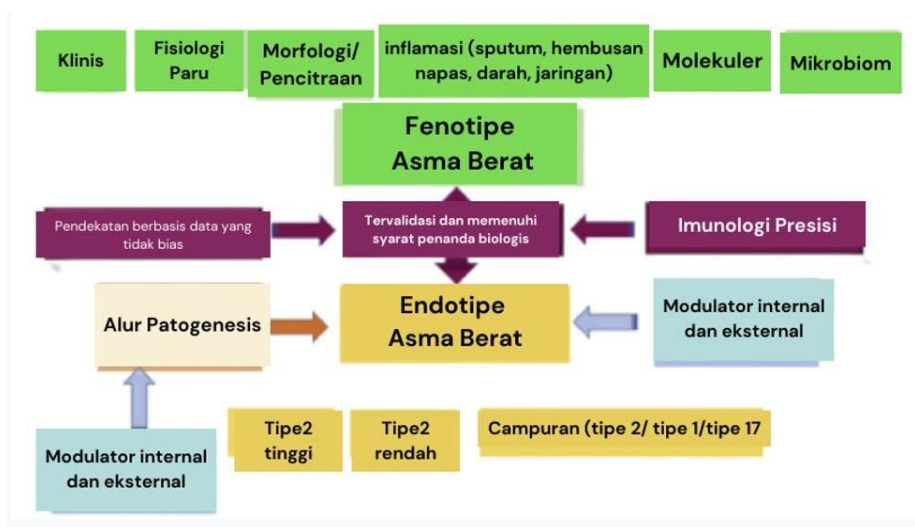
Serta penggunaan terapi inhalasi reguler yang sudah maksimal yaitu:

- Inhalasi dosis tinggi kortikosteroid dan
- LABA atau kontroler sekunder

Fenotipe dan Endotipe

Asma adalah penyakit heterogen dengan manifestasi fenotipe berbeda, yang disebabkan oleh mekanisme biologis berbasis sitokin yang dikenal sebagai endotipe. Endotipe inflamasi meliputi pola seluler eosinofilik, neutrofilik, campuran dan *paucigranulocytic*. Secara khusus, inflamasi eosinofilik Tipe-2 tinggi umum didapatkan pada pasien asma alergi atau nonalergi dan sering menunjukkan kecenderungan menjadi parah dan fatal.⁴

Saat ini, telah banyak dilakukan penelitian endotipe asma.⁸ Wenzel melaporkan bahwa asma berat dapat dibagi menjadi dua reaksi inflamasi yaitu Tipe-2 ekspresi tinggi dan T2- ekspresi rendah, masing-masing berdasarkan kadar eosinofil yang tinggi dan rendah.²



Gambar 1. Kompleks jaringan endotipe pada asma berat. Asma endotipe (tipe 2 ekspresi tinggi dan rendah serta tipe campuran) dan jalur patogenesis yang saling berbagi secara kontinyu dibentuk oleh modulator eksternal dan internal.

Dikutip dari (9)

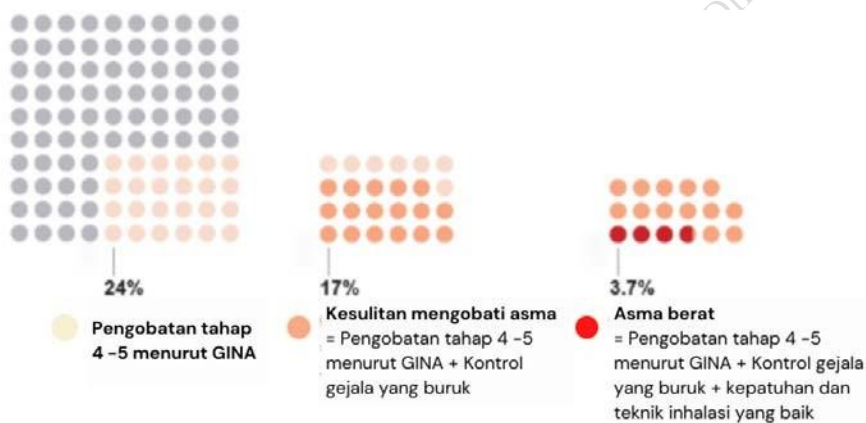
Fenotipe Tipe-2 tinggi ditandai dengan kadar eosinofil yang tinggi dan Fenotipe Tipe-2 rendah atau nonTipe-2, ditandai dengan rendahnya kadar eosinofil. Setiap fenotipe dikaitkan dengan karakteristik fisiologis dan klinis yang berbeda. Fenotipe T-2 tinggi apabila didapatkan hitung sputum eosinofil 3% atau ekshalasi *nitric oxide* (eNO) 27 ppb dan hitung eosinofil 188 sel/ μ L.¹⁰

Prevalens Asma Berat

Berdasarkan perkiraan global dari semua individu asma antara 3%¹¹ sampai 10%⁵ mengidap asma berat. Beberapa peneliti melaporkan bahwa hanya 17%-60% pasien asma yang memiliki kepatuhan pencegahan yang baik dan hanya 10%-23% yang memiliki teknik inhalasi yang benar.¹²

Populasi asma dewasa di Belanda yang berjumlah 370.015, didapatkan frekuensi kelompok asma berat sebagai berikut:¹¹

- Pengobatan intensitas tinggi (*high intensity treatment*): jumlah kumulatif 23,5% dari semua pasien asma.
- *Difficult asthma* : kontrol asma yang buruk + pengobatan intensitas tinggi, total kumulatif 17,4% dari semua pasien asma.
- Asma refrakter berat (kontrol asma yang buruk + pengobatan intensitas tinggi + kepatuhan yang baik + teknik inhalasi yang benar): 3,7% dari semua pasien asma.



Gambar 2. Data berdasarkan survei populasi penduduk Belanda > 18 tahun yang mengidap asma.

Dikutip dari (11)

Sedangkan prevalens berdasarkan fenotipe di Belgia berdasarkan kriteria Tipe-2 tinggi dan Tipe -2 rendah (non Tipe-2) didapatkan 57% pasien di *Belgian Severe Asthma Registry* mengidap asma eosinofilik (Tipe-2 tinggi) dan 43% mengidap asma noneosinofilik (Tipe-2 rendah).¹⁰

Patofisiologi Asma Berat

Perkembangan asma dan berlanjut ke keparahan asma diakibatkan oleh interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Gambaran patofisiologi utama asma adalah inflamasi paru, hiperresponsif saluran napas, remodeling saluran napas dan hipersekresi mukus yang semuanya berkontribusi pada obstruksi aliran udara yang bervariasi. Asma bukanlah penyakit tunggal atau homogen, tetapi suatu kondisi yang mungkin timbul sebagai kombinasi dari variasi fitur patofisiologis utama.^{13,14} Pengenalan dan penentuan heterogenitas patofisiologi asma berat semakin penting sehubungan dengan pemilihan pengobatan personal yang efektif.

Patobiologi Inflamasi Asma Berat Tipe-2

Inflamasi Tipe-2 adalah peningkatan ekspresi sitokin Tipe-2, yaitu IL-4, IL-5 dan IL-13, limfosit Th2 dan beberapa jenis sel tertentu seperti eosinofil, basofil dan sel *mast*.¹³ Sel Th2 merupakan sumber utama IL-4, IL-5, dan IL-13 pada asma berat, tetapi sitokin tersebut juga dilepaskan oleh sel lain yaitu basofil, sel *mast* dan sel limfoid bawaan (ILC2).¹⁵ Inflamasi Tipe-2 juga dihubungkan dengan produksi IgE alergi/spesifik walaupun banyak pasien asma berat dengan inflamasi eosinofilik tanpa disertai peningkatan serum IgE.¹⁶

Inflamasi Tipe-2 berhubungan dengan metaplasia/hiperplasia sel goblet dan ekspresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) yaitu enzim utama yang bertanggung jawab untuk menghasilkan oksida nitrat.



Patobiologi Inflamasi Asma Berat Non Tipe-2

Asma non Tipe-2 atau Tipe-2 rendah, diidentifikasi terutama oleh kurangnya bukti proses imunoinflamasi Tipe-2 yaitu penanda biologis Tipe-2 rendah/tidak ada peningkatan. Saat ini tidak ada penanda biologis non Tipe-2 yang pasti. Pengetahuan tentang mekanisme dasar patobiologi dan jalur molekuler yang mengontrol asma non Tipe-2 sangat kurang dibandingkan dengan asma Tipe-2.¹³ Analisis kluster non- Tipe-2 terkait dengan inflamasi neutrofilik atau *paucigranulocytic*, namun jalur molekulernya belum jelas^{17,18}.

Pada asma Tipe-2 rendah terjadi aktivasi kedua T helper yaitu Th1 dan Th17. Kadar mRNA IL-17A yang tinggi ditemukan pada pasien asma sedang sampai berat.^{19,20,21} Kelompok ini pada umumnya kurang respons terhadap kortikosteroid, kecenderungan alergi rendah dan didapatkan pada umur lebih tua saat diagnosis ditegakkan, dibandingkan dengan pasien endotipe lainnya. Pengembangan obat untuk asma Tipe-2 rendah belum menunjukkan kemajuan yang bermakna dan belum ada obat biologis yang disetujui. Beberapa penelitian telah melaporkan tentang hasil termoplasti bronkus dan pengobatan azitromisin.^{22,23}

Patobiologi Inflamasi Asma Berat Tipe-1

Limfosit Th1 dan sitokin IFN- γ meningkat pada asma berat. Biopsi jaringan submukosa saluran napas dan perolehan sel dari BAL pasien asma berat menunjukkan peningkatan ekspresi IFN- γ , dibandingkan dengan penderita asma sedang dan kontrol sehat^{24,25}.

Peningkatan IFN- γ berhubungan dengan peningkatan iNOS dan dual oksidase-2 (DUOX2), enzim-enzim yang masing-masing terkait dengan stres nitrat dan oksidatif.²⁴ In vitro, kombinasi sitokin tipe-1 (IFN- γ) dan Tipe-2 (IL-13) secara sinergis meningkatkan iNOS dan ekspresi DUOX2. Meskipun kadar FeNO sangat terkait dengan inflamasi Tipe-2 (peningkatan iNOS epitel oleh stimulasi IL-13) dan

umumnya menurun sebagai respons terhadap penggunaan kortikosteroid, FeNO diyakini sebagai prediktor independen yang kuat penggunaan kortikosteroid sistemik kronik pada pasien asma berat.²⁶

Penilaian dan Pengobatan Asma Berat

Prevalens asma berat kurang dari 3,5% sampai 13% dari total populasi asma^{27,28}, namun pasien asma berat menghabiskan lebih dari 50% biaya pengobatan karena peningkatan penggunaan obat-obatan, seringnya kunjungan ke IGD, rawat jalan dan rawat inap.²⁹ Selain itu gejala asma yang tidak terkontrol dapat menyebabkan biaya berlebihan sosial yang bermakna, seperti penurunan kualitas hidup pasien dan anggota keluarga serta dampak negatif pada pendidikan dan pekerjaan yang mengakibatkan penurunan produktivitas.³⁰ Oleh karena itu diperlukan pengobatan yang tepat untuk asma berat. Akhir-akhir ini telah dikembangkan banyak obat baru.

Pengobatan biologis asma berat

Sejauh ini, ada lima obat biologis yang sudah digunakan sebagai pengobatan untuk asma berat, yang semuanya adalah obat untuk asma berat Tipe-2 tinggi.^{8,7,5} Karakteristik biologis ini disajikan di Tabel 1 dan 2.⁸

Antibodi Monoklonal Target Alarmin

Alarmin adalah sitokin *innate*, meliputi *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), interleukin-33 (IL-33) dan interleukin-25 (IL-25) yang diproduksi terutama oleh epitel saluran napas dan berperan penting pada patobiologi asma. TSLP, IL-33 dan IL-25 merupakan target terapi *add-on* pada asma berat. Tezepelumab antibodi monoklonal anti-TSLP telah dievaluasi dalam uji klinis acak dengan hasil yang sangat menjanjikan. Tezepelumab dan anti-alarmin lainnya dalam waktu dekat kemungkinan akan menjadi pilihan terapi yang berharga untuk pengobatan biologis asma berat yang tidak terkontrol.³¹



Tabel 1. Rangkuman obat biologis yang disetujui untuk asma berat di Korea.

Biologis (Nama dagang)	Mekanisme aksi	Indikasi	Dosis dan Rute
Omalizumab (Xolair)	Anti-IgE; mencegah IgE ikatan terhadap reseptor pada sel mast dan basofil	≥ 6 tahun; tes alergi positif (asma alergi) IgE 30-700 IU/ml	0,016 mg/kg per 1U IgE SK setiap 2-4 pekan
Mepolizumab (Nucala)	Anti-IL-5; berikatan ligan IL-5 Mencegah IL-5 berikatan reseptor	≥ 18 tahun; AEC ≥ 150 cell/ul atau ≥ 300 sel/ul sekali setahun	100 mg SK setiap 4 pekan
Reslizumab (Cinqair)	Anti-IL-5; berikatan ligan IL-5 Mencegah IL-5 berikatan reseptor	≥ 18 tahun; AEC ≥ 400 cell/ul	30mg/kgBB IV, setiap 4, pekan
Benralizumab (Fasenra)	Anti-IL-5; berikatan ligan IL-5 karena Apoptosis eosinofil dan basofil	≥ 18 tahun; Asma eosinofilik berat	30 mg SK setiap 4 pekan untuk 3 dosis diikuti setiap 8 pekan
Dupilumab (Dupixent)	Anti-IL-4R; berikatan IL-4 reseptor alfa Menghambat sinyal IL-4 dan IL-13	≥ 12 tahun; AEC ≥ 150 sel/ul atau FeNO ≥ 25 ppb dengan ketergantungan steroid oral	400-600mg dosis awal diikuti 200 atau 300mg SK setiap 2 pekan

IgE, imunoglobulin E; SK, subkutan; IL, interleukin; Nilai eosinofil absolut (AEC, absolute blood eosinophil count); IV, intravena; FeNO, hembusan fraksi nitrat oksida; steroid oral (OCS, Oral corticosteroid)

Xolair, Genentech/Novartis, South San Francisco, CA, USA; Nucala, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA; Cinqair, Teva Repatriation, Frazer, PA, USA; Fasenra, MedImmune, Gaithersburg, MD, USA; Dupixent, Regeneron, Tarrytown, NY, USA; Sanofi, Paris, France.

Dikutip dari (8)



Tabel 2. Efikasi obat biologis yang disetujui untuk asma berat di Korea

(Nama dagang)	Eksaserbasi Asma	Perbaikan fungsi paru	Penyapihan kortikosteroid
Omalizumab (Xolair)	Menurunkan 25-50%	Minimal/ tidak ada perbaikan	Menurunkan penggunaan ICS tetapi tidak ada data mengenai penyapihan steroid oral
Mepolizumab (Nucala)	Menurunkan 50%	Beberapa tetapi tidak semua memperlihatkan hasil	Menurunkan total penggunaan steroid oral
Reslizumab (Cinqair)	Menurunkan 50-60%	Memperbaiki	Memfasilitasi penghentian steroid oral lama (14%) Penyapihan steroid oral tidak dapat evaluasi
Benralizumab (Fasena)	Menurunkan 25-60%	Memperbaiki	Menurunkan total penggunaan steroid oral Memfasilitasi penghentian steroid oral lama (50%)
Dupilumab (Dupixent)	Menurunkan 50-70%	Memperbaiki	Menurunkan total penggunaan steroid oral Memfasilitasi penghentian steroid oral lama (50%)

Xolair, Genentech/Novartis, South San Francisco, CA, USA; Nucala, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA; Cinqair, Teva Repatriation, Frazier, PA, USA; Fasena, MedImmune, Gaithersburg, MD, USA; Dupixent, Regeneron, Tarrytown, NY, USA/Sanofi, Paris, France.

Dikutip dari (8)



Obat baru ini bekerja pada tingkat patogenik *upstream* dengan merusak interaksi antara kekebalan bawaan dan didapat yang dimediasi alarmin. Anti-alarmin mungkin lebih efektif dibandingkan respons alergi inhibitor efektor *downstream* seperti IgE. Di masa mendatang, anti-alarmin mungkin diposisikan sebagai obat tambahan pada terapi langkah ke-5 pedoman penatalaksanaan asma menurut GINA.⁷

Berdasarkan mekanisme kerjanya yang spesifik, anti-alarmin diprediksi lebih unggul daripada anti-IgE, anti-IL-5, anti reseptor IL-5 dan antibodi monoklonal anti reseptor IL-4/IL-13 . Diperlukan penelitian lebih lanjut dan lebih besar untuk membuktikan keunggulan teoritis anti-alarmin dibandingkan dengan obat biologis yang tersedia saat ini.

Pemilihan terapi biologis untuk asma berat

Kesulitan untuk memilih obat biologis yang paling tepat pada pasien asma berat, disebabkan oleh karena tidak ada studi pembandingan langsung antar obat biologis. Argumen keunggulan satu obat biologis terhadap yang lain diperoleh secara tidak langsung dengan menggunakan metaanalisis. Tidak ada penanda biologis yang dapat memprediksi atau memantau respons pengobatan. Mekanisme kerja obat, kadar eosinofil darah/sputum, kadar IgE serum, kadar FeNO, status atopik, komorbiditas dan biaya obat harus dipertimbangkan saat memilih obat biologis spesifik.⁸

Pada pasien asma alergi, omalizumab dianjurkan diberikan terlebih dahulu. Pada pasien asma eosinofilik dengan riwayat eksaserbasi, terapi anti-IL-5/5R dapat dipertimbangkan sebagai pengobatan lini pertama.³² Beberapa peneliti menyarankan pendekatan algoritme untuk memilih obat biologis yang sesuai. Papaioannou mendefinisikan pasien dengan kadar eosinofil sputum 3%, jumlah eosinofil darah 300 sel/ μ L dan kadar FeNO 25 ppb sebagai tipe eosinofilik serta menyarankan algoritma pemilihan obat sesuai dengan penanda



inflamasi eosinofilik, awitan asma dan kecenderungan alergi.³³ Fitzpatrick dan Moore menyarankan pemilihan obat berdasarkan obstruksi saluran napas, onset gejala, eksaserbasi dan penanda biologis.^{17,34}

Penilaian dan pemantauan respons pengobatan biologis asma berat

Penilaian respons terhadap terapi biologis sangat penting. Secara umum, direkomendasikan untuk mengevaluasi respons pengobatan 3 sampai 4 bulan setelah pengobatan.³² Keterbatasannya adalah sampai saat ini tidak ada kriteria atau penanda biologis yang pasti untuk mengevaluasi respons terapi. Eksaserbasi, kontrol gejala, fungsi paru dan dosis steroid oral (OCS) harus dipertimbangkan secara komprehensif untuk menilai respons. Jika pasien menunjukkan respons yang baik terhadap terapi biologis maka pertimbangkan untuk mengurangi OCS dengan hati-hati dan kemudian menghentikan obat tambahan lainnya dengan mengevaluasi kontrol asma. Dianjurkan untuk mempertahankan ICS dosis sedang. Jika pasien menunjukkan respons yang buruk, klinisi dapat mempertimbangkan untuk mengganti dengan obat biologis bertarget Tipe-2 yang berbeda atau menggunakan kombinasi obat biologis yang berbeda. Namun, alasan penggunaan tersebut masih diperdebatkan.³²

Daftar Pustaka

1. Heffler E, Blasi F, Latorre M, Menzella F, Paggiaro P, Pelaia G, et al. *The severe asthma network in Italy: findings and perspectives*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7:1462–8.
2. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. *Evidence That Severe Asthma Can Be Divided Pathologically Into Two Inflammatory Subtypes With Distinct Physiologic and Clinical Characteristics*. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 1001-8.



3. Ortega H, Li H, Suruki R, Albers F, Gordon D, Yancey S. *Cluster analysis and characterization of response to mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma.* Ann Am Thorac Soc. 2014;11:1011e7.
4. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. *Molecular targets for biological therapies of severe asthma.* Front. Immunol. 2020;11:603312.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, CastroM, Sterk PJ, et al. *International ERS/ATS Guidelines On Definition, Evaluation And Treatment Of Severe Asthma.* Eur Respir J. 2014; 43:343-73.
6. Siddiqui S, Denlinger LC, Fowler SJ, Akuthota P, Shaw DE, Heane LG, et al. *Unmet Needs In Severe Asthma Subtyping and Precision Medicine Trials: Bridging Clinical and Patient Perspectives.* Am J Respir Crit Care Med. 2019;199:823-9.
7. Global Initiative for Asthma. 2021. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* pp 101-15. Available online: www.ginasthma.org (accessed on 10 August 2021).
8. Jin Hj. *Biological Treatments For Severe Asthma.* Yeungman Univ J Med. 2019;37:262-268.
9. Agache I. *Review Severe asthma phenotypes and endotypes.* Seminars in Immunology. 2019;46:101301.
10. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, et al. *Heterogeneity of Phenotypes in Severe Asthmatics.* The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). Respir Med. 2014;108:1723-32.
11. Hekking PPW, Wener R, Amelink M, Aelko H, Zwiwnderman AH, Bouvy ML, et al. *The Prevalence of Severe Refractory Asthma.* J Allergy Clin Immunol. 2015;136:896-902.
12. Foster JM, Usherwood T, Smith L, Sawyer SM, Xuan W, Rand CS, et al. *Inhaler Reminders Improve Adherence With Controller Treatment In Primary Care Patients With Asthma.* J Allergy Clin Immunol. 2014;134:1260-8.
13. Trejo Bittar HE, Yousem SA, and Wensel SE. *Pathobiology of Severe Asthma.* Annu. Rev Pathol Mech Dis. 2015;10:511-45.



14. Israel E, and Reddel HK. *Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults*. N Engl J Med. 2017;377:965-76.
15. Barlow JL, Peel S, Fox J, Panova V, Hardman CS, et al. *IL-33 Is More Potent Than IL-25 in Provoking IL-13-Producing Nucleocytes (Type 2 Innate Lymphoid Cells) and Airway Contraction*. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:933-41.
16. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. *Distinguishing Severe Asthma Phenotypes: Role of Age At Onset And Eosinophilic Inflammation*. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:101-8.
17. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, et al. *Sputum Neutrophil Counts*. Immunol. 2014;133:1557-63.
18. Baines KJ, Simpson JL, Wood LG, Scott RJ, Gibson PG. *Transcriptional Phenotypes of Asthma Defined By Gene Expression Profiling of Induced Sputum Samples*. J Allergy Clin Immunol. 2011 127:153-60.
19. Bullens DM, Truyen E, Coteur L, Dilissen E, Helling PW, Dupont LJ, et al. *IL-17 mRNA in Sputum of Asthmatic Patient: Linking T Cell Driven Inflammation and Granulocytic Influx?* Respir Res. 2006;7:135.
20. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. *Analysis of Induced Sputum in Adults With Asthma: Identification of Subgroup With Isolated Sputum Neutrophilia and Poor Response To Inhaled Corticosteroids*. Thorax. 2002;57:875-9.
21. Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, Shikotra A, Nagarkar DR, Siddiqui S, et al. *TH2 and TH17 Inflammatory Pathways Are Reciprocally Regulated in Asthma*. Sci Transl Med. 2015; 7: 301-129.
22. Godar M, Blanchetot C, de Haard H, Lambrecht BN, Brusselle G. *Personalized Medicine With Biologics For Severe Type 2 Asthma: Current Status And Future Prospects*. MAbs. 2018;10:34-45.
23. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. *Effect Of Azithromycin On Asthma Exacerbations And Quality Of Life In Adults With Persistent*



- Uncontrolled Asthma (AMAZES): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.* Lancet. 2017;390:659-68.
24. Voraphani N, Gladwin MT, Contreras AU, Kaminski N, Tedrow JR, et al. *An Airway Epithelial Inos-DUOX2-Thyroid Peroxidase Metabolome Drives Th1/Th2 Nitrate Stress In Human Severe Asthma.* Mucosal Immunol. 2014; 7:1175-85.
 25. Shannon J, Ernst P, Yamauchi Y, Olivenstein R, Lemi'ere C, et al. *Differences in Airway Cytokine Profile in Severe Asthma Compared to Moderate Asthma.* Chest. 2008;132:420.
 26. Wysocki K, Park SY, Bleecker E, Busse W, Castro M, et al. *Characterization Of Factors Associated With Systemic Corticosteroid Use in Severe Asthma: Data From The Severe Asthma Research Program.* J Allergy Clin. Immunol. 2014;133:915-18.
 27. Lee E, Kim A, Ye YM, Choi SE, Park HS. *Increasing Prevalence and Mortality of Asthma With Age In Korea, 2002-2015: A Nationwide, Population-Based Study.* Allergy Asthma Immunol Res. 2020;12:467-84
 28. Kim SH, Moon JY, Lee JH, Ban GY, Kim S, Kim MA, et al. *Perceptions of Severe Asthma and Asthma-COPD Overlap Syndrome Among Specialists: A Questionnaire Survey.* Allergy Asthma Immunol Res. 2018;10:225-35.
 29. Ivanova JI, Bergman R, Birnbaum HG, Colice GL, Silverman RA, McLaurin K. *Effect of Asthma Exacerbations on Health Care Costs Among Asthmatic Patients With Moderate and Severe Persistent Asthma.* J Allergy Clin Immunol. 2012;129:1229-35.
 30. Kim JH. *Diagnosis of Severe Asthma: Definition and Identification.* Korean J Med. 2018;93:153-8.
 31. Pelaia C, Pelaia G, Longhini F, Crimi C, Calabrese C, Gallelli L, et al. *Monoclonal Antibodies Targeting Alarmins: A New Perspective for Biological Therapies of Severe Asthma.* Biomedicine. 2021;9:1108.
 32. Kim BK, Park SY, Ban GY, Kim MA, Lee JH, An J, et al. *Evaluation and Management of Difficult To Treat and Severe Asthma: An Expert Opinion From The Korean Academy of*



- Asthma, Allergy and Clinical Immunology, The Working Group on Severe Asthma. Allergy Asthma Immunol Res. 2020;12:e61.*
33. Papaioannou AI, Diamant Z, Bakakos P, Loukides S. *Towards Precision Medicine in Severe Asthma: Treatment Algorithms Based On Treatable Traits. Respir Med. 2018;142:15-22.*
 34. Fitzpatrick AM, Moore WC. *Severe Asthma Phenotypes-How Should They Guide Evaluation and Treatment? J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5:901-8.*



BAB II

DIAGNOSIS ASMA BERAT

Asma berat merupakan asma yang sulit dikontrol (tidak terkendali) atau yang mempunyai kontrol gejala buruk, meskipun dengan kortikosteroid dosis tinggi dan pengobatan komorbid, serta memburuk bila dosis kortikosteroid diturunkan.^{1,2} Berdasarkan rekomendasi GINA asma berat adalah asma yang memerlukan pengobatan tahap 4 atau tahap 5, misalnya dosis tinggi ICS/LABA untuk mencegah jatuh ke kondisi tidak terkontrol atau asma yang tetap tidak terkontrol meskipun dengan pengobatan.²

Asma berat atau asma persisten berat ditandai dengan gejala yang terus menerus sepanjang hari, sering kambuh dan aktivitas terbatas. Sering timbul gejala di malam hari (≥ 1 kali sepekan) dengan fungsi paru (volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁)) dibawah 60% prediksi, arus puncak ekspirasi lebih dari 60 % terbaik dan variabilitas lebih dari 30%. Sekitar 5 hingga 10 % pasien asma mengalami gejala berat yang di tata laksana dengan dosis tinggi inhalasi kortikosteroid bersama bronkodilator dan diantaranya 32-45% menggunakan steroid oral sebagai terapi pemeliharaan.

Menurut GINA, asma adalah penyakit heterogenik dan biasanya ditandai dengan inflamasi kronik saluran napas. Penyakit ini memiliki gejala pernapasan seperti mengi, sesak napas, dada terasa berat dan batuk yang bervariasi dalam hal waktu dan intensitas disertai variasi hambatan aliran udara ekspirasi.²

Ada tiga tahap dalam mendiagnosis asma berat:

- Tahap 1: Konfirmasi diagnosis asma dan identifikasi asma yang sulit diobati
- Tahap 2: Bedakan asma berat dengan asma ringan
- Tahap 3: Tentukan apakah asma berat terkontrol atau tidak terkontrol



Penjelasan tahapan dalam diagnosis asma berat adalah sebagai berikut:

Tahap 1: Konfirmasi diagnosis asma dan identifikasi asma yang sulit diobati.

Pasien yang datang dengan asma sulit dikontrol dianjurkan untuk dipastikan diagnosis asma nya dan dievaluasi serta ditatalaksana selama lebih dari 3 bulan. Untuk menentukan bahwa pasien mengidap asma atau bukan asma maka evaluasi harus dimulai dengan riwayat yang cermat dengan penekanan pada gejala asma termasuk sesak napas (dan kaitannya dengan olahraga), batuk, mengi, dada terasa berat dan terbangun di malam hari. Selain itu informasi harus diperoleh tentang pemicu yang memperburuk dan faktor lingkungan atau pekerjaan yang mungkin berkontribusi.

Pemeriksaan spirometri dilakukan pada anak dan orang dewasa untuk evaluasi penyakit lain yang mungkin mirip atau berhubungan dengan asma. Pemeriksaan spirometri dilakukan dengan uji bronkodilator untuk konfirmasi keterbatasan aliran udara reversibel yang merupakan bagian dari diagnosis asma. Pemeriksaan lebih lanjut dengan uji fungsi paru lengkap, termasuk kapasitas difusi, uji provokasi bronkus dengan metakolin atau uji latih. Dalam kasus fungsi paru yang relatif baik dapat dipertimbangkan berdasarkan kasus per kasus, terutama bila ada ketidaksesuaian antara riwayat, gejala dan hasil spirometri.

Pemeriksaan *high resolution computed tomography* (HRCT) toraks dianjurkan pada pasien dengan beberapa komorbid atau dicurigai asma. Pemeriksaan HRCT hanya dilakukan misalnya pasien yang dicurigai menderita aspergilosis bronkopulmoner alergi, atipikal asma berat dengan gejala seperti produksi lendir yang berlebihan, penurunan fungsi paru yang cepat, DLCO yang berkurang dan kasus non atopi pada anak asma berat.

Tahap 2: Bedakan asma berat dengan asma ringan.

Ketika diagnosis asma dipastikan dan penyakit penyerta ditangani, asma berat didefinisikan sebagai asma yang memerlukan pengobatan dengan ICS dosis tinggi ditambah pengontrol kedua (dan/atau



kortikosteroid sistemik) untuk mencegahnya menjadi tidak terkontrol atau yang tetap tidak terkontrol meskipun telah menjalani terapi.

Tahap 3. Tentukan apakah asma berat terkontrol atau tidak terkontrol.

Salah satu dari empat kriteria berikut memenuhi syarat pasien sebagai penderita asma yang tidak terkontrol:

1. Kontrol gejala yang buruk: ACQ secara konsisten > 1.5 atau ACT < 20 (atau "tidak terkontrol dengan baik" oleh pedoman GINA) selama evaluasi 3 bulan.
2. Eksaserbasi berat yang sering: 2 atau lebih eksaserbasi yang memerlukan kortikosteroid sistemik (masing-masing > 3 hari) pada tahun sebelumnya.
3. Eksaserbasi berat: setidaknya satu rawat inap, rawat inap di ICU atau pemakaian ventilasi mekanik pada tahun sebelumnya.
4. Keterbatasan aliran udara: VEP_1 diprediksi $< 80\%$ (dengan penurunan VEP_1/KVP yang didefinisikan sebagai kurang dari batas bawah normal) setelah penghentian bronkodilator kerja singkat dan lama.

Bila ada salah satu dari empat kriteria ini saat menggunakan terapi dosis tinggi diidentifikasi sebagai asma berat. Asma yang tidak terkontrol dan memburuk dengan pengurangan kortikosteroid, juga memenuhi definisi asma berat.

Daftar Pustaka

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, CastroM, Sterk PJ, et al. *International ERS/ATS Guidelines On Definition, Evaluation And Treatment Of Severe Asthma*. Eur Respir J. 2014; 43:343-73.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. USA. 2020.



BAB III

DIAGNOSIS BANDING ASMA BERAT

Dalam menilai diagnosis asma, penting untuk mengingat pepatah klinis "Semua yang mengi bukanlah asma". Diagnosis banding wajib dipertimbangkan terutama jika manifestasinya tidak khas seperti usia pasien lebih tua atau jika diagnosis asma belum pernah ditegakkan sebelumnya.¹ Banyak pasien dengan serangan asma datang ke Unit Gawat Darurat (UGD) dengan keluhan suara napas mengi dan distress pernapasan. Walaupun banyak kondisi atau diagnosis yang menyerupai hal ini. Dokter perlu mempunyai kecurigaan yang tinggi terhadap kondisi mirip asma terutama jika pasien tidak berespons dengan terapi konvensional.²

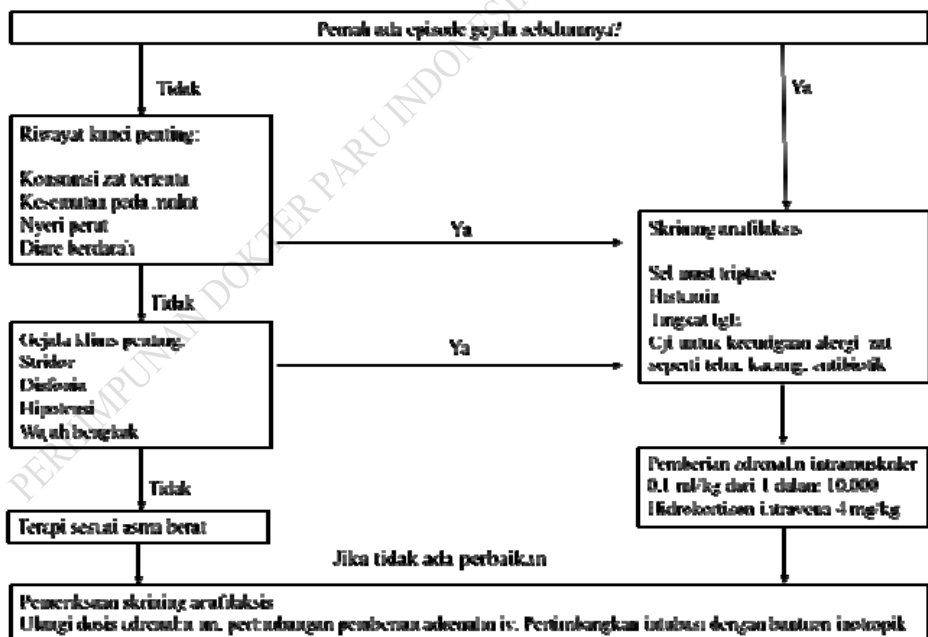
Pendekatan evaluasi dan tatalaksana dengan kondisi yang menyerupai asma berat meliputi penilaian kondisi yang mengancam jiwa sehingga terapi resusitasi diperlukan. Dokter harus menilai tanda bahaya seperti tidak terdapat riwayat asma, serangan asma berat dan tidak ada perbaikan dengan terapi standar. Penilaian berfokus pada anamnesis, pemeriksaan penunjang, foto toraks, elektrokardiogram (EKG) dan pemeriksaan laboratorium yang menunjang. Dengan pendekatan tersebut, dokter dapat melakukan penanganan yang cepat. Anafilaksis, angioedema, obstruksi jalan napas sentral, gagal jantung kongestif, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), alergi obat, aspirasi benda asing, emboli paru dan disfungsi pita suara adalah diagnosis banding dari asma berat.² Berikut akan dijelaskan lebih detail mengenai kondisi di atas.

Anafilaksis

Anafilaksis merupakan diagnosis penting dalam kegawatdaruratan. Gejala respirasi yang dominan pada pasien dengan reaksi anafilaksis dapat saja salah didiagnosis sebagai asma akut.³ Anafilaksis mempunyai patofisiologi yang mirip dengan asma. Diagnosis



anafilaksis juga berhubungan dengan hipereaktif respons imun. Di Amerika, kasus ini terjadi pada 1 persen kunjungan di UGD. Pada anafilaksis, onset gejala lebih akut dibandingkan asma. Anafilaksis mempunyai riwayat terpajan alergen yang potensial memicu serangan. Anafilaksis yang mengancam jiwa berhubungan dengan 2 sistem organ (kulit, gastrointestinal, respirasi atau hemodinamik) atau paparan alergen yang diketahui dengan hipotensi. Pada pemeriksaan fisis didapatkan urtikaria meskipun hanya sekitar 20% dengan manifestasi kulit dan didapatkan riwayat mual, muntah atau diare yang mengindikasikan keterlibatan multisistem. Kondisi anafilaksis juga mengakibatkan syok distributif yang membutuhkan resusitasi dengan menggunakan epinefrin, steroid, cairan intravena dan antihistamin. Syok distributif dikenal sebagai syok vasodilator yang mengakibatkan perfusi ke jaringan tidak adekuat. Vasodilatasi sistemik membuat aliran darah ke otak, jantung dan ginjal berkurang sehingga merusak organ vital.⁴ Kecurigaan terhadap reaksi anafilaksis juga memerlukan pemberian epinefrin intramuskular.²



Gambar 3. Algoritma membedakan asma berat dengan anafilaksis

Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Asma diketahui melibatkan konstriksi saluran napas yang reversibel dan berhubungan dengan penyakit alergi. Sementara PPOK kelainannya ireversibel dan berhubungan dengan penyalahgunaan tembakau. Dalam dekade terakhir terjadi perdebatan tentang diagnosis *Asthma-COPD Overlap Syndrome* (ACO atau ACOS) yang di Indonesia juga dikenal dengan sebutan Tumpang Tindih Asma PPOK (TAP). Berdasarkan *COPD History Assessment* studi yang diadakan di Spanyol, terdapat 15% dengan diagnosis PPOK yang mempunyai gambaran asma. Sebaliknya juga terdapat 15% pasien asma yang mempunyai gambaran PPOK. Asma saat ini disadari merupakan penyakit dengan perubahan saluran napas kronik. Gambaran umum untuk membedakan asma atau PPOK mencakup usia (asma biasanya didiagnosis pada dewasa muda, PPOK setelah usia 40 tahun) dan riwayat respons pemberian bronkodilator meskipun kedua hal tersebut tidak sepenuhnya dapat bermakna. Pengobatan inisial pada kasus eksaserbasi kedua penyakit tersebut relatif sama namun untuk terapi jangka panjangnya berbeda. Sebagai contoh LABA aman untuk pasien PPOK namun meningkatkan kematian pada asma jika digunakan tanpa pemberian kortikosteroid inhalasi.¹

Angioedema

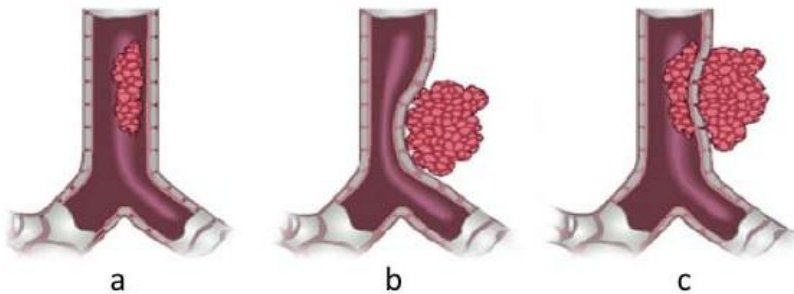
Kata "angioedema" berarti pembengkakan lokal di jaringan ikat longgar, seperti wajah, orofaring, dinding usus, ekstremitas dan alat kelamin. Etiologi terbanyak untuk kondisi ini adalah obat-obatan walaupun etiologi lain bermacam-macam. Patologi utama melibatkan mediator sel mast dan bradikinin. Angioedema yang dimediasi sel mast biasanya dikaitkan dengan tanda lain reaksi alergi seperti urtikaria, mirip dengan angioedema yang dimediasi histamin.

Angioedema yang diinduksi bradikinin tidak berhubungan dengan reaksi alergi, urtikaria dan pruritus tidak terjadi dan merupakan penyebab sub tipe angioedema yang diinduksi penghambat *angiotensin-converting enzyme* (penurunan degradasi bradikinin) dan angioedema hereditas. Angioedema yang terkait dengan temuan sistemik, seperti mengi, nyeri perut, mual, muntah, harus dianggap anafilaksis sampai terbukti sebaliknya dan diobati dengan epinefrin, antihistamin dan kortikosteroid. Sementara pembengkakan faring dapat menyebabkan stridor, jika terdapat mengi dokter harus mempertimbangkan kondisi anafilaksis dibandingkan angioedema hereditas atau angioedema yang diinduksi obat. Proteksi jalan napas yang cepat dengan intubasi mungkin diperlukan untuk mencegah kesulitan bernapas.²

Obstruksi Jalan Napas Sentral

Hambatan aliran udara pada trakea dan bronkus utama yang disebabkan oleh karsinoma bronkogenik, striktur trakea, sarkoidosis dan goiter. Keadaan ini bukan suatu kondisi dengan awitan yang akut namun pasien mungkin tidak menyadari gejalanya lebih awal. Pasien merasa dirinya bergejala setelah terdapat mengi atau sesak napas. Pada kasus obstruksi yang tetap, mengi yang dirasakan juga tetap dan konstan. Berbeda dengan kasus alergi atau mengi pada asma yang hanya dapat terjadi setelah pajanan faktor pemicu seperti alergen atau infeksi pernapasan atas. Karakteristik mengi pada obstruksi jalan napas sentral bersifat fokal namun tidak umum, mirip dengan mengi akibat inhalasi benda asing. Pemeriksaan tambahan untuk diagnosis kasus ini bergantung pada anamnesis dan pemeriksaan fisis dengan menitikberatkan faktor risiko pada kanker, riwayat gejala yang menetap pada hipertiroid atau riwayat intubasi yang membentuk striktur trakea. CT scan toraks digunakan untuk mengidentifikasi obstruksi dan membantu penegakan diagnosis. Pasien juga membutuhkan pemeriksaan bronkoskopi.^{5,6}





Gambar 4. Klasifikasi obstruksi jalan napas sentral. (a). Kompresi intrinsik (endolumen); (b). Kompresi ekstrinsik (ekstralumen); (c). Kompresi campuran

Dikutip dari (5)

Gagal Jantung Kongestif

Gagal jantung kongestif dapat menyebabkan bunyi mengi karena akumulasi cairan di paru. Fenomena tersebut juga dikenal sebagai asma kardiak. Banyak pasien menyadari kondisinya, sebagian lagi tidak. Pasien dapat datang dengan gejala yang lebih akut akibat distress pernapasan dibanding ortopnea dan sesak napas yang merupakan gejala yang sering terjadi pada gagal jantung kongestif. Presentasi akut ini kadang dikatakan sebagai edema paru cepat yang dipicu karena disfungsi miokardium akibat iskemia, patologi katup akut (regurgitasi mitral) atau dikenal sebagai takotsubo kardiomiopati. Pemeriksaan fisis penyakit gagal jantung kongestif yaitu bunyi ronki basah, S3, peningkatan tekanan vena juguler dan edema perifer. Pengobatan cepat untuk edema paru biasanya melibatkan vasodilator, ventilasi tekanan positif dan terapi yang disesuaikan oleh kondisi pasien. Contoh terapi yang disesuaikan adalah menyesuaikan jumlah kelebihan/kekurangan volume cairan tubuh atau bisa juga tergantung penyebab iskemik. Diuretik dapat ditambahkan setelah vasodilator sesuai pada pasien edema paru akut. Ventilasi tekanan positif noninvasif dapat bermanfaat.^{2,7}

Alergi Obat

Penyebab umum obat yang memicu mengi berkaitan dengan aspirin. *Samter's triad* atau penyakit pernapasan eksaserbasi aspirin adalah trias dari asma, polip nasal dan sensitif terhadap aspirin atau obat anti inflamasi non steroid (AINS). *Samter's triad* pertama kali ditemukan oleh Samter dan Beer tahun 1968. Pada kondisi ini diperkirakan aspirin dan obat anti inflamasi nonsteroid (NSAID) lainnya menghambat aktivitas enzim siklooksigenase (COX-1) dalam jalur metabolisme asam arakidonat, yang mengakibatkan peningkatan aktivitas enzim 5-lipoksigenase. Produk dari jalur 5-lipoksigenase termasuk leukotrien LTC₄, LTD₄ dan LTE₄, yang merupakan mediator inflamasi kuat dapat menginduksi sekresi lendir, bronkokonstriksi jalan napas, edema mukosa hidung dan menarik eosinofil ke saluran napas. Memang, pasien yang sensitif aspirin telah terbukti memiliki konsentrasi leukotrien yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak sensitif. Sehingga pasien dengan *Samter's triad* umumnya cenderung memiliki gejala poliposis hidung, rinosinusitis dan asma yang lebih parah dibanding pasien tanpa trias ini. Dikutip dari 8

Obat penghambat beta, khususnya yang nonselektif dapat memicu eksaserbasi asma pada pasien dengan penyakit komorbid. Pasien asma yang mendapatkan obat penghambat beta mungkin membutuhkan peningkatan dosis inhalasi beta agonis. Selain itu obat penghambat *angiotensin-converting enzyme* sering menyebabkan batuk kering dan berkaitan dengan spasme bronkus dan gejala asma seperti mengi. Berbagai obat dapat memperburuk gejala asma sehingga dokter harus mempertimbangkan keuntungan dan risiko meneruskan obat-obatan tersebut atau mengganti dengan obat alternatif yang tidak memperburuk gejala asma. Studi meta-analisis dan uji klinis yang dilakukan Huang dkk, subjek dengan riwayat asma sebaiknya menghindari pemberian timolol oral dan infus propranolol karena mempunyai risiko tinggi meningkatkan serangan asma secara bermakna.⁹



Aspirasi Benda Asing

Aspirasi benda asing yang menutup bronkiolus dapat menyebabkan gawat napas. Pasien yang mempunyai risiko terhadap aspirasi benda asing termasuk anak-anak dan dewasa dengan gangguan mental. Gambaran klinis yang sering ditemukan adalah gejala batuk yang akut dan mengi serta hilangnya suara napas. Tanda lain dari gejala ini adalah sebelumnya pasien jarang mengalami gejala respirasi dan riwayat mengi. Riwayat tersedak yang diikuti batuk ditemukan pada 75% anak yang mengalami aspirasi benda asing. Diagnosis dapat diperkuat dengan foto toraks baik posterior anterior maupun lateral yang mungkin memperlihatkan hiperinflasi paru yang terlibat dan radiopak pada gambaran benda asing. Jika terdapat kecurigaan yang kuat, bronkoskopi tetap dikerjakan walaupun gambaran foto toraks normal.^{2,10}

Emboli Paru

Evaluasi dan faktor risiko emboli paru mudah dikenali oleh dokter, namun jika pasien datang dengan gawat napas akut dan mengi yang menetap diagnosis emboli paru juga sulit ditegakkan. Berdasarkan data retrospektif, 1 dari 10 pasien emboli paru terdapat mengi pada pemeriksaan fisis. Mekanisme pasti mengi pada emboli paru tidak diketahui sepenuhnya namun dikatakan berhubungan dengan mediator vasoaktif sebagai respons dari tromboemboli. Penting untuk diingat bahwa diagnosis banding gawat napas akut dengan mengi, dapat merupakan emboli paru jika terdapat riwayat dan faktor risiko yang sesuai. Bukti trombosis vena dalam atau riwayat penyakit tromboemboli vena juga harus ditanyakan karena dapat membantu menegaskan diagnosis selain melakukan stratifikasi risiko menggunakan skoring klinis yang diikuti dengan pemeriksaan D-Dimer atau CT angiografi toraks jika dibutuhkan.^{2,11} Pada studi oleh Alzghoul dkk menyatakan bahwa penting untuk memikirkan diagnosis emboli paru akut pada serangan asma berat terutama pada pasien yang mempunyai faktor risiko. Studi ini menunjukkan 20 persen pasien dengan serangan asma yang diperiksa CT angiografi toraks mempunyai emboli paru akut. Faktor yang berhubungan dengan



emboli paru akut yaitu riwayat emboli paru sebelumnya, skor klinis emboli yang tinggi (skor CHA₂DS₂-VASc), hiperlipidemia, riwayat trombosis vena dalam, keganasan, penggunaan kortikosteroid sistemik kronik, indeks massa tubuh yang tinggi dan fibrilasi atrium.¹²

Disfungsi Pita Suara

Pita suara secara normal mengalami abduksi selama fase inspirasi pernapasan dan menjadi berdekatan (adduksi) saat fase ekspirasi. Disfungsi pita suara didefinisikan sebagai gerakan adduksi involunter selama inspirasi. Disfungsi pita suara juga dapat terjadi bila pita suara mengalami adduksi yang lebih dari normal selama ekspirasi atau pada inspirasi ekspirasi. Istilah disfungsi pita suara pertama kali digunakan pada tahun 1983 oleh Christopher dkk.^{Dikutip dari 13} Penutupan pita suara involunter selama inspirasi atau edema pita suara dapat menyebabkan gawat napas akut dan mengi. Mengi akibat disfungsi pita suara biasanya terdengar saat inspirasi atau saat inspirasi dan ekspirasi dibandingkan ekspirasi dominan seperti pada kondisi asma. Keadaan ini akibat dari kemampuan ekspirasi paksa untuk membuka stent sehingga mengurangi obstruksi sementara. Pasien sering bergejala setelah terpajan suatu pemicu seperti stress, inhalasi zat iritan atau latihan. Faktor risiko disfungsi pita suara antara lain riwayat intubasi atau operasi daerah leher (kemungkinan terdapat kerusakan nervus laringeus rekuren). Diagnosis dapat ditegakkan dengan pemeriksaan laringoskopi. Terapi episode akut dilakukan dengan cara pernapasan terengah-engah yang dapat mengabduksi pita suara melalui aktivasi krikoid posterior, bernapas dengan menggunakan sedotan, dorongan rahang (*posisi jaw thrust*) saat bernapas, pernapasan dari mulut ke mulut, penggunaan campuran helium/oksigen seperti heliox atau penggunaan *continuous positive airway pressure* (CPAP). Kebanyakan episode akut sembuh dengan sendirinya dan tidak membutuhkan intervensi invasif.^{2,13}

Daftar Pustaka

1. Mannam P, Siegel MD. Analytic review : management of life-threatening asthma in adults management of life-threatening asthma in adults. J Intensive Care Med. 2010;25(1):3–15.



2. Kann K, Long B, Koyfman A. Clinical mimics: an emergency medicine-focused review of asthma mimics. *J Emerg Med*. 2017;(11):1–7.
3. Rainbow J, Browne G. Fatal asthma or anaphylaxis? *Emerg Med J*. 2002;19:415–7.
4. Smith N, Lopez RA, Silberman M. Distributive Shock. [Updated 2021 Oct 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470316/>
5. Central airway obstruction [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 25]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/1069>
6. Ernst A, Feller-kopman D, Becker HD, Mehta AC, Care P. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:1278–97.
7. Picard CR, Tazi A. Dyspnea : How to Differentiate Between Acute Heart Failure Syndrome and Other Diseases. Mebazaa A, Gheorghiade M, Zannad F.M. PJ, editor. London: Springer; 2008. 161–7 p.
8. Kim J, Kountakis SE. The prevalence of Samter’s triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J*. 2007;(7):396–9.
9. Huang KY, Tseng PT, Wu YC, Tu YK, Stubbs B, Su KP, et al. Do beta-adrenergic blocking agents increase asthma exacerbation? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–9.
10. Moslehi MA. A rare case of massive foreign body aspiration mimic asthma. *Respir Med Case Rep*. 2019;28(10):1–3.
11. Morrone D, Morone V. Acute pulmonary embolism: Focus on the clinical picture. *Korean Circ J*. 2018;48(5):365–81.
12. Alzghoul BN, Reddy R, Chizinga M, Innabi A, Zou B, Papierniak ES, et al. Pulmonary embolism in acute asthma exacerbation: clinical characteristics, prediction model and hospital outcomes. *Lung* [Internet]. 2020;198(4):661–9.
13. Fretzayas A, Moustaki M, Loukou I, Douros K. Differentiating vocal cord dysfunction from asthma. *J Asthma Allergy*. 2017;10:277–83.

BAB IV

PATOGENESIS ASMA BERAT

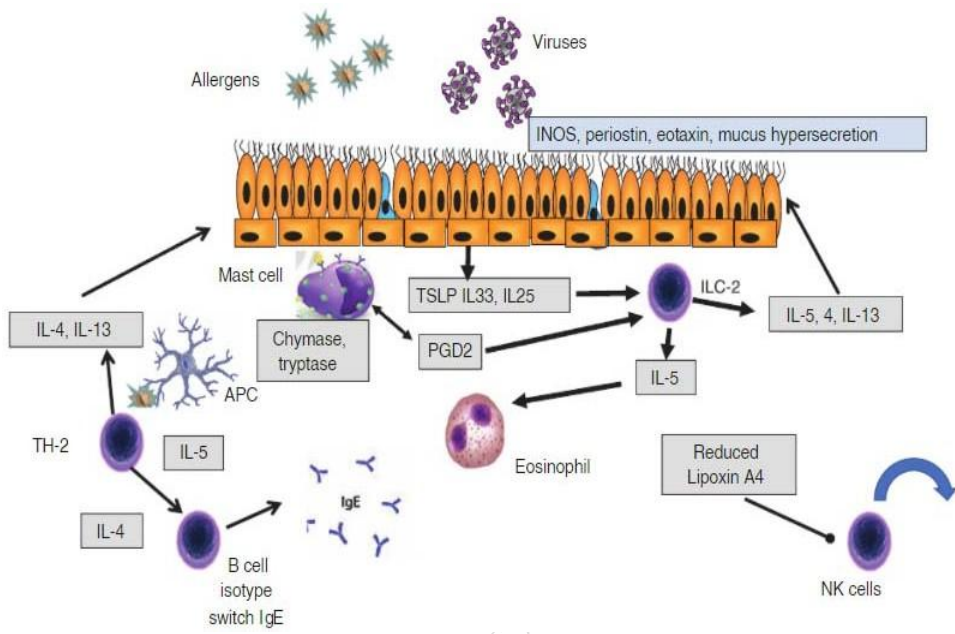
Asma berat menjadi masalah dunia dan menjadi beban besar bagi pasien dan pelayanan kesehatan, memerlukan pengobatan yang tinggi untuk mencapai kontrol sebagian atau kontrol penuh. Hal penting untuk memperbaiki target pengobatan, mengurangi beban penyakit dan memperbaiki luaran pasien adalah pemahaman yang baik tentang patofisiologi dan mekanisme asma berat. Heterogenitas, kompleksitas dan terbatasnya mendapatkan studi klinik tentang asma berat tetap menjadi tantangan untuk mencapai pemahaman dan luaran yang lebih baik.¹

Masalah pada asma bersumber dari interaksi kompleks antara genetik dan faktor lingkungan, yang terdiri dari berbagai fenotipe yang berbeda yang dipicu oleh sitokin yang mendasari mekanisme biologis yang dikenal sebagai endotipe. Inflamasi endotipe melibatkan eosinofil, neutrofil, campuran dan *paucigranulocytic cellular patterns*. Inflamasi eosinofil tinggi umumnya ditemukan pada pasien asma alergi dan non alergi dan seringkali menandai berat dan fatalnya penyakit². Patofisiologi yang mendasari asma berat dapat meliputi : inflamasi bronkus, infiltrasi sel inflamasi, abnormalitas struktur sel dan respons kortikosteroid yang buruk.³

Asma diklasifikasikan dalam empat kategori berdasarkan sel imun yang terlibat dalam mekanisme tersebut. Kategori yang pertama adalah inflamasi eosinofilik tipe 2, yang umum terjadi pada setidaknya 60% pasien asma.⁴ Kategori kedua adalah inflamasi neutrofilik, jumlah neutrofil sebesar 40-60% dari total leukosit dalam sampel dahak pasien yang diperiksa. Asma jenis ini biasanya dipicu oleh infeksi, iritasi dan asap tembakau.⁴ Kategori ketiga adalah inflamasi campuran yaitu campuran eosinofilik dan neutrofilik. Jenis ini kurang umum, akan tetapi lebih berat dan sulit diobati.⁴ Kategori keempat adalah fenotipe *paucigranulocytic* dengan keterbatasan jalan napas



yang disebabkan oleh mekanisme lain. Kategori ini adalah yang paling jarang dan kondisi pasien biasanya lebih ringan.⁴



Gambar 1. Inflamasi saluran napas tipe 2 pada asma berat¹

Dikutip dari (1)

Pada asma berat terjadi inflamasi saluran napas tipe 2, sel T-CD4 dengan fenotipe Th-2 menghasilkan IL-4, IL-13 dan IL-5. Sel-sel epitel yang terpajan pada rangsangan pro-inflamasi dan alergen melepaskan mediator seperti *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), yang akan mengaktifkan sel dendritik dan mendorong perkembangan limfosit Th-2. Kerusakan sel epitel menyebabkan pelepasan IL-33 yang dapat mengaktifkan respons inflamasi dan eksaserbasi respons alergi inflamasi.⁵

Peningkatan kadar IL-5 berhubungan dengan eosinofilia pada saluran napas dan perubahan epitel yang berhubungan dengan peningkatan ekspresi *eotaxin* dan *inducible nitric oxide* (iNOS). IL-13 mengatur epitel saluran napas seperti periostin dan menginduksi produksi

lendir. Hipersekresi mukus merupakan gejala penting pada asma berat yang berkontribusi terhadap peningkatan penyempitan lumen saluran napas dan berhubungan dengan penurunan VEP₁. Penglepasan IL-4 sangat penting dan mendorong isotop sel plasma/B berubah untuk memproduksi IgE. Hal ini terkait dengan peningkatan ekspresi sel mast intra epitel dari IgE yang membuat rentan terhadap degranulasi setelah ikatan silang IgE.¹

Innate lymphoid cells (ILC) merupakan ciri khas dari asma berat dan membantu menjelaskan inflamasi eosinofilik tipe 2 yang terjadi secara independen dari sensitisasi alergen. Peningkatan sel mast intraepitel pada asma berat menunjukkan perubahan fenotipe dengan peningkatan ekspresi *chymase* dan *tryptase*. Prostaglandin D2 (PGD₂) yang meningkat akan mengaktifkan sel mast dan juga sel ILC2. Penurunan kadar lipoxin A4 mengurangi aktivasi sel *natural killer* (NK) yang memainkan peran penting dalam induksi apoptosis pada eosinofil dan neutrofil.¹

Pada asma, faktor genetik dan paparan lingkungan seperti alergen, virus, polutan dan iritan akan saling berinteraksi untuk menciptakan terjadinya peradangan saluran napas.⁵ Penggunaan ICS dan steroid oral dapat menekan T2-tinggi pada sebagian besar kasus asma, tetapi tidak pada semua pasien. Agen biologis dapat memberikan efek yang lebih dengan bekerja pada jalur yang lebih spesifik dan memberikan manfaat yang sama dengan steroid oral, tetapi dengan efek samping yang lebih minimal jika dibandingkan dengan pemberian steroid oral. Terdapat agen biologis yang bekerja menargetkan IL-5 yaitu omalizumab, mepolizumab dan reslizumab. Sedangkan agen biologis yang menargetkan IL-5R α yaitu benralizumab dan yang bekerja menargetkan IL-4 /13 yaitu dupilumab.⁵





Dikutip dari (5)

Dikutip dari (5)

Patofisiologi Asma Berat

Patofisiologi pada asma berat menggarisbawahi hal-hal penting berikut:

1. Inflamasi Saluran Napas
 - a. Tingginya heterogenitas dan lebih kompleks pada tipe ini: berpengaruh pada manifestasi klinis asma dan respons pengobatan.
 - b. Dalam menjelaskan resistensi steroid, peranan imunitas bawaan dan didapat mungkin terlibat.
 - c. Inflamasi eosinofilik (tipe 2) sebanyak 50% pada asma berat.
 - d. Interaksi antara inflamasi dan *remodelling* yang kompleks dapat menjelaskan mekanisme paru yang

abnormal tetapi mekanisme ini belum sepenuhnya diketahui.

2. Remodeling saluran napas
 - a. Remodeling saluran napas lebih berat pada asma berat.
 - b. Distribusi heterogenitas dan berhubungan dengan eosinofil.
 - c. Inflamasi sebagai penyebab atau pendorong remodeling saluran napas tetapi *reverse* juga dapat mudah terjadi sekalipun mekanisme interaksi ini tetap belum jelas.
3. Mekanisme saluran napas dan paru
 - a. Asma berat ditandai oleh heterogenitas ventilasi dan penutupan saluran napas berat yang melibatkan keduanya, saluran napas kecil dan besar
 - b. Parenkim paru abnormal dan *adventitial attachments* memperburuk hiperesponsif saluran napas dan menjelaskan sebagian dari mekanisme hambatan saluran napas yang ireversibel
 - c. Terdapat mekanisme interaksi kompleks antara saluran napas kecil dan besar yang berinteraksi dengan inflamasi saluran napas, menjelaskan manifestasi gejala dan hiperesponsif saluran napas pada asma berat.
 - d. Sepertinya terdapat pengaruh yang kuat diawal kehidupan dengan komorbid seperti obesitas.

Daftar Pustaka

1. King G, James A, Harkness L, Wark P. Pathophysiology of severe asthma: We've only just started. *Respirology*. 2018; 23: 262–271.
2. Pelaia C et al. Molecular target for biological therapies of severe asthma. *Frontier in immunology*. 2020;1.
3. Gaga M, Zervas E, Chanez P. Update on severe asthma: What we know and what we need. *Eur Respir Rev*. 2009;18:58–65.



4. Al Ammari M. Biologic therapy in severe asthma: An update. *Arch Asthma Allergy Immunol.* 2019;3:003–9.
5. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, et al. Biologics for severe ssthma: Treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1379–92.



BAB V

PATOBIOLOGIS ASMA BERAT

Pendahuluan

Mayoritas penyandang asma dapat mencapai kondisi asma terkontrol, walau terkontrol sebagian, dengan terapi standard LABACS, kombinasi kortikosteroid inhalasi dan beta-2 agonis kerja lama sebagai pengontrol dan terapi pelega jika diperlukan, berdasar rekomendasi GINA dan dituangkan dalam pedoman tatalaksana asma di negara masing-masing. Akan tetapi sebagian kecil penyandang asma terus mengalami gejala bahkan sampai mengganggu aktivitasnya, walau telah diterapi dengan optimal dan teratur serta benar menggunakan obat-obat anti-asmanya yang diberikan dokter. Kondisi tersebut dikenal dengan asma berat merupakan kondisi heterogen yang kompleks melibatkan berbagai patologi yang mendasari.

Asma berat sering dikaitkan dengan kondisi resisten kortikosteroid dan diperkirakan terkait dengan fenotipe asma yang bersifat inflamasi neutrofil, tetapi ternyata beberapa studi klinis dan studi analisis sputum menunjukkan berbagai fenotipe diidentifikasi pada asma berat, antara lain asma alergik dengan *early-onset*, asma *late onset* dengan inflamasi eosinofil, asma pada obesitas dan juga asma dengan inflamasi neutrofilik. Bahkan suatu studi analisis sputum pada asma berat, mengidentifikasikan tidak ada peningkatan eosinofil maupun neutrofil (fenotipe non granulositik inflamasi) pada pasien asma berat. Asma berat juga dikaitkan dengan infeksi virus yang berdampak dengan peningkatan Th-1/ Th-17 dan inflamasi neutrofil serta kondisi resisten steroid. Peran IFN- γ yang berasal dari sel-sel mononuklear dikaitkan dengan peningkatan hipereaktivitas bronkus dan IFN- γ produk Th-1 dikaitkan dengan kondisi asma berat yang resisten steroid. Sedangkan peran Th-17 dikaitkan dengan peningkatan sitokin IL-17a dan asma neutrofilik.



Selain itu peningkatan inflamasi pada asma berat juga dapat terjadi karena jamur terutama *Aspergillus sp*, *Aspergillus fumigatus* atau infeksi jamur lainnya. Mekanisme bagaimana infeksi jamur/ *Aspergillus* menyebabkan kondisi asma tidak terkontrol adalah belum jelas, tetapi beberapa studi melaporkan hubungan yang kuat antara sensitisasi jamur dengan produksi IL-33 (alarmin) dari ILC2. Sensitisasi jamur menimbulkan asma berat dikenal dengan fungal sensitization (SAFS) dan termasuk kategori asma resisten steroid.

Inflamasi yang terus berlangsung pada asma berat juga dikaitkan dengan beberapa kondisi seperti paparan alergen yang kronik, banyaknya (multiple) paparan alergen serta inflamasi eosinofilik berat.

Mekanisme Patologi Pada Asma Berat

Konsep mekanisme asma berat merupakan respons dari paparan berbagai antigen termasuk alergen-alergen, polutan udara, polutan kimia, polutan lainnya, mikrobiom, virus, bakteri, jamur dan lainnya, menimbulkan aktivasi sel-sel penyaji terutama sel dendritik, sel makrofag alveolar dan sel-sel penyaji di epitelial dan konsekuensinya yaitu aktivasi sel Th, selanjutnya untuk alergen berpotensi aktivasi Th2, sel mast, eosinofil yang utama menimbulkan kelainan patologi.

Aktivasi sel Th dengan pengaruh sel dendritik dan antigen, ditandai oleh produksi berbagai sitokin inflamasi dan bertanggung jawab terhadap kaskade inflamasi selanjutnya. Beberapa sitokin seperti IL-6, TGF β , IL-12, IFN- γ mempengaruhi diferensiasi Th menjadi Th1 atau Th17 dengan konsekuensinya yaitu inflamasi neutrofilik. Aktivasi sel Th (Th2, Th1, Th17) melalui respons imun didapat.

Kerusakan epitel karena paparan antigen, tidak hanya menimbulkan aktivasi sel dendritik saja dan konsekuensinya yaitu aktivasi respons imun didapat tetapi kerusakan epitel juga berpotensi menimbulkan aktivasi respons imun bawaan melalui aktivasi sel limfoid bawaan tipe-2 (Innate lymphoid cell-2/ ILC-2). Mediator-mediator inflamasi dikeluarkan sel epitel akibat paparan berbagai antigen tersebut, antara lain yang dikenal dengan alarmin (IL-25, IL-33, TSLP), yang



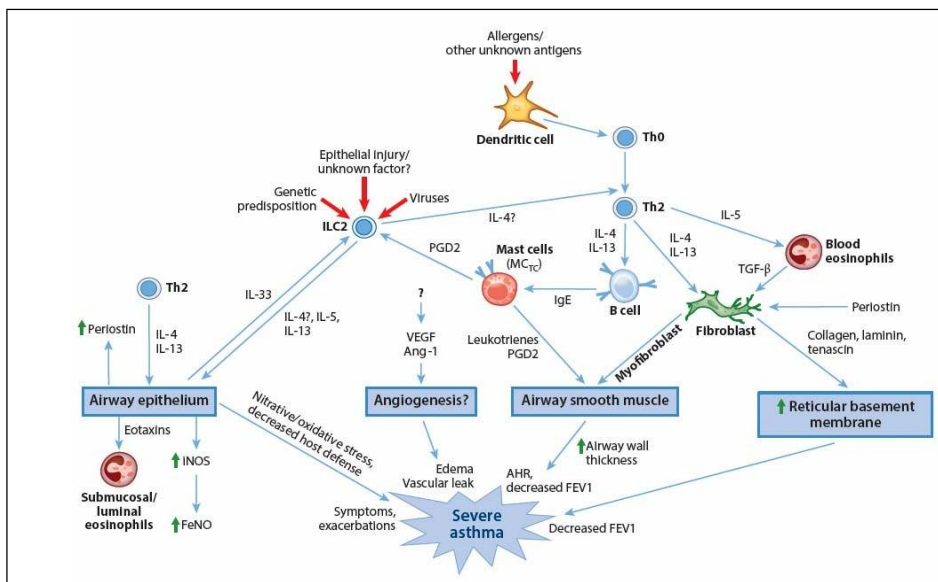
berpotensi mengaktivasi ILC-2 dan sel-sel inflamasi lainnya seperti sel mast, basofil, eosinofil dan sel makrofag alveolar.

Inflamasi Tipe-2 pada Asma berat:

Inflamasi tipe-2 ditandai dengan sitokin-sitokin inflamasi IL-4, IL-5, IL-13 dengan sel limfosit Th2 dan ILC-2 sebagai sumbernya, serta berbagai sel inflamasi lainnya seperti eosinofil, basofil dan sel mast. Tidak sama dengan asma ringan pada umumnya dengan inflamasi tipe-2 melalui inflamasi yang diperantarai IgE (IgE-mediated inflamasi); maka inflamasi tipe-2 pada asma berat mempunyai gambaran yang berbeda yaitu inflamasi eosinofil berat, tanpa peningkatan serum IgE, selain itu ciri lainnya adalah metaplasia/hyperplasia sel goblet dan peningkatan ekspresi enzim *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) yang menstimuli produksi NO. Fenotipe asma yang relevan dengan gambaran inflamasi tipe-2 tersebut adalah asma dengan onset lambat (late onset asthma), dengan mekanisme inflamasi eosinofil yang berbeda dengan asma alergik (early-onset asthma).

Eosinofil jalan napas pada asma berat erat kaitannya dengan peningkatan ekspresi kemokin-kemokin (CCL24, CCL26 termasuk eotaksin-2, eotaksin-3) pada epitelium, serta kemokin-kemokin tersebut diregulasi oleh IL-4, IL-13 dan TGF- β 1. Eotaksin-1 merupakan kemokin yang poten untuk eosinofil, terutama pada asma berat. Eosinofilia di jalan napas didapatkan pada 50% penderita asma berat, eosinofilia didapatkan pada sputum, kurasan bronko-alveolar dan biopsi endobronkial, yang berhubungan dengan beratnya penyakit ditandai dengan gejala asma, perburukan fungsi paru dan kejadian fatal asma. Eosinofilia juga dipicu oleh enzim-enzim lipoksigenase (15-LOI, 15-HETE) yang produksinya antara lain disebabkan oleh IL-4, IL-13 pada sel epitel dan sel monosit/ makrofag dalam inflamasi tipe-2.





Gambar 1. Inflamasi tipe-2 dan perubahan struktur jalan napas yang ditimbulkan pada Asma berat.

Keterangan gambar : Sitokin-sitokin pada inflamasi tipe-2 dihasilkan oleh limfosit Th2 dan sel ILC-2, yang akan menimbulkan aktivasi berbagai sel inflamasi dan konsekuensinya, menyebabkan *airway remodeling* melalui penebalan membran retikular basemen (RBM), metaplasia/hiperplasia sel goblet, hiperproduksi mukus, hiperplasia/hipertrofi otot polos saluran napas (airway smooth muscles/ ASM) dan angiogenesis.

Dikutip dari (3)

Selain eosinofil, pada asma berat tampak sel inflamasi lain yang mempunyai ciri berbeda dengan inflamasi tipe-2 pada asma ringan yaitu sel mast. Pada asma berat, terdapat peningkatan sel mast yang aktif untuk berikatan dengan IgE. Selain itu pada asma berat, sel mast dominan pada submukosa dan epitelium jalan napas dengan ciri sel mast yang mengekspresikan triptase dan kimase (MC_{TC}), berbeda dengan asma ringan umumnya terdapat sel mast dengan ekspresi triptase (MC_T). Selain itu pada asma berat, sel mast juga meningkat di saluran napas. Kejadian migrasi sel mast pada asma berat dikaitkan dengan peningkatan kemokin-kemokin CXC (CXCL-9, CXCL10, CXCR3).

Sel mast juga mengekspresikan reseptor IFN- γ dan sekaligus signal rantai gama untuk FccRI yang dibutuhkan inflamasi melalui peran sel mast, hipereaktivitas jalan napas dan *airway remodeling* pada asma berat. Sel mast mempunyai hubungan kuat dengan aktivitas ASM, antara lain aktivasi sel mast berkontribusi untuk terjadinya bronkokonstriksi akut melalui berbagai leukotrien dan prostaglandin; dan aktivitas ASM akan melepaskan berbagai faktor kemoatraktan untuk sel mast melalui triptase dan kemokin CXC yang selanjutnya akan menarik dan aktivasi miofibroblas dan berkaitan dengan *airway remodeling*.

Sel limfoid bawaan tipe-2 (ILC2):

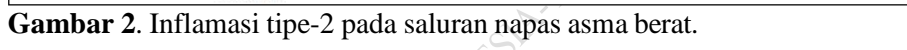
Diketahui sel limfoid bawaan tipe-2 (Innate lymphoid cell-2/ ILC-2) yang mempunyai reseptor CRTH2/DP2 (PGD2) dan ST2L (IL-33), adalah merupakan sumber penghasil IL-5 dan IL-13, selain sel Th2 pada inflamasi tipe-2. Pada asma berat, tampaknya peran ILC-2 meningkat, karena berdasarkan studi didapatkan peningkatan prostaglandin2 (PGD2) dengan ligannya CRTH2/DP2, serta diperkuat dengan penghambat poten ILC2 (lipoksin-4) yang menurun di kurasan bronkoalveolar dan serum.

Innate lymphoid cell-2/ ILC-2 menjadi sel yang berperan penting pada asma tipe-2 yang terjadi pada pasien dewasa tua dengan fenotipe yang kompleks, eosinofil tinggi di darah dan di saluran napas, kurang respons dengan steroid, serta seringnya memiliki gangguan klinis rinosinusitis kronik dan polip nasal (CRSwNP/chronic rhinosinusitis with Nasal Poliposis). Pada pasien CRSwNP setelah *allergen challenge*, terdapat aktivasi ILC-2 dengan konsekuensinya, melalui aksi PGD2 pada reseptor kemokin Th2 (CRTH2).

Mediator-mediator inflamasi yang diproduksi epitel, terutama yang dikenal dengan alarmin akan menstimulasi aktivasi ILC2. Sebaliknya ILC2 akan menurunkan keketatan (tightness) dari barrier epitel melalui IL-13 yang dikeluarkan ILC2 sehingga terjadi pemecahan protein-protein dari epitel yang akan berdampak pada kaskade inflamasi jalan napas. Dasar patobiologi melalui ILC2 juga didapatkan pada asma yang dicetuskan oleh NSAID, aspirin dan juga produksi leukotrien



LIKAN



Keterangan gambar : Sel Th2 memproduksi IL-4, IL-13 dan IL-5. IL-13 memicu gen-gen epitel jalan napas dengan dampaknya produksi mukus dan periostin. Sel-sel epitelial terpajan stimuli pro-inflamasi dan alergik, sehingga sel epitel melepaskan berbagai mediator antara lain TSLP yang akan mengaktifasi sel dendritik untuk mempromosikan sel limfosit Th2. Selain itu kerusakan sel epitel menyebabkan sel epitel melepaskan IL-33 yang akan mengaktifasi inflammasom dan eksaserbasi inflamasi alergik. Peningkatan IL-5 berkaitan dengan eosinofilia di saluran napas dan perubahan epitel dikaitkan dengan peningkatan ekspresi eotaksin dan iNOS. Pelepasan IL-4 adalah penting dalam memengaruhi perpindahan sel B/ sel plasma untuk menghasilkan IgE dan peningkatan ekspresi sel mast (intraepitel) dalam berikatan dengan IgE sehingga terjadi degranulasi sel mast dengan semua konsekuensinya. Sel-sel ILC mempunyai ciri tertentu pada asma berat, mempunyai andil terjadinya inflamasi eosinofilik / tipe-2 tanpa melalui sensitisasi alergik (IgE mediated). Sel mast intraepitel meningkat pada asma berat dan mempunyai ciri khusus yaitu ekspresi triptase dan kimase (MC_{TC}). Prostaglandin (PGD₂) yang berasal dari sel mast akan meningkat dengan aktivasi sel mast serta aktivasi ILC2. Kemampuan untuk menghentikan inflamasi, melemah karena penurunan lipoksin A4, penurunan aktivasi sel NK yang fungsinya induksi apoptosis eosinofil dan neutrofil.

Dikutip dari (4)

Inflamasi “tipe-2 rendah” pada Asma berat:

Sebelumnya dikenal dengan inflamasi tipe-1 atau inflamasi non-tipe 2, yang menggambarkan proses inflamasi dengan akumulasi sel inflamasi bukan eosinofil. Dalam perkembangannya, dipahami bahwa sebagian asma, terjadi proses inflamasi yang didominasi oleh aktivasi sitokin-sitokin di luar sitokin-sitokin pada inflamasi tipe2, dan melibatkan sel Th1 dan atau Th17 pada jalur imun didapat; walau disadari proses inflamasi tipe-2 masih berlangsung tetapi tidak dominan. Kondisi tersebut mengubah istilah inflamasi tipe-1 atau inflamasi bukan tipe-2 menjadi Inflamasi “tipe-2 rendah”.

Sel neutrofil, Th1, Th17:

Pada pengamatan didapatkan neutrofilia sekret saluran napas terutama saat eksaserbasi, yang dipikirkan sebagai respons jalan napas terhadap infeksi virus. Neutrofilia saluran napas tidak lazim didapatkan pada asma ringan stabil, tetapi dapat ditemukan pada asma kronik berat walau dalam kondisi tidak eksaserbasi. Beberapa pasien asma menunjukkan peningkatan eosinofil dan neutrofil pada sekret saluran napas. Beberapa studi mendapatkan hubungan antara derajat neutrofilia saluran napas dengan rendahnya fungsi paru. Mekanisme neutrofilia saluran napas pada asma berat tidak jelas diketahui, beberapa studi mendapatkan gambaran sebagai berikut:

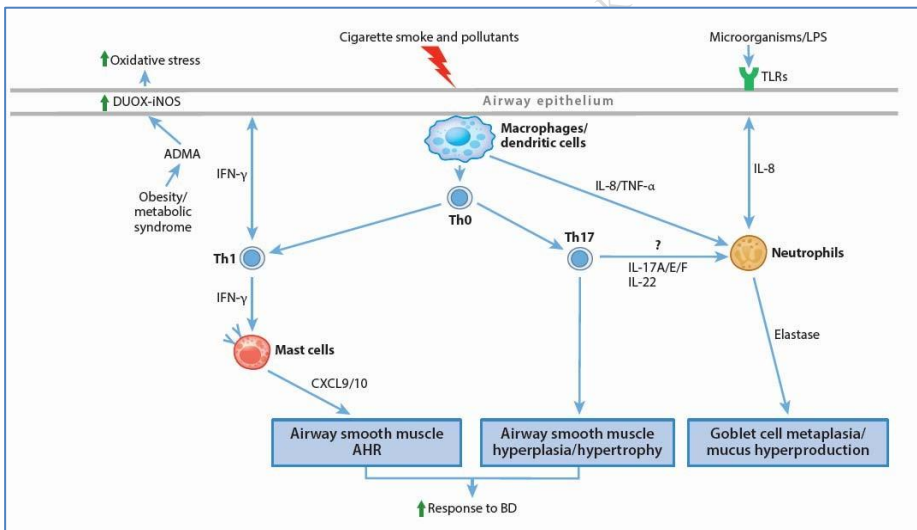
- Neutrofilia saluran napas berhubungan dengan peningkatan sitokin-sitokin IL-8, IL-17, G-CSF
- *Neutrophil cytoplasm* (enucleated cell bodies of neutrophils that have DNA extruded) dalam NETs (neutrophil extracellular traps) didapatkan pada kurasan bronko-alveolar, dan berkorelasi dengan banyaknya IL-17. *Neutrophil cytoplasm* akan memicu sel dendritik untuk menstimuli respons Th17
- IL17A memengaruhi terjadinya proliferasi fibroblas, melawan peran anti-inflamasi Treg. Dan menyebabkan kontraksi otot polos bronkus
- IL17 saja tidak dapat menimbulkan hiperresponsif bronkus tetapi membutuhkan inflamasi tipe-2 untuk menimbulkannya; sehingga dipikirkan dibutuhkan kombinasi inflamasi tipe-2 dan jalur Th17 pada terjadinya patobiologi asma berat



- Terdapat interaksi kompleks antara Th17 dan TNF α pada asma berat, TNF α saluran napas meningkat pada asma resisten steroid. TNF α meningkatkan produksi mukus, hipersponsif bronkus dan ekspresi molekul-molekul adhesi.

Sitokin IFN γ :

Sitokin IFN γ pada inflamasi tipe-1 atau tipe-2 rendah didapatkan meningkat pada asma berat, terbukti dari biopsi bronkus, submukosa saluran napas dan kurasan bronko-alveolar dibandingkan pada asma sedang dan orang sehat. Dipikirkan infeksi virus pernapasan seperti infeksi rinovirus menginduksi epitel jalan napas dan makrofag alveolar mengeluarkan IFN γ . Peningkatan IFN γ berkaitan dengan peningkatan iNOS dan enzim-enzim oksidase dan berhubungan dengan peningkatan stress nitrat; sehingga diyakini baik inflamasi tipe-2 maupun tipe-1/ tipe-2 rendah, keduanya berkontribusi dengan stress oksidasi dan stress nitrat.



Gambar 3. Inflamasi bukan tipe-2 atau tipe-2 rendah dan perubahan struktur jalan napas yang ditimbulkan pada Asma berat.

Keterangan gambar : Berbagai faktor terlibat dalam berkembangnya inflamasi tipe-2 rendah pada asma, antara lain polutan-polutan, asap rokok dan mikroorganisme. Faktor tersebut akan mengaktifkan jalur yang diperantarai oleh imunitas bawaan (innate immune-mediated pathways) seperti proses inflamasi melalui Th1 dan Th17.

Dikutip dari (3)

Beberapa studi pada asma berat, mendapatkan IFN γ meningkatkan ekspresi gen-gen kemokin antara lain CXCL10 dan mensupresi SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor) pada epitel jalan napas sehingga meningkatkan kejadian hiperresponsif bronkus dan resisten steroid.

Inflamasi sistemik IL1 β dan IL-6 pada tipe2 rendah:

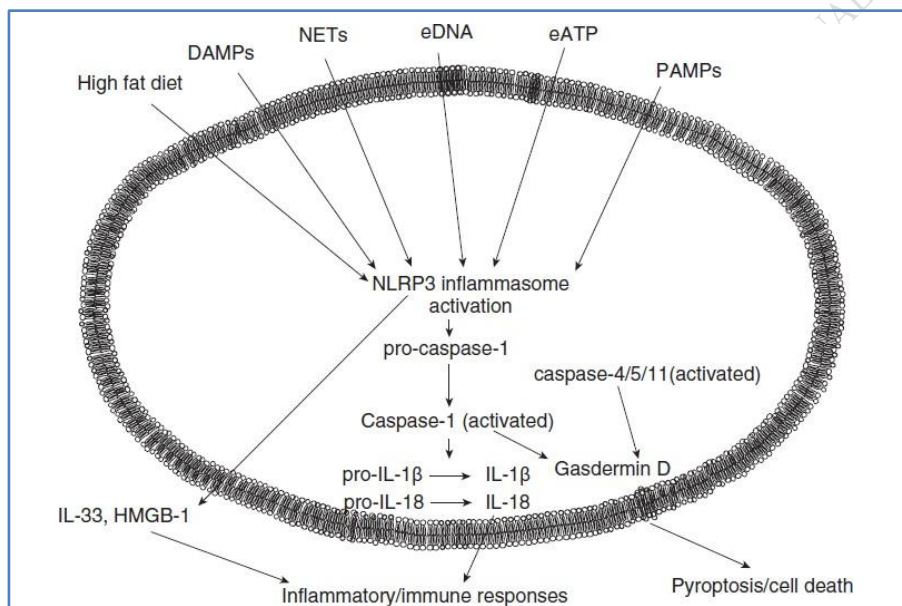
Beberapa pengamatan pada asma berat didapatkan kelompok usia tua dan obesitas, yang berkaitan dengan inflamasi sistemik pada kondisinya, antara lain jaringan adiposa putih berkaitan dengan produksi IL-1, IL-6 dan TNF α dan berkonsekuensi dengan fungsi jalan napas pada asma. Studi-studi IL-6 pada asma, menunjukkan kadar IL-6 berhubungan dengan derajat beratnya asma. Sitokin IL-6 diregulasi oleh aktivitas IL-1 β , yang bersirkulasi karena disfungsi sel epitel. Sitokin IL-1 memicu sel epitel memproduksi berbagai mediator antara lain IL-33, TSLP dan GM-CSF. Produksi IL-1 β bergantung pada berbagai sensor inflamasi seperti NACHT, LRR dan NLRP3.

Inflamasi

Respons imun bawaan pada paru merupakan pertahanan lini pertama terhadap pengaruh lingkungan seperti patogen, alergen, iritan yang akan mengaktivasi berbagai reseptor ekstraselular dan intraselular yang dikenal dengan PRRs (pattern recognition receptors). Salah satu reseptor intraselular adalah NLRP3 (NOD-like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3), yang akan mendeteksi mikrobia, sinyal endogen yang berbahaya, iritan lingkungan dan menstimuli pembentukan dan aktivasi inflamasi. Walaupun inflamasi penting untuk menimbulkan respons pertahanan, tetapi aktivasi yang berlebihan pada respons yang diperantarai inflamasi akan menimbulkan inflamasi yang berlebihan, kerusakan jaringan dan akhirnya menuju kepada penyakit inflamasi kronik seperti asma.

Aktivasi inflamasi terutama NLRP3 diawali oleh sinyal PAMP/DAMP yang dikenali PRRs (a.l TLRs) dan berbagai sitokin

seperti $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ dan aktivasi faktor nuklear $\text{NF-}\kappa\beta$ pada inti sel, yang akan memicu transkripsi gen untuk NLRP3, pro- $\text{IL-1}\beta$ dan pro- IL-18 . Sinyal berikutnya akan menstimuli/ mengaktifasi NLRP3 dan komponen-komponen inflammasom lainnya seperti ASC (apoptosis-associated Speck-like protein Containing Card) dan caspase-1 untuk membentuk inflammasom NLRP3 aktif, $\text{IL-1}\beta$ dan IL-18 . Aktivasi inflammasom dan $\text{IL-1}\beta$, IL-18 akan menimbulkan kaskade inflamasi kronik melalui inflammasom. Beberapa faktor berkontribusi terhadap aktivasi inflammasom, seperti pada gambar 4.



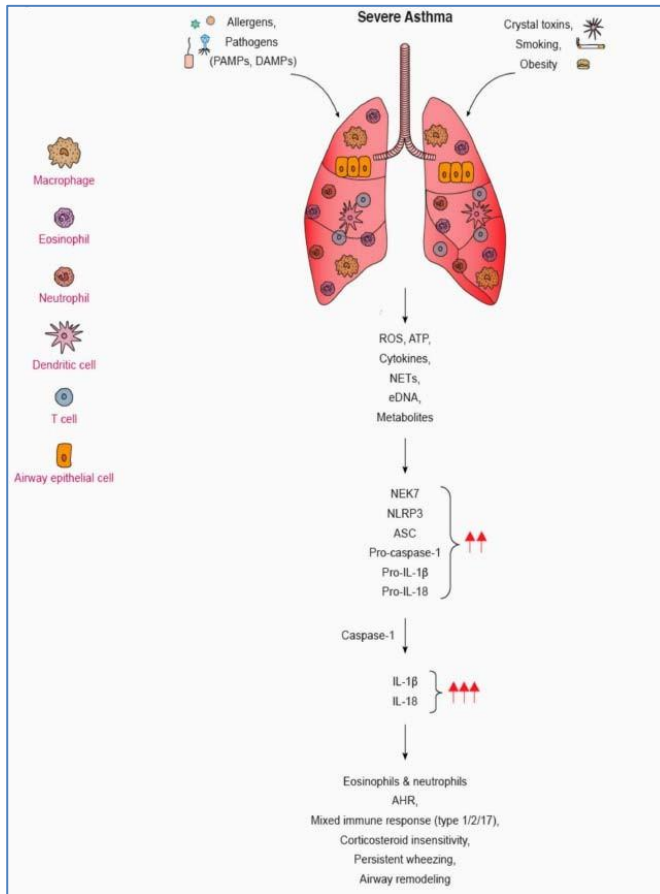
Gambar 4. Stimuli utama pada aktivasi Inflammasom dan hubungannya dengan respons fungsional intra dan ekstraselular

Keterangan singkatan pada gambar:

DAMPs : damage-associate molecular patterns, eATP : extracellular ATP eDNA extracellular DNA, HMGB-1: high-mobility group boc protein-1, NETs : neutrophils extracellular traps, NLRP3 : nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family, pyrin domain-containing 3 PAMPs : pathogen-associated molecular patterns

Inflammasom berperan terhadap berkembangnya asma berat melalui aktivasi sel-sel inflamasi dan mediator serta sitokin inflamasi yang menimbulkan kondisi seperti ROS, NETs, ekstraselular DNA yang bertanggung jawab untuk terjadinya inflamasi kronik, kerusakan jaringan dan konsekuensinya.

Inflamasi kronik dan *airway remodeling* menimbulkan permasalahan klinis dan memengaruhi respons terapi anti-inflamasi lazimnya.



Gambar 5. Peran inflammasom khususnya NLRP3 pada berkembangnya asma berat.

Keterangan gambar :

Pajanan patogen, alergen, asap rokok dan berbagai zat berbahaya pada saluran napas pasien asma menimbulkan produksi ROS, berbagai sitokin dan NETs, yang kesemuanya berperan dalam aktivasi inflammasom khususnya NLRP3 pada infiltrasi eosinofil, neutrofil, makrofag dan epitel jalan napas. Kejadian tersebut menimbulkan pelepasan dan aktivasi sitokin IL-1β dan IL-18 yang berkontribusi dengan peningkatan dan aktivasi Th1, Th2 dan Th17 dengan konsekuensinya seperti hipersekresi mukus dan *airway remodeling*.

Dikutip dari (5)

Perubahan Struktur Jalan Napas Dan Airway Remodeling

Patologi pada asma berat menunjukkan campuran antara inflamasi dan komponen *airway remodeling*, yang bertanggung jawab pada perubahan struktur jalan napas. Gambaran histopatologi menunjukkan metaplasia/hiperplasia sel goblet pada saluran napas besar, fibrosis subepitelial, penebalan membran basal retikuler, deposit matriks ekstraseluler dan peningkatan massa otot saluran napas akibat hipertrofi dan hiperplasia serta terdapat perubahan vaskular.

Tabel 1. Perubahan struktur jalan napas pada Asma Berat dan hubungan dengan mediator dan faktor lainnya (dikutip dari 3)

Perubahan struktur jalan napas	Hubungan dengan mediator-mediator dan faktor lainnya
Fibrosis subepitelial/ penebalan membran basal retikuler	Sitokin Tipe-2 canonical (IL-4 dan IL-13) TGF- β (dari sel eosinofil dan sel epitel) MMPs dan TIMPs Periostin (melalui TGF- β) IL-5 (melalui eosinofil)
Hiperplasia/hipertrofi otot polos saluran napas	Invivo, tidak ada bukti langsung pada manusia Invitro, terbukti sitokin TGF- β , HBEGF, angiotensin-II, cardiotrophin-I
Metaplasia/hiperplasia sel goblet Peningkatan ekspresi MUC5AC	Sitokin Tipe-2 canonical (IL-4 dan IL-13) melalui 15-LOI dan FOXA2 TGF- β 2 Elastase (dari neutrofil) Regangan mekanik/ kontraksi
Angiogenesis	Invivo, tidak ada bukti langsung pada manusia
Peningkatan permeabilitas kapiler dan hilangnya fungsi pertahanan	Hilangnya okludin dan klaudin EGF, menimbulkan <i>remodeling</i> melalui jalur TGF- β



Daftar Pustaka

1. Gubernatorova EO, Namakanova OA, Tumanov AV, Drutskaya MS, Nedospasov SA. Mouse models of severe asthma for evaluation of therapeutic cytokine targeting. *Immunol Letters* 2019; 73-83
2. Lambrecht BN, Hammad H, and Fahy JV. The Cytokines of Asthma. *Immunity Review* 2019 :975- 91
3. Trejo Bittar HE, Yousem SA, and Wenzel SE. Pathobiology of Severe Asthma. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2015; 10: 511-545
4. King GG, James A, Harkness L, and Wark PAB. Pathophysiology of severe asthma: We've only just started. *Respirology* 2018
5. Ruggieri P and Caramori G/ Functional role of Inflammasome Activation in Subset of Obese Nonsmoking Patients with Severe Asthma. Editorial . *Am J Respir Crit Care Med* 2010;199: 1045-60
6. Theofani E, Semitekolou M, Morianos I, Samitas K, and Xanthou G. Targeting NLRP3 Inflammasome Activation in Severe Asthma. *J Clin Med* 2019; 1615 (8) : 1-27



BAB VI

HETEROGENITAS ASMA BERAT

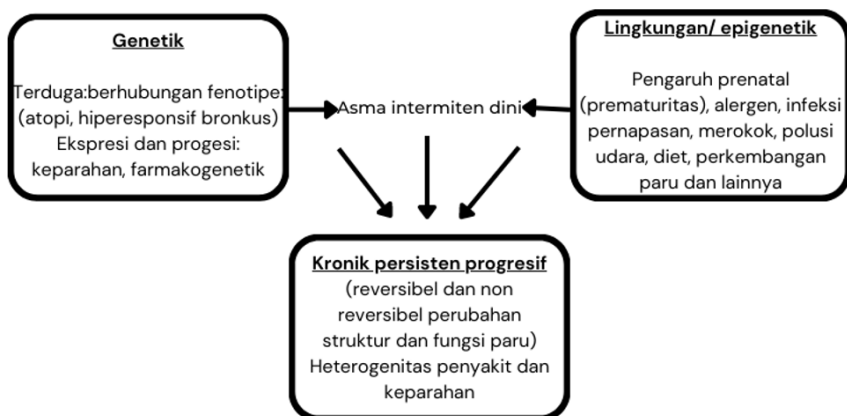
Pendahuluan

Sejak dahulu, asma dianggap sebagai respons berlebihan dari *T-helper cell type 2* (Th2) dan IgE spesifik yang menyebabkan hiperesponsif saluran napas. Dengan berkembangnya ilmu pengetahuan, asma tidak lagi dianggap sebagai penyakit yang homogen, namun heterogen. Asma tampak heterogen dalam hal beratnya gejala, perjalanan penyakit dan respons terhadap terapi. Heterogenitas asma ini merupakan cerminan dari mekanisme penyakit yang mendasari. Sejak lama, pendekatan terapi asma adalah mengelompokkan pasien berdasarkan kombinasi karakteristik klinis, biologis dan fisiologis yang muncul dan dikenal dengan istilah fenotipe. Secara sederhana, fenotipe bisa diartikan sebagai kumpulan karakteristik yang tampak atau bisa diamati yang dihasilkan dari kombinasi berbagai pengaruh keturunan dan lingkungan.

Heterogenitas Asma

Heterogenitas asma berkaitan dengan genetik masing-masing individu dan variasi epigenetik yang dipengaruhi oleh paparan lingkungan sekitar. Paparan lingkungan sekitar antara lain kondisi iklim, geografi dan distribusi populasi. Variabel inilah yang berefek terhadap imun atau endotipe dan akan menyebabkan karakteristik patobiologi dan fisiologi asma dan fenotipe asma termasuk gejala klinis. Pemahaman mengenai variabilitas dan mekanisme terjadinya penyakit dapat memfasilitasi perkembangan intervensi untuk pencegahan primer, modifikasi penyakit dan terapi yang tepat.²





Gambar 1. Interaksi genetik-lingkungan dalam mendiagnosis asma dan derajat asma.

Dikutip dari (2)

Hipotesis pada fenotipe asma telah digunakan untuk membedakan grup asma. Pendekatan ini berdasarkan temuan variabel yang mendukung hipotesis. Selain dibutuhkan penilaian terhadap derajat penyakit, juga perlu membedakan fenotipe penyakit. Asma berat dapat dibedakan dengan asma tidak berat berdasarkan durasi penyakit, gejala klinis, fungsi paru dan komorbid. Heterogenitas penyakit yang ada berperan penting pada derajat keparahan, terutama grup asma berat. Karakteristik selular dan remodeling saluran napas telah lama terbukti memberikan sub tipe fisiologis yang berbeda. Derajat penyakit dipengaruhi oleh fenotipe namun masalah sub tipe asma ini masih kurang menjadi perhatian.²

Pengurangan laju ekspirasi paksa (FEF₂₅₋₇₅) dan juga VEP₁, telah terbukti terkait secara independen dengan penanda derajat keparahan asma termasuk perawatan di ICU, gejala malam menetap, eosinofil darah tepi dan hiperesponsif bronkus. Hubungan antara umur dengan kemungkinan terjadinya asma berat dijumpai terutama pada laki-laki, kemungkinan penyakit semakin meningkat pada umur 18-45 tahun. Aktivasi sel mast pada saluran napas berkontribusi dalam fenotipe dan

karakteristik klinis. Sel mast yang mengandung triptase dan cimase yang telah teridentifikasi sebagai fenotipe predominan pada pasien asma berat, sedangkan sel mast yang hanya mengandung triptase diidentifikasi dari hasil biopsi pada individu dengan penyakit asma ringan.²

Mediator inflamasi pada saluran napas juga digunakan sebagai fenotipe penyakit. Penanda inflamasi ini, dijumpai pada supernatan sputum atau cairan bronkoalveolar, berkaitan dengan penanda sel yang berkaitan dengan fenotipe klinis atau karakteristik penyakit seperti eosinofilik, neutrofilik, hiperesponsif saluran napas dan respons bronkodilator.² Teknologi untuk mengukur ekspresi gen seperti *microarray* dan sekuensing RNA dapat memberikan wawasan tentang abnormalitas ekspresi jalur gen. Pola ekspresi gen pada epitel saluran napas bronkus dinilai memiliki hubungan penanda biologis *fractional exhaled nitric oxide* (FeNO). Menggunakan subset dari gen yang berhubungan dengan FeNO, kluster subjek dapat diidentifikasi sebagai karakteristik molekul dan klinis.²

Fenotipe asma

Definisi fenotipe asma adalah sifat-sifat organisme yang dapat diamati, yang dihasilkan dari interaksi genetik dan pengaruh lingkungan, sedangkan endotipe adalah jalur biologis yang spesifik menjelaskan timbulnya sifat-sifat organisme (fenotipe). Definisi fenotipe atau endotipe mencirikan sifat atau jalur yang konsisten perjalanannya, gambaran klinis dan karakteristik fisiologis serta patobiologi yang mendasari penanda biologis yang teridentifikasi, genetik dan prediksi respons terapi. Berbagai parameter klinis diidentifikasi sebagai fenotipe seperti parameter fungsional (faal paru), frekuensi eksasebasi, usia, ada tidaknya alergi dan penanda biologis. Pada gambar 1 dapat dilihat fenotipe asma terkait penyebab serta mekanisme inflamasi yang terjadi. Sifat atau ciri asma untuk pendekatan penanganan asma, sejak dahulu sudah dikenal yaitu asma ekstrinsik dan asma intrinsik atau asma alergi dan asma non alergi. Kemudian berkembang dengan sifat inflamasinya yaitu asma eosinofilik dan non eosinofilik, serta

sifat lainnya yang membawa ciri khusus terkait proses yang mendasari dan pengobatannya.³



Gambar 2. Fenotipe asma terkait penyebab, mekanisme inflamasi yang terjadi atau endotipe yang berdampak pada kelainan klinis fisiologis dan laboratorium.

Dikutip (3)

Berbagai fenotipe asma yang telah didefinisikan adalah sebagai berikut:³

a. Asma alergi

Fenotipe asma yang paling mudah dikenali, sering dimulai sejak kanak-kanak, berhubungan dengan riwayat alergi dalam keluarga seperti eksim, rinitis alergi dan alergi makanan serta obat-obatan. Pemeriksaan induksi sputum pada pasien ini sebelum pengobatan menunjukkan inflamasi eosinofil di saluran napas. Asma jenis ini memiliki respons terapi yang baik dengan kortikosteroid inhalasi.³

b. Asma non alergi

Beberapa orang dewasa memiliki asma yang tidak berhubungan dengan alergi. Gambaran sel dari sputum pasien ini dapat bersifat neutrofilik, eosinofilik atau hanya mengandung beberapa sel inflamasi (pausigranulositik). Pasien kategori ini memiliki respons kurang baik dengan kortikosteroid inhalasi.³

c. Asma onset lambat

Sebagian pasien asma dewasa, khususnya perempuan, mengalami asma pertama kali pada usia dewasa. Pasien ini cenderung tidak memiliki riwayat alergi dan membutuhkan terapi kortikosteroid dosis tinggi³

- d. Asma dengan obstruksi saluran napas menetap
Pasien asma yang mempunyai gejala dalam jangka waktu lama menyebabkan terjadi obstruksi saluran napas yang menetap, diduga disebabkan oleh remodeling saluran napas.³
- e. Asma dengan obesitas
Beberapa pasien asma dengan obesitas memiliki keluhan pernapasan yang menonjol dan inflamasi saluran napas eosinofilik yang sedikit.³

Fenotipe dan Endotipe Asma

Beberapa fenotipe dan endotipe asma telah dideskripsikan berdasarkan gejala klinis dan karakteristik patofisiologi. Pembagian fenotipe asma menjadi T2 tinggi dan T2 rendah (non-T2) berdasarkan gejala klinis (waktu awitan pertama dan komorbid berupa atopi) dan dijumpai ada tidaknya inflamasi saluran napas. Asma berat dijumpai 60% pada T2 tinggi dan biasanya respons terhadap kortikosteroid inhalasi. Penyakit ini berhubungan dengan peningkatan ekspresi sitokin T2 seperti interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13 dan mekanisme alergi melalui limfosit T2 atau paparan lain yang mengaktifkan sistem imun bawaan melalui *innate* limfosit tipe 2 (sel ILC-2). Beberapa sub tipe dari T2 tinggi telah diidentifikasi termasuk asma onset cepat, eosinofilik onset lambat dan eksaserbasi akibat aspirin (AERD). Asma T2 rendah (non-T2), walaupun bersifat heterogen namun biasanya mempunyai karakteristik neutrofilik atau inflamasi saluran napas minimal (pausigranulosit). Dua mekanisme mengakibatkan inflamasi neutrofilik termasuk :

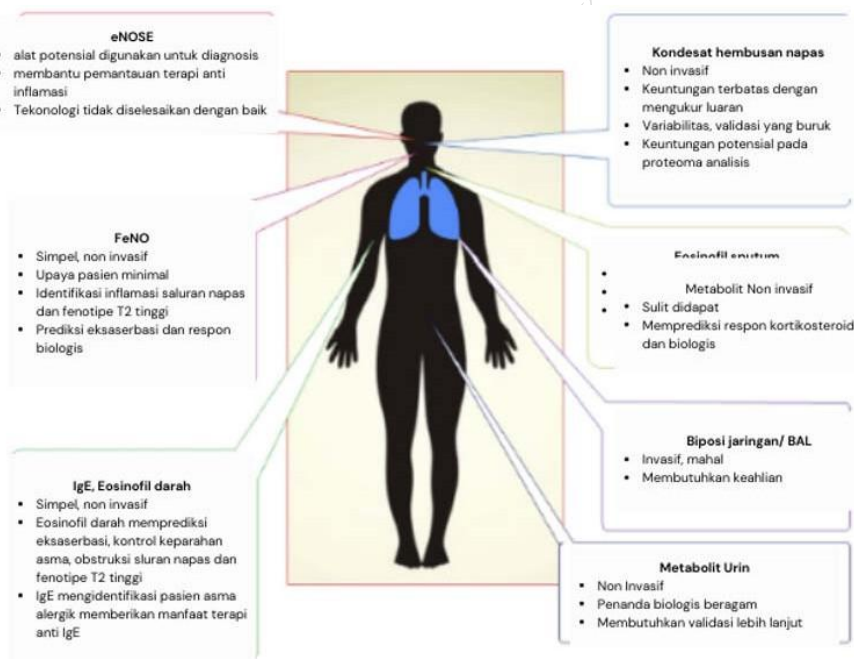
1. Disregulasi respons imunitas bawaan dengan abnormalitas intrinsik
2. Aktivasi jalur inflamasi Th17



Subtipe dari T2 rendah dan non T2 asma termasuk asma neutrofilik berhubungan dengan pajanan asap, asma onset lambat pada orangtua dan asma onset lambat pada obesitas.⁴

Karakteristik penanda biologis

Penanda biologis adalah indikator terukur dari suatu kondisi dan diukur berdasarkan cairan biologis seperti darah, sputum, urin atau hembusan napas. U.S. National Institute of Health (NIH) mendefinisikan penanda biologis sebagai karakteristik yang diukur secara objektif dan dievaluasi sebagai indikator proses biologis normal, proses patogen atau respons terapi terhadap pemberian intervensi terapeutik.⁴



Gambar 3. Tempat potensial untuk mendapatkan biomarker pada asma berat

Dikutip (4)

Eosinofil mempunyai peranan penting pada penyakit inflamasi saluran napas seperti pada asma. Jumlah eosinofil yang meningkat berkaitan dengan peningkatan keparahan asma, risiko eksaserbasi asma yang lebih sering, kontrol asma yang lebih buruk dan fungsi paru yang lebih rendah. Fenotip eosinofilik kemungkinan dijumpai pada 84% asma berat.

Membedakan asma eosinofilik dan noneosinofilik didasarkan pada nilai *cut-off* 300 sel eosinofil / ml darah. Jumlah absolut eosinofil bisa diperoleh dari perkalian antara persentase eosinofil dengan total sel darah putih / leukosit. Penggunaan perkalian ini dapat dilakukan bila tidak memiliki fasilitas pemeriksaan eosinofil absolut darah.

Ringkasan

Asma berat masih sulit diatasi dengan baik. Salah satu penyulit terapi asma berat ini adalah heterogenitas dari asma yang disebutkan di atas dan heterogenitas ini sering terjadi pada pasien asma berat. Berkaitan dengan heterogenitas ini, strategi pendekatan asma kian berkembang dengan menghubungkan mekanisme molekular yang mendasari (endotipe) dengan fenotipe penyakit. Walaupun menunjukkan gejala klinis yang sama, pasien asma berat mungkin memberikan respons terapi yang berbeda. Pengobatan yang tepat adalah dengan memberikan terapi yang menargetkan endotipe dari pasien, dimana endotipe masing-masing pasien ini menggambarkan mekanisme patofisiologi pada tingkat selular dan molekular yang berbeda-beda pada tiap pasien.

Pendekatan fenotipe yang akurat pada pasien asma berat yang tidak respons dengan terapi ICS telah terbukti berperan penting dalam menunjukkan efikasi terapi eksperimental yang masih terus dikembangkan dengan target spesifik pada jalur inflamasi. Fenotipe asma bisa menjadi batu loncatan untuk memulai terapi yang tepat bagi pasien asma berat. Penanda biologis sangat penting dalam menjelaskan hubungan fenotipe dengan mekanisme patologi asma yang mendasar dalam memberikan terapi yang tepat sasaran.

Daftar Pustaka

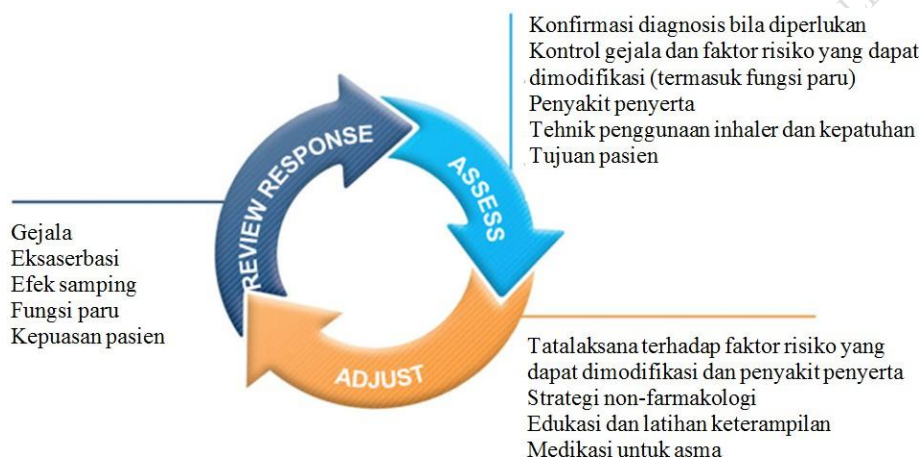
1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021.
2. Carr TF, Bleecker E. Asthma Heterogeneity and Severity. World Allergy Organization Journal. 2016;9:41.
3. Yunus F, Djajalaksana S, Wiyono WH, et al. Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan Asma di Indonesia. 2021. Jakarta, Indonesia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
4. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. Seminars in Immunology. 2019.



BAB VII

TERAPI FARMAKOLOGIS ASMA BERAT

Pengobatan asma hendaknya mengikuti siklus tatalaksana asma untuk mencapai kontrol asma yaitu nilai, sesuaikan dan telaah (Assess, Adjust and Review Response), demikian pula pada pengobatan asma berat.



Gambar 1. Siklus tatalaksana asma untuk mencapai kontrol gejala dan mencegah eksaserbasi.

(Dikutip dari GINA update 2022)

Keparahan / beratnya penyakit asma dinilai secara retrospektif dari tingkat pengobatan yang diperlukan untuk mengontrol gejala dan serangan. Hal ini dapat dinilai setelah pasien menggunakan terapi pengontrol selama beberapa bulan dan bila ada perbaikan, dapat direncanakan penurunan dosis terapi untuk menentukan dosis minimal yang masih efektif. Keparahan asma dapat berubah dalam bulan atau tahun. Keparahan asma tidak menetap dan dapat berubah ketika pasien sudah mendapat terapi pengontrol selama beberapa bulan atau tahun.



Strategi Tatalaksana Asma (GINA)

Dewasa & Remaja >12 tahun

Tatalaksana asma yang dipersonalisasi
Menilai, Menyesuaikan, dan Meninjau sesuai
kebutuhan individual pasien

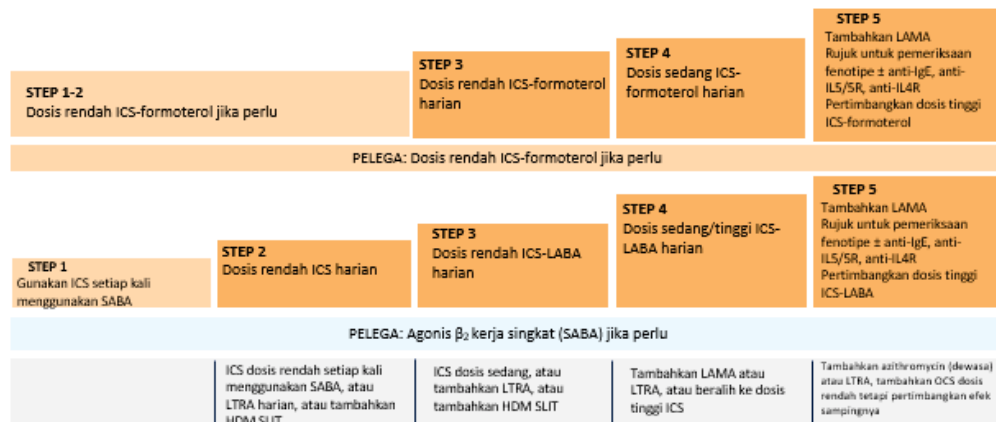
PENGONTROL dan PELEGA PILIHAN

(Track 1) Menggunakan pelega ICS-formoterol menurunkan risiko eksaserbasi dibandingkan dengan pelega SABA

PENGONTROL and PELEGA ALTERNATIF

(Track 2) Sebelum mempertimbangkan terapi menggunakan pelega SABA, periksa apakah pasien cenderung patuh dengan pengontrol harian

Opsi Pengontrol Lainnya untuk kedua track



Gambar 2. Tahapan penatalaksanaan asma stabil
(Dikutip dari GINA update 2022)

Pasien asma berat biasanya sudah dapat diidentifikasi pada kelompok pasien yang memerlukan pengobatan tahap 4 (gambar 2). Kelompok pasien yang memerlukan pengobatan tahap 4 adalah pasien yang mempunyai gambaran awal asma berat yang tidak terkontrol atau eksaserbasi akut dan menggunakan kortikosteroid oral jangka pendek. Pada tahap 4 ini pengobatan yang dianjurkan adalah ICS dosis sedang-formoterol sebagai pengontrol dan pelega atau ICS-LABA dosis sedang ditambah SABA bila perlu. Inhalasi tiotropium dapat ditambahkan sebagai pengontrol. Pilihan lain adalah ICS dosis tinggi ditambah LTRA. Kelompok pasien yang memerlukan pengobatan tahap 5 adalah yang tidak memberikan respons adekuat dengan pengobatan tahap 4. Pada tahap 5 ini biasanya diagnosis asma berat ditegakkan. Setelah diagnosis asma berat ditegakkan maka selanjutnya dilakukan langkah-langkah penatalaksanaannya.

Penatalaksanaan asma berat dibagi menjadi beberapa langkah:

Langkah 1.

Langkah pertama yaitu memastikan diagnosis asma serta menyingkirkan diagnosis bandingnya. Seperti diketahui beberapa diagnosis banding asma sesuai dengan gejalanya antara lain:

- Sesak: PPOK, obesitas, penyakit jantung
- Batuk: Obstruksi laring yang dapat diinduksi disfungsi pita suara (Vocal Cord Dysfunction= VCD), *upper airway cough syndrome*, GERD, bronkiektasis, ACE inhibitor.
- Mengi : Obesitas, PPOK, trakeobronkomalasia, VCD

Langkah 2.

Langkah kedua adalah mencari faktor-faktor yang menyebabkan keluhan, seringnya eksaserbasi dan menurunnya kualitas hidup. Faktor-faktor tersebut antara lain:

- Teknik penggunaan inhaler yang salah (sampai 80% pasien)
- Kepatuhan yang tidak optimal (sampai 75%) antara lain akibat kurangnya dosis obat, hambatan dalam penggunaan obat, biaya, pertimbangan tentang kebutuhan dan efek samping obat



- Didapatnya komorbid antara lain kecemasan dan depresi, obesitas, rinosinusitis kronik, GERD, PPOK, obstructive sleep apnea (OSA), bronkiektasis, penyakit jantung dan kifosis karena osteoporosis
- Terdapatnya faktor risiko dan pencetus yang dapat dimodifikasi yaitu merokok, polusi udara di dalam dan luar ruangan, bahan kimia berbahaya dan obat seperti beta bloker atau NSAID serta alergen (uji kulit Prick atau IgE spesifik)
- Penggunaan SABA berlebihan (≥ 3 kanister SABA/ tahun) yang menyebabkan penurunan regulasi reseptor beta dan penurunan respons terapi serta meningkatkan risiko ke IGD atau rawat inap bahkan dapat meningkatkan risiko kematian bila menggunakan ≥ 12 kanister/ tahun
- Terdapat kecemasan, depresi dan masalah sosial ekonomi
- Efek samping obat
 - Penggunaan kortikosteroid oral atau ICS dosis tinggi jangka panjang akan mengakibatkan kualitas hidup dan kepatuhan yang rendah
 - Efek samping kortikosteroid oral antara lain osteoporosis, ulkus/ perdarahan saluran cerna, hipertensi, diabetes melitus, obesitas, katarak dan fraktur tulang
 - ICS dosis tinggi menyebabkan efek samping lokal berupa disfonia dan sariawan

Langkah 3.

Langkah ke tiga adalah menilai dan mengoptimalkan manajemen dengan jalan:

- Menyediakan edukasi manajemen asma mandiri dan memastikan pasien mengetahui bagaimana menggunakan *Asthma Action Plan* secara individu
- Optimalisasi pemakaian inhaler pengontrol dengan cara:
 - Memastikan bahwa inhaler tersebut sesuai untuk pasien tersebut
 - Memeriksa dan memperbaiki teknik penggunaan inhaler dengan demonstrasi langsung dan metode *teach-back*



- Mengatasi ketidak patuhan baik yang disengaja maupun tidak disengaja
- Bila pasien sering eksaserbasi, ganti regimen pelega dan pengontrol dengan ICS-formoterol bila tersedia untuk menurunkan risiko eksaserbasi
- Mengobati komorbid dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi
- Menghindari medikasi yang dapat memperburuk asma seperti penghambat beta termasuk obat tetes mata, aspirin dan NSAID lainnya pada pasien dengan *aspirin-exacerbated respiratory disease*
- Mempertimbangkan terapi non farmakologis antara lain: Berhenti merokok, olahraga dan latihan pernapasan termasuk optimalisasi bersihan mukus , diet sehat, penurunan berat badan, vaksin influenza serta menghindari alergen
- Mempertimbangkan obat non biologis yang ditambahkan pada ICS dosis sedang atau tinggi antara lain :
 - LABA, LAMA, anti-leukotrien
 - Mempertimbangkan penggunaan ICS-LABA dosis tinggi bila belum digunakan
 - Bila belum tercapai kontrol asma, dianjurkan penambahan LAMA pada penggunaan ICS-LABA dosis sedang / tinggi baik bentuk inhaler terpisah maupun inhaler kombinasi.
 - Beberapa bentuk sediaan inhaler kombinasi (ICS-LABA-LAMA) adalah :
 - a. Mometason furoat 160 mcg - indakaterol 150 mcg - glikopironium bromid 50 mcg (sekali sehari , 1 hirupan)
 - b. Beklometason 87 mcg - formoterol 5 mcg – glikopironium 9 mcg (dua kali sehari, 2 hirupan)
 - c. Flutikason furoat 200 mcg - vilanterol 25 mcg – umeklidinium 62.5 mcg (sekali sehari , 1 hirupan)

Langkah 4.

Pada langkah ke-empat ini ada beberapa kemungkinan setelah menjalankan terapi selama 3-6 bulan :

- Bila asma masih belum terkontrol sekalipun sudah diberikan terapi optimal maka diagnosis asma berat terkonfirmasi.



Selanjutnya pasien harus dirujuk ke spesialis paru atau klinik khusus yang menangani asma berat

- Bila asma sudah terkontrol baik maka diusahakan untuk melakukan penurunan dosis obat.
Awali dengan menurunkan dosis kortikosteroid oral, kemudian kurangi / hentikan terapi tambahan (add on therapy), selanjutnya turunkan dosis kortikosteroid inhalasi (tetapi jangan dihentikan).
- Bila asma menjadi tidak terkontrol seandainya terapi diturunkan maka inipun mengkonfirmasi diagnosis asma berat. Kembalikan ke terapi semula dan rujuk ke spesialis paru atau klinik khusus yang menangani asma berat
- Bila asmanya tetap terkontrol sekalipun dilakukan penurunan dosis obat lanjutkan terapi optimalnya

Langkah 5.

Setelah terkonfirmasi diagnosis asma berat maka dilanjutkan ke langkah ke-lima. Langkah ke-lima adalah menentukan fenotipe asma berat serta faktor lain yang ikut berkontribusi. Pada langkah ini ditentukan fenotipe inflamasinya apakah tipe 2 atau bukan tipe 2.

Fenotipe inflamasi tipe 2 ditemukan pada 50% pasien asma, ditandai oleh beberapa sitokin antara lain IL-4, IL-5 dan IL-13 yang diproduksi oleh sistem imun didapat sebagai reaksi terhadap paparan alergen. Fenotipe ini juga memiliki jumlah eosinofil yang tinggi dan dapat disertai dengan atopi. Beberapa ciri / tanda fenotipe inflamasi tipe 2 ini adalah :

- Eosinofil darah ≥ 150 / ul dan atau
- FeNO ≥ 20 ppb, dan atau
- Eosinofil sputum ≥ 2 % dan atau
- Asma yang secara klinis dipicu oleh alergen dan atau
- Kebutuhan penggunaan steroid oral

ICS yang diberikan secara teratur dan benar caranya akan memperbaiki inflamasi tipe 2 dengan cepat, ini biasanya didapatkan pada asma ringan dan sedang. Namun fenotipe inflamasi tipe 2 relatif



refrakter dengan ICS dosis tinggi tetapi lebih respons dengan steroid oral.

Pada langkah 5 ini ditentukan juga komorbid serta diagnosis bandingnya termasuk kebutuhan sosial atau bantuan psikologis. Dalam penentuan komorbid atau diagnosis banding pertimbangkan pemeriksaan: Darah lengkap, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, sputum jamur, foto toraks / HRCT dan DLCO. Bila dari klinis ada kecurigaan dapat diperiksa anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), CT Scan Sinus, B-type Natriuretic Peptide (BNP) dan ekokardiografi. Uji kulit Prick atau IgE spesifik dilakukan bila belum pernah sebelumnya.

Disamping itu pasien asma berat dihimbau untuk memperoleh pengobatan yang memadai terutama kesediaan mengikuti penelitian uji klinis.

Langkah 6.

Langkah ke -enam terdiri dari langkah 6a dan langkah 6b.

Langkah 6a adalah langkah yang ditempuh apabila :

- Dari pemeriksaan ternyata bukan inflamasi tipe 2.
Yang harus dilakukan adalah:
 - Telaah kembali diagnosis banding, teknik penggunaan inhaler, kepatuhan , komorbid dan efek samping obat
 - Hindari beberapa paparan : asap rokok, alergen dan iritan
 - Pertimbangkan pemeriksaan(apabila belum dilakukan):
 - Induksi sputum
 - HRCT paru
 - Bronkoskopi untuk diagnosis banding
 - Pertimbangkan penambahan obat-obat :
 - LAMA atau makrolid (bila belum diberikan)
 - Steroid oral dosis rendah , tetapi waspada efek samping
 - Hentikan terapi tambahan yang tidak efektif
 - Pertimbangkan tindakan bronkial termoplasti



- Dari pemeriksaan didapatkan asma beratnya sesuai dengan inflamasi tipe 2, tetapi obat terapi biologis tidak tersedia. Yang harus dilakukan adalah :
 - Pertimbangkan pemberian kortikosteroid inhalasi dosis tinggi bila belum diberikan sebelumnya.
 - Berikan obat-obat nonbiologis tambahan seperti LABA, LAMA, Antileukotrien atau Makrolid
 - Pertimbangkan steroid oral dosis rendah dengan waspada efek sampingnya
 - Hentikan terapi tambahan yang tidak efektif

Langkah 6b adalah langkah manakala asma berat memenuhi kriteria inflamasi tipe 2 sehingga memiliki indikasi diberikan terapi biologis antara lain:

- Tidak terkontrol asmanya dan sering eksaserbasi sekalipun sudah diberikan ICS-LABA dosis tinggi yang memiliki kadar eosinofil dan penanda biologi alergi yang tinggi atau membutuhkan steroid oral sebagai pengontrol

Ada 4 golongan terapi biologis untuk asma berat saat ini yaitu Anti-IgE, Anti-IL5/ Anti-IL5R , Anti-IL4R dan Anti-TSLP (anti Thymic Stromal Lymphopoietin). Masing-masing golongan terapi biologis ini memiliki karakter yang dapat menjadi petunjuk kesesuaian dengan karakter masing-masing yaitu :

- Anti-IgE memenuhi syarat pada asma alergik berat dengan karakter:
 - Uji kulit Prick atau IgE spesifik positif
 - IgE serum totalnya tinggi
 - Ada riwayat eksaserbasi 1 tahun sebelumnya

Disamping karakter tersebut beberapa faktor berikut dapat menjadi prediktor respons yang baik terhadap pemberian anti-IgE yaitu:

- Eosinofil darah $\geq 260/\mu\text{l}$ (+ +)
- FeNO ≥ 20 ppb (+)
- Ada gejala / keluhan yang dicetuskan alergen (+)



- Riwayat asma dimulai sejak anak-anak (+)
Bila tidak sesuai dengan karakter yang ada pada anti-IgE
maka mungkin dapat diberikan Anti-IL5 / Anti-IL5R.

- Anti-IL5/Anti-IL5R adalah salah satu golongan terapi biologis pada asma eosinofilik berat dengan karakter :
 - Memiliki kadar eosinofil darah ≥ 300 /ul
 - Ada riwayat eksaserbasi 1 tahun sebelumnya

Disamping karakter tersebut beberapa faktor berikut dapat menjadi prediktor respons yang baik terhadap pemberian Anti-IL5/Anti-IL5R yaitu:

- Kadar eosinofil darah yang sangat tinggi (+ + +)
- Eksaserbasi yang lebih sering pada 1 tahun sebelumnya (+ + +)
- Riwayat asma dimulai setelah dewasa (+ +)
- Didapatkan polip nasal (+ +)

Bila tidak sesuai dengan karakter yang ada pada Anti-IL5/Anti-IL5R maka mungkin dapat diberikan Anti-IL4R

- Anti-IL4R adalah salah satu golongan terapi biologis pada asma eosinofilik berat pula dengan karakter :
 - Memiliki kadar eosinofil darah ≥ 150 /ul atau FeNO ≥ 25 ppb
 - Ada riwayat eksaserbasi 1 tahun sebelumnya

Disamping karakter tersebut beberapa faktor berikut dapat menjadi prediktor respons yang baik terhadap pemberian Anti-IL4R yaitu

- Kadar eosinofil darah yang sangat tinggi (+ + +)
- Kadar FeNO yang sangat tinggi (+ + +)

Anti-IL4R juga dapat digunakan pada

- Dermatitis atopi sedang dan berat
- Polip nasal

- Anti- TSLP adalah salah satu golongan terapi biologis pada asma eosinofilik dengan karakter:
 - Memiliki kadar eosinofil yang sangat tinggi(+++) atau FeNO yang sangat tinggi(+++)
 - Ada riwayat eksaserbasi yang sering pada 1 tahun sebelumnya

Setelah memilih salah satu golongan terapi biologis pada asma berat sesuai fenotipenya maka dilakukan penilaian respons dengan cara :

- Berikan obat tersebut selama minimal 4 bulan kemudian ditentukan responsnya
- Bila setelah 4 bulan tidak memberikan respons yang baik maka pengobatan dihentikan dan diganti dengan golongan terapi biologis yang lain (bila tersedia)
- Bila responsnya tidak jelas setelah pemberian 4 bulan teruskan 6 sampai 12 bulan lagi
- Bila setelah 12 bulan diberikan terapi biologis tetapi tidak memberikan respons yang baik , maka pengobatan dihentikan dan diganti dengan golongan yang lain.
- Bila setelah 4 bulan pemberian terapi biologis didapatkan respons yang baik maka dilanjutkan ke langkah 7 yaitu telaah respons terapi biologis.

Langkah 7.

Langkah ke-tujuh adalah langkah untuk menilai respons hasil pengobatan biologis

Bila pada pemberian terapi biologis diperoleh respons yang baik, maka pada langkah 7 dilakukan telaah respons yang secara umum meliputi:

- Derajat kontrol asmanya, jumlah eksaserbasi dan fungsi paru
- Komorbid pada asma inflamasi tipe 2 yaitu polip nasal dan dermatitis atopik
- Obat-obatan : intensitas , efek samping, keterjangkauan
- Kenyamanan pasien



Telaah khusus bila respons baik dengan terapi biologis adalah:

- Pasien dievaluasi setiap 3-6 bulan
- Obat-obatan oral yang diturunkan dosisnya atau dihentikan pertama adalah steroid oral, baru obat tambahan lainnya
- Obat-obatan inhalasi diturunkan dosisnya setelah 3-6 bulan dan dilanjutkan dengan minimal dosis sedang kortikosteroid inhalasi
- Reevaluasi pengobatan terapi biologis yang sedang berjalan
- Dilanjutkan atau dihentikan hendaknya didasarkan pada keuntungan bila diberikan yaitu berpotensi memberikan efek samping yang berat, biaya yang dibutuhkan serta keinginan pasien sendiri

Apabila pada pemberian terapi biologis tidak memberikan respons yang baik maka terapi biologis harus dihentikan. Lakukan langkah seperti pada langkah 6a.1, tetapi terapi kortikosteroid inhalasi jangan dihentikan.

Beberapa obat biologis / terapi biologis untuk asma berat adalah sebagai berikut :

1. Golongan Anti IgE :
 - a. Omalizumab berupa injeksi, diberikan melalui subkutan setiap 2-4 pekan dengan dosis berdasarkan berat badan dan kadar IgE serum.
Dapat diberikan pada pasien usia ≥ 6 tahun
2. Golongan Anti IL-5 atau anti IL-5R :
 - a. Mepolizumab (anti IL-5) berupa injeksi, diberikan 100 mg melalui subkutan setiap 4 pekan
Untuk anak usia 6-11 tahun Mepolizumab diberikan 40 mg SK setiap 4 pekan
 - b. Benralizumab (anti IL-5 Reseptor α / anti IL-5R) berupa injeksi, diberikan 30 mg setiap 4 pekan untuk 3 dosis, kemudian setiap 8 pekan
Kedua obat di atas dapat diberikan pada pasien usia ≥ 12 tahun

- c. Reslizumab (anti IL-5) , berupa injeksi , diberikan melalui IV setiap 4 pekan
Dapat diberikan pada usia ≥ 18 tahun , dengan dosis 3 mg/kgBB
3. Golongan Anti IL- 4Reseptor (Anti IL-4R) :
 - a. Dupilumab , berupa injeksi 200 mg atau 300 mg diberikan secara subkutan tiap 2 pekan
Dapat diberikan untuk pasien ≥ 12 tahun
4. Golongan Anti Thymic Stromal Lymphopoietin (Anti-TSLP) :
 - a. Tezepelumab, berupa injeksi 210 mg diberikan secara subkutan setiap 4 minggu
Dapat diberikan untuk pasien ≥ 12 tahun

Langkah 8.

Langkah ke delapan atau langkah terakhir pada penatalaksanaan asma berat adalah langkah yang sama seperti pada langkah 3 yaitu menilai dan mengoptimalkan manajemen . Secara singkat yang perlu ditekankan pada langkah ini antara lain:

- Mengoreksi teknik pemakaian inhaler
- Memastikan untuk patuh menggunakan obat-obatan
- Mengobati penyakit komorbid yang ada
- Mengatasi masalah sosial pasien atau yang berkaitan dengan kejiwaan
- Menjalni komunikasi dan kerjasama timbal balik dengan dokter di layanan primer agar tatalaksana pasien lebih optimal

Daftar Pustaka

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. Eur Respir J 2014;43:343-73.
2. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and



- symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1485-96.
3. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659-68.
 4. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
 5. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
 6. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD010834.
 7. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *The New England journal of medicine* 2018;378:2486-96.
 8. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting b2agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *The Lancet* 2016;388:31-44.
 9. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma* 2018;1-10.
 10. Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy* 2018;11:193-204.
 11. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1515-26.
 12. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1295-302.e3.
 13. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:595-605.



14. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1024-31.e14.
15. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:896-902.
16. Hashimoto S, Bel EH. Current treatment of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42:693-705.
17. Lugogo NL, Kreindler JL, Martin UJ, Cook B, Hirsch I, Trudo FJ. Blood eosinophil count group shifts and kinetics in severe eosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:171-6.
18. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322-9.
19. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1102-8.
20. Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med* 2009;103:1633-42.
21. Humbert M, Taille C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018;51.
22. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804-11.
23. Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:156-64 e1.
24. Albers FC, Licskai C, Chanez P, et al. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Respir Med* 2019;159:105806.
25. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and



- elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther* 2017;43:39-45.
26. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018;6:51-64.
 27. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J* 2018;52.
 28. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475-85.
 29. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two Phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376:1090-1.
 30. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *Jama* 2016;315:469-79.



BAB VIII

TERAPI NON FARMAKOLOGIS ASMA BERAT

Pasien asma persisten berat adalah pasien yang menunjukkan setidaknya satu ciri asma tidak terkontrol meskipun sudah menjalani terapi pengobatan GINA tahap 4/5 yang menggunakan kortikosteroid inhalasi dan pengontrol kedua atau kortikosteroid oral, serta sudah mendapat tatalaksana faktor penyumbang keparahan (kesalahan cara pakai obat hirup dan kurang patuh pakai obat) dan gejala memburuk bila dosis tinggi obat yang dikonsumsi dikurangi dosisnya.^{1,2}

Asma persisten berat menyebabkan kualitas hidup penderitanya menjadi sangat menurun. Pasien mengalami eksaserbasi yang sering dan efek samping obat yang bermakna seperti obesitas, diabetes, katarak, hipertensi dan efek samping lainnya akibat penggunaan kortikosteroid oral. Kualitas hidup yang rendah ini juga mengganggu hubungan dengan keluarga dan memengaruhi kesehatan jiwa pasiennya. Tidak hanya itu, karena gejala yang sering ini, pasien akan sering berobat ke sarana kesehatan sehingga beban finansial terkait perawatan asma menjadi meningkat.¹⁻³

Pada asma persisten berat, terdapat alternatif terapi nonfarmakologis bila dengan terapi farmakologis sesuai panduan tidak memberikan hasil berarti. Terapi nonfarmakologis menjadi pelengkap terapi farmakologis pada asma berat.

Beberapa terapi nonfarmakologis pada asma persisten berat antara lain rehabilitasi paru dan *bronchial thermoplasty*.³

Rehabilitasi Paru dan Asma

American Thoracic Society dan *European Respiratory Society* merekomendasikan rehabilitasi paru pada pasien asma. Rehabilitasi paru adalah intervensi menyeluruh berdasarkan pemeriksaan terhadap



pasien, dengan terapi yang disesuaikan untuk masing-masing pasien. Rehabilitasi paru meliputi latihan fisis, pendidikan dan perubahan perilaku yang tujuannya untuk memperbaiki kondisi fisis dan psikologis pasien penyakit pernapasan kronik dalam mendukung perilaku hidup sehat jangka panjang. Rehabilitasi paru tidak memperbaiki fungsi paru tetapi mengurangi sesak, meningkatkan kapasitas latihan, memperbaiki kualitas hidup dan mengurangi penggunaan layanan kesehatan seperti klinik atau rumah sakit. Rata-rata rehabilitasi paru dilakukan saat rawat jalan di poli. Program yang lazim dilakukan di Amerika Serikat dilakukan selama 6-12 pekan, 2-3x per pekan dengan durasi 2-4 jam per sesi.

Disamping fisioterapi, pasien asma juga diberikan edukasi rehabilitasi yang mencakup pentingnya pengobatan asma secara rutin, penanganan serangan asma, latihan fisis teratur, mengurangi berat badan (bila diindikasikan), menghindari pemicu / polutan serta paparan okupasi. Semakin pasien asma memiliki gejala yang menyerupai PPOK (remodeling saluran napas, obstruksi saluran napas, sesak beraktivitas yang kronik dan komorbid) maka semakin penting peran rehabilitasi paru pada penanganan pasien tersebut.

Latihan Olahraga

Telaah sistematik 21 studi acak terkontrol meliputi 772 subyek berusia lebih dari 8 tahun membahas efektivitas latihan olahraga pada asma. Bentuk latihan bervariasi yakni berupa kalistenik, jentera (treadmill) hingga berenang dengan durasi minimal 20 menit selama minimal 4 pekan. Kesimpulan telaah tersebut adalah latihan fisis ditoleransi dengan baik dan meningkatkan kapasitas kardiopulmoner.

Latihan fisis pada asma meningkatkan kapasitas latihan dan kardiopulmoner. Latihan fisis juga meningkatkan fungsi paru, tingkat kendali asma, mengurangi kebutuhan kortikosteroid inhalasi, mengurangi inflamasi dan meningkatkan derajat kesehatan.



Edukasi tatalaksana mandiri.

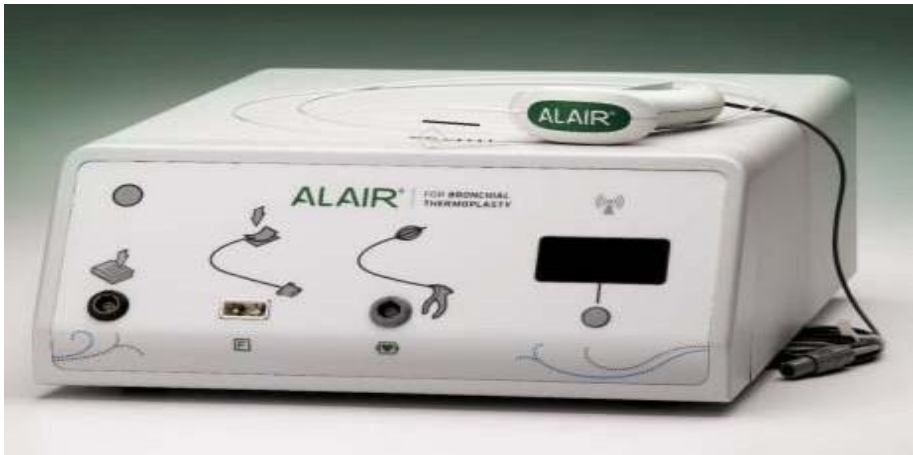
Edukasi penanganan diri dapat berupa penanganan eksaserbasi atau kepatuhan berobat. Penanganan diri terkait dengan penurunan jumlah absensi sekolah atau kerja, penurunan gejala asma nokturnal dan perbaikan kualitas hidup.

Termoplasti bronkus (Bronchial thermoplasty)

Termoplasti bronkus (TBr) adalah intervensi nonfarmakologis berupa aplikasi energi panas ke saluran napas dengan tujuan mengurangi jumlah otot polos saluran napas dan memperbaiki kontrol asma. Peningkatan jumlah otot polos saluran napas diduga menyebabkan obstruksi saluran napas yang persisten dan susah ditangani pada pasien asma berat. Termoplasti bronkus mengurangi jumlah otot polos saluran napas sehingga bronkokonstriksi yang dialami selama eksaserbasi menjadi berkurang dan dalam jangka panjang memperbaiki gejala asma serta mengurangi kekambuhan.^{3,4}

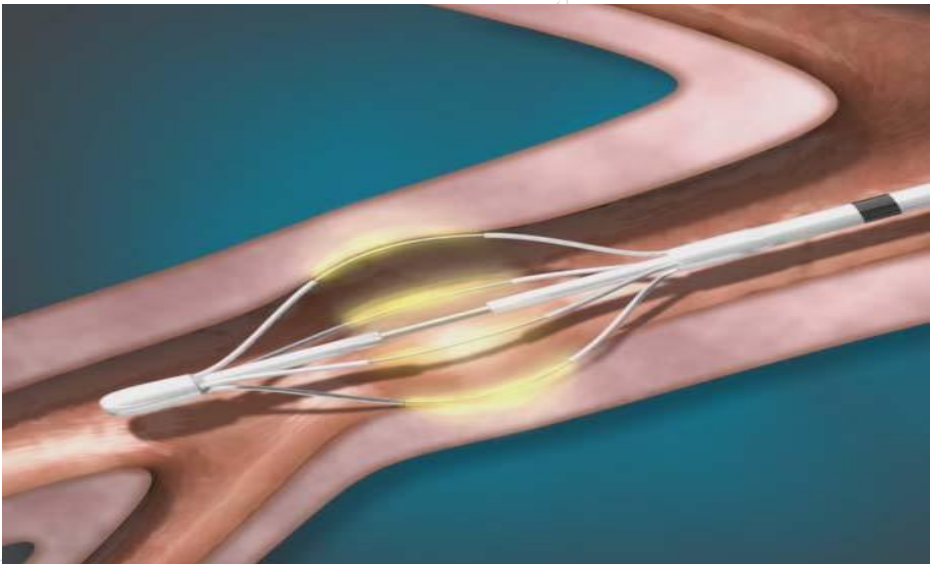
Mekanisme TBr

Berdasarkan penelitian pada otot polos trakea sapi dan manusia, hiperresponsif otot polos saluran napas berkurang secara bermakna beberapa detik setelah pemancaran panas 60°C dan menghilang 5 menit pasca terapi. Panas tinggi diduga menghancurkan interaksi aktin myosin melalui denaturasi protein motor otot. Pasien yang dilakukan TBr diketahui mengalami pengurangan serat syaraf pada submukosa dan otot polos, yang mungkin juga berperan pada efek menguntungkan TBr terhadap asma berat.⁵



Gambar 1. Mesin “Alair thermoplasty system”

Dikutip dari (6)



Gambar 2. Keranjang elektroda dikembangkan dan menyentuh dinding bronkus agar dapat menghasilkan panas.

Dikutip dari (6)

Teknis prosedur TBr dan komplikasi⁶

Saat ini, perangkat yang digunakan pada TBr adalah melalui alat penghasil gelombang radiofrekuensi yang disambungkan dengan kateter sekali pakai dengan ujungnya berupa semacam keranjang dari 4 bilah elektroda yang bisa mengembang dan menghasilkan energi panas. Alat tersebut disebut sebagai “*Alair thermoplasty system*” yang bekerja dibantu bronkoskopi fleksibel dengan *working channel* minimal 2-mm, dan diameter luar sebesar 4.9-5.2 mm yang memungkinkan akses terhadap saluran napas kecil (lihat Gambar 1). Bilah elektroda pada ujung kateter dikembangkan agar dapat menyentuh dinding bronkus. Energi listrik yang dialirkan ke elektroda, diubah menjadi panas ketika bersentuhan dengan dinding bronkus (lihat Gambar 2). Umpan balik yang diterima ke sumber energi menjamin pengaturan suhu dan lama pemanasan jaringan sesuai dengan suhu yang ditentukan (sekitar 60-65 derajat celcius), dengan tujuan mengurangi masa otot polos saluran napas tanpa menyebabkan perforasi atau stenosis (lihat gambar 3). Jika bilah elektroda tidak berkontak dengan dinding bronkus, alat akan mengingatkan operator bronkoskopi untuk mengatur ulang posisi bilah elektroda.

Kateter TBr dimasukkan dalam 3 prosedur terpisah. Lobus kanan bawah dan lobus kiri bawah masing-masing dilakukan terpisah, kemudian kedua lobus atas dalam satu prosedur yang sama. Lobus medius kanan tidak dilakukan *thermoplasty*. Dalam setiap prosedur, bilah elektroda diaktifkan dan digerakkan dari distal ke proksimal dan terjadi 50-75 kali “penembakan” energi panas yang meliputi area yang sudah direncanakan sebelumnya. Setelah prosedur, pasien diobservasi refleks muntah, tanda vital dan VEP₁ selama 3-4 jam sebelum dipulangkan. Pasien biasanya mengeluhkan perburukan gejala pernapasan rata-rata dalam sepekan sesudah prosedur dilakukan.

Komplikasi TBr adalah atelektasis berulang akibat pembentukan *fibrin plug*, reaksi inflamasi dengan perubahan mikrovaskuler yang

diinduksi panas atau penglepasan mediator inflamasi dan dapat juga terjadi abses paru.

Pemilihan pasien TBr

Pasien dengan obstruksi saluran napas kronik, penebalan dinding bronkus dan bukti remodeling jalan napas dapat menjadi kandidat terapi TBr. Uji klinis menunjukkan efikasi dan keamanan TBr bila dilakukan pada pasien asma disamping dapat memperbaiki kualitas hidup, gejala pernapasan dan mengurangi kunjungan ke fasilitas kesehatan pada beberapa pasien asma. Pasien kandidat TBr harus dinilai dan diseleksi ketat, serta dipantau selama dan setelah menjalani terapi TBr (hingga 6 pekan setelah prosedur terakhir).

Indikasi :

- Pasien asma persisten berat yang memakai kortikosteroid inhalasi ($>1000 \mu\text{g/hari}$ beklometason atau sejenisnya) dan LABA ($\geq 100 \mu\text{g/hari}$ salmeterol atau sejenisnya) dan mungkin mendapat terapi tambahan seperti *leukotriene modifiers*, omalizumab atau kortikosteroid oral ($\leq 10 \text{ mg/hari}$).
- Pasien dalam pengobatan rumatan asma yang stabil (tidak ada infeksi saluran napas akut) dengan VEP_1 prabronkodilator $\geq 60\%$ dan tidak ada eksaserbasi asma berat dalam 4 pekan sebelumnya

Kontraindikasi :

- Memiliki alat implant elektronik dalam tubuh
- Hipersensitif terhadap obat yang digunakan selama bronkoskopi
- Kondisi komorbid berat yang meningkatkan risiko efek samping

Terdapat 6 uji klinis pada manusia yang menunjukkan pengurangan otot polos saluran napas secara bermakna pada pasien asma berat yang mendapat terapi TBr. Beberapa hasilnya antara lain pengurangan ujung syaraf, kolagen tipe 1, TGF beta 1, CCL5 dan eosinofil pada kurasan bronkoalveolar.

Pada asma ringan sedang yang mendapat terapi TBr, jumlah hari bebas gejala meningkat bermakna dalam 3 bulan pasca prosedur



dengan pengurangan hiperresponsif jalan napas yang bertahan hingga 10 tahun pasca prosedur.

Uji Asthma Intervention Research (AIR) adalah uji pertama yang menilai efektifitas dan keamanan TBr pada pasien asma sedang hingga berat. Semua pasien sedang dalam pengobatan asma, membutuhkan kortikosteroid inhalasi dan LABA. Dibandingkan grup kontrol, grup TBr menunjukkan penurunan jumlah eksaserbasi ringan pada 3 dan 12 bulan pasca TBr, tetapi jumlah efek sampingnya meningkat pada periode diluar terapi TBr. Grup TBr juga mengalami peningkatan kontrol asma dan kualitas hidup yang bermakna.

Studi acak terkontrol Research in Severe Asthma (RISA) dirancang untuk meneliti keamanan TBr pada pasien asma berat refrakter. Hasilnya pasien grup TBr mengalami sedikit penggunaan inhaler dan perbaikan VEP_1 , perbaikan nilai *Asthma Quality of Life Questionnaire* dan *Asthma Control Questionnaire*. Selama terapi, lebih banyak episode rawat inap di grup TBr dibandingkan kontrol yang berkurang hingga 6 pekan pasca terapi.

Penelitian lainnya terkait TBr adalah uji AIR2, uji ini membandingkan terapi TBr dengan *sham procedure* (pasien seakan2 diberikan terapi TBr melalui radiofrequency controller, tetapi energi yang diberikan melalui kateter tidak optimal). Sebanyak 297 pasien asma berat dan simptomatik meski diberikan kortikosteroid inhalasi dan LABA mengikuti uji ini. Pada pasien grup TBr, terdapat perbaikan kualitas hidup dibandingkan kontrol. Angka rawat inap meningkat pada grup TBr dibandingkan kontrol. Tetapi pada tindak lanjut 1 tahun kemudian, pada grup TBr terdapat penurunan jumlah episode eksaserbasi berat sebanyak 34% yang memerlukan kortikosteroid oral. Terdapat pengurangan hari cuti sakit/libur sekolah sebanyak 66% dan pengurangan 84% kunjungan instalasi gawat darurat.

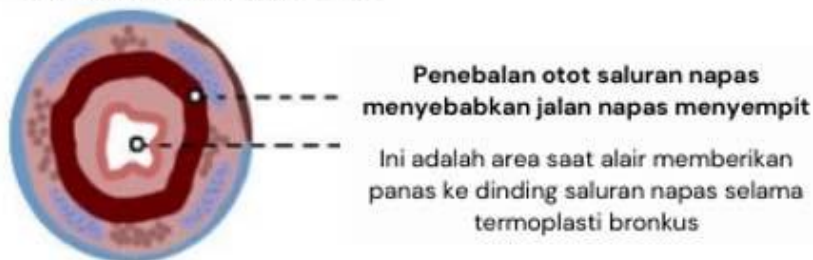
Tindak lanjut 5 tahun menunjukkan pada grup TBr terdapat penurunan episode eksaserbasi berat dan kunjungan ke IGD sebanyak 44% dan 78% dibandingkan kunjungan tahun sebelumnya.



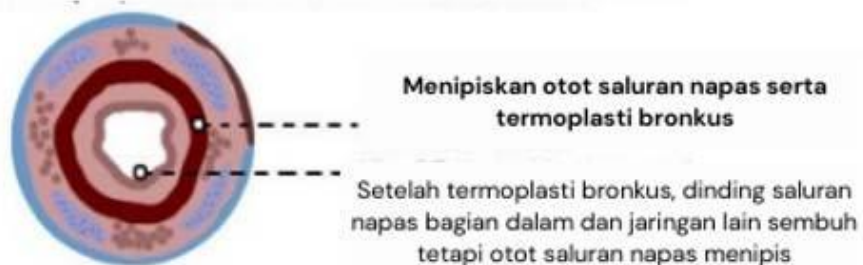
Saluran napas tanpa asma



Saluran napas pada asma berat



Saluran napas pada asma berat setelah pengobatan



Gambar 3. Perubahan pada saluran napas yang terjadi pada pasien asma berat dan setelah dilakukan termoplasti bronkus. Jumlah otot polos saluran napas menjadi berkurang.

Kesimpulan

- Asma persisten berat menurunkan kualitas hidup penderitanya, membuat pasien mengalami banyak efek samping pengobatan.
- Beberapa terapi nonfarmakologis pada asma berat adalah rehabilitasi paru dan termoplasti bronkus.
- Rehabilitasi paru dilakukan selama 6-12 pekan, 2-3x perpekan dengan durasi 2-4 jam per sesi.
- Termoplasti bronkus adalah teknik aplikasi panas pada saluran napas pasien asma berat dan dapat menjadi salah satu terapi nonfarmakologis untuk asma berat.

Daftar Pustaka

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Cited [2022 August 11]. Available from www.ginasthma.org.
2. Rönnebjerg L, Axelsson M, Kankaanranta H, Backman H, Rådinger M, Lundbäck B, et al. Severe asthma in a general population study: Prevalence and clinical characteristics. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1106–15.
3. Hall C, Nici L, Sood S, ZuWallack R, Castro M. Nonpharmacologic Therapy for Severe Persistent Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2017;5(4):928–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.04.030>
4. Thomson NC. Recent developments in bronchial thermoplasty for severe asthma. *J Asthma Allergy*. 2019;12:375–87.
5. Facciolo N, Di Stefano A, Pietrini V, Galeone C, Bellanova F, Menzella F, et al. Nerve ablation after bronchial thermoplasty and sustained improvement in severe asthma. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):1–11.



6. Chaaban SA, Diaz-Mendoza JJ. Bronchial Thermoplasty: Background, Indications, Contraindications. 2018. [Cited on 2022 August 14]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2094272-overview>

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN



BAB IX

TERAPI ASMA BERAT DENGAN KOMORBID

Beberapa penyakit dapat menjadi komorbid pada asma. Penyakit-penyakit tersebut dapat terkait jalan napas (airway-related) maupun tidak (airway-unrelated). Penyakit komorbid yang terkait jalan napas meliputi rinitis alergi, rinosinusitis kronik dengan atau tanpa polip nasal, disfungsi pita suara, pernapasan disfungsional, ABPA (allergic bronchopulmonary aspergillosis) atau aspergilosis bronkopulmoner alergi, bronkiektasis, merokok dan PPOK (penyakit paru obstruktif kronik). Penyakit komorbid yang tidak terkait jalan napas meliputi GERD (gastro-esophageal reflux disease), kegemukan, OSA (obstructive sleep apneu), kecemasan dan depresi serta diabetes melitus.

Rinitis alergi (RA)

Prevalens rinitis alergi pada asma berat sekitar 55-68%. Rinitis alergi juga dikaitkan dengan awitan awal pada asma berat. Teori saluran napas terpadu menyatakan bahwa saluran napas atas dan bawah berfungsi sebagai satu kesatuan. Pasien dengan gejala RA sering mengalami penurunan fungsi paru pada spirometri; individu dengan sensitisasi alergen memiliki prevalens asma dan RA yang lebih tinggi; serta tingkat keparahan RA sejajar dengan asma. Diagnosis RA ditegakkan berdasarkan gejala. *The Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20)* memiliki spesifisitas dan sensitifitas yang tinggi dalam mengevaluasi keberhasilan terapi (lampiran 1). Memberikan terapi komorbid RA pada pasien asma dapat menurunkan rawat inap. Pada beberapa studi skala kecil disebutkan bahwa penggunaan kortikosteroid nasal pada RA juga dapat memperbaiki kontrol asma, meskipun hal tersebut tidak berlaku pada pasien yang telah menggunakan kortikosteroid inhalasi pada pengobatan asmanya. Senyawa anti-leukotrien telah terbukti menurunkan rawat inap, memperbaiki fungsi paru serta menurunkan dosis kortikosteroid pada pasien asma dan RA. Imunoterapi spesifik alergen terbukti



meringankan gejala dan mengurangi penggunaan terapi medikamentosa.

Rinosinusitis kronik dengan atau tanpa polip nasal

Prevalens rinosinusitis kronik pada asma berat bervariasi antara 45-50%. Rinosinusitis kronik merupakan prediktor independen eksaserbasi pada asma berat. Polip nasal dihubungkan dengan fenotipe asma yang lebih berat. Terdapat bukti bahwa asma berat dan rinosinusitis kronik memiliki abnormalitas patologi yang mirip. Inflamasi eosinofil dan produksi IgE lokal dapat terjadi pada keduanya. Profil inflamasi mukosa sinus dan biopsi bronkial juga berhubungan bermakna pada asma sedang dan berat. Kuesioner SNOT-20 juga memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi untuk mengevaluasi keberhasilan terapi (lampiran 1). Kortikosteroid nasal merupakan terapi lini pertama, dapat mengurangi gejala dan memperbaiki kontrol pada asma seperti yang digambarkan dalam sebuah studi kecil. Bukti mengenai efektivitas bilas nasal dan makrolid dosis rendah masih terbatas. Penelitian kohort menunjukkan penurunan gejala dan perbaikan kontrol asma setelah operasi sinus. Terapi anti-IgE mungkin memberikan hasil yang lebih baik, namun memerlukan penelitian lebih lanjut.

Disfungsi pita suara (Vocal Cord Dysfunction/ VCD)

Prevalens VCD pada asma berkisar antara 19-50%. Data GINA menunjukkan bahwa sepertiga pasien asma berat memiliki VCD. Penyebab VCD cenderung multifaktor. Pola pernapasan disfungsional dapat menyebabkan hiperresponsif laring yang diikuti perkembangan VCD. Beberapa kondisi lain seperti GERD, kecemasan dan psikologis dapat berpengaruh. *The Vocal Cord Dysfunction Questionnaire* (VCDQ) dapat digunakan untuk menegaskan diagnosis dan mengevaluasi keberhasilan terapi (lampiran 2). Terapi VCD meliputi pendekatan multidisiplin. Terapi wicara dianggap sebagai terapi utama yang dapat meringankan gejala. Mengidentifikasi dan mengobati kondisi komorbid dapat mendukung perbaikan gejala. Belum ada data



yang mendukung terapi CPAP (*continuous positive airway pressure*), toksin botulinum dan psikoterapi. Keuntungan pengobatan VCD terhadap perbaikan hasil terapi asma belum dapat ditentukan.

Pernapasan disfungsional

Pernapasan disfungsional merupakan istilah yang menggambarkan gangguan pernapasan yaitu perubahan kronik dalam pola pernapasan mengakibatkan sesak dan gejala lain tanpa penyakit pernapasan fisiologis. Pernapasan disfungsional terdeteksi pada hampir 30% pasien asma, terutama asma yang sulit diobati. Mekanismenya belum dapat dipahami tetapi mungkin berhubungan dengan hipokapnia, asinkron pernapasan torako-abdominal atau hiperventilasi. Asma juga berhubungan dengan gangguan panik yang sangat terkait dengan hiperventilasi. *The Nijmegen Questionnaire* dapat digunakan untuk mengevaluasi keberhasilan terapi (lampiran 3). Latihan pernapasan terbukti mengurangi gejala, pijat otot dada (metode Lotorp), dapat mengurangi gejala serta meningkatkan arus puncak ekspirasi (APE), tetapi tidak volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁). Sebuah metaanalisis tidak dapat memberikan kesimpulan pasti tentang hasil terapi asma dengan latihan pernapasan (karena variasi dalam metode penelitian), tetapi ada kecenderungan memberi efek positif.

ABPA (*allergic bronchopulmonary aspergillosis*) atau aspergilosis bronkopulmoner alergi

Prevalens ABPA pada asma berat sekitar 2,5%. Pada pasien asma dengan peningkatan IgE yang bermakna (>1000IU/ml) prevalens ABPA meningkat menjadi 15%. ABPA dianggap sebagai respons imun yang bekerja melalui jalur limfosit T tipe-2 (jalur Th2) pada penyakit paru. Respons sel Th2 CD4+ terhadap antigen aspergilus ditemukan pada kurasan bronkoalveolar dan sistemik. Sensitisasi terhadap aspergilus meningkatkan risiko asma awitan dewasa. Kriteria diagnosis asma berat dengan sensitisasi jamur meliputi: kondisi predisposisi seperti asma dan fibrosis kistik; uji kulit aspergilus positif atau IgE aspergilus terdeteksi; peningkatan konsentrasi serum total IgE (>1000IU/ml); salah satu dari antibodi serum terhadap A.



fumigatus atau opasitas pulmoner pada radiografi atau hitung eosinofil total $>500\text{sel}/\mu\text{l}$. Terapi utama ABPA adalah steroid oral. Agen antifungal tambahan telah terbukti menurunkan kebutuhan steroid oral, dengan rekomendasi metaanalisis 12 percobaan adalah pemberian itrakonazol selama 4-6 bulan. Vorikonazol dan posakonazol efektif sebagai agen generasi kedua pada pasien yang tidak respons terhadap itrakonazol. Terapi antibodi monoklonal anti-IgE omalizumab dapat menurunkan eksaserbasi pada ABPA.

Bronkiektasis

Prevalens bronkiektasis meningkat secara bermakna pada asma berat (24 - 40%) dibandingkan asma ringan (3%). Gangguan bersihan mukosilier dan peningkatan sekresi bronkus menyebabkan obstruksi saluran napas hambatan aliran udara. Hal tersebut akan meningkatkan kemungkinan terjadinya eksaserbasi asma. Terapi bronkiektasis meliputi pembersihan saluran napas, latihan dan agen hiperosmolar inhalasi. Penggunaan makrolid secara teratur dapat mengurangi eksaserbasi tanpa meningkatkan fungsi paru.

PPOK (penyakit paru obstruktif kronik)

Prevalens PPOK pada asma berat sekitar 15-20%. Terdapat tumpang tindih yang cukup besar antara inflamasi saluran napas pada asma berat dan PPOK. Selain itu, pasien asma yang merokok mengalami peningkatan jumlah neutrofil di saluran napas dan resistensi kortikosteroid yang merupakan karakteristik PPOK. Penghentian merokok sangat penting. Terapi utama adalah kortikosteroid inhalasi dan bronkodilator. Karena peran penting kortikosteroid dalam asma yang tidak terkontrol, GINA menganjurkan kombinasi ICS dan LABA serta menghindari monoterapi LABA. Pada beberapa studi kontrol acak besar disebutkan penggunaan *long acting muscarinic antagonis* (LAMA), tiotropium yang ditambahkan ke terapi kombinasi ICS/LABA menunjukkan peningkatan fungsi paru dan mengurangi risiko eksaserbasi.

Gastro-esophageal reflux disease (GERD)



Kelainan GERD umum dijumpai pada pasien asma, terutama asma berat dengan prevalens sekitar 46-63%. Asam pada esofagus dapat menyebabkan bronkokonstriksi melalui peningkatan tonus vagal. GERD juga dapat meningkatkan hiperresponsif bronkus. Terapi empiris menggunakan *proton pump inhibitor* (PPI) 2x/hari selama 3 bulan. Rujukan ke spesialis gastroenterologi diperlukan jika gejala tidak terkontrol atau pasien memiliki gejala tanda bahaya (disfagia, odinofagia, penurunan berat badan atau anemia). Tidak ada bukti yang cukup mengenai operasi anti-refluks pada pasien asma dengan GERD.

Kegemukan/ obesitas

Prevalens obesitas pada pasien asma berat sekitar 21-48%. Mekanisme yang menghubungkan obesitas dengan asma belum diketahui pasti. Gangguan mekanik toraks dan saluran napas berhubungan dengan pernapasan pada volume paru yang lebih rendah dan dengan volume tidal yang lebih kecil pada pasien obesitas tampaknya memengaruhi fungsi saluran napas. Inflamasi sistemik kronik yang terkait dengan obesitas mungkin berkaitan dengan inflamasi saluran napas. Tatalaksana meliputi latihan dan modifikasi diet untuk menurunkan berat badan. Meskipun operasi bariatrik adalah metode yang paling efektif untuk mencapai penurunan berat badan, namun sampai saat ini belum ada penelitian yang membahas pengaruh prosedur ini terhadap hasil akhir asma.

Obstructive sleep apneu (OSA)

Studi potong lintang menunjukkan bahwa 39% pasien asma memiliki risiko tinggi terhadap OSA. Kemungkinan OSA berdampak pada asma melalui berbagai mekanisme. Obstruksi saluran napas atas berulang dan hipoksia dapat menyebabkan inflamasi saluran napas, stres oksidatif dan inflamasi sistemik. Terdapat kemungkinan terjadi hiperresponsif jalan napas yang diperantarai oleh vagal akibat kolaps saluran napas bagian atas. *Sleep apneu* dapat menyebabkan perubahan mekanik toraks dan tekanan intratoraks, yang memengaruhi tonus bronkus. Pasien asma berat harus dilakukan skrining rutin terhadap



OSA. *The Berlin Questionnaire* dan *STOP-Bang* dapat digunakan untuk menilai risiko menderita OSA dan mengevaluasi keberhasilan terapi (lampiran 4 dan 5). Pasien dengan risiko tinggi OSA direkomendasikan untuk dirujuk ke *sleep centre* untuk penilaian lebih lanjut. Sebuah studi observasional pasien asma dan OSA sedang hingga berat dengan terapi CPAP menunjukkan perbaikan kecil namun bermakna secara klinis dalam kontrol asma dan kualitas hidup pada 6 bulan dibandingkan dengan nilai dasar.

Kecemasan dan depresi

Prevalens kecemasan dan depresi pada pasien asma sangat beragam, dilaporkan sekitar 11-37% untuk kecemasan dan 11-18% untuk depresi. Diantara pasien asma berat tidak terkontrol, 81% memiliki gejala kecemasan yang bermakna dan 31% memiliki gejala depresi. Pasien dengan asma berat mengalami lebih banyak tekanan psikologis, disfungsi kognitif dan kecemasan yang lebih buruk dibanding pasien asma sedang. Mereka lebih banyak memiliki kesulitan mengatasi penyakit dan mematuhi pengobatan. Penapisan untuk kecemasan dan depresi direkomendasikan untuk semua pasien asma berat. *The Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis dan mengevaluasi keberhasilan terapi (lampiran 6). Pasien dengan gejala kecemasan dan atau depresi yang bermakna harus dirujuk ke psikolog untuk mendapatkan intervensi psikoedukasi, sehingga terapi asma berat dapat dilakukan secara multidisiplin.

Diabetes melitus (DM)

Asma berat merupakan bagian dari asma sulit dikontrol. Alur tatalaksana bila asma berat sudah terdiagnosis adalah membedakan menjadi inflamasi tipe 2 atau bukan. Pada asma berat tipe 2 pilihan terapi adalah terapi biologis. Ada beberapa pilihan terapi biologis seperti anti IgE: omalizumab, anti-IL5: mepolizumab dan anti-IL5R: benralizumab, anti-IL4R: dupilumab. Pada asma berat dengan DM, bila memilih omalizumab harap waspada karena omalizumab bisa membuat gula darah meningkat sehingga perlu dilakukan pemantauan

kadar gula darah. Terapi biologis lain bisa memilih mepolizumab, dupilumab. Bila terapi biologis tidak tersedia, pilihan terapinya adalah kortikosteroid inhalasi dosis tinggi. Kortikosteroid dosis tinggi bukan pilihan yang ideal karena ada efek sistemik, sehingga gula darah bisa tidak terkontrol. Slatore dkk melaporkan pada pasien PPOK dengan DM yang mendapat triamsinolon inhalasi, setiap tambahan 100 mikrogram triamsinolon disertai peningkatan kadar gula 1,82 mg/dL. Pemberian kortikosteroid dosis tinggi pada pasien asma dengan flutikason propionat (FP) 1000 µg/hari HbA1C menjadi 7,8%, FP 2000 µg/hari HbA1C menjadi 8,2% dari HbA1C 7,0-7,3% sebelum FP. Pilihan terapi adalah menambah terapi non biologis seperti LAMA: tiotropium, *leukotriene receptor antagonist* (LTRA) seperti montelukas dan makrolid dosis rendah. Pilihan terapi lain adalah steroid oral dosis rendah tetapi perlu strategi untuk meminimalkan efek samping. Bila asma bukan inflamasi tipe 2, pilihan terapi tambahan adalah tiotropium, *leukotriene modifier* atau *leukotriene receptor antagonist* dan makrolid dosis rendah. Steroid oral dosis rendah bisa sebagai pilihan terakhir namun perlu strategi untuk meminimalkan efek samping.

Ringkasan

Asma merupakan penyakit yang banyak diderita dan tersebar di seluruh dunia. Sekitar 3,7% dari total penderita asma adalah penderita asma berat. Penderita yang jatuh dalam kondisi asma berat umumnya memiliki penyakit komorbid lain yang menjadi faktor pemicu keparahan dan kegagalan terapi asma meskipun sudah dilakukan sesuai pedoman, dalam hal ini GINA 2021. Dengan penatalaksanaan yang tepat terhadap penyakit komorbid tersebut diharapkan dapat mengurangi angka kejadian asma berat sehingga dapat mencegah kematian akibat eksaserbasi asma, meningkatkan kualitas hidup penderita asma serta mengurangi keseluruhan total biaya akibat tingginya angka kunjungan dan rawat inap penderita asma berat.



Daftar Pustaka

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-73.
3. Network GA. The Global Asthma Report, Auckland, New Zealand. (2018).
4. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:896-902.
5. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, Bucknall C, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2015;70:376-8.
6. Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, Carleton B, Tan WC, Sullivan S, FitzGerald JM. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*. 2010;17:74-80.
7. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med*. 2017; 377: 965-76.
8. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, Serra M, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011;105:930-8.
9. Boulet L-P, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med*. 2012;33:405- 17.
10. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, Ross K, Bhakta NR, Cardet JC, Castro M, et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:302-13.
11. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, McSharry CP, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:127-33.



12. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, Radon K, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet*. 2007;370:336-41.
13. Covar RA, Macomber BA, Szefer SJ. Medications as asthma triggers. *Immunol Allergy Clin North Am* . .. 2005;25:169-90
14. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J*. 2000;16:432-6.
15. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Taylor DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med*. 2000;94:767-71.
16. Foster JM, McDonald VM, Guo M, Reddel Helen K. "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J*. 2017;50:1700765.
17. Ahmed S, Steed L, Harris K, Taylor SJC, Pinnock H. Interventions to enhance the adoption of asthma self-management behaviour in the South Asian and African American population: a systematic review. *NPJ primary care respiratory medicine*. 2018;28:5.
18. Toennesen LL, Meteran H, Hostrup M, Wium Geiker NR, Jensen CB, Porsbjerg C, Astrup A, et al. Effects of Exercise and Diet in Nonobese Asthma Patients-A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:803- 11.
19. Wood LG, Garg ML, Smart JM, Scott HA, Barker D, Gibson PG. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:534-43
20. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy*. 2006;61:79-84.
21. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* . 2013;2:CD000364.



22. Freitas DA, Holloway EA, Bruno SS, Chaves GS, Fregonezi GA, Mendonca KP. Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD001277.
23. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, Kreisman H, Small DI, Alexander M, Day A, et al. Efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* . 1995;151:325-32.
24. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:578-85.
25. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, McEvoy C, Bansal S, Shifren A, Khatri S, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J*. 2017;50.
26. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase- leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10:51-6.
27. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10:1317-34.
28. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2013;68:569-79.
29. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD003559.
30. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:651-9.
31. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised,



- placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:355-66.
32. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *The New England journal of medicine*. 2018;378:2486-96.
 33. Bardin PG, Rangaswamy J, Yo SW. Managing comorbid conditions in severe asthma. *The Medical Journal of Australia*. 2018; 10.5694/mja18.00196
 34. Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, et al. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy*. 2011; 66: 1287- 95.
 35. Vandenplas O, Dramaix M, Joos G, et al. The impact of concomitant rhinitis on asthma-related quality of life and asthma control. *Allergy*. 2010; 65: 1290-7.
 36. Scichilone N, Arrigo R, Paterno A, et al. The effect of intranasal corticosteroids on asthma control and quality of life in allergic rhinitis with mild asthma. *J Asthma*. 2011; 48: 41-7
 37. Low K, Lau KK, Holmes P, et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 50-6.
 38. Veidal S, Jeppegaard M, Sverrild A, et al. The impact of dysfunctional breathing on the assessment of asthma control. *Respir Med*. 2017; 123: 42-7.
 39. Oguzulgen IK, Kervan F, Ozis T, et al. The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma. *South Med J*. 2007; 100: 468-71.
 40. Leung JM, Sin DD. Asthma-COPD overlap syndrome: pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. *BMJ*. 2017; 358: j3772.
 41. DiMango E, Holbrook JT, Simpson E, et al. Effects of asymptomatic proximal and distal gastroesophageal reflux on asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 809-16.
 42. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest*. 2010; 138: 543-50.



43. Hamada S, Kuroe A, Tsukino M. Does omalizumab impair glucose homeostasis in a patient with severe persistent asthma and type 2 diabetes mellitus? *Rev Port Pneumol*. 2017;23(5): 303-7
44. Slatore CG, Bryson CL, Au DH. The association of inhaled corticosteroid use with serum glucose concentration in a large cohort. *Am J Med*. 2009;122:472-8
45. Faul JL, Tormey W, Tormey V, Burke C. High dose inhaled corticosteroids and dose dependent loss of diabetic control. *BMJ*. 1998;317:1491.
46. Astuti P, Yunus F, Antariksa B, Ratnawati. Prevalensi dan gejala klinis obstructive sleep apnea (OSA) pada pasien asma. *J. Indon Med Asso* 2011; 61 (7):273-9
47. Susanto AD, Syafruddin ARL, Sawitri N, Wiyono WH, Yunus F, Prasetyo S. Gambaran klinis endoskopi penyakit refluks gastroesofagus (PRGE) pada pasien asma persisten sedang di RS Persahabatan Jakarta. *J Respir Indo* 2009;29:31-8



Lampiran 1: SNOT-20 (*Sino-nasal Outcome Test*)

Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20)

1) Indicate the symptoms you hope will improve the most with treatment,

2) Rate the severity of your nasal symptoms over the past two weeks, then

3) Add your total score, divide by 20 (bottom right).

* A score of 0-1 is considered normal, and 2-5 is abnormal

	No Problem	Very Mild Problem	Mild or Slight Problem	Moderate Problem	Severe Problem	Problem as bad as can be	Most important symptoms
1. Need to blow nose	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
2. Sneezing	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
3. Runny Nose	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
4. Cough	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
5. Post-nasal discharge	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
6. Thick nasal discharge	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
7. Ear fullness	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
8. Dizziness	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
9. Ear pain	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
10. Facial pain/pressure	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
11. Difficulty falling asleep	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
12. Wake up at night	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
13. Lack of a good night's sleep	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
14. Wake up tired	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
15. Fatigue	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
16. Reduced productivity	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
17. Reduced concentration	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
18. Frustrated / restless / irritable	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
19. Sad	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
20. Embarrassed	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
Totals:						+20=	

Name: _____

Date: _____

San Francisco Otolaryngology – Patient Self-Assessment Questionnaire
www.sftomed.com



Lampiran 2: The Vocal Cord Dysfunction Questionnaire (VCDQ)

Vocal Cord Dysfunction - Questionnaire (VCD-Q)

How to complete this Questionnaire:

<ul style="list-style-type: none"> This is a questionnaire developed to help monitor symptoms in patients with a diagnosis of Vocal cord Dysfunction, or PVFM. These are statements many people have used to describe their breathing symptoms and the effects of these symptoms on their lives. Please circle the response that indicates how much you agree with each statement 	1 - 5 Rating Scale 1 = Strongly Disagree 2 = Disagree 3 = Neither Agree or Disagree 4 = Agree 5 = Strongly Agree
--	--

Situation	How much do you agree with the statements
My Symptoms are confined to my throat/upper chest	1 2 3 4 5
I feel like I can't get breath past a certain point in my throat/upper chest because of restriction	1 2 3 4 5
My breathlessness is usually worse when breathing in	1 2 3 4 5
My attacks typically come on very suddenly	1 2 3 4 5
I feel that there is something in my throat that I can't clear	1 2 3 4 5
My attacks are associated with changes in my voice	1 2 3 4 5
My breathing can be noisy during attacks	1 2 3 4 5
I'm aware of other specific triggers that cause attacks	1 2 3 4 5
My symptoms are associated with an ache or itch in my throat	1 2 3 4 5
I am frustrated that my symptoms have not been understood correctly	1 2 3 4 5
I am unable to tolerate any light pressure around the neck – e.g. tight clothes or bending the neck	1 2 3 4 5
The attacks impact on my social life	1 2 3 4 5
TOTAL 12 x 5 = 60 Max	_____

A score of **12 or below** is considered normal.

If you score higher than 12, you may have vocal cord dysfunction impacting on your breathing and quality of life, and you may want to arrange a consultation with the MEG team

Fowler, S. J., et al. (2015). "The VCDQ--a Questionnaire for symptom monitoring in vocal cord dysfunction." Clin Exp Allergy 45(9): 1406-1411.



Lampiran 3: *The Nijmegen Questionnaire*

Nijmegen Questionnaire

A score of over 23 out of 64 suggest a positive diagnosis of hyperventilation syndrome.

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Very Often
	0	1	2	3	4
Chest pain					
Feeling tense					
Blurred vision					
Dizzy spells					
Feeling confused					
Faster or deeper breathing					
Short of breath					
Tight feelings in chest					
Bloated feeling in stomach					
Tingling fingers					
Unable to breathe deeply					
Stiff fingers or arms					
Tight feelings round mouth					
Cold hands or feet					
Palpitations					
Feeling of anxiety					



Lampiran 4: The Berlin Questionnaire

Berlin Questionnaire

1. Complete the following:
Height: _____ Weight: _____
Age: _____ Gender: _____ M _____ F _____
2. Do you snore?
☐ Yes
☐ No
☐ Don't know
- If you snore:
3. Your snoring is...
☐ Slightly louder than breathing
☐ As loud as talking
☐ Louder than talking
☐ Very loud, can be heard in adjacent rooms
4. How often do you snore?
☐ Nearly every day
☐ 3-4 times a week
☐ 1-2 times a week
☐ 1-2 times a month
☐ never or nearly never
5. Has your snoring ever bothered other people?
☐ Yes
☐ No
6. Has anyone noticed that you quit breathing during your sleep?
☐ Nearly every day.
☐ 3-4 times a week
☐ 1-2 times a week
☐ 1-2 times a month
☐ never or nearly never
7. How often do you feel tired or fatigued after your sleep?
☐ Nearly every day
☐ 3-4 times a week
☐ 1-2 times a week
☐ 1-2 times a month
☐ never or nearly never
8. During your wake time, do you feel tired, fatigued, or not up to par?
☐ Nearly every day
☐ 3-4 times a week
☐ 1-2 times a week
☐ 1-2 times a month
☐ never or nearly never
9. Have you ever nodded off or fallen asleep while driving a vehicle?
☐ Yes
☐ No
☐ If yes, how often does it occur?
☐ Nearly every day.
☐ 3-4 times a week
☐ 1-2 times a week
☐ 1-2 times a month
☐ never or nearly never
10. Do you have high blood pressure?
☐ Yes
☐ No
☐ Don't know
- BMI (Body mass index) = _____

Scoring the Berlin Questionnaire

The questionnaire consists of 3 categories related to the risk of having sleep apnea. Patients can be classified into High Risk or Low Risk based on their responses to the individual items and their overall scores in the symptom categories.

Categories and Scoring:

Category 1: items 2, 3, 4, 5, and 6;

Item 2: if 'Yes', assign **1 point**

Item 3: if either of the last two options is the response, assign **1 point**

Item 4: if either of the first two options is the response, assign **1 point**

Item 5: if 'Yes' is the response, assign **1 point**

Item 6: if either of the first two options is the response, assign **2 points**

Add points. Category 1 is positive if the total score is 2 or more points.

Category 2: items 7, 8, and 9.

Item 7: if either of the first two options is the response, assign **1 point**

Item 8: if either of the first two options is the response, assign **1 point**

Item 9: if 'Yes' is the response, assign **1 point**

Add points. Category 2 is positive if the total score is 2 or more points.

Category 3 is positive if the answer to item 10 is 'Yes' or if the BMI of the patient is greater than 30 kg/m². (BMI is defined as weight (kg) divided by height (m) squared, i.e., kg/m²).

High Risk: if there are 2 or more categories where the score is positive.

Low Risk: if there is only 1 or no categories where the score is positive.

Additional Question: item 9 should be noted separately.



Lampiran 5: *STOP-Bang*

STOP-BANG Sleep Apnea Questionnaire

Chung F et al Anesthesiology 2008 and BJA 2012

STOP		
Do you SNORE loudly (louder than talking or loud enough to be heard through closed doors)?	Yes	No
Do you often feel TIRE D, fatigued, or sleepy during daytime?	Yes	No
Has anyone OBSERVED you stop breathing during your sleep?	Yes	No
Do you have or are you being treated for high blood PRESSURE ?	Yes	No

BANG		
BMI more than 35kg/m ² ?	Yes	No
AGE over 50 years old?	Yes	No
NECK circumference > 16 inches (40cm)?	Yes	No
GENDER : Male?	Yes	No

TOTAL SCORE		
--------------------	--	--

High risk of OSA: Yes 5 - 8

Intermediate risk of OSA: Yes 3 - 4

Low risk of OSA: Yes 0 - 2



Lampiran 6: *The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Tick the box beside the reply that is closest to how you have been feeling in the past week.
Don't take too long over your replies: your immediate is best.

D	A		D	A	
		I feel tense or 'wound up':			I feel as if I am slowed down:
3		Most of the time	3		Nearly all the time
2		A lot of the time	2		Very often
1		From time to time, occasionally	1		Sometimes
0		Not at all	0		Not at all
		I still enjoy the things I used to enjoy:			I get a sort of frightened feeling like 'butterflies' in the stomach:
0		Definitely as much	0		Not at all
1		Not quite so much	1		Occasionally
2		Only a little	2		Quite Often
3		Hardly at all	3		Very Often
		I get a sort of frightened feeling as if something awful is about to happen:			I have lost interest in my appearance:
3		Very definitely and quite badly	3		Definitely
2		Yes, but not too badly	2		I don't take as much care as I should
1		A little, but it doesn't worry me	1		I may not take quite as much care
0		Not at all	0		I take just as much care as ever
		I can laugh and see the funny side of things:			I feel restless as I have to be on the move:
0		As much as I always could	3		Very much indeed
1		Not quite so much now	2		Quite a lot
2		Definitely not so much now	1		Not very much
3		Not at all	0		Not at all
		Worrying thoughts go through my mind:			I look forward with enjoyment to things:
3		A great deal of the time	0		As much as I ever did
2		A lot of the time	1		Rather less than I used to
1		From time to time, but not too often	2		Definitely less than I used to
0		Only occasionally	3		Hardly at all
		I feel cheerful:			I get sudden feelings of panic:
3		Not at all	3		Very often indeed
2		Not often	2		Quite often
1		Sometimes	1		Not very often
0		Most of the time	0		Not at all
		I can sit at ease and feel relaxed:			I can enjoy a good book or radio or TV program:
0		Definitely	0		Often
1		Usually	1		Sometimes
2		Not Often	2		Not often
3		Not at all	3		Very seldom

Please check you have answered all the questions

Scoring:

Total score: Depression (D) _____ Anxiety (A) _____

0-7 = Normal

8-10 = Borderline abnormal (borderline case)

11-21 = Abnormal (case)





PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPER

Didukung oleh:

AstraZeneca 

 NOVARTIS

ISBN 978-623-99138-5-4

