

## **Review: Keanekaragaman genetik HLA-DR dan variasi kerentanan terhadap penyakit asma; tinjauan khusus pada asma dalam Kehamilan**

### **Genetic diversity of HLA-DR and varion of asthma susceptbility; an overview of Asthma in Pregnancy**

**ACHMAD ARMAN SUBIJANTO**

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

Diterima: 10 Februari 2008 Disetujui: 15 Juni 2008

#### **ABSTRACT**

Asthma is the most common potentially serious medical condition to complicate pregnancy. To date, many attempts have been done to detect genetic loci contributing to asthma susceptibility. HLA-DR loci may play an important role in the pathophysiology of allergic inflammation by influencing specific IgE responses. Asthma affects almost 7 percent of women in their childbearing years. When women with asthma become pregnant, a third of the patients improve, one third worsen, and the last third remain unchanged. Asthma exacerbations are most likely to appear during the weeks 24 to 36 of gestation, with only occasional patients (10 percent or fewer) becoming symptomatic during labor and delivery. Uncontrolled asthma can cause serious complications for mother, including high blood pressure, toxemia and premature delivery. For the baby, complications of uncontrolled asthma include increased risk of stillbirth, fetal growth retardation, premature birth, low birth weight and a low APGAR score at birth. The goal management of asthma during pregnancy is to achieve optimal therapy, maintaining controlled asthma and increased the mother and baby's quality of life. Most asthma medications are safe during pregnancy.

© 2008 Jurusan Biologi FMIPA UNS Surakarta

**Keywords :** Genetic diversity, asthma, pregnancy, management

#### **PENDAHULUAN**

Asma merupakan suatu kondisi kronik yang melibatkan sistem respirasi di mana saluran nafas mengalami penyempitan. Selain faktor lingkungan, faktor genetik ikut menentukan kerentanan seseorang terhadap penyakit asma ini. Prevalensi asma bervariasi antara anak laki-laki dan perempuan, dan pada siswa SD – SMP di Indonesia pada tahun 1994 prevalensinya antara 6.2 % - 16,2%. Penyakit ini dapat dijumpai pada ibu yang sedang hamil, dan dapat menyebabkan komplikasi pada 7% kehamilan (Blais, 2004). Faktor mekanik, hormonal dan stres metabolik menyebabkan serangan asma pada kehamilan (Kelsen, 2003). Penderita asma yang hamil akan mengalami perbaikan gejala pada sepertiga kasus, sepertiga lagi memburuk, dan sisanya tetap sama (Cydulka et al.,1991; Nelson and Piercy,2001; Schatz et al.,2000; Kwon et al.,2004). Serangan asma seringkali muncul pada kehamilan minggu ke-24 sampai minggu ke-36, serangan hanya terjadi 10% selama persalinan (Tan and Thomson,2000).

Asma tak terkontrol pada kehamilan meningkatkan risiko kematian perinatal, preeklampsia, kelahiran prematur, Intra Uterine Growth Retardation (IUGR) dan berat bayi lahir rendah (Cydulka et al.,1999; Nelson and Piercy,2001; Gluck and

Gluck,2005; Liu et al.,2000; Bhatia and Bhatia,2000). Besar risiko diatas berhubungan dengan derajat berat asma pada kehamilan. Derajat asma yang lebih berat memiliki risiko tinggi, sedangkan asma yang terkontrol dengan baik memiliki risiko rendah. Tujuan penatalaksanaan asma pada kehamilan ialah untuk mendapatkan terapi optimal, mempertahankan asma terkontrol, dan meningkatkan kualitas hidup ibu dan janin. Asma yang terkontrol secara adekuat selama kehamilan penting bagi kesehatan ibu dan janin (NAEPP, 2005).

#### **GEN YANG BERTANGGUNG JAWAB TERHADAP ASMA**

Gen kandidat yang diduga berhubungan dengan penyakit asma, serta penyakit yang terkait dengan penyakit asma adalah sangat banyak (Sandford et al. 1996). Suatu bagian yang secara luas terbukti memiliki hubungan dengan asma adalah cluster sitokin pada daerah 5q31 (Palmer et al. 1998). Studi pada daerah gen *FcγR1b* pada kromosom 11q13 juga telah ditunjukkan terkait dengan asma (Shirakawa et al. 1996), dan terkait dengan respon berlebih pada bronkus (vanHerwerden et al. 1995), serta terkait dengan dermatitis atopik berat (Cox et al. 1998a). Gen MHC manusia yang terletak pada kromosom 6p, khususnya HLA telah dipelajari secara luas (Aron et al. 1996), dan sampai saat ini masih merupakan kandidat gen yang banyak dipelajari dalam kaitannya dengan asma ini (Chandrakusuma, 2008).

#### **▼ Alamat Korespondensi:**

Jl. Ir Sutami 36A Kampus UNS Ketingan, Surakarta 57126  
Telp.: +62-271-664178 Fax.: +62-271-664178  
Email: fkuns@telkom.net

## KEANEKARAGAMAN HLA-DR

HLA-DR merupakan MHC (*major histocompatibility complex*) kelas II, suatu reseptor permukaan sel yang disandikan oleh kompleks antigen leukosit manusia (HLA/ human leukocyte antigen) yang terletak pada kromosom 6 daerah 6p21.31. HLA sebenarnya didefinisikan sebagai antigen-antigen permukaan sel yang bertanggung jawab terhadap reaksi rejeksi pada transplan jaringan. HLA-DR juga terlibat dalam beberapa kondisi auto imun, suseptibilitas maupun resistensi terhadap suatu penyakit.

Hubungan antara asma dengan HLA-DR pada orang kulit putih telah diteliti oleh Mayers dan Marsh (dalam Chandrakusuma 2008), yang membuktikan secara difinitif bahwa Gen HLA-DR31\*1501 yang terletak pada kromosom 6p 21.3 secara pasti telah ditunjukkan oleh Marsh (dalam Chandrakusuma, 2008) mempunyai hubungan yang erat dengan penyakit atopi dan disebut sebagai the atopy-and-asthma- I gene (AAI). Lebih jauh, Chandrakusuma (2008) mengatakan bahwa gen kerentanan terhadap asma pasca bronkiolitis dan gen kerentanan terhadap asma secara keseluruhan pada populasi Indonesia belum pernah dilakukan.

## STRUKTUR DAN VARIASI GENETIK HLA-DR

HLA-DR merupakan reseptor permukaan sel terdiri atas alpha dan beta heterodimer. Baik rantai alpha maupun beta dari struktur ini terikat pada membran. Genetik dari HLA-DR adalah kompleks. HLA-DR dikodekan oleh beberapa lokus dan beberapa gen. Rantai alpha dikodekan oleh lokus HLA-DRA. Sedangkan rantai beta dikodekan oleh 4 lokus (Marsh,2005). Lokus HLA-DRB1 menyandikan banyak produk gen fungsional, yaitu dari HLA-DR1 sampai HLA-DR17. lokus HLA-DRB3 menyandikan HLA-DR52, yang cukup bervariasi, dan variasi ini berkaitan dengan variabilitas dengan tipe HLA-DRB1 tertentu. Lokus HLA-DRB4 menyandikan HLA-DR53 yang juga bervariasi, dan variasi ini berkaitan dengan tipe HLA-DRB1 tertentu pula. Lokus HLA-DRB5 menyandikan HLA-DR51 yang umumnya tidak bervariasi dan terkait dengan tipe HLA-DR2.

## FISIOLOGI PERNAPASAN PADA KEHAMILAN

Kehamilan menyebabkan perubahan besar bagi seorang ibu sehingga memberikan perubahan yang signifikan pada fisiologi pernapasan. Perubahan fisiologi pernapasan ini dipengaruhi oleh perubahan anatomis, hormonal dan faal paru selama kehamilan (Kramer, 2001).

### *Perubahan anatomis*

Perubahan anatomis rongga dada disebabkan oleh pembesaran uterus dan efek hormonal selama kehamilan. Semakin uterus membesar, diafragma bergeser ke atas sejauh 4 cm, diameter antero posterior dan transversus dada meningkat, sehingga membuat lingkaran dinding dada menjadi lebih lebar. Fungsi dan pergerakan diafragma tetap normal. Tonus otot-otot abdomen menurun dan menjadi kurang aktif selama kehamilan (Kramer, 2001). Dilatasi kapiler traktus respiratorius terjadi pada awal kehamilan, sehingga terjadi perubahan suara dan keluhan sulit bernapas melalui hidung. Infeksi saluran napas dan preeklampsia memperberat gejala ini. Peningkatan

vaskularisasi paru tampak jelas pada foto toraks (Sodre, 2000).

### *Perubahan hormonal*

Perubahan hormonal pada kehamilan mempengaruhi traktus respiratorius atas dan mukosa jalan napas, menyebabkan hiperemis, edema mukosa, hipersekresi dan peningkatan friabilitas mukosa, namun perubahan hormonal ini tidak secara signifikan mempengaruhi faal paru (Kramer, 2001).

Estrogen menyebabkan edema jaringan, kongesti kapiler dan hiperplasi kelenjar mukosa. Progesteron menyebabkan hiperemis mukosa jalan napas atas dan bawah, relaksasi otot polos jalan napas secara langsung dan potensialisasi relaksasi yang disebabkan oleh beta adrenergik agonis. Progesteron berkompetisi dengan glukokortikoid dan mencegah translokasi nuklear glukokortikoid, sehingga menyebabkan perlawanan efek-efek fisiologis kortikosteroid endogen dan eksogen (Kelsen, 2003).

### *Perubahan faal paru*

Perubahan anatomi rongga dada mengakibatkan penurunan progresif kapasitas residu fungsional sekitar 10-12% (Kramer, 2001). Penurunan kapasitas residu fungsional menyebabkan penurunan oksigenasi maternal bersamaan dengan peningkatan gradien oksigen alveoli-arteri. Penutupan jalan napas menyebabkan ketidakseimbangan ventilasi-perfusi, hal ini biasa terjadi pada saat posisi terlentang, dan menyebabkan pergeseran kurva desaturasi oksihemoglobin ke kanan (Edwards et al., 2002).

Kehamilan meningkatkan 20% konsumsi oksigen serta 15% laju metabolik. Kebutuhan ekstra ini diperoleh melalui peningkatan 40-50% resting minute ventilation, yang berasal terutama dari peningkatan volume tidal (Nelson and Piercy, 2001; ACAAI, 2002). Hiperventilasi menyebabkan peningkatan tekanan oksigen arteri (PaO<sub>2</sub>) serta penurunan tekanan karbondioksida arteri (PaCO<sub>2</sub>), dengan kompensasi penurunan kadar bikarbonat serum sampai 18-22 mmol/l. Alkalosis respiratorik ringan (pH 7,44) seringkali ditemukan dalam kehamilan (Nelson and Piercy, 2001).

Sesak napas sering dijumpai selama kehamilan, sekitar 2/3 wanita hamil mengalami sesak napas selama kehamilan terutama pada trimester ketiga, pada umumnya terjadi pada 60% wanita saat aktivitas dan 20% saat istirahat. Sesak napas secara fisiologis dapat terjadi pada awal kehamilan dan tidak mengganggu aktivitas harian. Mekanisme yang paling penting adalah hiperventilasi yang disebabkan oleh peningkatan kadar progesteron (Nelson and Piercy, 2001; Schatz et al.,2000).

### *Perubahan fungsi respirasi*

Kadar estrogen dan progesteron meningkat selama kehamilan, keduanya bertanggung jawab utama dalam mempertahankan kehamilan. Progesteron meningkatkan laju ventilasi pada tingkat kemoreseptor pusat, sehingga terjadi penurunan tekanan arteri karbon dioksida dan menyebabkan alkalosis respiratorik dengan pH arteri rata-rata 7,44 (Edwards et al., 2002).

Ventilasi permenit meningkat secara signifikan hingga mencapai 20-40%, mulai trimester pertama, sedangkan ventilasi alveolar meningkat sampai 50-70%. Peningkatan ventilasi terjadi karena peningkatan produksi metabolik karbon dioksida dan karena meningkatnya laju metabolisme

yang disebabkan oleh tingginya kadar serum progesteron.. Frekwensi pernapasan relatif konstan atau meningkat, dan volume tidal meningkat 30-35% (Kramer, 2001).

#### *Alkalosis gas darah*

Hiperventilasi fisiologis menyebabkan alkalosis respiratorik dengan kompensasi ekskresi bikarbonat dari ginjal. Tekanan karbon dioksida arteri mencapai kadar plasma 28-32 mmHg dan bikarbonat menurun sampai 18-21 mmol/L sehingga pH arteri berada dalam kisaran 7,40-7,47. Hipoksemia ringan dapat terjadi ketika penderita tidur terlentang. Konsumsi oksigen meningkat 20-33% pada awal trimester I karena peningkatan kebutuhan janin dan proses metabolisme ibu (Kramer, 2001).

### **PATOFISIOLOGI ASMA PADA KEHAMILAN**

Perubahan fisiologis selama kehamilan mengubah prognosis asma, hal ini berhubungan dengan perubahan hormonal selama kehamilan. Bronkodilatasi yang dimediasi oleh progesteron serta peningkatan kadar kortisol serum bebas merupakan salah satu perubahan fisiologis kehamilan yang dapat memperbaiki gejala asma, sedangkan prostaglandin F<sub>2</sub> dapat memperburuk gejala asma karena efek bronkokonstriksi yang ditimbulkannya (Nelson and Piercy, 2001).

#### *Pengaruh kehamilan pada asma*

Perubahan hormonal yang terjadi selama kehamilan mempengaruhi hidung, sinus dan paru. Peningkatan hormon estrogen menyebabkan kongesti kapiler hidung, terutama selama trimester ketiga, sedangkan peningkatan kadar hormon progesteron menyebabkan peningkatan laju pernapasan (ACAAI, 2002).

Beecroft dkk mengatakan bahwa jenis kelamin janin dapat mempengaruhi serangan asma pada kehamilan. Pada studi prospektif blind, ditemukan 50% ibu bayi perempuan mengalami peningkatan gejala asma selama kehamilan dibandingkan dengan 22,2% ibu bayi laki-laki. Ibu dengan bayi laki-laki menunjukkan perbaikan gejala asma (44,4%), sementara tidak satu pun ibu dari bayi perempuan mengalami perbaikan. Penelitian ini menyimpulkan bahwa gejala adrenergik yang dialami ibu selama mengandung janin laki-laki dapat meringankan gejala asma (Frezzo et al., 2002).

#### *Pengaruh asma pada kehamilan*

Asma pada kehamilan pada umumnya tidak mempengaruhi janin, namun serangan asma berat dan asma yang tak terkontrol dapat menyebabkan hipoksemia ibu sehingga berefek pada janin (Nelson and Piercy, 2001). Asma pada kehamilan berdampak penting bagi ibu dan janin selama kehamilan dan persalinan. Dampak yang terjadi dapat berupa kelahiran prematur, usia kehamilan muda, hipertensi pada kehamilan, abrupsi plasenta, korioamnionitis, dan seksio sesaria (Liu et al., 2000; Bhatia and Bhatia, 2000).

### **DIAGNOSIS DAN PEMANTAUAN PENYAKIT**

Diagnosis asma ditegakkan berdasar gejala episodik obstruksi aliran jalan nafas, yang bersifat reversibel atau reversibel sebagian. Derajat berat asma dapat dikelompokkan sebagai asma intermiten, asma persisten

ringan, asma persisten sedang dan asma persisten berat, tergantung pada frekwensi dan derajat berat gejalanya, termasuk gejala malam, episode serangan dan faal paru (Sharma, 2004).

Kelompok kerja National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) berpendapat bahwa pasien asma persisten harus dievaluasi minimal setiap bulannya selama kehamilan. Evaluasi termasuk riwayat penyakit (frekwensi gejala, asma malam hari, gangguan aktivitas, serangan dan penggunaan obat), auskultasi paru, serta faal paru (NAEPP, 2005).

Uji spirometri dilakukan pada diagnosis pertama kali, dan dilanjutkan dengan pemantauan rutin pada kunjungan pasien selanjutnya, tetapi pengukuran APE dengan peak flow meter biasanya sudah cukup. Pasien dengan VEP1 60-80% prediksi meningkatkan risiko terjadinya asma pada kehamilan, dan pasien dengan VEP1 kurang dari 60% prediksi memiliki risiko yang lebih tinggi (NAEPP, 2005).

Asma pada kehamilan berhubungan dengan kejadian Intra Uterine Growth Retardation (IUGR) dan kelahiran prematur, sangatlah penting untuk menegakkan waktu kehamilan secara akurat melalui pemeriksaan USG pada trimester pertama. Menurut pendapat kelompok kerja NAEPP, evaluasi aktivitas dan perkembangan janin dengan pemeriksaan USG rutin dipertimbangkan bagi: 1) wanita dengan asma terkontrol; 2) wanita dengan asma sedang sampai berat, mulai kehamilan minggu ke-32; 3) wanita setelah pulih dari serangan asma berat (NAEPP, 2005).

### **PENATALAKSANAAN ASMA PADA KEHAMILAN**

Penatalaksanaan asma selama kehamilan membutuhkan pendekatan kooperatif antara dokter kandungan, bidan, dokter paru serta perawat yang khusus menangani asma dan ibu hamil itu sendiri. Tujuan serta terapi pada prinsipnya sama dengan pada penderita asma yang tidak hamil. Terapi medikasi asma selama kehamilan hampir sama dengan terapi penderita asma tidak hamil, dengan pelega kerja singkat serta terapi harian jangka panjang untuk mengatasi inflamasi (Nelson and Piercy, 2001).

#### *Menghindari faktor pencetus asma*

Mengenali serta menghindari faktor pencetus asma dapat meningkatkan kesejahteraan ibu dengan kebutuhan medikasi yang minimal (NAEPP, 2005). Asma dapat dicetuskan oleh berbagai faktor termasuk alergi, infeksi saluran napas atas, sinusitis, exercise, aspirin, obat-obatan anti inflamasi non steroid (NSAID), dan iritan, misalnya: asap rokok, asap kimiawi, kelembaban, emosi (Kramer, 2001; ACAAI, 2002).

Gastroesophageal reflux (GER) dikenal sebagai pencetus asma dan terjadi pada hampir 1/3 wanita hamil. 12 Asma yang dicetuskan oleh GER dapat disebabkan oleh aspirasi isi lambung kedalam paru sehingga menyebabkan bronkospasme, maupun aktivasi arkus refleksi vagal dari esofagus ke paru sehingga menyebabkan bronkokonstriksi (Kahrilas, 1996).

Wanita hamil perokok harus berhenti merokok, dan menghindari paparan asap tembakau serta iritan lain di sekitarnya. Wanita hamil yang merokok berhubungan dengan peningkatan risiko wheezing dan kejadian asma pada anaknya (Blais, 2004; Nelson and Piercy, 2001; NAEPP, 2005).

### Edukasi

Mengontrol asma selama kehamilan penting bagi kesejahteraan janin. Ibu hamil harus mampu mengenali dan mengobati tanda-tanda asma yang memburuk agar mencegah hipoksia ibu dan janin. Ibu hamil harus mengerti cara mengurangi paparan agar dapat mengendalikan faktor-faktor pencetus asma (NAEPP, 2005).

### Terapi farmakologi selama kehamilan

Kelompok kerja NAEPP merekomendasikan prinsip serta pendekatan terapi farmakologi dalam penatalaksanaan asma pada kehamilan dan laktasi (tabel.1). Prednison, teofilin, anti histamin, kortikosteroid inhalasi,  $\beta_2$  agonis dan kromolin bukan merupakan kontra indikasi pada penderita asma yang menyusui. Rekomendasi penatalaksanaan asma selama laktasi sama dengan penatalaksanaan asma selama kehamilan (NAEPP, 2005).

### Tahap 1: Asma Intermitten

Bronkodilator kerja singkat, terutama  $\beta_2$  agonis inhalasi direkomendasikan sebagai pengobatan pelega cepat untuk mengobati gejala pada asma intermiten. Aksi utama  $\beta_2$  agonis adalah untuk merelaksasikan otot polos jalan napas dengan menstimulus  $\beta_2$  reseptor, sehingga meningkatkan siklus AMP dan menyebabkan bronkodilatasi. Salbutamol adalah  $\beta_2$  agonis inhalasi yang memiliki profil keamanan baik. Belum terdapat data yang membuktikan kejadian cedera janin pada penggunaan  $\beta_2$  agonis inhalasi kerja singkat maupun kontra indikasi selama menyusui (NAEPP, 2005).

### Tahap 2 : Asma Persisten Ringan

Terapi yang dianjurkan untuk pengobatan kontrol jangka lama pada asma persisten ringan adalah kortikosteroid inhalasi dosis rendah. Kortikosteroid merupakan terapi preventif dan bekerja luas pada proses inflamasi. Efek klinisnya ialah mengurangi gejala beratnya serangan, perbaikan arus puncak ekspirasi dan spirometri, mengurangi hiperresponsif jalan

**Tabel 1.** Terapi farmakologi asma selama kehamilan dan laktasi

	Derajat penyakit : Gambaran Klinis sebelum terapi atau kontrol		Pengobatan yang dibutuhkan untuk memelihara kontrol jangka panjang
	Gejala harian	APE atau VEP1	Pengobatan harian
	Gejala malam	Variabilitas APE	
tahap 4	Terus menerus	$\leq 60\%$	Terapi yang dianjurkan : Kortikosteroid inhalasi dosis tinggi, dan $\beta_2$ Agonis inhalasi kerja lama, dan jika perlu Kortikosteroid tablet atau sirup (2mg/kg/hari, tidak >60mg/hari)
Persisten Berat	sering	>30%	Terapi alternatif : Kortikosteroid inhalasi dosis tinggi, dan Teofilin lepas lambat sampai kadar serum 5-12mcg/mL
tahap 3	setiap hari	<60%-<80%	Terapi yang dianjurkan : Kortikosteroid inhalasi dosis rendah, dan $\beta_2$ Agonis inhalasi kerja lama atau : Kortikosteroid inhalasi dosis sedang, jika perlu ( terutama pada pasien serangan berat berulang) Kortikosteroid inhalasi dosis sedang dan $\beta_2$ Agonis inhalasi kerja lama
Persisten Sedang	> 1 malam dlm 1 minggu	>30%	Terapi alternatif : Kortikosteroid inhalasi dosis rendah dan Teofilin atau antagonis reseptor leukotrien, jika perlu Kortikosteroid inhalasi dosis sedang dan Teofilin atau antagonis reseptor leukotrien
tahap 2	>2 hari dalam 1 minggu	$\geq 80\%$	Terapi yang dianjurkan : Kortikosteroid inhalasi dosis rendah
Persisten Ringan	tetapi < setiap hari	20%-30%	Terapi alternatif : Kromolin  Antagonis reseptor leukotrien, atau Teofilin lepas lambat sampai kadar serum 5-12mcg/mL
tahap 1	$\leq 2$ hari dalam 1 minggu	$\geq 80\%$	Tidak diperlukan pengobatan harian Bila terjadi serangan asma berat, dianjurkan pemberian kortikosteroid sistemik untuk jangka waktu singkat
Intermitten	$\leq 2$ malam dalam 1 bulan	$\leq 20\%$	semprot $\beta_2$ agonis inhalasi kerja singkat, untuk mengatasi gejala
Pelega cepat	Bronkodilator kerja singkat :	2-4	semprot $\beta_2$ agonis inhalasi kerja singkat, untuk mengatasi gejala
semua pasien	Intensitas terapi tergantung pada berat serangan, jika intensitasnya lebih dari 3 pengobatan dalam interval waktu 20 menit atau memerlukan terapi inhalasi, maka dianjurkan pemberian kortikosteroid sistemik Penggunaan $\beta_2$ agonis inhalasi kerja singkat lebih dari 2 kali dalam 1 minggu pada asma intermiten (setiap hari, atau kebutuhan inhaler yang meningkat pada asma persisten) menandakan peningkatan kebutuhan terapi kontrol jangka lama		

Dikutip dari (NAEPP, 2005)

napas, mencegah serangan dan mencegah remodelling dinding jalan napas (NAEPP, 2005). Kortikosteroid mencegah pelepasan sitokin, pengangkutan eosinofil jalan napas dan pelepasan mediator inflamasi (NAEPP, 2003). Kortikosteroid inhalasi mencegah eksarsebasi asma dalam kehamilan dan merupakan terapi profilaksis pilihan (Nelson and Piercy, 2001).

Dibandingkan dengan kortikosteroid inhalasi lainnya, budesonid lebih banyak digunakan pada wanita hamil. Belum terdapat data yang menunjukkan bahwa penggunaan kortikosteroid inhalasi selain budesonid tidak aman selama kehamilan. Oleh karenanya, kortikosteroid inhalasi selain budesonid juga dapat diteruskan pada pasien yang sudah terkontrol dengan baik sebelum kehamilan, terutama bila terdapat dugaan perubahan formulasi dapat membahayakan asma yang terkontrol (NAEPP, 2005).

Kortikosteroid oral selama kehamilan meningkatkan risiko preeklampsia, kelahiran prematur dan berat bayi lahir rendah (Nelson and Piercy, 2001; Gluck and Gluck, 2005; NAEPP, 2005; Sharma, 2004). Bagaimanapun juga, mengingat pengaruh serangan asma berat bagi ibu dan janin, penggunaan kortikosteroid oral tetap diindikasikan secara klinis selama kehamilan (Nelson and Piercy, 2001). Selama kehamilan, penggunaan prednison untuk mengontrol gejala asma penting diberikan bila terdapat kemungkinan terjadinya hipoksemia ibu dan oksigenasi janin yang tidak adekuat (Greenberger, 1997).

Prednisolon dimetabolisme sangat rendah oleh plasenta (10%). Beberapa studi menyebutkan tidak ada peningkatan risiko aborsi, bayi lahir mati, kelainan kongenital, reaksi penolakan janin ataupun kematian neonatus yang disebabkan pengobatan ibu dengan steroid (Nelson and Piercy, 2001; NAEPP, 2003; Rotschild et al., 1997).

Kromolin sodium memiliki toleransi dan profil keamanan yang baik, tetapi kurang efektif dalam mengurangi manifestasi asma baik secara objektif maupun subjektif bila dibandingkan dengan kortikosteroid inhalasi. Kromolin sodium memiliki kemampuan anti inflamasi, mekanismenya berhubungan dengan blokade saluran klorida. Kromolin ialah suatu terapi alternatif, bukan terapi yang dianjurkan bagi asma persisten ringan (NAEPP, 2005).

Antagonis reseptor leukotrien (montelukast dan zafirlukast) digunakan untuk mempertahankan terapi terkontrol pada pasien asma sebelum hamil. Menurut opini kelompok kerja NAEPP, saat memulai terapi baru untuk asma pada kehamilan, antagonis reseptor leukotrien merupakan terapi alternatif, dan tidak dianjurkan sebagai terapi pilihan bagi asma persisten ringan (NAEPP, 2005).

Teofilin menyebabkan bronkodilatasi ringan sampai sedang pada asma. Konsentrasi rendah teofilin dalam serum beraksi sebagai anti inflamasi ringan. Teofilin memiliki potensi toksisitas serius bila dosisnya berlebihan atau terdapat interaksi dengan obat lain (misal dengan eritromisin). Penggunaan teofilin selama kehamilan membutuhkan dosis titrasi yang hati-hati serta pemantauan ketat untuk mempertahankan konsentrasi teofilin serum 5 – 12 mcg/mL. Penggunaan teofilin dosis rendah merupakan terapi alternatif, tapi tidak dianjurkan pada asma persisten ringan (NAEPP, 2005).

### Tahap 3 : Asma Persisten Sedang

Terdapat dua pilihan terapi : kombinasi kortikosteroid inhalasi dosis rendah dan  $\beta_2$  agonis inhalasi kerja lama

atau meningkatkan dosis kortiko steroid inhalasi sampai dosis medium. Data yang menunjukkan keefektivan dan atau keamanan penggunaan kombinasi terapi ini selama kehamilan sangat terbatas, tetapi menurut data uji coba kontrol acak pada orang dewasa tidak hamil menunjukkan bahwa penambahan  $\beta_2$  agonis inhalasi kerja lama pada kortiko steroid inhalasi dosis rendah menghasilkan asma yang lebih terkontrol daripada hanya meningkatkan dosis kortikosteroid (NAEPP, 2005).

Profil farmakologi dan toksikologi  $\beta_2$  agonis inhalasi kerja lama dan singkat hampir sama, terdapat justifikasi bahwa  $\beta_2$  agonis inhalasi kerja lama memiliki profil keamanan yang sama dengan salbutamol, dan  $\beta_2$  agonis inhalasi kerja lama aman digunakan selama kehamilan. Contoh  $\beta_2$  agonis inhalasi kerja lama adalah salmeterol dan formoterol (NAEPP, 2005). Bracken dkk menyimpulkan bahwa tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada berat lahir dan panjang lahir bayi, kelahiran prematur, maupun preeklampsia, pada penggunaan  $\beta_2$  agonis inhalasi kerja lama bila dibandingkan dengan Salmeterol selama kehamilan (Gluck and Gluck, 2005).

### Tahap 4 : Asma Persisten Berat

Jika pengobatan asma persisten sedang telah dicapai tetapi masih membutuhkan tambahan terapi, maka dosis kortikosteroid inhalasi harus dinaikkan sampai batas dosis tinggi, serta penambahan terapi budesonid. Jika cara ini gagal dalam mengatasi gejala asma, maka dianjurkan untuk penambahan kortikosteroid sistemik (NAEPP, 2005).

Dosis kortikosteroid sistemik sebagai pengontrol jangka panjang selama kehamilan dan laktasi dapat dilihat pada Tabel.2.

## PENATALAKSANAAN ASMA PADA PERSALINAN

Serangan asma akut selama kelahiran dan persalinan sangat jarang ditemukan. Ibu hamil dapat melanjutkan penggunaan inhaler rutin sampai persalinan. Pada ibu dengan asma yang selama kehamilan telah menggunakan steroid oral (>7,5 mg prednisolon setiap hari selama lebih dari 2 minggu) saat awal kelahiran atau persalinan harus mendapatkan steroid parenteral (hidrokortison 100mg setiap 6-8 jam) selama persalinan, sampai ia mampu memulai kembali pengobatan oralnya. Prostaglandin E2 adalah suatu bronkodilator yang aman digunakan sebagai induksi persalinan untuk mematangkan serviks atau untuk terminasi awal kehamilan. Prostaglandin F2 $\alpha$  yang diindikasikan untuk perdarahan post partum berat, harus digunakan dengan hati-hati karena menyebabkan bronkospasme (Nelson and Piercy, 2001).

Selama kehamilan semua bentuk penghilang rasa sakit dapat digunakan dengan aman, termasuk analgetik epidural. Hindarkan penggunaan opiat pada serangan asma akut. Bila dibutuhkan tindakan anestesi, sebaiknya menggunakan epidural anestesi daripada anestesi umum karena peningkatan risiko infeksi dada dan atelektasis. Ergometrin dapat menyebabkan bronkospasme, terutama pada anestesi umum. Sintometrin (oksitosin/ergometrin) yang digunakan untuk mencegah perdarahan post partum, aman digunakan pada wanita asma. Sebelum menggunakan obat-obat analgetik harus ditanyakan mengenai sensitivitas pasien terhadap aspirin atau NSAID (Nelson and Piercy, 2001).

## KOMPLIKASI ASMA PADA KEHAMILAN

Asma pada kehamilan yang tidak terkontrol dapat mengakibatkan penurunan asupan oksigen ibu, sehingga berefek negatif bagi janin. Asma tak terkontrol pada kehamilan menyebabkan komplikasi baik bagi ibu maupun janin (OSUMC, 2005).

### Komplikasi asma pada kehamilan bagi ibu

Asma tak terkontrol dapat menyebabkan stres yang berlebihan bagi ibu. Komplikasi asma tak terkontrol bagi ibu termasuk : 1) Preeklampsia, ditandai dengan peningkatan tekanan darah, retensi air serta proteinuria; 2) Hipertensi kehamilan, yaitu tekanan darah tinggi selama kehamilan; 3) Hiperemesis gravidarum, ditandai dengan mual-mual, berat badan turun serta ketidakseimbangan cairan dan elektrolit; 4) Perdarahan pervaginam Induksi kehamilan dan atau komplikasi kehamilan (OSUMC, 2005).

### Komplikasi asma pada kehamilan bagi janin

Kekurangan oksigen ibu ke janin menyebabkan beberapa masalah kesehatan janin, termasuk : 1) Kematian perinatal; 2) IUGR, gangguan perkembangan janin dalam rahim menyebabkan janin lebih kecil dari umur kehamilannya; 3) Kehamilan preterm; 4) Hipoksia neonatal, oksigen tidak adekuat bagi sel-sel; 5) Berat bayi lahir rendah (OSUMC, 2005).

Mekanisme penyebab berat bayi lahir rendah pada wanita asma masih belum diketahui, akan tetapi terdapat beberapa faktor yang mendukung seperti perubahan fungsi plasenta, derajat berat asma dan terapi asma (Murphy et al., 2003; Clifton et al., 2001). Plasenta memegang peranan penting dalam mengontrol perkembangan janin dengan memberi suplai nutrisi dan oksigen dari ibu. Plasenta juga mencegah transfer konsentrasi kortisol dalam jumlah besar dari ibu ke janin. Enzim plasenta  $11\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenase tipe-2 ( $11\beta$ -HSD2) berperan sebagai barier dengan memetabolisme kortisol menjadi kortison inaktif, sehingga dapat menghambat perkembangan janin (NAEPP, 2003; Clifton et al., 2001).

Dari uraian diatas dapat dipahami bahwa selain faktor lingkungan, faktor genetik ikut menentukan kerentanan seseorang terhadap penyakit asma. Penyakit ini dapat dijumpai pada ibu yang sedang hamil, dan dapat menyebabkan komplikasi pada 7% kehamilan (Blais, 2004).

## KESIMPULAN

Bukti-bukti dari keterkaitan antara senyawa intermediet fenotip (khususnya kadar IgE serum) dengan asma, disebabkan oleh beberapa gen yang dalam ekspresinya dipengaruhi oleh faktor-faktor lingkungan. Gen tersebut sangat bervariasi antara individu satu dengan yang lain, dan variasi ini diduga menyebabkan terjadinya perbedaan

**Tabel 2.** Dosis pengobatan kontrol jangka lama selama kehamilan dan laktasi

Jenis Obat	Sediaan	Dosis Dewasa
Kortikosteroid inhalasi		
Kortikosteroid sistemik		
Metilprednisolon	tablet 2,4,8,16,32 mg	7,5-60 mg perhari sebagai dosis tunggal di pagi hari
Prednisolon	tablet 5 mg	short course "burst" sebagai kontrol
	5 mg/ 5 cc	40-60 mg perhari dosis tunggal atau dosis terbagi
	15 mg/ 5 cc	untuk 3-10 hari
Prednison	tablet 1, 2,5, 5, 10, 20, 50 mg	
	5 mg/ cc	
	5 mg/ 5 cc	
Beta-2 agonis inhalasi kerja lama		
Salmeterol	MDI 21 mcg/puff	2 puff setiap 12 jam
	DPI 50 mcg/puff	1 blister setiap 12 jam
Formoterol	DPI 12 mcg/ kapsul sekali pakai	1 kapsul setiap 12 jam
Obat Kombinasi		
Fluticasone/	DPI 100, 250 atau	1 puff 2 kali sehari : dosis tergantung pada
Salmeterol	500 mcg/50 mcg	derajat berat asma
Kromolin		
Kromolin	MDI 1 mg/puff	2-4 puff 3-4 kali sehari
	Nebulisasi 20 mg/ampul	1 ampul 3-4 kali sehari
Antagonis Reseptor Leukotrien		
Montelukast	tablet 10 mg	10 mg qhs
Zafirlukast	tablet 10 atau 20 mg	40 mg perhari (20 mg tablet bid)
Metilxantin		
Teofilin	cair, tablet lepas lambat dan kapsul	dosis dimulai 10 mg/kg/hari sampai maks. 300 mg biasanya maksimum 800 mg/hari

Dikutip dari (NAEPP,2005)

kerentanan terhadap asma antar individu baik pada anak, orang dewasa maupun dalam kehamilan.

## DAFTAR PUSTAKA

- American College of Allergy Asthma and Immunology. 2002. When Pregnancy is Complicated by Allergies and Asthma. Illinois, IL: Pregnancy Committee of the American College of Allergy Asthma and Immunology.
- Aron, Y., Desmazes-Dufeu, N., Matran, R., Polla, B., Dusser, D., Lockhart, A., and Swierczewski, E. 1996. Evidence of a strong, positive association between atopy and the HLA class II alleles DR4 and DR7. *Clin. Exp. Allergy* **26**: 821-828
- Bhatia P., Bhatia K. 2000. Pregnancy and the lung. *Postgrad Med J* **76**: 638-639.
- Blais MS. 2004. Managing Asthma during Pregnancy. *Postgraduate Medicine*. May **115**: 105-112.
- Chandrakusuma. 2008. Asosiasi gen HLA-DRB1 dengan timbulnya asma pasca bronkiolitis rsv : studi imunogenetika. PhD. Thesis, Airlangga University, Surabaya.
- Clifton VL, Giles WB, Smith R, Bisits AT, Hempenstall PAJ, Kessel CG, et al. 2001. Alterations of Placental Vascular Function in Asthmatic Pregnancies. *Am J Respir Crit Care Med* **164**: 546-553.
- Cox, H., Moffatt, M., Faux, J., Walley, A., Coleman, R., Trembath, R., Cookson, W., and Harper, J. 1998a. Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Br. J. Dermatol.* **138**: 182-187
- Cydulka RK, Emerman CL, Schreiber D, Molander KH, Woodruff PG, Camargo CA. 1999. Acute Asthma among Pregnant Women Presenting to the Emergency Department. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* **160**: 887-892.
- Edwards N, Middleton PG, Blyton DM, Sullivan CE. 2002. Sleep disorder breathing and pregnancy. *Thorax* **57**:555-558.

- Frezzo T, McMahon CL, Pergament E. 2003. Asthma and Pregnancy. Illionis: Northwestern University Medical School.
- Gluck JC, Gluck PA. 2005. Asthma controller therapy during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 192: 369-380.
- Greenberger PA. 1997. Managing Asthma during Pregnancy. *Journal of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology* 57: 532-540.
- Kahrilas PJ. 1996. Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA* 276 : 983-988.
- Kelsen SG. 2003. Asthma and Pregnancy. *J Allergy Clin Immunology* 112:268-270.
- Kramer MS. 2001. Pregnancy and Pulmonary Disease. Available at : [http://www.pregnancypulmonary.com/pulm\\_chap35.html](http://www.pregnancypulmonary.com/pulm_chap35.html).
- Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. 2004. Effect of pregnancy and stage of pregnancy on asthma severity: A systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 190:1201-1210.
- Liu S, Wen SW, Demissie K, Marcoux S, Kramer MS. 2000. Maternal Asthma and Pregnancy Outcomes : A retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 184 (2): 383-342.
- Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, Geraghty DE, Hansen JA, Hurlley CK, Mach B, Mayr WR, Parham P, Petersdorf EW, Sasazuki T, Schreuder GM, Strominger JL, Svejgaard A, Terasaki PI, and Trowsdale J. (2005). "Nomenclature for factors of the HLA System, 2004.". *Tissue antigens* 65: 301–369.
- Murphy VE, Gibson PG, Giles WB, Zakar T, Smith R, Bisits AM, et al. 2003. Maternal Asthma is Associated with Reduced Female Fetal Growth. *Am J Respir Crit Care Med* 168 :1317-1323.
- National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 2: Guidelines for the diagnosis and treatment of asthma. 2003. NIH production No. 97-4051. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services: National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute, Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>.
- National Asthma Education and Prevention Program. 2005. Managing Asthma During Pregnancy Recommendations for Pharmacologic Treatment update 2004. US Department of Health and Human Services.
- National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute. London: McGraw-Hill.
- Nelson C, Piercy. 2001. Asthma in Pregnancy. in : *Respiratory diseases in pregnancy-1*. *Thorax* 56:325-328.
- Palmer, L., Daniels, S., Rye, P., Gibson, N., Tay, G., Cookson, W., Goldblatt, J., Burton, P., and LeSouef, P. 1998. Linkage of Chromosome 5q and 11q gene markers to asthma-associated quantitative traits in Australian children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158: 1825-1830
- Rotschild A, Solimano A, Sekhon HS, Massoud EA at al. 1997. Effect of triamcinolone acetonide on the development of the pulmonary airways in the fetal rat. *Pediatr Pulmonol* 23(2):76-86.
- Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, et al. 2000. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. Presented at the 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Diego, California. April 2000.
- Sharma S. 2004. Pulmonary Diseases and Pregnancy. Available at [http://www.emedicine.com/pulmonarydiseases\\_pregnancy.html](http://www.emedicine.com/pulmonarydiseases_pregnancy.html).
- Sodré PM. 2000. Maternal Physiology Changes During Pregnancy in : *Med Students Obstetrics & Gynecology. Obstetrics & Gynecology Diagnosis and Treatment*. London: Mosby.
- Sandford, A., Weir, T., and Pare, P. 1996. The genetics of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153: 1749-1765
- Shirakawa, T., Mao, X., Sasaki, S., Enomoto, T., Kawai, M., Morimoto, K., and Hopkin, J. 1996. Association between atopic asthma and a coding variant of FCεR1b in a Japanese population. *Hum. Mol. Genet.* 5: 1129-1130
- Tan KS, Thomson NC. 2000. Asthma in pregnancy. *Am J Med*; 109(9): 727-33
- The Ohio State University Medical Center. 2005. Asthma and Pregnancy. Ohio: Elsevier Science Publisher.
- VanHerwerden, L., Harrap, S., Wong, Z., Abramson, M., Kutin, J., Forbes, A., Raven, J., Lanigan, A., and Walters, E. 1995. Linkage of high-affinity IgE receptor gene with bronchial hyperreactivity, even in the absence of atopy. *Lancet* 346: 1262-1265