

Imunopatogenesis Asma

Resti Yudhawati, Desak Putu Agung Krisdanti

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways characterized by recurrent wheezing, shortness of breath, chest tightness and cough especially at night and or early morning. Airflow resistance in asthma were caused by changes in the airways include bronchoconstriction, airway edema, hyperresponsiveness and airway remodeling. The inflammatory response in asthma patients varies among individuals, whether it can be immediate or late (slow-type) response. Different types of cells are known to play role in this process, especially mast cells, eosinophils, T lymphocytes, macrophages, neutrophils and epithelial cells. Degranulation of mast cells in the airways release inflammatory mediators and various metabolites that directly lead to smooth muscle hypersensitive resulting in airway obstruction. While eosinophil cells, mast cells and lymphocytes associated with slow-type responses, will release various mediators including leukotriene, prostaglandins and a number of proinflammatory cytokines. Type 2 immune response in the lower respiratory tract is a central immunologic process in asthma. This type 2 immune response is mediated by Th2 cells of CD4 + and IgE. The CD4 + Th2 cell is characterized by the large amount of transacting T-cell-specific transcription factor GATA-3 and the secretion of type 2 cytokines (IL-4, IL-5, IL-9 and IL-13). Excessive type 2 cytokines in the lower airway will trigger IgE-mediated hypersensitivity, epithelial cell activation, inflammatory cell infiltration into the airways, and cause remodeling responses in the epithelium and subepithelial matrices. This inflammatory cascade of type 2 cytokines is the pathological basis of the main symptoms of asthma.

Keywords: Asthma, type 2 immune response, CD4 + T cells, IgE

Correspondence: Resti Yudhawati, Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo. Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo 6–8 Surabaya 60286. E-mail: restiyudhawati@gmail.com

PENDAHULUAN

Asma saat ini telah menjadi masalah kesehatan masyarakat di berbagai negara yang dapat menurunkan produktivitas serta menurunkan kualitas hidup.¹ Asma merupakan penyakit inflamasi kronis saluran napas dimana banyak sel yang berperan terutama sel mast, eosinofil, limfosit T, makrofag, neutrofil dan sel epitel. Individu yang rentan, proses inflamasi tersebut menyebabkan *wheezing* berulang, sesak napas, dada rasa tertekan dan batuk terutama malam hari dan atau menjelang pagi. Episode ini bervariasi dan sering reversibel, baik spontan maupun dengan pengobatan. Hambatan aliran udara pada asma disebabkan oleh berbagai perubahan dalam saluran napas yaitu bronkokonstriksi, edema saluran napas, hiperresponsif saluran napas dan *airway remodeling*.²⁻⁴

Data *Global Initiative for Asthma* (GINA) pada tahun 2014, diperkirakan sebanyak 300 juta manusia menderita

asma. Data *National Center for Health Statistics of the Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) 2011 selama tahun 2001 sampai dengan tahun 2009 menunjukkan proporsi penderita asma di segala usia meningkat setinggi 12,3%.⁵ Sedangkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007, prevalensi penyakit asma di Indonesia mencapai 4%. Angka ini jauh di atas prevalensi asma pada tahun 1995 menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) yang hanya 1,3%.⁶

Pada tinjauan kepustakaan berikut akan dibahas secara singkat mengenai imunopatogenesis dari asma.

Perjalanan Alamiah

Perjalanan alamiah asma bersifat heterogen sesuai dengan perbedaan perjalanan penyakit pasien. Dengan kata lain, gejala dan temuan obstruksi saluran napas dapat menetap atau bahkan memburuk secara progresif pada beberapa pasien.⁷

a. Periode neonatal

Predisposisi asma dapat terjadi sedini mungkin pada masa neonatal. Kondisi imunologi pada periode fetal-maternal cenderung condong terhadap fenotip Th2, dan bias imun ini terbawa sampai masa neonatus. Khusus pola respon imun saluran napas yang mengalami “*re-programmed*” ke pola Th1, *infant* dapat memiliki periode risiko tinggi yang panjang untuk mengalami sensitisasi alergi terhadap paparan aeroallergen.⁷

b. Masa kanak-kanak

Pola *wheezing* pada masa kanak-kanak telah banyak diteliti secara intensif dengan studi kohort longitudinal. *The Tucson Children's Respiratory Health Study* menemukan bahwa 48% anak setidaknya memiliki satu penyakit *wheezing* pada suatu titik dalam 6 tahun pertama kehidupan mereka, 34% sebelum usia 3 tahun (didefinisikan sebagai *early wheezing*), dan setengah dari anak-anak tersebut berlanjut pada usia 6 tahun. Pada anak-anak dengan episode *wheezing* sebelum usia 3 tahun biasanya akan bersifat transien dan membaik sebelum usia 6 tahun, sedangkan 15% lainnya mengalami *late-onset wheezing* (didefinisikan sebagai penyakit *wheezing* dengan onset usia 6 tahun). Sebagian dari penyakit *early wheezing* (sebelum usia 3 tahun) seringkali dihubungkan dengan infeksi virus pada saluran napas seperti RSV atau *rhinovirus* dan tidak mencerminkan atopi, sedangkan *early wheeze* transien biasanya dikaitkan dengan *maternal smoking*, dan *wheezing* pada usia 6 tahun (baik persisten atau *late-onset*) seringkali terkait atopi. Anak yang memiliki *wheezing* persisten atau *late onset* pada usia 6 tahun umumnya akan tetap mengalami *wheeze* setelahnya dan akan didiagnosis dengan asma.⁷

c. Atopic atau allergic march

Atopic dan *Allergic March* merupakan sinonim yang mengacu pada pola karakteristik dari perkembangan penyakit atopi selama periode infant dan kanak-kanak. Pola yang paling umum dimulai dari dermatitis atopik atau ekzema pada tahun pertama kehidupan, kadang berhubungan dengan intoleransi makanan atau alergi makanan, diikuti rhinokonjungtivitis, dan atau penyakit *wheezing* yang akhirnya didiagnosis sebagai asma.^{7,8}

d. Usia remaja

Setelah pubertas, demografik pasien dengan prevalen asma berubah dari dominan laki-laki menjadi dominan wanita, yang menunjukkan perubahan pada perjalanan insiden kasus asma. Hal ini berhubungan dengan faktor hormonal. Observasi tersebut mengundang spekulasi bahwa onset asma pada periode spesifik kehidupan dapat merefleksikan perbedaan dasar biologi yang mendasari atau perbedaan endotip asma.⁷

e. Usia dewasa

Banyak penderita dewasa dengan asma kronik memiliki onset gejala dari periode kanak-kanak. Pemahaman dasar

perkembangan penyakit dan pencegahan asma sejak kecil akan dapat memberikan hasil yang signifikan terhadap prevalensi asma pada dewasa. Kejadian asma pada usia dewasa umumnya bersifat heterogen, dimana dominan prevalen asma pada wanita di usia remaja seringkali berlanjut pada periode dewasa. Hal ini menunjukkan proporsi signifikan penderita asma dewasa memiliki faktor latar belakang yang sama dengan asma onset remaja. Pada beberapa kasus, onset *wheezing* seringkali disebabkan oleh penyakit saluran napas akut yang menjadi persisten.^{7,8}

f. Asma pada usia tua

Asma onset baru dapat pula muncul pada usia tua. Suatu studi kohort retrospektif di Rochester, Minnesota melaporkan insiden asma onset baru setelah usia 65 tahun sebesar 95/100,000. Pada kelompok ini, misdiagnosis asma (seringkali sebagai PPOK) dan *undertreatment* seringkali terjadi. Pasien asma tua juga cenderung memiliki obstruksi saluran napas yang menetap dibandingkan pasien yang lebih muda. Istilah “*intrinsic asthma*” seringkali digunakan untuk mendeskripsikan *nonatopic reversible bronchoconstriction* dan secara tradisional dihubungkan dengan asma usia tua. Sebanyak 60% dari pasien tersebut dilaporkan mengalami onset asma pertama setelah kejadian infeksi saluran napas atas.⁷

Inflamasi Saluran Napas pada Asma

Asma merupakan inflamasi kronik saluran napas dengan berbagai sel dan elemen seluler yang berperan. Inflamasi kronik dihubungkan dengan hiperesponsif saluran napas yang mengakibatkan episode berulang mengi, dada sesak, napas pendek dan batuk, khususnya saat malam atau dini hari. Gejala asma bervariasi, multifaktor dan secara potensial berhubungan dengan inflamasi bronkus. Bukti bahwa inflamasi merupakan komponen asma adalah ditemukannya infiltrasi eosinofil, neutrofil, degranulasi sel mast, penebalan membran sub-basal, hilangnya integritas sel epitel, sumbatan lumen bronkus oleh mukus dan hiperplasia sel goblet pada otopsi yang dilakukan pada pasien asma.^{8,9}

Sel-sel inflamasi yang berperan terutama sel eosinofil dan sel mast, selain itu sel neutrofil dan limfosit T juga memegang peranan pada proses inflamasi. Sebagian besar pasien asma menunjukkan gejala atopi dan sebagian kecil tidak. Respons inflamasi pada pasien asma bervariasi antar individu, baik itu respons inflamasi cepat atau lambat. Degranulasi sel mast pada saluran napas merupakan respons cepat dengan melepaskan mediator-mediator inflamasi dan berbagai metabolit yang langsung menyebabkan hiperesponsif otot polos sehingga terjadi obstruksi dalam waktu 15–30 menit dan menghilang dalam waktu 2–3 jam. Respons asma yang ditandai dengan bronkokonstriksi terjadi setelah terinhalasi alergen 3–4 jam dan dapat berlangsung hingga 24 jam.^{7,8}

Peningkatan sel-sel inflamasi (terutama sel eosinofil, sel mast dan limfosit) yang dihubungkan dengan respon tipe lambat akan melepaskan berbagai mediator

bakteri, sensitisasi alergi dan paparan tembakau.¹² Riwayat orangtua dengan penyakit atopik telah lama diketahui menjadi faktor risiko kuat asma pada anak-anak. Penelitian genetik telah menunjukkan bahwa asma bersifat genetik heterogen, dan telah mengidentifikasi suatu *region* yang mengandung ORMDL3 di kromosom 17q21 yang sangat terkait dengan *childhood onset asthma* dan secara signifikan terkait dengan banyaknya transkrip ORMDL3. Hasil ini telah berhasil direplikasi di kohort *childhood onset asthma* lainnya. Dengan demikian, kecenderungan genetik memainkan peran utama dalam timbulnya asma pada anak usia dini.^{9,12}

Studi prospektif besar lanjutan menunjukkan bahwa sensitisasi awal dan persisten terhadap alergen merupakan faktor risiko yang kuat untuk asma di masa kecil. *Childhood onset asthma* biasanya terkait dengan penyakit atopik lainnya, termasuk rhinitis alergi dan dermatitis atopik. Bahkan pada usia dewasa jumlah imunoglobulin total dan spesifik (IgE) lebih tinggi pada *childhood onset asthma* daripada *adult onset asthma*. Dengan demikian, atopi dan alergi tampaknya terkait erat dengan asma yang dimulai pada masa kanak-kanak.¹¹

Infeksi virus merupakan faktor risiko lain untuk berkembangnya asma pada anak usia dini. Suatu studi jangka panjang menunjukkan bahwa episode *wheezing* terkait dengan infeksi *rhinovirus* merupakan prediktor kuat asma pada usia 6 tahun. Kolonisasi bakteri dikatakan turut memainkan peran dalam perkembangan *childhood onset asthma*. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa neonatus yang mengalami kolonisasi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* atau *Catarrhalis Moraxella*, atau dengan kombinasi organisme ini di daerah hipofaringnya memiliki peningkatan risiko untuk *wheezing* berulang dan asma di awal kehidupan.^{9,11,12}

Paparan rokok pre dan post-natal serta paparan polusi udara lalu lintas mengaitkan asma dan gangguan *wheezing* lainnya, terutama pada tahun pertama kehidupan. Penelitian lain menunjukkan bahwa kortikosteroid inhalasi harian sangat efektif dalam meningkatkan kontrol asma pada *childhood onset asthma*. Peran bakteri dan virus pada *childhood onset asthma* dikatakan masih belum jelas.^{9,11}

b. Late onset/adult onset asthma

Adult-onset atau *late-onset asthma* dipertimbangkan ketika gejala asma muncul pertama kalinya saat usia dewasa. Usia saat diagnosis menentukan istilah *Late Onset Asthma* dan bervariasi dari usia 12 tahun sampai ≥65 tahun. Berbeda dengan *childhood onset asthma*, prevalensi dan faktor yang terkait dengan *adult-onset asthma* hanya sedikit diketahui. Asma tersebut terutama terdapat pada wanita, memiliki tingkat remisi rendah, serta jarang dikaitkan dengan penyakit alergi dan atopik. Selain itu, banyak pasien *adult-onset asthma* memiliki prognosis yang buruk, disertai penurunan fungsi paru yang cepat dan keterbatasan aliran udara persisten yang lebih berat.^{9,11,12}

Beberapa faktor risiko terkait *adult-onset* atau *late-onset asthma* antara lain paparan iritan di tempat kerja, polutan lingkungan serta pajanan rokok (baik aktif maupun pasif),

hormon seks wanita, infeksi saluran napas, konsumsi aspirin dan parasetamol, obesitas, serta kejadian stress dalam hidup.^{9,12}

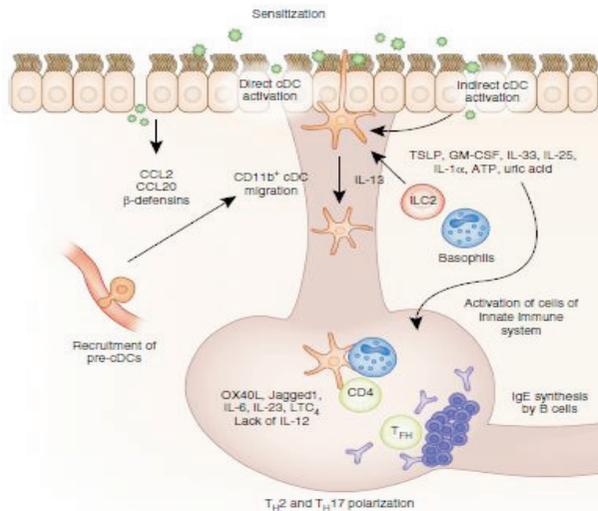
Dasar Molekuler dan Seluler Asma

Respon imun tipe 2 pada saluran napas merupakan pusat abnormalitas imunologis pada asma. Respon imun tipe 2 ini umumnya muncul sebagai respons terhadap infeksi cacing dan parasit, serta diperantarai oleh sel Th2 CD4⁺ serta IgE. Respons tipe 2 juga dapat terjadi akibat paparan antigen lingkungan dan menyebabkan alergi. Sel Th2 CD4⁺ ditandai dengan jumlah *transacting T-cell-specific transcription factor GATA-3* yang besar dan sekresi sitokin tipe 2 (IL-4, IL-5, IL-9 dan IL-13). Sitokin tipe 2 yang berlebih pada saluran napas bawah akan memicu *IgE-mediated hypersensitivity*, aktivasi sel epitel, mediasi influs sel inflamasi ke saluran napas, dan menyebabkan respons remodeling pada epitelium dan matriks subepitelial. Kaskade kejadian inflamasi sitokin tipe 2 ini menjelaskan secara garis besar dasar patologi dari gejala utama asma (*airway hyperresponsiveness*, obstruksi saluran napas, dan sekresi mukus).⁷

Inisiasi Respons Alergi Saluran Napas Bawah dan Asma

Stimulus lingkungan pada periode awal kanak-kanak akan mengaktifasi sel epitel saluran napas untuk menginisiasi respons alergi saluran napas dan asma pada anak yang suseptibel. Hal ini dikarenakan mereka memiliki bakat atopi, faktor risiko genetik spesifik dan kerentanan yang kurang dapat dijelaskan. Komunikasi antar sel pada epitel saluran napas dan sel mesenkim/submukosa merupakan mekanisme fundamental dari asma. Stimulus lingkungan dapat mengaktifasi sel epitel meliputi oksidan (rokok cigarette, polutan kendaraan), aeroalergen, dan infeksi mikrobial terutama virus. Sel epitel saluran napas akan mengekspresikan pola reseptor pengenal multipel/*multiple pattern recognition receptors* untuk mendeteksi dan merespons sinyal berbahaya. Respon tersebut seperti *pathogen-associated molecular patterns* ("PAMPs") pada mikroba atau *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang dihasilkan oleh sel endogen selama periode inflamasi maupun *cellular stress*. Pola reseptor pengenal lain pada sel epitel saluran napas meliputi *Toll-like receptors* (TLRs) dan reseptor untuk *alarmins*, seperti asam urat dan *adenosine triphosphate*, yang merupakan molekul endogen untuk *signal damage*^{7,8,13} (dapat dilihat pada gambar 3).

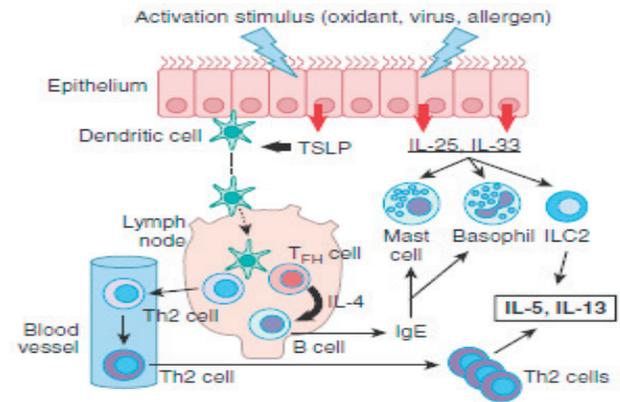
Aktivasi reseptor pengenal pada sel epitel saluran napas akan memicu pelepasan berbagai sitokin, kemokin, peptide antimikroba, mediator lipid, nitric oxide, dan *reactive oxygen species*. Mediator inflamasi tersebut akan mengakibatkan berbagai konsekuensi meliputi penarikan leukosit ke saluran napas, regulasi tonus dan sekresi saluran napas, serta induksi aktivitas antimikroba dan antiviral. Pelepasan sitokin epitelial terutama IL-25, IL-33 dan *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) merupakan kunci proses yang mengawali respon imun tipe 2 dan



Gambar 3. Fase sensitisasi/inisiasi pada asma⁷

allergic inflammatory environment pada asma. IL-25, IL-33 dan TSLP yang dihasilkan oleh sel epitel secara spesifik akan menginduksi influks sel inflamasi serta aktivasi dan mobilisasi sel dendritik (DC). Sel dendritik merupakan sel imun spesifik yang menggunakan sistem *MHC class 2* untuk memediasi respons sel *T helper* terhadap protein asing seperti aeroalergen. Sel dendritik juga diperlukan untuk diferensiasi sel T naif menjadi *T helper* termasuk sel Th2. *Immature dendritic cells* yang dipengaruhi oleh sinyal sel epitel akan berpindah dari sumsum tulang menuju ke saluran napas. Setelah sampai di mukosa saluran napas, sel dendritik akan berada diantara sel epitel, membentuk ikatan erat dan mempertahankan integritas barrier epitel. Sitokin epithelial terutama TSLP akan menyebabkan mobilisasi DC ke KGB lokal, dimana DC akan mengaktivasi sel T CD4⁺ naif menjadi *IL-4-competent state*. Sel T *IL-4-competent* ini akan bermigrasi dari KGB ke zone *B-cell*, dimana sel ini akan berdiferensiasi menjadi sel *T follicular helper* (*T_{FH}*), yang kemudian akan menuju sirkulasi dan menyelesaikan maturasi komplit sebagai sel Th2. Sedangkan sel *T_{FH}* yang mensekresi IL-4 di area parafolikuler sel B akan memediasi terbentuknya IgE pada sel B. Sel Th2 yang bermigrasi ke epitel saluran napas dan mukosa subepitel mensekresikan IL-5 dan IL-13 yang akan memediasi gambaran karakteristik patologis dari asma, termasuk inflamasi eosinofilik dan remodeling pada epitel dan submukosa^{7,8,10,14} (dapat dilihat pada gambar 4).

Innate lymphoid type 2 cell (ILC 2) bertanggungjawab terhadap patogenesis inflamasi saluran napas dengan mengaktivasi *protease containing allergen* yang dapat merangsang pembentukan IL-33 yang berperan terhadap terjadinya hiperresponsif bronkus. Selain menghasilkan IL-33, ILC2 juga merangsang pembentukan IL-5 dan IL-13 yang keduanya merupakan sitokin yang disekresi oleh Th2 pada asma alergi. ILC2 juga berkontribusi terhadap hiperresponsif bronkus yang disebabkan oleh infeksi virus respirasi (rhinovirus dan influenza virus) melalui



Gambar 4. Respons Imun Tipe 2 pada Saluran Napas Bawah.⁸

pembentukan IL-5 yang menyebabkan akumulasi eosinofil di paru setelah virus tereliminasi. ILC2 ditengarai memiliki kontribusi terhadap asma berat dan non alergi yang memiliki kadar eosinofil di darah dan paru yang tinggi, serta dapat berperan sebagai Th2 di jaringan dengan merilis IL-4, IL-5 dan IL-13. Triger terhadap ILC2 berasal dari lingkungan seperti polusi dan gas iritan, maupun dari infeksi jamur dan virus. IL-5 dan IL-13 yang terbentuk melalui ILC2 dikatakan tidak responsif terhadap steroid.^{7,8,10}

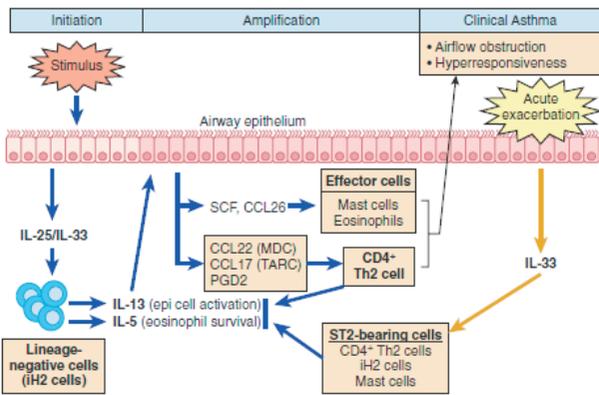
IL-33 merupakan sitokin sel epitel yang juga dianggap sebagai mediator kunci respon imun tipe 2 pada asma. IL-33 memicu respon biologis pada sel efektor dengan membentuk kompleks sinyal heterotrimerik dengan dua rantai reseptor yang terdiri dari *high-affinity primary receptor* yang disebut IL1RL1 atau yang lebih dikenal sebagai ST2, serta *low affinity coreceptor* disebut IL-1RAcP. Aktivitas sitokin utama dari IL-33 ialah untuk merangsang inflamasi Th2 melalui pelepasan sitokin Th2 oleh *ST2-bearing cell*. ST2 diekspresikan dalam berbagai variasi luas dari sel imun *innate* dan adaptif, meliputi sel T CD4⁺, sel mast, basofil dan *innate lymphoid type 2* (ILC 2).^{7,8,14}

Mekanisme Inflamasi pada Asma Kronis

Mekanisme pada epitel saluran napas melibatkan *master regulator* seperti IL-33 akan berdampak pada peningkatan aktivitas dari sitokin tipe 2 dari saluran napas. Umumnya disekresi oleh sel TCD4⁺ dan akan menyebabkan kaskade yang meliputi *mediated hypersensitivity*, aktivasi sel epitel saluran napas, *chemoattraction* sel efektor (sel mast, eosinofil dan basofil), serta remodeling dari epitel dan matriks subepitelial.^{7,8,11}

Limfosit (Sel T CD4+)

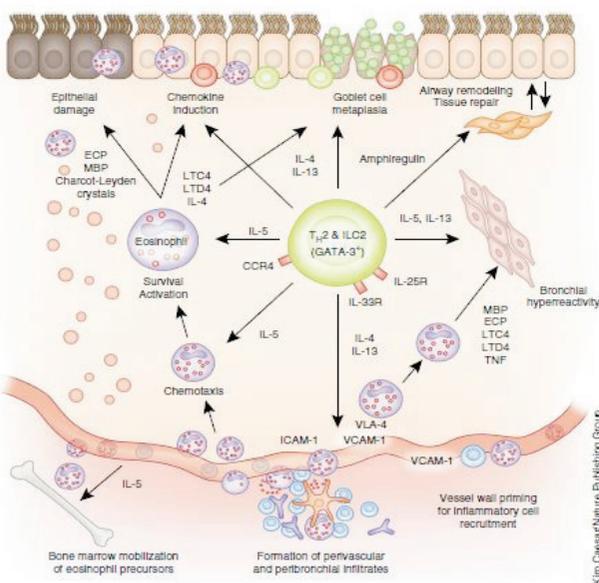
Kelompok limfosit T CD4⁺ dikategorikan berdasarkan basis dari fungsi seluler dan kapasitasnya untuk mensekresikan sitokin spesifik. Limfosit T CD4⁺ ini akan berkembang untuk memediasi respon imun tipe 2 terhadap cacing dan parasit, serta merupakan pusat mekanisme atopi dan asma. Sel Th2 akan mensekresi IL-4, IL-5, IL-9, dan IL-13, dimana IL-4 merupakan faktor polarisasi yang paling



Gambar 5. Inisiasi dan Amplifikasi Respon Th2 Saluran Napas.⁸

poten. Fungsi dari IL-4 penting untuk perkembangan sel Th2, IgG1 dan IgE serta sebagai jalur ekstrasvasi eosinofil. IL-5 berfungsi mempengaruhi diferensiasi, maturasi dan *survival* eosinophil. Sedangkan IL-13 berperan merangsang timbulnya hiperresponsif bronkus dan metaplasia sel goblet sehingga meningkatkan produksi mukus yang berlebihan. Ketiga hal tersebut akhirnya mengakibatkan lumen saluran napas menyempit (seperti terlihat pada gambar 6). Penelitian menunjukkan adanya jumlah limfosit T CD4⁺ yang tinggi pada saluran napas, selain itu juga ditemukan peningkatan jumlah *T cells expressing mRNA* untuk IL-4 dan IL-5 dari hasil cairan lavage penderita asma tersebut.^{7,8,13,14}

Sel Th2 CD4⁺ bukanlah penghasil tunggal dari sitokin Th2 karena sel mast, basofil, dan ILC2 juga mensekresikan sitokin ini. Sel Th2 CD4⁺ yakni CCR4⁺ akan berespon terhadap CCL17 (yang juga dikenal dengan TARC/*Thymus and Activation-Regulated Chemokine*) yang merupakan suatu kemokin sel epitel dan penting bagi akumulasi sel Th2 di jalan napas.^{7,14}



Gambar 6. Overview fungsi Sel Th2 pada asma.⁷

IgE-Mediated Hypersensitivity

Produksi *allergen-specific IgE* membutuhkan alergen yang ditangkap oleh sel dendritik atau APC lainnya yang dengan bantuan IL-4 akan menyajikan antigen tersebut untuk diproses oleh sel T naif menjadi fenotipe sel Th2. IL-4 juga menginduksi perubahan isotope pada sel B yang akan memproduksi IgE. Sel IL-4 yang berinteraksi dengan sel B di organ limfoid sekunder adalah sel T_{FH}, dan bukan sel Th2. IgE memiliki dua reseptor yakni FcεRI dan FcεRII. FcεRI merupakan reseptor afinitas tinggi yang ditemukan pada sel mast dan basophils, sedangkan FcεRII (CD23) adalah reseptor afinitas rendah yang ditemukan pada epitel sel, sel B, dan *myeloid cells*.^{7,8,13}

Antigen yang diinduksi oleh agregasi ikatan IgE dengan FcεRI akan merangsang sel mast untuk melepaskan beragam produk biologis aktif. Produk yang terdapat dalam granula sitoplasmik meliputi histamin, serotonin, tryptase, chymase, Carboxypeptidase A3, dan proteoglikan (heparin dan/atau chondroitin sulfates). Produk lainnya disintesis secara *de novo* dan termasuk *lipid-derived* mediator (PGD2, LTC4, LTD4, dan LTE4) dan sitokin Th2. Mediator tersebut dirilis dalam waktu beberapa menit setelah terjadi paparan antigen diikuti dengan respon agregat yang terjadi sesaat setelah interaksi degranulasi sel mast dengan antigen (disebut *immediate-hypersensitivity “early-phase” reaction*). Reaksi ini meliputi kontraksi otot polos saluran napas, peningkatan permeabilitas bronkovaskuler dan sekresi mukus.

Meskipun inflamasi dan perubahan fungsional terkait *early-phase responses* akan selesai dalam 1 sampai 3 jam, reaksi kedua (“*late-phase*”) dapat terjadi pada beberapa penderita asma dan biasanya dimulai 2 hingga 6 jam setelah paparan dan berlangsung selama 24 sampai 48 jam.^{7,11,13}

a. Eosinofil

Peningkatan jumlah eosinofil pada saluran napas merupakan ciri patologis dari asma. Eosinofil saluran napas seringkali dikaitkan dengan hasil pengukuran fungsi paru yang buruk, termasuk *airway hyperresponsiveness*. Eosinofil diduga mengubah fungsi paru pada penderita asma melalui aktivitas protein sitoplasma granul dan kapasitasnya untuk mensekresikan sitokin. Protein eosinofil granul meliputi *major basic protein* (MBP), *eosinophil cationic protein* (ECP), *eosinophil peroxidase* (EPX), dan *eosinophil-derived neurotoxin* (EDN) dapat merusak struktur jaringan paru. Efek keseluruhan dari protein eosinofil granul adalah untuk meng-inisiasi *nerve-mediated bronchoconstriction* dan mengaktifasi sel epitel. Obat yang menekan eosinofil saluran napas termasuk kortikosteroid, anti-IgE, dan anti IL-5 umumnya efektif dalam menurunkan tingkat eksaserbasi asma.^{7,8,10,11}

b. Sel mast

Sel mast dikenal sebagai sel efektor sentral pada asma dengan beberapa penelitian yang menunjukkan peningkatan jumlah sel mast di sekret dan mukosa saluran napas. Studi *microarray* pada hasil brushing epitel saluran napas secara spesifik menunjukkan bahwa gen sel mast merupakan

gen yang paling banyak diregulasi pada penderita asma. Penelitian lain menekankan *immunolocalization* sel mast terhadap submukosa otot polos saluran napas, dimana sel mast dapat mengakibatkan hiperplasia dan *hyperresponsiveness* otot polos saluran napas.^{7,10,14}

Ikatan silang FcεRI dengan kompleks IgE-antigen menyebabkan degranulasi sel mast dan pelepasan beberapa mediator. Ikatan IL-33 dan ST2 sel mast akan meningkatkan kelangsungan hidup sel mast serta memberikan rangsangan untuk sekresi IL-6, IL-8, dan IL-13. Sel mast ini merupakan sumber seluler tinggi bagi IL-6 dan IL-8 yang terdeteksi dalam sekresi saluran napas pada pasien asma akut berat.^{7,14}

c. Basofil

Basofil merupakan *circulating granulocytes* yang berespon terhadap rangsangan alergi dengan migrasi dan akumulasi pada lokasi tempat inflamasi. Basofil berperan sebagai sel efektor dan sel memori terhadap alergen dengan memproduksi mediator lipid dan sitokin yang dapat mempengaruhi ekstrasvasasi pembuluh darah dan menstimulasi sel T CD4 efektor secara langsung serta berperan terhadap remodeling jaringan. Ikatan silang FcεRI dengan kompleks IgE-antigen menyebabkan degranulasi basofil dan pelepasan mediator terutama histamin. Selain itu, sitokin sel epitel termasuk IL-33 dan TSLP, mengikat ST2 atau TSLPR pada basofil mengakibatkan sekresi sitokin terutama IL-4.^{7,8,11}

Non-Type 2 Immune Responses in Asthma

Respons tipe 2 merupakan respons imun tipikal dari banyak pasien dengan asma. Namun sifat heterogen asma baik dari segi klinis maupun molekuler menyebabkan munculnya penelitian baru untuk mengungkap mekanisme penyakit yang memiliki kadar Th2 rendah pada asma. Penelitian lain berusaha mencari peranan dari respon imun tipe 1 atau mekanisme inflamasi yang diperantarai oleh IL-17 (ditandai dengan neutrophilia) terhadap perkembangan asma.⁷

a. IL-17 dan Neutrofil dalam Asma

Beberapa kasus didapatkan penderita asma dengan predominan neutrofil tanpa disertai aktivitas Th2. Pada beberapa kasus asma sulit dan asma onset lambat didapatkan gambaran inflamasi neutrofilik. Kasus asma seperti ini severitasnya meningkat dan reversibilitas saluran napas berkurang.^{68-70AG} Asma tipe ini berkaitan dengan Th1 dan Th17, dimana sitokin yang terlibat adalah IL-17 dan IL-22. Sel imun lain yang menghasilkan IL-17 diantaranya *natural killer T cells*, *CD8+ T cells*, *lymphoid tissue inducer (LTi)-like cells*, dan *gamma delta T (γδT) cells*. Peranan pathogen sitokin IL-17 di saluran napas asma meliputi mediasi *airway hyperresponsiveness* dan neutrophilia saluran napas. Penelitian eksperimen pada tikus dan manusia menyimpulkan bahwa IL-17 secara langsung dapat menyebabkan kontraksi otot polos bronkus sehingga menyebabkan hiperresponsif bronkus. Sitokin yang

diproduksi oleh sel Th17 ditengarai dapat menghambat kerja steroid sehingga hal ini menyebabkan inflamasi yang disebabkan oleh neutrofil berhubungan dengan resistensi steroid.^{7,8,13,14}

Neutrofil terdapat dalam jumlah banyak di sekresi saluran napas orang sehat maupun penderita asma. Neutrofil jalan napas tidak meningkat pada asma ringan atau sedang, tetapi meningkat pada asma yang lebih berat dan asma eksaserbasi. Selain itu tingkat neutrofil juga berbanding terbalik dengan hasil pengukuran aliran udara pada asthma. Mekanisme yang mungkin menyebabkan neutrofil dapat menurunkan fungsi paru pada asma meliputi *neutrophil-mediated oxidative stress*, *neutrophil protease-mediated activation of airway epithelial cells*, atau *neutrophil protease-mediated goblet cell degranulation*. Neutrofil tidak selalu memiliki peran patogen dalam asma, walaupun jumlah neutrofil meningkat tajam dalam saluran udara pada asma akut berat, namun dikatakan bahwa neutrofil elastase dapat mencerna polimer mucin untuk menghasilkan *mucus turnover* yang merupakan langkah pemulihan penting dalam asma akut.⁷

KESIMPULAN

Asma merupakan penyakit umum dengan tingkat prevalensi yang makin meningkat. Berbagai macam aspek sistem imun alamiah dan adaptif terhadap alergen, rangsangan lingkungan atau virus berperan besar terhadap sensitisasi alergen, gejala dan eksaserbasi asma serta respons terhadap terapi. Terdapat interaksi yang kuat antara sel epitel saluran napas dan sistem imun terhadap patogenesis asma. Imunopatologi yang paling umum terjadi pada asma adalah inflamasi tipe 2 yang ditandai dengan proses di epitel saluran napas yang melibatkan sitokin epitel seperti IL-33. Sitokin epitel akan meningkatkan aktivitas sitokin tipe 2 dalam jalan napas, umumnya dihasilkan oleh sel T CD4⁺ dan ILC. Sekresi sitokin tipe 2 lokal akan menyebabkan mekanisme kaskade termasuk *IgE-mediated hypersensitivity*, aktivasi sel epitel saluran napas, *chemoattraction of effector cells* (sel mast, eosinofil, dan basofil), serta remodeling epithelium dan matriks subepithelial. Penelitian yang telah dilakukan selama ini mengkonfirmasi bahwa asma merupakan penyakit yang sangat heterogen.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Asma. Pedoman diagnosis & penatalaksanaan di Indonesia 2011.
2. Pynn MC, Thornton CA, Davies GA. Asthma pathogenesis. *Pulmo RJ*. 2012; 21(2): 11–17.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2014.
4. Maranatha D, Wibisono M Jusuf, Winariani, *et al*. Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, FK Unair-RSUD dr Soetomo Surabaya. 2010, hal. 63.

5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: asthma prevalence, disease characteristic, and self-management education - United States, 2001–2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2011; 60: 547–52.
6. Depkes RI. Riset kesehatan dasar. RISKESDAS 2007. Jakarta: Departemen Kesehatan, Republik Indonesia, 2008.
7. Murray JF, Nadel JA, Broaddus VC. Asthma: Pathogenesis and phenotypes. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine sixth edition. 2016 (2): 713–725.
8. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Immunology of the lung*. 2015(16): 45–50.
9. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. *Eur Respir Mon*. 2003, 23: 84–113.
10. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Immunology*. 2008 (8): 183–191.
11. National Heart Lung Blood Institute (NHLBI). Definition, pathophysiology and pathogenesis of asthma, and natural history of asthma. 2007: 11–28.
12. Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different?. *Eur Respir Rev*. 2013; 22: 44–52.
13. Buc M, Dzurilla M, Vrlik M, Bucova M. Immunopathogenesis of bronchial asthma. *Arch Immunol Ther Exp*. 2009, 57: 331–344.
14. Loytomaki M. Immunopathogenesis of asthma and atopic diseases – the specific role of a selected panel of genes in human t helper cell differentiation. 2007: 11–33.