

Pendekatan Terapi *Asthma-COPD Overlap* (ACO)

Muhammad Amin, Alamsyah Sitepu

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

ABSTRACT

Background: *Asthma and COPD are the most common chronic airways disease and have different clinical manifestations and treatments. Asthma is an airway inflammatory disease mediated by Th2 cytokines, CD4 + lymphocytes and eosinophils, whereas inflammation of COPD is affected by Th1 cytokines, CD8 + lymphocytes and neutrophils. Asthma-COPD overlap (ACO) is the presence of persistent airflow limitations with some symptoms resembling asthma and some other symptoms similar to COPD. Current treatment of ACO is to target the dominant inflammatory phenotype of eosinophils and neutrophils. Treatments given to patients with dominant eosinophil phenotype are inhaled and anti-IgE corticosteroids, and the drugs under reasearch are anti-IL-5, anti-IL-13, GATA3 inhibitors, anti-IL-33, anti-IL-25 and anti-thymic stromal lymphopoietin (anti-TSLP). Treatment given to patients with dominant neutrophil phenotype was macrolide, and treatment under reasearch was anti-IL-1, anti-IL-17A, anti-IL-23, CXCR2 antagonists, p38 MAPK inhibitor / JAK inhibitors and PDE4 inhibitors. Paucygranulocyte patient were given LAMA, LAMA + LABA therapy and bronchial thermoplasty. The therapy currently under study for this group is triple inhalation.*

Keywords: *asthma, COPD, ACO, inflammatory phenotype.*

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

PENDAHULUAN

Asma dan PPOK adalah penyakit saluran napas kronis yang paling sering terjadi dan memiliki manifestasi klinis serta penanganan yang berbeda.¹ Asma dikenal sebagai penyakit alergi, biasanya dimulai sejak masa anak, ditandai dengan obstruksi saluran napas yang reversibel dan prognosis yang baik karena respons yang bagus terhadap anti inflamasi. PPOK biasanya disebabkan oleh rokok, timbul setelah usia 40 tahun dan menyebabkan obstruksi saluran napas yang tidak sempurna, terjadi penurunan fungsi paru yang progresif serta kematian yang prematur.²

Asma merupakan penyakit inflamasi saluran napas yang diperantarai oleh sitokin Th2, limfosit CD4+ dan eosinofil. Inflamasi pada PPOK lebih banyak dipengaruhi oleh sitokin Th1, limfosit CD8+ dan netrofil. Asma mempunyai respons baik terhadap kortikosteroid inhalasi sementara PPOK mempunyai respons yang baik terhadap LABA atau LAMA.^{1,2} Di antara kedua penyakit tersebut, muncul satu jenis sindrom yang di satu sisi mirip dengan PPOK serta juga memiliki tanda dari

asma. Penyakit ini juga mempunyai respons yang baik terhadap kortikosteroid inhalasi. Penyakit ini akhirnya diberi nama ACO (*Asthma-COPD Overlap*).

Secara klinis ACO adalah PPOK dengan reversibilitas yang lebih tinggi dan/atau pasien asma dengan riwayat merokok yang menyebabkan pasien mengalami obstruksi yang tidak reversibel penuh pada usia yang lebih tua.¹ Kemampuan mendeteksi adanya ACO sangat penting karena ACO lebih sering mengalami eksaserbasi dibanding PPOK, gejala respirasi seperti sesak dan mengi (tapi bukan batuk dan produksi sputum) lebih banyak dibanding PPOK, kemampuan aktivitas fisik yang lebih rendah dibanding PPOK, kualitas hidup yang lebih jelek dibanding PPOK serta adanya bukti bahwa pasien ACO 2-6 kali lebih sering ke rumah sakit dibanding pasien PPOK.³

Pemahaman mengenai ACO masih sangat sedikit, termasuk beberapa fenotip yang memerlukan pendekatan terapeutic yang berbeda yaitu (1) pasien PPOK dengan peningkatan jumlah eosinofil yang merespons pengobatan dengan menggunakan kortikosteroid atau

terapi anti eosinofil spesifik, (2) pasien asma berat yang sebelumnya adalah perokok dan mempunyai faktor inflamasi dominan netrofil, dan (3) pasien asma yang memiliki obstruksi saluran napas yang irreversibel dan dapat atau tidak terdapat peningkatan inflamasi.⁴

Pemeriksaan seluler sputum pasien dapat mengidentifikasi apakah pasien memiliki sputum yang predominan eosinofil, predominan netrofil, gabungan eosinofil dan netrofil atau tanpa inflamasi (pausigranulositik). Pendekatan terapi berdasarkan pada hasil pemeriksaan sputum ini sedang dikembangkan.⁴ Dalam tinjauan kepustakaan ini kami akan membahas mengenai pendekatan terapi ini.

Definisi

Asma adalah penyakit heterogen yang ditandai dengan adanya inflamasi saluran napas kronis, banyak sel dan elemen seluler yang berperan, seperti sel mast, eosinofil, limfosit T, makrofag, dan sel-sel epitel. Hal ini ditandai dengan adanya riwayat gejala-gejala respirasi berulang seperti mengi, sesak napas, dada terasa berat dan batuk, yang bervariasi intensitasnya antar waktu, disertai dengan limitasi aliran udara ekspirasi yang berubah-ubah dan seringkali bersifat reversibel dengan atau tanpa pengobatan.^{5,6}

PPOK adalah suatu penyakit saluran napas yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan adanya limitasi aliran udara persisten yang biasanya progresif non reversibel atau reversibel parsial dan berhubungan dengan peningkatan respons inflamasi kronik di saluran napas dan paru terhadap partikel berbahaya atau gas. Adanya eksaserbasi dan komorbiditas berpengaruh terhadap beratnya penyakit secara keseluruhan.^{7,8}

Sampai saat ini belum ada konsensus mengenai definisi atau kriteria diagnostik mengenai ACO. Terdapat perbedaan yang signifikan mengenai definisi ACO di antara peneliti di seluruh dunia. Berdasarkan konsensus yang dibuat oleh GINA/GOLD, ACO (*Asthma-COPD Overlap*) adalah adanya limitasi aliran udara yang persisten dengan beberapa gejala menyerupai asma dan beberapa gejala yang lain mirip dengan PPOK. Secara kilinis, ACO adalah suatu penyakit yang menyerupai asma dan PPOK. Para ahli sampai saat ini masih bekerja untuk menentukan definisi resmi dari ACO dan pengobatan yang sesuai.⁹

Louie dkk mendefinisikan ACO sebagai 2 fenotip yaitu: ^{3,10} 1). Asma dengan obstruksi saluran napas yang reversibel sebagian, dengan atau tanpa penurunan DLco kurang dari 80% prediksi; dan 2). PPOK dengan emfisema diikuti oleh obstruksi saluran nafas yang reversibel atau reversibel sebagian, dengan atau tanpa alergi lingkungan atau penurunan DLco. *The Spanish Guideline* mendefinisikan ACO sebagai suatu sindrom dengan kriteria mayor dan minor. Adapun yang termasuk dalam kriteria mayor adalah diagnosis dokter sebagai asma dan PPOK pada pasien yang sama, riwayat atau bukti adanya atopi (contoh: *hay fever*, peningkatan

IgE), usia 40 tahun atau lebih, riwayat merokok lebih dari 10 pak-tahun, nilai FEV1 post bronkodilator < 80% prediksi dan FEV1/FVC < 70%. Kriteria minor menurut Louie dkk adalah adanya peningkatan FEV1 \geq 15% atau \geq 12% dan \geq 200 ml post bronkodilator dengan albuterol.^{1,11}

Saat ini masih sering sekali mendapati pasien dengan gambaran khas asma dan PPOK. Penegakan diagnosis ACO sangat sulit, sehingga pengobatan yang diberikan pun tidak spesifik. Pengobatan ACO biasanya meliputi terapi terhadap irreversibilitas saluran napas, inflamasi saluran napas, obstruksi saluran napas dan penyakit alergi.¹¹

Epidemiologi

Asma merupakan sepuluh besar penyebab kesakitan dan kematian di Indonesia, menurut hasil survei kesehatan rumah tangga (SKRT) tahun 1995, prevalensi asma di Indonesia adalah sebesar 13/1000.⁶ Di Amerika, asma mempengaruhi 25 juta penduduk, dan menyebabkan 12,7 juta kunjungan ke rumah sakit setiap tahun.¹²

Prevalensi PPOK sangat bervariasi antar negara karena adanya perbedaan dalam metode survei, kriteria diagnostik dan pendekatan analitis. Di Indonesia saat ini belum ada data akurat tentang kekerapan PPOK. Angka kesakitan akibat asma dan PPOK menduduki peringkat ke-5 berdasarkan survei kesehatan rumah tangga (SKRT) 1986 dan penyebab kematian tersering ke-6 berdasarkan SKRT Depkes tahun 1992.^{6,8}

Laporan prevalensi ACO juga sangat bervariasi, tergantung pada kriteria yang digunakan dan populasi yang dipakai sebagai bahan penelitian. Sampai saat ini, belum ada prevalensi pasti dari ACO. Pada kasus pasien yang datang sendiri ke dokter, prevalensi ACO adalah berkisar 15%–20% dari total kasus yang ada.^{3,12,13} Berbagai penelitian mengenai jumlah penderita ACO yang berasal dari PPOK di berbagai negara sangat bervariasi antara 5,8%–55 % tergantung dari kriteria yang digunakan.¹⁰

Penelitian yang dilakukan di Italia, Korea Selatan, Amerika Latin dan Amerika Serikat, didapati prevalensi ACO adalah berkisar antara 1,6 % s.d 4,5 %. Prevalensi ACO di antara pasien PPOK adalah berkisar 12,1 s.d 55,2 % dan ACO di antara asma adalah 13,3 % s.d 61,0%. Tingginya perbedaan kisaran prevalensi antar negara ini disebabkan oleh tidak adanya keseragaman patokan diagnosis antar negara.¹³

Patofisiologi ACO

Setelah ditemukan pengobatan yang tepat terhadap tuberculosis sekitar tahun 1960an, prevalensi penyakit saluran nafas obstruktif meningkat dan terdapat banyak kesamaan antara pasien yang masih muda dan yang lebih tua. Banyak ahli yang mencoba mendefinisikan dan mencari pengobatan yang sesuai untuk penyakit ini. Salah satunya adalah Orie dan Sleuter yang berpendapat bahwa baik faktor endogen (*host*) dan

faktor eksogen (lingkungan) memainkan peranan penting dalam patogenesis penyakit ini.¹⁴

Pendapat Orie dkk, yang nantinya dikenal sebagai *The Dutch Hypothesis* menyatakan bahwa beberapa jenis obstruksi saluran napas seperti asma, bronkitis kronis, dan emfisema seharusnya tidak digolongkan sebagai penyakit yang berbeda, tetapi semuanya adalah satu penyakit dengan ekspresi yang berbeda. Penyakit ini disebut sebagai penyakit paru kronis non spesifik. *The Dutch hypothesis* yang diusulkan oleh Orie dkk pada tahun 1961 menyatakan bahwa hiperresponsif saluran napas dan atopi adalah penanda dari gangguan dasar atau konstitusi yang akan berpredesposisi ke perkembangan menuju penyakit paru kronis non spesifik yang ditandai dengan batuk, produksi dahak, *dyspnea* dan limitasi saluran napas.^{11,14}

Grup peneliti arahan Orie tersebut menekankan bahwa baik faktor genetik maupun lingkungan (endogen dan eksogen) dapat menentukan apakah seseorang nantinya dapat terkena penyakit saluran napas obstruktif seperti asma dan PPOK. Selain itu, mereka juga menetapkan bahwa fenotip dari penyakit saluran napas obstruktif dapat dipengaruhi oleh jenis kelamin dan berubah sesuai dengan umur (penuaan). *The Dutch hypothesis* menduga bahwa asma, bronkitis kronis dan emfisema mempunyai beberapa karakteristik umum yaitu hiperresponsif saluran napas dan atopi, faktor endogen (jenis kelamin dan umur) serta faktor eksogen (alergen, infeksi virus dan polutan)^{2,14}

Namun, *The Dutch Hypothesis* ini dibantah oleh ahli dari Inggris dan Amerika yang kemudian mengeluarkan *The British hypothesis*. *The British hypothesis* menyatakan bahwa PPOK dan asma adalah dua penyakit yang berbeda dan tidak berkaitan satu sama lain. *The British hypothesis* menyatakan bahwa merokok menyebabkan hipersekresi mukus dan gangguan pertahanan tubuh yang memicu terjadinya infeksi kronis, obstruksi bronkus yang luas dan emfisema. Infeksi bronkus berulang adalah penyebab sebagian perokok mengalami obstruksi saluran napas yang progresif, sementara yang tidak mengalami infeksi bronkus berulang tidak akan mengalami hal yang sama.^{15,16}

Sampai saat ini masih belum ada kejelasan mengenai patofisiologi ACO. Ada ahli yang berpendapat bahwa ACO adalah bagian dari asma atau PPOK, tetapi dapat dilihat bahwa ACO ternyata memiliki kemiripan dengan asma dan PPOK. ACO berhubungan dengan penurunan fungsi faal paru yang lebih cepat, eksaserbasi yang lebih sering, hasil *HRQoL* yang lebih rendah dan memerlukan pengobatan yang lebih sering bila dibandingkan dengan pasien asma maupun PPOK, tetapi memiliki respons terhadap kortikosteroid yang lebih baik.¹⁷

Pendapat Orie dkk pada tahun 1961 yaitu *The Dutch hypothesis* kembali ditinjau ulang untuk menjawab masalah ini. Sampai saat ini, dari banyak penelitian yang sudah dikerjakan, *The Dutch hypothesis* telah memberi pemahaman yang lebih baik mengenai asma dan PPOK. Atopi dan hiperresponsif saluran napas

terdapat pada asma dan PPOK dan diaktifasi oleh stimulus dari lingkungan. Permasalahan yang ada sampai saat ini adalah belum ditemukan faktor risiko bersama antara asma dan PPOK.¹⁸

Penegakan Diagnosis ACO

Guideline terbaru dari ACO yang disusun bersama oleh pakar asma yang tergabung dalam GINA dan pakar PPOK yang tergabung dalam GOLD terdapat 5 langkah dalam penegakan ACO yaitu:⁹

1. Apakah pasien memiliki riwayat penyakit saluran napas kronis
2. Diagnosis gejala asma, PPOK dan ACO pada pasien dewasa
3. Penggunaan spirometri
4. Memulai pengobatan sesuai dengan kecenderungan gejala
5. Dirujuk ke spesialis bila diperlukan

Pendekatan Terapi ACO

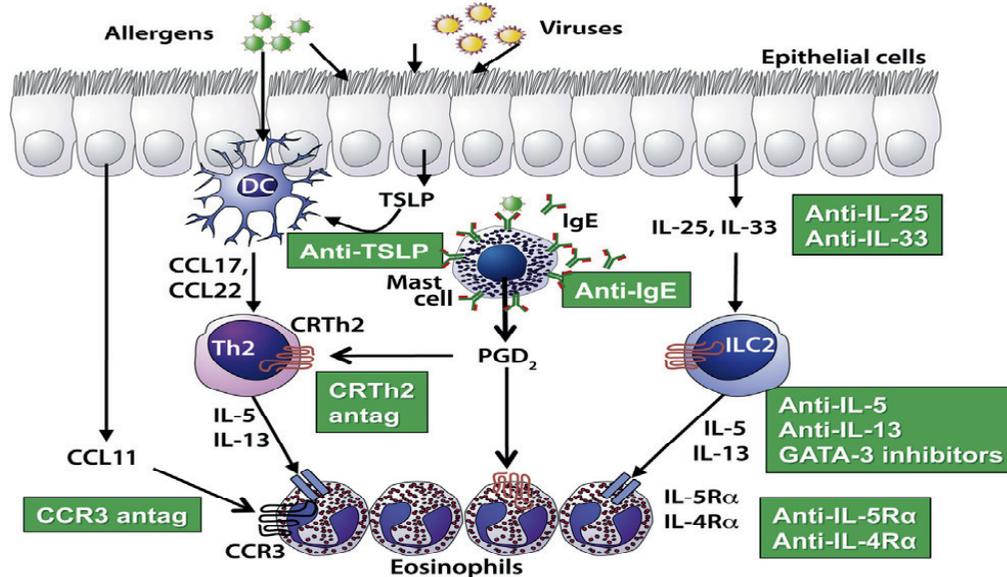
Penyakit saluran napas dapat menunjukkan pola inflamasi yang berbeda pada sputum dan diklasifikasikan sebagai Th2 tinggi atau Th2 rendah. Penyakit dengan Th2 yang tinggi berhubungan dengan inflamasi eosinofilik dan biasanya mempunyai respon yang baik terhadap steroid. Penyakit yang mempunyai nilai Th2 rendah atau tidak ada perubahan Th2 biasanya resisten terhadap steroid.⁴

ACO sampai saat ini masih merupakan sindrom yang belum bisa didefinisikan dan dimengerti dengan baik. Pasien diperkirakan menderita atau memerlukan pendekatan terapi ACO apabila ditemukan hal-hal di bawah ini:

1. Pasien PPOK yang mempunyai peningkatan nilai hitung eosinofil dan mempunyai respons terhadap kortikosteroid atau terapi antieosinofil spesifik
2. Pasien asma berat atau mempunyai riwayat merokok sebelumnya dengan inflamasi predominan netrofil
3. Pasien asma yang mempunyai irreversibilitas obstruksi saluran napas dan mungkin atau mungkin tidak memiliki peningkatan inflamasi

Pendekatan terapi sangat diperlukan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas pasien serta biaya yang dibutuhkan untuk kesehatan. Pengobatan ACO saat ini adalah dengan menargetkan fenotip inflamasi yang berbeda. Pasien dengan PPOK tetapi memiliki fenotip inflamasi dominan eosinofil mungkin respons terhadap kortikosteroid atau anti eosinofil. Pengobatan yang diberikan saat ini adalah kortikosteroid inhalasi dan anti IgE (omalizumab). Adapun terapi yang sedang dalam penelitian adalah anti IL-5, anti IL-13, GATA3 inhibitor, anti IL-33, anti IL-25 dan *anti-thymic stromal lymphopoietin* (anti-TSLP).^{4,19}

Pasien dengan neutrofilik dominan saat ini diberi terapi makrolida dan terapi baru yang sedang dalam penelitian meliputi anti IL-1, anti IL-17A, anti IL-23, CXCR2 antagonis, p38 MAPK inhibitor/ JAK inhibitors dan PDE4 inhibitor. Pasien yang tidak



Gambar 1. Menjadikan inflamasi eosinofilik sebagai target di saluran nafas.

memiliki peningkatan granulosit (pausigranulositik) diberi terapi LAMA (tiotropium), LAMA + LABA (indacaterol/ glycopyrronium, vilanterol/ umeclidinium) dan termoplasti bronkus, sementara yang masih dalam penelitian adalah Triple inhalers (kortikosteroid/LABA/LAMA).⁴

1. Pendekatan terapi pasien dengan eosinofilik dominan

Inflamasi eosinofilik pada pasien yang alergi diregulasi oleh limfosit Th2 melalui aktivasi sel dendritik dan pelepasan TSLP. Sel limfosit *innate* tipe 2 mungkin berperan penting pada pasien dengan asma non alergi dan diatur oleh IL-25 dan IL-33, yang dapat diblok oleh antibodi. Semua jenis sel T melepaskan IL-5 dan IL-13, yang dapat diblok oleh mAbs atau menghambat GATA-3 atau memblok reseptornya (reseptor α IL-5 dan IL-4). Sel-sel epitel melepas CCL11 (eotaxin) yang bekerja pada CXCR3 yang diekspresikan oleh eosinofil, yang dapat diblok oleh antagonis molekul-kecil. Sel mast melepas PGD₂, yang bekerja pada reseptor kemotaktis (CRTH2, juga dikenal sebagai reseptor DP2), tempat dimana molekul kecil dirancang untuk bekerja. Molekul anti IgE juga dapat mengurangi inflamasi eosinofilik dengan memblok aktivasi sel mast.⁴

a. Anti IL-5

Interleukin 5 (IL-5) dikenal sebagai sitokin utama pada jalur eosinofil dan sebagai denominator umum dalam jalur inflamasi pada asma. IL-5 berperan dalam proliferasi eosinofil, diferensiasi, maturasi, migrasi ke jaringan dan kelangsungan hidup eosinofil, termasuk pencegahan apoptosis eosinofil. Pasien PPOK yang mengalami peningkatan eosinofil (> 3%) dan asma yang dominan eosinofil, terapi dengan anti IL-5

diharapkan dapat memberi hasil yang baik karena peran IL-5 dalam proses eksaserbasi PPOK dan asma. Pada pasien PPOK eosinofilik terdapat peningkatan konsentrasi IL-5 dalam sputum, sehingga diperkirakan bahwa dengan memblok antibodi IL-5 dapat mengurangi eksaserbasi atau beratnya gejala.^{4,19,20}

Asma dikaitkan dengan eosinofilia jaringan pada 40-60% pasien dan intensitas eosinofilia berhubungan dengan beratnya asma. Sebagian besar eksaserbasi asma adalah eosinofilik sementara infiltrat neutrofilik jarang ditemukan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa risiko eksaserbasi dapat dikurangi dengan terapi yang mengurangi eosinofil saluran nafas.²⁰

Pada paru, limfosit T adalah sumber utama IL-5, tetapi tidak mengekspresikan IL-5R. Eosinofil dan basofil mengekspresikan IL-5R pada permukaan sel dan juga memproduksi IL-5, memberi kontribusi pada jumlah sitokin ini. Contoh dari obat ini yang sedang dalam penelitian adalah Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab. Mepolizumab, salah satu obat yang termasuk ke dalam anti IL-5, adalah suatu humanized monoclonal antibody (IgG1) yang berikatan kuat dengan IL-5 bebas dan mencegah IL-5 berikatan dengan IL-5R.¹⁹

b. Anti IL-13

IL-13 adalah sitokin yang memainkan peran penting dalam perkembangan dan persistensi asma. Penelitian *invitro* menunjukkan bahwa IL-13 memiliki banyak aktifitas seperti pengaruh terhadap limfosit (mengubah IgM menjadi IgE), eosinofil (meningkatkan adhesi ke endothelium pembuluh darah) dan menambah masa hidup sel, sel mast (proliferasi dan aktivasi), epitel (meningkatkan

permeabilitas epitel) dan induksi differensiasi serta perkembangan sel goblet, pada fibroblast (transformasi menjadi myofibroblast dan produksi kolagen) dan otot polos (menghilangkan atau mengurangi relaksasi sebagai respons terhadap β -agonis dan meningkatkan kontraktilitas sebagai respons terhadap asetilkolin).²¹

Peranan IL-13 pada PPOK belum jelas, walaupun terdapat fakta bahwa IL-13 dapat menstimulasi hipersekresi mukus dan fibrosis saluran nafas serta menginduksi resistensi kortikosteroid. Pengambilan acak pada pasien PPOK, tidak terdapat peningkatan konsentrasi IL-13 pada sputum, tetapi temuan ini bukan pada pasien PPOK yang mempunyai sputum eosinofilia. Contoh obat ini yang sedang dalam penelitian adalah Lebrikizumab dan tralokinumab subkutan.^{4,21}

Baik IL-5 maupun IL-13 diatur oleh faktor transkripsi GATA3, yang merupakan target potensial untuk terapi. *Antisense* Oligonucleotida yang membelah RNA GATA3 efektif dalam model percobaan penyakit alergi dan saat ini sedang dalam penelitian pada pasien asma. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa inhalasi GATA3 DNzyme (SB010) secara signifikan dapat mengurangi respons awal dan lanjut terhadap alergen yang diinhalasi pasien asma ringan.⁴

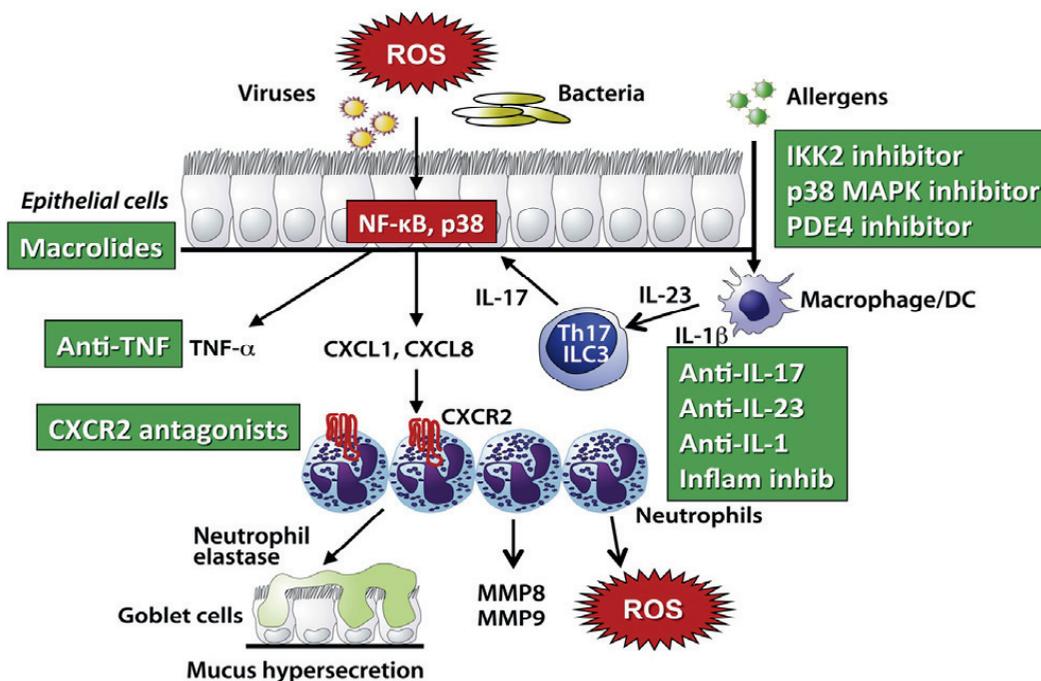
- c. *Anti-thymic stromal lymphopoietin* (anti TSLP)
Thymic stromal lymphopoietin adalah sitokin yang berasal dari sel epitel yang mendorong sel dendrit berikatan dengan sel Th2 pada pasien asma dan

terekspresi dalam jumlah yang banyak pada sel epitel saluran nafas penderita asma. Ekspresi TSLP dalam jumlah besar juga terdapat pada sel epitel saluran nafas penderita PPOK, walaupun belum jelas mengenai hubungannya dengan inflamasi eosinofilik.⁴

TSLP diperkirakan menyebabkan eosinofilia darah dan saluran nafas pada pasien asma alergi dengan mengaktifkan sel dendritik saluran nafas yang akan meningkatkan jumlah sel Th2, yang menyebabkan terjadinya produksi sitokin proinflamasi, termasuk IL-5 dan IL-13. TSLP juga terbukti mempengaruhi produksi IL-5 dan IL-13 melalui jalur sel mast, sel progenitor CD34+ dan yang terbaru sel limfoid innate tipe 2.²²

Salah satu jenis obat yang sedang dalam penelitian saat ini adalah AMG 157 yang merupakan anti TSLP immunoglobulin G2 λ monoclonal manusia yang berikatan dengan TSLP dan mencegah terjadinya interaksi reseptor. Sebuah penelitian di Kanada, pengobatan dengan menggunakan AMG 157 pada pasien asma dapat mengurangi bronkokonstriksi yang diinduksi alergi pada pasien asma. AMG 157 juga mengurangi indeks inflamasi saluran nafas (fraksi Nitrit Oksida ekspirasi dan jumlah eosinofil sputum) dan kadar eosinofil dalam sirkulasi selama masa penelitian.²²

- 2. Pendekatan terapi pasien dengan target netrofil
Sel-sel epitel saluran nafas dan makrofag dapat diaktivasi oleh infeksi dan spesies oksigen reaktif (ROS) melalui aktivasi NF- κ B dan p38 MAPK untuk melepas kemokin (CXCL1 dan CXCL8) yang menarik netrofil melalui CXCR2 yang dapat diblok



Gambar 2. Menjadikan netrofil sebagai target pada pasien dengan penyakit saluran nafas.

oleh antagonis molekul-kecil. Inhibitor dari IKK2, p38 MAPK, dan PDE4 juga menghambat inflamasi yang diperantarai neutrophil. Sel-sel epitel dan makrofag juga dapat melepas TNF- α dan IL-1, yang dapat diblok oleh mAbs. Pelepasan IL-1 dapat diblok oleh inflammasome inhibitor. Makrofag melepas IL-23, yang bekerja pada Th17, sel yang melepas IL-17 dan dapat diblok oleh mAbs melawan IL-17, seperti halnya melawan IL-17 reseptor α , yang melepas kemokin dari sel epitel. Netrofil dapat memperkuat inflamasi melalui pelepasan ROS, seperti halnya neutrophil elastase dan elastolytic enzymes matrix metalloproteinase (MMP) 8 dan 9.⁴

a. Antagonis CXCR2

Kadar beberapa kemokin, termasuk CXCL1 (GRO- α), CXCL5 (ENA-78) dan CXCL8(IL-8) meningkat pada pasien PPOK, asma berat dan pasien asma yang merokok. Kemokin ini kemudian menarik netrofil melalui reseptor utama kemokin yaitu CXCR2, yang terekspresi baik pada netrofil maupun monosit. Antagonis CXCR2 efektif dalam menghambat inflamasi saluran nafas netrofilik sebagai respons terhadap ozon atau endotoksin.^{4,19}

Penelitian awal pada pasien PPOK menunjukkan bahwa pemberian antagonis CXCR2 navarixin selama 3 bulan dapat menurunkan jumlah netrofil sputum pasien sampai 50% dan sedikit peningkatan FEV1. Permasalahan yang dihadapi adalah terdapatnya neutropenia pada pasien yang mengkonsumsi obat ini. Peningkatan dosis CXCR2 antagonis dapat menjadi masalah karena kondisi pasien yang neutropenia dapat meningkatkan angka kerentanan terhadap infeksi.⁴

b. Phosphodiesterase inhibitor

Phosphodiesterase inhibitor telah ditemukan sejak tahun 1950. Phosphodiesterase (PDE) memecah nukleotida siklik (siklik AMP dan siklik GMP) di dalam sel dan mengaktifkan mereka, sehingga PDE inhibitor secara umum adalah anti inflamasi. Dalam perkembangannya, PDE inhibitor yang bermanfaat dalam pengobatan asma dan PPOK adalah PDE4 inhibitor dan PDE3 inhibitor.⁴

PDE4 inhibitor sangat bermanfaat dalam menghambat aktifitas dan pelepasan mediator inflamasi dari sel-sel tertentu (contoh: netrofil dan eosinofil) sementara PDE3 inhibitor menyebabkan relaksasi otot polos saluran nafas invitro dan invivo. Kombinasi PDE4 dan PDE3 inhibitor diperkirakan dapat memiliki efek sinergis dalam menekan mediator inflamasi dari beberapa tipe sel yang juga mengekspresikan PDE3 dan diperkirakan memainkan peranan penting dalam pengobatan asma dan PPOK (contoh: makrofag, sel dendrit, sel epitel, limfosit, sel otot polos saluran nafas dan sel endotel).^{23,24}

PDE4 inhibitor selektif, roflumilast, menurunkan jumlah netrofil dan eosinofil sputum pada pasien PPOK, sehingga diperkirakan dapat bermanfaat pada pengobatan ACO. Nebulisasi dengan menggunakan PDE3/4 inhibitor (RPL554) menyebabkan terjadinya bronkodilatasi dan efek anti inflamasi. Tetapi, perlu diperhatikan tentang potensi toksisitas kardiovaskular oleh PDE3 inhibitor, walaupun diberikan secara inhalasi, sehingga masih perlu penelitian lebih lanjut mengenai kombinasi obat ini secara luas.^{4,24}

c. Makrolida

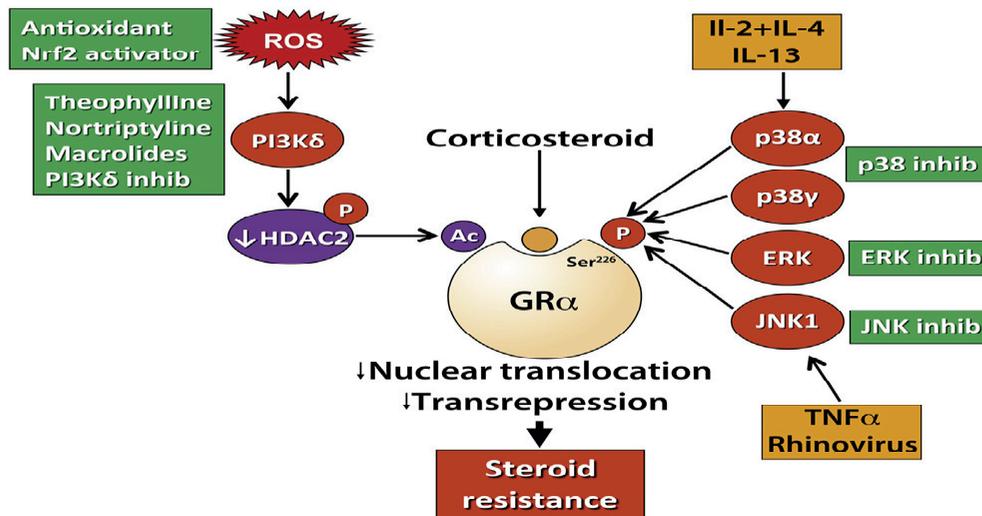
Sebagian pasien dengan asma berat terinfeksi kronik oleh bakteri atipikal, seperti *Mycoplasma pneumoniae* dan *Chlamydia pneumoniae*. Pasien yang sudah dikonfirmasi terinfeksi dengan PCR dan kultur, terdapat perbaikan yang signifikan dalam FEV1 setelah diterapi dengan claritromisin selama 6 minggu. Pada penelitian yang melibatkan lebih banyak pasien asma tidak terkontrol, terapi claritromisin selama 16 minggu tidak menunjukkan perbaikan dalam kontrol asma, walaupun hasil PCR nya positif untuk bakteri atipikal.⁴

Efek dari antibiotik golongan makrolida sebagai obat untuk penyakit asma dan PPOK berkaitan dengan peranan sebagai antibiotik, tetapi dapat juga disebabkan oleh efek anti inflamasi atau immunomodulator. Makrolida sudah lama diketahui memiliki efek anti inflamasi sebagai tambahan terhadap aktifitas antibiotik spektrum luas yang mereka miliki.^{4,25}

Sebuah penelitian mengenai efek makrolida pada PPOK telah dilakukan dengan menggunakan clarithromycin, azithromycin dan eritromisin. Secara umum, tampak manfaat efek antiinflamasi dengan terjadinya penurunan konsentrasi sitokin serum dan sputum, yaitu IL-8, TNF- α , laktoferin, beta-2 mikroglobulin, dll. Tetapi, penelitian lain dari Bernajee dkk tidak menunjukkan hasil yang menunjukkan adanya perubahan pada sitokin inflamasi. Penelitian mengenai efek makrolida pada asma juga sudah dilakukan, tetapi efek yang diharapkan tidak berbeda secara signifikan.²⁵

3. Melawan resistensi terhadap kortikosteroid

Pada pasien PPOK, pasien asma yang merokok, dan pasien dengan asma berat, stress oksidatif akan mengaktifasi PI3K δ , menyebabkan terjadinya fosforilasi dan penurunan aktifitas HDAC2, sehingga terjadi peningkatan asetilasi GR α yang mengakibatkan penurunan kemampuan menekan gen inflamasi yang diaktifkan oleh factor transkripsi proinflamasi. Penurunan aktifitas HDAC2 dapat dilawan dengan antioksidan (termasuk activator Nrf2) dan PI3K δ inhibitor, seperti teofilin dosis rendah, nortriptilin dan makrolida, yang juga menghambat enzim ini. GR α dapat di fosforilasi pada serine oleh MAPK, termasuk



Gambar 3. Mekanisme resistensi kortikosteroid pada pasien asma dan PPOK

p38α, p38gamma, JNK dan ERK, yang diaktifasi oleh sitokin inflamasi dan mengurangi translokasi GRα dari sitoplasma ke nucleus. Infeksi rhinovirus juga menginduksi resistensi kortikosteroid melalui aktivasi JNK. Terdapat beberapa inhibitor MAPK selektif yang dapat meningkatkan translokasi GR. ROS, spesies oksigen reaktif.⁴

a. Aktivasi HDAC2

Terdapat banyak bukti bahwa resistensi terhadap kortikosteroid pada pasien PPOK disebabkan oleh penurunan aktifitas dan ekspresi HDAC2 sebagai akibat dari stres oksidatif dan nitratif. Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan asetilasi dari reseptor glukokortikoid, yang mencegah reseptor tersebut menghambat inflamasi yang dipicu oleh NF-κB. Mekanisme yang sama mungkin mendasari resistensi terhadap kortikosteroid pada pasien yang perokok dan pada pasien dengan serangan asma berat menyebabkan peningkatan stres oksidatif dari oksidan endogen.²⁶

Aktifasi HDAC lebih sedikit pada makrofag alveoli perokok bila dibandingkan dengan non perokok, dan penurunan ini berhubungan dengan peningkatan gen inflamasi pada sel. Jumlah HDAC yang paling menurun adalah subtype HDAC2. Pada pasien dengan PPOK yang sangat berat (GOLD stage 4), ekspresi HDAC2 kurang dari 5% dari yang terlihat pada paru normal. Jumlah HDAC2 yang mengalami penurunan ini berhubungan dengan insensitivitas terhadap kortikosteroid.²⁶

Aktifasi selektif terhadap HDAC2 dapat dicapai dengan pemberian teofilin dosis rendah, yang mengembalikan aktifitas HDAC2 dalam makrofag pada pasien PPOK kembali ke normal dan selanjutnya mengembalikan respons terhadap kortikosteroid. Pada pasien PPOK, kombinasi dari

teofilin oral dosis rendah dengan kortikosteroid inhalasi lebih efektif dalam menurunkan inflamasi pada sputum dibanding bila diberikan sebagai obat tunggal. Kerja dari teofilin tidak dipengaruhi oleh inhibisi pada phosphodiesterase, tetapi diperantarai langsung oleh inhibisi PI3Kδ, suatu oksidan yang diaktifasi oleh stres. Obat lain yang berperan dalam meningkatkan aktifitas HDAC2 dan melawan resistensi terhadap steroid dengan cara menghambat PI3Kδ adalah antidepresan trisiklik nortriptilin dan juga antibiotik golongan makrolida.^{19,26}

4. Pendekatan terapi pasien pausigranulositik

a. Triple inhaler

Kombinasi inhaler yang mengandung kortikosteroid inhalasi, LABA dan LAMA sedang dalam tahap pengembangan, dan kombinasi budesonide, formoterol dan tiotropium sudah terdapat di pasar pada beberapa negara. Banyak pasien dengan severe COPD yang sudah diterapi dengan triple inhaler dan mendapat perbaikan yang signifikan.

Triple inhaler mungkin cocok untuk pasien ACO dan pasien asma berat. Hambatan yang dialami adalah bahwa ketiga obat ini bereaksi secara kimia sehingga sulit untuk dicampur dalam satu inhaler. Beberapa triple inhaler yang sedang dalam uji klinis adalah: budesonide-formoterol-glycopyrrolate, mometasone-indacaterol-glycopyrrolate, dan fluticasone furoate- vilanterol-umeclidinium.⁴

b. Bronchial thermoplasty

Bronchial thermoplasty adalah penggunaan energi radio frekuensi tinggi melalui bronkoskopi fiber optik untuk mengablasi otot-otot polos saluran nafas secara selektif di saluran nafas atas. Bronchial thermoplasty mengurangi massa

otot polos saluran nafas sebagai upaya untuk mengobati hipertrofi otot polos saluran nafas, yang dapat memperberat bronkokonstriksi dan hiperreaktivitas bronkus.⁴

Bronchial thermoplasty terdiri atas kontroler frekuensi radio dan kateter. Setelah insersi kateter melalui bronkoskopi yang kompatibel, energy panas dialirkan melalui kateter ke dinding saluran nafas mulai dari saluran nafas distal berdiameter 3 mm sampai ke cabang bronkus utama. Tiga sesi bronkial termoplasti diselesaikan dengan jarak 3 minggu per sesi. Pada tahun 2010, FDA telah menerima bronkial termoplasti sebagai terapi asma berat dengan gejala tidak terkontrol meskipun telah diterapi dengan kortikosteroid inhalasi dan bronkodilator kerja panjang.²⁷

Hasil penelitian yang dilakukan oleh The Asthma Research Intervention, didapatkan hasil bahwa pasien dengan asma persisten sedang-berat yang dilakukan *bronchial thermoplasty* mengalami eksaserbasi ringan yang lebih sedikit (tapi tidak ada penurunan eksaserbasi berat). Perbaikan jumlah hari bebas gejala, kontrol asma dan kualitas hidup bila dibandingkan dengan grup kontrol pada bulan ke-3 dan 12.²⁷

RINGKASAN

Asma dan PPOK adalah penyakit saluran nafas kronis yang paling sering terjadi dan memiliki manifestasi klinis serta penanganan yang berbeda. Penyakit ACO (Asthma-COPD Overlap) mirip dengan asma dan sisi lain juga memiliki gejala PPOK.

Kemampuan mendeteksi adanya ACO sangat penting karena ACO lebih sering mengalami eksaserbasi serta memiliki prognosis yang lebih jelek dibanding PPOK maupun asma. Pemahaman mengenai ACO masih sangat sedikit dan belum ada definisi serta tatalaksana baku di dunia saat ini.

Salah satu cara penegakan diagnosis ACO yang sedang dikembangkan saat ini adalah melalui pemeriksaan seluler sputum. Pasien dengan sputum yang eosinofilik dominan mungkin respons terhadap kortikosteroid atau anti eosinofil. Pasien dengan netrofil dominan diberi terapi makrolida serta sedang dilakukan penelitian mengenai efek anti IL-1, anti IL-17, CXCR2 antagonis, PDE4 inhibitor dan lain-lain. Penelitian yang intensif dan berkesinambungan diharapkan dapat menghasilkan pengobatan yang optimal bagi penderita asma, PPOK dan ACO.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bujarski S, Parulekar AD, Sharafkhaneh A, Hanania NA. The Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS) ; Current Allergy Asthma Rep,2015; 15: 7
2. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS) : current literature review. J Thorac Dis 2014 ; 6(S1) : S146-S151
3. Barrecheuren M, Esquinas C, Miravitless M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS); Curr Opin Pulm Med 2015, 21:74–79
4. Barnes P. Therapeutic approaches to asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes : Mechanisms of allergic disease, National Heart and Lung Institute. 2015, p 531–545
5. Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines. 2015. Available at : www.ginasthma.org Accessed March 10,2016
6. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Asma, Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. PDPI.2003
7. Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, Sixth Edition, 2016, p 731–750; 767–785.
8. Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). 2015. Available at : www.goldcopd.org Accessed March 10, 2016
9. Global Initiative for Asthma and Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Asthma COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). 2015. Available from : <http://www.ginasthma.org/asthma-copd-and-asthma-copd-overlap-syndrome-acos/> Accessed May 10,2016
10. Barrecheuren M, Esquinas C, Miravitlles M. The Asthma-COPD overlap syndrome : a new entity? COPD Research and Practise 2015 ; 1:8
11. Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S. The Asthma-COPD Overlap Syndrome : A Common Clinical Problem in the Elderly. Journal of Allergy, Hindawi Publishing Corporation, 2011
12. Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI and Senior RM. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Fifth Edition, 2015. p 700-714
13. Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome ; Respiratory Medicine 2016, 110 : 1–11
14. Postma DS, Weiss ST, van den Berge M, Kerstjens HAM, Koppelman GH. Revisiting the Dutch hypothesis; J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 521–9
15. Anthonisen NR. The British hypothesis revisited. Eur Respir J 2004; 23:657–658
16. Vestbo J, Hogg JC. Convergence of the Epidemiology and Pathology of COPD; Thorax 2006; 61:86–88
17. Suzuki T, Tada Y, Kawata N, Matsuura Y et al. Clinical, physiological, and radiological features of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome; International Journal of COPD 2015; 10: 947–954
18. Postma DS, Boezen HM. Rationale for the Dutch Hypothesis, Allergy and Airway Hyperresponsiveness as Genetic Factors and Their Interaction With Environment in the Development of Asthma and COPD; Chest 2004; 126 : 96S–104S
19. Durham A, Caramori G, Chung K, Adcock I. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease. Translational Research 2016;167: 192–203
20. Garcia G, Taille C, Laveneziana P, Bourdin A, Chanez P dan Humbert M. Anti Interleukin-5 therapy in severe asthma. Eur Respir Rev 2013; 22:251–257

21. Corren J. Anti Interleukin-13 antibody therapy for asthma : one step closer. *Eur Respir J* ; 41: 255–56
22. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boule LP, Wang Y, Cockcroft D et al. Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses; *N Engl J Med* 2014; 370:2102–10
23. Page CP. Phosphodiesterase Inhibitors for the Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease; *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 165: 152–164
24. Lipworth BJ. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*,2005; 365: 167–75
25. Sevilla-Sanchez D, Soy-Muner D, Soler-Porcar N. Usefulness of Macrolides as Anti-inflammatories in Respiratory Diseases; *Arch Bronconeumol* 2010; 46(5) : 244–254
26. Barnes PJ. Role of HDAC2 in the Pathophysiology of COPD. *Annu. Rev.Physiol*; 2009; 71:451–64
27. Trivedi A, Pavord I, Castro M. Bronchial thermoplasty and biological therapy as targeted treatments for severe uncontrolled asthma : review. *Lancet Respir Med* 2016 ; Published Online May 23,2016