

DISERTASI

**HUBUNGAN VARIASI GEN RESEPTOR β -2 ADRENERGIK DENGAN
KEJADIAN DAN DERAJAT ASMA PADA KEHAMILAN**

Tinjauan Terhadap Kadar IL-33, Immunoglobulin E plasma, Kelainan Kehamilan
dan Kelainan Janin

**RELATIONSHIP OF VARIATIONS OF β -2 ADRENERGY RECEPTOR GENE WITH THE
EVENT AND STRENGTH OF ASTHMA IN PREGNANCY**

Overview of IL-33 Levels, Plasma Immunoglobulin E, Pregnancy Disorders and Fetal
Disorders



DEWI SETIAWATI

C013181025

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**HUBUNGAN VARIASI GEN RESEPTOR β -2 ADRENERGIK DENGAN
KEJADIAN DAN DERAJAT ASMA PADA KEHAMILAN**
Tinjauan Terhadap Kadar IL-33, Imunoglobulin E plasma, Kelainan Kehamilan
dan Kelainan Janin

DISERTASI

Disusun dan Diajukan Oleh :

DEWI SETIAWATI
C013181025

Kepada

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022

DISERTASI

**HUBUNGAN VARIASI RESEPTOR GEN β -2 ADRENERGIK DENGAN
KEJADIAN DAN DERAJAT ASMA PADA KEHAMILAN**

Tinjauan Terhadap Kadar IL-33, Imunoglobulin E plasma, Kelainan Kehamilan
dan Kelainan Janin

Disusun dan diajukan oleh

DEWI SETIAWATI

C013181025

Telah dipertahankan di hadapan panitia ujian yang dibentuk dalam rangka

Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 18 Januari 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Tim Promotor

TIM PENILAI UJIAN PROMOSI

- Promotor** : Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K)
- Ko-promotor** : Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)
- Ko-promotor** : dr. Rahmawaty Minhajad, PhD, Sp.PD-KHOM
- Penilai** : Dr. dr. Nasruddin A. Mappaware, Sp.OG(K), MARS
- Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K)
- Dr. dr. Andi Mardiah Tahir, Sp.OG(K)
- Dr. dr. A. Armyn Nurdin, M.Sc
- Dr. dr. Yuyun Widaningsih, Sp.PK(K), M.Kes
- Dr.dr. Burhanuddin Bahar, MS

DISERTASI

**HUBUNGAN VARIASI GEN RESEPTOR β -2 ADRENERGIK DENGAN
KEJADIAN DAN DERAJAT ASMA PADA KEHAMILAN,
Tinjauan Terhadap kadar IL-33, Immunoglobulin E Plasma, Kelainan
Kehamilan dan Kelainan Janin**

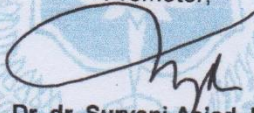
***Relationship Of Variations of β -2 Adrenegic Receptor Genes With The
Incidence And Degree Of Asthma In Pregnancy,
A Review Of IL-33 Levels, Plasma Immunoglobulin E, Pregnancy
Disorders And Fetal Disorders***

Disusun dan diajukan
Oleh

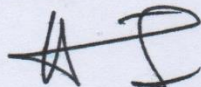
Dewi Setiawati
C013182025

*Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 19 Januari 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui
Promotor,


Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K)
Nip. 19670910 199603 1 001

Co. Promotor



Dr. dr. Irawaty Diahruddin, Sp.P(K)
Nip. 19680910199703 1 001

Co. Promotor



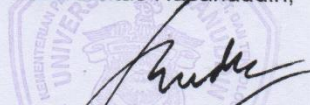
dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM, FINASIM
Nip. 19680218 199903 2 002

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,



dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)
Nip. 19700821 199903 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
Nip. 19661213 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dewi Setiawati

Nomor Mahasiswa : C013181025

Program Studi : Ilmu Kedokteran

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 13 Januari 2022

Yang Menyatakan



Dewi Setiawati

ABSTRACT

DEWI SETIAWATI. *The Relationship of Variations Arg16Gly and Gln27Glu in β -2 Adrenergic Receptor Genes with The Incidence and Degree of Asthma Control in Pregnancy, Overview of Plasma IL-33, Immunoglobulin E Levels, Material and Fetal Abnormalities* (Supervised by **Suryani As'as, Irawaty Djaharuddin,** and **Rahmawati Minhajat**)

This study aims to determine the relationship between β 2-AR gene variation Arg16Gly and Gln27Glu with the risk of asthma in pregnancy and the degree of asthma control in pregnancy, to assess the differences of IL-33 and IgE in asthma in uncontrolled, controlled and non-controlled asthma in pregnancy, assessing differences in maternal health and fetal development in asthma in uncontrolled, controlled and non-asthmatic pregnancies.

The study was conducted in Makassar from November 2020 until June 2021. Examination of the variation of β 2-AR Arg16Gly and Gln27Glu genes as well as IL-33 and IgE levels were performed with blood samples at the PRODIA Laboratory. The research method was a case control. Subject asthma in pregnancy were 40 and non-asthma pregnancy as control. Uncontrolled asthma in pregnancy were 22 and 18 controlled. The results: Arg16Arg genotype had a 2.95 times risk of developing asthma in pregnancy compared to the non-Arg16Arg genotype (Arg16Gly and Gly16Gly) (CI: 1.09 – 8.00, $p=0.05$). The Gln27Gln genotype was not a risk factor for the incidence of asthma in pregnancy compared to the non-Gln27Gln genotype (Gln27Glu and Glu27Glu) (OR=1.42 CI: 0.8-7.2; $p=0.10$).

The results show that Gly16Gly genotype is a risk factor for asthma in pregnancy but Gln27Gln genotype is not a risk factor for asthma in pregnancy. Gly16Gly genotype and Gln27Gln are risk factor for uncontrolled asthma in pregnancy. There is an interaction between these two genotype when combined Gly16Gly and Gln27Gln the risk of asthma incidence is 4.36 times and the risk of uncontrolled asthma is 16.26. There is no effect of variation in β 2-AR Arg16Gly and Gln27Glu genes on IgE and IL-33 levels. There are no effects of asthma and uncontrolled asthma on the incidence of pregnancy and fetal abnormalities in this study.

Keywords: asthma, pregnancy, genotype, controlled



ABSTRAK

DEWI SETIAWATI. *Hubungan Variasi Gen Arg-16-Gly dan Gln-27-Glu β -2 Adrenergik Reseptor dengan Kejadian dan Derajat Kontrol Asma pada Kehamilan, Tinjauan terhadap Parameter Inflamasi: Tinjauan terhadap Kadar IL-33, Imunologi E Plasma, Kelainan Kehamilan, dan Kelainan Janin* (dibimbing oleh Suryani As'ad, Irawaty Djaharuddin, dan Rahmawati Minhajat).

Penelitian ini bertujuan mengentahui hubungan variasi gen β 2-AR Arg-16-Gly dan Gln-27-Glu dengan risiko kejadian asma dalam kehamilan serta derajat kontrol asma dalam kehamilan; menilai perbedaan kadar IL-33 dan Ig-E pada asma dalam kehamilan tidak terkontrol, terkontrol, dan nonkontrol; dan menilai adanya kelainan kehamilan dan perkembangan janin pada asma dalam kehamilan tidak terkontrol, terkontrol, dan nonkontrol.

Penelitian ini merupakan penelitian kasus kontrol dengan subjek penelitian sebanyak 40 orang ibu asma dalam kehamilan dan kontrol ibu nonasma hamil. Subjek asma dalam kehamilan tidak terkontrol sebanyak 22 orang dan yang terkontrol 18 orang. Penelitian dilakukan di Klinik Wirahusada Makassar selama November 2020 sampai dengan Juni 2021. Pemeriksaan variasi gen β 2-AR Arg-16-Gly dan Gln-27-Glu serta Kadar IL-33 dan Ig-E dilakukan dengan sampel darah di Laboratorium Prodia.

Hasil penelitian menunjukkan genotipe Arg-16-Arg berisiko 2,95kali menjadi asma dalam kehamilan dibandingkan genotipe non-Arg-16-Arg (Arg-16-Gly dan Gly-16-Gly) (CI: 1,09 – 8,00, $p=0,05$). Genotipe Gln-27-Glu bukan merupakan faktor risiko terhadap kejadian asma dalam kehamilan (OR=1,42 CI:0,8 – 7,2, $p=0,10$). Artinya, genotipe Arg-16-Arg merupakan faktor risiko kejadian asma dalam kehamilan, namun genotipe Gln-27-Gln bukan merupakan faktor risiko. Genotipe Arg-16-Arg dan Gln-27-Gln merupakan faktor risiko kejadian asma tidak terkontrol dalam kehamilan. Terdapat interaksi antarkedua genotipe ini karena jika dikombinasi Arg-16-Arg dan Gln-27-Gln risiko kejadian asma 4,36 kali dan risiko kejadian asma tidak terkontrol 16,25 kali. Tidak ditemukan pengaruh variasi gen β 2-AR Arg-16-Gly dan gen Gln-27-Glu terhadap kadar Ig-E dan IL-33. Tidak ditemukan pengaruh asma terhadap kejadian kelainan kehamilan dan janin pada penelitian ini.

Kata kunci: asma, kehamilan, genotipe, terkontrol



KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim.

Assalamum 'alaikum warahmatullahi wabarakaatuh.

Alhamdulillahirabbil'alamin dipanjatkan ke hadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayahNya sehingga saya mampu menyelesaikan disertasi ini. Shalawat dan salam kepada junjungan kita Nabi Besar Muhammad SAW, beserta keluarga, sahabat serta para pengikutnya.

Penyusunan dan penyelesaian disertasi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan kesehatan serta membalas amal kebaikan mereka. Dalam kesempatan ini, saya dengan tulus menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada:

Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin, **Prof. Dr. dr. Budu, PhD, M.Med, SpM(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan **dr. Agussalim, M. Med, Ph.D, Sp.GK(K)** selaku Ketua Program Studi S3 Ilmu kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah berkenan memberi saya kesempatan melanjutkan Program Pendidikan Doktor.

Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K) selaku promotor yang telah banyak memberikan bimbingan, arahan dan motivasi dalam penyelesaian disertasi ini. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, SpP(K)** selaku kopromotor, **dr. Rahmawati Minhajad, PhD, SpPD, KHOM** selaku kopromotor yang telah banyak memberikan bimbingan, ide dan saran untuk perbaikan disertasi ini.

Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K), Dr. dr. Nasruddin A. Mappaware, Sp.OG(K), MARS, Dr. dr. Andi Mardiah Tahir, Sp.OG(K), Dr. dr. A. Armyun Nurdin, M.Sc, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, Sp.PK(K), M.Kes, Dr.dr. Burhanuddin Bahar, MS atas kesediaan membimbing sekaligus sebagai penguji. Pemikiran positif, ide serta sarannya yang turut membangun substansi disertasi ini.

Prof. Hamdan Juhannis, MA, PhD selaku Rektor Universitas Islam Negeri Alauddin serta **Dr. dr Syatirah, M.Kes, SpA** selaku dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN serta **Dr. dr. A. Armyun Nurdin, M.Sc** selaku dekan sebelumnya yang telah memberikan izin serta motivasi untuk mengikuti pendidikan S3.

Seluruh Staf Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar yang telah memberikan dukungan dan semangat untuk mengikuti Pendidikan S3.

Staf Program S3 Program Studi Ilmu Kedokteran, atas dukungan dan motivasi untuk menyelesaikan disertasi. **Staf Klinik Wirahusada Medical Center** atas kerjasama dan bantuannya dalam pengumpulan sampel.

Para pasien yang telah berkenan yang menjadi sampel dalam penelitian ini atas kesedian dan kerjasamanya serta diiringi doa agar mereka diberikan kesehatan serta dapat melahirkan dengan baik, ibu dan janin sehat walafiat.

Bapak dan Ibu saya, Ayahanda **Muhammad Muchsin, SE (alm)** dan Ibunda **dr Radianah M, SpA**, Mertua saya **Prof. Dr. H. M. Iskandar (alm)** dan ibunda **Dra. Hj. Hurriyah Said, M.Sos** atas dukungan, doa dan kasih sayang yang telah diberikan kepada saya.. Kepada saudara-saudara saya, **dr. Wachyudi Muchsin, SH, Mkes, dr. Diana Muchsin SpKK dan dr. Achmad Harun Muchsin, SpN** juga kepada kakak dan adik ipar saya **Novita Kumala Sari Sutopo SE, MM, Nurham amrullah SE, MM, Dr. dr. Ishaq Iskandar, M.Kes, Dr.Syarif Iskandar, SE, MM dan Nurul Inayah, SSi.Apt, MM** atas dukungan dan doanya.

Tak terhingga ungkapan syukur, telah memiliki **Dr. dr. M. Harun Iskandar Sp.P(K), Sp.PD K-P** suami tercinta yang selalu pengertian dan setia mendampingi saya dalam keadaan senang maupun susah. Kesabaran, pengertian, gagasan, dorongan dan kejujurannya yang sangat mendukung terselesaikannya disertasi ini. Juga untuk keempat anakku tersayang, **Aura Rahmalyah Harun, Muhammad Rahadi Harun, Aisyah Misyari Harun, dan Alisha Qanita Harun** atas pengertian dan kesabaran selama ini. Kalian merupakan limpahan karunia yang Allah SWT berikan kepada saya.

Banyak pihak yang telah membantu penyelesaian Pendidikan Doktor dan penerbitan disertasi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu. Dengan ketulusan hati, saya sampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya. Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan Bapak, Ibu, Saudara dan Saudari dengan pahala yang berlipat ganda. Amin.

Akhir kata, semoga terbitnya disertasi ini dapat membawa manfaat dan berkah bagi kita semua, dan dapat dilanjutkan untuk kemajuan ilmu pengetahuan pada umumnya dan khususnya dalam perawatan ibu asma dalam kehamilan serta kepentingan masyarakat dan Bangsa Indonesia.

Wassalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Makassar, 13 Januari 2022

Dewi Setiawati

Abstrak

Dewi Setiawati. *Hubungan Variasi Gen Reseptor β -2 Adrenergik dengan Kejadian dan Derajat Asma pada Kehamilan, suatu tinjauan terhadap Kadar IL-33, Immunoglobulin E plasma, Kelainan Kehamilan dan Kelainan Janin* (dibimbing oleh **Suryani As'ad, Irawaty Djaharuddin, Rahmawati Minhajat**).

Penelitian ini bertujuan mengetahui (1) hubungan variasi gen Reseptor β -2 Adrenergik (β 2-AR) dengan risiko kejadian asma dalam kehamilan serta derajat asma dalam kehamilan, (2) Menilai perbedaan kadar IL-33 dan IgE pada asma tidak terkontrol dalam kehamilan, terkontrol dan non asma, (3) Menilai adanya kelainan kehamilan dan perkembangan janin pada asma tidak terkontrol dalam kehamilan, terkontrol dan non asma.

Penelitian dilakukan di Klinik Wirahusada Makassar mulai November 2020 sampai juni 2021. Pemeriksaan variasi gen β 2-AR dengan *Polymerase Chain Reaction* dan kadar IL-33 serta IgE dilakukan dengan metode *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Derajat asma ditentukan berdasarkan derajat kontrol asma dengan kriteria GINA (Global Initiative for Asthma). Penelitian ini adalah kasus kontrol dengan kasus 40 ibu asma dalam kehamilan dan kontrol ibu non asma hamil.

Hasil penelitian subyek genotipe Arg16Arg kejadian asma dalam kehamilan lebih tinggi dibandingkan non Arg16Arg (Arg16Gly dan Gly16Gly) (OR=2,95, 95%CI: 1,09 – 8,00, p=0,05). Subyek genotipe Genotipe Gln27Gln kejadian asma dalam kehamilan tidak berbeda dibandingkan non Gln27Gln (Gln27Glu dan Glu27Glu) (OR=1,42 CI:0,8–7,2; p=0,10). Subyek dengan genotipe Arg16Arg merupakan faktor risiko terhadap derajat asma tidak terkontrol dalam kehamilan (OR=5,05, CI:1,2–20,2; p=0,01). Genotipe Gln27Gln berisiko menjadi asma tidak terkontrol dalam kehamilan dibandingkan Non Gln27Gln (OR =8,07, CI: 0,64–22,6; p=0,04). Subyek dengan genotipe Arg16Arg + Gln27Gln dibandingkan non Arg16Arg + non Gln27Gln berisiko kejadian asma tidak terkontrol dalam kehamilan (OR=16,25, 95%CI=, p=0,01).

Kesimpulan pada penelitian ini genotipe Arg16Arg merupakan faktor risiko kejadian asma dalam kehamilan sebesar 2,95 namun genotipe Gln27Gln bukan faktor risiko. Genotipe Arg16Arg dan Gln27Gln merupakan faktor risiko kejadian asma tidak terkontrol dalam kehamilan, terdapat interaksi kedua genotipe ini dimana bila dikombinasi Arg16Arg dan Gln27Gln risiko kejadian asma 4,36 kali dan risiko kejadian asma tidak terkontrol 16,25 kali.

Kata kunci: asma, kehamilan, genotipe, terkontrol

Abstract

Dewi Setiawati. *Relationship of Variations of β -2 Adrenergic Receptor Genes with the Incidence and Degree of Asthma in Pregnancy, a review of IL-33 Levels, Plasma Immunoglobulin E, Pregnancy Disorders and Fetal Disorders* (supervised by **Suryani As'ad, Irawaty Djaharuddin, Rahmawati Minhajat**).

This study aims to determine (1) the relationship between variations of β 2-AR gene with the risk of asthma in pregnancy and the degree of asthma in pregnancy, (2) Assess differences in IL-33 and IgE levels in uncontrolled, controlled and non-asthmatic asthma in pregnancy, (3) Assessing the presence of abnormalities in pregnancy and fetal development in uncontrolled asthma in pregnancy, controlled and non-asthmatic.

The study was conducted at the Wirahusada Clinic in Makassar from November 2020 to June 2021. Examination of Arg16Gly and Gln27Gln gene β 2-AR polymorphisms with PCR. Interleukin 33 and IgE levels were analyzed from serum samples using the Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. *Degree of Asthma* based on degree of asthma control assessed by GINA criteria. This was a cases control study with cases of 40 asthmatic mothers in pregnancy and controls of non-asthmatic pregnant women.

The results showed that subjects with the Arg16Arg genotype had a higher incidence of asthma in pregnancy than non-Arg16Arg (Arg16Gly and Gly16Gly) (OR=2.95, 95% CI: 1.09 – 8.00, p=0.05). Gln27Gln genotype Subjects incidence of asthma in pregnancy was not different from that of non-Gln27Gln (Gln27Glu and Glu27Glu) (OR=1.42 95% CI: 0.8–7.2, p=0.10). Arg16Arg genotype was a risk factor for the degree of uncontrolled asthma in pregnancy (OR=5.05, 95% CI: 1.2–20.2; p=0.01). The Gln27Gln genotype was at risk of developing uncontrolled asthma in pregnancy compared to non Gln27Gln (OR = 8.07, 95% CI: 0.64–22.6; p = 0.04). Subjects with genotype Arg16Arg + Gln27Gln compared to non Arg16Arg + non Gln27Gln had a higher risk of uncontrolled asthma in pregnancy (OR=16.25, p=0.01).

The conclusion of this study Arg16Arg genotype was a risk factor for the incidence of asthma in pregnancy 2.95 times, but the Gln27Gln genotype was not. Arg16Arg was a risk factor for uncontrolled asthma in pregnancy 5.05 times and Gln27Gln genotypes 8.02 times. If two genotypes combined, the risk of asthma increased 4.36 times and uncontrolled asthma 16.25 times.

Keywords: asthma, pregnancy, genotype

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	I
LEMBAR PENGESAHAN	III
TIM PENILAI PROMOSI	IV
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	V
KATA PENGANTAR	VI
ABSTRAK	IX
ABSTRACT	X
DAFTAR ISI.....	XI
DAFTAR TABEL.....	XIII
DAFTAR GAMBAR.....	XV
DAFTAR SINGKATAN.....	XVI
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah... ..	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.4 Manfaat Penelitian.....	9
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1 Definisi	10
2.2 Perubahan sistem respirasi pada masa kehamilan.....	11
2.3 Patogenesis Asma dalam Kehamilan... ..	13
2.4 Pengaruh kehamilan terhadap asma... ..	17
2.5 Pengaruh Asma terhadap kehamilan... ..	18
2.6 Diagnosis... ..	19
2.7 Penatalaksanaan... ..	19
2.8 Variasi gen β 2-AR pada asma dalam kehamilan... ..	31
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP,	
HIPOTESIS DAN ALUR PENELITIAN	33
3.1 Kerangka Teori.....	33
3.2 Kerangka Konsep	34

3.3	Hipotesis Penelitian.....	35
3.4	Desain penelitian.....	36
3.5	Tempat dan waktu penelitian... ..	36
3.6	Populasi dan subyek penelitian... ..	36
3.7	Perkiraan besar sampel.....	37
3.8	Metode Pengambilan Sampel.....	37
3.9	Defenisi operasional dan Kriteria Obyektif.....	38
3.10	Metode Pemeriksaan Genetik... ..	42
3.11	Metode dan Analisis Data... ..	45
3.12	Aspek Etik.....	45
3.13	Prosedur Penelitian.....	45
3.14	Alur Penelitian... ..	46
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....		47
4.1	Hasil Penelitian... ..	47
4.2	Pembahasan... ..	60
4.3	Keterbatasan Penelitian.....	70
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		71
5.1	Ringkasan.....	71
5.2	Kesimpulan... ..	73
5.3	Saran.....	74
PUSTAKA.....		75
LAMPIRAN		

DAFTAR TABEL

2.1	Nilai normal gas darah arteri pada wanita hamil dan tidak hamil...	12
2.2	Perubahan fungsi paru selama kehamilan...	13
2.3	Parameter asma terkontrol pada wanita hamil...	21
2.4	Obat yang direkomendasikan dalam penatalaksanaan asma dan alergi pada kehamilan...	24
2.5	Dosis kortikosteroid inhalasi <i>Low, medium and high doses</i> , LTRA pada kehamilan...	27
2.6	Parameter berat serangan asma eksaserbasi...	29
2.7	Manajemen <i>home treatment</i> asma eksaserbasi dalam kehamilan dan Laktasi...	30
4.1	Karakteristik subyek penelitian...	48
4.2	Hubungan variasi gen β 2-AR dengan risiko kejadian asma dalam kehamilan...	49
4.3	Sebaran kejadian asma tidak terkontrol dalam kehamilan berdasarkan variasi gen β 2-AR	52
4.4	Perbandingan kadar IL-33 dan IgE serum berdasarkan variasi gen β 2-AR genotipe Arg16Ag vs non Arg16Arg...	54
4.5	Perbedaan kadar IL-33 dan IgE serum berdasarkan variasi gen β 2-AR genotipe Gln27Gln vs non Gln27Gln.....	54
4.6	Perbandingan kadar IL-33 dan IgE serum berdasarkan kombinasi variasi gen β 2-AR	55
4.7	Perbandingan kadar IL-33 dan IgE serum subyek asma dalam kehamilan dan non asma hamil.....	55
4.8	Perbandingan kadar IL-33 dan IgE Serum berdasarkan derajat Kontrol asma dalam kehamilan.....	56
4.9	Perbandingan kejadian kelainan dalam kehamilan berdasarkan asma dalam kehamilan dan non asma	57
4.10	Perbandingan kejadian kelainan dalam kehamilan berdasarkan Asma tidak terkontrol dalam kehamilan dan asma terkontrol.....	57

4.11 Perbandingan kejadian kelainan janin berdasarkan asma dalam kehamilan dan non asma	58
4.12 Perbandingan kejadian kelainan janin berdasarkan asma tidak terkontrol dalam kehamilan dan asma terkontrol dalam kehamilan. .	60

DAFTAR GAMBAR

1. Interaksi antara ibu, plasenta dan fetus pada asma dalam kehamilan.... 15
2. Perubahan Immunologis yang menjadi ciri asma pada kehamilan
(panah merah) yang dapat mengganggu pertumbuhan janin fisiologis... 16
3. *Stepwise approach* manajemen asma pada wanita hamil.....25
4. Perubahan pasangan basa T ke C pada-20 basa-pasang hulu dari
kodon inisiasi gen 2-AR..... 44

DAFTAR SINGKATAN

Arg	: Arginin
Gly	: Glysin
Gln	: Glutamin
Glu	: Glutamat
β -2 AR	: <i>Betha 2 adrenoceptor</i>
IL-33	: Interleukin 33
IgE	: Immunoglobulin E
FEV1	: <i>forced expiratory volume in one second</i>
Th2	: <i>T-helper 2</i>
ICS	: <i>Inhaled Corticosteroid</i>
GINA	: <i>Global Initiatif for Asthma and Prevention</i>
SABA	: <i>short-acting β_2 agonist</i>
LABA	: <i>Long acting β_2 agonist</i>
LTA	: <i>Leukotriene-receptor antagonist</i>
PCR	: <i>Polimerase Chain Reaction</i>
PEFR	: <i>Peak Expiratory Flow Rate</i>
DNA	: <i>Deoxy Ribo Nucleat Acid</i>
ACT	: <i>Asthma Controlled Test</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asma adalah suatu penyakit heterogen, biasanya ditandai dengan inflamasi kronik jalan napas. Ditegakkan dengan adanya gejala respirasi seperti mengi, sesak napas, dada terasa tertekan dan batuk yang berpolimorfisme dari waktu dan intensitasnya disertai dengan disertai dengan keterbatasan aliran udara expirasi. Asma biasanya berhubungan dengan hiperrespons jalan napas terhadap stimulus langsung atau tidak langsung dan disertai inflamasi kronik jalan napas. (Gina 2020)

Asma dalam kehamilan adalah salah satu fenotipe asma pada populasi yang khusus yaitu wanita hamil dengan karakteristik berbeda dibandingkan asma pada umumnya. Patogenesis diduga berbeda dan tentunya penanganan yang lebih spesifik karena menyangkut kesehatan ibu dan janin. Asma pada kehamilan adalah asma yang terjadi selama kehamilan atau asma yang memberat selama kehamilan. Asma dalam kehamilan paling sering ditemukan terutama pada kehamilan minggu ke 24-36 minggu (Gina, 2020).

Asma dalam kehamilan merupakan penyakit respirasi yang paling sering ditemukan pada ibu hamil dengan prevalensi kejadian 4 -12 persen di seluruh dunia (Barman, 2013). Asma dalam kehamilan selain dapat berefek terhadap kesehatan ibu dan juga berefek pada janin. Di Amerika angka mortalitas dilaporkan 2,1 per 100.000 ibu hamil. Asma dalam kehamilan yang tidak terkontrol dihubungkan dengan komplikasi pada bayi seperti kematian perinatal,

Pertumbuhan janin terhambat, kecil masa kehamilan, lahir prematur, berat badan lahir rendah, dan malformasi kongenital. Asma dalam kehamilan berhubungan dengan peningkatan risiko ibu menderita preeklamsia sebesar 50%, DM gestasi sebesar 40% dan menjalani sectio cesarea sebesar 31%. Komplikasi pada ibu juga dihubungkan dengan gangguan plasenta seperti plasenta previa, perdarahan dan abrupsi, perdarahan post partus, dan peningkatan insidensi kelahiran dan persalinan premature (Murphy et al. 2003; Wang et al. 2014).

Patogenesis asma pada kehamilan belum sepenuhnya dipahami. Mekanisme yang diduga berperan pada terjadinya asma pada kehamilan dihubungkan dengan perubahan hormonal terutama akibat peningkatan progesteron dan kortisol (Gaga, 2007). Tan et al pada subyek asma yang mendapatkan hormon progesterone menyebabkan berkurangnya densitas dan respons *beta-2 Adrenergic Receptor* (β_2 -AR) serta berkurangnya respons cyclin-AMP (Tan et al. 1997). Mekanisme lain yaitu peningkatan respons inflamasi Th2. Kehamilan ditandai dengan imunosupresi fisiologis, yaitu toleransi imunologis yang melindungi janin dari respons imun ibu. Kehamilan fisiologis sendiri adalah suatu kondisi dengan dominasi Th2. Asma dianggap sebagai inflamasi Sel Th2 dengan peradangan kronik jalan napas yang mengarah ke bronkial hiperrespons dan obstruksi jalan napas. Kondisi ini akan menyebabkan munculnya asma dalam kehamilan atau perburukan asma. Kehamilan juga menginduksi peningkatan jumlah sel T regulator (Treg) yang berperan dalam pemeliharaan toleransi ibu terhadap antigen paternal yang diekspresikan janin selama kehamilan dan menghambat aktivasi limfosit T efektor dan sel natural Killer (NK). Treg memberikan efek penghambatan pada limfosit NK yang berfungsi

untuk perlindungan terhadap infeksi virus. (Lilla, 2011). Gangguan pada imunitas ibu dengan berkurangnya *cell-mediatedimmunity* menyebabkan mudahnya terjadi infeksi pada ibu dengan asma dan mempredisposisi terjadinya eksaserbasi dan memperburuk kontrol asma. Efek fisiologis kehamilan lain yaitu elevasi diafragma dan hiperventilasi pada kehamilan juga akan meningkatkan risiko hipoksia pada asma (Isabella, 2009). Peran utama Interleukin 33 (IL-33) dalam patogenesis asma adalah mengaktivasi sel Th2. Interleukin 33 yang terlokalisasi dalam inti sel akan dilepaskan bila terjadi kerusakan sel akibat alergen dan kemudian akan memprovokasi peradangan lokal sebagai alarmin. Interleukin 33 mengaktivasi produksi sel Th2 oleh sel T naive melalui IL-33 reseptor (ST2).(Yagami et al. 2010)

Pada ibu hamil yang cenderung alergi, paparan terhadap beberapa antigen menyebabkan aktivasi sel Th2 dan produksi IgE. Ketika terpapar beberapa antigen seperti protein pada serbuk bunga, debu, bulu hewan, makanan tertentu, respons sel T yang dominan adalah pembentukan sel Th2. Hipersensitivitas terjadi sebagai akibat dari aktivasi sel Th2 yang berespons terhadap antigen protein atau zat kimia yang terikat protein. Antigen yang menimbulkan reaksi hipersensitivitas tipe cepat sering disebut sebagai allergen. Interleukin 4 (IL-4) dan IL-13 yaitu sebagian dari sitokin yang disekresi oleh sel Th2 akan menstimuli limfosit B yang spesifik terhadap antigen asing untuk berdiferensiasi menjadi sel plasma yang kemudian memproduksi IgE. Alergen akan terikat pada IgE yang menempel pada sel mast dan terjadi degranulasi sel mast tersebut. Degranulasi tersebut mengeluarkan histamin,

protease, leukotrin dan prostaglandin yang menyebabkan bronkokonstriksi, sekresi mukus dan vasodilatasi (Thomas et al. 2001; Lee et al. 2009).

Faktor genetik berperan pada faktor risiko, keparahan dan respon terapi pada asma. β 2-adrenergic receptor (β 2-AR) adalah target molekuler untuk β 2-agonis yang digunakan dalam menilai risiko, keparahan serta pengobatan asma. Terdapat 2 variasi paling sering pada gen β 2-AR yaitu Arg16Gly (+ 46A> G; rs1042713) dan Gln27Glu (+ 79C> G; rs1042714) (Adeloye 2013). Variasi gen β 2-AR Arg16Gly ini merubah urutan asam amino β 2-AR, di mana asam amino arginin pada posisi 16 berubah menjadi glisin. Terdapat tiga genotipe yaitu: Arg16Arg, Arg16Gly dan Gly16Gly. Variasi gen β 2-AR Gln27Glu ini merubah urutan asam amino β 2-AR, di mana asam amino glutamin pada posisi 27 berubah menjadi asam glutamate dan terdapat tiga genotipe yaitu: Gln27Gln, Gln27Glu, Glu27Glu. Variasi gen β 2-AR ini diduga dapat mengubah fenotip asma, hipersensitif jalan napas dan respons terhadap terapi β -agonis yang mungkin menjelaskan perbedaan pada risiko kejadian dan keparahan asma (Lingget, 2000).

Carolina dkk mendapatkan pada subyek dengan variasi gen β 2-AR genotipe Arg16Arg merupakan faktor risiko kejadian asma (OR=6,7; CI = 3.07 - 16.03). Birbian N mendapatkan risiko kejadian asma lebih rendah pada genotipe Gly16Gly risiko kejadian asma lebih rendah (OR = 0,65, 95 % CI = 0,41–1,02, and P = 0,049). Birbian dkk melaporkan variasi gen β 2-AR genotipe Gln27Gln tidak berhubungan dengan risiko kejadian asma (P = 0,163) (Birbian et al, 2012) namun berbeda penelitian Carolina dkk mendapatkan genotipe Gln27Gln merupakan faktor risiko

kejadian asma dengan OR 2,12 (CI = 1,22 - 3,71) (Carolina et al. 2014). Mekanisme yang mendasari peranan variasi ini terhadap kejadian asma dihubungkan dengan *down regulation* β 2-AR. (Hall et al. 1999)

Penelitian Almira dkk melaporkan pada populasi asma Kazakh genotipe Arg16Arg merupakan faktor risiko terhadap asma tidak terkontrol (OR =5,36, P = 0,02). Rebordosa dkk juga melaporkan hal yang sama dimana risiko asma yang tidak terkontrol dan berat pada pasien dengan genotipe Arg16Arg. Hubungan antara genotipe Arg16Arg dan kontrol asma yang lebih buruk juga dilaporkan oleh Carroll dkk, yang menemukan bahwa lama rawat inap karena eksaserbasi asma lebih lama dan risiko untuk diintubasi serta menggunakan ventilasi mekanis lebih tinggi pada subyek asma dengan variasi gen ini. Pengaruh variasi Arg16Gly pada kontrol asma dapat dikaitkan dengan gangguan fungsi β 2-AR akibat kehadiran arginin bukan glisin dalam struktur pada posisi asam amino ke-16. Hal ini karena Arg16 menyebabkan perubahan konfigurasi β 2-AR sehingga terjadi penurunan ketersediaan tempat pengikatan untuk interaksi dengan ligan. (Shasane et al. 2014)

Penelitian variasi gen β 2-AR pada subyek asma dalam kehamilan untuk menilai risiko dan derajat asma sangat jarang dilaporkan. Hal ini menjadi dasar penelitian ini akan dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah variasi gen β 2-AR berpengaruh terhadap risiko kejadian asma dalam kehamilan?
2. Apakah variasi gen β 2-AR berpengaruh terhadap derajat kontrol asma dalam kehamilan?
3. Apakah terdapat interaksi variasi gen β 2-AR terhadap kejadian asma dalam kehamilan?
4. Apakah terdapat interaksi variasi gen β 2-AR terhadap kejadian asma tidak terkontrol dalam kehamilan?
5. Apakah ada perbedaan kadar IL-33 pada asma tidak terkontrol dalam kehamilan, terkontrol dan non-asma hamil?
6. Apakah ada perbedaan kadar IgE pada asma tidak terkontrol dalam kehamilan, terkontrol dan non-asma hamil?
7. Apakah ada perbedaan kelainan kehamilan dan janin pada asma dalam kehamilan, tidak terkontrol, terkontrol dan non-asma hamil?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Diketuainya hubungan variasi gen β 2-AR terhadap kejadian dan derajat kontrol asma dalam kehamilan

1.3.2 Tujuan khusus

- a. Diketuainya perbandingan gen β 2-AR genotipe Arg16Arg dibandingkan Non Arg16Arg terhadap risiko kejadian asma dalam kehamilan
- b. Diketuainya perbandingan gen β 2-AR genotipe Gln27Gln dibandingkan Non Gln27Gln terhadap risiko kejadian asma dalam kehamilan
- c. Diketuainya perbandingan gen β 2-AR genotipe Arg16Arg dibandingkan Non Arg16Arg terhadap risiko kejadian asma tidak terkontrol dalam kehamilan
- d. Diketuainya perbandingan gen β 2-AR genotipe Gln27Gln dibandingkan Non Gln27Gln terhadap kejadian asma tidak terkontrol dalam kehamilan
- e. Diketuainya interaksi gen β 2-AR genotipe Arg16Arg dan Gln27Gln terhadap kejadian asma dalam kehamilan

- f. Diketuainya interaksi gen β 2-AR genotipe Arg16Arg dan Gln27Gln terhadap kejadian asma tidak terkontrol dalam kehamilan dibandingkan
- g. Diketuainya perbedaan kadar IL-33 dan IgE subyek asma dalam kehamilan dengan genotipe Arg16Arg dan Gln27Gln dibandingkan Non Arg16Arg dan Non Gln27Gln
- h. Diketuainya perbedaan kadar IL-33 dan IgE Subyek asma tidak terkontrol dalam kehamilan, terkontrol dan non-asma hamil.
- i. Diketuainya perbedaan kelainan kehamilan dan janin pada asma tidak terkontrol dalam kehamilan, terkontrol dan non-asma hamil

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Untuk pengembangan Ilmu pengetahuan

- a. Memberikan konfirmasi ilmiah tentang peranan varisasi gen β 2-AR terhadap kejadian asma dalam kehamilan
- b. Memberikan konfirmasi ilmiah peranan varisasi gen β 2-AR terhadap derajat kontrol asma dalam kehamilan
- c. Memberikan konfirmasi ilmiah perbedaan kadar IgE dan IL-33 pada asma tidak terkontrol dalam kehamilan, terkontrol dan non-asma hamil.
- d. Memberikan konfirmasi perbedaan kesehatan maternal dan perkembangan janin pada asma tidak terkontrol dalam kehamilan, terkontrol dan non-asma hamil.

1.4.2 Untuk pengembangan medik

Data pada penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk stratifikasi risiko terhadap kejadian dan perkembangan asma dalam kehamilan sehingga upaya antisipasi dapat dilakukan

BAB II

Tinjauan Kepustakaan

2.1 Definisi

Asma adalah inflamasi kronik jalan napas dengan karakteristik bronkokonstriksi dan hiperrespon jalan napas. Ditandai dengan riwayat gejala respirasi seperti mengi, sesak napas, dada terasa berat dan batuk yang berpolimorfisme pada waktu dan intensitas, disertai dengan keterbatasan udara expirasi. Asma pada kehamilan dalam *guideline Global Initiative for Asthma* digolongkan sebagai asma pada populasi khusus yang perlu penanganan yang berbeda. Asma yang terjadi selama kehamilan atau asma yang memburuk selama kehamilan ditemukan terutama pada kehamilan minggu ke 24-36 minggu (Gina, 2019).

Asma dalam kehamilan merupakan penyakit respirasi yang paling sering ditemukan pada ibu hamil dengan prevalensi kejadian 4 sampai 12 persen. (Barman, 2013; Namazy, 2015). Asma pada kehamilan yang tidak tertangani dengan baik dan tidak terkontrol dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada bayi dan juga ibu hamil. Di Amerika mortalitasnya dilaporkan 2,1 per 100.000. Kontrol asma yang buruk dihubungkan dengan komplikasi pada bayi seperti kematian perinatal, pertumbuhan janin terhambat, lahir premature, berat badan lahir rendah, *small for gestational age* dan malformasi kongenital. Ibu dengan asma kehamilan dihubungkan dengan peningkatan risiko ibu mengalami preeklamsia sampai 50%, DM gestasi sebesar 40% dan menjalani sectio cesarea sebesar 31%. Komplikasi plasenta seperti plasenta previa, perdarahan dan abrupsi,

perdarahan post partus, dan peningkatan insidensi melahirkan (Murphy, 2003; Wang dkk, 2014).

2.2 Perubahan sistem respirasi pada masa kehamilan

Perubahan sistem respirasi pada masa kehamilan diperlukan untuk pertumbuhan janin dan kebutuhan oksigen maternal. Perubahan sistem respirasi meliputi perubahan kebutuhan oksigen, *dyspneu* dan peningkatan volume tidal. Selama kehamilan terjadi perubahan fisiologi sistem pernapasan disebabkan oleh perubahan hormonal dan faktor mekanik. Pengaruh hormonal (peningkatan kadar estrogen) menyebabkan ligamen pada kerangka iga berelaksasi sehingga ekspansi rongga dada meningkat. Sedangkan perubahan mekanis meliputi elevasi posisi istirahat diafragma sekitar 4-5 cm, peningkatan 2 cm transversal subkostal dan iga bawah melebar serta lingkaran toraks kurang lebih 6 cm. Semua perubahan ini disebabkan oleh pembesaran uterus akibat tekanan ke atas. Perubahan-perubahan ini diperlukan untuk mencukupi kebutuhan metabolik dan sirkulasi untuk pertumbuhan janin, plasenta dan uterus. Hiperventilasi pada kehamilan adalah hiperventilasi relatif, artinya kenaikan ventilasi alveolar di luar pengaruh CO₂ sehingga PaCO₂ menurun. Sebagai kompensasi peningkatan kebutuhan oksigen dalam kehamilan terjadi peningkatan ventilasi permenit 40-50 %. Hiperventilasi ini disebabkan peningkatan volume tidal dari 450 cc menjadi 600 cc. Peningkatan volume tidal ini disebabkan oleh efek progesteron terhadap pusat respirasi. Hiperventilasi menyebabkan alkalosis respiratorik yang dikompensasi oleh asidosis metabolik. Nilai gas darah pada awal kehamilan yakni PH: 7,40 – 7,45, PCO₂: 28-

32 mmHg. PO₂: 106 - 110 mmHg. PO₂ dalam vena umbilikalis lebih rendah daripada *capiler arteriovenous* plasenta akibat menurunnya kadar oksigen pada plasenta maternal pada suplai darah fetus, jadi hipoksemia maternal (< 95mmHg) menyebabkan menurunnya suplai oksigen pada fetus (NAEPP, 2005).

Tabel 2.1. Nilai normal gas darah arteri pada wanita hamil dan tidak hamil

	pH	pO ₂ (mmHg)	pCO ₂ (mmHg)
Wanita tidak hamil	7,4	91-95	36-39,4
Wanita hamil	7,4-7,45	106-110	28-32

Hipoksemia kronis menyebabkan terhambatnya pertumbuhan intrauterus dan berat badan lahir rendah. PCO₂ yang rendah esensial untuk keseimbangan asam-basa fetus dan peningkatan PCO₂ maternal menyebabkan asidosis pada fetus. Pembesaran uterus mendorong diafragma keatas sekitar 4-5 cm menghasilkan penurunan *functional residual capacity* (FRC) sekitar 18%, karena perubahan ini, wanita hamil lebih cepat mengalami desaturasi selama periode hipopnue karena hilangnya volume cadangan paru. Kehamilan tidak mengubah *forced expiratory volume in one second* (FEV1) atau *peak expiratory flow rate* (PEFR) (tabel 2). Selama kehamilan FEV1 dan PEFR berkorelasi dengan gejala eksaserbasi dari asma sehingga dapat dipakai monitor asma yang terkontrol (Vatty, 2012; Hardy, 2010).

Tabel 2.2. Perubahan fungsi paru selama kehamilan

<i>Respiratory rate</i>	Tidak berubah
FEV 1	Tidak berubah
PEFR	Tidak berubah
volume/ventilasi permenit	Meningkat 30-50%
volume tidal	Meningkat 30-50%
FVC	Tidak berubah
FEV1/FVC	Tidak berubah
<i>Maximum mid expiratory flow rate</i> <i>(forced expiratory flow 25-75)</i>	Tidak berubah
<i>Functional residual volume</i>	Meningkat 18%

Efek fisiologis kehamilan elevasi diafragma dan hiperventilasi pada kehamilan juga akan meningkatkan risiko hipoksia pada asma pada kehamilan (Isabella, 2009).

2.3 Patogenesis Asma dalam Kehamilan

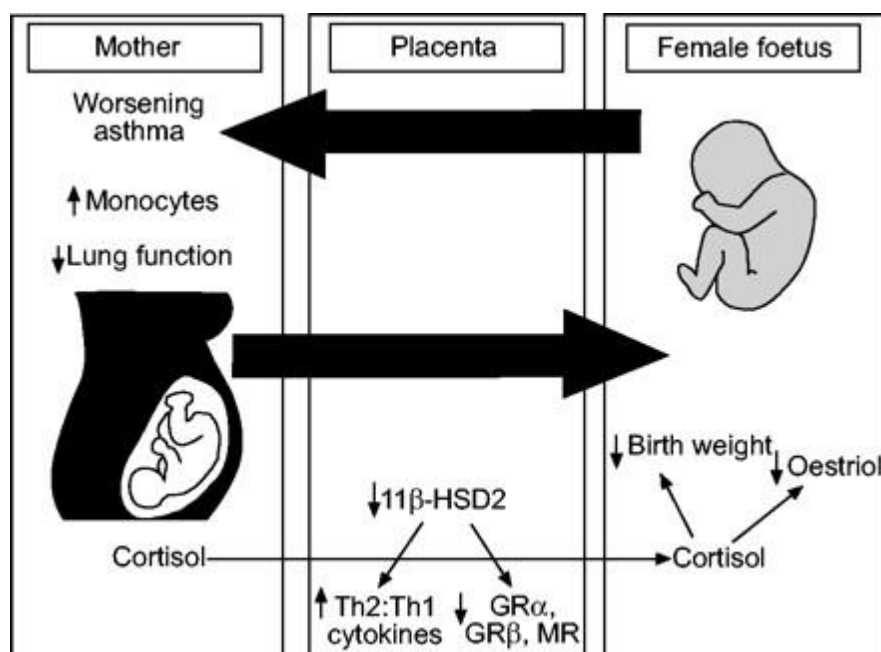
Patogenesis asma dalam kehamilan belum sepenuhnya dipahami. Mekanisme yang diduga berperan pada terjadinya asma pada kehamilan dihubungkan dengan perubahan hormonal terutama akibat peningkatan progesterone dan kortisol (Gaga, 2007). Subyek asma yang mendapatkan hormon progesterone menyebabkan berkurangnya densitas dan respons β 2-adrenoceptor, berkurangnya respons cyclin-AMP dan peningkatan respons inflamasi Th2 (Tan, 1997).

Kehamilan dihubungkan dengan perubahan hormon ibu yaitu kortisol, estradiol dan progesteron. Kadar kortisol bebas dihubungkan dengan sifat kortisol sebagai anti inflamasi. Estradiol and progesteron juga meningkat signifikan pada saat hamil. Progesteron berkontribusi terhadap peningkatan ventilasi menit dan juga mempunyai efek relaksasi otot. Namun progesteron menyebabkan penurunan β_2 -adrenoreceptor responsiveness dan juga menyebabkan inflamasi yang memperburuk asma. Tan *et al.* membuktikan setelah pemberian medroxyprogesterone terjadi proses desensitisation dan down-regulation β_2 -adrenoceptors (Tan, 1997).

Kehamilan normal adalah immunosupresi fisiologis, yaitu toleransi imunologis yang melindungi janin dari respons imun ibu. Kehamilan fisiologis sendiri adalah suatu kondisi dengan dominasi Th2. Asma dianggap sebagai inflamasi Sel T helper 2 jenis peradangan kronik jalan napas yang mengarah ke bronkial hyperresponsiveness dan obstruksi jalan napas. Kondisi ini akan menyebabkan munculnya asma dalam kehamilan atau perburukan asma.

Murphy dkk melaporkan tentang hubungan antara asma dalam kehamilan, fungsi plasenta dan perkembangan janin. Pada janin berjenis kelamin perempuan terjadi perburukan asma ditandai dengan kebutuhan ICS yang bertambah dan sirkulasi monosit yang meningkat. Ibu dengan asma dalam kehamilan dengan tanpa terapi kortikosteroid terjadi penurunan berat badan janin secara bermakna dan penurunan fungsi plasenta. Placental 11β -HSD2 aktifitasnya berkurang secara bermakna, yang menyebabkan lebih banyak kortisol ibu yang mencapai janin berjenis kelamin perempuan. Perubahan lebih lanjut pada fungsi plasenta dapat

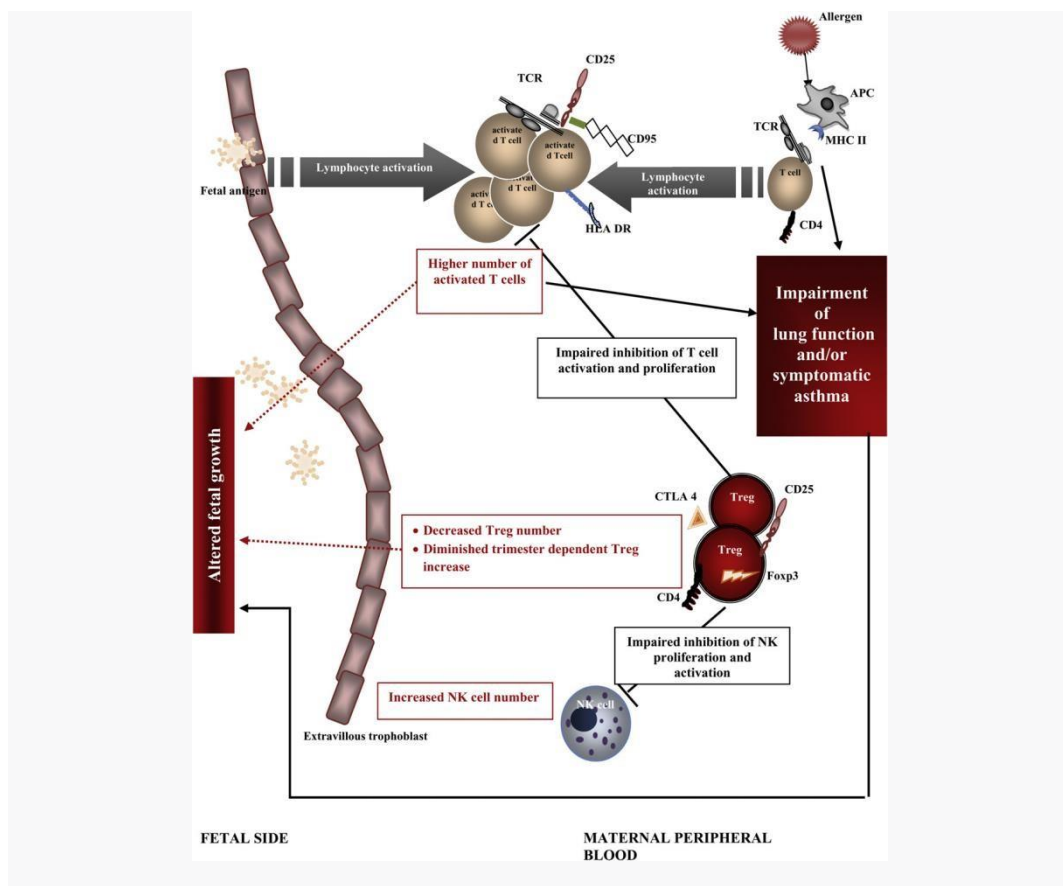
menurunkan 11β -HSD2 activity, termasuk peningkatan sitokin Th2:Th1, dan penurunan ekspresi reseptor glucocorticoid serta mineralocorticoid. Perubahan ini akan merubah metabolisme kortisol plasenta yang akan menyebabkan perubahan pada janin, berkurangnya pertumbuhan janin pada akhir kehamilan dan penekanan fungsi hypothalamic-pituitary-adrenal axis janin dimana ditemukan pada janin berjenis kelamin perempuan kadar oestriol lebih rendah pada tali pusat



Gambar 1. Interaksi antara ibu, plasenta dan fetus pada asma dalam kehamilan. 11β -HSD2: 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2; GR: glucocorticoid receptor; Th2: T-helper cell type 2; Th1: T-helper cell type 1; MR: mineralocorticoid receptor.

Kehamilan juga menginduksi peningkatan jumlah sel T regulator (Treg) yang memiliki peran kunci dalam pemeliharaan toleransi ibu terhadap antigen paternal yang diekspresikan janin selama kehamilan dan menghambat aktivasi limfosit T efektor dan sel NK. Treg memberikan efek penghambatan pada limfosit

natural killer yang bertanggung jawab untuk perlindungan terhadap infeksi virus contoh virus influenza (Lilla 2011). Gangguan pada imunitas ibu ini dengan berkurangnya *cell-mediated immunity* menyebabkan mudahnya terjadi infeksi pada ibu dengan asma dan mempredisposisi terjadinya asma eksaserbasi dan memperburuk kontrol asma.



Gambar 2. Perubahan imunologis yang menjadi ciri asma dalam kehamilan (panah merah) yang dapat mengganggu pertumbuhan janin fisiologis.

Tidak adanya peningkatan regulasi sel T pada asma dalam kehamilan menyebabkan gangguan penghambatan limfosit T dan aktivasi dan proliferasi sel NK. Dapat meningkatkan jumlah limfosit T efektor dan sel NK efektor yang diaktifkan (Lilla 2011).

2.4 Pengaruh kehamilan terhadap asma

Kehamilan dapat mempengaruhi beratnya penyakit asma. Wanita yang mulai hamil dengan asma yang berat cenderung akan mengalami perburukan kontrol asma selama masa kehamilannya dibandingkan dengan ibu hamil dengan asma yang lebih ringan. Sekitar 18 % dari semua wanita hamil memiliki setidaknya satu kunjungan ke UGD, dan 62% dari wanita hamil dengan eksaserbasi asma memerlukan rawat inap. Kitcher dkk mencatat selama kehamilan asma yang memberat mencapai 36,3%. Schatz dkk dalam suatu studi yang melibatkan 1739 wanita hamil dengan asma sebelum kehamilan 26 minggu dan membaginya ke dalam 3 grup yakni, grup ringan, sedang dan berat. Schatz dkk menemukan korelasi antara derajat beratnya asma dan luaran dari kehamilan, yakni mendapatkan asma eksaserbasi pada grup berat sebesar 51,9%, pada grup sedang sebesar 25,7% dan pada grup ringan sebesar 12,6%. Variabel beratnya asma juga ditunjukkan pada studi kohor dimana 30% wanita hamil dengan asma yang pada awalnya diklasifikasikan ke dalam grup ringan diganti kedalam grup sedang dan berat, 23 % yang awalnya sedang dan berat diklasifikasikan ulang ke dalam grup ringan.

Temuan ini menekankan perlunya evaluasi dan control asma pada semua asma dalam kehamilan. Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa wanita hamil lebih mungkin mendapatkan eksaserbasi asma pada usia kehamilan 24 sampai 36 minggu dan serangan cenderung berkurang selama 4 minggu terakhir kehamilan. Sekitar 60% wanita hamil dengan asma akan mengalami perjalanan asma yang sama pada kehamilan berikutnya. Studi oleh Belanger dkk kehamilan

mempengaruhi beratnya dan kontrol asma serta pemakaian obat-obatan menurut (Belanger dkk, 2010).

2.5 Pengaruh Asma terhadap kehamilan

Asma yang berat bisa mempengaruhi luaran kehamilan. Eksaserbasi asma dalam kehamilan dihubungkan dengan 50% peningkatan risiko malformasi kongenital. Menurut studi oleh Blais dkk pada tahun 2010 prevalensi malformasi kongenital 9,5% pada wanita hamil dengan asma. Studi oleh Blais dkk 2008 sebelumnya menunjukkan prevalensi malformasi kongenital 12,8% pada kehamilan dengan asma eksaserbasi. Murphy dkk dalam suatu penelitian meta-analysis menunjukkan bahwa wanita dengan asma eksaserbasi selama kehamilan terjadi peningkatan risiko bayi mengalami berat badan lahir rendah ketika dibandingkan dengan non asma dalam kehamilan. Asma berat yang tidak terkontrol merupakan faktor risiko kelahiran prematur, peningkatan kebutuhan bedah secsio cesarea, preeklamsia, terhambatnya pertumbuhan janin, peningkatan morbiditas serta mortalitas maternal. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa dengan penanganan penderita secara intensif, akan mengurangi serangan akut dan eksaserbasi asma, sehingga hasil akhir kehamilan dan persalinan dapat lebih baik (Murphy dkk, 2006).

2.6 Diagnosis

Enam puluh sampai tujuh puluh persen wanita hamil mengalami *dyspnea* selama periode kehamilan normal. Hal tersebut dapat dialami pada trimester pertama atau trimester kedua dan relatif stabil pada trimester ketiga. *Dyspnea* dalam kehamilan merupakan mekanisme fisiologis tetapi ketika disertai *wheezing* dan batuk dapat dicurigai sebagai asma. Penegakkan diagnosis asma dalam kehamilan adalah serupa dengan asma di luar kehamilan. Diagnosis asma berdasarkan pada anamnesis, pemeriksaan fisis dan tes fungsi paru. Gejala klinis asma seperti sesak napas, batuk, rasa berat didada serta pada pemeriksaan fisis ditemukan adanya *wheezing*. Pasien sebelumnya mempunyai riwayat penyakit asma. Untuk menunjukkan adanya obstruksi jalan napas reversibel adalah dengan melihat respon pengobatan dengan bronkodilator. Pemeriksaan spirometri dilakukan sebelum dan sesudah pemberian bronkodilator (inhaler atau nebulizer) golongan β_2 agonist. Peningkatan FEV1 atau FVC sebanyak lebih dari 20% menunjukkan diagnosis asma. Pemeriksaan spirometri tidak saja penting untuk menegakkan diagnosis, tetapi juga penting untuk menilai beratnya obstruksi dan efek pengobatan. Banyak penderita tanpa keluhan tetapi pemeriksaan spirometrinya menunjukkan obstruksi (Rengganis I, 2010; Vatty dkk, 2012).

2.7 Penatalaksanaan

Keberhasilan pengelolaan asma tergantung pada pendekatan yang komprehensif. Untuk mencapai kontrol asma yang adequate *The Expert Panel Report* (EPR-3) merekomendasikan pemantauan rutin kontrol asma pada semua

kunjungan prenatal, penggunaan albuterol (salbutamol di luar Amerika Serikat) sebagai SABA bila diperlukan; penggunaan kortikosteroid inhalasi (ICS), dan secara khusus budesonide, sebagai pengontrol jangka Panjang dan penggunaan kortikosteroid intranasal untuk mengobatirhinitis alergi jika ada (NAEPP, 2005). Kelompok kerja untuk asma dan kehamilan dari *The Expert Panel Report* (EPR- 3) menekankan empat komponen penting dari manajemen asma sebagai berikut:

1. *Pemantauan obyektif fungsi paru maternal dan kesehatan janin sebagai panduan untuk terapi*

Pasien sering meremehkan gejala asma mereka dan mungkin mengalami kesulitan dalam mengenali tanda-tanda awal memburuknya gejala asma. Gejala asma biasanya terjadi pada malam hari dan di pagi hari. Wanita hamil yang sering mengalami gejala asma harus memantau PEFr dua kali sehari, setelah bangun dan 12 jam kemudian. Spirometri dapat dipakai untuk menilai fungsi paru. Schatz dkk. melaporkan bahwa fungsi yang lebih rendah (FEV1) selama kehamilan dikaitkan dengan peningkatan insiden hipertensi gestasional dan kelahiran prematur. USG awal janin, antara 12 dan 20 minggu kehamilan, dianjurkan untuk menentukan usia kehamilan seakurat mungkin dan untuk menilai pertumbuhan janin. Wanita hamil yang menderita asma harus melakukan pemeriksaan sekali dalam 1-2 minggu sampai asmanya terkontrol dan dilanjutkan setiap bulan selama kehamilan.

Tabel 2.3: Parameter asma terkontrol pada wanita hamil (GINA, 2019)

Kontrol Gejala		Level Kontrol Gejala Asma		
Dalam 4 minggu terakhir, apakah pasien memiliki :		Terkontrol penuh	Terkontrol sebagian	Tidak terkontrol
1. Gejala asma harian lebih dari dua kali dalam 1 minggu	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/>	} Tidak terdapat satupun kriteria	} Terdapat 1- 2 kriteria	} Terdapat 3- 4 kriteria
2. Terbangun di malam hari karena asma	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/>			
3. Penggunaan obat pelega untuk mengatasi gejala lebih dari dua kali dalam 1 minggu	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/>			
4. Pembatasan aktivitas karena asma	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/>			

Parameter lain yang digunakan dalam menentukan derajat kontrol asma adalah dengan menggunakan asma kontrol tes (ACT) sebagai berikut:

- Dalam 4 minggu terakhir seberapa sering asma Anda mengganggu Anda untuk melakukan pekerjaan sehari-hari di kantor, di sekolah atau di rumah ?
 Selalu 1 Sering 2 Kadang-kadang 3 Jarang 4 Tidak pernah 5
- Dalam 4 minggu terakhir seberapa seringkah Anda mengalami sesak napas ?
 Lebih dari 1 kali sehari 1 Sekali sehari 2 3-6 kali seminggu 3 1-2 kali seminggu 4 Tidak pernah 5
- Dalam 4 minggu terakhir seberapa sering gejala asma (bengek, batuk-batuk, sesak napas, nyeri dada atau rasa tertekan di dada) menyebabkan Anda terbangun di malam hari atau lebih awal dari biasanya ?
 4 kali atau lebih dalam seminggu 1 2-3 kali seminggu 2 Sekali seminggu 3 1-2 kali sebulan 4 Tidak pernah 5
- Dalam 4 minggu terakhir seberapa sering Anda menggunakan obat semprot atau obat oral (tablet/ sirup) untuk melegakan pernapasan?
 3 kali atau lebih sehari 1 1-2 kali sehari 2 2-3 kali seminggu 3 1 kali seminggu atau kurang 4 Tidak pernah 5
- Bagaimana Anda sendiri menilai tingkat kontrol asma Anda dalam 4 minggu terakhir?
 Tidak terkontrol sama sekali 1 Kurang terkontrol 2 Cukup terkontrol 3 Terkontrol dengan baik 4 Terkontrol sepenuhnya 5

Dimana hasilnya nilai ACT diinterpretasi sebagai berikut:

<19: Tidak terkontrol

20-24: Terkontrol sebagian

25: Terkontrol penuh

2. Edukasi pasien

Ibu dengan asma dalam kehamilan seharusnya diberikan edukasi tentang keterkaitan asma dan kehamilan serta kemungkinan komplikasi asma yang tidak

terkontrol terhadap luaran ibu dan janin. Ibu hamil harus diberikan edukasi tentang manajemen awal di rumah ketika terjadi eksaserbasi asma dan rencana perawatan, tehnik penggunaan inhaler, kepatuhan berobat dan kontrol terhadap lingkungan yang meperberat asma. Manajemen asma dalam kehamilan akan berhasil ketika seorang wanita hamil menerima perawatan rutin, dan mengikuti rencana pengobatannya. Pemberian edukasi tentang pengaruh asma tidak terkontrol dalam kehamilan akan sangat berguna. Diberikan informasi pada pasien bahwa ketika asma terkontrol akan menguntungkan bagi kesehatan ibu dan bayi. Selain itu, ibu hamil dengan asma diedukasi bahwa obat-obat asma aman digunakan selama kehamilan (NAEPP, 2005).

3 *Kontrol lingkungan dan kondisikomorbid asma.*

70-80% pasien dengan asma memiliki tes kulit positif untuk alergen umum, termasuk bulu binatang, tungau debu, kecoa, serbuk sari dan jamur. Menghindari faktor pencetus dapat mengurangi gejala-gejala asma. Imunoterapi tidak boleh dimulai selama kehamilan. Jika pasien dalam *maintenance* imunoterapi allergen dan tidak ada reaksi negatif terhadap suntikan, serta mempunyai manfaat klinis, kelanjutan dari imunoterapi dianjurkan tanpa meningkatkan dosis. Pencetusnon-imunologi yang harus dihindari seperti tembakau dan ganja,merokok, polusi udara, dan pada beberapa pasien yang sensitif, kadar sulfites yang tinggi dalam makanan, aspirin atau NSAID, beta blockers oral harus dihindari. Kondisi komorbid seperti GERD atau rhinitis alergi harus diobati dengan tepat, karena dapat mencetuskan serangan asma(NAEPP, 2005).

4. *Farmakoterapi*

Sebagian obat asma yang digunakan pada wanita yang tidak hamil juga dapat digunakan pada asma dalam kehamilan. Sekitar setengah dari wanita hamil dengan asma menghentikan obat pengontrol asma mereka selama kehamilan. Ketidakpatuhan berobat adalah penyebab utama memburuknya gejala asma. Kepatuhan minum obat akan bermanfaat bagi kesehatan ibu dan janin ketika asma dapat terkontrol. Keamanan ICS selama kehamilan cukup baik, maka petugas Kesehatan seharusnya mendorong wanita hamil untuk melanjutkan obat asma selama kehamilan. Wanita hamil dengan asma atau *alergic disease* membutuhkan terapi dengan obat asma selama kehamilan untuk mencegah memberatnya gejala asma. Pada banyak studi yang dilakukan sebelumnya terhadap wanita hamil menunjukkan bahwa pemakaian inhalasi β -agonis atau kortikosteroid inhalasi tidak terjadi peningkatan resiko perinatal seperti preeklamsia, kelahiran prematur, berat badan lahir rendah, dan malformasi kongenital. Sedangkan pemakaian kortikosteroid oral pada wanita hamil dengan asma dikaitkan dengan peningkatan resiko terjadinya preeklamsia, kelahiran prematur, dan berat badan lahir rendah. Studi Prospektif kohor dan Meta analisis oleh Wyllie dkk menunjukkan pemakaian kortikosteroid oral pada wanita hamil menunjukkan peningkatan resiko signifikan terjadinya *oral cleft* pada janin (*odds ratio 3,35, confidence interval 1,97-5,69*).

Pemilihan obat asma pada wanita hamil, dianjurkan:

1. Obat inhalasi
2. Memakai obat-obat lama yang pernah dipakai pada kehamilan sebelumnya yang sudah terdokumentasi dan terbukti aman (Midodzi 2009; Cookson, 2009).

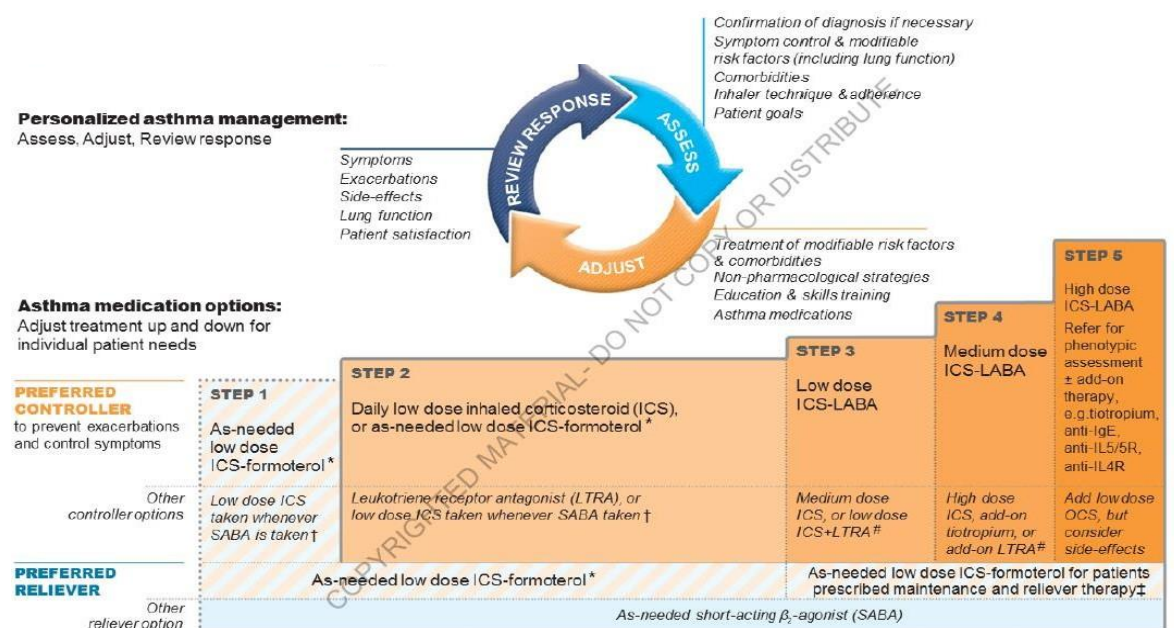
Dalam NAPP expert group report direkomendasikan obat-obat yang dapat digunakan dan yang harus dihindari selama kehamilan seperti pada tabel 4 (NAEPP, 2005)

Tabel 2.4. Obat yang direkomendasikan dalam penatalaksanaan asma dan alergi pada kehamilan

Obat yang dapat digunakan selama kehamilan
Antiinflamasi: cromolyn beclometason, prednison
Bronkodilator: inhaled B2-adrenergik agonist, theophylline
Antihistamin: Chlorpheiramine, oxymetazoline
Decongestan: pseudoephedrine, oxymetazoline
Cough: Guaifenesin, Dextromethorphan
Antibiotik: amoxicillin
Obat yang harus dihindari selama kehamilan
α -adrenergik
Epinefrin
Iodides
Sulfonamide
Tetrasiklin
Quinolon

Stepwise approach merupakan pendekatan dalam manajemen asma pada kehamilan dimana untuk *short-acting β_2 agonist* dianjurkan pemakaian inhalasi

salbutamol yang profilnya aman dan kortikosteroid inhalasi sebagai obat pengontrol jangka panjang. Formoterol dan Salmeterol sebagai *long-acting* β_2 agonist lebih dianjurkan pemakaiannya pada asma persisten dalam kehamilan. Leukotriene modifiers dapat digunakan sebagai terapi alternatif, dianjurkan *montelukast* dan *zafirlukast* sedangkan *zileuton* tidak dianjurkan pada kehamilan. Stepwise approach manajemen asma pada wanita hamil seperti pada gambar 3.



Gambar 3: *Stepwise approach* manajemen asma pada wanita hamil. SABA; *short acting beta agonist*; ICS *inhaled corticosteroid*; LABA *long acting beta agonist*, LTRA *Leukotriene receptor antagonist* (GINA, 2019).

Step-1

ICS-Formoterol sebagai pelega atau SABA + ICS mempunyai efektifitas yang tinggi untuk mengurangi gejala asma dan aman digunakan sebagai pelega pada kehamilan. Pada step-1 dibutuhkan atau sebagai pelega bila gejala asma kambuh, tetapi diluar serangan tidak ada gejala.

Step-2

Terapi controller dengan ICS dosis rendah setiap hari atau ICS-Formoterol dosis rendah diberikan seperlunya. Sebagai alternatif adalah Leukotriene receptor antagonist (LTRA). Sebagai pelega dapat diberikan ICS-formoterol saat ada keluhan.

Step-3

Dibutuhkan ICS + LABA dosis rendah sebagai pengontrol atau ICS dosis sedang atau LTRA+ ICS dosis rendah. Sebagai pelega dapat diberikan ICS-formoterol saat ada keluhan.

Step-4

ICS dosis medium + LABA dapat digunakan. Sebagai alternatif adalah ICS dosis tinggi + LTRA atau tiotropium. Sebagai pelega dapat diberikan ICS-formoterol saat ada keluhan.

Step-5

ICS + LABA dosis tinggi dapat digunakan. Sebagai alternatif adalah kortikosteroid oral namun perlu dipertimbangkan efek samping. Sebagai pelega dapat diberikan ICS-formoterol saat ada keluhan.

Pengobatan asma dalam kehamilan tergantung tingkat kontrol asma saat saat datang. Bila ibu hamil terkontrol dengan obat sebelumnya maka obat dilanjutkan sampai melahirkan. Sedangkan bila datang dalam keadaan tidak terkontrol maka dimuai terapi dengan step 3. Pada asma dalam kehamilan tidak dianjurkan *step down* meskipun asma terkontrol sampai ibu melahirkan. Bila dalam 2-4 minggu belum terkontrol maka dianjurkan untuk *step up*.

Dosis obat kortikosteroid inhalasi, Long-acting β_2 agonist, Leukotriene-receptor antagonists yang dapat digunakan dalam manajemen asma selama kehamilan ditunjukkan pada tabel 2.5

Tabel 2.5. Dosis kortikosteroid inhalasi *Low, medium and high doses*, LTRA pada kehamilan (NAEPP, 2005).

Obat	Dosis
Kortikosteroid inhalasi:	
- Budesonide	Low: 180-600ug/hari, Medium: >600-1200ug/hari, High: > 1200ug/hari
- Beclomethasone	Low: 80-240ug/hari, Medium: > 240-480 ug/day, High: > 480 ug/day
- Fluticasone	Low: 100-300 ug/hari, Medium> 300-500 ug/day, High> 500 ug/hari.
Long- acting B agonist	1 blister 2 kali sehari
- Salmoterol	1 capsul 2 kali sehari
- Formoterol	
-	
Leukotriene-receptor antagonist	10 mg 1 kali/hari
- Montelukast	20 mg 2 kali/hari
- Zafirlukast	2puff 4 kali kali sehari
Cromolyn	400-600 mg/hari
Theophylline	

Step-up terapi adalah memulai terapi sesuai berat asma dan meningkatkan terapi secara bertahap jika dibutuhkan untuk mencapai asma terkontrol. Pertimbangkan untuk *step-up* terapi jika asma tidak terkontrol, resiko terjadinya eksaserbasi tapi sebelumnya evaluasi ulang diagnosis, teknik penggunaan inhaler dan kepatuhan berobat. *Step-down* terapi adalah memulai terapi dengan dosis maksimal, setelah asma terkontrol dalam 3 bulan, dosis diturunkan bertahap sampai seminimal mungkin dengan tetap mempertahankan kondisi asma terkontrol. *Step-down* terapi tidak dianjurkan pada kehamilan, pada asma dalam kehamilan yang

sudah terkontrol, dianjurkan mempertahankan dan meneruskan dosis obat sebelumnya (GINA, 2019)

5. *Penatalaksanaan asma eksaserbasi dalam kehamilan.*

Penatalaksanaan asma eksaserbasi akut dalam kehamilan dengan tujuan untuk mencegah terjadinya hipoksia maternal dan janin. Untuk itu diperlukan monitoring yang intensif terhadap kondisi ibu dan janin. Serangan asma berpolimorfisme dari ringan sampai berat bahkan dapat bersifat fatal atau mengancam jiwa. Seringnya serangan asma menunjukkan penanganan asma sehari-hari yang kurang tepat. Dengan kata lain penanganan asma ditekankan kepada penanganan jangka panjang dengan tetap memperhatikan serangan asma akut atau perburukan gejala dengan memberikan pengobatan yang tepat. Penilaian berat serangan merupakan kunci pertama dalam penanganan serangan akut (tabel 6). Langkah berikutnya adalah memberikan pengobatan yang tepat, selanjutnya melihat respon pengobatan dan berikutnya memahamai tindakan apa yang sebaiknya dilakukakn pada penderita (pulang, observasi, rawat inap, intubasi, membutuhkan ventilaor, ICU dan lain-lain). Langka-langka tersebut mutlak dilakukan. Penatalaksanaan asma eksaserbasi pada kehamilan yang *home treatment*, dalam tabel 7(NAEP, 2005):

Tabel 2.6. Parameter berat serangan asma eksaserbasi

Gejala dan tanda	Berat serangan akut			Keadaan mengancam jiwa
	Ringan Berat	Sedang		
Sesak napas	Berjalan	Berbicara		Mengantuk, gelisah, Kesadaran menurun Bradikardi Kelelahan otot Torakoabdominal.
Posisi	Istrahat			
Cara berbicara	Dapat tidur	Duduk		
	Duduk			
Kesadaran	Terlentang			
	Membungkuk			
Frekuensi napas	Satu kalimat	beberapa kata		
Nadi	demis kata	Kata		
Pulsus paradoksus	Mungkin	Gelisah		
Otot bantu napas dan retraksi suprasternal	Gelisah			
Mengi	Gelisah			
	< 20x/menit	20-30x/menit		
APE	>30x/menit			
	< 100	100-120		
PaO ₂	>120			
PaCO ₂	-	-/+	+	
SO ₂	10mmHg	10-20mmHg		
	>20mmHg			
	Akhir Inspirasi dan Ekspirasi	akhir ekspirasi		
	Paksa			
	>80%	60-80%	<	
	60%			
	>80mmHg	80-60mmHg		
	<60mmHg			
	<45mmHg	<45mmHg		
	>45mmHg			
	>95%	91-95%		
	<90%			

Tabel 2.7. Manajemen *home treatment* asma eksaserbasi dalam kehamilan dan laktasi.

<p>Nilai derajat beratnya asma</p> <ul style="list-style-type: none"> - PEF <50% nilai terbaik/prediksi menunjukkan eksaserbasi berat - Sesak napas, wheezing, rasa berat di dada, batuk. - Retraksi suprasternal menunjukkan eksaserbasi berat. - Adanya aktifitas fetal <p><i>Initial treatment:</i> Short-acting beta2 agonist 2-3 puff setiap 20 menit dengan MDI atau dengan Nebulizer.</p> <p>Respon baik:</p> <p><i>Mild eksaserbasi</i> PEF > 80% nilai terbaik/prediksi Tidak ada sesak napas dan wheezing SABA dipertahankan setiap 4 jam <i>Appropriate fetal activity</i></p> <p><i>Treatment</i> SABA inhalasi diteruskan 3-4 jam selama 24-48 jam Pasien dengan ICS diteruskan 7-10 hari Kunjungi dokter Respon Tidak sempurna:</p> <p><i>Moderate eksaserbasi</i> PEF 50-80% nilai terbaik/prediksi <i>Persisten wheezing</i> dan sesak napas Aktifitas fetal menurun</p> <p><i>Treatment:</i> Tambahkan corticosteroid oral SABA diteruskan Segera kunjungi dokter</p> <p>Respon Buruk:</p> <p>Severe eksaserbasi PEF < 50% nilai terbaik/ prediksi <i>Marked wheezing</i> dan sesak napas Aktifitas fetal menurun</p> <p><i>Treatment:</i> Tambahkan kortikosteroid oral Pemberian SABA diulangi segera Rujuk ke Unit Emergency</p>

2.8 Variasi gen β 2-adrenergic receptor (β 2-AR) pada asma dalam kehamilan

Farktor genetik berperan pada faktor risiko, keparahan dan respon terapi pada asma. β 2-adrenergic receptor (β 2-AR) adalah target molekuler untuk β -agonis yang digunakan dalam pengobatan asma. Terdapat 2 variasi pada gen β 2-AR yaitu Arg16Gly (+46A> G; rs1042713) dan Gln27Glu (+79C> G; rs1042714) (Adeloye 2013). Pada variasi gen β 2-AR yaitu Arg16Gly terjadi perubahan urutan asam amino pada untaian DNA dimana asam amino arginin pada posisi 16 diubah menjadi glisin. Terdapat 3 jenis genotipe yaitu Arg16Arg, Arg16Gly dan Gly16Gly. Gln27Glu mengubah asam amino glutamin pada posisi 27 menjadi glutamate. Terdapat 3 genotipe yaitu Gln27Gln, Gln27Glu, Glu27Glu. Variasi gen β 2-AR ini diduga dapat mengubah fenotip asma dan respons terhadap terapi β -agonis yang mungkin menjelaskan perbedaan keparahan dan respons individual pada asma (Lingget, 2000).

Birbian N mendapatkan Gly16Gly (Homozygous G, mutant) didapatkan risiko kejadian asma lebih rendah (OR = 0,65, 95 % CI = 0,41–1,02, and P = 0,049) sedangkan Gln27Gln tidak berhubungan dengan risiko kejadian asma (P = 0,163) (Birbian et al 2012). Hussein A dkk pada subyek asma di Mesir menemukan Arg16Gly heterozigot dan Gln27Glu heterozigot lebih sering ditemukan pada penderita asma yang berat. Subyek Gln27Gln dan Gln27Glu lebih berespon terhadap terapi β 2-agonis dibandingkan Gly16Gly mungkin memiliki sedikit respons terhadap agonis β 2 dengan tingkat serangan yang lebih tinggi yang menyebabkan lebih sulit mengontrol asma (Hussein et al, 2018). Syamsu dkk pada subyek 84 subyek asma dalam kehamilan mendapatkan Gln27 mempengaruhi

respons terhadap β_2 agonist secara bermakna (OR 3,18 p <0,05) tetapi Arg16 tidak mempengaruhi respons terhadap β_2 agonist (Syamsu 2007).