

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Asma adalah penyakit yang umum dan memiliki berbagai tingkat keparahan, mulai dari suara mengi yang sangat ringan hingga penutupan saluran napas akut yang mengancam jiwa. Umumnya asma muncul pada masa kanak-kanak yang berhubungan dengan atopi (eksim) dan sering disertai dengan gejala demam, sehingga meningkatkan angka rawat inap serta biaya perawatan di layanan kesehatan.¹⁻³ Manifestasi utama adalah hiper-responsif saluran napas, yang dapat dipicu oleh banyak faktor. Jika tidak segera diobati, asma memiliki angka kematian yang tinggi.³

Asma mempengaruhi sekitar 15% - 20% orang di negara maju dan sekitar 2% - 4% di negara kurang berkembang.⁴ Asma lebih sering terjadi pada anak laki-laki dengan rasio 2:1, namun setelah pubertas rasio menjadi 1:1. Kasus onset dewasa setelah usia 40 tahun sebagian besar adalah wanita.⁵ Pada semua kasus asma, sekitar 66% didiagnosis sebelum usia 18 tahun hampir 50% anak-anak penderita asma mengalami penurunan keparahan gejala selama masa dewasa awal.⁶



Tiga proses utama yang bertanggung jawab atas gambaran klinis itu bronkokonstriksi, hipersekresi mukus, dan peradangan saluran. Namun, patofisiologi yang mendasari proses ini kompleks,

melibatkan banyak tipe sel dan sitokin.⁷ Selain itu, aktivitas dan dampak klinis dari setiap komponen seluler dan subselular sangat bervariasi antar individu dan dapat berubah seiring waktu, serta sebagai respons terhadap terapi obat dan pengaruh lingkungan/gaya hidup.⁸

Peradangan seluler saluran napas dengan eosinofil dan neutrofil adalah ciri khas asma dan dianggap relevan dengan patogenesis penyakit ini. Beberapa studi besar dengan subjek asma dalam beberapa tahun terakhir telah menghasilkan wawasan baru tentang korelasi klinis dan patologis peradangan eosinofilik dan neutrofilik. Asma eosinofilik adalah fenotipe asma yang terkait secara patologis dengan penebalan zona membran basalis dan secara farmakologis berefek dengan kortikosteroid. Sedangkan pada asma non eosinofilik, subkelompok asma yang cukup besar yang mencakup pasien dengan penyakit parah, tidak ditandai dengan penebalan zona membran basalis, dan relatif resisten kortikosteroid.⁹

Asma eosinofilik dan neutrofilik bukanlah sub tipe asma yang berjalan sendiri-sendiri. Namun, neutrofil menumpuk di saluran napas pada pasien asma dengan obstruksi aliran napas yang lebih parah, di saat yang sama eosinofil juga dapat hadir secara berlebihan. Selain itu, neutrofil juga meningkat dalam sekresi mukus selama eksaserbasi asma berat akut, sehingga kemungkinan bahwa kedua fenotip ini memiliki peran baik dalam

terlepas dari resolusi serangan.⁹ Zhang dkk. melaporkan bahwa dari 164 dengan asma, ditemukan bahwa *Eosinophil Lymphocyte Ratio*



(ELR), *Eosinophil Neutrophil Ratio* (ENR), *Eosinophil Monocyte Ratio* (EMR) dapat digunakan sebagai faktor yang dapat diprediksi ketika mengidentifikasi fenotipe asma eosinofilik.¹⁰ Selain itu, rasio ini telah digunakan untuk akurasi dalam memprediksi kematian pada pasien yang mengalami infark miokard akut¹¹ dan digunakan untuk prognosis poliposis hidung berulang.¹²

Studi baru-baru ini oleh Bedolla-Barajas, dkk tahun 2020 mengamati bahwa rasio eosinofil (ELR, ENR, dan EMR) secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan asma dibandingkan pada kelompok kontrol dan memainkan peran penting dalam proses inflamasi sistemik, mereka menyatakan bahwa pasien dengan ELR, ENR dan EMR yang lebih tinggi, tidak hanya diobati dengan steroid inhalasi, tetapi juga dengan terapi steroid sistemik jangka pendek, dan mungkin antibodi monoklonal anti-IL-5.¹³

Konsep inflamasi eosinofil oleh Monteseirin J. tahun 2009 sudah lama dipertimbangkan sebagai penyebab asma, saat ini muncul teori baru yang mengatakan pada asma derajat berat peranan eosinofil akan berkurang, netrofil akan lebih berperan pada kerusakan saluran pernapasan pada asma derajat berat.¹⁴ Studi meta analisis oleh W.-J. Huang dengan 260 penelitian yang teridentifikasi, namun ada 6 yang

hi syarat dan dimasukkan dalam analisis (N = 2418 sampel).
ngkan dengan 439 kontrol sehat, 743 pasien asma stabil dalam



empat penelitian menunjukkan nilai NLR yang jauh lebih besar (perbedaan rata-rata standar, SMD, 0,567, 95% CI 0,212-0,922; $p = 0,002$). Lebih lanjut, dibandingkan dengan 1063 pasien asma stabil, 402 pasien asma eksaserbasi menghasilkan nilai NLR yang jauh lebih besar (efek acak SMD 1,335, 95% CI 0,429-2,241; $p < 0,001$), studi ini menyimpulkan bahwa nilai NLR adalah penanda asma dan eksaserbasinya yang sangat masuk akal dan mudah digunakan.¹⁵

Hingga saat ini, studi asma di Indonesia hanya seputar kadar eosinofil dan neutrofil namun belum ada yang meninjau terkait dengan rasio kedua parameter laboratorium tersebut, sehingga studi dan tinjauan lebih lanjut terkait NLR dan ELR pada pasien asma eksaserbasi masih diperlukan termasuk pada derajat keparahan.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan diatas, maka dapat ditetapkan masalah atau pertanyaan penelitian yaitu bagaimana hubungan rasio neutrofil limfosit dan rasio eosinofil limfosit terhadap derajat asma eksaserbasi di Rumah Sakit Umum Pendidikan (RSUP) Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejaring?

1.3. Tujuan Penelitian



Tujuan Umum

Mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit dan rasio eosinofil

limfosit terhadap derajat asma eksaserbasi di Rumah Sakit Umum Pendidikan (RSUP) Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejaring.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar eosinofil pasien asma eksaserbasi.
2. Mengetahui kadar neutrofil pasien asma eksaserbasi.
3. Mengetahui kadar limfosit pasien asma eksaserbasi.
4. Menganalisis hubungan nilai NLR dan ELR terhadap derajat asma eksaserbasi.

1.4. Hipotesis

Terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan rasio neutrofil-limfosit (NLR) dan rasio eosinofil-limfosit (ELR) terhadap derajat keparahan asma eksaserbasi pada pasien di Rumah Sakit Umum Pendidikan (RSUP) Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejaring.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini akan memberikan manfaat sebagai berikut:

1.4.1. Bagi Peneliti

1. Sebagai sarana untuk melatih pola pikir dan membuat penelitian berdasarkan metode penelitian yang baik dan benar.
2. Sebagai sarana menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama pendidikan serta ilmu yang diperoleh juga akan membantu

am edukasi yang lebih spesifik ke pasien dan keluarga.

agi Pasien



Pengetahuan yang didapat dari penelitian ini diharapkan dapat membantu pasien asma eksaserbasi dalam tindak lanjut terapi sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup.

1.4.3. Institusi

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai rasio neutrofil limfosit dan rasio eosinofil limfosit terhadap derajat asma eksaserbasi.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Asma Eksaserbasi

Asma eksaserbasi mengacu pada perburukan obstruksi aliran udara secara akut dalam keadaan penyakit kronis, dikarenakan perburukan kontraksi otot polos saluran napas, edema dinding saluran napas, dan obstruksi luminal dengan mukus. Patologi sumbat lendir mencerminkan pembentukan lendir patologis yang ditandai dengan peningkatan perilaku elastis lendir dengan konsekuensi termasuk pembersihan yang buruk dari jalan napas. Akibatnya, saluran udara tersumbat oleh sumbatan lendir.¹⁶

Studi otopsi menunjukkan bahwa saluran udara yang tersumbat lendir sangat menonjol pada asma yang fatal dan hampir fatal. Virus saluran pernapasan atas yang umum, terutama rhinovirus, adalah penyebab eksaserbasi yang paling umum dan penting pada anak-anak serta orang dewasa. Remodeling mukosa jalan napas meningkatkan kerentanan terhadap penurunan akut aliran udara pada penderita asma. Perubahan pada epitel yang meningkatkan simpanan musin di otot polos saluran napas yang membuatnya lebih hiper-reaktif dan di pembuluh darah yang membuatnya lebih bocor, sehingga banyak penderita asma cenderung mengalami respons saluran napas yang berlebihan terhadap gangguan yang dihirup, seperti virus, alergen, atau polutan.¹⁶



Mekanisme hiperaktif saluran napas pada pasien asma yakni; kontraksi otot polos konsentris dari hiperresponsif dan edema mukosa dari permeabilitas vaskular dan kelebihan lendir dari hipersekresi musin. Efektivitas kortikosteroid dalam mencegah eksaserbasi kemungkinan tidak hanya berhubungan dalam mengurangi jumlah sel inflamasi (terutama eosinofil) tetapi juga melalui perbaikan perubahan patologis pada sel goblet, sel otot polos, dan pembuluh darah.¹⁶

Infeksi virus adalah salah satu rangsangan lingkungan yang paling penting yang terlibat dalam inisiasi asma. Sel epitel saluran napas dianggap sebagai sentinel aktif dan koordinator utama respons antivirus di paru-paru, biasanya dimediasi oleh IFN. Ada tiga famili IFN yang berbeda. Famili IFN tipe I terutama terdiri dari sub tipe IFN- α dan IFN- β . Famili IFN tipe II hanya terdiri dari IFN- γ , dan famili IFN tipe III terdiri dari sub tipe IFN- λ dengan fungsi yang mirip dengan sitokin IFN tipe I tetapi aktivitasnya terbatas karena reseptornya terbatas pada permukaan sel epitel.¹⁶

IFN tipe I penting untuk pertahanan inang terhadap virus, dan telah dihipotesiskan bahwa disregulasi IFN di saluran napas dapat meningkatkan eksaserbasi yang disebabkan oleh virus. Memang, telah ditunjukkan bahwa induksi IFN- λ yang diinduksi oleh rhinovirus

ngan sel epitel dan makrofag alveolar dari penderita asma. Namun, alas apakah respons IFN yang terganggu ini merupakan ciri asma



atau efek pengobatan. Misalnya, kortikosteroid sering digunakan untuk mengobati asma—merusak respons IFN, dan penekanan IFN oleh kortikosteroid selama eksaserbasi penyakit saluran napas yang diinduksi virus mungkin merupakan mekanisme risiko infeksi dan eksaserbasi.¹⁶

Eksaserbasi asma dapat diklasifikasikan sebagai ringan - sedang, berat, atau mengancam jiwa (Tabel 1.1). Kriteria keparahan didasarkan pada gejala dan parameter pemeriksaan fisik, serta fungsi paru dan saturasi oksigen. Meskipun tidak ada parameter tunggal yang telah diidentifikasi untuk menilai keparahan eksaserbasi, fungsi paru merupakan metode penilaian yang berguna, dengan PEF 40 persen atau kurang dari prediksi fungsi yang menunjukkan serangan berat. Tanda yang paling berguna untuk menentukan keparahan eksaserbasi asma pada anak di bawah lima tahun, atau anak yang tidak dapat melakukan PEF, termasuk penggunaan otot aksesori pernapasan, retraksi dinding dada, takipnea lebih dari 60 napas per menit, sianosis, dan adanya inspirasi dan mengi ekspirasi. Untuk semua pasien, oksimetri nadi pada udara ruangan merupakan penilaian awal yang berguna. Saturasi oksigen kurang dari 92 hingga 94 persen satu jam setelah memulai pengobatan standar merupakan prediktor kuat perlunya rawat inap. Manajemen medis asma eksaserbasi termasuk bronkodilator seperti agonis beta-2 dan nis muskarinik dan antiinflamasi seperti steroid inhalasi.¹⁷⁻¹⁹



Tabel 1.1. Klasifikasi PDPI Derajat Eksaserbasi Asma

	Ringan-Sedang	Berat	Mengancam Jiwa
Berbicara	Frasa	Kata per kata	Penurunan kesadaran, silent chest, pernapasan paradoksal
Posisi	Duduk	Duduk membungkuk	
Kesadaran	Tidak agitasi	Agitasi	
Frekuensi napas	Meningkat <30 kali/menit	>30 kali/menit	
Otot bantu napas	Tidak ada	Ada	
Frekuensi nadi	100-120 kali/menit	>120 kali/menit	
Saturasi	< 90-95%	< 90%	
APE	>50% nilai prediksi	<50% nilai prediksi	

Dikutip dari¹⁷

2.2. Eosinofil

2.2.1 Struktur Eosinofil

Eosinofil adalah sel granulosit, berukuran diameter 10–16 μm . Sel ini memiliki nukleus tersegmentasi (biasanya bi-lobed) dan pada nukleus: rasio sitoplasma sekitar 30%. Pewarnaan eosinofil dengan pewarna asidofili mendeskripsikan karakteristik eosinofil dan jumlahnya meningkat pada pasien dengan asma dan infeksi cacing, di bandingkan kondisi lainnya (Gambar 2.1).⁸

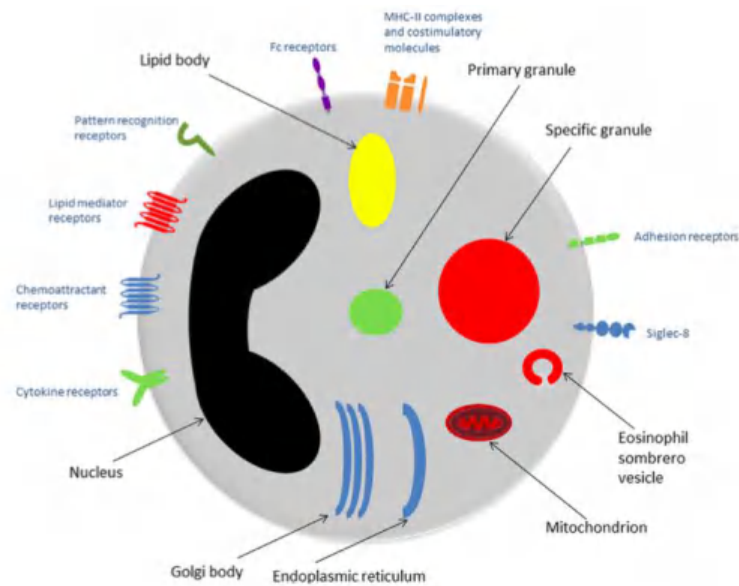
Kehadiran granula spesifik yang besar, juga dikenal sebagai granula sekunder, merupakan ciri khas yang membedakan eosinofil dari granulosit lainnya (neutrofil dan basofil). Granul spesifiknya terdiri dari inti kristal dan matriks yang dikelilingi oleh membran. Mereka mengandung banyak mediator yang mampu menginduksi peradangan dan/atau



kerusakan jaringan, termasuk protein dasar, sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan enzim. Zat yang dominan adalah protein: protein dasar utama (MBP) terletak di inti, sedangkan matriks mengandung protein kationik eosinophil (ECP), peroksidase eosinophil (EPO), dan neurotoksin turunan eosinophil (EDN).⁸

Granul primer cenderung lebih kecil dari granul spesifik. Granul ini adalah lokasi utama protein kristal Charcot-Leyden (galactin-10): kristal bipiramidal heksagonal, yang memperlihatkan aktivitas lysophospholipase dan telah diidentifikasi pada jaringan yang mengalami peradangan eosinofilik. Badan lipid sangat penting ketika mempertimbangkan peran eosinofil pada asma, karena keterlibatannya dalam produksi eikosanoid, termasuk leukotrien sistein, prostaglandin, dan tromboksan. Badan lipid adalah tempat utama esterifikasi asam arakidonat dan produksi eikosanoid karena tingginya konsentrasi enzim yang relevan seperti siklooksigenase, 5-lipoksigenase, dan leukotrien C4-sintase. Badan golgi, retikulum endoplasma, dan mitokondria pada sel ini berguna untuk produksi protein dan adenosin trifosfat. Secara histologis eosinofil bervariasi tergantung pada tingkat aktivasi. Misalnya, jumlah vesikel yang lebih tinggi seperti vesikel sombrero eosinofil dapat terlihat saat sel mengalami degranulasi sedikit demi sedikit.⁸





Gambar 2.1. Ultrastruktur eosinofil. Representasi skematis dari eosinofil yang menunjukkan organel utama (hitam) dan reseptor permukaan sel (biru).

Dikutip dari⁸

2.2.2 Interaksi antara Eosinofil dan Patogen Respiratori

Eosinofil dianggap sebagai sel efektor stadium akhir yang merespons infeksi secara langsung, dengan melepaskan zat yang beracun bagi patogen (khususnya cacing) dan menghasilkan efek sekunder yang tidak diinginkan dari kerusakan jaringan manusia. Namun, penelitian yang dilakukan selama 30 tahun terakhir telah mengungkapkan peran tambahan eosinofil, yang melibatkan hubungan dengan sistem imun bawaan dan adaptif. Peran ini meliputi presentasi antigen dan interaksi dengan bagian lain dari sistem imun, seperti jalur komplemen. Reseptor pengenalan pola pada membran sel eosinofil

memungkinkan mereka untuk mendeteksi keberadaan PAMP seperti polisakarida (LPS) dan beta-glukan, komponen dinding sel bakteri



dan jamur. Protease sistein dan serin yang diproduksi oleh tungau dan jamur mengaktifkan eosinofil melalui reseptor yang diaktifkan protease. TLR-7, TLR paling umum yang diekspresikan oleh eosinofil, diaktifkan oleh RNA beruntai tunggal virus.⁸

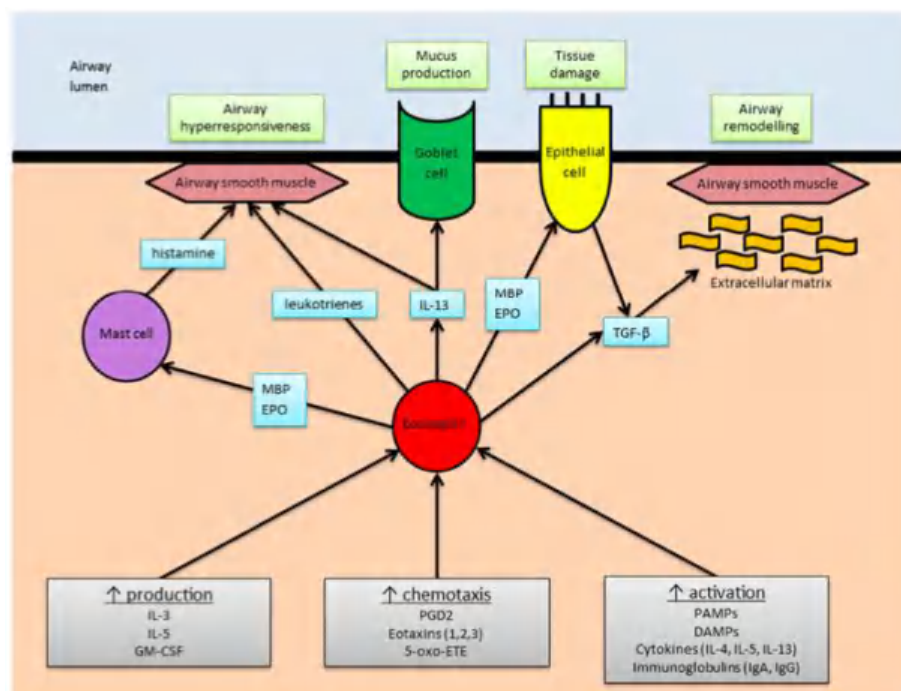
Isi granul spesifik eosinofil bersifat sitotoksik langsung terhadap patogen. MBP menyebabkan gangguan membran sel karena sifatnya yang sangat mendasar. ECP memiliki aktivitas antivirus dan juga dapat mengaglutinasi bakteri Gram-negatif dengan mengikat LPS dan peptidoglikan. EDN hanya minimal toksik untuk cacing, dibandingkan dengan MBP dan ECP. Namun, EDN secara signifikan mengurangi infektivitas grup B virus pernapasan syncytial, menunjukkan peran dalam respon imun terhadap virus. EPO memfasilitasi pembentukan spesies oksigen reaktif beracun. Selain melepaskan protein sitotoksik, eosinofil telah terbukti memfagosit bakteri (walaupun kurang efisien dibandingkan neutrofil). Saat ini, ekstrusi "perangkap" "seperti ketapel" yang terdiri dari DNA mitokondria dan isi granul eosinophil diketahui sebagai respons terhadap bakteri Gram-negatif.⁸

2.2.3 Peran Eosinofil dalam Patofisiologi Asma

Patofisiologi asma sangat kompleks, dan kontribusi relatif dari berbagai jaringan sitokin yang terlibat bervariasi antara pasien. Peran utama termasuk hiperresponsif saluran napas, hipersekresi lendir, akan jaringan, dan remodeling saluran napas. Lihat gambar 2.2 ringkasan peran eosinofil dalam patofisiologi asma. Telah lama



diamati bahwa jumlah eosinofil dalam darah tepi dan cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL) lebih tinggi pada penderita asma dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Analisis cairan BAL yang diperoleh dari pasien dengan asma atopik mengungkapkan peningkatan ekspresi sitokin TH2, termasuk IL-5, yang sangat terkait dengan peradangan eosinofilik. Secara umum, derajat eosinofilia berkorelasi dengan keparahan penyakit dan frekuensi eksaserbasi. Namun, fenotipe asma non-eosinofilik juga dikenali. Eosinofilia darah tepi juga dapat terjadi pada berbagai kondisi lain (Gambar 2.2).⁸



Gambar 2.2. Peran eosinofil pada asma. Rangsangan utama untuk peradangan saluran napas eosinofilik (abu-abu) dan cara eosinofil memperoleh perubahan patofisiologis utama yang terkait dengan asma (hijau). Singkatan: MBP, protein dasar utama; EPO, eosinofil peroksidase; IL, interleukin; TGF- β , mengubah faktor pertumbuhan- β ; GM-CSF, faktor perangsang koloni granulosit-makrofag; PGD2, prostaglandin-D2; Asam 5- E , 5-oxo 6, 8, 11, 14-eicosatetraenoic; PAMPs, pola molekuler terkait patogen; s, kerusakan terkait pola molekuler; Ig, imunoglobulin.



Dikutip dari⁸

Eosinofil terlibat dalam perkembangan eksaserbasi asma. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa jumlah sputum dan eosinofil darah merupakan faktor penting untuk memprediksi eksaserbasi asma. Pada asma eosinofilik yang parah, antibodi monoklonal anti-interleukin (IL)-5 menurunkan jumlah eosinofil darah dan frekuensi eksaserbasi asma. Namun, bahkan tanpa adanya IL-5, peradangan saluran napas eosinofilik dapat dipertahankan secara memadai oleh jaringan T helper (Th) 2, yang terdiri dari kaskade adhesi sel vaskular molekul-1/CC kemokin/faktor pertumbuhan eosinofil, termasuk *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF).^{20,21}

Periostin, protein matriks ekstraseluler dan biomarker respon imun Th2 pada asma, secara langsung mengaktifkan eosinofil in vitro. Penyebab utama eksaserbasi asma adalah infeksi virus, terutama infeksi rhinovirus (RV). Ekspresi molekul adhesi antar sel (ICAM) -1, reseptor seluler untuk sebagian besar RV, pada sel epitel adalah meningkat setelah infeksi RV, dan adhesi eosinofil ke ICAM-1 dapat meningkatkan fungsi eosinofil. Ekspresi sisteinil leukotrien (cysLTs) dan CXCL10 diregulasi pada asma yang disebabkan oleh virus. CysLTs dapat secara langsung memicu infiltrasi eosinofilik in vivo dan mengaktifkan eosinofil in vitro. Lebih lanjut, eosinofil mengungkapkan reseptor kemokin CXC 3, dan CXCL10 mengaktifkan eosinofil in vitro. Baik eosinofil dan neutrofil berkontribusi



ap perkembangan asma parah atau eksaserbasi asma. IL-8, yang akan kemoatraktan penting untuk neutrofil, diregulasi dalam

beberapa kasus asma berat. Lipopolisakarida (LPS), yang menginduksi IL-8 dari sel epitel, juga meningkat di saluran napas bawah pada penderita asma yang resisten terhadap kortikosteroid.²⁰

Neutrofil yang dirangsang oleh IL-8 atau LPS meningkatkan migrasi membran transbasement eosinofil, bahkan tanpa adanya kemoatraktan untuk eosinofil. Oleh karena itu, eosinofil cenderung berkontribusi terhadap perkembangan eksaserbasi asma melalui beberapa mekanisme, termasuk aktivasi oleh sitokin Th2, seperti IL-5 atau GM-CSF atau oleh protein terkait infeksi virus, seperti CXCL10, dan interaksi dengan sel lain, seperti neutrophil.²⁰

2.3. Neutrofil

Secara imunologi kontribusi neutrofil pada asma alergi dimulai setelah allergen terpajan, neutrofil adalah salah satu sel imun bawaan pertama yang direkrut ke saluran pernapasan. Neutrofil akan mengeluarkan matriks metalloproteinase 9 (MMP-9), spesies oksigen reaktif (ROS), oncostatin-M, dan neutrofil elastase (NE), melalui mekanisme yang bergantung pada IgE. MMP-9 menginduksi perekrutan dan pematangan sel dendritik paru, yang memediasi sensitisasi Th2. ROS dapat berinteraksi dengan aktivasi sel Th2. Oncostatin-M memiliki efek fasilitasi global pada asma. NE dapat merangsang metaplasia sel mukus. Selama

rbasi asma alergi yang dipicu oleh infeksi virus pernapasan, il dapat melepaskan NET, yang menarik sel dendritik turunan



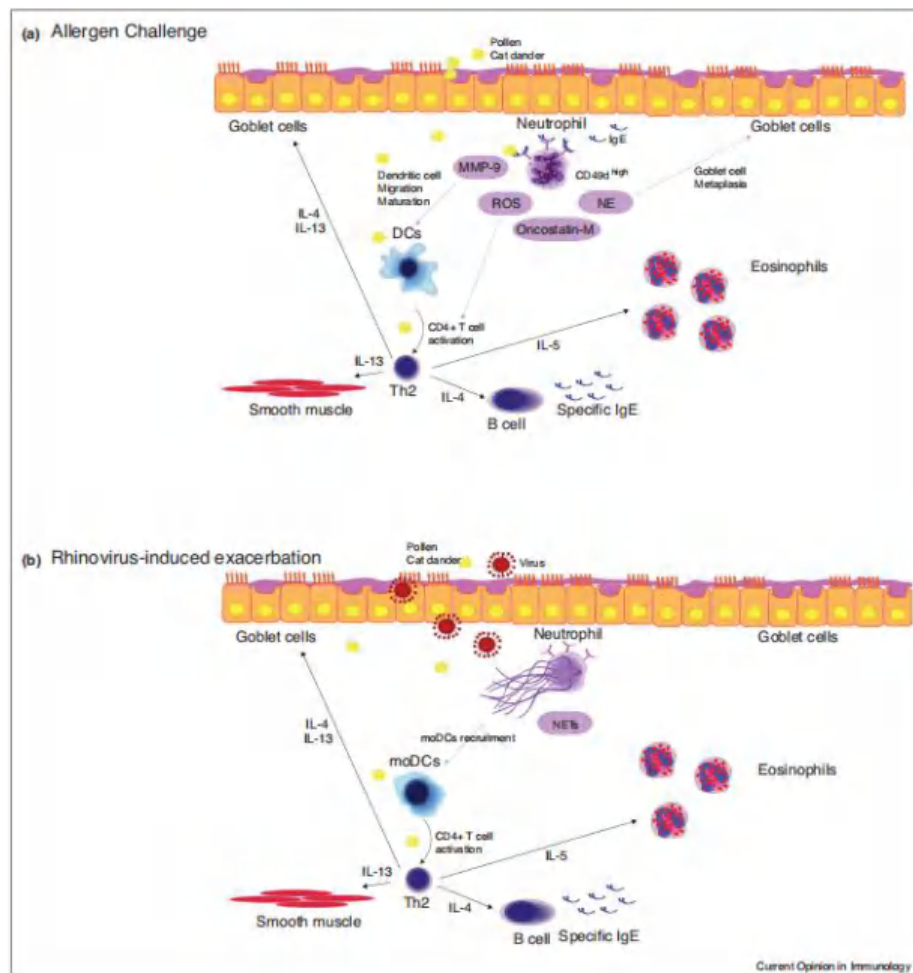
monosit (moDC) ke dalam paru-paru dan memicu eksaserbasi yang dimediasi tipe 2 (Gambar 2.3).²²

Sedangkan secara klinis asma neutrofilik adalah penyakit onset dewasa yang biasanya dimulai setelah 12 tahun. Ini adalah fenotipe yang paling umum pada pasien dewasa dengan asma berat akut dibandingkan dengan asma eosinofil. Fenotipe neutrofilik ditandai dengan asma persisten yang parah, dengan eksaserbasi yang sering, meskipun eksaserbasi tidak separah yang ditemui pada pasien dengan asma eosinofilik. Pasien dengan asma neutrofilik memiliki kunjungan darurat yang sering ke ruang gawat darurat, rawat inap dan intubasi. Fenotipe asma ini telah dikaitkan dengan serangan asma yang fatal secara tiba-tiba pada sekitar 23% pasien. Selain itu, pasien dengan neutrofilia bronkial berat lebih mungkin dirawat di rumah sakit untuk status asmatikus.²³

Asma neutrofilik lebih buruk pada malam hari dengan serangan nokturnal yang sering.²³ Martin dkk., menemukan peningkatan lebih dari tiga kali lipat dalam jumlah granulosit dalam cairan Bronchoalveolar (BAL) pada pukul 04:00 dibandingkan dengan pukul 16:00. Pasien dengan asma neutrofilik mungkin memerlukan kronoterapi dengan intensifikasi pengobatan di malam hari atau pengobatan dengan obat anti asma jangka panjang. Selanjutnya, asma neutrofilik biasanya dikaitkan dengan kualitas yang lebih buruk dan memiliki prognosis yang buruk.²⁴ Asma ilik ditandai dengan jumlah neutrofil yang tinggi dalam sputum yang



diinduksi mulai dari 40% hingga 76% sel sputum, atau jumlah neutrofil $500 \times 10^4/\text{ml}$.²³



Gambar 2.3. Peranan neutrofil dalam patologi asma

Dikutip dari²²

Peningkatan neutrofil dalam dahak telah dikaitkan dengan asma persisten yang parah, obstruksi jalan napas tetap, dengan Forced Expired Volume in 1 second (FEV1) yang sangat rendah dan pasca- bronkodilator haw dan rekan, telah melaporkan bahwa kedua pasien dengan sinofilik dan asma neutrofilik memiliki FEV1 pra-bronkodilator tetapi hanya pasien dengan asma neutrofilik yang memiliki FEV1

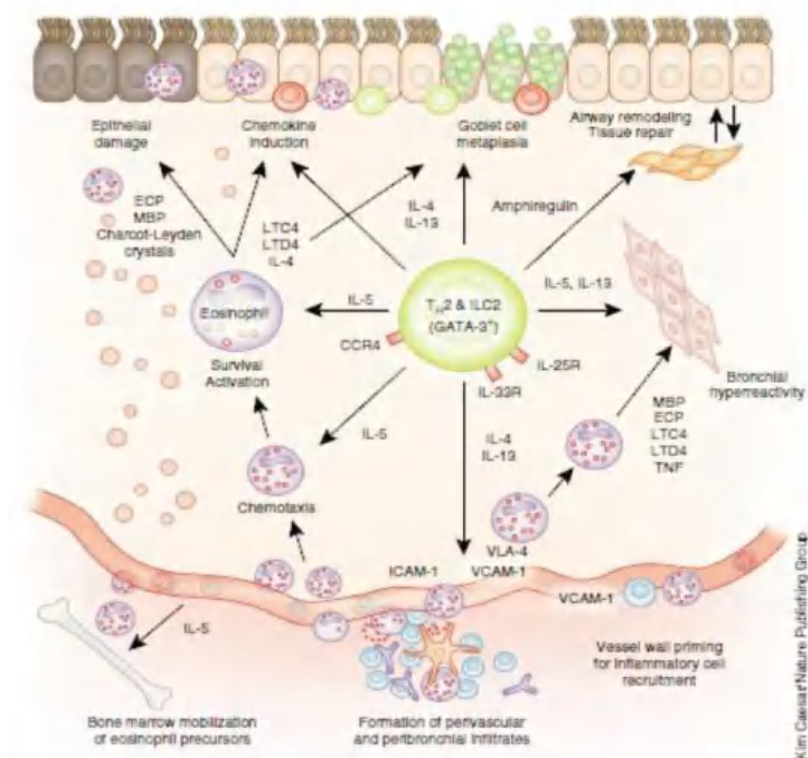


pasca-bronkodilator terendah, yang menunjukkan keterbatasan aliran udara persisten.²³

2.4. Limfosit

Kelompok limfosit T CD4+ dikategorikan berdasarkan basis dari fungsi seluler dan kapasitasnya untuk mensekresikan sitokin spesifik. Limfosit T CD4+ ini akan berkembang untuk memediasi respon imun tipe 2 terhadap cacing dan parasit, serta merupakan pusat mekanisme atopi dan asma. Sel Th2 akan mensekresi IL-4, IL-5, IL-9, dan IL-13. IL-4 merupakan faktor polarisasi yang paling poten. Fungsi dari IL-4 penting untuk perkembangan sel Th2, IgG1 dan IgE serta sebagai jalur ekstrasvasi eosinofil. IL-5 berfungsi mempengaruhi diferensiasi, maturasi dan survival eosinophil. Sedangkan IL-13 berperan merangsang timbulnya hiperesponsif bronkus dan metaplasia sel goblet sehingga meningkatkan produksi mukus yang berlebihan. Ketiga hal tersebut akhirnya mengakibatkan lumen saluran napas menyempit (Gambar 2.4). Penelitian menunjukkan adanya jumlah limfosit T CD4+ yang tinggi pada saluran napas, selain itu juga ditemukan peningkatan jumlah T cells expressing mRNA untuk IL-4 dan IL-5 dari hasil cairan lavage penderita asma tersebut.²⁵





Gambar 2.4. Overview fungsi Sel Th2 pada asma

Dikutip dari²⁵

Sel Th2 CD4⁺ bukanlah penghasil tunggal dari sitokin Th2 karena sel mast, basofil, dan ILC2 juga mensekresikan sitokin ini. Sel Th2 CD4⁺ yakni CCR4⁺ akan berefek terhadap CCL17 (yang juga dikenal dengan TARC/Thymus and Activation-Regulated Chemokine) yang merupakan suatu kemokin sel epitel dan penting bagi akumulasi sel Th2 di jalan napas.²⁵

2.5. Hubungan Rasio Eosinofil Limfosit terhadap asma



o eosinofil terhadap limfosit (ELR) adalah penanda baru, yang asi pada beberapa kondisi peradangan dan keganasan. ELR yang likaitkan dengan merokok dan mungkin berguna sebagai indikator

aktivitas inflamasi sistemik, bahkan pada perokok sehat.²⁶ Rasio eosinofil-limfosit merupakan biomarker inflamasi kronis sistemik yang digunakan sebagai prognostikator dan prediktor dalam onkologi, penyakit rematik autoimun sistemik, kardiovaskular dan reaksi hipersensitivitas.²⁷

Penelitian Darwesh et al., (2020) yang mendapatkan hasil yaitu jumlah sel leukosit pada kelompok asma (± 8300 sel/mm³) lebih tinggi secara signifikan dari kelompok kontrol (± 7300 sel/mm³), begitu juga pada penelitian (Vosooghi et al., 2013) didapatkan hasil bahwa hasil hitung leukosit pada kelompok asma (± 7500 sel/mm³) lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok control (± 3500 sel/mm³).²⁸

Eosinofil yang lebih tinggi dikaitkan dengan rasio volume ekspirasi paksa dalam 1 detik (FEV₁)/kapasitas vital paksa (FVC) yang lebih rendah dan nilai prediksi FEV₁% yang lebih rendah untuk spirometri sebelum dan sesudah bronkodilator (semua nilai $p \leq 0,048$). Meskipun jumlah eosinofil lebih tinggi pada partisipan dengan asma, hubungan antara eosinofil dan spirometri serupa pada partisipan tanpa asma atau mengi. Peserta dengan jumlah eosinofil rata-rata $>0,4 \times 10^9$ sel·L⁻¹ antara 21 dan 38 tahun mengalami penurunan rasio FEV₁/FVC yang lebih besar (selisih 1,8%, CI 95% 0,7–2,9%; $p=0,001$) dan nilai FEV₁ (selisih 3,4 %, 95% CI 1,5–5,4%; $p=0,001$) dibandingkan dengan jumlah yang lebih rendah.

Eosinofil darah berhubungan dengan penyumbatan aliran udara dan katan penurunan fungsi paru-paru, terlepas dari asma dan



merokok. Eosinofilia merupakan faktor risiko obstruksi aliran udara bahkan pada mereka yang tidak menunjukkan gejala.²⁹

Studi lain yang meneliti 1.316 pasien, 70% di antaranya adalah perempuan, serta usia rata-rata 60 tahun, dan rata-rata FEV1 sebesar 73,5% dari nilai referensi. Jumlah rata-rata eosinofil darah adalah 201,7 sel/ μ L. *Blood eosinophil count* (BEC) ≥ 300 sel/ μ L menunjukkan pengurangan risiko keterlambatan remisi sebesar 42%, BEC ≥ 400 sel/ μ L menunjukkan penurunan risiko keterlambatan remisi sebesar 41% dan penurunan frekuensi remisi sebesar 63%. Sehingga, studi ini menyimpulkan bahwa peningkatan BEC dikaitkan dengan rendahnya insiden remisi asma di rumah sakit.³⁰

Penelitian yang dilakukan oleh (YAZICI, 2019) pada kelompok asma didapatkan rata-rata nilai ELR sebesar 0,16 sedangkan pada kelompok kontrol rata-rata nilai ELR sebesar 0,08.²⁷ Penelitian lain yang dilakukan oleh (Zhang et al., 2014) ELR dapat secara akurat memprediksi asma eosinofilik pada penderita dengan asma persisten yang tidak terkontrol meskipun pengobatan.¹⁰

Penelitian yang dilakukan di Korea selatan, yang melibatkan 5.058 penderita asma dewasa dengan 1.335 (28,64%) mengalami ≥ 1 kali eksaserbasi selama 2 tahun awal pengobatan, menunjukkan hasil bahwa rata – rata nilai ELR pada pasien asma eksaserbasi lebih tinggi ($0.19 \pm$

$0.12/2,940$) dibandingkan pada pasien non eksaserbasi ($0.13 \pm 0.12/2,940$),
jadi secara statistik signifikan sebagai faktor prediksi dalam



eksaserbasi asma ($p < 0,007$) dan harus dipantau secara ketat untuk mencegah risiko di masa depan dan memperbaiki luaran klinis.³¹

Studi di Jambi tahun 2022, menunjukkan hasil rata-rata nilai ELR pada pasien asma eksaserbasi (0,226) yang berada jauh di atas nilai normal (0,025-0,15) yang menunjukkan kondisi peradangan pada penderita setelah dilakukan perbandingan nilai persentase eosinofil terhadap persentase limfosit, di mana sebanyak 16 dari 30 penderita memiliki nilai ELR yang tinggi, menurut mereka hal ini berhubungan dengan ELR dapat menjadi biomarker inflamasi kronis sistemik pada penyakit alergi, seperti asma.³²

Penelitian lainnya, juga melaporkan hal yang serupa, bahwa hitung eosinofil, persentase eosinofil dan ELR secara signifikan lebih tinggi pada pasien asma berat. Nilai batas menurut kurva ROC ditentukan masing-masing sebesar 0,12, 310/ml dan 3,1% dengan sensitivitas (58,73%) dan spesifisitas (85,00%); nilai prediksi positif (92,50%), ditentukan bahwa ELR adalah tes yang lebih efektif dalam menentukan respon terapi.³³ Studi terkait ELR terhadap respon terapi juga dilakukan di Surakarta yang melaporkan hasil bahwa konsumsi Vitamin E (alfa tokoferol) sebagai antioksidan kuat dan dianggap memperbaiki keadaan alergi secara signifikan mempengaruhi ELR ($p = 0,001$).³⁴

Penelitian lebih baru Hanum D dkk. Tahun 2022 melaporkan bahwa hitung sel leukosit seluruhnya tidak menunjukkan kondisi adanya ngan pada penderita asma, namun sebaliknya ELR pada sebagian



besar penderita asma mengindikasikan adanya peradangan. Sehingga hasil hitung sel leukosit tidak berhubungan dengan nilai ELR pada penderita asma ($r=0,0402$; $p\text{-value} >0,05$).³²

2.6. Hubungan Rasio Neutrofil limfosit terhadap asma

Konsep inflamasi eosinofil sudah lama dipertimbangkan sebagai penyebab asma,¹⁴ saat ini muncul teori baru Roselin D., et al. yang mengatakan pada asma derajat berat peranan eosinofil akan berkurang, netrofil akan lebih berperan pada kerusakan saluran pernapasan pada asma derajat berat. Ditemukannya neutrofilia ($>7000/\text{mm}^3$) pada 87.1% kasus pada penelitian terbaru, mendukung pendapat Monteseirin et al. yang menyatakan pasien yang mengidap asma yang simtomatis memiliki neutrofil darah tepi yang lebih tinggi.³⁵

Koeksistensi neutrofil dan eosinofil terjadi pada asma eksaserbasi dan penelitian terbaru menunjukkan bahwa pasien asma dengan campuran inflamasi neutrofil dan eosinofilik mengalami percepatan penurunan fungsi pernapasan. Dalam studi tentang mekanisme hidup berdampingan, aktivasi neutrofil dapat menginduksi migrasi eosinofil melalui membran basal melalui interleukin-8 (IL-8), dan neutrofil yang teraktivasi oleh leukotrien B₄ (LTB₄) yang menginduksi migrasi eosinofil dan Toll-like receptor 4 (TLR4) ekspresi pada neutrofil mungkin terlibat dalam mekanisme ini. Teofilin melemahkan migrasi eosinofil membran trans-

ent secara in vitro dengan menekan pembentukan anion



superoksida. Jumlah neutrofil sputum setelah uji alergen bronkial berhubungan dengan kemotaksis neutrofil darah tepi pada pasien asma.³⁶

Studi yang dilakukan oleh Pan R., et al. 2023 yang membandingkan pasien asma eksaserbasi dengan kontrol, memperlihatkan hasil bahwa pada kelompok kasus asma memiliki sel darah putih ($p < 0,01$), neutrofil, laktat dehidrogenase, C-reaktif protein dan kadar NLR ($p < 0,01$) yang jauh lebih tinggi, namun secara signifikan memperlihatkan kadar yang rendah pada limfosit ($p = 0,001$), trombosit ($p = 0,039$), dan kadar albumin ($p = 0,04$). Studi ini juga menentukan tingkat batas optimal NLR adalah 1,723 dengan sensitivitas 0,73 dan spesifisitas 0,906.³⁷

Studi meta analisis dengan 260 penelitian yang teridentifikasi, namun ada 6 yang memenuhi syarat dan dimasukkan dalam analisis ($N = 2418$ sampel). Dibandingkan dengan 439 kontrol sehat, 743 pasien asma stabil dalam empat penelitian menunjukkan nilai NLR yang jauh lebih besar (perbedaan rata-rata standar, SMD, 0,567, 95% CI 0,212-0,922; $p = 0,002$). Lebih lanjut, dibandingkan dengan 1063 pasien asma stabil, 402 pasien asma eksaserbasi menghasilkan nilai NLR yang jauh lebih besar (efek acak SMD 1,335, 95% CI 0,429-2,241; $p < 0,001$), studi ini menyimpulkan bahwa nilai NLR adalah penanda asma dan eksaserbasinya yang sangat masuk akal dan mudah digunakan.¹⁵ hasil yang sama ditunjukkan pada penelitian Lei L., et al. 2021.³⁸

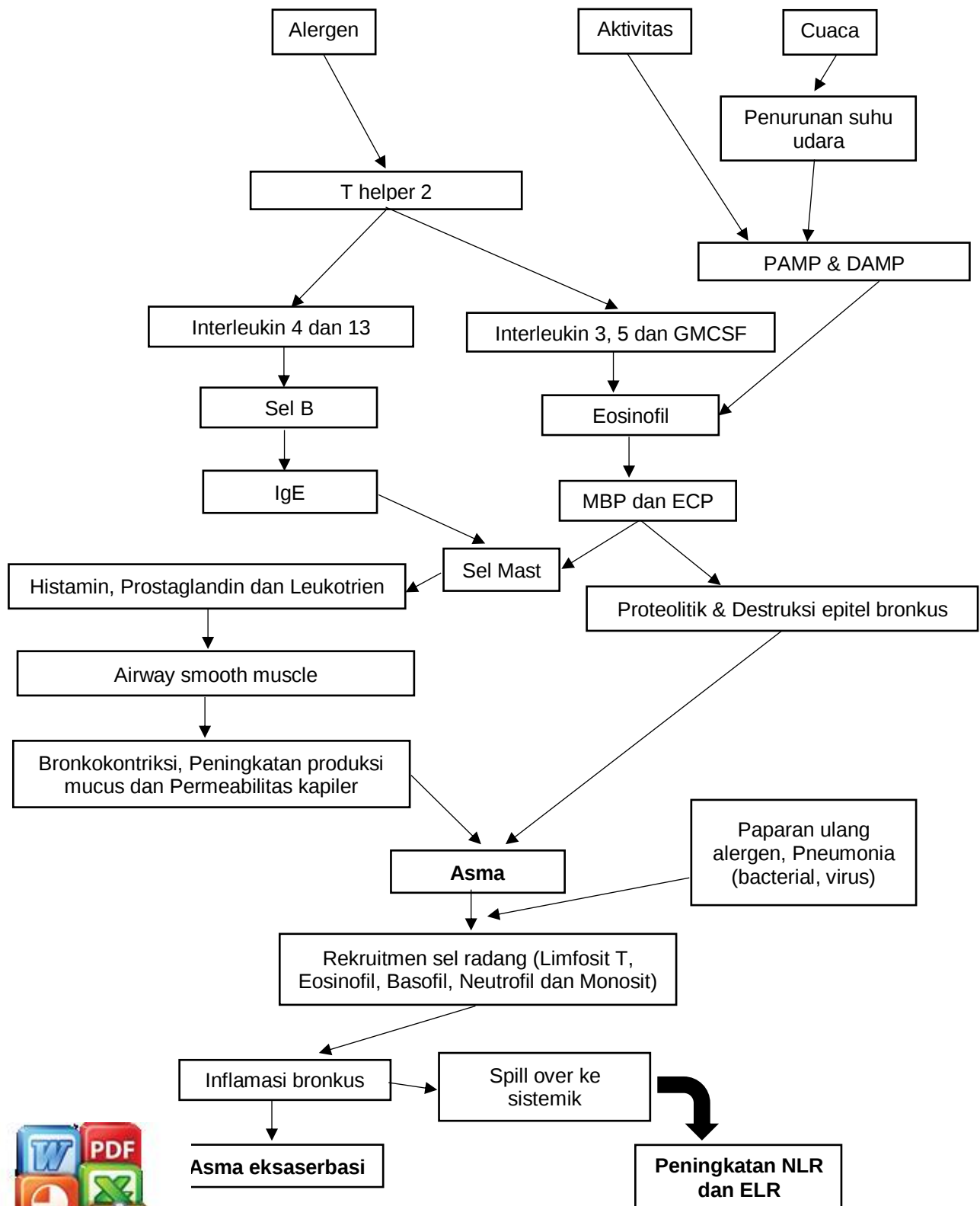


in itu, skala urgensi yang lebih tinggi dan tingkat pemberian sium sulfat intravena yang tinggi diamati pada kuartil NLR yang

lebih tinggi, dengan tingkat rawat inap yang tinggi dan lebih lama. Secara singkat, NLR saat masuk rumah sakit dikaitkan dengan tingkat keparahan eksaserbasi asma dan kemungkinan lebih tinggi rawat inap pada anak-anak di UGD.³⁹



2.7. Kerangka Teori



2.8. Kerangka Konsep

