

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Perbandingan antara Faktor Risiko Candidiasis Invasif dan 1,3- β -D-Glucan pada Pasien Pneumonia Sepsis

Pengaruh Rehabilitasi Paru terhadap Durasi Sulih Antibiotik, Kadar Interleukin-10 dan Nilai Arus Puncak Ekspirasi pada Pasien Pneumonia Komunitas Rawat Inap

Pengaruh Pemberian Thymoquinone terhadap Kadar Interleukin-8, Nilai %VEP₁ dan Skor CAT pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil

Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) dalam Darah Pasien Tuberkulosis Paru dengan Penyakit Diabetes Melitus, Tuberkulosis Paru Tanpa Diabetes Melitus dan Orang Sehat di Medan

Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Waktu Konversi Sputum pada Pasien TB-MDR yang Menjalani Pengobatan dengan Panduan Jangka Pendek di RSUP H. Adam Malik, Medan

Perbandingan Sensitivitas Nilai Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR) Cairan Pleura dan Serum pada Pasien Efusi Pleura Eksudatif

Pengaruh Latihan Ekstremitas Bawah terhadap Skala Borg pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Faktor Risiko Kejadian Pneumonia Sangat Berat pada Anak

Asma pada Kehamilan: Mekanisme dan Implikasi Klinis

Asma Kerja pada Tenaga Kesehatan di Rumah Sakit

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas
Faisal Yunus
Agus Dwi Susanto

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Fanny Fachrucha

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Feni Fitriani
Amira Permatasari Tarigan
Jamal Zaini
Farih Raharjo
Mia Elhidsi
Ginangjar Arum Desianti
Irandi Putra Pratomo

Sekretariat

Nindy Audia Nadira
Suwondo
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung
Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845
Email : editor@jurnalrespirologi.org
Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)
Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respirologi Indonesia

Akreditasi A
Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan
Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik
Indonesia Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015
Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 40, NOMOR 4, Oktober 2020

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Perbandingan antara Faktor Risiko Candidiasis Invasif dan 1,3- β -D-Glucan pada Pasien Pneumonia Sepsis 192
Dwi Rosa Eka Agustina, Ungky Agus Setyawan, Teguh Rahayu Sartono
- Pengaruh Rehabilitasi Paru terhadap Durasi Sulih Antibiotik, Kadar Interleukin-10 dan Nilai Arus Puncak Ekspirasi pada Pasien Pneumonia Komunitas Rawat Inap 198
Mariyatul Khtiayah, lin Noor Chozin, Suryanti Dwi Pratiwi, Rahmad, Harun Al Rasyid
- Pengaruh Pemberian Thymoquinone terhadap Kadar Interleukin-8, Nilai %VEP₁ dan Skor CAT Pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil 210
Levana Kasumadewi, Suradi, Ana Rima Setijadi
- Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) dalam Darah Pasien Tuberkulosis Paru dengan Penyakit Diabetes Melitus, Tuberkulosis Paru Tanpa Diabetes Melitus dan Orang Sehat di Medan 219
Eka Suhartika, Zainuddin Amir, Bintang Yinke Magdalena Sinaga, Putri C Eyanoer
- Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Waktu Konversi Sputum pada Pasien TB-MDR yang Menjalani Pengobatan dengan Panduan Jangka Pendek di RSUP H. Adam Malik, Medan 225
Diana Santy, Parluhutan Siagian, Bintang Yinke Magdalena Sinaga, Putri C Eyanoer
- Perbandingan Sensitivitas Nilai Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR) Cairan Pleura dan Serum pada Pasien Efusi Pleura Eksudatif 232
Indra Barata, Zainuddin Amir, Parluhutan Siagian, Putri C Eyanoer, Zulfikar Lubis
- Pengaruh Latihan Ekstremitas Bawah terhadap Skala Borg pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik 238
Ghamal Arif Hanafiah, Amira P Tarigan, Pandiaman Pandia, Putri C Eyanoer
- Faktor Risiko Kejadian Pneumonia Sangat Berat pada Anak 243
Retno Asih Setyoningrum, Hedi Mustiko
- ### Tinjauan Pustaka
- Asma pada Kehamilan: Mekanisme dan Implikasi Klinis 251
Triya Damayanti, Sri Pudyastuti
- Asma Kerja pada Tenaga Kesehatan di Rumah Sakit 262
Rahmad Budianto, Tri Wahyu Astuti

Asma Pada Kehamilan: Mekanisme dan Implikasi Klinis

Triya Damayanti¹ Sri Pudyastuti²

¹ Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

² Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Abstrak

Kehamilan pada asma dapat mempengaruhi perubahan status klinis pasien asma. Data menunjukkan sepertiga pasien asma dengan kehamilan mengalami perburukan, sepertiga tidak berubah dan sisanya menjadi lebih baik. Fungsi paru, pola ventilasi dan pertukaran gas dipengaruhi secara biokimia (hormonal) dan mekanik selama proses kehamilan yang sehat. Mekanisme dasar pengaruh ibu hamil dengan asma meliputi hipoksia, inflamasi, pengobatan kortikosteroid, riwayat eksaserbasi, ibu merokok dan perubahan fungsi plasenta. Keadaan hormonal selama kehamilan sangat berbeda dibandingkan saat tidak hamil serta mengalami perubahan selama kehamilan. Perubahan-perubahan tersebut memberikan pengaruh terhadap fungsi paru. Prinsip dasar pengobatan asma pada ibu hamil adalah memberikan terapi optimal sehingga dapat mempertahankan asma yang telah terkontrol dan kesehatan serta kualitas hidup ibu dan janin yang normal selama kehamilan. (*J Respir Indo. 2020; 40(4): 251-61*)

Kata kunci: kehamilan, asma, hormonal, fungsi paru

Asthma in Pregnancy: Mechanism and Clinical Implication

Abstract

Asthma in pregnancy can influence clinical status of an asthma patient. Study showed that one third of asthma patients were worsening, one third stable and one third improving. During pregnancy, lung function, ventilation pattern and gas diffusion are influenced by biochemistry (hormonal) and mechanic. Mechanism in pregnancy with asthma including hypoxia, inflammation, corticosteroids therapy, history of exacerbation, smoking mother and changes in placenta function. Hormonal status during pregnancy is different with non-pregnancy woman which hormonal level changes through the pregnancy time. Those changes can influence lung function in pregnancy. Treatment of asthma in pregnancy is giving optimal asthma therapy, therefore it can improve asthma control, also the quality of life of a mother and her fetus during pregnancy. (*J Respir Indo. 2020; 40(4): 251-61*)

Keywords: pregnancy, asthma, hormonal, lung function

PENDAHULUAN

Asma adalah penyakit kronik yang prevalensinya semakin meningkat di dunia. Beberapa penelitian membuktikan bahwa asma berdampak selama proses kehamilan dan kehamilan dapat mempengaruhi perubahan status klinis pasien asma. Kehamilan dengan asma merupakan masalah kesehatan dengan prevalensi diperkirakan meningkat pada dua dekade belakangan ini. Prevalens asma pada ibu hamil di Amerika Serikat didapatkan peningkatan sekitar 3,7-8,4% pada tahun 1997-2001.¹⁻³

Efek kehamilan pada asma bervariasi dan tidak dapat diprediksi. Perubahan faal paru, fluktuasi hormonal dan aspek imunologi interaksi antara ibu dan janin mungkin mempunyai peran dalam tingkat kontrol asma pada ibu hamil. Data menunjukkan sepertiga pasien asma dengan kehamilan mengalami perburukan, sepertiga tidak berubah dan sisanya menjadi lebih baik.⁴⁻⁶

Murphy dkk melaporkan eksaserbasi sering terjadi karena faktor infeksi virus pada traktus respirasi (34%), ketidaktaatan menggunakan *inhaled corticosteroids*/ICS (29%) sedangkan memberatnya asma umumnya disertai infeksi traktus respirasi atau urinarius (69%). Pengaruh kehamilan terhadap serangan asma pada setiap penderita asma tidaklah sama bahkan pada seorang penderita asma serangannya tidak sama pada kehamilan pertama dan berikutnya. Hubungan antara asma dan preeklampsia, serta asma dan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) adalah paling sering ditemukan pada penelitian kohort prospektif dan kasus kontrol.¹

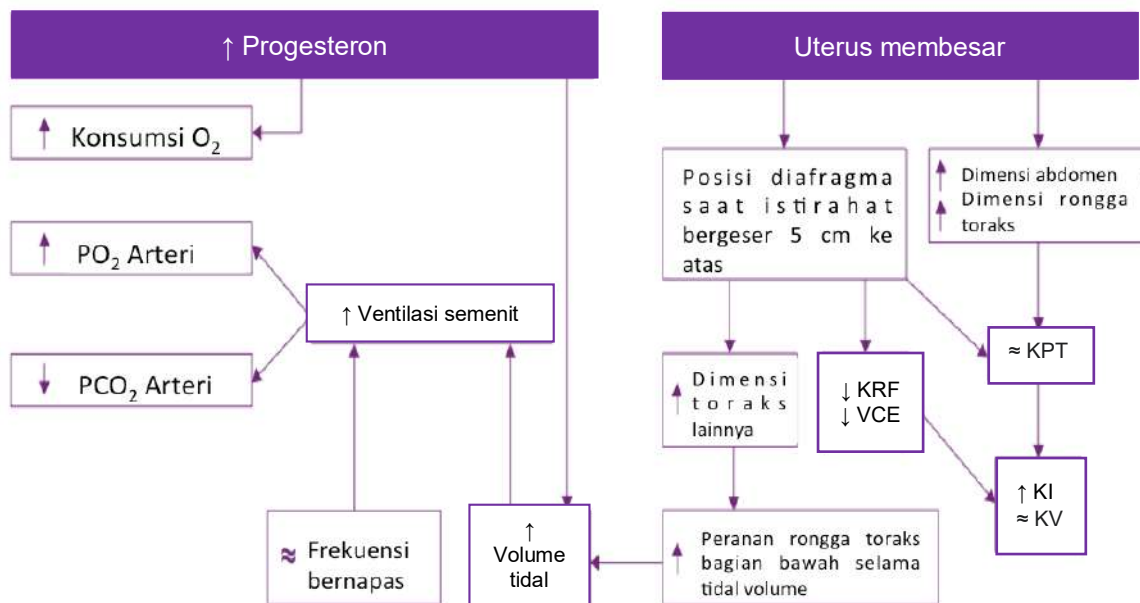
Penelitian meta analisis hubungan asma pada kehamilan dengan BBLR (<2500 g) dilakukan pada subjek yang menggunakan ICS. Sebanyak 1453 subjek asma dalam 4 penelitian tanpa menggunakan ICS selama kehamilan dan >156.000 subjek bukan asma didapatkan peningkatan risiko BBLR bermakna pada subjek hamil dengan asma (Risiko Relatif/RR=1,55; interval kepercayaan (IK) 95%=1,28-1,87; $P<0,00001$) sedangkan pada subjek hamil dengan asma jika menggunakan ICS tidak didapatkan peningkatan risiko BBLR (RR=1,19; IK

95%=0,97-1,45; $P=0,1$).^{1,4}

Berdasarkan penelitian meta analisis di atas diharapkan penggunaan ICS selama kehamilan dapat melindungi kejadian BBLR pada ibu hamil dengan asma. Hubungan antara kelahiran prematur dan asma pada 18 penelitian didapatkan RR perempuan dengan asma adalah 1,41 (IK 95%=1,23-1,62) dibandingkan perempuan tanpa asma. Perempuan dengan asma juga berisiko mendapatkan janin BBLR sebesar 46%, 22% peningkatan risiko janin kecil tidak sesuai usia kehamilan serta 54% peningkatan risiko preeklampsia.^{1,4} Pengaruh asma pada ibu dan janin sangat bergantung dari frekuensi dan derajat berat serangan asma. Semakin berat serangan asma yang dialami ibu hamil maka risiko hipoksia pada ibu dan janin juga akan semakin besar.

Keadaan hipoksia jika tidak segera diatasi akan memberikan pengaruh buruk pada janin seperti abortus, persalinan prematur dan berat janin tidak sesuai umur kehamilan atau pertumbuhan janin terhambat. Derajat berat ringan asma dapat berubah selama kehamilan sehingga memerlukan pengaturan jenis dan dosis obat asma yang dipakai. Kondisi asma yang tidak terkontrol dapat menimbulkan masalah pada bayi yaitu peningkatan kematian perinatal, pertumbuhan janin terhambat, lahir prematur, peningkatan operasi *caesar*, BBLR dan perdarahan pasca partus.⁷

Data penelitian kasus kontrol menyatakan serangan asma terjadi dalam 12 bulan sebelumnya merupakan faktor risiko persalinan prematur yang dapat menurunkan reaktivitas dan agregasi platelet melalui peningkatan Siklus Adenosin Monofosfat (SAMP). Risiko preeklampsia juga meningkat pada ibu hamil dengan asma persisten sedang sampai berat dan teofilin dikatakan dapat menurunkan risiko preeklampsia. Prognosis bayi yang lahir dari ibu dengan asma terkontrol sebanding dengan prognosis bayi yang lahir dari ibu tanpa asma sehingga detajet terkontrol asma selama kehamilan penting untuk mencegah keadaan tidak diinginkan baik pada ibu dan janin.⁸

Gambar 1. Pengaruh Hormonal dan Mekanik pada Ibu Hamil terhadap Fungsi Paru⁹

Keterangan : KRF: Kapasitas Residu Fungsional; VCE: Volume Cadangan Ekspirasi; KPT: Kapasitas Paru Total; KI: Kapasitas Inspirasi; KV: Kapasitas Vital

FISIOLOGI PERNAPASAN PADA KEHAMILAN

Selama proses kehamilan sehat kondisi fungsi paru, pola ventilasi dan pertukaran gas dipengaruhi secara biokimia (hormonal) dan mekanik yang dapat dilihat pada Gambar 1. Perubahan ventilasi paru yang paling berperan selama kehamilan adalah perubahan fisiologis hormonal. Hormon yang berperan yaitu progesteron, estrogen dan prostaglandin. Progesteron meningkat bertahap selama kehamilan dari 25 ng/ml pada usia kehamilan enam minggu sampai 150 ng/ml pada usia kehamilan 37 minggu. Progesteron menginduksi pusat napas primer dengan meningkatkan sensitivitas pusat napas terhadap karbondioksida. Progesteron mengubah tonus otot polos jalan napas sehingga terjadi bronkodilatasi dan mediasi hiperemi dan edem mukosa sehingga menyebabkan kongesti nasal. Ventilasi semenit (*minute ventilation*) meningkat akibat efek kadar progesteron meningkat. Peningkatan ventilasi semenit terutama disebabkan peningkatan volume tidal dan frekuensi pernapasan. Kapasitas residu fungsional dapat menurun sampai 10-25% akibat penurunan volume cadangan ekspirasi dan volume residual akibat pembesaran uterus dan posisi diafragma bergeser ke atas.^{5,9}

Estrogen juga meningkat selama kehamilan sehingga jumlah dan sensitivitas reseptor

progesteron dalam hipotalamus dan medula meningkat. Peningkatan estrogen selama trimester ketiga dapat meningkatkan produksi mukus, hiperemi dan edem mukosa jalan napas. Prostaglandin juga akan menstimulus otot polos uterus selama persalinan. Prostaglandin F_{2α} dapat meningkatkan tahanan jalan napas dengan menyebabkan bronkokonstriksi sedangkan Prostaglandin E₁ dan E₂ bronkodilatasi.^{5,10}

Uterus yang makin membesar menyebabkan perubahan volume paru dan dinding dada selama kehamilan. Pembesaran uterus menimbulkan tekanan abdominal akhir ekspirasi meningkat sehingga diafragma bergerak ke atas. Perubahan ini menimbulkan tekanan negatif pleura (tekanan esofagus) meningkat sehingga saluran napas kecil menutup lebih awal yang mengakibatkan penurunan kapasitas residu fungsional dan volume cadangan ekspirasi serta perubahan konfigurasi dinding dada. Tinggi rongga toraks menjadi lebih pendek tetapi dimensi dinding toraks sisi lainnya meningkat supaya kapasitas paru total tetap konstan.^{5,9}

Perubahan fisiologis, hormonal serta anatomi selama kehamilan dapat meningkatkan kerja napas dan menjadikan proses bernapas untuk dua orang (ibu dan janin, bahkan lebih bila kembar) merupakan suatu hal yang perlu diperhatikan. Pada saat ini

asma seharusnya bukan menjadi masalah bagi pasien hamil karena telah tersedia obat-obat asma relatif aman. Derajat terkontrolnya asma melalui obat pengontrol dapat meminimalkan risiko ibu dan janin.^{2,5}

PERUBAHAN FAAL PARU SELAMA KEHAMILAN

Parameter fungsi paru pada uji spirometri selama kehamilan dalam batas normal yaitu Kapasitas Vital Paksa (KVP), Volume Ekspirasi Paksa detik pertama (VEP₁) dan Arus Puncak Ekspirasi (APE). Volume Cadangan Ekspirasi (VCE) menurun secara perlahan dan terdapat penurunan 8-40% pada kondisi aterm. Kapasitas Residu Fungsional (KRF) juga menurun 9,5-25% sementara Kapasitas Inspirasi (KI) meningkat saat yang sama agar Kapasitas Paru Total (KPT) dapat tetap dipertahankan. Tahanan jalan napas cenderung menurun selama kehamilan terutama akhir kehamilan sebagai akibat pengaruh hormonal merelaksasi otot polos trakeobronkus. Komplain paru, kapasitas difusi dan tekanan rekoil statis paru tidak berubah selama kehamilan. Fungsi pernapasan tidak berbeda pada kehamilan tunggal atau kembar.^{5,11} Sims dkk mendapatkan bahwa tidak ditemukan perubahan rasio VEP₁/KV pada 12 ibu hamil bukan asma dan 27 ibu hamil dengan asma saat istirahat dan latihan. Beckmann juga melaporkan tidak didapatkan perubahan nilai APE yang dibuat tiap trimester pada 22 ibu hamil dengan asma.¹

PENGARUH ASMA TERHADAP KEHAMILAN

Pengaruh asma terhadap kehamilan bervariasi tergantung derajat berat ringan asma. Asma derajat berat dapat mempengaruhi hasil akhir kehamilan seperti peningkatan insidens abortus, kelahiran prematur, janin BBLR dan hipoksia neonatus. Mekanisme yang mendasari pengaruh ibu hamil dengan asma meliputi hipoksia, inflamasi, pengobatan kortikosteroid, riwayat eksaserbasi, ibu merokok, dan perubahan fungsi plasenta yang dapat dilihat pada Gambar 1.¹

Hipoksia dapat berperan dalam BBLR, preeklampsia, kelainan bawaan, abortus spontan dan

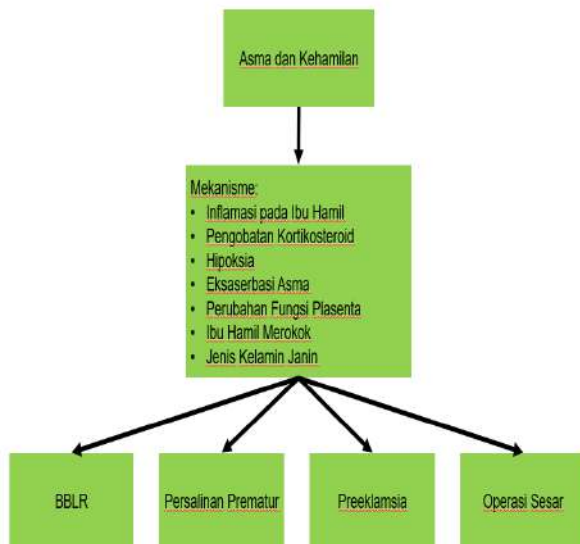
plasenta previa pada ibu hamil dengan asma. Penurunan tekanan oksigen (PO₂) sedikit saja pada ibu hamil yang sedang serangan asma dapat berdampak kepada janin karena kurva disosiasi oksigen janin mencuram pada rentang saturasi oksigen 50%. Hubungan antara oksigenasi ibu dan janin dapat diperlihatkan dengan pemberian oksigen kepada ibu yang sedang masa persalinan ternyata dapat meningkatkan nilai O₂ umbilikus.^{1,5}

Plasenta memegang peran penting dan dapat mempengaruhi pertumbuhan janin pada ibu hamil dengan asma melalui aliran darah di plasenta untuk suplai nutrisi ke janin dan aktivitas enzim 11beta-hidroksisteroid dehidrogenase tipe 2 (11β-HSD2) yang melindungi janin dari glukokortikoid ibu. Transisi kortisol dari ibu ke janin dikontrol oleh enzim 11β-HSD2 yang menginaktivasi kortisol menjadi kortison sehingga tidak dapat berikatan dengan reseptor glukokortikoid. Hilangnya aktivitas enzim 11β-HSD2 dapat menyebabkan lebih dari 10-20% glukokortikoid ibu ke sirkulasi janin sehingga meningkatkan kadar kortisol darah pada janin. Pada plasenta ibu hamil dengan asma yang tidak menggunakan ICS didapatkan penurunan bermakna aktivitas enzim 11β-HSD2 yang berhubungan dengan penurunan pertumbuhan janin.^{1,11}

Pelepasan mediator inflamasi dari ibu hamil dengan asma juga dapat berperan dalam mekanisme terjadi BBLR dan persalinan prematur. Penelitian Murphy dkk. pada ibu hamil dengan asma mendapatkan peningkatan rasio sel *T-helper* (Th) 2: Th1 di plasenta ibu hamil yang tidak menggunakan ICS. Merokok juga sering dihubungkan dengan kejadian BBLR terutama pada ibu hamil dengan asma dibanding bukan asma. Hipereaktivitas otot polos bronkus dan miometrium diperkirakan berperan dalam kejadian persalinan prematur ibu dengan asma sehingga penanganan asma selama kehamilan untuk mencegah terjadi serangan dapat meningkatkan hasil akhir perinatal.¹

Penggunaan ICS dalam tatalaksana asma dengan kehamilan. Banyak penelitian membuktikan bahwa tidak didapatkan efek samping bermakna penggunaan ICS terhadap pertumbuhan janin pada

ibu hamil dengan asma. Tatalaksana asma dengan ICS dapat menghindari kejadian tidak diinginkan selama kehamilan.¹



Gambar 2. Pengaruh Ibu Hamil dengan Asma terhadap Kelahiran¹

PENGARUH KEHAMILAN TERHADAP ASMA

Konsensus selama bertahun-tahun sejak tahun 1976 menyatakan bahwa sepertiga ibu hamil dengan asma akan mengalami perburukan asma selama kehamilan, sepertiganya akan membaik dan lainnya akan menetap namun tidak dipahami dengan jelas mekanisme yang mendasari.^{1,5} Hasil konsensus tersebut diduga berhubungan dengan keterlibatan hormon sirkulasi meningkat pada ibu hamil, perubahan respons reseptor beta2 adrenergik atau jenis kelamin janin yang dapat dilihat pada Gambar 2.¹

Banyak penelitian telah dilakukan pada ibu hamil dengan asma namun didapatkan hasil bervariasi walaupun demikian jelas menunjukkan bahwa kehamilan dapat memberikan efek terhadap asma. Serangan asma yang mengancam nyawa ibu hamil pada banyak kasus yang dilaporkan sehingga membutuhkan terminasi kehamilan trimester pertama dapat menyelamatkan sang ibu dalam 24 jam setelah terminasi. Perempuan yang memulai kehamilan dengan asma berat akan mengalami asma lebih berat selama masa kehamilan dibandingkan dengan asma yang lebih ringan.¹

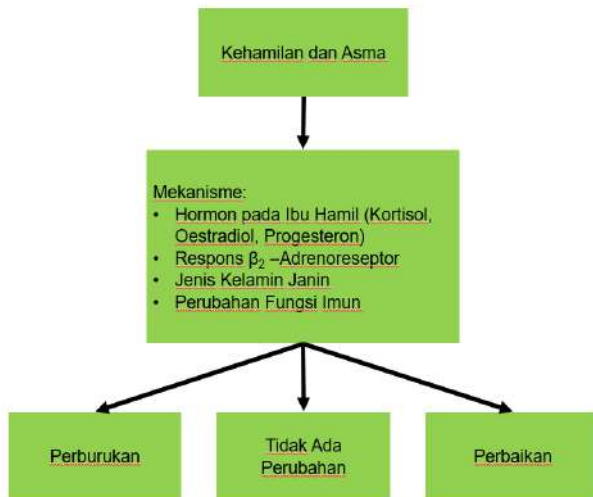
MEKANISME PENGARUH KEHAMILAN TERHADAP ASMA

Keadaan hormonal selama kehamilan sangat berbeda dengan tidak hamil dan mengalami perubahan selama kehamilan. Perubahan ini akan memberikan pengaruh terhadap fungsi paru. Pada saat kehamilan terjadi peningkatan kadar estrogen dan progesteron. Progesteron meningkat dan stabil sampai dengan trimester pertama kehamilan. Pada usia kehamilan tiga bulan kadar progesteron meningkat secara linear dapat mencapai 900% lebih tinggi saat akhir gestasi dan estrogen juga meningkat hingga mencapai puncaknya pada trimester akhir. Paralel dengan kondisi ini, ibu hamil dengan asma didapatkan perbaikan gejala asma selama kehamilan dengan angka kejadian serangan paling rendah selama 4 minggu terakhir kehamilan. Sejumlah penelitian hewan percobaan mendapatkan hasil bahwa progesteron dan estrogen dapat menurunkan kontraktilitas dan meningkatkan relaksasi otot polos bronkus.^{1,9,12}

Progesteron diketahui dapat meningkatkan ventilasi semenit selama kehamilan normal, merelaksasi otot polos sehingga dapat berperan dalam perbaikan dan perlindungan terhadap serangan asma selama kehamilan. Progesteron memberikan pengaruh awal dengan meningkatkan sensitifitas terhadap karbondioksida (CO₂) yang menyebabkan hiperventilasi ringan disebut sebagai dispneu selama kehamilan. Pengaruh total progesteron selama kehamilan karena peningkatan kadar hingga 50-100 kali dari keadaan tidak hamil masih menjadi perdebatan berbagai temuan klinis.^{1,9}

Kadar kortisol bebas dan total plasma meningkat selama kehamilan. Peningkatan kadar kortisol ini memberikan efek perbaikan atau perlindungan terhadap serangan asma selama kehamilan karena sifat antiinflamasi kortisol namun kenyataan tidak demikian. Beberapa ibu hamil refrakter terhadap kortisol meskipun terjadi peningkatan kadar dalam serum 2-3 kali lipat yang mungkin disebabkan terjadi kompetisi pada reseptor glukokortikoid oleh progesteron, deoksikortikosteron

dan aldosteron yang meningkat selama kehamilan.^{1,13,14}



Gambar 3. Perubahan Kondisi Asma Ibu Selama Kehamilan¹

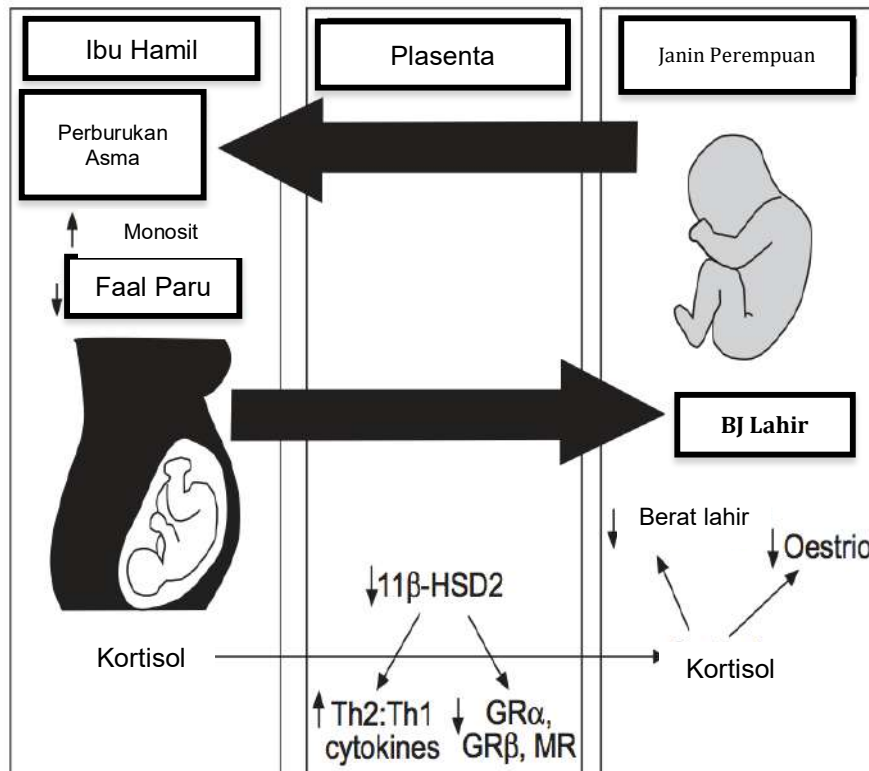
Semua tipe prostaglandin akan meningkat dalam serum maternal selama kehamilan, terutama menjelang persalinan aterm. Peningkatan kadar metabolit prostalandin PGF₂-Alfa yang merupakan suatu bronkokonstriktor kuat dalam serum sebesar 10%-30% tidak selalu memberikan pengaruh buruk pada pasien asma selama persalinan.¹⁵ Eksaserbasi serangan asma sering terjadi pada trimester III atau saat persalinan sehingga sering menimbulkan pendapat pengaruh perubahan faktor hormonal yaitu penurunan progesteron dan peningkatan prostaglandin. Pada persalinan seksio sesarea didapatkan risiko timbul serangan asma mencapai 18 kali lipat dibandingkan pervaginam.¹⁵

Hingga saat ini masih menjadi pertanyaan apakah jenis kelamin janin dalam kandungan ibu dapat mempengaruhi perjalanan asma ibu hamil. Pada ibu hamil yang menggunakan ICS terdapat peningkatan dosis secara bermakna dari trimester pertama ke trimester ketiga hanya pada yang hamil janin berjenis kelamin perempuan (n=41) yang mungkin disebabkan karena peningkatan inflammasi berhubungan dengan jenis kelamin janin. Mekanisme yang mendasari diasumsikan berhubungan dengan perbedaan ekspresi protein atau steroid, pematangan paru, sel-sel plasenta atau Asam Deoksiribonukleat/Deoxyribo Nucleic Acid (DNA) janin ke ibu antara janin laki-laki dengan perempuan. Penelitian saat ini sedang mencari hubungan antara

ibu hamil, fungsi plasenta dan perkembangan janin yang dapat dilihat pada Gambar 3. Pada ibu hamil dengan janin perempuan terdapat perburukan gejala asma ibu hamil dengan peningkatan kebutuhan ICS dan jumlah monosit meningkat bermakna. Aktivitas enzim plasenta 11 β -HSD2 menurun bermakna pada ibu hamil menyebabkan kortisol dari ibu bergerak ke janin perempuan. Perubahan fungsi plasenta sebagai akibat dari penurunan aktivitas 11 β -HSD2 terjadi peningkatan rasio mRNA sitokin Th2:Th1 dan penurunan ekspresi reseptor glukokortikoid dan mineralokortikoid. Perubahan metabolisme kortisol plasenta juga mempengaruhi penurunan perkembangan janin dan menekan fungsi hipotalamus-pituitari-adrenal yang terlihat dari konsentrasi oestriol menurun pada darah tali pusat janin perempuan.¹

PERUBAHAN GEJALA ASMA SELAMA KEHAMILAN

Beberapa penelitian telah banyak dilakukan sejak tahun 1967 mengenai perubahan gejala asma selama kehamilan. Schatz dkk dengan jumlah subjek 336 ibu hamil mendapatkan 35% terjadi perburukan gejala asma, 33% tidak ada perubahan dan 28% terjadi perbaikan gejala asma. Penelitian dari Gluck&Gluck mendapatkan hubungan antara peningkatan serum imunoglobulin E (IgE) dan perburukan gejala asma selama kehamilan.¹ Penelitian terbaru menunjukkan bahwa gejala asma dapat juga dipengaruhi oleh janin. Beecroft dkk dengan uji prospektif tersamar meneliti 34 ibu hamil dengan asma sedang dan berat yang mendapatkan terapi asma secara teratur mendapatkan hasil bahwa ibu hamil dengan janin perempuan secara bermakna mengeluhkan gejala sesak napas, terbangun malam hari, perburukan gejala batuk dibandingkan ibu hamil dengan janin laki-laki dilaporkan lebih banyak mengalami perbaikan gejala asma. Penelitian Beecroft dkk memiliki kelemahan karena dilakukan dengan jumlah subjek yang kecil sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut menggunakan jumlah subjek yang lebih besar.¹



Gambar 4. Interaksi Ibu Hamil dengan Plasenta dan Janin pada Kehamilan dengan Asma¹

Keterangan : BJ: Berat Janin; 11β-HSD2: 11beta-hidroksisteroid dehidrogenase tipe 2; Th: *T-helper*; GRα: *Glucocorticoid receptor alpha*; GRβ: *Glucocorticoid receptor beta*

SERANGAN ASMA SELAMA KEHAMILAN

Ibu hamil dengan asma selama kehamilan sekitar 1,6% dirawat dan 12,6% terdapat kunjungan ke unit gawat darurat karena asma. Stenius-Aarniala mendapatkan bahwa 9,3% yang mendapat serangan asma selama kehamilan lebih banyak ditemukan pada ibu hamil yang tidak menggunakan ICS. Serangan asma biasanya timbul pada sekitar minggu 21-24 usia kehamilan dan tatalaksana asma yang tepat pada serangan asma ringan tidak akan mempengaruhi kehamilan dan persalinan.¹

Pada penelitian menggunakan subjek ibu hamil dengan asma lebih dari 1700 menilai hubungan antara derajat berat asma dengan perubahan perjalanan asma selama kehamilan. Serangan asma terjadi pada lebih dari 50% dari kelompok asma sangat berat dan hanya 12% pada asma ringan selama kehamilan. Schatz dkk mendapatkan bahwa sekitar 10% ibu hamil dengan asma mengalami gejala asma ringan saat persalinan. Penelitian multi-senter yang lebih besar mendapatkan hasil bahwa gejala asma saat persalinan sekitar 17,9% dari

seluruh subjek dan sekitar 46% ibu hamil dengan asma sangat berat mengalami serangan asma selama persalinan.¹

Sesak yang dialami oleh ibu hamil dapat disebabkan karena proses kehamilan namun juga karena gangguan paru, jantung atau hematologi sehingga perlu dipikirkan diagnosis banding sesak selama kehamilan yang dapat dilihat pada Tabel 1. Diagnosis banding sesak selama kehamilan dapat menentukan apakah sesak yang muncul akibat serangan asma saat kehamilan yang biasa terjadi pada 60-70% ibu hamil atau akibat lain. Diagnosis dan diagnosis banding yang tepat dapat menentukan tatalaksana sesak selama kehamilan yang adekuat dan terarah.¹⁰

Diagnosis banding sesak pada kehamilan, antara lain asma, PPOK, gagal jantung kronik, *gastroesophageal reflux disease*, penyakit paru interstitial, anemia, infeksi paru, edem paru, disfungsi pita suara, emboli paru atau emboli amiotik, pneumotoraks, panik atau kecemasan, serta tirotoksikosis.

TATALAKSANA ASMA PADA KEHAMILAN

Tatalaksana asma pada kehamilan sama dengan tanpa kehamilan. Manajemen tatalaksana asma yang menjadi pedoman di Indonesia mengikuti pedoman dari Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) dan *Global Initiative for Asthma* (GINA).^{16,17}

Sebagian besar perempuan hamil dengan asma mengurangi atau menghentikan pengobatan selama kehamilan yang mengakibatkan kurangnya kepatuhan dalam menggunakan obat asma dan infeksi virus sering menjadi pencetus serangan asma saat kehamilan. Prinsip dasar pengobatan asma pada ibu hamil adalah memberikan terapi optimal sehingga dapat mempertahankan asma yang telah terkontrol bertujuan untuk mempertahankan kesehatan dan kualitas hidup ibu serta pertumbuhan janin yang normal selama kehamilan. Pasien asma harus diberikan informasi jelas mengenai potensi komplikasi asma yang dapat terjadi dan perubahan fungsi paru selama masa kehamilan. Edukasi dan penggunaan obat inhalasi secara tepat merupakan faktor terpenting menghindari pencetus asma dan segera berkonsultasi ke dokter jika muncul gejala asma.^{5,8,18}

Mengontrol asma pada kehamilan bertujuan untuk mencegah eksaserbasi akut, mencegah hipoksemia dan gangguan janin serta menghindari kebutuhan obat yang berlebihan. Semua obat asma secara umum dapat dipakai saat kehamilan kecuali komponen alfa-adrenergik, bromfeniramin dan epinefrin. Obat inhalasi kortikosteroid inhalasi sangat bermanfaat untuk mengontrol asma dan mencegah serangan akut terutama saat kehamilan. Obat inhalasi agonis beta-2, leukotrien dan teofilin dengan kadar yang termonitor dalam darah terbukti tidak meningkatkan kejadian abnormalitas janin. Pemilihan obat asma pada pasien yang hamil dianjurkan berupa obat inhalasi dan sebaiknya memakai obat-obat asma yang pernah dipakai pada kehamilan sebelumnya yang sudah terdokumentasi dan terbukti aman.^{1,7}

Telah banyak bukti keamanan penggunaan obat asma selama kehamilan yaitu beta2 agonis kerja cepat, teofilin dan ICS. Keamanan steroid oral

untuk asma selama kehamilan masih belum jelas seperti terlihat pada dua penelitian kohort prospektif berkala besar yang mendapatkan hubungan antara penggunaan steroid oral dan peningkatan risiko persalinan prematur. Penelitian yang ada tidak didapatkan perubahan perkembangan janin pada ibu hamil yang menggunakan beklometason, budesonid atau flutikason dibandingkan dengan kontrol namun hingga saat ini belum ada studi spesifik meneliti pengaruh beta2 agonis kerja lama (salmeterol, formoterol) secara tunggal atau kombinasi dengan ICS selama kehamilan.¹

Eksaserbasi akut yang terjadi harus segera diatasi agresif dengan pemberian oksigen, agonis beta-2 kerja singkat secara nebulisasi dan kortikosteroid sistemik jika ada indikasi. Pasien dan keluarga diupayakan berperan aktif dalam mencegah eksaserbasi melalui kontrol lingkungan dan melakukan pengobatan sesuai perencanaan yang dibicarakan bersama antara dokter, pasien dan keluarga.^{1,4}

Tatalaksana asma intermiten, persisten ringan, persisten sedang dan persisten berat selama kehamilan tidak berbeda dengan tanpa kehamilan. Pasien dengan asma intermiten dapat menggunakan inhalasi beta-2 agonis untuk menghilangkan gejala dan tidak memerlukan obat pengontrol. Asma persisten ringan diberikan inhalasi kortikosteroid dosis rendah atau teofilin lepas lambat selain beta-2 agonis. Pada asma persisten sedang diberikan inhalasi kortikosteroid dosis sedang ditambah bronkodilator kerja lama untuk mengontrol gejala asma. Pada asma persisten berat memerlukan tatalaksana terapi yang lebih kompleks dan obat-obatan yang optimal yaitu kortikosteroid dosis tinggi dikombinasi dengan inhalasi beta-2 agonis kerja lama atau teofilin lepas lambat. Terapi eksaserbasi akut asma pada pasien dengan kehamilan sama dengan yang tidak hamil termasuk pemberian kortikosteroid sistemik.^{18,19}

TATALAKSANA ASMA SAAT PERSALINAN

Setiap pasien asma dengan kehamilan disarankan selalu menggunakan obat pengontrol

asma saat persalinan walaupun asma biasanya tenang selama persalinan. Arus puncak ekspirasi (APE) harus tetap dinilai saat masuk dan interval fase persalinan. Pemberian *stress-dose* steroid (seperti hidrokortison 100 mg setiap 8 jam secara intravena) sebaiknya diberikan selama persalinan dan dalam 24 jam setelah persalinan jika kortikosteroid sistemik telah diberikan dalam 4 minggu sebelumnya untuk mencegah krisis adrenal.¹⁸

Eksaserbasi asma pada saat persalinan sangat jarang terjadi sehingga operasi saesaria hanya dilakukan bila ada indikasi obstetri. Hipoksemia pada ibu dan janin biasanya dapat diatasi dengan tatalaksana medis optimal. Pembedahan regional lebih dianjurkan dibandingkan bius umum. Penggunaan prostaglandin F₂-alfa pada pasien asma dengan kehamilan harus hati-hati karena berisiko memicu bronkokonstriksi.⁸

Prostaglandin E₂ atau E₁ dapat digunakan untuk *cervical ripening*, tatalaksana abortus spontan atau induksi atau perdarahan postpartum namun 15-methyl PGF₂-Alfa dan metilergonovin dapat menyebabkan bronkospasme. Magnesium sulfat yang merupakan bronkodilator dan beta-adrenergik seperti terbutalin dapat digunakan untuk tatalaksana persalinan prematur. Analgesi epidural mempunyai keuntungan menurunkan konsumsi oksigen dan ventilasi semenit selama persalinan. Meperidin dapat melepaskan histamin tetapi sangat jarang menyebabkan bronkospasme selama kehamilan. Sebesar 2% insidens bronkospasme telah dilaporkan dengan penggunaan anestesi regional.^{8,18}

OBAT ASMA PADA KEHAMILAN

β 2-Agonis Kerja Singkat

Obat *short acting β 2-agonist* (SABA) adalah terapi utama pelega saat terjadi serangan asma pada semua derajat berat asma. Obat SABA bekerja dengan menstimulus reseptor β 2 pada jalan napas sehingga terjadi relaksasi otot polos dan bronkodilatasi. Obat ini mempunyai onset kerja cepat (5-15 menit) dan masa kerja pendek (3-6 jam) sehingga digunakan sebagai obat pelega. Obat SABA masuk dalam kategori C pada daftar obat

kehamilan namun dari hasil penelitian *telaah sistematis American Congress of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) dan *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) berkesimpulan bahwa penggunaan SABA sebagai pelega serangan asma dikategorikan aman untuk kehamilan. Banyak penelitian menemukan tidak didapatkan hubungan antara penggunaan SABA di trimester pertama ketika organogenesis terjadi dengan BBLR, kelahiran usia kehamilan rendah atau malformasi kongenital utama. Terdapat beberapa penelitian yang menemukan hubungan minor antara penggunaan SABA dengan malformasi jantung, bibir sumbing dan gastroskisis. Kelemahan penelitian mereka adalah tidak melaporkan apakah ibu hamil terkontrol atau tidak dan derajat berat asma yang merupakan faktor risiko kelahiran dengan kelainan. Salbutamol atau albuterol direkomendasikan sebagai obat pelega pada kehamilan. Para ibu hamil harus diedukasi pentingnya selalu menyediakan salbutamol sebagai obat pelega bila dibutuhkan. Salbutamol dapat digunakan 2-6 puff dengan 20 menit interval sampai dengan 2 dosis bila ada keluhan sesak dan bila sesak tidak berkurang atau ada penurunan aktivitas janin maka harus segera mencari bantuan medis.^{7,10}

Kortikosteroid Inhalasi (*Inhaled Corticosteroids/ICS*)

Kortikosteroid inhalasi merupakan obat pelega utama pasien asma persisten, demikian juga untuk ibu hamil dengan asma persisten. Penggunaan ICS secara teratur dapat menurunkan nilai gejala asma, angka serangan dan frekuensi gejala. Kortikosteroid inhalasi dapat mengontrol inflamasi pada asma dengan menghambat sel inflamasi dan mempunyai masa kerja 24 jam sampai 2 minggu. Kortikosteroid inhalasi sebaiknya digunakan secara teratur sehingga dapat bekerja optimal. Efek samping lokal yang paling sering terjadi akibat penggunaan ICS yaitu kandidiasis oral sehingga disarankan selalu kumur air setiap kali selesai menggunakan kortikosteroid inhalasi. Efek sistemik pada penggunaan ICS biasanya berhubungan dengan penggunaan jangka panjang dosis tinggi.

Kortikosteroid inhalasi termasuk kategori C obat kehamilan namun dipertimbangkan aman digunakan ibu hamil untuk dosis rendah dan sedang.^{6,7,10}

Kombinasi Kortikosteroid Inhalasi dan Long Acting β 2-Agonist (LABACs)

Obat golongan LABA diindikasikan pada asma persisten sebagai terapi tahap berikutnya dengan ICS dosis rendah atau saat gejala pada ibu hamil dengan asma tidak terkontrol dengan ICS dosis sedang. Obat LABA lebih disarankan daripada menambahkan teofilin atau *Leukotriene Receptor Antagonists* (LTRA) sebagai obat pengontrol. Mekanisme kerja dan efek samping LABA sama dengan SABA tapi masa kerjanya lebih lama sekitar 5,5 sampai 10 jam. Penggunaan LABA pada pasien asma harus bersamaan dengan ICS. Kombinasi ICS dan LABA masuk kategori C obat kehamilan dan penggunaannya masih diperdebatkan. Penelitian telaah sistematis yang mendukung keamanannya mendapatkan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara ICS dan LABA dengan malformasi kongenital, BBLR, kelahiran prematur atau janin kecil tidak sesuai usia kehamilan pada beberapa penelitian utama yang sudah ada.^{7,10}

***Leukotriene Receptor Antagonist* (LTRA)**

Obat golongan *leukotriene receptor antagonist* (LTRA) adalah montelukast dan zafirlukast merupakan terapi alternatif obat pengontrol untuk asma persisten. Mekanisme kerja LTRA dengan menghambat ikatan leukotrien dengan reseptor sehingga terjadi edem jalan napas, kontraksi otot polos dan inflamasi. Efek samping penggunaan LTRA antara lain sakit kepala, nyeri perut, eksim, laringitis, sakit gigi dan *dizziness*. Obat LTRA termasuk obat kehamilan kategori B. Penelitian tentang keamanan penggunaan montelukast pada kehamilan tidak menemukan kejadian keguguran ataupun kematian janin.^{6,7,10}

Kortikosteroid Oral

Kortikosteroid oral diberikan pada pasien serangan asma atau asma persisten berat sulit

dikontrol yang telah mendapatkan paduan pengobatan lain namun tidak ada respons. Penggunaan kortikosteroid oral harus dikombinasikan dengan obat pengontrol lain. Kortikosteroid oral merupakan agonis reseptor glukokortikoid yang menghambat proses inflamasi. Efek samping penggunaan kortikosteroid oral dapat terjadi retensi sodium dan cairan, hiperglikemia, peningkatan tekanan darah dan sakit kepala. Kortikosteroid oral masuk kategori C obat kehamilan dan penelitian yang ada menunjukkan peningkatan efek samping dihubungkan dengan penggunaan obat ini. Penggunaan kortikosteroid oral harus mempertimbangkan risiko untuk setiap kasus yang ada seperti peningkatan risiko kelahiran prematur, BBLR dan preeklamsia. Asma yang tidak terkontrol juga dapat membahayakan janin sehingga ketika penggunaan kortikosteroid oral tidak bisa dihindarkan, maka dosis dan lama terapi harus dibatasi disertai monitoring ketat.^{7,10}

KESIMPULAN

Pengaruh asma pada ibu dan janin dipengaruhi frekuensi dan berat serangan asma yang mengakibatkan hipoksia pada ibu dan janin. Keadaan hipoksia yang tidak segera diatasi akan memberikan pengaruh buruk berupa abortus, persalinan prematur dan berat janin tidak sesuai dengan umur kehamilan atau pertumbuhan janin terhambat. Prinsip dasar pengobatan asma pada ibu hamil adalah memberikan terapi optimal sehingga dapat mempertahankan asma terkontrol sehingga kesehatan dan kualitas hidup ibu dan janin yang normal selama kehamilan dapat tercapai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanism and treatment implications. *Eur Respir Rev.* 2005;25:731-50.
2. Gaga M, Zervas E. Breathing for two: pregnancy, asthma and respiratory failure. *Eur Respir Rev.* 2014;23:5-7.

3. Murphy VE. Managing asthma in pregnancy. *Breathe*. 2015;11:258-67.
4. Murphy VE, Schatz. Asthma in pregnancy: a hit for two. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 64-8.
5. Maselli DJ, Adams SG, Peters JI, Levine SM. Management of asthma during pregnancy. *Ther Adv Respir Dis*. 2013;7:87-100.
6. Namazy JA, Schatz M. Management of asthma during pregnancy: optimizing outcomes and minimizing risk. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39:29-35.
7. Mangunnegoro H, Widjaja A, Sutoyo DK, Yunus F, Padjnaparamita, Suryanto E, et al. Asma: Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. 2004.
8. Sutoyo DK, Setyanto DB, Rengganis I, Yunus F, Sundaru H. Pedoman tatalaksana asma. Dewan Asma Indonesia. Jakarta. 2011.
9. LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy. *Breathe*. 2015;11:297-301.
10. Shedd GC, Hays CN. The pregnant patient with asthma: Assessment and management. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2016;12:1-6.
11. Causevic M, Mohaupt M. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in pregnancy and preeclampsia. *Molecular Aspects of Medicine*. 2007;28:220-6.
12. Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S, Waterer GW. The impact of estrogen and progesterone on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90:284-91.
13. Arora VK, Chachra V. Asthma in Pregnant Women. *Indian J Allergy Asthma Immunol*. 2011;25:115-23.
14. R. Hariadi. Ilmu Kedokteran Fetomaternal. Najoan Nan Warouw. Asma Bronkiale Dalam Kehamilan. Himpunan Kedokteran Fetomaternal. Surabaya. 2004: p. 549-58.
15. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. Pulmonary disorders: Asthma. In: Cunningham FG, editors. *Williams Obstetrics*. 24th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014. p. 6059-73.
16. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan asma di Indonesia. Jakarta: PDPI; 2019.
17. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2019) [cited 2020 Mar 27]. Available from: <https://ginasthma.org/GINA-2019-main-report-June-2019-wms/>.
18. Busse W, Clouter M, Dombrowski M, Nelson HS, Reed M, Schatz M, et al. Managing asthma during pregnancy: Recommendations for pharmacologic treatment. Update 2004. National asthma education and prevention program 2004.
19. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2014;69:i1-i192.