

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obesitas

2.1.1 Definisi Obesitas

Obesitas merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan penimbunan jaringan lemak tubuh secara berlebih. Indeks Massa Tubuh (IMT) telah direkomendasikan sebagai baku pengukuran obesitas pada anak dan remaja diatas usia 2 tahun. IMT merupakan petunjuk untuk menentukan kelebihan berat badan berdasarkan *quatelet* yaitu berat badan dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam meter (kg/m^2). Interpretasi IMT tergantung pada umur dan jenis kelamin anak, karena anak lelaki dan perempuan memiliki kadar lemak tubuh yang berbeda. Konsensus tahun 2007 merekomendasikan terminologi status gizi untuk anak-anak dan remaja sesuai *International Obesity Task Force* (tahun 2000) sebagai berikut: seorang anak dikategorikan obesitas bila $\text{IMT} \geq$ persentil ke 95, berat badan lebih (*overweight*) bila $\text{IMT} \geq$ persentil ke 85 dan $<$ persentil ke 95, gizi normal apabila $\text{IMT} \geq$ persentil ke 5 dan $<$ persentil ke 5, dan gizi kurang apabila kurang dari persentil ke 5 berdasarkan kurva *Center of Diseases Control* (CDC) 2000.^{4,22,23}

Pada tahun 2006 WHO mengeluarkan kurva baru IMT menurut umur dan jenis kelamin usia 0-5 tahun berdasarkan hasil pengamatan jangka panjang anak-anak yang tumbuh dalam lingkungan yang optimal di benua Asia, Afrika, Eropa, Amerika Latin dan Amerika Utara (*WHO Multicenter Growth Reference Study*). Klasifikasi yang digunakan adalah berdasarkan Z-score sebagai berikut : 0-5

tahun Z-score $\geq +1$: berpotensi gizi lebih; $\geq +2$ gizi lebih (overweight); dan $\geq +3$ obesitas. Sedangkan untuk usia 5-19 tahun menggunakan *WHO reference 2007 for 5-19 years* : Z-score $\geq +1$ diklasifikasikan sebagai gizi lebih (overweight); dan $\geq +2$ sebagai obesitas.²⁴ Bila dibandingkan dengan kurva WHO, kurva CDC menggambarkan sampel yang lebih berat dan lebih pendek daripada kurva WHO sehingga menghasilkan rasio obesitas yang lebih besar.²⁵ Kurva IMT menurut umur pada anak digunakan mengingat terdapat perbedaan stadium maturasi dan pertumbuhan dimana terdapat 2 periode peningkatan jaringan adiposa yaitu pada umur sekitar 3 hingga 5 sampai 7 tahun, dan saat awal pubertas.^{26,27}

Pada populasi Asia peningkatan prevalensi risiko penyakit kardiovaskuler dan diabetes mellitus tipe 2 dapat terjadi pada IMT dibawah 25. Pada populasi Asia memiliki persentase lemak tubuh yang lebih besar pada IMT yang sama dibandingkan dengan populasi kulit putih atau Eropa.²⁷ Oleh karena itu, WHO mengeluarkan klasifikasi IMT untuk orang Asia yaitu obesitas dengan IMT ≥ 25 .²⁷ Pada penelitian ini menggunakan klasifikasi obesitas untuk orang Asia yaitu IMT ≥ 25 .

2.1.2 Respon Imun pada Obesitas

Obesitas merupakan status inflamasi kronis derajat rendah yang banyak mengekspresikan berbagai sitokin, kemokin dan protein komplement proinflamasi.^{28,29} Jaringan lemak secara umum dibagi menjadi dua tipe yaitu jaringan lemak putih (*white adipose tissue* {WAT}) dan jaringan lemak coklat (*brown adipose tissue*). WAT merupakan komponen utama jaringan lemak yang berperan sebagai penyimpanan energi, sedangkan jaringan lemak coklat berperan

sebagai termogenesis terutama pada neonatus. WAT selain terdiri sel lemak juga terdiri dari stromovaskuler dengan 10% terdiri dari makrofag. Jumlah makrofag yang terdapat pada WAT menunjukkan jumlah dan ukuran sel lemak.²⁸ WAT juga diketahui sebagai organ endokrin.²⁹ Sel lemak dapat menghasilkan protein yang disebut adipokin, diantaranya adalah leptin dan adiponektin. Sel lemak juga menghasilkan sitokin dan kemokin seperti TNF- α , IL-6, IL-10 dan faktor-faktor lain.²⁸⁻³⁰ Substansi tersebut meningkat dengan adanya ekspresi berbagai gen inflamasi yang teraktivasi (upregulated) dengan adanya jaringan lemak.

TNF- α merupakan salah satu sitokin utama yang dihasilkan oleh jaringan lemak. TNF- α dapat meningkatkan produksi sitokin sel Th2 seperti IL-4, dan IL-5 serta meningkatkan ekspresi leptin dan IL-6 pada sel lemak.³⁰ Leptin berperan penting untuk menghambat nafsu makan melalui mekanisme umpan balik terhadap hipotalamus, dengan adanya sumber energi yang tersedia. Konsentrasi plasma leptin berhubungan erat dengan jumlah jaringan lemak.^{28,30} Reseptor leptin banyak ditemukan pada hipotalamus serta sel T perifer, eosinofil, makrofag-monosit, dan sel limfosit B.³¹ Leptin diketahui dapat melindungi sel T dari apoptosis, meningkatkan proliferasi sel T naive, menurunkan proliferasi sel T memori dan menurunkan proliferasi sel T reg.^{28,30,31} Sel T reg berperan penting dalam menjaga toleransi perifer terhadap self-antigen dan mengatur respon imun terhadap *non-self-antigen*.³¹ Berbeda dengan TNF- α , leptin dan IL-6 yang meningkat pada obesitas, adiponektin ditemukan berkurang dengan meningkatnya lemak pada obesitas.^{28,31} Padahal, adiponektin dapat meningkatkan ekspresi gen dari IL-10.³¹ Salah satu fungsi IL-10 adalah menonaktifkan respon imun yang

dimediasi oleh makrofag dan limfosit, serta menekan produksi sitokin pro-inflamasi (TNF- α dan IL-6).^{28,30} Perubahan leptin, TNF- α , IL-6 dan IL-10 tersebut diduga menghasilkan penurunan toleransi imun terhadap antigen, termasuk alergen.^{30,31}

2.1.3 Asupan dan Status Gizi pada Anak Obesitas

Obesitas pada anak merupakan masalah yang sangat kompleks yaitu antara lain berkaitan dengan kualitas makanan yang dikonsumsi oleh perubahan pola makan menjadi makanan cepat saji yang memiliki kandungan kalori dan lemak yang tinggi, serta waktu yang dihabiskan untuk makan.¹³ Pada anak obesitas dapat ditemukan pola makan yang tidak baik. Asupan makanan anak obesitas cenderung tinggi lemak serta rendah serat.^{13,32} Rata-rata persentase AKG kalori dan lemak pada anak obesitas lebih tinggi dibandingkan dengan anak yang tidak obesitas dengan masing-masing dapat mencapai 100,4% AKG dan 127% AKG.¹³

Pola asupan makanan yang buruk dapat mempengaruhi gizi mikronutrient, termasuk seng. Pada obesitas dapat ditemukan defisiensi seng.^{16,17} Asupan makanan yang tinggi fitat (seperti yang ditemukan pada padi, jagung, gandum) dapat mempengaruhi absorpsi dari seng. Selain itu, seng dapat dihambat dengan interaksi antara mikronutrien lain seperti kalsium, besi dan asam folat.³³ Di Amerika dan beberapa negara berkembang ditemukan bahwa asupan seng dapat berasal dari daging sebesar 40-60% dan produk susu sebesar 10-30%. Namun demikian, perubahan pola makan yang tinggi daging dan produk susu tersebut

dapat menjadi faktor risiko defisiensi seng dan besi seperti halnya yang terjadi pada vegetarian.³⁴

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa tingkat kekurangan mikronutrien mungkin berhubungan dengan peningkatan penumpukan lemak tubuh. Defisiensi mikronutrien sering dikaitkan dengan obesitas, salah satunya adalah seng. Namun demikian tidak jelas apakah kekurangan tersebut berasal dari asupan yang tidak memadai untuk massa tubuh secara keseluruhan atau jika hasil dari perubahan dalam metabolisme mikronutrien pada subyek obesitas atau keduanya.¹⁹ Penelitian Chen menemukan kelompok obesitas memiliki kadar leptin yang lebih tinggi pada setiap pengambilan sampel dibandingkan kelompok normal serta terdapat korelasi negatif antara kadar leptin dan seng dalam plasma ($r=-0.51$, $p=0.012$), sehingga disimpulkan bahwa seng memegang peran pada produksi leptin di jaringan adipose subkutan.¹⁸

2.2 Penilaian Asupan Gizi

Kebiasaan makan dan gambaran tingkat kecukupan gizi perorangan dapat diketahui dengan melakukan survei konsumsi makanan, diantaranya dengan metode *food recall* dan *food record*. Metode *food recall* dilakukan dengan mencatat jenis dan jumlah bahan makanan yang dikonsumsi pada periode yang lalu sedangkan metode *food record* dilakukan dengan mencatat semua makanan dan minuman yang dikonsumsi dalam periode waktu tertentu. Metode ini cenderung menghasilkan data kualitatif sehingga jumlah konsumsi makanan individu ditanyakan secara teliti dengan menggunakan alat ukuran rumah tangga

(URT) misal sendok, gelas, piring, atau ukuran lainnya yang biasa digunakan sehari-hari untuk mendapatkan data kuantitatif.^{4,25}

Metode *food recall* memiliki kelebihan yaitu relatif mudah, murah, dan dapat memberikan gambaran nyata yang benar-benar dikonsumsi individu sehingga dapat digunakan untuk mengukur asupan gizi sehari. Kekurangan metode *food recall* adalah tidak dapat menggambarkan asupan gizi sehari-hari bila recall hanya dilakukan satu hari, ketepatannya sangat tergantung pada daya ingat responden dan kemampuan untuk memperkirakan jumlah makanan, serta terdapat “*the flat slope syndrome*” yaitu kecenderungan responden yang kurus untuk melaporkan konsumsinya lebih banyak (*overestimate*) dan bagi responden yang gemuk cenderung melaporkan lebih sedikit (*underestimate*). Oleh karena itu, untuk mendapatkan gambaran konsumsi makanan sehari-hari *food recall* dilakukan selama beberap kali pada hari yang berbeda dan pada hari libur.^{4,25}

2.3 Seng

2.3.1 Fungsi Seng

Seng merupakan komponen yang esensial pada sebagian besar enzim yang berpartisipasi dalam sintesis dan degradasi dari karbohidrat, lemak, protein dan asam nukleat. Seng berperan dalam menjaga sel dan organ dengan menstabilkan struktur molekul dari komponen dan membran sel. Selain itu, seng esensial bagi transkripsi polinukleotida sehingga seng dapat mempengaruhi ekspresi gen. Oleh karena itu, seng sangat diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan, fungsi reproduksi, fungsi sensori dan fungsi imunitas.^{33,34}

2.3.2 Metabolisme Seng

Proses absorpsi seng terjadi di usus halus terutama jejunum dan hanya sebagian kecil pada lambung dan usus besar. Di dalam lumen usus, terjadi *uptake* seng ke dalam enterosit sebagai seng bebas (*free-Zn*) atau sebagai seng terikat pada ikatan berat molekul rendah (*low molecular weight Zn* {Zn-LMW}). *Uptake free-Zn* atau Zn-LMW melibatkan protein transport transeluler kaya sistein. Metalotionin bersaing dengan protein transport ekastrasel untuk seng setelah sebelumnya berperan dalam absorpsi seng. Pengeluaran seng dari enterosit masuk ke dalam sistem sirkulasi merupakan mekanisme aktif. Dalam jumlah kecil seng dan transportnya akan berdifusi kemudian terjadi transport para seluler seng bebas.¹⁵

Sel skuamosa usus halus dapat mensekresi maupun menyerap seng. Seng yang berasal dari makanan akan bercampur dengan seng hasil sekresi pancreas dan hasil deskuamasi usus yang mengandung seng di dalam lumen intestinal kemudian melintasi permukaan serosa dan secara aktif disekresi ke dalam sistem portal dan akan diikat oleh albumin. Mekanisme ini bersifat reversibel. Keseimbangan seng dalam tubuh dipengaruhi oleh fungsi absorpsi dan ekskresi. Ekskresi seng akan menurun pada keadaan defisiensi seng. Pada kadar seng yang cukup, peningkatan seng dapat memicu sintesis metalotionin sel usus yang dapat mengikat kelebihan seng intraseluler. Setelah masuk ke dalam enterosit, seng diikat oleh *cystein rich intestinal protein (CRIP)* yang memindahkan seng ke metalotionin atau melintasi sisi serosa enterosit untuk berikatan dengan protein plasma masuk ke sirkulasi portal dan terkonsentrasi di hati. Seng diangkut

terutama oleh albumin (60-70%) dan komponen plasma lain yaitu α 2-makroglobulin, transferin, dan asam amino khususnya sistein dan histidin.^{15,35}

Distribusi seng yang telah diabsorpsi ke jaringan ekstrahepatik terutama terjadi di dalam plasma. Seng terikat longgar dengan albumin dan asam amino yang bertanggung jawab pada proses transport seng dari hati ke jaringan. Pertukaran seng dari plasma ke jaringan cepat terjadi guna memelihara konsentrasi plasma seng yang relatif konstan. Seng terdapat pada seluruh jaringan tubuh seperti tulang, gigi, rambut, kulit, hati, otot dan testis. Seng dikeluarkan dalam tubuh melalui tinja, urin, dan jaringan yang terlepas termasuk kuku, rambut, dan sel-sel mukosa, menstruasi dan ejakulasi. Sebagian besar seng diekskresikan melalui tinja (90%) dan sekitar 0,5-0,8 mg/hari melalui urin setiap hari.¹⁵

2.3.3 Kebutuhan dan Asupan Seng

Kadar seng total yang ada dalam tubuh hanya sekitar 2 gram. Jaringan otot mengandung 60% dari kadar seng total dan hanya 0,1% yang ada dalam plasma. Kadar normal rata-rata seng dalam plasma manusia sekitar 80-110 μ g/dL. Kebutuhan harian seng pada anak 9-18 tahun adalah 8-11 mg/hari. Kebutuhan akan seng dapat meningkat pada kondisi tertentu seperti stress, trauma, infeksi, hamil, laktasi, dan penyakit lain. Absorpsi seng sangat bervariasi (15-50%) tergantung kandungan seng dalam makanan dan bioavailabilitas seng.^{14,15,33-35}

Seng dapat ditemukan dalam berbagai bahan makanan dalam jumlah yang berbeda-beda. Kandungan seng yang tinggi dapat ditemukan pada daging merah, sereal gandum, kacang-kacangan dan polong-polongan yaitu sekitar 25–50mg/kg

bahan mentah. Sereal yang telah diproses, beras halus, ayam, daging babi dan daging berlemak memiliki kandungan seng yang cukup yaitu sekitar 10-25mg/kg. Seng juga terdapat pada ikan, sayuran hijau, umbi-umbian dan buah-buahan dalam jumlah yang kecil yaitu < 10mg/kg.³³

Beberapa zat gizi dalam makanan dapat mempengaruhi bioavailabilitas seng. Zat organik yang larut dan bermassa molekul rendah seperti asam amino dan asam hidroksil dapat memfasilitasi absorpsi seng. Sebaliknya, zat organik yang membentuk ikatan stabil dan tidak larut dapat menghambat absorpsi seng. Seng akan mengalami interaksi kompetitif terhadap ion lain yang memiliki kesamaan sifat kimia, seperti pada konsentrasi tinggi asupan besi dan asam folat. Kalsium juga diketahui dapat menghambat absorpsi seng dan dapat bersinergi dengan fitat menghambat asupan seng.^{33,34}

Tabel 2. Kriteria Bioavailabilitas Seng Berdasarkan Diet³³

Kategori	Karakteristik Diet
Bioavailabilitas tinggi	Diet rendah serat sereal yang dimurnikan, rendah kadar asam fitat, dan dengan fitat-seng rasio molar <5; protein yang memadai terutama dari sumber non-sayuran, seperti daging dan ikan. Termasuk diet formula semi-sintetik dari protein hewani.
Bioavailabilitas sedang	Diet campuran mengandung protein hewani atau ikan. Lacto-ovo, ovo-vegetarian, atau vegan diet tidak didasarkan terutama pada biji-bijian sereal yang tidak dimurnikan atau tepung ekstraksi tingkat tinggi. Rasio fitat-seng molar diet total dalam kisaran 5-15, atau tidak melebihi 10 jika lebih dari 50% dari asupan energi yang difermentasi, biji-bijian sereal dimurnikan dan tepung dan diet yang diperkaya dengan garam kalsium anorganik (> 1g Ca ²⁺ / hari). Ketersediaan seng meningkatkan ketika diet termasuk hewan protein atau susu, atau sumber protein lain atau susu.

Bioavailabilitas rendah	Diet tinggi sereal dimurnikan, tidak difermentasi, dan tak berkecambah, terutama ketika diperkaya dengan garam kalsium anorganik dan ketika asupan protein hewani diabaikan. Fitat-seng rasio molar diet total melebihi 15. Tinggi-fitat, produk protein kedelai sebagai sumber protein utama. Diet yang, secara tunggal atau kolektif, sekitar 50% dari asupan energi dicatat oleh berikut tinggi fitat makanan: gandum, padi, jagung, biji-bijian dan tepung, oatmeal, dan millet ekstraksi tinggi tingkat ($\geq 90\%$); tepung <i>chapatti</i> dan <i>tanok</i> ; dan sorgum, kacang polong-polongan, kacang merah, dan tepung kacang tanah. Tinggi asupan garam kalsium anorganik ($> 1\text{g Ca}^{2+} / \text{hari}$), baik sebagai suplemen atau sebagai kontaminan adventif (misalnya dari berkapur geophagia), mempotensiasi efek penghambatan dan asupan rendah protein hewani dapat memperburuk efek.
-------------------------	---

Secara umum, hal yang paling mempengaruhi absorpsi seng adalah kandungan fitat dan protein dalam makanan. Fitat banyak terkandung dalam sereal gandum dan kacang-kacangan serta sayuran. Fitat dapat membentuk ikatan yang kuat dan menghambat absorpsi seng. Rasio molar antara fitat dan seng dapat dijadikan patokan penghambatan absorpsi seng. Absorpsi seng menurun pada rasio molar 6-10. Bahkan, penurunan bioavailabilitas seng dapat mencapai $<15\%$ pada rasio molar 15. Adanya protein hewani dalam makanan dapat meningkatkan absorpsi seng dari makanan yang mengandung fitat. Selain itu, penyerapan seng dari kacang-kacangan sebanding dengan protein hewani meskipun pada makanan mengandung fitat yang tinggi.³³

2.3.4 Peranan Seng dalam Imunitas Tubuh

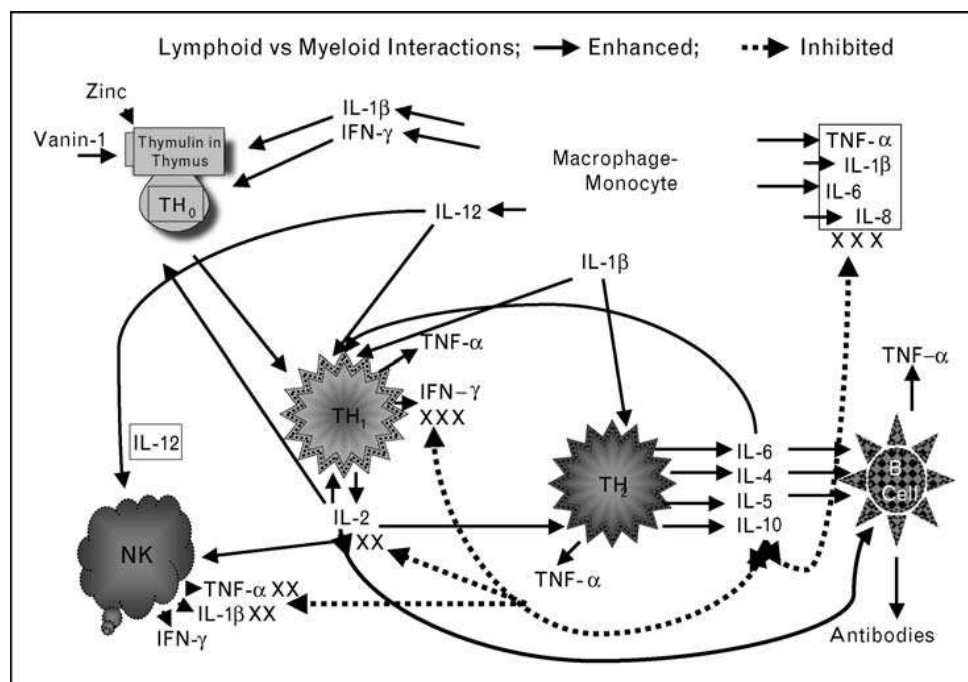
Pada anak obesitas dapat ditemukan pemenuhan asupan seng yang kurang serta kadar seng plasma dibawah normal.¹⁶ Kondisi ini memungkinkan terjadinya defisiensi seng. Padahal seng berperan penting terhadap integritas membran dan mencegah apoptosis sel. Bererapa protein seperti ZIP (*ZRT-and IRT-like*

proteins), ZNT (*Zinc transporter*), dan *seng-sequestering* MTs memegang peran penting homeostasis seng intraseluler. ZIP 1,2 dan 4 diinduksi oleh kondisi defisiensi seng. Pada pengeluaran (*efflux*) seng secara umum dapat meningkatkan suseptibilitas terjadinya apoptosis. Sehingga, keberadaan seng merupakan anti-apoptosis. Mekanisme ini terjadi dengan dua cara yaitu dengan mempengaruhi regulator apoptosis dan mencegah kerusakan oksidatif. Menariknya, pada defisiensi seng terjadi peningkatan frekuensi apoptosis sel pada jaringan tertentu, salah satunya adalah limfosit timus.³⁶

Defisiensi seng dapat mengaktifkan axis hipotalamus-hipofisis-adrenocortical sehingga menginduksi produksi glukokortikoid. Kombinasi kondisi seng yang suboptimal dan produksi kronis glukokortikoid dapat memicu apoptosis dari prekursor sel B dan sel T di sumsum tulang dan timus sehingga menyebabkan limfopenia. Prekursor sel B mengalami apoptosis melalui induksi glukokortikoid seperti halnya dengan thymosit. Defisiensi seng dapat menyebabkan penurunan prekursor sel B sebesar 50-70% yang juga terjadi penurunan sel B immatur. Sebaliknya, sel B matur cukup resisten terhadap kondisi defisiensi seng. Sel B matur mengekspresikan bcl-2 yang tinggi sehingga dapat memblokir jalur kematian sel. Selain itu, memori sel B kurang terpengaruh dibandingkan dengan respon imun primer oleh sel T.³⁷

Seng berperan penting terhadap regulasi sel T. Timus menghasilkan hormon timulin yang bekerja sebagai regulator diferensiasi dari sel T immatur dan fungsional sel T matur. Timulin merupakan hormon yang disekresi oleh sel epitel timus dan membutuhkan seng untuk aktivitas biologisnya. Seng berikatan

dengan timulin melalui rantai samping dari asparagin dan grup hidroksil dari 2-serine. Pengikatan seng pada peptida mengakibatkan perubahan konformasi yang menghasilkan bentuk aktif timulin. Aktivitas timulin bergantung pada plasma konsentrasi seng sehingga perubahan marginal dari asupan ataupun bioavailabilitas seng mempengaruhi aktivitas timulin. Timulin terdeteksi dalam serum pasien defisiensi seng, namun dalam keadaan tidak aktif.^{38,39}



Gambar 1. Pengaruh Seng Terhadap Imunitas²⁰

Penurunan aktivitas timulin yang diinduksi oleh defisiensi seng dikaitkan dengan penurunan pematangan sel T dan penurunan produksi IL-2 dan INF- γ dari Th1. Penurunan IL-2 mengarah ke penurunan sel NK dan aktivitas sel T cytolytic. Makrofag-monosit memproduksi IL-12 (sitokin seng-dependent), yang bersama dengan INF- γ membunuh parasit, virus dan bakteri. Sitokin Th2 (IL-4, IL-6) secara umum tidak terpengaruh oleh defisiensi seng kecuali IL-10 yang terkadang ditemukan meningkat pada lansia. Peningkatan IL-10 dari sel Th2 selanjutnya

mempengaruhi fungsi downregulatif Th1. Dengan demikian, pada defisiensi seng terjadi pergeseran fungsi dari Th1 ke dominasi Th2 dan fungsi fungsi imun cell-mediated terganggu. Dominasi sel Th-2 akan meningkatkan proliferasi sel Limfosit B sehingga produksi Ig-E bertambah.²⁰

2.4 Asma

Asma merupakan penyakit inflamasi kronis pada jalan napas yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor risiko pada jalan napas. Faktor risiko asma yang paling sering yaitu paparan terhadap alergen (kutu, kecoa, jamur, debu, serbuk bunga, dan hewan berbulu), iritasi akibat pekerjaan, tembakau rokok, infeksi saluran napas, olahraga, emosi, iritasi kimia dan obat-obatan. Paparan berbagai faktor risiko tersebut menimbulkan reaksi hiperaktivitas berupa bronkokonstriksi, retensi mukus, dan peningkatan inflamasi sehingga menyebabkan obstruksi dan penurunan aliran udara jalan napas. Pada asma dapat timbul mengi, sesak napas, sesak dada dan batuk secara episodik berulang terutama pada malam hari atau awal pagi hari. Serangan asma bersifat episodik, namun inflamasi jalan napas hadir berkesinambungan secara kronis.⁴⁰

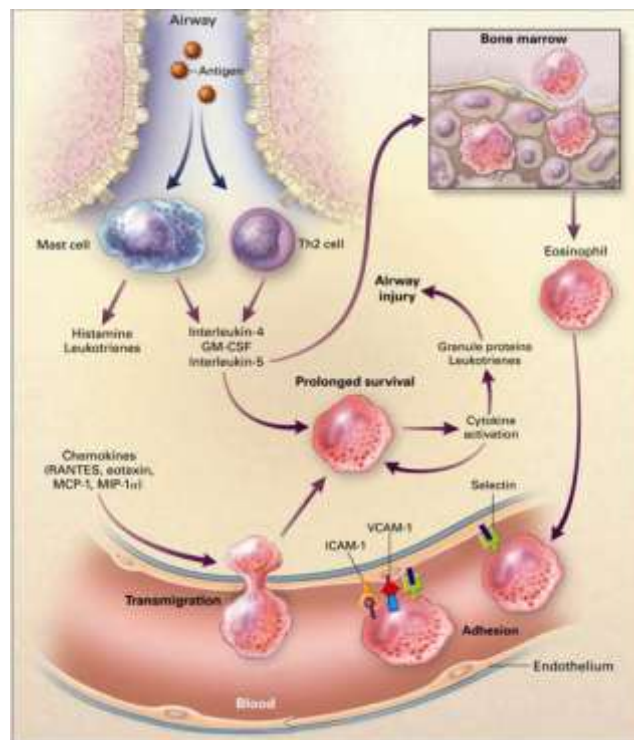
Diagnosis asma dapat ditegakkan secara klinis. Menurut *British Guideline on the Management of Asthma*, klinis yang meningkatkan probabilitas asma yaitu lebih dari satu gejala mengi, batuk, sulit napas dan sesak dada terutama jika sering dan berulang, memburuk pada malam hari atau awal pagi hari, terjadi akibat respon ataupun memburuk setelah aktivitas olahraga atau pemicu lain seperti paparan hewan peliharaan, udara dingin atau lembap, dan emosi, serta terlepas dari pilek. Selain itu, hal penunjang selain gejala klinis untuk menegakkan

diagnos asma yaitu riwayat penyakit atopi pada anak tersebut maupun pada keluarga ataupun riwayat asma pada keluarga. Hasil pemerikasan fisik asma dapat ditemukan mengi yang luas pada auskultasi. Peningkatan perbaikan gejala dan fungsi paru dengan pengobatan yang asma adekuat juga dapat mengarahkan pada diagnosis asma.⁴¹ Konfirmasi diagnosis, derajat dan monitoring asma dapat dilakukan dengan pemeriksaan fungsi paru salah satunya dengan *peak expiratory flow* (PEF). Variabilitas dari pemeriksaan PEF lebih dari 20% (dengan pemeriksaan sehari dua kali lebih dari 10%) mendukung diagnosis adanya asma. Derajat asma juga bisa ditentukan dengan pemeriksaan PEF yaitu PEF > 80% derajat ringan, 60-80% derajat sedang dan <60% derajat berat.⁴⁰

Asma merupakan salah satu penyakit atopi yang memiliki faktor predisposisi genetik. Fenotip atopi merupakan kelainan genetik yang kompleks yang melibatkan berbagai lokus genetik. TIM1 dan TIM3 merupakan protein yang ada di permukaan sel yang berperan penting pada diferensiasi Th1 dan Th2, yaitu TIM1 terutama diekspresikan oleh Th2 sedangkan TIM3 terutama diekspresikan oleh Th1. TIM1 dikode pada kromosom 5q33 yang juga merupakan regio suseptibilitas asma. Selain itu, gen ADAM 33 ditemukan berkaitan erat dengan polimorfisme asma. Protein yang diproduksi oleh gen tersebut diekspresikan pada fibroblas paru dan sel otot polos yang berperan penting pada respon jalan napas terhadap stress dan remodeling jalan napas.⁴²

Penelitian saat ini berfokus pada ketidakseimbangan antara sitokin Th1 dan Th2 sebagai mekanisme yang terjadi pada penyakit alergi, termasuk asma, yaitu adanya pergeseran keseimbangan ke arah sitokin sel limfosit Th2 akibat

ekspresi berlebih Th2 maupun berkurangnya ekspresi Th1. Masing-masing subtipe sel limfosit tersebut menghasilkan sitokin yang berbeda dan saling menghambat. Sel Th1 memproduksi IL-2 dan IFN- γ yang berperan terhadap mekanisme infeksi. Sebaliknya, sel Th2 memproduksi IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 dan IL-13 yang berperan sebagai mediator inflamasi pada alergi.²¹



Gambar 2. Patofisiologi Asma²¹

Paparan alergen dapat mengaktifkan sel dendritik yang berperan sebagai sel *antigen-presenting* yang kemudian akan migrasi ke limfografi regional untuk berinteraksi dengan sel T-reg dan menginstruksi untuk menstimulasi produksi sel Th2 dari sel T-naive. Sel Th2 akan memproduksi berbagai sitokin dan dapat memicu pelepasan Ig-E dari sel limfosit B. Sel mast yang teraktivasi melalui ikatan reseptor Ig-E dengan alergen akan mengeluarkan mediator bronkokonstriktor seperti histamin, leukotrien dan prostaglandin D₂. Peningkatan

jumlah sel mast pada otot polos jalan napas dapat menyebabkan hiperresponsif jalan napas meskipun paparan alergen dalam jumlah terbatas. Sel makrofag yang teraktivasi melalui ikatan reseptor Ig-E dengan alergen akan mengeluarkan berbagai sitokin dan mediator inflamasi dan dapat meningkatkan respon inflamasi. IL-5 dapat menuju sumsum tulang dan menyebabkan diferensiasi terminal eosinofil. Eosinofil sirkulasi akan memasuki area inflamasi alergi dan mulai migrasi ke paru-paru secara *rolling* melalui interaksi dengan selectin dan bahkan melekat dengan endotel melalui *vascular-cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) dan *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1). Keberadaan eosinofil yang memasuki matriks jalan napas dipertahankan oleh adanya IL-4 dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF). Pada keadaan teraktivasi, eosinofil dapat mengeluarkan mediator inflamasi seperti leukotrien dan protein granula yang dapat merusak jaringan jalan napas. Selain itu, eosinofil dapat menyebabkan GM-CSF untuk memperpanjang dan mempotensiasi keberlangsungannya dan berkontribusi terhadap inflamasi jalan napas persisten.²¹