

REVIEW ARTICLE

Kekambuhan asma pada perempuan dan berbagai faktor yang memengaruhinya: sebuah tinjauan

Andriani Litanto,¹ Kartini²

ABSTRAK

Asma merupakan penyakit multifaktorial yang terjadi pada saluran napas akibat reaksi inflamasi kronik yang menyebabkan hiperresponsif jalan napas dengan gejala mengi, sesak napas dan dada terasa berat disertai batuk dan gejalanya umumnya terjadi malam hari atau menjelang pagi. Bila asma tidak terkontrol dapat menyebabkan kematian. Sesungguhnya asma tidak dapat sembuh sempurna hanya dapat menghilangkan gejalanya. Setelah pubertas, asma menjadi lebih umum terjadi bahkan dapat semakin parah pada seorang perempuan, dan paling tinggi terjadi pada perempuan dengan menarche dini atau dengan kehamilan banyak. Mekanisme yang mendasari perbedaan gender dalam prevalensi asma masih diselidiki tetapi sebagian besar merujuk pada perbedaan hormon dan perbedaan dalam kapasitas paru-paru. Peranan reseptor estrogen ditemukan pada banyak sel pengatur imun dan memengaruhi respons imunologis ke arah perkembangan alergi. Beberapa faktor yang memengaruhi kekambuhan asma pada perempuan antara lain faktor genetik dengan adanya polimorfisme pada gen yang berhubungan dengan asma, faktor pulmoner yaitu adanya penghambatan produksi surfaktan oleh estrogen yang meningkatkan kerentanan terhadap alergi, faktor persepsi dan perilaku perempuan terhadap gejala asma yang dialami sehingga menyebabkan kualitas hidup lebih buruk, dan faktor obesitas menyebabkan peningkatan aromatase yang berefek meningkatkan estrogen serta peningkatan kadar leptin yang berperan dalam pengaturan berat badan dan meningkatkan mediator proinflamasi.

Kata kunci: kekambuhan, asma, perempuan, jenis kelamin

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Indonesia

² Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Indonesia

Korespondensi:

Kartini

Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Indonesia

Jalan Kyai Tapa, Kampus B Usakti, Grogol, Jakarta, Indonesia 11440

Email:

kartiniedwin@trisakti.ac.id

J Biomedika Kesehat 2021;4(2):79-86
DOI: 10.18051/JBiomedKes.2021.v4.79-86

pISSN: 2621-539X / eISSN: 2621-5470

Artikel akses terbuka (*open access*) ini didistribusikan di bawah lisensi Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

ABSTRACT

Asthma recurrence in women and the factors that influence it: a review

Asthma is a multifactorial chronic inflammatory disease of the bronchi that cause hyperresponsive airway with symptoms including wheezing, shortness of breath, and chest tightness or pain accompanied by coughing. This usually occurs at night or in the morning. Indeed asthma can not recover perfectly, only can eliminate the symptoms. After puberty, asthma becomes more common and can even get worse in a woman, especially women with early menarche or with multiple pregnancies. The underlying mechanisms of gender differences in the prevalence of asthma are still being investigated but mostly refer to hormonal and lung capacity distinctions. The role of estrogen receptors was found in many immune regulating cells and affects the immunological response towards the progression of allergies. Some factors that affect the recurrence of asthma in women include genetic factors with the presence of polymorphism in genes related to asthma, pulmonary factors with the inhibition of surfactant production by estrogen that increases susceptibility to allergies, perception and behavior factors of women to asthma symptoms experienced resulting in a worse quality of life, and obesity factors lead to increased aromatase enzyme that had the effect of increasing estrogen as well as increased leptin levels that play a role in setting weight and increasing pro-inflammatory mediators.

Keywords: recurrence, asthma, female, gender

PENDAHULUAN

Perempuan memiliki peran yang penting dalam kehidupan manusia terkait kodrat reproduksinya, yaitu mengalami menstruasi, mengandung, melahirkan, dan menyusui.⁽¹⁾ Fungsi reproduksi seorang perempuan berhubungan dengan fungsi hormon seks estrogen dan juga reseptornya. Sel pengatur imun di dalam tubuh mengekspresikan reseptor estrogen dan ikatan hormon estrogen pada reseptornya memengaruhi respons imunologis ke arah perkembangan alergi yang merupakan salah satu dari beberapa faktor pencetus asma. Asma merupakan gangguan pada saluran napas akibat reaksi inflamasi kronik yang menyebabkan hiperresponsif jalan napas dengan gejala mengi (*wheezing*), sesak napas dan dada terasa berat disertai batuk. Gejala asma biasanya terjadi malam hari atau menjelang pagi.⁽²⁻³⁾ Faktor lain pencetus asma pada perempuan adalah faktor genetik, pulmoner, obesitas, persepsi, dan peran masa pubertas.⁽³⁾

Data RISKESDAS tahun 2014 mencatat bahwa jumlah kasus asma di Indonesia adalah sebesar 4.5% dengan prevalensi tertinggi adalah provinsi Sulawesi Tengah (7.8%). Provinsi lain yang memiliki prevalensi cukup tinggi adalah Jawa Tengah yaitu sekitar 4.3%.⁽²⁾ Seseorang yang mengidap asma sesungguhnya tidak dapat sembuh sempurna. Penggunaan obat-obatan yang ada hanya berfungsi menekan gejala kekambuhannya seperti batuk, mengi, napas cenderung pendek, mudah lelah setelah berolahraga dan mengalami kesulitan tidur akibat asmanya.⁽²⁾ Perempuan lebih sering terkena asma. Mekanisme yang mendasari perbedaan gender dalam prevalensi asma masih

diselidiki tetapi sebagian besar merujuk pada perbedaan hormon dan perbedaan dalam kapasitas paru-paru.⁽³⁻⁴⁾

Tujuan penulisan kepustakaan ini adalah untuk meningkatkan kualitas hidup penderita asma khususnya perempuan dengan menganalisis faktor yang memengaruhi kekambuhan gejala asma akibat perburukan obstruksi jalan napasnya. Diharapkan dengan menganalisis temuan literatur yang berkaitan dengan kekambuhan asma ini, masyarakat khususnya perempuan dapat mengetahui dan mencegah terjadinya kekambuhan asma serta memiliki kualitas hidup yang lebih baik. Perempuan memiliki peran yang sangat penting dalam rumah tangga, yaitu melayani suami, hamil, melahirkan, mengasuh anak, dan berkarir. Oleh karenanya, perempuan perlu memiliki kualitas hidup yang lebih baik. Manfaat lainnya adalah agar hasil penelusuran literatur ini membantu masyarakat dalam menghadapi penyakit asma, khususnya penanganan penyakit asma pada perempuan.

Asma bronkiale

Asma merupakan gangguan hiperresponsif jalan napas akibat inflamasi kronik yang ditandai dengan mengi (*wheezing*), sulit bernapas, dada terasa berat/sesak dan batuk, terutama terjadi pada malam hari atau menjelang pagi.⁽²⁻³⁾ Gangguan aliran udara pada asma terjadi melalui 2 mekanisme yaitu inflamasi (peradangan) dan hiperresponsif jalan napas, dan kondisi ini bersifat intermiten dan reversibel serta hanya memengaruhi saluran napas, tidak sampai pada alveoli. Pada lumen (bagian dalam) jalan napas terjadi reaksi inflamasi

dan konstiksi otot bronkial yang menyebabkan penyempitan dan berakibat hiperresponsif jalan napas.⁽⁵⁻⁶⁾

Menurut *Global Initiative For Asthma* (GINA) tahun 2017 penyakit asma ini menjadi masalah kesehatan global yang serius karena memengaruhi sekitar 300 juta orang di semua kelompok usia di seluruh dunia dan menyebabkan meningkatnya biaya pengobatan sehingga menjadi beban bagi pasien dan masyarakat.⁽⁷⁾ Prevalensi asma di masyarakat adalah sekitar 3-5% dan ditemukan riwayat alergi dan serangan asma yang dipicu oleh pemajanan terhadap alergen pada sebagian besar penderita asma.⁽⁸⁻⁹⁾ Prevalensi asma di Indonesia adalah yang terendah yaitu sebesar 1.6% untuk kelompok usia yang sama. Keberagaman angka kejadian ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan demografi dan lingkungan antar negara.⁽¹⁰⁾

Patofisiologi dan manifestasi klinis asma

Gejala asma umumnya dimulai sejak masa kanak-kanak dan berhubungan dengan sensitisasi terhadap alergen yang terinhalasi.⁽¹¹⁾ Kepekaan individu terhadap alergen dapat memicu asma alergik. Alergen dapat berupa debu, spora jamur, serbuk sari yang dihirup, bulu halus binatang, serat kain, bahan kimia atau yang lebih jarang adalah makanan seperti coklat dan susu sapi. Selain itu, faktor nonspesifik juga dapat mencetuskan asma diantaranya latihan fisik, flu biasa dan emosi.⁽⁶⁾ Paparan alergen tersebut memicu reaksi inflamasi secara terus menerus dan menyebabkan bronkokonstriksi, edema dan hipersekresi saluran napas dengan hasil akhir berupa obstruksi saluran napas bawah.^(8,12) Oleh karena mekanisme inflamasi yang terjadi pada serangan asma maka pemberian antiinflamasi misalnya pemberian kortikosteroid inhalasi masih memegang peranan penting dalam mengontrol gejala asma dan menurunkan mortalitas akibat asma.⁽¹¹⁾ Penelitian Patel *et al.* menyatakan adanya penurunan jumlah sel inflamasi dan penanda permukaan sel secara bermakna pasca pemberian inhalasi kortikosteroid pada biopsi bronkoalveolar.⁽¹²⁾ Pemberian bronkodilator saja tidak dapat mengatasi reaksi inflamasi dengan baik.⁽¹²⁾

Berbagai sel dan mediator inflamasi terlibat dalam patofisiologi asma. Alergen yang terinhalasi akan difagosit oleh sel dendritik

kemudian diproses dan dipresentasikan ke sel T *helper* (Th) naïve yang spesifik terhadap alergen tersebut. Saat ini diketahui bahwa sel Th yang terlibat dalam patofisiologi asma bukan hanya Th2 namun juga melibatkan Th17 dan Th9.⁽¹³⁾ Sel Th2 menyekresi sitokin Interleukin (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, kemokin dan juga GM-CSF (faktor penstimulasi koloni granulosit dan makrofag).^(11,13) Sel Th17 menyekresi IL-17A, IL-17F dan IL-22 yang menginduksi terjadinya inflamasi saluran napas dan memperkuat kontraksi sel otot polos saluran napas. Faktor kemotaktik oleh sel mast, limfosit, dan makrofag yang terpajan alergen dan menyebabkan migrasinya eosinofil dan sel radang lain (neutrophil) serta peningkatan IgE.^(11,13) Selain itu, pada pasien asma ternyata ada penurunan jumlah maupun fungsi sel Treg, padahal sel ini penting dalam menginduksi toleransi terhadap antigen dan pada kasus asma Treg akan mengurangi proliferasi Th2.⁽¹³⁾ Proses inflamasi pada saluran napas mengakibatkan hiperresponsif saluran napas, obstruksi, hiperproduksi mukus dan pada akhirnya menyebabkan remodeling dinding saluran napas. Transisi sel epitelial ke mesenkimal berperan penting dalam remodeling ini. Perubahan ini menyebabkan infiltrasi sel inflamasi persisten dan menginduksi perubahan histologi dinding saluran napas, peningkatan ketebalan membran basal, deposisi kolagen, serta hipertrofi dan hiperplasia sel otot polos.⁽¹¹⁾

Obstruksi saluran napas menyebabkan gangguan ventilasi berupa kesulitan napas pada saat ekspirasi (*air trapping*).⁽⁸⁾ Terperangkapnya udara saat ekspirasi mengakibatkan peningkatan tekanan CO₂ dan penurunan tekanan O₂ yang menyebabkan penimbunan asam laktat atau asidosis metabolik. Obstruksi yang terjadi menyebabkan terjadinya peningkatan tahanan paru akibat hiperinflasi paru, hal ini mengakibatkan peningkatan usaha untuk bernapas sehingga pada pasien tampak ekspirasi yang memanjang (*wheezing*). Akibat peningkatan tekanan CO₂ dan penurunan tekanan O₂ serta asidosis menyebabkan vasokonstriksi pulmonar yang berakibat pada penurunan surfaktan dan keadaan tersebut memicu atelektasis.⁽⁸⁾ Hipersekresi juga memicu atelektasis akibat sumbatan oleh sekret yang banyak (*mucous plug*).⁽⁸⁾

Faktor risiko kekambuhan asma pada perempuan

Di seluruh dunia, data epidemiologi menunjukkan bahwa insiden, prevalensi maupun derajat keparahan asma yang berbeda secara gender. Gejala asma lebih lazim terjadi pada anak laki-laki dibanding perempuan berusia sekitar 4-14 tahun, namun setelah pubertas gejala dan kekambuhan asma menjadi lebih umum dan semakin memberat pada perempuan, terutama yang memiliki riwayat menarche dini atau dengan kehamilan multiple,^(10,14) dan hal ini berakibat penurunan kualitas hidup akibat asma dan peningkatan kebutuhan mencari pertolongan medis pada perempuan penderita asma.⁽¹⁴⁾ Pada lansia gejala asma kembali lebih berat pada laki-laki.

Seorang penderita asma memiliki faktor yang berhubungan dengan peningkatan reaktivitas bronkusnya seperti riwayat atopi, merokok dan penurunan fungsi paru saat istirahat termasuk hormonal,⁽¹⁴⁾ yang menunjukkan adanya peran hormon seks dalam patogenesis asma. Bukti yang mendukung efek gender dalam patofisiologi dan keparahan asma adalah penelitian yang dilakukan oleh Patel *et al.* yang menunjukkan bahwa jenis kelamin perempuan memiliki hubungan yang kuat dengan eksaserbasi asma.⁽¹²⁾ Namun peran hormon seks dalam patofisiologi asma terkait gender masih membingungkan dan sulit dibedakan dari usia, obesitas, atopi, dan paparan lingkungan. Memahami perbedaan gender dalam asma penting untuk memberikan pendidikan yang efektif dan rencana manajemen yang disesuaikan untuk penderita asma di seluruh siklus hidupnya.⁽¹⁰⁾

Pasien perempuan yang mengalami serangan asma sampai harus dirawat di rumah sakit dilaporkan lebih tinggi prevalensinya dibandingkan pasien laki-laki. Data *American Lung Association* menunjukkan bahwa di antara orang dewasa yang berusia >18 tahun, sebesar 62% perempuan lebih mungkin mengalami gejala asma dan angka prevalensinya sebesar 35% lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Selain itu mortalitas akibat asma pada pasien perempuan juga lebih tinggi. Data dari *Center for Disease, Control and Prevention* menyatakan bahwa prevalensi asma dikonfirmasi lebih tinggi pada perempuan dewasa dibandingkan laki-laki.⁽¹⁴⁾ Alasan perbedaan gender terhadap kekambuhan asma sesungguhnya

belum jelas namun kemungkinan berhubungan dengan faktor imunologis dan hormonal, dan/atau perbedaan respons spesifik gender terhadap paparan lingkungan atau pekerjaan. Sebagai contoh, anak-anak yang tinggal di lingkungan pertanian memiliki insiden asma yang lebih rendah, yang telah dikaitkan dengan modulasi sistem kekebalan oleh paparan kehidupan awal, perbedaan dalam tingkat aktivitas fisik atau kebiasaan makan.⁽¹⁰⁾

Asma pada anak usia dini umumnya dikaitkan dengan jenis kelamin laki-laki, status sosial ekonomi yang buruk, dan paparan jelaga, asap knalpot dan/atau rumah tangga, kayu, atau asap minyak.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ Namun dalam dua seri penelitian potong silang di Cina dan Belanda dan penelitian *Kohort* longitudinal di Inggris dan Taiwan, asma pada anak usia dini berjenis kelamin perempuan hanya terkait dengan obesitas.⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ Studi lain di Inggris dengan subyek anak menemukan bahwa indeks massa tubuh (BMI) yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan mengi pada anak perempuan namun gejala ini tidak meningkat pada anak laki-laki.⁽¹⁹⁾ Studi oleh Ho *et al.* di Taiwan secara prospektif pada remaja selama 12 bulan melaporkan bahwa perempuan remaja dengan obesitas memiliki risiko lebih tinggi terkena asma.⁽²⁰⁾ Leptin yang memainkan peran penting dalam pengaturan berat badan, mempromosikan respon imun Th1 dan meningkatkan produksi mediator proinflamasi.⁽²⁰⁾ Peningkatan risiko asma pada perempuan dapat dikaitkan dengan prevalensi obesitas sedangkan pada laki-laki berkaitan dengan kebiasaan merokok.⁽²¹⁾ Berikut akan dibahas mengenai beberapa faktor risiko kekambuhan asma yang lebih sering pada perempuan.

Peran hormon seks pada asma

Hormon seks memiliki peranan dalam kesehatan sistem respirasi dan adanya fluktuasi hormon pada perempuan kemungkinan memengaruhi eksaserbasi asma.⁽¹³⁾ Kekambuhan asma pada perempuan sering dikaitkan dengan siklus reproduksinya. Fluktuasi hormon yang terjadi selama siklus menstruasi kemungkinan berperan penting dalam patofisiologi asma yang mengakibatkan perburukan gejala yang bersifat siklik.⁽¹⁴⁾ Gejala asma yang dialami seorang penderita perempuan menjadi lebih berat selama fase pre sampai menstruasi sehingga meningkatkan

kebutuhan untuk mencari pertolongan medis. Penelitian Matteis *et al.* menunjukkan bahwa sekitar 30% perempuan mengalami penurunan volume ekspirasi paksa detik pertama (FEV1) selama fase folikular siklus haidnya dan ini berhubungan dengan terjadinya bronkokonstriksi yang ditandai penurunan kadar cAMP dalam sputum.⁽¹⁴⁾ Brenner *et al.* mengatakan bahwa perubahan hormonal selama fase pre ovulasi dan perimenstruasi dapat menjadi faktor tambahan yang mencetuskan eksaserbasi asma selain faktor pencetus lainnya.⁽¹⁴⁾ Mekanisme yang terjadi kemungkinan adalah karena peningkatan respon inflamasi yang bertepatan dengan fluktuasi hormonal selama siklus menstruasi dan hal ini dibuktikan dengan peningkatan marker inflamasi seperti konsentrasi *leukotriene C4* serum, jumlah eosinofil di sputum, kadar nitrit oksida ekshalasi pada perempuan yang menderita gejala asma berat.⁽¹⁴⁾

Hormon steroid seks memengaruhi sistem imun dengan memodulasi aktivitas sel B, sel T sel mast dan sel *natural killer* (NK) dan memengaruhi sel fagosit dan produksi sitokin, selain itu reseptor estrogen juga diekspresikan oleh banyak sel pengatur imun yang dapat memengaruhi respon imunologi ke arah perkembangan alergi. Pengaruh hormon seks pada respon inflamasi di paru, kelihatannya secara langsung dipengaruhi baik estrogen maupun progesteron. Estrogen dan progesteron bertindak via reseptornya yang juga terekspresi di paru manusia karena hormon seks berperan dalam perkembangan paru.⁽¹³⁾

Pada pasien asma, estrogen memfasilitasi pemisahan *nitric oxide synthetase* dan menghasilkan aktivasi jalur NO (nitrit oksida), vasodilatasi dan peningkatan inflamasi. Selain itu peningkatan kadar progesteron berhubungan dengan peningkatan ekshalasi NO dan mengindikasikan proses inflamasi. Study Loza *et al.* menunjukkan adanya peningkatan akumulasi IL-13 dari Th2 yang diobservasi pada perempuan tetapi tidak terjadi pada laki-laki.⁽¹³⁾ Hormon seks memiliki berbagai efek di luar adrenoseptor $\beta 2$ misalnya hormon seks mengubah fungsi sel epitel. Progesteron akan menghambat frekuensi denyut silia yang dapat memengaruhi klirens mukosiliar selama siklus menstruasi di kalangan perempuan.⁽²²⁾

Efek steroid dari hormon seks juga berpengaruh pada asma bronkial. Diakui bahwa asma adalah penyakit multifaktorial yang melibatkan efek pemicu alergi, infeksi, dan lingkungan terhadap sistem kekebalan, struktur maupun fungsional saluran napas bronkial. Secara keseluruhan, peradangan yang terjadi menyebabkan obstruksi jalan napas akibat penebalan epitel, peningkatan produksi lendir, proliferasi sel epitel, otot polos dan fibroblast, remodeling matriks ekstraseluler dan hiperreaktivitas keseluruhan jalan napas dan fibrosis.⁽³⁾ Penelitian sampai saat ini menunjukkan efek kompleks estrogen vs progesteron vs testosteron pada jenis sel yang relevan, yang melibatkan efek kooperatif maupun antagonis dari hormon seks terhadap tipe sel yang berbeda misalnya sel dendritik, sel mast, limfosit T CD4 + (Th2), dan eosinofil. Efek estrogen (E), progesteron (P), atau testosteron (T) pada sel-sel kekebalan ini dapat bervariasi secara substansial, terutama dalam konteks konsentrasi, waktu dan durasi.⁽³⁾

Peran masa pubertas

Selama masa kanak-kanak, prevalensi asma lebih tinggi pada anak laki-laki namun setelah pubertas frekuensi dan kekambuhan asma meningkat pada perempuan.⁽¹³⁾ Adanya perbedaan dalam pertumbuhan relatif antara saluran udara dan parenkim paru, menjelaskan mengapa anak laki-laki yang memiliki paru-paru lebih besar, tidak harus memiliki saluran udara yang lebih besar dibandingkan dengan anak perempuan. Pertumbuhan parenkim dan jalan napas ini pada masa selanjutnya mengalami kebalikan dan mungkin sebagian bertanggung jawab untuk peningkatan keparahan asma pada perempuan dewasa. Berdasarkan data hasil penelitian dikatakan usia tepat di mana terjadi peralihan kapasitas paru berdasarkan jenis kelamin terjadi bervariasi antara usia 11 hingga 18 tahun.⁽⁶⁾ Sebuah laporan baru-baru ini meneliti peran hormon seks pada perkembangan asma dan menemukan bahwa pergeseran usia dalam prevalensi asma dimulai setelah usia 11.1 tahun dan tetap sampai usia 16.3 tahun. Banyak laporan mengaitkan hormon seks perempuan dengan keparahan asma. Perempuan penderita asma saat perimenstruasi memiliki risiko yang lebih tinggi untuk asma parah, membutuhkan lebih banyak terapi kortikosteroid, dan memiliki

risiko lebih tinggi untuk kunjungan ruang gawat darurat, rawat inap, dan masuk ke unit perawatan intensif.⁽²³⁾

Faktor genetik

Polimorfisme genetik juga dipengaruhi oleh gender. Kadar imunoglobulin E (IgE) dan asma telah dikaitkan dengan polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) dalam limfopoietin stroma timus (TSLP). Adanya polimorfisme ini dihubungkan dengan tingkat risiko asma yang lebih rendah pada pria dan risiko asma yang lebih tinggi pada perempuan. Apakah efek diferensial ini diatur oleh jenis kelamin, atau perbedaan terkait jenis kelamin dalam profil hormonal tidak diketahui.⁽²²⁾ Demikian juga dalam serangkaian penelitian dengan 1.261 anak dan remaja yang memiliki asma derajat sedang hingga berat, tingkat IgE lebih tinggi di antara anak laki-laki berusia 6 hingga 17 tahun dibandingkan dengan anak perempuan, tetapi anak perempuan memiliki tingkat IgE yang lebih tinggi selama masa pubertas (12-14 tahun).⁽¹⁰⁾ Tingkat IgE yang lebih tinggi dikaitkan dengan lebih banyak gejala yang dipicu oleh debu, serbuk sari dan hewan, dan dikaitkan dengan rasio FEV1/FVC yang lebih rendah bahkan setelah penyesuaian usia, jenis kelamin dan ras. Perbedaan spesifik gender dalam respons antioksidan terhadap stres oksidatif telah dilaporkan. Dalam analisis yang tidak disesuaikan, aktivitas superoksida dismutase, glutathione peroksidase, dan glutathione reduktase lebih tinggi di antara perempuan asma dibandingkan pria.⁽¹⁰⁾

Beberapa penelitian telah menemukan bahwa terdapat polimorfisme pada gen berhubungan dengan asma yang ditemukan hanya pada perempuan. Penelitian Yang *et al.* melaporkan adanya hubungan antara genotip reseptor 4 terkait limfosit T sitotoksik (CTLA-4) dan kadar serum imunoglobulin (Ig) E yang hanya ditemukan pada perempuan populasi dewasa di Cina.⁽²⁴⁾ CTLA-4 mungkin penting dalam pengembangan atopi dan asma, karena terlibat dalam jalur *co-stimulator* yang mengatur aktivasi sel T dan produksi IgE berikutnya. Polimorfisme CTLA-4 telah terbukti mengubah aktivasi sel T dalam sel manusia. Namun, sejauh ini, tidak ada penjelasan mengenai mekanisme biologis terkait perbedaan gender yang diamati dalam asosiasi genetik ini.⁽²⁴⁾ Penelitian oleh Szczeklik W *et al.* menunjukkan

asosiasi polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) dalam gen untuk siklooksigenase-2 (COX-2) khususnya pada perempuan. COX-2 adalah enzim yang terlibat dalam produksi prostaglandin, suatu mediator penting dalam reaksi inflamasi asma bronkial. Kesimpulan penelitian ini adalah bahwa pada kasus asma homosigositas gen COX-2-765C dikaitkan dengan jenis kelamin perempuan dan berperan dalam peningkatan kapasitas monosit untuk memproduksi prostaglandin.⁽²⁵⁾

Faktor pulmoner

Dalam perkembangan paru-paru, dua aspek penting harus diperhatikan yaitu pematangan dan pertumbuhan fisik dan kedua faktor ini kemungkinan memengaruhi kerentanan dan keparahan asma pada perempuan.⁽²⁶⁾ Selama masa janin, laki-laki dan perempuan memiliki kecepatan pematangan paru yang berbeda dimana perkembangan paru janin laki-laki lebih tertinggal dibanding perempuan. Hal ini disebabkan keterlambatan sintesis surfaktan pada janin laki-laki,⁽¹³⁾ akibat efek penghambat dihidro-testosteron dan mengalami percepatan ekspresi estrogen pada periode dimulainya sintesis surfaktan.⁽²⁶⁾ Anehnya, laki-laki tampaknya mengejar ketinggalannya dan dalam perkembangan prenatal hampir tidak ada perbedaan perkembangan paru yang diamati antara janin laki maupun perempuan. Sejauh ini tidak ada perbedaan tingkat surfaktan yang dikaitkan dengan gender pada paru dewasa. Menariknya, pada tikus betina dewasa yang kekurangan reseptor estrogen beta (ER β), akumulasi surfaktan protein-A (SP-A) ditemukan. SP-A juga merupakan mediator penting dalam imunitas bawaan di paru-paru dan telah terbukti menghambat respons alergi pada asma. Hal ini menunjukkan adanya kemungkinan bahwa estrogen, melalui ER, menghambat produksi SP-A pada perempuan dewasa, yang akan meningkatkan kerentanan terhadap alergi, namun hipotesis ini perlu penelitian lebih lanjut.⁽²⁶⁾

Faktor persepsi dan perilaku

Asma pada perempuan dilaporkan lebih parah dan berhubungan dengan pemanfaatan perawatan kesehatan yang lebih tinggi. Persepsi gejala asma dan obstruksi aliran udara berbeda antara laki-laki dan perempuan dan mungkin tergantung pada usia. Sementara perempuan dengan asma

memiliki kualitas hidup yang lebih buruk karena perempuan memiliki persepsi yang lebih tinggi tentang dispnea, pemanfaatan layanan kesehatan terkait asma, tingkat depresi, penggunaan inhaler penyelamatan, dan lebih banyak keterbatasan fisik dibandingkan dengan laki-laki asma, walaupun keduanya memiliki fungsi paru yang lebih baik dan keparahan asma serupa. Tingkat kecemasan yang lebih tinggi, kantuk berlebihan di siang hari, dan insomnia dilaporkan terjadi pada perempuan dengan asma saat ini dibandingkan laki-laki.^(10,27)

Faktor obesitas dan leptin

Banyak penelitian saat ini menunjukkan bahwa kejadian asma pada perempuan dewasa berhubungan dengan obesitas yang sudah ada sebelumnya dan dapat memengaruhi tingkat keparahan penyakit pada perempuan dibandingkan pada laki-laki. Salah satu penjelasan untuk fenomena ini adalah adanya peningkatan kadar estrogen pada perempuan yang gemuk oleh karena enzim aromatasase dalam jaringan adiposa mengubah androgen menjadi estrogen.⁽²⁸⁾ Kemungkinan lainnya adalah adanya efek leptin yaitu adipokin proinflamasi yang diproduksi oleh adiposit. Leptin dapat memengaruhi respon imun bawaan maupun adaptif yaitu dengan meningkatkan proliferasi sel Th dan monosit, meningkatkan fungsi sel NK, menggiatkan fagositosis makrofag, meningkatkan produksi sitokin Th1 dan menekan sitokin Th2. Selain itu leptin juga meningkatkan pelepasan VEGF (*vascular endothelial growth factor*) oleh sel otot polos saluran napas yang akan merangsang neovaskularisasi subepitelial dan permeabilitas vaskular yang berpengaruh pada patogenesis inflamasi paru seperti asma.⁽²⁹⁾ Baik leptin maupun reseptornya diekspresikan di paru manusia, sel epitel alveolus dan bronkus, otot polos dan makrofag. Penelitian Sood *et al.* menemukan hubungan positif antara konsentrasi serum leptin dan risiko asma pada perempuan⁽²⁹⁾ dan protein ini meningkat pada obesitas namun kadar leptin plasma juga ditemukan lebih tinggi pada perempuan yang tidak obesitas. Penelitian Sood *et al.* menyatakan bahwa kadar serum leptin berhubungan dengan tingkat keparahan asma khususnya pada anak laki pra pubertas juga anak perempuan peri/pasca pubertas. Namun penelitian ini juga melaporkan hubungan yang lemah antara indeks massa tubuh (IMT) dan asma pada

perempuan dengan memperhatikan konsentrasi leptin serum dan hal ini kemungkinan karena adanya pengaruh jalur metabolik serta faktor mekanik lain terhadap hubungan obesitas-asma.⁽²⁹⁾ Efek leptin tampaknya tidak tergantung pada hormon seks karena kadar leptin terus meningkat pada perempuan berusia 80 tahun dibandingkan dengan laki-laki berusia 80 tahun, meskipun kadar estrogen mereka lebih rendah daripada laki-laki.⁽²⁶⁾ Studi oleh Ho *et al.* melaporkan bahwa perempuan remaja yang obesitas memiliki risiko lebih tinggi terkena asma dan leptin yang memainkan peran penting dalam pengaturan berat badan dapat mempromosikan respon imun Th1 dan meningkatkan produksi mediator proinflamasi.⁽²⁰⁾

KESIMPULAN

Perempuan lebih sering terkena asma terutama setelah pubertas. Mekanisme yang mendasari perbedaan gender dalam prevalensi asma masih diselidiki tetapi sebagian besar merujuk pada perbedaan hormon dan perbedaan dalam kapasitas paru-paru. Peranan reseptor estrogen ditemukan pada banyak sel pengatur imun dan memengaruhi respons imunologis ke arah perkembangan alergi. Beberapa faktor yang memengaruhi kekambuhan asma pada perempuan antara lain faktor genetik dengan adanya polimorfisme pada gen yang berhubungan dengan asma, faktor pulmoner yaitu adanya penghambatan produksi surfaktan oleh estrogen yang meningkatkan kerentanan terhadap alergi, faktor persepsi dan perilaku perempuan terhadap gejala asma yang dialami sehingga menyebabkan kualitas hidup lebih buruk, dan faktor obesitas menyebabkan peningkatan aromatasase yang berefek meningkatkan estrogen serta peningkatan kadar leptin yang berperan dalam pengaturan berat badan dan meningkatkan mediator proinflamasi. Disarankan bagi penderita asma perempuan memantau perubahan hormonalnya, sehingga dapat mengantisipasi serangan asma.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis tidak mempunyai konflik kepentingan saat melakukan penyusunan artikel ini

REFERENSI

1. Lestari NF, Hartini, N. Hubungan antara tingkat stres dengan frekuensi kekambuhan pada wanita

- penderita asma usia dewasa awal yang telah menikah. *J Unair* [Internet]. 2014;2(1):7–13. Available from: <http://www.journal.unair.ac.id/filerPDF/jpkkddf4c28894full.pdf>
2. Lorensia A, Wahjuningsih E, Sungkono EP. Hubungan pengaruh tingkat keparahan asma dengan kualitas hidup dalam memicu timbulnya depresi pada pasien asma kronis. *J Ilm Sains dan Teknol* [Internet]. 2015;8(2):21–30. Available from: https://www.researchgate.net/publication/319066639_HUBUNGAN_PENGARUH_TINGKAT_KEPARAHAN_ASMA_DENGAN_KUALITAS_HIDUP_DALAM_MEMICU_TIMBULNYA_DEPRESI_PADA_PASIEEN_ASMA_KRONIS
 3. Koper I, Hufnagl K, Ehmann R. Gender aspects and influence of hormones on bronchial asthma - Secondary publication and update. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):1–5. doi: 10.1186/s40413-017-0177-9
 4. Ekarini NP. Analisis faktor-faktor pemicu dominan terjadi serangan asma pada penderita asma [tesis]. Depok: Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia; 2012.
 5. Wagner J. Pediatric emergencies: asthma, status asthmaticus. In: Ruskin KJ, Rosenbaum SH, editors. *Anesthesia emergencies*. Oxford University Press; 2011. p. 206–8.
 6. Wahyudi A, Fitry Yani F, Erkadius E. Hubungan faktor risiko terhadap kejadian asma pada anak di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *J Kes Andalas*. 2016;5(2):312–3. doi: 10.25077/jka.v5i2.514
 7. Global Initiative for Asthma. *Pocket Guide for Asthma Management and Prevention: For Adults and Children older than 5*. Global Initiative for Asthma; 2017. p.3–4.
 8. Liansyah T. Pendekatan kedokteran keluarga dalam penatalaksanaan terkini serangan asma pada anak. *J Ked Syiah Kuala*. 2014;14(3):175–80.
 9. Supriyatno B. Tatalaksana serangan asma berat pada anak. In: Pardede S, Dier M, Soesanti F, editors. *Tata laksana berbagai keadaan gawat darurat pada anak*. 1st ed. Dept IKA FKUI-RSCM; 2013. p.147.
 10. Zein JG, Erzurum SC. Asthma is different in women. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(6):28. doi: 10.1007/s11882-015-0528-y
 11. Kudo M, Ishigatsubo Y, Aoki I. Pathology of asthma. *Front Microbiol*. 2013;4:263. doi: 10.3389/fmicb.2013.00263
 12. Patel M, Pilcher J, Reddel HK, et al. Predictors of severe exacerbations, poor asthma control, and β -Agonist overuse for patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):751–8.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.001
 13. Baldaçara RP de C, Silva I. Association between asthma and female sex hormones. *Sao Paulo Med J*. 2017;135(01):4–14. doi: 10.1590/1516-3180.2016.011827016
 14. Pignataro FS, Bonini M, Forgiione A, et al. Asthma and gender: the female lung. *Pharmacol Res*. 2017;119:384–90. doi: 10.1016/j.phrs.2017.02.017
 15. Balmes JR, Cisternas M, Quinlan PJ, et al. Annual average ambient particulate matter exposure estimates, measured home particulate matter, and hair nicotine are associated with respiratory outcomes in adults with asthma. *J Env Res*. 2014;129:1–10. doi: 10.1016/j.envres.2013.12.007
 16. Hafkamp-de Groen E, Sonnenschein-van Der Voort AMM, Mackenbach JP, et al. Socioeconomic and sociodemographic factors associated with asthma related outcomes in early childhood: the generation R study. *PLoS One*. 2013;8(11):e78266. doi: 10.1371/journal.pone.0078266
 17. Wang D, Qian Z, Wang, J et al. Gender-specific differences in associations of overweight and obesity with asthma and asthma-related symptoms in 30 056 children: result from 25 districts of Northeastern China. *J Asthma*. 2014;51(5):508–14. doi: 10.3109/02770903.2014.892963
 18. Willeboordse M, van den Bersselaar DLCM, van de Kant KDG, et al. Sex differences in the relationship between asthma and overweight in Dutch children: a survey study. *PLoS One*. 2013;8(10):e7757. doi: 10.1371/journal.pone.0077574
 19. Murray CS, Canoy D, Buchan I, et al. Body mass index in young children and allergic disease: gender differences in a longitudinal study. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(1):78–85. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03598.x
 20. Ho WC, Lin YS, Caffrey JL, et al. Higher body mass index may induce asthma among adolescents with pre-asthmatic symptoms: A prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2011;11:542. doi: 10.1186/1471-2458-11-542
 21. Blossnich JR, Lee JGL, Bossarte R, et al. Asthma disparities and within-group differences in a national, probability sample of same-sex partnered adults. *Am J Public Health*. 2013;103(9):e83-7. doi: 10.2105/AJPH.2013.301217
 22. Jain R, Ray JM, Pan JH, et al. Sex hormone-dependent regulation of cilia beat frequency in airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;46(4):446–53. doi: 10.1165/rcmb.2011-0107OC
 23. Rao CK, Moore CG, Blecker E, et al. Characteristics of perimenstrual asthma and its relation to asthma severity and control: data from the Severe Asthma Research Program. *Chest*. 2013;143(4):984–92. doi: 10.1378/chest.12-0973
 24. Yang KD, Liu CA, Chang JC, et al. Polymorphism of the immune-braking gene CTLA-4 (+49) involved in gender discrepancy of serum total IgE levels and allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(1):32–7. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.01776.x
 25. Szczeklik W, Sanak M, Szczeklik A. Functional effects and gender association of COX-2 gene polymorphism G -765C in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):248–53. doi: 10.1016/j.jaci.2004.05.030
 26. Melgert BN, Ray A, Hylkema MN, et al. Are there reasons why adult asthma is more common in females? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007;7(2):143–50. doi: 10.1007/s11882-007-0012-4
 27. Syamlal G, Mazurek JM, Dube SR. Gender differences in smoking among U.S. working adults. *Am J Prev Med*. 2014;47(4):467–75. doi: 10.1016/j.amepre.2014.06.013
 28. Sood A, Ford ES, Camargo CA. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*. 2006;61(4):300–5. doi: 10.1136/thx.2004.031468
 29. Ali Assad N, Sood A. Leptin, adiponectin and pulmonary diseases. *Biochimie*. 2012;94(10):2180–9. doi: 10.1016/j.biochi.2012.03.006