

## LITERATURE REVIEW: PILIHAN TERAPI PASIEN ASMA DENGAN ATRIAL FIBRILASI

Rizki Putra Sanjaya<sup>1,2\*</sup>, Sigit Pratama Iustitia Nasruddin<sup>3</sup>, Diyan Ekawati<sup>2,4</sup>, Hetti Rusmini<sup>1,2</sup>, Wayan Ferly Aryana<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

<sup>3</sup>Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

<sup>4</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Rumah Sakit Umum Daerah Batin Mangunang Kabupaten Tanggamus

\*)Email korespondensi : rizkipsanjaya@gmail.com

**Abstract: Literature Review: Treatment of Choice for Asthma Patients with Atrial Fibrillation** Asthma has a systemic impact related to the development of atherosclerosis and modifications to the structure and function of blood vessels. Asthma therapy with oral or systemic bronchodilators and corticosteroids has been identified as a risk factor for CVD and stroke, whereas  $\beta_2$ -agonist inhaled bronchodilators may increase the risk of atrial fibrillation. Asthma therapy based on GINA, recommends giving anti-IgE antibodies, which is a type of asthma controller therapy, in addition to oral corticosteroids, but is constrained by drug restrictions and drug prices, which are much more expensive than  $\beta_2$ -agonist groups.

**Keywords :** asthma therapy, atrial fibrillation, anti-IgE antibodies

**Abstrak: Review Literatur: Pilihan Terapi Pasien Asma dengan Atrial Fibrilasi.** Asma memiliki dampak sistemik terkait dengan perkembangan aterosklerosis dan modifikasi pada struktur dan fungsi pembuluh darah. Terapi asma dengan bronkodilator dan kortikosteroid oral atau sistemik telah diidentifikasi sebagai faktor risiko kejadian CVD dan stroke, sedangkan pemberian bronkodilator inhalasi  $\beta_2$ -agonis dapat meningkatkan risiko terjadinya fibrilasi atrium. Terapi asma berdasarkan GINA, merekomendasikan pemberian antibodi anti-IgE yang merupakan jenis terapi tipe *controller* asma, selain pemberian kortikosteroid oral, namun terkendala keterbatasan obat dan harga obat yang jauh lebih mahal dibandingkan golongan  $\beta_2$ -agonis.

**Kata Kunci :** terapi asma, atrial fibrilasi, antibodi anti-IgE

### PENDAHULUAN

Atrial fibrilasi (AF) merupakan aritmia jantung yang paling sering dijumpai dalam praktik sehari-hari dan menjadi penyebab paling sering individu harus menjalani perawatan di rumah sakit (Andika et al., 2021). Atrial fibrilasi bukan keadaan yang mengancam jiwa, namun AF berhubungan dengan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas (Cepelis et al., 2018). Penyakit kardiovaskular seperti *coronary artery disease* (CAD), penyakit katup jantung, hipertensi dan gagal jantung kongestif dikaitkan dengan penyebab

terjadinya AF, namun patofisiologi AF belum sepenuhnya dipahami. Stres hemodinamik yang disebabkan oleh iskemia atrium, ketidakseimbangan otonom dan aktivasi neurohormonal diidentifikasi sebagai mekanisme AF yang mungkin terjadi selain mekanisme stres oksidatif dan peradangan. Penelitian oleh Aviles dkk, menunjukkan bahwa peningkatan kadar *C-reactive protein* (CRP) dapat menjadi penanda peradangan sistemik untuk memprediksi kejadian AF. Penelitian lain oleh Schnabel dkk, menunjukkan bahwa subjek dengan

peningkatan CRP memiliki risiko 25% menderita AF di masa depan (Cepelis et al., 2018).

Asma merupakan penyakit yang heterogen yang ditandai dengan inflamasi kronik saluran napas. Patogenesis asma meliputi akumulasi sel peradangan (*interleukin-6* (IL-6), CRP dan *tumor necrosis factor- $\alpha$ -receptor 1* (TNF- $\alpha$  R1)) dan penanda koagulasi (fibrinogen dan *D-dimer*) (PDPI, 2018). Selain itu, stres oksidatif dan *remodeling* saluran napas juga berperan penting dalam patogenesis asma. Penelitian oleh Iribarren dkk, asma dikaitkan dengan peningkatan risiko CAD 1,40 kali lebih tinggi, risiko penyakit serebrovaskular 1,20 kali lebih tinggi dan risiko gagal jantung 2,14 kali lebih tinggi dibandingkan non asma (PDPI, 2018; PDPI, 2021).

Pemilihan terapi pada asma juga menjadi salah satu penjelasan potensial untuk hubungan antara asma dan AF (GINA, 2022). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (GINA) merekomendasikan penggunaan kortikosteroid inhalasi dosis rendah bersama dengan *short acting  $\beta_2$ -agonists* (SABA) untuk terapi pengontrol asma, diikuti dengan penambahan *longacting  $\beta_2$ -agonists* (LABA) jika gejala asma menetap (GINA, 2022). Penggunaan agonis  $\beta_2$  dosis tinggi untuk asma telah terbukti meningkatkan risiko aritmia dan gangguan elektrolit. Sedangkan untuk penggunaan kortikosteroid menunjukkan risiko AF lebih tinggi pada penggunaan kortikosteroid oral yaitu sebesar 18,28% dibandingkan risiko AF pada penggunaan kortikosteroid inhalasi yaitu sebesar 1,04%. Tinjauan pustaka ini akan membahas tentang atrial fibrilasi pada pasien asma (GINA, 2022; Albanna et al., 2021).

## METODE

Proses review literatur diawali dengan pencarian artikel berupa artikel

review dan artikel penelitian melalui *database* Pubmed dan Google Cendekia. Kata kunci yang digunakan dalam proses pencarian berupa "atalaksana asma" dan "*atrial fibrilasi*". Proses skrining dilakukan dengan melakukan pembatasan artikel yang dipublikasi dalam rentang tahun 2018-2023, serta telaah kesesuaian judul dan abstrak dengan tujuan penulisan review literatur. Seluruh artikel yang memenuhi kriteria skrining dibaca secara menyeluruh dan ditelaah lebih dalam untuk dimasukkan dalam review literatur ini.

## HASIL

### Definisi Asma

Asma berasal dari kata "*Asthma*" yang diambil dari bahasa Yunani yang berarti "sukar bernapas". Asma merupakan proses inflamasi kronik saluran pernapasan yang menyebabkan saluran pernapasan menjadi hiperresponsif, sehingga memudahkan terjadinya bronkokonstriksi, edem, hipersekresi kelenjar, yang menghasilkan pembatasan aliran udara di saluran pernapasan dengan manifestasi klinik yang bersifat periodik berupa mengi, sesak napas, dada terasa berat, batuk terutama pada malam hari atau dini hari/subuh (GINA, 2022).

### Klasifikasi Asma

Asma dapat diklasifikasikan berdasarkan fenotip (fungsional dan fisiopatologis), keparahan (intermiten, ringan, sedang, dan berat), presentasi klinis (akut dan kronis), dan etiologi (alergi dan non alergi atau ekstrinsik dan intrinsik) (PDPI, 2021).

### Tatalaksana Asma

Tujuan jangka panjang pengobatan asma adalah untuk mencapai kontrol gejala yang baik dan untuk meminimalkan risiko terkait asma di masa depan, yang meliputi

**Tabel 1. Klasifikasi asma menurut GINA**

Derajat Asma	Gejala	Gejala Malam	Faal Paru
I. Intermiten	Bulanan		APE $\geq$ 80%
	Gejala <1x/seminggu Tanpa gejala diluar serangan Serangan singkat	$\leq$ 2 kali sebulan	VEP <sub>1</sub> $\geq$ 80% nilai prediksi APE $\geq$ 80% nilai terbaik Variabiliti APE <20%
II. Persisten ringan	Mingguan		APE >80%
	Gejala >1x seminggu, tetapi <1x/hari Serangan dapat mengganggu aktivitas dan tidur	>2 kali sebulan	VEP <sub>1</sub> $\geq$ 80% nilai prediksi APE $\geq$ 80% nilai terbaik Variabiliti APE 20%-30%
III. Persisten sedang	Harian		APE 60-80%
	Gejala setiap hari Serangan mengganggu aktivitas dan tidur Membutuhkan bronkodilator setiap hari	>1x/seminggu	VEP <sub>1</sub> 60-80% nilai prediksi APE 60-80% nilai terbaik Variabiliti APE >30%
IV. Persisten berat	Kontinu		APE $\leq$ 60%
	Gejala terus menerus Sering kambuh Aktivitas fisis terbatas	Sering	i <sub>1</sub> $\leq$ 60 nilai prediksi APE $\leq$ 60 nilai terbaik Variabiliti APE >30%

kematian, eksaserbasi, gangguan bernapas persisten dan efek samping pengobatan (PDPI, 2018).

Berdasarkan tujuan penggunaannya, obat asma terbagi dalam tiga kategori utama, yaitu 1) Obat Pengontrol (*controller*). Obat-obatan ini mengandung ICS (*inhaled corticosteroid*), digunakan untuk mengurangi peradangan saluran napas, mengendalikan gejala dan mengurangi risiko seperti eksaserbasi dan penurunan fungsi paru. Pada asma ringan, *controller* dapat diberikan dalam bentuk kombinasi ICS-formoterol dosis rendah sesuai kebutuhan yang diminum saat gejala muncul dan sebelum berolahraga. Dosis dan rejimen *controller* harus dioptimalkan untuk meminimalkan risiko efek samping obat, termasuk risiko membutuhkan *corticosteroid oral* (OCS) (PDPI, 2018; GINA, 2022). 2) Obat

Pereda (*reliever*). Obat-obatan ini ditujukan untuk menghilangkan gejala saat diperlukan, termasuk selama serangan asma atau eksaserbasi. Obat ini juga direkomendasikan untuk pencegahan jangka pendek bronkokonstriksi yang dipicu olahraga (*exercise-induced bronchoconstriction/EIB*). Reliever dapat berupa ICS-formoterol dosis rendah sesuai kebutuhan (reliever utama yang direkomendasikan, namun jangan dipilih jika *controller* mengandung ICS-LABA yang berbeda karena bukti klinis keamanan dan efikasinya masih kurang), atau *shortacting beta-agonist* (SABA) sesuai kebutuhan. Penggunaan SABA yang berlebihan (misalnya membutuhkan tiga atau lebih canister 200 dosis dalam 1 tahun, yang berarti digunakan rata-rata lebih dari satu kali per hari) akan meningkatkan risiko

eksaserbasi asma. Mengurangi dan idealnya menghilangkan kebutuhan reliever SABA merupakan tujuan penting tata laksana asma dan ukuran keberhasilan pengobatan asma (PDPI, 2018; GINA, 2022). 3) Obat Tambahan (*Add-on*) untuk Pasien Asma Berat. *Add-on* dapat dipertimbangkan jika pasien memiliki gejala asma persisten dan/atau eksaserbasi meskipun pengobatan sudah dioptimalkan dengan *controller* dosis tinggi (biasanya ICS dosis tinggi ditambah *long acting beta-agonist/LABA*) dan mengatasi faktor risiko (PDPI, 2018; GINA, 2022).

### Definisi Atrial Fibrilasi

Berdasarkan *The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society (ACC/AHA/HRS)* definisi AF adalah takiaritmia supraventrikular yang tidak terkoordinasi dan tidak efektifnya aktivasi atrium. Pada gambaran elektrokardiografi (EKG) ditemukan interval R-R yang tidak teratur (saat terdapat Atrial Ventrikular/AV), tidak terlihatnya gelombang P dan aktivitas atrium yang tidak teratur (Craig et al., 2019).

### Klasifikasi Atrial Fibrilasi

Banyak tipe atau klasifikasi atrial fibrilasi yang umum dibahas, beberapa hal antaranya berdasarkan waktu timbulnya dan keberhasilan intervensi, berdasarkan ada tidaknya penyakit lain yang mendasari dan berdasarkan bentuk gelombang P (ESC, 2020). Jika laju jantung kurang dari 60 kali permenit disebut atrial fibrilasi dengan respon ventrikel lambat (SVR), jika laju jantung 60-100 kali permenit disebut atrial fibrilasi respon ventrikel normal (NVR) sedangkan jika laju jantung lebih dari 100 kali permenit disebut atrial fibrilasi dengan respon ventrikel cepat (RVR) (ESC, 2020).

Berdasarkan *The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)* AF dibagi menjadi lima klasifikasi yaitu AF awitan pertama, AF paroksismal, AF

persisten, AF persisten menahun dan AF permanen (ESC, 2020).

### Diagnosis Atrial Fibrilasi

Pada pemeriksaan fisis, denyut nadi umumnya ireguler dan cepat, sekitar 110-140x/menit, tetapi jarang melebihi 160-170x/menit (Varbiest et al, 2023). Pemeriksaan kepala dan leher dapat menunjukkan eksoftalmus, pembesaran tiroid, peningkatan tekanan vena jugular atau sianosis (Varbiest et al, 2023). Pemeriksaan paru dapat mengungkap tanda-tanda gagal jantung (misalnya ronki, efusi pleura). Mengi atau pemanjangan ekspirasi mengindikasikan penyakit paru kronik yang mungkin mendasari terjadinya AF (misalnya PPOK atau asma) (Varbiest et al, 2023). Pemeriksaan jantung dapat ditemukan pergeseran dari *punctum maximum* atau bunyi jantung tambahan (S3), mengindikasikan pembesaran ventrikel dan peningkatan tekanan ventrikel kiri (Varbiest et al, 2023). Hasil pemeriksaan berupa asites, hepatomegali atau kapsul hepar yang teraba mengencang dapat mengindikasikan gagal jantung kanan atau penyakit hati intrinsik. Pada pemeriksaan ekstremitas bawah dapat ditemukan sianosis, jari tabuh atau edema. Melemahnya nadi perifer dapat mengindikasikan penyakit arterial perifer atau curah jantung yang menurun. Tanda-tanda *Transient Ischemic Attack (TIA)* atau kejadian serebrovaskular terkadang dapat ditemukan pada pasien AF (Varbiest et al, 2023; Heidenreich, 2021).

Skor EHRA (*European Heart Rhythm Association*) untuk AF (*EHRA score of AF-related symptoms*) merupakan sistem skoring untuk menentukan berat ringannya klasifikasi penderita atrial fibrilasi berdasarkan gejalanya. Pembagian skor EHRA ini terdiri atas lima kelompok yaitu EHRA I, II, III dan IV, EHRA I menunjukkan tidak ada gejala, EHRA II menunjukkan gejala ringan dan aktivitas sehari-hari tidak terganggu, EHRA III menunjukkan gejala berat dan aktivitas sehari-hari terganggu, EHRA IV menunjukkan gejala yang menyebabkan disabilitas dan tidak

dapat melanjutkan aktivitas normal sehari-hari (ESC, 2020).

Pemeriksaan penunjang standar yang digunakan untuk mengevaluasi fungsi jantung dan faktor komorbid dengan melakukan pemeriksaan EKG, pemeriksaan darah lengkap, pemeriksaan profil metabolik lengkap, *thyroid stimulating hormone* (TSH), foto toraks dan ekokardiografi (Varbiest et al., 2023).

### **Tatalaksana Atrial Fibrilasi**

Tatalaksana umum pada pasien AF mempunyai 5 tujuan: pencegahan kejadian tromboemboli, mengatasi simtom terkait AF, tata laksana optimal terhadap penyakit kardiovaskular yang menyertai, mengontrol laju jantung, dan memperbaiki gangguan irama (Andika et al, 2021).

Keputusan untuk pemberian tromboprolifaksis perlu diseimbangkan dengan risiko perdarahan akibat antikoagulan, khususnya perdarahan intrakranial yang bersifat fatal atau menimbulkan disabilitas. Skor HAS-BLED yang merupakan kependekan dari *Hypertension, Abnormal renal or liver function, history of Stroke, history of Bleeding, Labile INR value, Elderly, antithrombotic Drugs and alcohol* (Pilar et al., 2021). Evaluasi risiko perdarahan pada setiap pasien AF harus dilakukan dan jika skor HAS-BLED  $\geq 3$  maka perlu perhatian khusus, pengawasan berkala dan upaya untuk mengoreksi faktor-faktor risiko yang dapat diubah (Pilar et al., 2021). *Food and drug Administration* (FDA) menyetujui dosis 150mg 2x/hari, dan dosis 75mg 2x/hari bila terjadi gangguan ginjal berat, sedangkan *European Medicines Agency* (EMA) menyetujui baik dosis 110 mg 2x/hari maupun 150 mg 2x/hari. Pemberian rivaroxaban 20mg (15mg bila kreatinin klirens hitung 30–49mL/min) dibandingkan dengan warfarin (Andika et al., 2021).

Memperbaiki irama dapat menggunakan energi listrik pada pasien hemodinamik yang tidak stabil (Craig, 2019). D/C Kardioversi (disinkronisasi pengiriman energi listrik ke miokardium); kisaran biasa 0,5-1 J/kg,

dan bisa meningkat menjadi 2 Joule/kg (Craig, 2019). Selain itu defibrilasi (penyaluran energi listrik tidak tersinkronisasi ke miokardium) dapat dimulai dengan 2 J/kg, lalu naikan menjadi 4 Joule/kg, lalu bisa naik menjadi 4-10 Joule/kg sesuai panduan dari *American Heart Association - The Pediatric Advanced Life Support* (AHA-PALS) (Craig, 2019).

Kontrol laju jantung kurang dari 100 denyut per menit merupakan langkah pertama dalam mengelola AF. *B-blocker* (BB) dan *calcium channel blocker* (CCB), dan digoksin adalah obat yang paling umum digunakan untuk mengontrol laju jantung. *B-blocker* (BB) seperti propranolol dan esmolol mungkin lebih disukai daripada penyekat saluran kalsium pada pasien dengan infark miokard atau angina, tetapi obat ini tidak boleh digunakan pada pasien asma. Sebagai pengobatan awal, 1 mg propranolol diberikan secara intravena selama dua menit; dosis ini dapat diulang setiap lima menit hingga maksimal 5 mg. Dosis pemeliharaan propranolol adalah 1 sampai 3 mg diberikan secara intravena setiap empat jam. *Calcium channel blocker* (CCB) seperti diltiazem dan verapamil efektif untuk kontrol laju ventrikel awal pada pasien dengan fibrilasi atrium. Agen ini diberikan secara intravena dalam dosis bolus sampai kecepatan ventrikel menjadi lebih lambat. *Calcium channel blocker* dihidropiridin (misalnya, nifedipin, amlodipin, felodipin, isradipin, nisoldipin), tidak efektif untuk kontrol laju ventrikel. Dokter dapat menggunakan "aturan 15" dalam memberikan diltiazem kepada pasien dengan berat 70kg: pertama, berikan 15mg intravena selama dua menit, ulangi dosis dalam 15 menit jika perlu, dan kemudian mulai infus intravena 15mg per jam; titrasi dosis untuk mengontrol laju ventrikel (5 sampai 15mg per jam) (Muath et al., 2021).

### **Patofisiologi Atrial Fibrilasi Pada Asma**

Asma memiliki dampak sistemik terkait dengan perkembangan aterosklerosis dan modifikasi terukur

pada struktur dan fungsi pembuluh darah. Mekanisme yang mendasari dalam memulai aterosklerosis terkait dengan keadaan asma yang hiperkoagulasi yaitu peningkatan produksi trombin dan aktivasi trombosit serta penurunan fibrinolisis (Cazzola et al., 2023).

Keadaan protrombotik ini disebabkan oleh peradangan kronis yang ditandai dengan IL-6 plasma 62% lebih tinggi dan TNF $\alpha$  35% lebih tinggi, bersama dengan CRP, fibrinogen, serta  $\alpha_2$ - *macroglobulin* dan AF- yang lebih tinggi. Hal yang sama *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), *D-dimer*, faktor Von Willebrand dan kompleks plasmin- $\alpha_2$ -antiplasmin pada asma. Sitokin pro-inflamasi IL-6 merupakan penginduksi protein fase akut, seperti CRP, hepcidin, fibrinogen, yang merupakan penyebab peningkatan pembentukan trombin, PAI-1 dan TNF $\alpha$  adalah pengatur utama fibrinolisis. Implikasi *anti-platelet factor-4* (PF-4) dalam kaskade aktivasi trombosit dan  $\alpha_2$ -*macroglobulin* tampaknya menetralkan peningkatan dinamika trombin, tetapi juga dapat meningkatkan koagulasi dengan mengikat protein C dan mempercepat kaskade (Corlateanu et al., 2018).

Ada beberapa mekanisme potensial yang menghubungkan eksaserbasi asma dengan peningkatan kejadian CVD, peradangan akut, *atheroma thincap* dapat pecah dan melepaskan peradangan sel, menyebabkan akumulasi akut trombosit, neutrofil dan fibrin serta menangkap sel darah merah (Raita et al., 2020). Selain itu, pasien dengan eksaserbasi asma mengalami hipoksemia, mengakibatkan stres oksidatif dan suplai oksigen yang tidak mencukupi ke miokardium atau jaringan otak. Disfungsi sistem saraf otonom mekanisme umum pada asma dan vasospasme koroner dapat menjadi penyebab infark miokard. Selain itu, penatalaksanaan eksaserbasi asma, terutama penggunaan agonis  $\beta_2$  yang berlebihan, kebutuhan kortikosteroid oral atau sistemik, mungkin terkait dengan risiko kejadian kardiovaskular berikutnya (Raita et al., 2020).

## PEMBAHASAN

Terapi asma dengan bronkodilator dan kortikosteroid oral atau sistemik telah diidentifikasi sebagai faktor risiko kejadian CVD dan stroke (ESC, 2020). Terapi kortikosteroid oral dan sistemik diketahui memiliki risiko komplikasi akut dan kronis, termasuk hipertensi, sindrom metabolik, osteoporosis, penambahan berat badan, katarak, perdarahan gastrointestinal, gangguan penyembuhan luka dan gangguan psikologis (GINA, 2022). Pasien asma memiliki keadaan protrombotik yang meningkat dengan keparahan asma. Keadaan protrombotik ini kemungkinan besar disebabkan oleh peradangan saluran napas kronis seperti yang kami sebutkan di atas dan dikombinasikan dengan efek kortikosteroid dosis tinggi dan dapat menjelaskan peningkatan risiko pasien dengan asma berat untuk mengalami tromboemboli vena (Keramidis et al., 2021).

Potensi efek kardiovaskular merugikan yang spesifik lebih sering terjadi pada agonis  $\beta_2$ , termasuk gangguan peredaran darah melalui hipokalemia, perpanjangan interval depolarisasi-repolarisasi (QT) dan takikardia sinus dan gangguan pada kontrol otonom kardiovaskular (Corlateanu et al., 2018). Hubungan ini ada dua, yaitu konsekuensi dari patofisiologi asma itu sendiri dan efek farmakoterapi asma. Bronkodilator inhalasi secara independen dikaitkan dengan peningkatan risiko fibrilasi atrium. Pasien yang baru mendapatkan terapi bronkodilator memiliki risiko fibrilasi atrium terutama pada 6 minggu pertama (Fang et al., 2022). Terapi  $\beta_2$ -agonis telah diketahui sebagai mekanisme potensial kematian langsung atau tidak langsung pada penderita asma; mereka dapat menginduksi peningkatan risiko infark miokard, gagal jantung kongestif, aritmia/henti jantung dan kematian jantung mendadak dengan risiko kejadian jantung yang sangat tinggi pada pasien dengan sindrom long-QT (Corlateanu et al., 2018).

Terapi asma berdasarkan GINA merekomendasikan antibodi anti-IgE merupakan jenis terapi tipe *controller*

asma, diberikan pada langkah ke-5 sebagai terapi tambahan selain pemberian kortikosteroid oral. Antibodi anti-IgE akan berikatan dengan IgE, sehingga tidak menimbulkan gejala asma. Salah satu contoh antibodi anti-IgE yang saat ini sering digunakan adalah omalizumab. Omalizumab merupakan antibodi anti-IgE monoklonal manusia. Omalizumab akan menghambat ekspresi reseptor FcεRI pada sel dendritik, mengubah proses presentasi alergen, serta jumlah eosinofil, sehingga dapat memperbaiki gejala klinis asma atopi (Cazzola et al, 2019).

Omalizumab akan melakukan *down regulation* pada reseptor FcεRI sel dendritik. Efek gabungan dari pengurangan kadar IgE dan *down regulation* ekspresi reseptor dapat menghambat proses inflamasi yang diperantarai IgE. Pemberian omalizumab juga dapat memperbaiki nilai hasil pemeriksaan FEV<sub>1</sub> setelah pemberian alergen baik saat awal maupun kemudian (Cazzola et al, 2019). Efek lain berupa pengurangan jumlah IgE, reseptor FcεRI, jaringan epitel, serta submukosa dari saluran napas pada pasien asma (Cazzola et al, 2019).

Dosis omalizumab untuk dewasa dan anak berusia ≥12 tahun adalah 150 – 375 mg subkutan setiap 2 – 4 minggu sebanyak 3 dosis, atau dosis tunggal 300 mg subkutan (terbagi dalam 2 tempat injeksi), atau dosis tunggal 600 mg subkutan (terbagi dalam 4 tempat injeksi). Tidak disarankan menyuntikkan lebih dari 150 mg di setiap tempat injeksi. Dosis maksimum 600 mg subkutan setiap 2 minggu. Efektivitas terapi terlihat pada minggu ke-12 hingga minggu ke-16. Dosis pemberian disesuaikan dengan berat badan dan kadar antibodi IgE. Keterbatasan dari terapi ini adalah keterbatasan obat dan harga obat yang jauh lebih mahal dibandingkan golongan β<sub>2</sub>-agonis (Zieger et al., 2020).

## KESIMPULAN

Terapi asma dengan bronkodilator dan kortikosteroid oral atau sistemik telah diidentifikasi sebagai faktor risiko kejadian CVD dan stroke. Terapi asma

menggunakan antibodi anti-IgE sebagai terapi *controller* asma, dapat diberikan selain pemberian bronkodilator dan kortikosteroid oral. Salah satu contoh antibodi anti-IgE yang saat ini sering digunakan adalah Omalizumab, namun keterbatasan obat dan harga obat yang jauh lebih mahal dibandingkan golongan β<sub>2</sub>-agonis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Albanna AS, Atiah AK, Alamoudi SM, Khojah OM, Alajmi RS, & Dabroom AA. (2021). Treatment response among asthmatic patients with and without reversible airflow limitations. *J Taibah Univ Med Sci*. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.07.005>
- Andika GA, Sukohar A, Yonata A. (2021). Tatalaksana Aritmia: Fibrilasi Atrial. *Medical Journal of Lampung University*, Vol.11(3), 247-252.
- Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Bronchodilators in subjects with asthma-related comorbidities. *Respir Med*. 151: 43–48. (2019)
- Cazzola M, Hanania NA, Rogliani P, Matera MG. (2023) Cardiovascular disease in asthma patients: From mechanisms to therapeutic implications. *Kardiologi Pol*. 81(3):232-241. <https://doi.org/10.33963/KP.a2023.0038>
- Cepelis A. et al. (2018) Associations of Asthma and Asthma Control With Atrial Fibrillation Risk: Results From the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *JAMA Cardiol*, 3(8), 721-728. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1901>
- Corlateanu A, Covantev S, Mathioudakis AG, Botnaru V, Cazzola M, Siafakas N. (2018). Chronic obstructive pulmonary disease and stroke. *COPD. PubMed*. 15(4):405–413.
- Corlateanu A, Stratan I, Covantev S, Botnaru V, Corlateanu O,

- Siafakas N. (2021). Asthma Research and Practice. *BioMed Central* 7:3.
- Craig T. January, Chair, L. Samuel Wann, Vice Chair, & Hugh Calkins. (2019). Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>
- European Society of Cardiology. (2020). ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal*, Vol. 42(5): 507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa798>
- Fang Z-H, Li Z-F, An Z-Y, Huang S-C, Hao, & Zhang W-X. (2022) Meta-Analysis of the Association Between Asthma and the Risk of Stroke. *Front. Neurol.* 13:900438. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.900438>
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (2022). *Pocket guide for asthma managements and prevention (for adults and children older than 5 years)*. Vancouver: National Institutes of Health.
- Heidenreich PA, Mark Estes NA, Fonarow GC, Jurgens CY, Kittleson MM, Marine JE, et al. (2021). Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 1;14(1):E000100.
- Keramidas, G. Gourgoulianis, K.I. Kotsiou, O.S. (2021). Venous Thromboembolic Disease in Chronic Inflammatory Lung Diseases: Knowns and Unknowns. *J. Clin. Med.* 10: 2061. <https://doi.org/10.3390/jcm10102061>
- Muath Alobaida & Abdullah Alrumayh. (2021). Rate control strategies for atrial fibrillation, *Annals of Medicine*, 53:1, 682-692, <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1930137>
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). (2018). *Program penatalaksanaan asma*. Konsensus Asma.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). (2021). *Asma Berat ; Pedoman Diagnosis dan Pentalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Pilar Gallego, et al. (2021). Relation of the HAS-BLED Bleeding Risk Score to Major Bleeding, Cardiovascular Events, and Mortality in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *AHA Journal.* 5: 312-318. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.967000>
- Raita Y, Camargo CA, Faridi MK, Brown DFM, Shimada YJ, Hasegawa K. (2020). Risk of Acute Myocardial Infarction and Ischemic Stroke in Patients with Asthma Exacerbation: A Population-Based. *Clin Immunol.* 8(1):188-194. e8.
- Verbiest-van Gurp, N., Uittenbogaart, S.B., Van de Moosdijk, S.C.M. et al. (2023) How is atrial fibrillation detected in everyday healthcare? Results of a Dutch cohort study. *Neth Heart J*, 31:76-82. <https://doi.org/10.1007/s12471-022-01719-2>
- Zeiger R, Sullivan P, Chung Y, Kreindler JL, Zimmerman NM, Tkacz J. (2020). Systemic Corticosteroid-Related



Complications and Costs in  
Adults with Persistent Asthma. *J*

*Allerg Clin Immunol.*  
8(10):3455-3465.e13.