

# Pengaruh Infeksi Virus pada Perkembangan Asma

Adria Rusli, Faisal Yunus, Wiwien Heru Wiyono

Bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/  
Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta

## PENDAHULUAN

Setelah ditemukannya teknik biologi molekular seperti pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR), hibridisasi *in situ*, *reverse transcriptase* (RT)-PCR dan PCR *in situ*, banyak penelitian yang melaporkan virus sebagai penyebab serangan asma. Infeksi virus dapat bersifat lokal pada saluran napas seperti *Respiratory syncytial virus* (RSV) atau bagian dari infeksi sistemik seperti campak atau cacar air. Infeksi virus dapat menyebabkan kelainan yang bervariasi seperti *common cold*, faringitis, trakeobronkitis, bronkitis atau pneumonia. Kelainan tersebut akhirnya dapat menyebabkan kelainan saluran napas yang bersifat kronik. Asma merupakan kelainan saluran napas kronik.<sup>1</sup>

Menurut National Heart, Lung, and Blood Institute tahun 1995, asma adalah gangguan inflamasi kronik saluran napas yang melibatkan berbagai sel inflamasi terutama sel *mast*, eosinofil, dan limfosit T. Pada individu yang rentan inflamasi ini menyebabkan episode berulang mengi, sesak napas, rasa berat di dada dan batuk pada malam atau pagi hari. Gejala tersebut biasanya dihubungkan dengan penyempitan saluran napas yang difus dengan derajat yang bervariasi dan dapat membaik seluruhnya atau sebagian secara spontan atau dengan pengobatan. Inflamasi menyebabkan peningkatan kepekaan (hipereaktiviti) saluran napas terhadap berbagai macam rangsangan.<sup>2</sup>

Pada tinjauan pustaka ini akan dibahas mengenai epidemiologi, patogenesis, respons imun selular infeksi virus dan hubungan mengi pada anak dengan asma.

## EPIDEMIOLOGI

Asma pada anak masih menjadi masalah kesehatan karena memerlukan biaya yang tinggi, ketidakhadiran di sekolah dan kunjungan ke rumah sakit yang masih tinggi.<sup>3,4</sup> Kekerapan anak yang menderita asma di Inggris sekitar 20–33%.<sup>1</sup> Infeksi virus pada saluran napas merupakan penyebab utama terjadinya mengi pada anak dan dewasa yang menderita asma yaitu 10–

85% pada anak dan 10–45% pada dewasa.<sup>3</sup> Virus yang menyebabkan infeksi pada saluran napas adalah *Respiratory syncytial virus* (RSV), rhinovirus, parainfluenza, adenovirus, influenza, dan coronavirus<sup>1,5</sup> seperti tampak pada **tabel 1**.

**Tabel 1. Virus saluran napas dan penyakit yang diakibatkan**

Tipe Virus	Serotipe	cc	Asma	Pneumonia	Bronkitis	Bronkiolitis
rhinovirus	1-100	+++	+++	+ / -	+	+
coronavirus	229E OC43	++	++			
influenza	A, B, C	+	+	++	+	
parainfluenza	1,2,3,4	+	+/-	++	+	
RSV	A, B	+	+	+	+	+++
adenovirus	1-43	+	+	++	+	+

Keterangan :

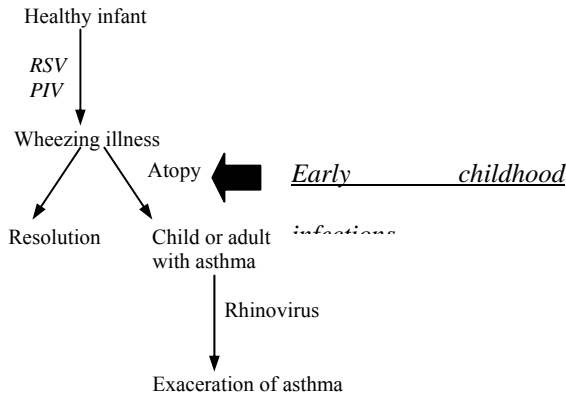
cc : *common cold*    +/- : jarang    + : diketahui  
++ : sering    +++ : penyebab utama

Dikutip dari (1)

*Respiratory syncytial virus* merupakan penyebab utama terjadinya mengi pada anak,<sup>6-12</sup> sedangkan rhinovirus sebagai penyebab serangan asma akut.<sup>13-16</sup> McIntosh melaporkan 32 anak usia 1-5 tahun yang menderita asma, dari 139 episode serangan asma ditemukan 58 episode (42%) disebabkan oleh RSV.<sup>3</sup> *Respiratory syncytial virus* terdiri atas 2 sub tipe yaitu tipe A dan B, namun tidak ada perbedaan antara keduanya dalam hal peningkatan insidens mengi atau bronkiolitis.<sup>1</sup> Kirakira 60-70% gejala mengi akan menghilang sejalan dengan bertambahnya usia dan hanya 30% yang akan berkembang menjadi asma, biasanya pada anak yang sebelumnya sudah mempunyai faktor atopi.<sup>3</sup>

Atopi dapat dijumpai pada anak yang terinfeksi campak atau tidak terinfeksi tuberkulosis (tb). Shaheen tahun 1994 melaporkan sepertiga dari jumlah anak yang menderita campak di Guinea-Bissau Afrika Barat mempunyai sensitisasi terhadap alergen lebih besar dibandingkan dengan anak yang mendapat vaksin campak. Hubungan tidak terinfeksi tb dengan atopi dilaporkan Shirakawa, 867 anak sekolah mendapat imunisasi

BCG pada saat lahir, 6 dan 12 tahun; pada anak dengan respons tuberkulin kuat mempunyai serum IgE dan sitokin Th<sub>2</sub> rendah sedangkan sitokin Th<sub>1</sub> meningkat<sup>dikutip dari 8</sup> (**gambar 1**).



**Gambar 1.** Hubungan infeksi virus, mengi dan asma

Keterangan :

RSV : respiratory syncytial virus

PIV : parainfluenza virus

TB : tuberkulosis

Dikutip dari (8)

## PATOGENESIS

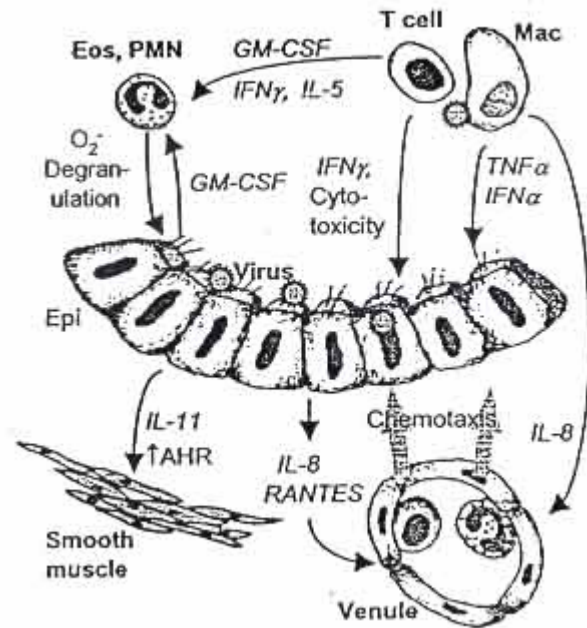
Sebagian besar anak terinfeksi RSV pada usia kurang dari 2 tahun dan dapat menyebabkan mengi karena<sup>7</sup> :

1. Terjadi respons imun yang menyebabkan inflamasi pada individu tertentu.
2. Anatomi saluran napas diameternya lebih kecil sehingga hasil reaksi inflamasi akan menyumbat.
3. Biasanya terjadi penurunan sistem imun yang akan meningkatkan sensitisasi alergen dan tidak aktifnya respons anti-virus sehingga infeksi semakin berat.

Virus masuk ke saluran napas melalui mukosilier dan bereplikasi dalam 24 jam pertama. Masuknya virus ke epitel saluran napas menyebabkan respons imun nonspesifik dini dari sel epitel dan fagosit serta respons imun dari sel T. Pada respons imun nonspesifik dini, setelah masuk ke sel epitel virus akan merangsang sistem proteolisis *kappa B* dan mengaktifkan *nuclear factor kappa B* (NF kappa B) yang selanjutnya akan mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), *interleukin-6* (IL-6), IL-8, *regulated on activation normal T-cell expressed and secreted* (RANTES), dan IL-11.<sup>5,6,8</sup> Dari makrofag akan dikeluarkan *tumour necrosis factor-α* (TNF-α), IL-8, dan *interferon-α* (IFN-α) yang mempunyai efek antivirus dan proinflamasi.<sup>6-8</sup> Pada respon imun seluler sel T yang teraktifasi oleh virus akan dihasilkan IFN-γ, GM-CSF, IL-4, IL-5, dan IL-10 yang akan meregulasi sel efektor dan eosinofil sehingga terjadi inflamasi,<sup>7,8</sup> seperti tampak pada **gambar 2**.

Pada bayi baru lahir dari orang tua dengan riwayat atopi terutama ibunya, didapatkan IL-4 dan IL-5 yang meningkat dibandingkan dengan bukan atopi. Pada manusia faktor atopi berhubungan dengan kromosom 5q31- q33 dan 11q. Hubungan kelainan kromosom 5q dan atopi pertama kali dilaporkan oleh Marsh (1994) yang mendapatkan pada orang dengan serum

IgE tinggi ditemukan kelainan kromosom 5q. Hal ini dibantah oleh Kamitani (1997) yang mengatakan tidak ada hubungan antara kromosom 5q dengan asma atau atopi. Folster (1998) melaporkan hubungan antara kelainan kromosom 11q pada orang dengan riwayat atopi dan serum IgE yang tinggi, hal yang sama dilaporkan juga oleh Shirakawa (1994).<sup>17</sup>



**Gambar 2.** Respons inflamasi infeksi virus pada saluran napas

Epi= epitel, IFN-γ= interferon, Mac= makrofag, IL-5= interleukin-5 TNF-α = *tumour necrosis factor-α*, GM-CSF= *granulocyte macrophage colony stimulating factor*, RANTES= *regulated on activation normal T-cell expressed and secreted*.

Dikutip dari (8)

## RESPONS IMUN SELULAR

### Makrofag

Makrofag dapat ditemukan di mukosa, submukosa saluran napas dan alveoli. Makrofag di alveoli (makrofag alveolar) merupakan sel terbanyak yang ditemukan pada pemeriksaan kurasan bronkoalveolar yaitu kira-kira 90%.<sup>8</sup> Fungsi makrofag memfagosit virus melalui TNF α dan INF α, selain itu fungsinya mempresentasikan antigen kepada sel T yang selanjutnya akan mengeluarkan sitokin dan mediator seperti INF γ, RANTES, GM-CSF dan IL-5.<sup>1,8</sup>

### Limfosit

Pada infeksi virus jumlah limfosit bertambah di jaringan paru dan sebaliknya menurun di pembuluh darah perifer karena terjadi migrasi. Peningkatan jumlah limfosit berbanding lurus dengan derajat reaktiviti infeksi virus.<sup>6</sup> Respons antigen akan mengaktifasi Th<sub>2</sub> atau Th<sub>1</sub> dan Th<sub>2</sub>. Percobaan dengan binatang yang terinfeksi RSV didapatkan aktivasi Th<sub>1</sub> atau Th<sub>2</sub> tergantung pada jenis protein virus. Pada penderita asma yang terinfeksi *rhinovirus 16* didapatkan sitokin Th<sub>1</sub> dan Th<sub>2</sub> yang

seimbang banyaknya dalam sputum. Sitokin Th<sub>1</sub> adalah INF  $\gamma$  dan sitokin Th<sub>2</sub> adalah IL- 5 yang selanjutnya akan mempengaruhi produksi dan pematangan eosinofil.<sup>1</sup>

**Sel mast**

Sel mast banyak ditemukan pada saluran napas terutama di epitel bronkus, lumen saluran napas dan membran basalis. Jumlah sel mast akan meningkat setelah infeksi virus. Sel mast akan mengeluarkan mediator inflamasi leukotrien (LT)<sub>C4</sub>. Selama infeksi RSV terjadi peningkatan jumlah LT C<sub>4</sub> yang berbanding lurus dengan beratnya gejala penyakit. Pada anak yang menderita bronkiolitis jumlah sel mast meningkat 5 kali lebih banyak dibandingkan dengan anak yang menderita gejala penyakit saluran napas atas. Leukotrien C<sub>4</sub> merupakan salah satu mediator yang menyebabkan bronkokonstriksi pada asma.<sup>1</sup>

**Eosinofil**

Infiltrasi eosinofil di saluran napas merupakan gambaran yang khas pada penderita asma alergi.<sup>6,8</sup> Pada biopsi epitel bronkus didapatkan jumlah eosinofil yang meningkat pada orang normal dan penderita asma yang terinfeksi rhinovirus. Eosinofil akan meningkat lebih dari 6 minggu pada penderita asma. Eosinofil berkumpul di saluran napas di bawah pengaruh IL-5, GM-CSF, IL-8 dan RANTES.<sup>1,18</sup>

*Granulocyte-macrophage colony stimulating factor* mempengaruhi pembentukan eosinofil di sumsum tulang dan memperpanjang umur eosinofil namun jumlahnya tidak meningkat pada penderita yang terinfeksi virus saluran napas atas. *Regulated on activation normal T-cell expressed and secreted* akan meningkat jumlahnya pada sekret hidung anak asma yang terinfeksi virus. *Regulated on activation normal T-cell expressed and secreted* berfungsi mempengaruhi produksi eosinofil di sumsum tulang dan memperpanjang umur eosinofil. Pada binatang percobaan diketahui eosinofil mempunyai efek antivirus.<sup>1</sup>

**Neutrofil**

Jumlah neutrofil akan meningkat pada penderita asma dan bukan asma yang terinfeksi virus. Peningkatan terjadi pada hari ke 4 dan berbanding lurus dengan IL-8. Interleukin 8 merupakan kemokin yang mengaktifasi neutrofil, limfosit, basofil dan eosinofil. Pada penderita asma atopi yang terinfeksi Rhinovirus 16 didapatkan peningkatan IL-8 dan neutrofil pada kurasan cairan hidung selama masa akut infeksi, kadar *neutrophil myeloperoxidase* berbanding lurus dengan beratnya gejala asma.<sup>1</sup>

Wark melaporkan penderita asma yang terinfeksi virus akan terjadi peningkatan neutrofil yang berbanding lurus dengan berat serangan asma dan lama rawat di rumah sakit. Pada penelitian ini, Wark melakukan pengukuran *eosinophil cation protein* ( ECP) dan *enzym lactate dehydrogenase* (LDH).<sup>5</sup>

**Natural killer cell (NK cell)**

*Natural killer cell* merupakan sel yang penting dalam respons imun, fungsinya mengeliminasi sel target termasuk sel yang terinfeksi virus. *Natural killer cell* dibentuk saat permulaan

infeksi virus namun perannya pada saluran napas penderita asma belum jelas.<sup>1</sup>

**Hubungan infeksi virus dan inflamasi saluran napas**

Hubungan infeksi virus dan infamasi saluran napas adalah pada penderita asma yang terinfeksi virus lebih berat gejala gangguan pernapasannya dibandingkan dengan penderita bukan asma yang terinfeksi virus. Mekanisme imonologi hubungan ini secara detail belum jelas namun diduga infeksi virus meningkatkan sensitivitas saluran napas penderita asma. Hipotesis lain tentang patogenesis serangan asma yang disebabkan infeksi virus dapat dilihat pada **table 2**.<sup>1</sup>

**Tabel 2. Hipotesis patogenesis serangan asma karena infeksi virus**

Kerusakan epitel	Gangguan bersihan silier Permiabilitas meningkat Kehilangan fungsi proteksi
Produksi mediator	Komplemen Metabolisme asam arakidonat Produksi oksigen reaktif
Induksi inflamasi	Sitokin Kemokin Aktivasi sel imun Induksi adesi molekul
Disregulasi Ig E	Ig E total meningkat Produksi Ig E antivirus
Remodeling saluran napas	Otot polos saluran napas Fibroblas Mielofibroblas Faktor pertumbuhan
Respons saraf	Sensitivitas kolinergik meningkat Modulasi metabolisme neuroeptid Disfungsi reseptor $\beta$ adrenergik

Dikutip dari (1)

**Hubungan mengi bayi dan asma**

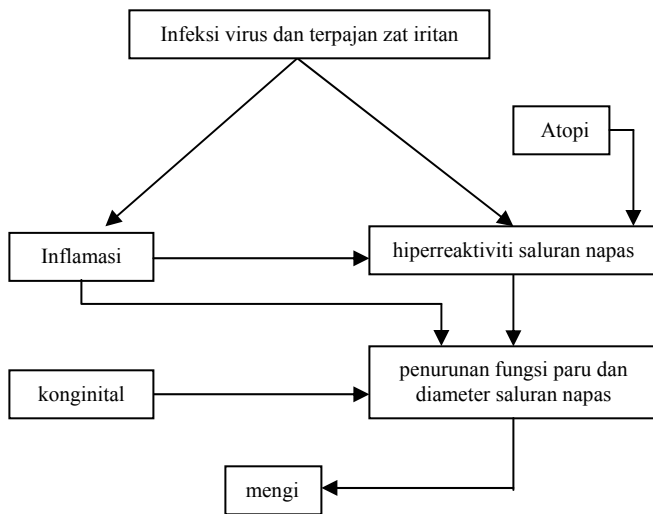
Mengi bayi dapat terjadi jika ada faktor predisposisi seperti prematur, fungsi paru yang rendah saat lahir ibu perokok, sering terinfeksi virus.dan faktor risiko utama infeksi virus terutama RSV dan terpajan asap rokok. Mengi bayi akan menjadi asma bila mempunyai faktor risiko seperti lahir dari ibu yang menderita alergi atau asma, terpajan alergen, dan faktor risiko utama infeksi virus terutama rhinovirus dan terpajan asap rokok,<sup>20</sup> (**tabel 3**).

Interaksi faktor predisposisi dan faktor risiko sehingga menyebabkan gejala mengi dapat dilihat pada **gambar 3**.<sup>9</sup>

**Tabel 3. Hubungan mengi bayi dan asma**

	Mengi Bayi	Asma
factor predisposisi	prematur fungsi paru rendah ibu perokok infeksi virus	faktor genetik ibu asma ibu atopi dermatitis atopi alergi makanan
faktor risiko utama	infeksi virus terutama RSV terpajan asap rokok	terpajan <i>aeroallergen</i> infeksi virus terutama RV terpajan <i>aeroallergen</i> terpajan asap rokok

Dikutip dari (20)



**Gambar 3. Interaksi faktor predisposisi dan faktor risiko terjadinya mengi**

*Dikutip dari (9)*

## RANGKUMAN

Infeksi virus dapat menimbulkan gejala mengi pada bayi usia kurang dari 2 tahun. Virus yang tersering menyebabkan gejala mengi adalah RSV dan rhinovirus. Mengi akan berkembang menjadi asma bila bayi tersebut mempunyai faktor risiko seperti atopi, terpajan alergen, terpajan asap rokok, terinfeksi virus, ibu asma atau perokok. Faktor risiko atopi berhubungan dengan kelainan pada kromosom 5q31-q33 dan 11q.

Masuknya virus ke saluran napas akan mengakibatkan respons imun nonspesifik sel epitel dengan mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti GM-CSF, IL-6, IL-8, RANTES, dan IL-11. Dari makrofag akan dikeluarkan TNF- $\alpha$ , INF- $\alpha$ , dan IL-8 yang mempunyai efek antivirus dan proinflamasi. Respons imun selular infeksi virus akan mengakibatkan sel T mengeluarkan IFN- $\gamma$ , GM-CSF, IL-4, IL-5 dan IL-10. Pada infeksi virus terjadi peningkatan jumlah makrofag, limfosit, sel mast, eosinofil dan neutrofil.

## KEPUSTAKAAN

1. Massage SD, Johnston SL. The immunology of virus infection in asthma. *Eur Respir J* 2001; 18: 1013-25.

2. McConnell WD, Holgate ST. The definition of asthma: its relationship to other chronic obstructive lung diseases. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC eds. *Asthma*, 4<sup>th</sup> ed. New York. Oxford University Press Inc; 2000, p. 1-25.

3. Sheth KK, Busse WW. Respiratory tract infection and asthma. In: Gershwin ME, Halpern GM eds. *Bronchial asthma*, 3<sup>th</sup> ed. New Jersey. Humana Press Inc; 1994, p. 481-512.

4. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Campbell MJ, Josephs LK, et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: A time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 654-60.

5. Wark PAB, Johnston SL, Moric I, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J* 2002; 19: 68-75.

6. Welliver RC. Immunologic mechanisms of virus-induced wheezing and asthma. *J Pediatr* 1999; 135: S14-9.

7. Gern JE, Busse WW. The role of virus infections in the natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 201-12.

8. Gern JE. Viral and bacterial infections in the development and progression of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S497-502.

9. Kattan M. Epidemiologic evidence of increased airway reactivity in children with a history of bronchiolitis. *J Pediatr* 1999; 135: S8-13.

10. Carlsen KH, Sterk PJ. Infection: friend or foe to the development of asthma? *Eur Respir J* 2001; 18: 744-7.

11. McBride JT. Pulmonary function changes in children after respiratory syncytial virus infection in infancy. *J Pediatr* 1999; 135: S28-32.

12. Peebles RS, Hashimoto K, Collins RD, Jarzecka K, Furlong J, Mitchell DB, et al. Immune interaction between respiratory syncytial virus infection and allergen sensitization critically depends on timing of challenges. *The J Infect Dis* 2001; 184: 1374-9.

13. Papi A, Papadopoulos NG, Degitz K, Holgate ST, Johnston SL. Corticosteroids inhibit rhinovirus-induced intercellular adhesion molecule-1 up-regulation and promoter activation on respiratory epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 318-26.

14. Cheung D, Dick EC, Timmers MC, Klerk EPA, Spaan WJM, Sterk PJ. Rhinovirus inhalation causes long-lasting excessive airway narrowing in response to methacholine in asthmatic subjects in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1490-6.

15. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate S. Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 879-86.

16. Parry DE, Busse WW, Sukow KA, Dick CR, Swenson C, Gern JE. Rhinovirus-induced PBMC responses and outcome of experimental infection in allergic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 692-8.

17. Koppelman GH, Meijer GG, Blecker ER, Postma DS. Genetics of asthma. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC eds. *Asthma*, 4<sup>th</sup> ed. New York. Oxford University Press Inc; 2000, p. 146-74.

18. Ehlenfeld DR, Cameron K, Welliver RC. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease. *Pediatrics* 2000; 105: 79-83.

19. Irvin CG. Interaction between the growing lung and asthma: Role of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S540-6.

20. Heymann PW, Zambrano JC, Rakes GP. Virus-induced wheezing in children. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1998; 18: 25-45