

616.238
Eum
h c



**HUBUNGAN ANTARA KADAR IMUNOGLOBULIN E
TOTAL DAN KADAR EOSINOFIL ABSOLUT
DENGAN UJI FAAL PARU PADA EKSASERBASI
ASMA BRONKIAL ATOPI**

ALBERTUS RUMBIANA

TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh

Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT DOKTER KARIADI
S E M A R A N G
2004**

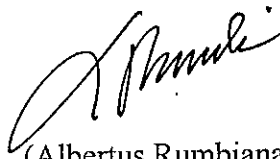
UPT-PUSTAK-UNDIP

HALAMAN PENGESAHAN

1. **JUDUL PENELITIAN** : Hubungan antara kadar Immunoglobulin E total dan kadar eosinofil absolut dengan uji faal paru pada eksaserbasi asma bronkial atopi
2. **RUANG LINGKUP** : Penyakit Paru Penyakit Dalam
3. **PELAKSANA PENELITIAN**
 - a. Nama Lengkap : Albertus Rumbiana
 - b. Peserta : PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang
4. **PEMBIMBING PENELITIAN** : Dr. Banteng H.W, SpPD
5. **KONSULTAN** : Prof. Dr. Pasiyan Rahmatullah, SpPD-KP

Semarang, Pebruari 2003

Peneliti



(Albertus Rumbiana)

Pembimbing



(Dr. Banteng Hanang Wibisono, SpPD)

Konsultan



(Prof. Dr. Pasiyan Rahmatullah, SpPD-KP)

Penelitian ini dilaksanakan
di Instalasi Rawat Darurat dan Instalasi Rawat Jalan
Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Dokter Speasialis Penyakit Dalam
di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /
Rumah Sakit Dokter Kariadi
Semarang

Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNDIP



(DR. Dr. Darmono, SpPD-KE)

KPS PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNDIP



(Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH).

UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur kepada Tuhan yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karuniaNya laporan penelitian ini dapat diselesaikan. Laporan karya akhir ini berjudul : HUBUNGAN ANTARA KADAR IMUNOGLOBULIN E TOTAL DAN EOSINOFIL ABSOLUT DENGAN UJI FAAL PARU PADA EKSASERBASI ASMA BRONKIAL ATOPI, yang merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan keahlian pada bidang Ilmu Penyakit Dalam di FK UNDIP/RS Dr. Kariadi Semarang.

Dari tahap awal penelitian sampai terwujudnya laporan penelitian ini berkat bimbingan, bantuan dan dorongan berbagai pihak, sehingga pada kesempatan yang baik ini saya menghaturkan terima kasih dan penghargaan kepada :

1. Semua penderita asma bronkial yang dengan sukarela bersedia diikuti sertakan menjadi responden dalam penelitian ini.
2. Dr. Banteng HW, SpPD, yang berkenan sebagai pembimbing penelitian ini.
3. Prof. Dr. Pasiyan Rachmatullah, SpPD-KP, yang sebagai Kepala Sub Bagian Pulmonologi dan berkenan sebagai konsultan pada penelitian ini.
4. Drg. Henry Setyawan, MSc, yang berkenan sebagai konsultan statistik pada penelitian ini.
5. Dr. F. Soemanto PM, MSc, SpPD-KGEH, selaku koordinator tim penyusunan proposal penelitian dan anggota tim proposal di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP Semarang yang telah banyak membantu kami dalam penyusunan penelitian ini.

6. DR. Dr. Darmono, SpPD-KE, sebagai Kepala Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK / RS Dr. Kariadi Semarang atas segala bimbingan dan nasehat selama kami mengikuti pendidikan keahlian ini.
7. Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH, selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP yang telah banyak memberi bimbingan dan pengarahan selama kami mengikuti pendidikan keahlian ini.
8. Dr.H. Gatot Suharto, MKes, MMR, selaku Direktur RS Dr. Kariadi Semarang, yang telah mengijinkan untuk pelaksanaan penelitian ini.
9. Dr. H Subiyanto, SpB, selaku Kepala Instalasi Rawat Darurat RS Dr. Kariadi Semarang, yang telah banyak membantu pelaksanaan penelitian ini di lapangan.
10. Dr. M.I. Tjahjati DM, SpPK, selaku konsultan Laboratorium GAKI UNDIP, yang telah banyak membantu pelaksanaan penelitian ini di lapangan.
11. Dr. Sri Latiyani Djamil, SpPK(K), sebagai manager laboratorium klinik, yang telah banyak membantu pelaksanaan penelitian di lapangan.
12. Dr. Suprihati Winarto, SpTHT(K), selaku konsultan di bidang alergi dan imunologi, yang telah banyak membantu pelaksanaan penelitian di lapangan.
13. Dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, selaku konsultan di bidang imunologi, yang telah banyak membantu pelaksanaan penelitian di lapangan.
14. Sejawat residen Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RS Dr. Kariadi Semarang, atas segala bantuan dan kerja sama yang aktif selama mengikuti pendidikan keahlian ini.
15. Ibu kami yang selama ini mendoakan dan memberi dorongan semangat untuk menyelesaikan pendidikan.

16. Istri dan anakku tercinta yang telah memberikan dorongan semangat dan pengorbanan serta kesetiaan selama mengikuti pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.

Akhirnya kepada semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu, kami mengucapkan terima kasih dan semoga karya akhir ini dapat dimanfaatkan sebagai sumbangsih di bidang Ilmu Penyakit Paru pada khususnya dan Ilmu Penyakit Dalam pada umumnya.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan karuniannyaNya kepada kita semua. Amin.

DAFTAR ISI

	Halaman
Ucapan terima kasih	i
Daftar isi	iv
Daftar tabel dan gambar	v
<i>Abstract</i>	vii
Abstrak	ix
BAB I. Pendahuluan	1
1.1. Latar belakang masalah	1
1.2. Perumusan masalah	4
1.3. Hipotesis	4
1.4. Tujuan penelitian	4
1.5. Manfaat penelitian	5
BAB II. Tinjauan pustaka	6
II.1. Asma bronkial	6
II.2. Patofisiologi jalan nafas	6
II.3. Proses imunologik pada asma bronkial	7
II.4. Kerusakan epitel saluran napas oleh eosinofil	9
II.5. Faktor risiko memperoleh asma bronkial	11
II.6. Faktor risiko pencetus	13
II.7. Diagnosis	13
II.8. Eksaserbasi asma bronkial	14

II.9. Uji faal paru pada asma bronkial	15
II.10. Pemeriksaan spirometri	17
II.11. Prognosis	20
II.12. Imunoterapi	21
II.13. Kerangka teori	23
II.14. Kerangka konsep	24
BAB III. Metodologi	25
III.1. Ruang lingkup penelitian	25
III.2. Jenis dan rancangan penelitian	25
III.3. Populasi dan sampel	25
III.4. Variabel penelitian	27
III.5. Cara kerja penelitian	27
III.6. Bagan alur penelitian	29
III.7. Definisi operasional	30
III.8. Analisis data	31
BAB IV. Hasil penelitian	32
BAB V. Pembahasan	41
BAB VI. Kesimpulan dan saran	47
Kepustakaan	48
Lampiran : - Informed consent	
- Kuesioner penelitian	
- Data dasar	
- Perhitungan statistik	

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

	hal.
DAFTAR TABEL	
Tabel 1. Derajat eksaserbasi asma bronkial	15
Tabel 2. Distribusi frekuensi penderita yang mengalami eksaserbasi asma bronkial menurut kelompok umur dan jenis kelamin	32
DAFTAR GAMBAR	
Gambar 1. Mekanisme imunologik pada asma bronkial	11
Gambar 2. Skema <i>allergen inhalation challenge</i>	17
Gambar 3. Grafik volume dan kapasitas paru	20
Gambar 4. Kerangka teori	23
Gambar 5. Kerangka konsep	24
Gambar 6. Alur penelitian	29
Gambar 7. Distribusi frekuensi eksaserbasi asma bronkial atopi menurut jenis kelamin	33
Gambar 8. Persentase penderita eksaserbasi asma bronkial atopi menurut jenis kelamin	33
Gambar 9. Nilai rerata kadar IgE total dan eosinofil absolut penderita eksaserbasi asma bronkial atopi menurut jenis kelamin	34
Gambar 10. Nilai rerata persentase uji faal paru penderita eksaserbasi asma bronkial atopi menurut jenis kelamin	34
Gambar 11. Nilai rerata kadar IgE total dan eosinofil absolut pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi menurut kelompok umur	35
Gambar 12. Nilai rerata persentase uji faal paru penderita eksaserbasi asma bronkial atopi menurut pekerjaan	35
Gambar 13. Nilai rerata persentase uji faal paru penderita eksaserbasi asma bronkial atopi menurut kebiasaan merokok	36
Gambar 14. Analisis regresi linier antara kadar IgE total dengan FEV ₁ % prediksi pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi	37
Gambar 15. Analisis regresi linier antara kadar IgE total dengan rasio FEV ₁ /FVC(%) pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi	38

ABSTRACT

Background : The prevalence of asthma bronchiale has increased. In 1992, Household health survey / SKRT (Survei Kesehatan Rumah Tangga) in Indonesia indicate asthma bronchiale, bronchitis and emphysema hold the 7th position of mortality cause (5,6 from total mortality). Asthma bronchiale exacerbation indicate there is an alergen exposure and unsuccess of medicine therapy long range. Asthma bronchiale is disease of chronic inflammation which allow immunologic process. IgE is important factor for immunologic process in asthma, while eosinophyl is major cell of inflammation. Elevated IgE level and eosinophyl level in blood are associated with decreased of lung function.

Objective : To evaluate characteristic of patients with atopy asthma bronchiale exacerbation and to know correlation between IgE level and absolute eosinofil level with lung function test in atopy asthma bronchiale exacerbation patients treated in emergency room and clinic of pulmonology of Kariadi hospital in Semarang.

Material and Method : A cross sectional study was performed in 34 atopy asthma bronchiale exacerbation patiens that fulfil inclusion criteria and history taking, physical, total IgE, absolute eosinophyl, and lung function test (FEV₁ and FEV₁/FVC). The data were analyzed by Pearson correlation

Result : There were 12 male and 22 female (1:1.6). Mean age : 34.7 years, range 15-56 years, most frequency is second and third decade (26,5%). Infection of upper respiratory tract is major trigger of asthma exacerbation (70%). Mean of total IgE level of female is inclined lower than male. Mean of total IgE level is inclined low with increased of age. Lung function test of female is better than male. Total IgE level show negative correlation with lung function test (% predicted FEV₁: $r=0.631$, $p<0.0001$; FEV₁/FVC %: $r=0.393$, $p<0.0001$). While absolute eosinofil level does not show correlation with lung function test (% predicted FEV₁: $r=0.001$, $p=0.879$; FEV₁/FVC %: $r=0.012$, $p=0.536$)

Conclusion : Total IgE level has negative correlation with lung function test (% predicted FEV₁, FEV₁/FVC %), while absolute eosinofil level does not have correlation with lung function test (% predicted FEV₁, FEV₁/FVC %) in atopy asthma bronchiale exacerbation.

ABSTRAK

Latar Belakang : Asma bronkial dari dulu sampai sekarang prevalensinya tetap tinggi. Survei kesehatan rumah tangga (SKRT) tahun 1992 di Indonesia menunjukkan asma bronkial, bronkitis dan emfisema paru menduduki urutan ke 7 dari penyebab kematian (5,6 dari total kematian). Eksaserbasi asma bronkial menunjukkan adanya pajanan dari pencetus atau kegagalan dalam penatalaksanaan asma jangka panjang. Asma bronkial merupakan suatu penyakit inflamasi kronis yang melibatkan proses imunologik. IgE merupakan faktor penting untuk proses imunologik pada asma bronkial, sedangkan eosinofil merupakan sel inflamasi utama. Peningkatan kadar IgE maupun kadar eosinofil dalam darah seiring dengan memberatnya derajat asma bronkial yang ditunjukkan dengan menurunnya faal paru.

Tujuan : Untuk mengetahui ciri-ciri karakteristik penderita eksaserbasi asma bronkial atopi dan hubungan antara kadar IgE total dan kadar eosinofil absolut dalam darah dengan uji faal paru pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi yang datang di instalasi gawat darurat dan instalasi rawat jalan RSDK, Semarang.

Bahan dan Cara : Penelitian observasional analitik cross sectional terhadap 34 pasien eksaserbasi asma bronkial atopi yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, IgE total, eosinofil absolut, dan uji faal paru (FEV₁ dan FEV₁/FVC). Untuk mengetahui hubungan antara kadar IgE total dan kadar eosinofil absolut dengan uji faal paru dilakukan analisis statistik dengan metode Korelasi Pearson.

Hasil : Terdapat 12 orang laki-laki dan 22 orang perempuan (1:1,6). Umur berkisar antara 15-56 tahun, frekuensi tertinggi pada usia dekade kedua dan ketiga yaitu 26,5%. Faktor pencetus tersering adalah infeksi saluran pernapasan atas sebesar 70%. Rerata kadar IgE total pada perempuan cenderung lebih rendah daripada laki-laki. Kadar IgE total cenderung menurun seiring dengan bertambahnya usia. Pada uji faal paru perempuan cenderung lebih baik dibanding laki-laki. Kadar IgE total berhubungan negatif dengan uji faal paru (FEV₁% prediksi : $r=0,631$, $p<0,0001$; rasio FEV₁/FVC% prediksi $r=0,393$, $p<0,0001$). Sedangkan kadar eosinofil absolut darah perifer tidak berhubungan bermakna dengan uji faal paru (FEV₁% prediksi: $r=0,0001$, $p=0,879$; rasio FEV₁/FVC% prediksi: $r=0,012$, $p=0,536$).

BAB I PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Asma bronkial sudah dikenal sejak lama dan sampai sekarang prevalensinya tetap tinggi. Di seluruh dunia diperkirakan terdapat 100 juta orang menderita asma bronkial. Di Amerika Serikat sekitar 5 – 8% penduduk menderita asma bronkial. Dari tahun 1982 sampai 1992 terdapat peningkatan sebesar 42% yaitu 34,7 menjadi 49,4 tiap 1000 penduduk. Gergen dkk (1991) menemukan bahwa prevalensi asma bronkial pada anak-anak di Amerika Serikat usia 6 – 11 tahun sebesar 4,8% pada tahun 1971 – 1974. Pada tahun 1976 – 1980 prevalensi asma bronkial pada usia 3 – 17 tahun sebesar 7,6%. Di Australia prevalensi asma bronkial usia 8 – 11 tahun pada tahun 1982 sebesar 12,9% meningkat menjadi 29,7% pada tahun 1992. Prevalensi asma bronkial di Indonesia diperkirakan 3 - 8% dan jumlah penderita yang dirawat meningkat 4 kali dari tahun 1965 ke 1983.^{1,2,3} Di Indonesia dari hasil survei kesehatan rumah tangga (SKRT) tahun 1986 menunjukkan bahwa asma bronkial, bronkitis dan penyakit saluran napas lainnya menduduki urutan kelima pola kesakitan (6,4/1000 penduduk), serta urutan kesepuluh penyebab kematian (27/100.000 penduduk).⁴ SKRT tahun 1992 menunjukkan asma bronkial, bronkitis dan emfisema merupakan urutan ke 7 dari penyebab kematian (5,6 dari total kematian).⁵

Peningkatan prevalensi dan morbiditas asma bronkial sebagian mungkin akibat perubahan gaya hidup, dimana banyak orang hidup dalam perumahan dengan perabot yang berlebih dengan minimnya ventilasi.⁶ Menurut Holgate (1993) risiko kematian

penderita asma bronkial 1,2-1,69 kali lebih tinggi dibanding bukan penderita asma bronkial.⁷

Eksaserbasi asma bronkial merupakan episode peningkatan gejala sesak napas, batuk, mengi, dada terasa berat atau kombinasi gejala tersebut yang ditandai dengan penurunan fungsi paru. Penentuan derajat keparahan eksaserbasi asma bronkial penting, karena kesalahan dalam memperkirakan beratnya serangan akan memperbesar risiko kematian. Eksaserbasi asma bronkial menunjukkan adanya pajanan dari pencetus atau kegagalan dalam penatalaksanaan asma bronkial jangka panjang.⁸ Penanganan dan pemilihan obat-obatan yang tidak sesuai dengan tingkat keparahan akan berakibat pada hasil terapi yang tidak memuaskan dan peningkatan efek samping obat.⁹ Untuk menentukan derajat keparahan eksaserbasi asma bronkial diperlukan uji faal paru yang lebih akurat daripada pemeriksaan secara subyektif seperti sesak napas dan mengi.^{1,10}

Inflamasi merupakan dasar patogenesis asma bronkial.¹ Inflamasi jalan napas pada asma bronkial melibatkan tahapan pelepasan mediator-mediator imunologik, salah satunya melalui mekanisme IgE dan limfosit T.¹¹ Oleh sebab itu pengukuran kadar IgE dalam darah mempunyai arti yang besar untuk diagnostik asma bronkial. Wittig(1980) menemukan angka 100 IU/ml sebagai batas pada orang normal.¹² Sunyer dkk (1996) dalam penelitiannya mendapat bukti bahwa asma bronkial berhubungan dengan peningkatan kadar IgE total. Kadar IgE juga meningkat pada berbagai penyakit atopi dan pada penyakit infestasi parasit terutama cacing askaris yang aktif.¹³ Winarto S (1982) menemukan bahwa asma bronkial merupakan penyakit lain terbanyak yang menyertai rinitis alergika yaitu 68,18%, sedang kadar IgE total pada penderita rinitis alergi 98,39% lebih dari 100 IU/ml.¹⁴

Sekitar 80% penderita asma bronkial ternyata adalah asma bronkial atopi. Derajat asma bronkial atopi diketahui mempunyai hubungan dengan parameter-parameter atopi. Parameter-parameter atopi dapat diketahui dari tingginya kadar IgE dan kuatnya intensitas dari uji tusuk kulit.^{15,16,17} Kelly dkk (1990) pada penelitian terhadap penderita asma bronkial atopi mendapatkan hasil adanya peningkatan kadar IgE total seiring dengan memberatnya derajat asma bronkial atopi.¹⁵ Tetapi Rosario dkk (1997) dan Tulus (2000) pada penelitian lain ternyata tidak menemukan kaitan antara kadar IgE dengan derajat keparahan asma bronkial atopi.^{18,19} Kadar IgE total juga dipengaruhi oleh jenis kelamin, status merokok dan usia.²⁰

Eosinofil merupakan sel inflamasi utama pada asma bronkial. Terdapat hubungan antara jumlah eosinofil darah perifer atau kurasan bronkoalveolar dengan hipereaktivitas bronkus.¹¹ Khadadah dkk (2000) menemukan kenaikan eosinofil absolut pada 75% penderita asma bronkial dengan uji tusuk kulit positif. Pengukuran jumlah eosinofil total dari darah perifer merupakan pengukuran yang lebih akurat.²¹ Emad A Koshak dkk (1999) dalam penelitiannya menemukan bukti bahwa kadar eosinofil absolut darah perifer mempunyai hubungan positif dengan derajat keparahan asma bronkial.²² Imunoglobulin E mempunyai peran terutama pada reaksi awal asma bronkial. Sedang eosinofil tampaknya lebih berperan pada reaksi lambat asma bronkial dengan peningkatan hiperesponsif bronkial. Peebles dkk (1998) menemukan adanya hubungan antara IgE serum dengan eosinofil pada cairan kurasan bronkoalveolar (BAL: *Bronchoalveolar Lavage*).²³

I.2. PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah disebutkan di atas maka masalah yang diajukan pada penelitian ini adalah; Apakah ada hubungan antara kadar imunoglobulin E total dan eosinofil absolut dalam darah dengan uji faal paru pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi?

I.3. HIPOTESIS

Ada keterkaitan negatif antara kadar imunoglobulin E total dan eosinofil absolut dengan uji faal paru pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi yaitu :

- a. Semakin tinggi kadar imunoglobulin E total semakin rendah uji faal paru.
- b. Semakin tinggi kadar eosinofil absolut semakin rendah uji faal paru.

I.4. TUJUAN PENELITIAN

I.4.1. TUJUAN UMUM

Untuk mengetahui ciri-ciri karakteristik penderita eksaserbasi asma bronkial atopi dan hubungan antara kadar imunoglobulin E total dan kadar eosinofil absolut dalam darah penderita eksaserbasi asma bronkial atopi dengan uji faal paru.

I.4.2. TUJUAN KHUSUS

- a. Mengetahui hubungan antara kadar imunoglobulin E total dalam darah dengan uji faal paru pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi.
- b. Mengetahui hubungan antara kadar eosinofil absolut dalam darah dengan uji faal paru pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi.

I.5. MANFAAT PENELITIAN

Dengan mengetahui hubungan kadar imunoglobulin E total dalam darah dengan uji faal paru pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi dapat menjadi alat prediksi untuk menentukan derajat keparahan eksaserbasi asma bronkial dan dapat sebagai pertimbangan dilakukannya imunoterapi pada penderita asma bronkial atopi sebagai tindakan pencegahan sehingga dapat mengendalikan faktor pencetus terjadinya serangan asma bronkial.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. ASMA BRONKIAL

Asma bronkial saat ini merupakan penyakit pernapasan yang paling sering didapatkan baik pada laki-laki maupun perempuan. Meskipun penyakit ini sudah dikenal sejak lama, penyebab yang pasti belum diketahui. Patogenesis penyakit ini dari waktu ke waktu makin banyak terungkap dan makin kompleks sejalan dengan perkembangan ilmu biologi molekuler.¹

Asma bronkial merupakan suatu kelainan pada saluran napas berupa inflamasi kronik. Pada kelainan ini berperan berbagai sel inflamasi antara lain sel mast dan eosinofil. Inflamasi kronik ini menyebabkan peningkatan kepekaan (hipereaktivitas) bronkus terhadap berbagai rangsangan. Pada individu yang sensitif, inflamasi kronik ini memberikan gejala-gejala yang timbul akibat penyempitan saluran napas yang difus dengan derajat yang bervariasi dan sering membaik secara spontan atau dengan pengobatan. Gejala asma bronkial dapat ditimbulkan oleh berbagai rangsangan, misalnya infeksi, alergen, obat-obatan, beban kerja, pendinginan saluran napas dan bahan kimia.¹

II.2. PATOFISIOLOGI JALAN NAPAS

Gambaran histopatologis saluran napas penderita asma bronkial secara mikroskopis didapatkan adanya infiltrasi luas oleh eosinofil, sel mast dan limfosit T pada mukosa dan lumen saluran napas. Perubahan-perubahan kronis juga ditemukan

berupa hipertrofi otot polos, pembentukan pembuluh darah baru, peningkatan sel-sel goblet epitelial, fibrosis subepitelial, penebalan membrana basalis yang disebut sebagai *airway remodelling* yang bersifat menetap. Perubahan ini didapatkan pula pada asma bronkial derajat ringan bahkan asimtomatik walaupun dalam derajat yang berbeda, yang dapat dibuktikan dengan hasil histopatologis dari bronkoskopi maupun dari hasil kurasan bronkoalveoler.^{7,11}

II.3. PROSES IMUNOLOGIK PADA ASMA BRONKIAL

Proses peradangan kronis yang melibatkan dinding saluran napas menyebabkan terbatasnya aliran udara dan terjadi peningkatan kepekaan yang mengakibatkan penyempitan saluran napas sebagai respon terhadap berbagai rangsangan. Inflamasi jalan napas pada asma bronkial melibatkan tahapan pelepasan mediator-mediator imunologik baik melalui mekanisme limfosit T dan IgE maupun melalui mekanisme limfosit T dan non IgE. Pada penderita asma bronkial atopi mekanisme yang terjadi melalui limfosit T dan IgE dimana setelah sel penyaji mempresentasikan alergen kepada sel limfosit T dengan bantuan molekul *Major Histocompatibility Complex* (MCH) kelas II yang kemudian akan teraktivasi berdeferensiasi serta berproliferasi. Subset limfosit T yang membawa ciri antigen tersebut (Th2) melalui Interleukin (IL) -4, IL-5, IL-9, IL-13 akan mempengaruhi dan mengontrol limfosit B (terutama IL-4) untuk mensintesa IgE spesifik alergen tersebut dan proses ini secara kompetitif juga menghambat pembentukan Th1 yang mendasari reaksi tipe lambat yang biasanya dipengaruhi oleh IL-13.^{24,25,26} Sekali tersensitisasi maka pajanan ulang oleh alergen yang sama akan meningkatkan produksi IgE spesifik tersebut yang akan berikatan

dengan reseptor-reseptor spesifik pada sel Mast dan juga pada sel-sel lain yang mempunyai reseptor IgE dengan afinitas yang lebih rendah, seperti eosinofil, makrofag dan platelet. Proses ini bertanggung jawab terhadap reaksi hipersensitivitas tipe I. Sedangkan IL-5 merangsang pertumbuhan dan diferensiasi eosinofil dan meningkatkan sekresi mediator inflamasi dimana proses ini bertanggung jawab terhadap peradangan kronis.^{1,11} Paparan dengan alergen hirup seperti debu, tungau, bulu binatang dan sebagainya akan berikatan dengan IgE yang terikat dengan sel-sel tersebut sehingga teraktivasi dan bergranulasi mengeluarkan mediator-mediator yang telah tersedia (*performed mediator*) seperti histamin dan triptase serta leukotrien derivat sel mast (LTC₄, LTD₄, LTE₄) yang menyebabkan respon asma bronkial tipe cepat yang terutama menyebabkan kontraksi otot polos saluran napas yang terjadi beberapa menit atau paling lambat satu jam setelah paparan dengan alergen. Sel yang paling berperan disini adalah sel mast.²⁷ Selanjutnya disusul oleh respon asma bronkial tipe lambat yang terjadi beberapa jam kemudian, dimana reaksi disini mempunyai komponen edema yang menonjol, mediator yang dihasilkan disini disebut sebagai *Newgenerated mediator* seperti *Leukotrien* (LTC₄), *Prostaglandin D2* dan *Major Basic Protein* (MBP) serta *Eosinophyl Cationic Protein* (ECP) yang lebih lanjut menyebabkan kerusakan epitel dan hilangnya silia. Sel yang berperan utama disini adalah sel eosinofil serta sel limfosit.^{10,28,29} Beberapa faktor seperti hipersekresi mukus, hipertrofi otot polos dan infiltrasi seluler bersama-sama dengan keadaan diatas menyebabkan terjadinya asma bronkial subakut dan asma bronkial kronis.²⁵

II.4. KERUSAKAN EPITIL SALURAN NAPAS OLEH EOSINOFIL

Asma bronkial ditandai dengan eosinofilia yang terjadi baik pada darah perifer maupun sputum.³⁰ Eosinofil yang beredar di sirkulasi dibagi dalam 2 kategori menurut densitasnya, yaitu eosinofil dengan densitas normal ($\pm 1,088$) dan eosinofil densitas rendah / hipodens ($\pm 1,078$). Pada penderita asma bronkial terdapat kedua populasi eosinofil tersebut, dengan peningkatan jumlah eosinofil hipodens. Proporsi eosinofil hipodens darah perifer meningkat pada penderita asma bronkial, hal ini lebih bermakna dalam menggambarkan beratnya derajat asma bronkial dibandingkan jumlah eosinofil total.^{31,32} Eosinofil hipodens merupakan eosinofil yang teraktivasi dengan granula-granula yang lebih kecil, lebih mudah dirangsang untuk bergranulasi melepaskan granula protein dasarnya (seperti MBP, ECP, EP dan EDN) yang kaya dengan arginin.^{24,32,33} Protein ini merusak sel-sel epitel saluran napas pada konsentrasi yang ditemukan pada sputum penderita asma bronkial. Eosinofil juga menghasilkan mediator lipid (seperti PAF, Lekotrien C4) yang akan memprovokasi bronkokonstriksi dan edema saluran napas.^{24,32,34,35} Penarikan, akumulasi dan degranulasi eosinofil oleh berbagai sel inflamasi dan mediator yang dihasilkannya, antara lain sel mast, makrofag, sel epitel dan limfosit khususnya limfosit T.^{32,34,36} Eosinofil diaktivasi oleh sitokin spesifik khususnya IL-5, dan mereka memiliki reseptor untuk IgG, IgA dan IgE pada permukaan selnya. Eosinofil juga menghasilkan sitokin termasuk IL-5, sehingga akan memperberat / memperluas proses alergi yang ada.²⁴

Kerusakan dan deskuamasi epitel bronkus merupakan gambaran yang khas pada asma bronkial.³⁷ Deskuamasi epitel bronkus yang diekspektasikan dapat dilihat

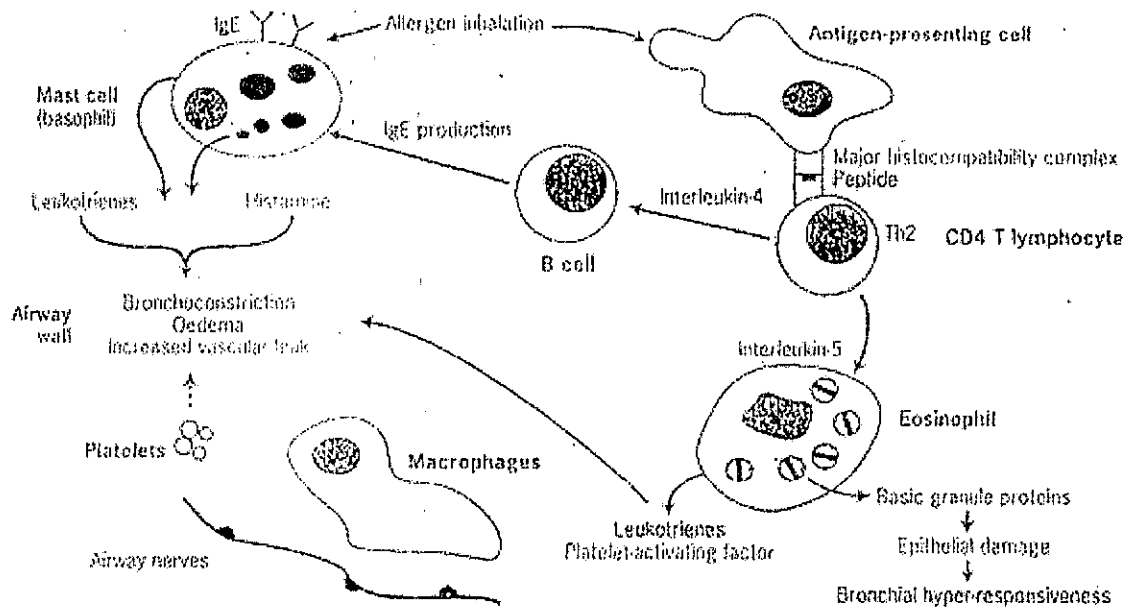
pada pengecatan sputum dengan pewarnaan Papanicolaou. Kelompok sel epitel kolumnar yang disebut "*Creola bodies*" (CrBs) adalah gambaran khas yang khusus pada asma bronkial. Pada penderita asma bronkial insiden CrBs dalam sputum sebesar 42%, pada asma bronkial akut 45% sedangkan pada keadaan remisi turun menjadi 31%. Infiltrasi eosinofil ke dalam bronkus dan deskuamasi epitel saluran napas merupakan dua gambaran khas pada asma bronkial.³⁸

Ayars dkk (1985) menguji efek eosinofil yang dipurifikasikan dari darah perifer menggunakan metrizamide pada sel A549 yang dibiakkan (pneumosit manusia tipe II) dan pneumosit tikus tipe II. Mereka menemukan bahwa eosinofil intak yang tidak distimulasi menyebabkan lisis atau kerusakan minimal kedua tipe pneumosit, sedangkan eosinofil yang distimulasi dengan PMA atau aktivator lainnya menimbulkan kerusakan litik kedua sel target yang tergantung waktu dan dosis.³⁹ Kasarnya penampakan permukaan epitel, deskuamasi sel epitel dan gangguan gerakan bulu getar juga terlihat, dan perubahan ini tergantung jumlah eosinofil. Karena kerusakan yang diperantarai eosinofil ini khususnya dihambat oleh heparin maupun kombinasi superoksida dismutase dengan katalase, maka diduga kerusakan epitel disebabkan oleh granul protein dasar pada eosinofil (*eosinophil granule basic proteins*) dan radikal oksigen reaktif (*reactive oxygen radicals*).⁴⁰

Data tentang perubahan mukosa bronkus selama terjadinya serangan asma bronkial sangat terbatas. Diketahui bahwa inhalasi alergen meningkatkan jumlah eosinofil pada cairan BAL yang diperoleh saat reaksi lambat asma bronkial, dan terdapat hubungan yang erat antara eosinofil perifer dan hipereaktivitas bronkus.^{41,42} Spesimen biopsi bronkus dari seorang penderita asma bronkial saat fase stabil

maupun saat serangan diambil dan dianalisis. Saat serangan asma bronkial terjadi, terdapat peningkatan yang bermakna jumlah eosinofil pada mukosa bronkus.⁴³

Proposed immunological mechanisms in asthma



Allergen activates specific T cells (Th2 cells), leading to IgE production and eosinophilic inflammation

Gambar 1. Mekanisme imunologik pada asma bronkial.²⁴

II.5. FAKTOR RISIKO MEMPEROLEH ASMA BRONKIAL

II.5.1. Faktor Predisposisi

Yaitu faktor pada individu untuk kecenderungan mendapatkan penyakit asma bronkial. Termasuk dalam faktor predisposisi adalah atopi, jenis kelamin dan ras. Lombardi dkk (2000) dalam penelitiannya menemukan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara derajat hiperresponsif bronkial dengan umur atau jenis kelamin.⁴⁴ Sedangkan Norman dkk (1994) dalam penelitian menyebutkan bahwa faktor risiko yang terpenting adalah jenis kelamin (perempuan) dan atopi.⁴⁵ Sunyer dkk (1996) membuktikan bahwa prevalensi asma bronkial meningkat pada populasi

dengan kadar IgE yang tinggi dan sebaliknya prevalensi asma bronkial rendah pada populasi dengan kadar IgE yang rendah.¹³ Beeh KM dkk (2000) menyebutkan bahwa individu dengan kadar serum IgE lebih dari 150 IU/ml mempunyai risiko lima kali lipat dibanding dengan individu dengan kadar IgE normal.⁴⁶ Uji tusuk kulit merupakan salah satu pemeriksaan penunjang untuk diagnosis untuk asma bronkial atopi.⁴⁷ Lebih jauh Abdullah dkk (1987) mengatakan bahwa pada perempuan kemungkinan lebih besar terkena asma bronkial intrinsik, sedangkan laki-laki lebih sering terjadi asma bronkial ekstrinsik.⁴⁸

II.5.2. Faktor Penyebab

Yaitu sesuatu yang mensensitisasi jalan nafas dan menyebabkan timbulnya asma bronkial, yaitu : Alergen di dalam ruangan, Alergen di luar ruangan, Bahan-bahan di lingkungan kerja, Obat dan aditif makanan. Corsico dkk (2000) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa serbuk dari rumput-rumputan merupakan penyebab yang paling sering dibanding serbuk-serbuk lainnya.⁴⁹

II.5.3. Faktor Kontribusi

Yaitu faktor yang meningkatkan risiko terjadinya asma bronkial baik karena adanya pajanan / faktor penyebab maupun karena adanya kecenderungan / faktor predisposisi misalnya : infeksi pernafasan, berat badan lahir rendah, merokok, diet, polusi udara. Pada penderita asma bronkial atopi yang ibunya merokok dan mempunyai bakat asma bronkial akan meningkatkan risiko.⁴⁵ Abramson dkk (1994) menemukan bahwa pasien-pasien yang tidak dirawat mempunyai kemungkinan 6 kali lebih mudah terkena infeksi virus.⁵⁰

II.6. FAKTOR RISIKO PENCETUS

Faktor risiko pencetus asma bronkial adalah faktor risiko yang menyebabkan timbulnya serangan asma bronkial. Faktor pencetus tidak menyebabkan berkembang atau terjadinya asma bronkial, akan tetapi dapat menimbulkan eksaserbasi pada asma bronkial yang sudah ada sebelumnya. Termasuk dalam faktor pencetus adalah : alergen, iritan, infeksi pernafasan, faktor fisik, perubahan cuaca, makanan dan *food additives*, obat-obatan, faktor endokrin, dan lain-lain (refluks gastroesofagus, masalah saluran nafas atas seperti rinitis, sinusitis dan poliposis).⁵¹ Norman dkk (1994) menyebutkan bahwa musim dingin meningkatkan risiko serangan asma bronkial.⁴⁵ Abramson dkk (1994) serta Johnston dkk (1996) menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang erat antara infeksi saluran napas atas dengan penderita asma bronkial yang datang ke rumah sakit.^{50,52}

II.7. DIAGNOSIS

Kunci penegakkan diagnosis asma bronkial adalah riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan penunjang. Pemeriksaan yang dilakukan untuk menegakkan diagnosis asma bronkial yaitu: anamnesis (batuk, mengi, sesak nafas serta rasa berat di dada, faktor pencetus, umur mulai serangan, perjalanan membaik dan memburuknya, riwayat pengobatan, lingkungan rumah dan riwayat asma bronkial di keluarga), pemeriksaan fisik (sesak nafas, mengi dan hiperinflasi, ekspirasi paksa), uji faal paru (FEV₁: volume ekspirasi paksa detik pertama, FVC : kapasitas vital paksa, PEF : arus puncak ekspirasi), laboratorium (eosinofil 5% – 15% dari lekosit total, eosinofil total meningkat lebih dari 300/mm³, peningkatan IgE total maupun IgE spesifik), uji kulit

(umumnya dilakukan dengan *Prick test*), radiologi, dan uji provokasi.¹ Dalam penelitian Lombardi dkk (2000) menyebutkan bahwa uji tusuk kulit positif berhubungan dengan derajat hiperresponsif bronkial ($p = 0,046$). Pada pasien-pasien ini tiga kali lebih sensitif dengan penampakan reaktivitas bronkus yang lebih besar.⁴⁴ Sehingga *Prick test* merupakan pemeriksaan penunjang untuk diagnosis untuk asma bronkial atopi.⁴⁷

II.8. EKSASERBASI ASMA BRONKIAL

Eksaserbasi asma bronkial adalah episode dari peningkatan sesak napas, batuk, mengi (*wheezing*), dada terasa berat atau kombinasi gejala-gejala tersebut secara cepat atau progresif.⁸ Sebagian besar penderita asma bronkial adalah penderita asma bronkial atopi (80%). Derajat asma bronkial telah diketahui mempunyai hubungan dengan parameter-parameter atopi, yaitu tingginya kadar IgE dan kuatnya intensitas dari uji tusuk kulit.^{13,14,15} Semakin berat derajat atopi seseorang, semakin berat pula derajat asma bronkial. Derajat keparahan asma bronkial juga dipengaruhi oleh aktivitas merokok seseorang.^{20,53} Pada orang tua derajat keparahan asma bronkial dihubungkan dengan rendahnya kualitas hidup dan menurunnya status kesehatan.⁵⁴

Semakin sering eksaserbasi asma bronkial terjadi, akan meningkatkan kemungkinan terjadinya *remodelling* jalan napas dan meningkatkan terjadinya perburukan penyakit. Kesakitan dan kematian asma bronkial sering dihubungkan dengan kegagalan dalam mengenali beratnya eksaserbasi, tindakan yang tidak memadai saat mula eksaserbasi dan terjadinya salah penanganan. Beratnya eksaserbasi menentukan pengobatan yang diberikan. Menurut gejala dan tanda klinis,

beratnya eksaserbasi asma bronkial dibagi menjadi empat derajat, yaitu : derajat ringan, derajat sedang, derajat berat dan mengancam jiwa.⁵⁵

Tabel 1. Derajat Eksaserbasi Asma Bronkial.^{8,55}

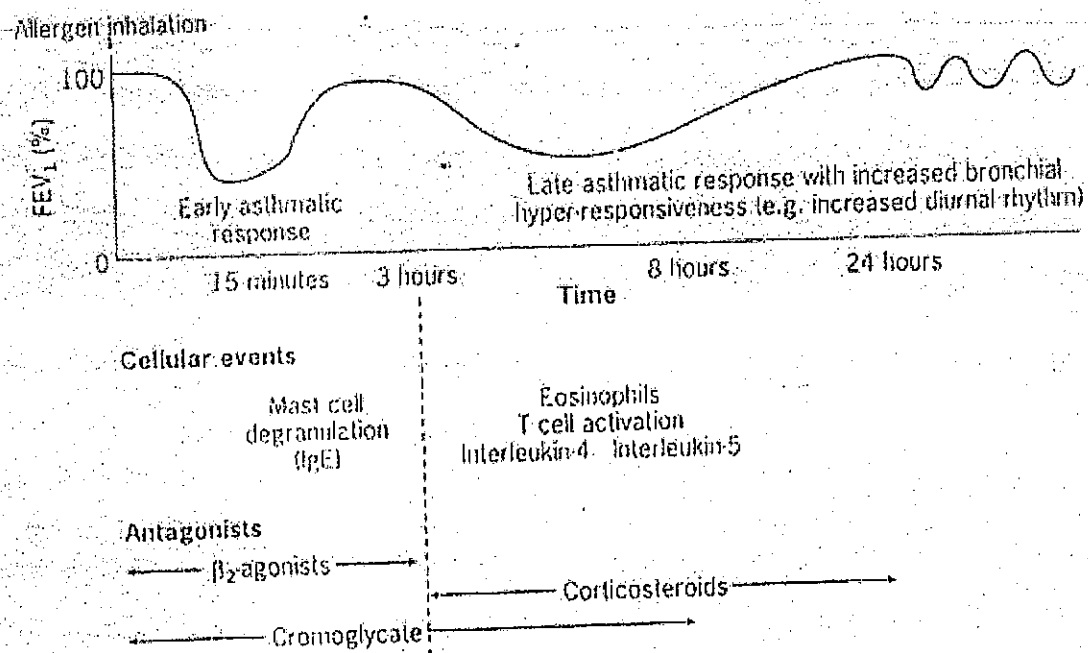
Tanda/gejala	Ringan	Sedang	Berat	Mengancam jiwa
- Sesak nafas	Waktu berjalan Dapat berbaring	Waktu bicara Lebih suka duduk	Saat istirahat Duduk membungkuk	- -
- Berbicara	Kalimat	Kata-kata/frase	Kata demi kata	-
- Kesadaran	Mungkin agitasi	Biasanya agitasi	Biasanya agitasi	Berkabut
- Frekuensi nafas	Meningkat	Meningkat	> 30 x/menit	-
- Pemakaian otot bantu nafas	Biasanya tidak ada	Biasanya ada	Biasanya ada	Pergerakan torakoabdominal paradoksal
- Mengi	Sedang, sering pada akhir ekspirasi	Keras	Biasanya keras	Tidak ada
- Nadi	100 – 120 x/mnt	100 – 120 x/mnt	> 120 x/mnt	Bradikardi
- Pulsus paradoksus	Tidak ada	Mungkin ada	Sering ada (>25 mmHg)	Tidak ada karena kelelahan otot nafas
- APE sesudah terapi awal	> 80%	60 – 80 %	< 60 %	-
- PaO	Normal	> 60 mmHg	< 60 mmHg	-
- PaCO ₂	< 45 mmHg	< 45 mmHg	> 45 mmHg	-
- SaO ₂	> 95%	91 – 95 %	< 90 %	-

II.9. UJI FAAL PARU PADA ASMA BRONKIAL

Eksaserbasi asma bronkial ditandai dengan penurunan aliran udara ekspirasi, yaitu arus puncak ekspirasi (PEF) yang diukur dengan *peakflow meter* atau volume ekspirasi paksa detik pertama (FEV₁) yang diukur dengan spirometer.⁸ Asma bronkial ditandai dengan keadaan hipereaktivitas bronkus yang menyebabkan penyempitan jalan napas secara langsung, yaitu melalui rangsangan otot-otot polos. Selain itu secara tidak langsung, yaitu melalui penglepasan zat-zat aktif atau mediator dari sel-sel yang mengeluarkan mediator sel mast, atau melalui neuron-neuron sensori tidak bermielin atau kombinasi keduanya.¹¹

Uji faal paru merupakan pemeriksaan penunjang yang penting, sebab penilaian yang semata-mata berdasarkan subyektifitas, seperti sesak nafas dan mengi, baik oleh penderita maupun dokter, pada umumnya tidak akurat. Selain itu uji faal paru dapat menunjukkan reversibilitas saluran nafas. Gejala asma bronkial tidak selalu menunjukkan korelasi dengan derajat obstruksi jalan nafas. Ada dua jenis pemeriksaan faal paru yang sering digunakan, yaitu pemeriksaan FEV₁ yang dilakukan bersamaan dengan pemeriksaan FVC dengan memakai alat spirometer dan pemeriksaan PEF dengan menggunakan *Peak Flow Meter*. FEV₁ adalah volume maksimal dari udara yang dihembuskan (ekspirasi) pada 1 detik pertama yang merupakan 80% dari Kapasitas Vital (VC) dimana fase ekspirasi ini akan berakhir dalam 3 detik dan merupakan pengukuran tunggal yang terbaik untuk mengukur keparahan obstruksi saluran nafas.⁵⁵ Rasio FEV₁/ FVC merupakan indikasi adanya obstruksi saluran nafas yang awal dan sensitif serta dapat membedakan antara obstruksi dan retriksi. Nilai kurang dari 80% adalah nilai yang tidak normal⁵⁶ PEF adalah aliran udara maksimal yang dikeluarkan yang dicapai pada setiap waktu selama volume ekspirasi puncak. PEF kurang sensitif dibanding dengan FEV₁, tetapi mempunyai beberapa keunggulan yaitu mudah dibawa kemana-mana, mudah penggunaannya dan tidak mahal. Nilai PEF dengan variasi 20% atau lebih antara pagi dan malam hari merupakan diagnostik untuk asma bronkial. Reversibilitas asma bronkial dapat dilakukan dengan menggunakan uji bronkodilator, yaitu dengan melihat kenaikan FEV₁ atau PEF setelah pemberian Agonis β -2. Bila terdapat peningkatan lebih dari 15% berarti masih reversibel.¹

Niimi dkk (1998) mengemukakan bahwa pada penderita asma bronkial ternyata lebih obstruktif dibanding dengan bukan penderita asma bronkial (uji faal paru dengan FEV₁, FEV₁/FVC, dan FEF_{25-75%}) dan terjadi peningkatan jumlah eosinofil darah yang bermakna.⁵⁷ Sedangkan Motojima dkk (1997) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara kadar eosinofil darah dengan FEV₁ pada penderita asma bronkial berumur dibawah 60 tahun.⁵⁸



Gambar 2. Skema Alergen inhalation challenge.⁵⁹

II.10. PEMERIKSAAN SPIROMETRI

Pemeriksaan spirometri adalah salah satu metode yang sederhana dan objektif untuk mengukur volume gas, menilai perubahan atau gangguan fungsi paru seorang penderita penyakit paru atau dicurigai mengalami gangguan paru dan memantau efek

pengobatan pada penyakit tertentu. Pemeriksaan dapat dikerjakan di laboratorium, ruang rawat, klinik, praktek dokter, rumah, tempat kerja, digunakan untuk penapisan secara massal tetapi hanya dilakukan pada orang yang sadar dan kooperatif.⁶⁰

Dikenal beberapa jenis spirometer, antara lain^{59,61} :

1. *Water- Sealed Spirometer*

Alat ini terdiri dari alat untuk bernafas, penangkap CO² (*soda lime*), alat pencatat spirogram (kimograf).

Contoh : Spirometer COLLINS, STEAD-WELL, TISSOT.

2. *Dry Rolling – Sealed Spirometer*

Alat ini terdiri dari penghisap (*piston*) di dalam silinder. *Piston* ini terbuat dari alumunium yang ringan. Diantara piston dan silinder terdapat semacam lapisan plastik. Contoh : Spirometer Wedge, Spirometer Piston

3. *Belows Spirometer*

Spirometer ini terdiri dari alat yang dapat mengembang dan mengempis (*collapsible bellow*) akibat pernafasan, terbuat dari karet dan plastik. Alat ini dihubungkan dengan pena untuk mencatat pergerakan pada kertas grafik yang berputar dengan kecepatan tetap.

4. Spirometer Elektronik

Alat ini lebih kecil dan mudah dibawa-bawa. Mudah digunakan dan hasil spirometri langsung tertera setelah pemeriksaan.

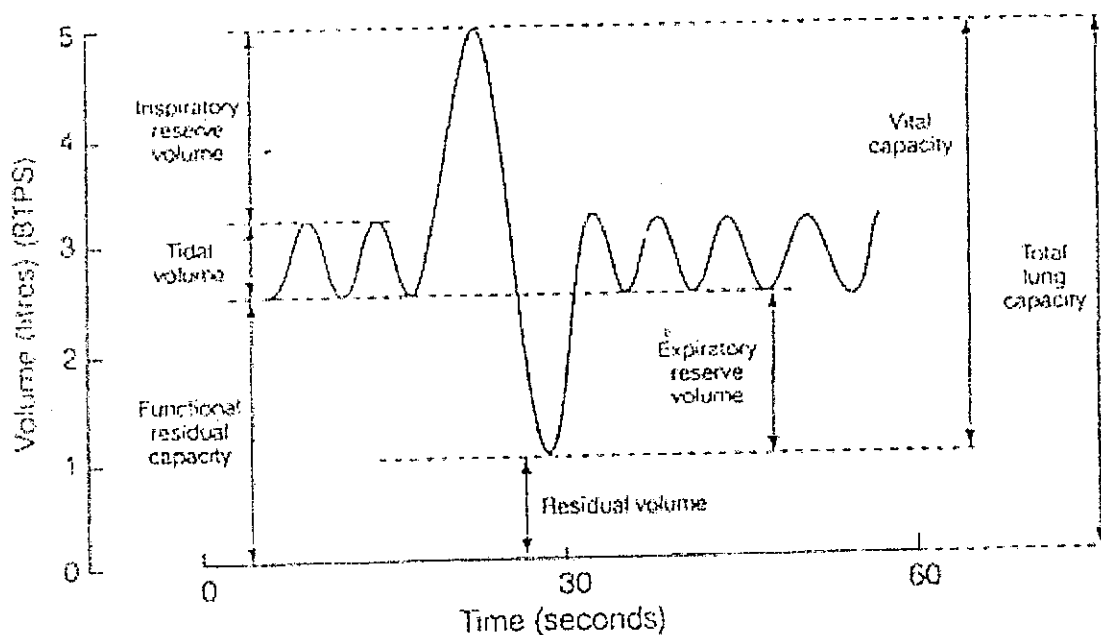
Nilai faal paru yang dapat diukur oleh spirometer tergantung dari jenis alat yang digunakan, operator, perasat, penilaian hasil, higiene, dan kontrol kualiti alat, dimana

hal-hal tersebut harus sesuai dengan standar minimal yang telah ditetapkan oleh *American Thoracic Society* (ATS). Parameter yang dapat diukur adalah ^{62,63,64} :

1. Kapasiti Vital Paksa (FVC), yang didapat dengan perasat menarik nafas maksimal, kemudian dikeluarkan sebanyaknya sampai dirasakan tidak ada lagi udara yang dapat dikeluarkan dari dalam paru.
2. Volume Ekspirasi Paksa detik 1 (FEV₁) adalah volume gas yang dikeluarkan dari paru pada detik 1 perasat FVC.
3. Rasio FEV₁/FVC adalah persentase total FVC yang dikeluarkan dari paru selama detik 1 perasat FVC.
4. Arus Puncak Ekspirasi (PEF) merupakan nilai maksimum yang dicapai pada saat perasat FVC didahului dengan inspirasi penuh dan dilanjutkan dengan ekspirasi maksimal, dengan satuan liter/menit.
5. *Force Expiratory Flow* (FEF) adalah pengukuran seberapa besar udara yang dikeluarkan dari paru dengan satuan liter/menit dan merupakan pembagian kuartil dari FVC yang disebut FEF25%, FEF50%, FEF75% dari KVP. FEF 25% menjelaskan jumlah udara yang dikeluarkan pada 25% pertama dari uji FVC dan seterusnya.
6. *Maximum Voluntary Ventilation* (MVV) merupakan nilai yang didapat dengan cara mengeluarkan dan memasukkan udara dengan cara secepat-cepatnya selama 12-15 detik dengan satuan liter/detik atau liter/menit. Uji ini merupakan parameter untuk menilai status otot pernafasan, ketegangan kompleks paru-dinding dada dan tahanan saluran nafas.
7. *Flow* (ω) adalah laju aliran nafas yang dinyatakan dengan satuan liter/detik.

8. *Forced Expiratory Time (FET)* merupakan waktu yang diperlukan pada saat mulai dari detik 0 untuk melakukan ekspirasi pada saat perasat FVC.

Spirometri bentuk laporannya tipikal dalam bentuk nilai absolut dan persentase prediksi dari normal. Nilai normal bervariasi tergantung jenis kelamin, suku, usia dan tinggi badan. Tidak mungkin melakukan interpretasi pemeriksaan fungsi paru tanpa informasi tersebut di atas dan tidak ada referensi standar tunggal sehingga referensi nilai tersebut tergantung dari masing-masing laboratorium institusi pemeriksa.⁶³



Gambar 3. Grafik volume dan kapasitas paru.⁶¹

II.11. PROGNOSIS

Laju mortalitas penderita asma bronkial kurang dari 5000 kematian per tahunnya dari 10 juta penderita dengan risiko tinggi. 50% - 80% penderita asma bronkial mempunyai prognosis yang baik, khususnya dengan gejala penyakit yang sedang dan dengan riwayat timbulnya asma bronkial pada masa anak-anak. Anak-anak yang tetap

menderita asma bronkial setelah mendapat terapi berkisar antara 26% - 78% dengan rata-rata 46%. Namun untuk yang berkembang menjadi berat persentasenya relatif rendah (6 - 19%).⁷

Asma bronkial bukan penyakit yang progresif, meskipun dilaporkan terdapat perubahan fungsi paru yang ireversibel pada pasien-pasien yang merokok. Bahkan tanpa diobati asma bronkial tidak berlanjut menjadi berat dalam waktu yang singkat. Secara klinis asma bronkial ditandai dengan eksaserbasi dan remisi. Beberapa penelitian menunjukkan adanya remisi spontan pada kurang lebih 20% penderita yang timbulnya penyakit pada masa dewasa dan 40% jarang timbul serangan yang berat pada masa tuanya.⁷

II.12. IMUNOTERAPI

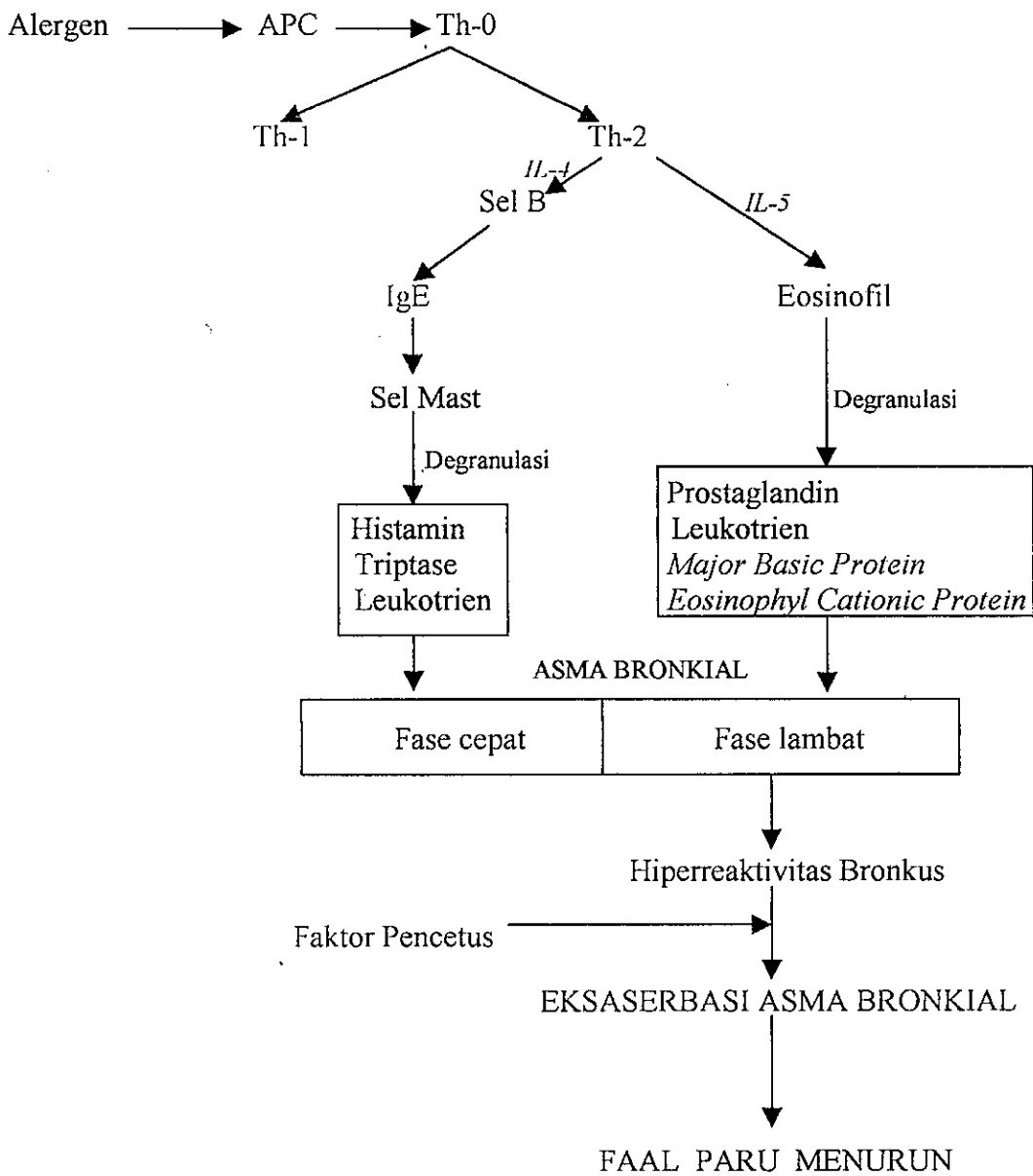
Suatu pendekatan lain selain terapi dengan obat dalam mengontrol asma bronkial atopi adalah dengan imunoterapi alergen. Banyak kemajuan yang telah dicapai dalam dekade terakhir dalam bidang imunoterapi yang membuat peranan imunoterapi terhadap asma bronkial atopi menjadi lebih penting di era mendatang.⁶⁵ Imunoterapi dihubungkan dengan peningkatan kadar IgG spesifik sebagai “antibodi penghambat”, dan penurunan kadar IgE spesifik. Imunoterapi juga terbukti mempunyai efek terhadap berbagai sel efektor alergi, termasuk sel mast dan sel eosinofil. Efek ini berupa penurunan jumlah sel mast di kulit dan saluran napas, penurunan pelepasan mediator dari sel mast dan penurunan jumlah sel eosinofil dalam cairan bilasan hidung setelah provokasi dengan alergen dan penurunan protein kationik eosinofil dalam cairan bilasan bronkoalveolar.^{65,66} Imunoterapi alergen merupakan terapi

pilihan pada penderita asma bronkial atopi yang diseleksi dengan ketat.⁶⁷ Prognosis pengobatan yang buruk terjadi pada penderita asma bronkial berumur lebih dari 50 tahun, fungsi paru kurang dari 70%, dan derajat asma bronkial yang berat.⁶⁶

Indikasi imunoterapi terbatas pada pasien yang tidak memberikan respon yang adekuat terhadap pengobatan atau timbulnya efek samping, namun selain itu imunoterapi perlu dipertimbangkan pada : 1.Pasien dengan rinitis atau asma bronkial yang disebabkan oleh alergen dimana efektivitas klinis dan keamanannya telah dibuktikan melalui penelitian imunoterapi dengan kontrol plasebo dan tersamar ganda, 2.Pasien yang sensitif terhadap alergen dan tidak dapat dihilangkan gejalanya dalam tingkat yang mencukupi, 3.Pasien yang memerlukan pengobatan (obat setiap hari) untuk jangka waktu yang lama (pengobatan profilaktik selama musim polen atau perenial).⁶⁵

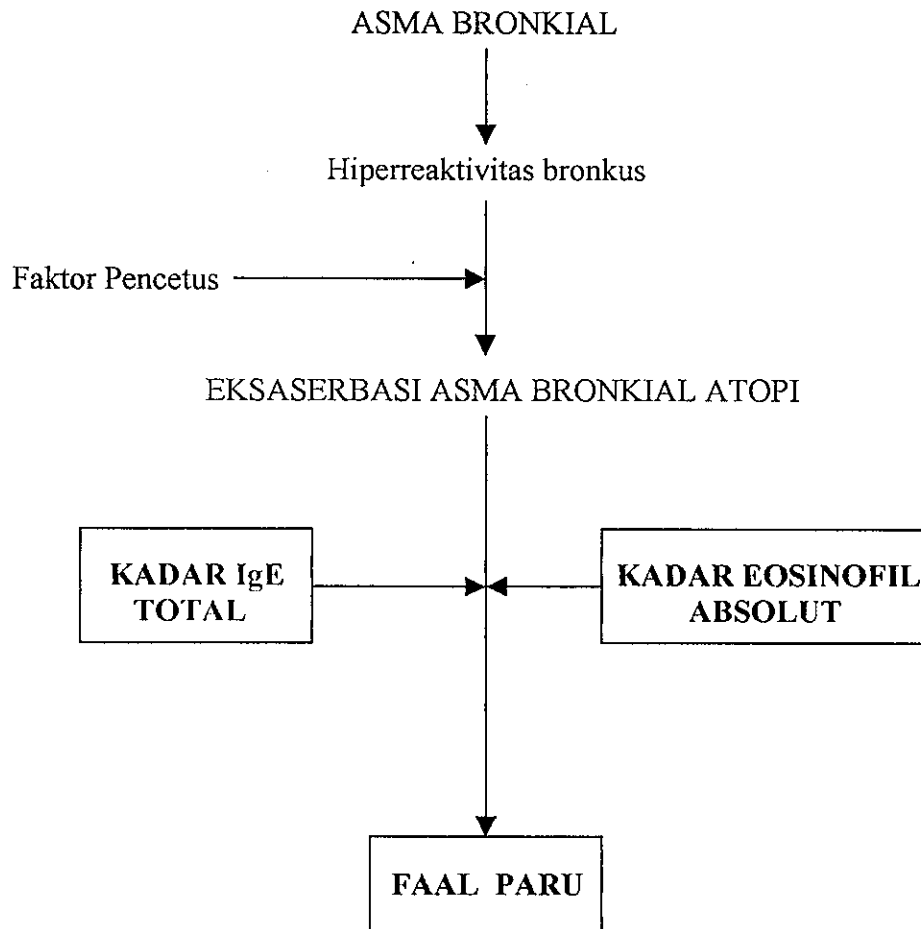
Imunoterapi dikontraindikasikan pada : 1.penyakit imunopatologik dan imunodefisiensi berat, 2.keganasan, 3.kelainan psikologik berat, 4.pengobatan dengan obat-obatan beta bloker, meskipun obat beta bloker tersebut hanya diberikan secara topikal, 5.pasien tidak patuh (tidak dapat datang secara berkala untuk suntikan imunoterapi), 6.asma bronkial berat yang tidak terkontrol dengan obat-obatan dan/atau obstruksi saluran napas yang ireversibel (setelah pengobatan adekuat, nilai FEV1 secara konsisten kurang 70% dari nilai yang diprediksi), 7.pasien dengan penyakit kardiovaskular yang bermakna, dengan peningkatan risiko efek samping pemberian epinefrin, 8.anak-anak dibawah usia 5 tahun. Kehamilan bukan merupakan kontraindikasi untuk melanjutkan imunoterapi, tetapi imunoterapi tidak boleh dimulai bila pasien sedang hamil.^{65,66}

II.13. KERANGKA TEORI



Gambar 4. Kerangka teori

II.14. KERANGKA KONSEP



Gambar 5. Kerangka konsep

BAB III METODOLOGI

III.1. RUANG LINGKUP PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang, tahun 2002

III.2. JENIS DAN RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik yang bersifat *cross sectional*.

III.3. POPULASI DAN SAMPEL

III.3.1. Populasi target

Penderita asma bronkial

III.3.2. Populasi terjangkau

Penderita asma bronkial yang mendapat serangan dan datang ke Instalasi Rawat Jalan Penyakit Dalam dan Instalasi Rawat Darurat Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang

III.3.3. Sampel

III.3.3.1. Kriteria inklusi :

- a. Umur 15 – 60 tahun, sesuai KTP (Kartu Tanda Penduduk)
- b. Memenuhi kriteria diagnosis eksaserbasi asma bronkial.
- c. Menderita atopi
- d. Bersedia diikutsertakan dalam penelitian.

III.3.3.2. Kriteria eksklusi :

- a. Penderita eksaserbasi asma bronkial berat dan mengancam jiwa (kesadaran menurun, frekuensi napas > 30 x/menit, nadi >120 x/menit atau bradikardi, tidak ada mengi, syok)
- b. Penderita asma bronkial dengan Penyakit Paru Obstruksi Kronik, TB paru, tumor paru, efusi pleura, pleuritis, pneumonia, sakit jantung.
- c. Penderita asma bronkial dengan penurunan daya kekebalan tubuh (*immunocompromise*), seperti penyakit hati, penyakit ginjal, diabetes melitus dan sebagainya.
- d. Penderita asma bronkial yang sedang mengalami menstruasi.
- e. Penderita asma bronkial dengan kehamilan
- f. Penderita asma bronkial pada pemeriksaan feses telur cacing positif.

III.3.4. Besar Sampel

Untuk menghitung besar sampel digunakan rumus besar sampel untuk studi korelasi, oleh karena tujuan penelitian ini adalah untuk mencari hubungan antara kadar IgE total dan kadar eosinofil absolut dengan uji faal paru.

$$n = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right)} \right)^2 + 3$$

n : besar sample

Z α : 1,960 (untuk $\alpha = 0,05$)

Z β : 0,84 (untuk $\beta = 0,2$, power 80%)

r : koefisien korelasi = 0,6

Berdasarkan perhitungan di atas maka besar sampel yang diambil yaitu 24 subyek

III.3.5. Metode Sampling

Metode sampling adalah menggunakan metode konsekutif sampling, yaitu pasien akan dilanjutkan sampai dengan mencapai jumlah sampel yang dibutuhkan.

III.4.VARIABEL PENELITIAN

III.4.1. Variabel Terikat

- a. Variabel Terikat adalah uji faal paru (FEV₁, Rasio FEV₁/FVC) yang dinyatakan dengan persen

III.4.2. Variabel Bebas

Variabel Bebas adalah :

- a. kadar IgE total, yang dinyatakan dalam IU/ml.
- b. kadar eosinofil absolut, yang dinyatakan dalam jumlah sel/mm³.

III.5 CARA KERJA PENELITIAN

III.5.1. Bahan :

Sampel diambil dari penderita yang berobat di RSUP Dr. Kariadi Semarang, Instalasi Rawat Jalan Ilmu Penyakit Dalam dan Instalasi Rawat Darurat dengan diagnosis eksaserbasi asma bronkial.

III.5.2. Cara Pelaksanaan :

III.5.2.1. Pengumpulan data dilakukan setiap hari.

III.5.2.2. Pemeriksaan Fungsi Paru

Sebelum melaksanakan pemeriksaan fungsi paru dengan spirometer elektronik terlebih dahulu dicatat identitas penderita, yaitu : nama, jenis kelamin, umur, alamat, pekerjaan, berat badan, tinggi badan, dan nomor

catatan medik. Kemudian dimasukkan data tentang umur, jenis kelamin, tinggi badan, berat badan, dan ras kedalam spirometer. Posisi saat manuver dibuat senyaman mungkin bagi penderita. Cara pemeriksaan fungsi paru :

- * Penderita sebaiknya melakukan percobaan dalam keadaan berdiri tegak, tetapi dalam kondisi yang tidak memungkinkan dapat dalam posisi duduk.
- * Penderita menghisap udara semaksimal mungkin, kemudian meniup melalui *mouth piece* sekuat-kuatnya, sehingga semua udara dapat dikeluarkan sebanyak-banyaknya. Pada saat meniup hidung penderita dijepit.
- * Pemeriksaan dilakukan paling sedikit didapatkan 3 nilai yang reproduksibel. Ini untuk melihat dan memastikan manuver yang telah dilakukan secara optimal.

Setelah dilakukan pengukuran fungsi paru, penderita dengan eksaserbasi asma bronkial yang memerlukan penanganan lebih lanjut kemudian ditangani berdasarkan protokol penangan asma bronkial dalam serangan di rumah sakit menurut *Global Initiative for Asthma* tahun 1995 dengan nebulisasi salbutamol 5 mg dan oksigen 4-6 L/m. Setelah dilakukan uji faal paru penderita diteruskan dengan wawancara untuk mengisi kuesioner penelitian.

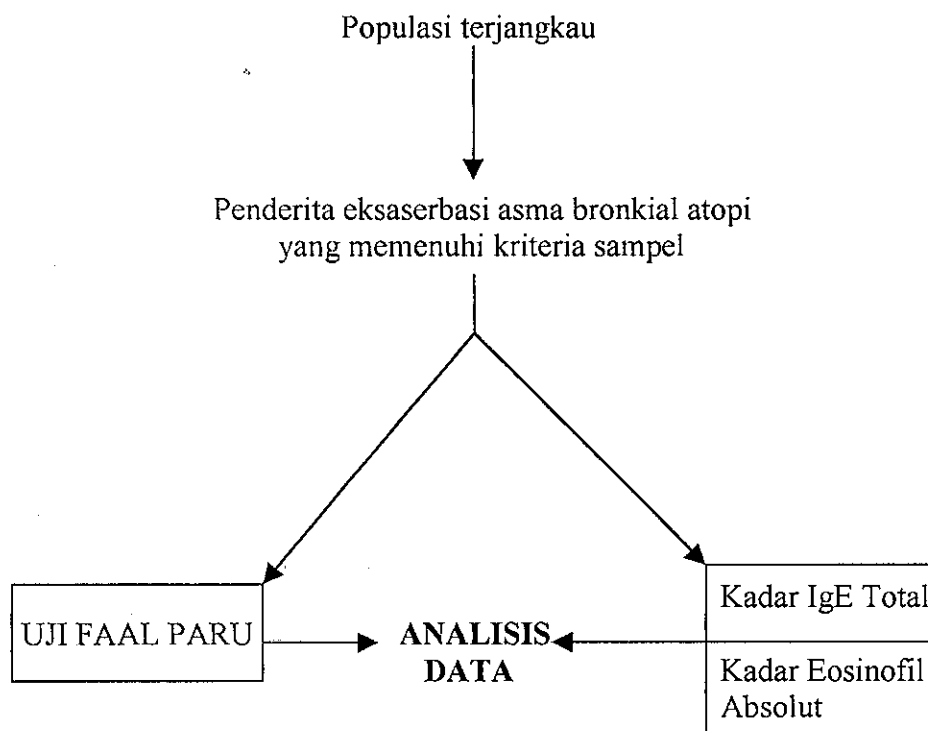
III.5.2.3. Pemeriksaan kadar IgE total dan kadar eosinofil absolut dengan memakai darah vena, yang diambil dengan spuit 5 ml pada vena

superfisial di daerah fossa cubiti. Dari spuit darah dituangkan ke *vacutainer* masing-masing 2,5 ml untuk pemeriksaan kadar IgE total (darah beku) dan kadar eosinofil absolut (ditambah EDTA). Sampel darah untuk kadar IgE total dikirim ke Laboratorium Biotek FK UNDIP. Sampel darah untuk kadar eosinofil absolut kemudian dikirim ke Laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Kariadi, Semarang.

III.5.2.4. Pemeriksaan Feses telur cacing

Pemeriksaan feses telur cacing dilakukan dengan metode pengapungan dengan garam jenuh tanpa pengecatan dilakukan di Laboratorium Parasitologi Klinik RS Dr. Kariadi, Semarang.

III.6. BAGAN ALUR PENELITIAN :



Gambar 6. Alur penelitian

III.7. DEFINISI OPERASIONAL

III.7.1. Ekserbasi Asma Bronkial.

Yang dimaksud eksaserbasi asma bronkial adalah :

Penderita asma bronkial dalam serangan yang ditandai dengan peningkatan sesak napas, batuk, mengi, rasa berat di dada yang timbul sesudah terpajan alergen, polutan, atau faktor pencetus lainnya. Pada pemeriksaan auskultasi paru didapatkan *wheezing* dan atau eksperium diperpanjang.

III.7.2. Asma Bronkial Atopi

Yang dimaksud dengan asma bronkial atopi adalah penderita asma bronkial dengan riwayat atopi.

III.7.3. Uji Faal Paru

Uji faal paru yang diperiksa adalah FEV₁ % prediksi, rasio FEV₁/FVC %, dengan menggunakan spirometer elektronik merek Spiroanalyzer ST - 250, Fukuda Sangyo.

III.7.4. Kadar Immunoglobulin E Total

Pemeriksaan kadar IgE total dengan metode IRMA (*immunoradiometric assay*), dan batas untuk nilai normal adalah 100 IU/ml

III.7.5. Kadar Eosinofil Absolut.

Pemeriksaan kadar eosinofil absolut dengan cara hitung jenis darah perifer dengan reagen Eosin 2%. Batas untuk nilai normal adalah 300 sel/mm³

III.8. ANALISIS DATA

Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis dengan menggunakan program SPSS 10. Pada analisis deskriptif variabel yang berskala kategorial akan dinyatakan dalam distribusi frekuensi dan proporsi (n dan %), sedangkan data dengan skala kontinyu akan dinyatakan dalam rerata (mean). Uji hipotesis dengan menggunakan Uji Regresi Linier menurut Pearson. Uji tersebut dipilih oleh karena akan dicari hubungan antara kadar IgE total (skala numerik) dan kadar eosinofil absolut (skala numerik) dengan uji faal paru (skala numerik), dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

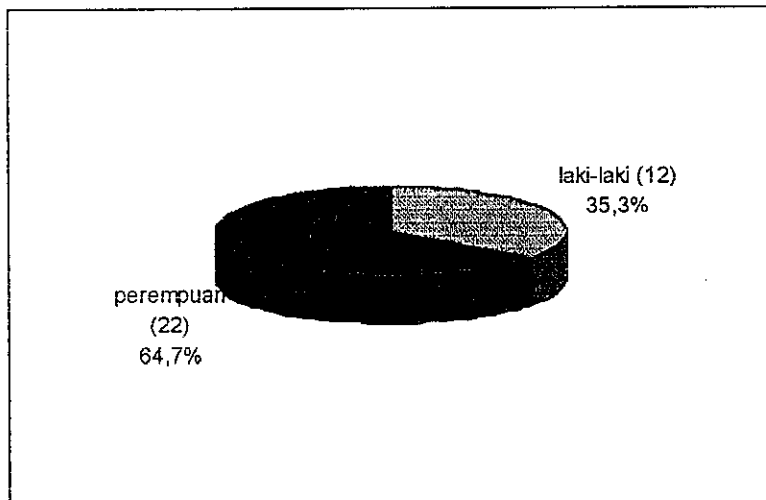
BAB IV
HASIL PENELITIAN

IV.1 KARAKTERISTIK PENDERITA

Tabel 2. Distribusi frekuensi penderita yang mengalami eksaserbasi asma bronkial atopi menurut kelompok umur dan jenis kelamin

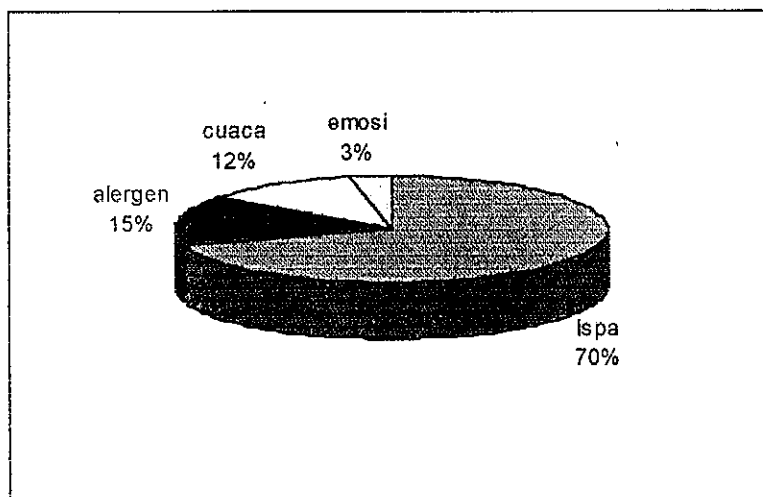
UMUR (tahun)	LAKI- LAKI		PEREMPUAN		JUMLAH	
	n	%	n	%	n	%
15 – 20	3	8,8	2	5,9	5	14,7
21 – 30	3	8,8	6	17,7	9	26,5
31 – 40	2	5,9	7	20,6	9	26,5
41 – 50	2	5,9	6	17,7	8	23,5
51 – 60	2	5,9	1	2,9	3	8,8
JUMLAH	12	35,3	22	64,7	34	100

Terdapat 40 orang penderita asma bronkial yang mengalami eksaserbasi yang diikutsertakan dalam penelitian ini dan 6 orang penderita dikeluarkan dari sampel, yaitu : 1 orang penderita dengan pemeriksaan feses telur cacing positif dan 5 orang penderita yang tidak selesai menjalani pemeriksaan uji faal paru. 34 orang penderita yang masuk dalam sampel berumur antara 15 sampai 56 tahun dengan rerata umur 34,7 tahun. Jenis kelamin laki-laki sebesar 12 orang (35,3%) dan perempuan sebesar 22 orang (64,7%), dengan perbandingan (1:1,6). Frekuensi paling tinggi dijumpai pada usia dekade kedua dan ketiga, yaitu 26,5%. Sebagian besar penderita asma bronkial adalah usia produktif, yaitu antara usia 21 sampai 50 tahun sebanyak 26 orang (76,5%).



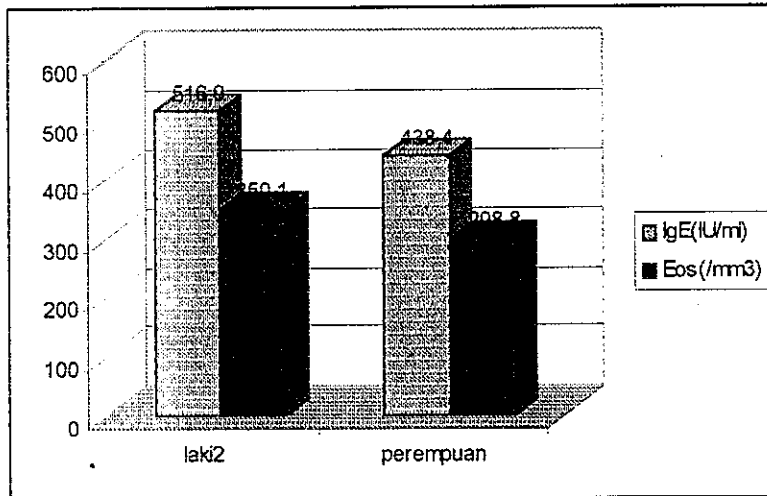
Gambar 7. Distribusi frekuensi penderita eksaserbasi asma bronkial atopi menurut jenis kelamin

Menurut jenis kelamin terdapat 12 orang (35,3%) penderita eksaserbasi asma bronkial atopi berjenis kelamin laki-laki dan 22 orang (64,7%) penderita eksaserbasi asma bronkial atopi berjenis kelamin perempuan. Hal tersebut dapat dilihat pada gambar 7.



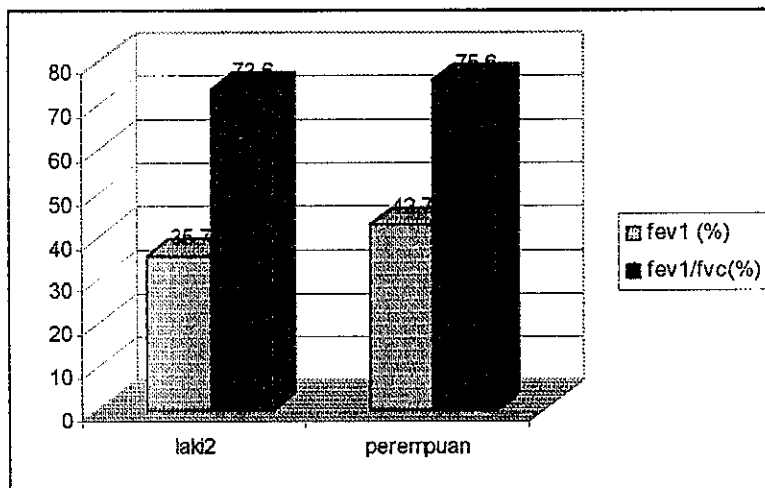
Gambar 8. Persentase penderita eksaserbasi asma bronkial atopi menurut faktor pencetus utama

Menurut faktor pencetus utama eksaserbasi asma bronkial adalah infeksi saluran pernapasan atas ada 24 orang (71%), alergen ada 5 orang (15%), cuaca ada 4 orang (12%), dan emosi ada 1 orang (3%). Hal tersebut dapat dilihat pada gambar 8.



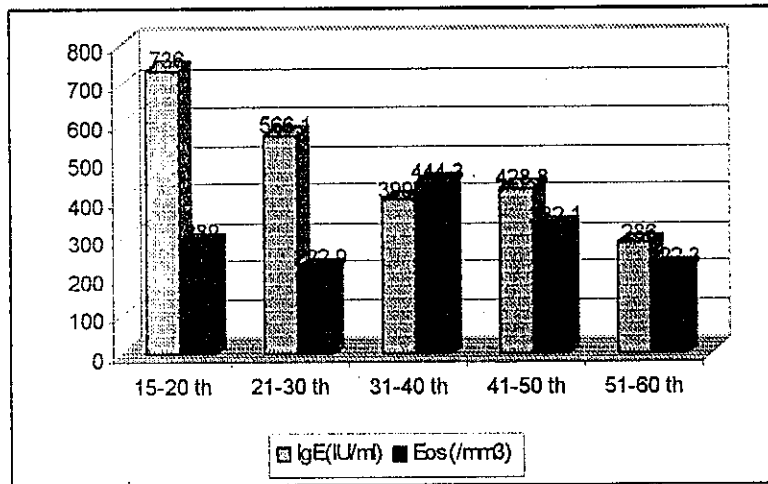
Gambar 9. Nilai rerata kadar IgE total dan eosinofil absolut menurut jenis kelamin

Pada nilai rerata kadar IgE total dan kadar eosinofil absolut pada laki-laki tampak kecenderungan lebih tinggi dibandingkan dengan nilai rerata kadar IgE total dan kadar eosinofil absolut pada perempuan. Masing-masing sebesar, laki-laki kadar IgE total : 516,9 IU/ml , kadar eosinofil absolut : 350,1 sel/mm³ ; perempuan kadar IgE total : 438,4 IU/ml , kadar eosinofil absolut : 298,8 sel/mm³. Hal tersebut dapat dilihat pada gambar 9.



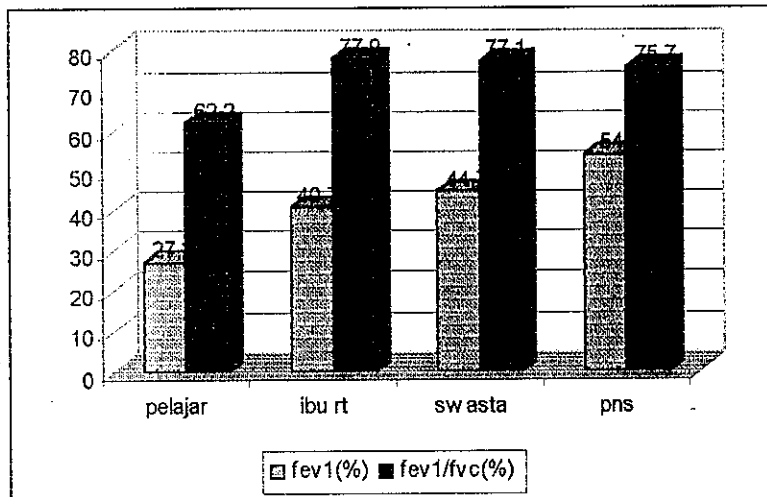
Gambar 10. Nilai rerata persentase uji faal paru menurut jenis kelamin

Pada uji faal paru, FEV₁ % prediksi maupun rasio FEV₁/FVC % pada penelitian ini tampak kecenderungan perempuan lebih baik dibandingkan dengan laki-laki. Masing-masing sebesar, perempuan FEV₁ : 42,7% , FEV₁/FVC : 75,6% ; laki-laki FEV₁ : 35,7% , FEV₁/FVC : 73,6%. Hal tersebut dapat dilihat pada gambar 10.



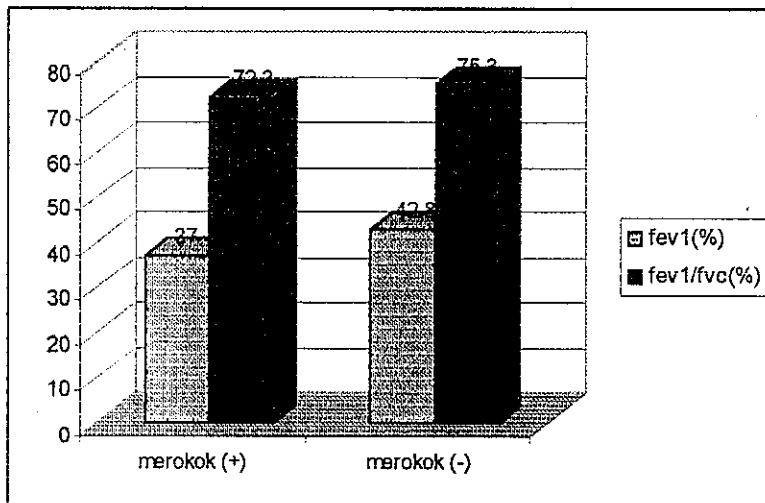
Gambar 11. Nilai rerata kadar IgE total dan eosinofil absolut pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi menurut kelompok umur

Pada nilai rerata kadar IgE total dalam darah perifer cenderung semakin rendah seiring dengan semakin tinggi usia penderita eksaserbasi asma bronkial. Nilai rerata pada kelompok umur 15-20 tahun sebesar 736 IU/ml. Nilai rerata pada kelompok umur 51-60 tahun sebesar 289 IU/ml. Hal ini dapat dilihat pada gambar 11.



Gambar 12. Nilai rerata persentase uji faal paru penderita eksaserbasi asma bronkial atopi menurut pekerjaan

Nilai rerata persentase uji faal paru (FEV₁) tertinggi pada kelompok PNS (Pegawai Negeri Sipil) sebesar 54 % prediksi, sedang nilai rerata persentase uji faal paru (FEV₁) terendah pada kelompok pelajar sebesar 27,2 % prediksi. Hal tersebut dapat dilihat pada gambar 12.



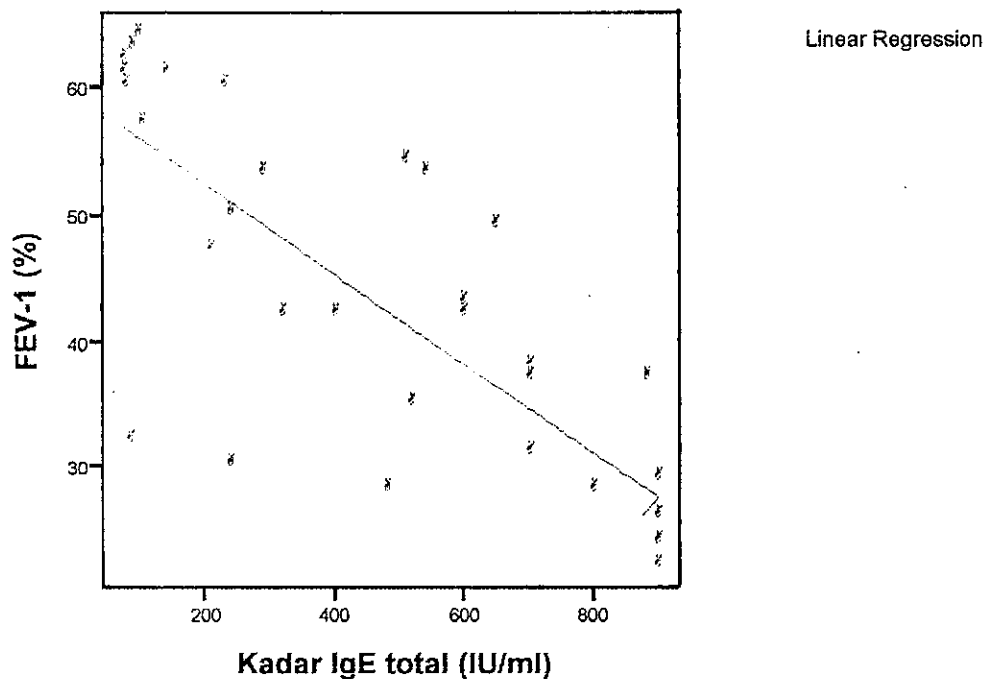
Gambar 13. Nilai rerata persentase uji faal paru penderita eksaserbasi asma bronkial atopi menurut kebiasaan merokok

Nilai rerata persentase uji faal paru pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi dengan kebiasaan merokok cenderung lebih rendah dibanding dengan penderita eksaserbasi asma bronkial atopi yang tidak merokok. Pada perokok FEV₁ sebesar 37 % prediksi dan rasio FEV₁/FVC sebesar 72,3 %. Pada bukan perokok FEV₁ sebesar 42 % prediksi dan rasio FEV₁/FVC sebesar 75,3 %. Hal tersebut dapat dilihat pada gambar 13.

IV.2. ANALISIS REGRESI

Untuk mengetahui adanya hubungan korelasi antara variabel kadar IgE total dengan variabel uji faal paru (FEV₁ , FEV₁/FVC) dan antara variabel kadar eosinofil absolut dengan variabel uji faal paru (FEV₁ , FEV₁/FVC) dilakukan analisis regresi menurut Pearson.

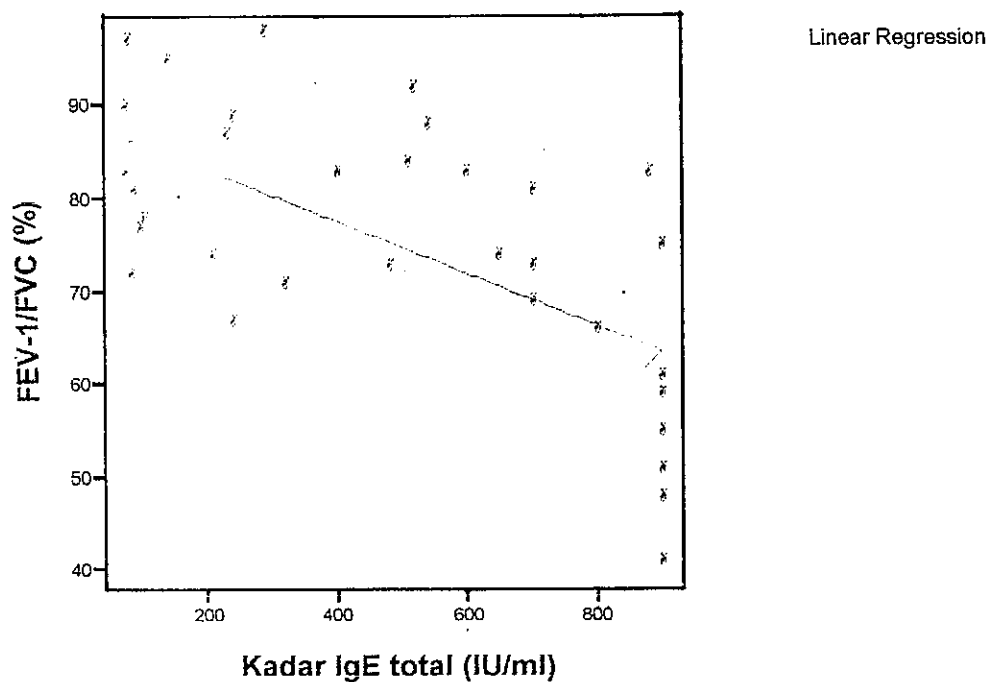
IV.2.1. Hubungan antara kadar IgE total dengan FEV₁ % prediksi :



Gambar 14. Analisis regresi linier antara kadar IgE total dengan FEV₁% prediksi pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi ($r = 0,631$; $p < 0,0001$).

Dari analisis regresi linear menurut Pearson didapatkan hubungan negatif yang bermakna antara kadar IgE total dengan FEV₁ % prediksi, yaitu semakin tinggi kadar IgE total maka semakin rendah FEV₁ % prediksi.

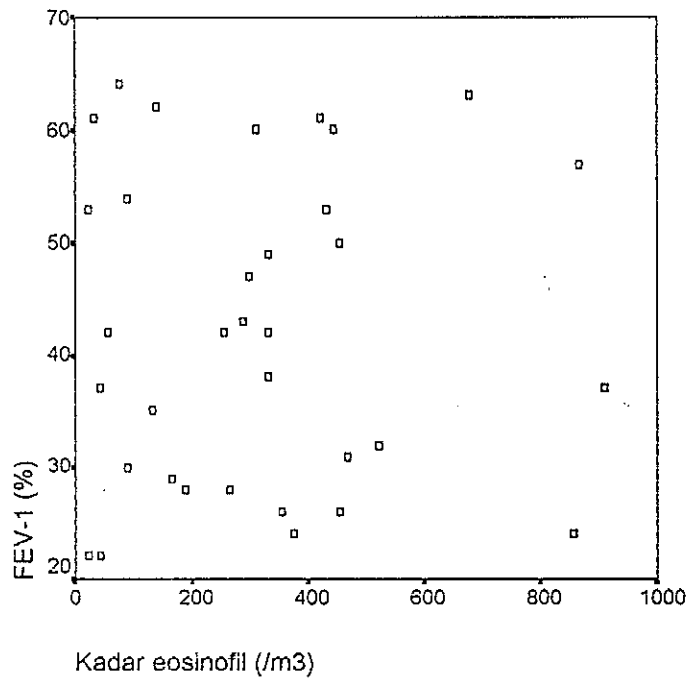
IV.2.2. Hubungan antara kadar IgE total dengan rasio FEV₁ / FVC % :



Gambar 15. Analisis regresi linier antara kadar IgE total dengan rasio FEV₁ / FVC % pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi ($r = 0,393$; $p < 0,0001$)

Dari analisis regresi linear menurut Pearson didapatkan hubungan negatif yang bermakna antara kadar IgE total dengan rasio FEV₁ / FVC % , yaitu semakin tinggi kadar IgE total maka semakin rendah rasio FEV₁/FVC %.

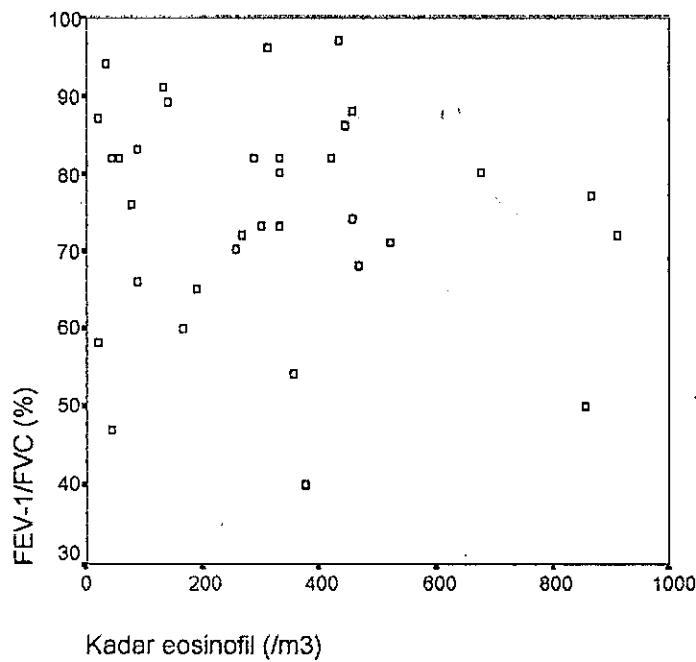
IV.2.3. Hubungan antara kadar eosinofil absolut dengan FEV1 % prediksi :



Gambar 16. Scatter plot hubungan antara kadar eosinofil absolut dengan FEV1 % prediksi pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi ($r = 0,001$; $p = 0,879$)

Dari analisis regresi linear menurut Pearson tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar eosinofil absolut dengan FEV1 % prediksi.

IV.2.4. Hubungan antara kadar eosinofil absolut dengan rasio FEV₁ / FVC % :



Gambar 17. Scatter plot hubungan antara kadar eosinofil absolut dengan rasio FEV₁/FVC % pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi. (r = 0,012 ; p = 0,536)

Dari analisis regresi linear menurut Pearson tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar eosinofil absolut dengan rasio FEV₁ / FVC % .

BAB V

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian observasional analitik yang bersifat *cross sectional* berupa ciri-ciri karakteristik , pemeriksaan kadar IgE total dan kadar eosinofil absolut darah serta uji faal paru pada penderita eksaserbasi asma bronkial yang datang di instalasi rawat jalan dan instalasi gawat darurat bagian penyakit dalam Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang selama 4 bulan (periode 1 September – 31 Desember tahun 2002). Subyek yang diteliti sebanyak 40 orang penderita eksaserbasi asma bronkial atopi, yang dikeluarkan dari sampel 6 orang, sehingga jumlah sampel ada 34 orang.

V.1. ANALISIS BIVARIAT

Pada penelitian ini dilakukan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antara kadar IgE total dengan uji faal paru (FEV_1 , FEV_1/FVC), dan antara kadar eosinofil absolut darah perifer dengan uji faal paru (FEV_1 , FEV_1/FVC). Analisis hubungan dengan uji regresi linear menurut Pearson.

V.1.1. Hubungan antara kadar IgE total dengan uji faal paru

Pada penelitian ini didapatkan peningkatan kadar IgE total sejalan dengan semakin menurunnya uji faal paru pada penderita eksaserbasi asma bronkial. Dari analisis regresi linear didapatkan bahwa uji faal paru pada penderita eksaserbasi asma bronkial mempunyai hubungan negatif dengan kadar IgE total, yaitu dengan semakin tinggi kadar IgE total dalam darah penderita eksaserbasi asma bronkial maka semakin rendah nilai uji

faal paru penderita eksaserbasi asma bronkial (FEV₁ % prediksi : $r = 0,631$, $p < 0,0001$; rasio FEV₁ / FVC % : $r = 0,393$, $p < 0,0001$). Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Beeh dkk (2000) yang mendapatkan bahwa kadar IgE total pada penderita eksaserbasi asma bronkial berhubungan negatif dengan uji faal paru (FEV₁% prediksi : $r = 0,5$, $p < 0,001$; rasio FEV₁/FVC% : $r = 0,53$, $p < 0,001$).⁴⁶ Ernst dkk (1995) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa tingkat FEV₁ rata-rata pada penderita eksaserbasi asma bronkial menurun secara progresif seiring dengan meningkatnya kadar IgE total ($r = 0,425$, $p = 0,02$).⁶⁸ Kelly dkk (1990) dalam penelitiannya terhadap penderita asma bronkial menemukan adanya peningkatan kadar IgE total seiring dengan memberatnya derajat asma bronkial baik pada laki-laki maupun wanita.¹⁵ Peningkatan kadar IgE pada penderita asma bronkial yang dihubungkan dengan penurunan uji faal paru, menunjukkan bahwa bahwa IgE merupakan faktor risiko untuk penderita asma bronkial. Peningkatan kadar IgE total serum mungkin merupakan pencerminan suatu respon inflamasi yang mengakibatkan percepatan penurunan fungsi paru.⁶⁹ Proses inflamasi pada asma bronkial melibatkan beberapa sel yang mengakibatkan terlepasnya bermacam-macam mediator yang dapat mengaktivasi sel target di saluran napas dan berakibat bronkokonstriksi, kebocoran mikrovaskuler dan edema, hipersekresi mukus dan stimulasi refleks-refleks saraf.⁷⁰ IgE spesifik yang disintesis oleh sel B secara kompetitif juga menghambat pembentukan Th1. Sekali tersensitisasi maka pajanan ulang oleh alergen yang sama akan meningkatkan produksi IgE spesifik tersebut yang akan berikatan dengan reseptor-reseptor spesifik pada sel mast dan juga pada sel-sel lain yang mempunyai reseptor IgE dengan afinitas yang lebih rendah, seperti eosinofil, makrofag dan platelet.^{1,18}

V.1.2. Hubungan antara kadar eosinofil absolut dengan uji faal paru

Pada penelitian ini, tidak didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara kadar eosinofil absolut dalam darah perifer penderita eksaserbasi asma bronkial dengan uji faal paru (FEV₁% prediksi : $r = 0,001$, $p = 0,879$; rasio FEV₁/FVC% : $r = 0,012$, $p = 0,536$). Hal ini mungkin disebabkan oleh karena dua hal; *Pertama* : sebagian penderita (9 orang) telah menggunakan steroid baik secara inhalasi maupun secara oral di rumah, yang menyebabkan terdapatnya nilai-nilai ekstrim jumlah eosinofil absolut darah tepi. Inhalasi steroid menyebabkan menurunnya jumlah eosinofil hipodens dan kadar ECP pada sirkulasi perifer, efek ini mungkin melalui penghambatan produksi sitokin oleh limfosit T.^{71,72} Efek terapi prednison (0,5 mg/KgBB/hari) selama 6 hari berturut-turut menyebabkan penurunan yang bermakna jumlah eosinofil dalam darah pada penderita asma bronkial.⁷³ Penelitian secara *invivo* menunjukkan bahwa pemberian steroid poten dosis tunggal menyebabkan penurunan jumlah eosinofil darah tepi. Penurunan terjadi dalam beberapa jam, mencapai nilai terendah dalam waktu 4-8 jam, umumnya kurang dari 20% dari nilai awal. Pemberian steroid berkepanjangan tidak selalu menyebabkan eosinopeni, tetapi mekanismenya tidak seluruhnya diketahui, barangkali bersifat multi faktor.⁷⁴ Hal inilah yang mungkin menjadi penyebab terdapatnya nilai-nilai ekstrim pada jumlah eosinofil darah perifer pada penderita eksaserbasi asma bronkial. Nilai-nilai ekstrim ini pulalah yang akhirnya menyebabkan nilai deviasi standar juga menjadi sangat besar. *Kedua* : Jarak waktu dari mulai terjadinya serangan sampai saat pemeriksaan dan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar eosinofil darah perifer. Penurunan eosinofil darah perifer ini berhubungan erat dengan terjadinya reaksi lambat asma bronkial yang nyata pada saat 3 jam dan 24 jam setelah inhalasi alergen. Cookson dkk (1989)

menemukan bahwa terjadi penurunan relatif jumlah eosinofil darah tepi 9 jam setelah inhalasi alergen pada penderita asma bronkial. Peningkatan sekunder jumlah eosinofil darah perifer terlihat pada saat 24 jam dan dipertahankan sampai 48 jam setelah inhalasi alergen. Dalam waktu 48 jam setelah inhalasi alergen, di saat jumlah eosinofil darah perifer meningkat mencapai puncaknya, reaktivitas bronkus mulai kembali mendekati normal. Penurunan jumlah eosinofil darah perifer ini mungkin merupakan refleksi penarikan (*recruitment*) eosinofil dari darah ke dalam paru. Ada atau tidaknya penarikan eosinofil ke dalam paru mungkin menjadi faktor penentu yang penting apakah individu atopi akan berkembang atau tidak menjadi reaksi lambat asma bronkial bila diinhalasi dengan alergen. Hasil pengamatan ini menyokong pendapat bahwa penarikan eosinofil ke dalam paru barangkali penting bagi penderita asma bronkial atopi.⁷⁵

V.2. ANALISIS KUALITATIF UNIVARIAT

Pada penelitian ini dipakai analisis kualitatif univariat untuk mengetahui ciri-ciri karakteristik penderita eksaserbasi asma bronkial atopi yang datang di instalasi rawat jalan dan instalasi gawat darurat bagian penyakit dalam Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang.

V2.1. Jenis kelamin

Pada penelitian ini didapatkan perempuan lebih sering daripada laki-laki, yaitu laki-laki 35,3% dan perempuan 64,7% (1:1,6). Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Lukmasono (2000) yang mendapatkan bahwa penderita asma bronkial pada perempuan lebih sering daripada laki-laki (perempuan 68% dan laki-laki 32%).¹⁹ Peat

dkk (1999) dalam penelitiannya mendapatkan prevalensi asma bronkial pada orang dewasa di Australia lebih banyak pada perempuan dibanding laki-laki.⁷⁶ Lazarus (1999) menyebutkan bahwa jenis kelamin berpengaruh terhadap keparahan asma bronkial, dikatakan bahwa wanita mempunyai risiko terkena asma bronkial lebih berat 2,67 kali, sehingga dari penderita asma bronkial yang dirawat di Unit Perawatan Intensif di Australia 82% adalah wanita.⁷⁷

V.2.2. Faktor pencetus

Pada penelitian ini faktor pencetus utama tersering adalah infeksi saluran pernapasan atas, sebanyak 24 orang (70%). Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Dahlan (2000) yang menjumpai infeksi saluran napas pada penderita asma bronkial sebanyak 106 orang (68,62%).⁷⁸ Johnston dkk (1996) dalam penelitiannya menunjukkan terdapat korelasi yang erat antara infeksi saluran pernapasan atas dengan kunjungan kasus eksaserbasi asma ke rumah sakit.⁵² Abramson M dkk (1994) menemukan adanya hubungan yang kuat antara infeksi saluran napas atas yang disebabkan oleh virus dengan penderita asma yang dirawat ruang gawat darurat.⁵⁰

V.2.3. Kadar IgE total darah

Pada penelitian ini rerata kadar IgE total pada perempuan sebesar 438,4 IU/ml, ini lebih rendah daripada rerata kadar IgE total pada laki-laki, sebesar 516,9 IU/ml. Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Abdullah dkk (1987) di Arab Saudi mendapatkan bahwa rerata kadar IgE total pada perempuan penderita asma bronkial sebesar 182 kU/L, lebih rendah dibanding rerata kadar IgE total pada laki-laki penderita asma bronkial,

sebesar 577 kU/L.⁴⁸ Kerkhof dkk (1996) dalam penelitiannya terhadap 2496 populasi usia antara 20 – 70 tahun di Belanda menemukan bahwa laki-laki secara substansi mempunyai kadar IgE total lebih tinggi daripada wanita. Pada penelitian tersebut juga didapatkan hasil bahwa semakin tua usia seseorang semakin rendah kadar IgE total.⁷⁹

V.2.4. Merokok

Pada penelitian ini uji faal paru pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi yang perokok cenderung lebih rendah dibanding dengan penderita eksaserbasi asma bronkial atopi yang bukan perokok (FEV₁ : 37 % prediksi dan FEV₁/FVC : 72,3 % dibanding FEV₁ : 42,8 % prediksi dan FEV₁/FVC : 75,3 %). Penurunan FEV₁ dipercepat pada perokok dengan riwayat atopi. Merokok menyebabkan peningkatan permeabilitas epitel bronkial yang mungkin meningkatkan masuknya antigen-antigen ke jaringan limfoid subepitelial.⁶⁹

V.3. KETERBATASAN PENELITIAN

- Karena keterbatasan waktu, sarana, dan dana, sehingga dengan jumlah sampel yang terbatas kurang bisa mendapatkan hasil analisis data yang diharapkan, untuk itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

VI.1. Kesimpulan

1. Rerata kadar IgE dan kadar eosinofil absolut pada perempuan cenderung lebih rendah dibanding laki-laki. Kadar IgE total cenderung mengalami penurunan seiring dengan bertambahnya usia. Pada uji faal paru tampak kecenderungan perempuan lebih baik dibanding laki-laki.
2. Didapatkan hubungan negatif yang bermakna antara kadar IgE total dengan uji faal paru pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi, dimana semakin tinggi kadar IgE total dalam darah semakin rendah uji faal paru.
3. Tidak didapatkan hubungan antara kadar eosinofil absolut dalam darah perifer dengan uji faal paru pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi.

VI.2. Saran

1. Menurut statistik didapatkan hubungan negatif yang bermakna antara kadar IgE total dalam darah dengan uji faal paru (FEV₁ , FEV₁/FVC) pada penderita eksaserbasi asma bronkial atopi, tetapi untuk dapat dipakai sebagai alat prediksi perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar.
2. Imunoterapi perlu dipertimbangkan untuk penderita asma bronkial atopi sebagai tindakan pencegahan supaya tidak jatuh ke dalam derajat eksaserbasi asma bronkial yang lebih berat.

KEPUSTAKAAN

1. Surjanto E. Diagnosis dan penatalaksanaan asma. Dalam : Konperensi kerja VIII perhimpunan dokter paru Indonesia. Jakarta : The Indonesian Association of Pulmonologists, 1998 ; 1-23
2. Sears MR. Epidemiological trends in asthma bronchial. In : Kaliner MA, Barnes PJ, Pearson CGA, eds. Asthma, its pathology and treatment. New York : Marcel Dekker, 1991 ; 136-58
3. Gergen PJ, Turkeltaub PC, The association of allergen skin test reactivity and respiratory disease among white in the US population, Arch Intern Med 1991 ;151: 487-508
4. Budiarmo R. Survei kesehatan rumah tangga 1986. Badan Litbang Kesehatan DepKes RI. Jakarta, 1986 ; 1-30
5. Badan Litbang Kesehatan DepKes RI. Survei kesehatan rumah tangga 1992. Jakarta ,1992 ; 1-28
6. Platts-Mills TAE, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse Rc, Chapman MD. Indoor allergen and asthma : Report of the third international workshop. J Allergy Clin. Immunol. 2000; S2:1-14
7. Holgate ST, Church MK. Asthma-pathofisiologi. In: Holgate ST, Church MK, eds. Allergy. New York : Raven Press Ltd, 1993 ; 13-54
8. Hadisubroto, Reviono. Penatalaksanaan eksaserbasi asma. Dalam : Makalah lengkap temu ilmiah respirologi 2003. Respirologi dalam paradigma baru. Bagian/SMF Paru FK Universitas Sebelas Maret. RSUD Dr. Moewardi. Surakarta, 2003 ; 1-14
9. National Institute of Health. National Heart Lung Blood Institute. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHBLI/WHO workshop report, 1995 ;70-112
10. Mahdi D. Penatalaksanaan penyakit alergi. Surabaya : Airlangga University Press, 1993 ; 1-52
11. Soewarta D. Patogenesis asma. Dalam : Editor : Hadiarto M, FaisalY, Dianiaty KSS. Asma. Patogenesis, diagnosis dan penatalaksanaan. Jakarta: Farmacia & UpJohn, 1995 ; 1-21
12. Wittig H, Belloitj, Fillipi I, Royal G. Age related immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 1980; 166 : 305-13
13. Sunyer J, Anto JM, Castellsague J, Soriano JB, Roca J. Total serum IgE with asthma independently of IgE levels. The Spanish group of European Study of Asthma, Eur Respir J. 1996; 9:1880-4
14. Winarto S. Kadar IgE dan beberapa aspek rinitis alergi di RS DR Kariadi / FK Undip , Semarang ; 1982 : 1-16
15. Kelly. Atopi in subject with asthma followed to the age of 28 years, J Allergy Clin Immunol. 1990; 85 :548-72
16. Greenberger. Asthma. In : Peterson R, Gramer LC, Greenberger PA, eds. Allergic disease diagnosis and management, 5th ed. Philadelphia : Lippincott-Raven , 1997 ; 467-505

17. Basquet J. In vivo methods to study of allergy: skin tests, techniques, and interpretation, In : Middleton E, Ellis EF, Adkinson NF, Yungiger JW, eds. Allergy, principles and practice. St. Louis : The CV Mosby Company, 1988 ; 419-45
18. Rosario NA, Viela MM D. Quantitative skin prick test and serum IgE antibodies in atopic asthmatics (Abstr). *J Investig Allergy Clin Immunol.* 1997; 7: 1- 40.
19. Lumaksono T. Hubungan intensitas tes tusuk kulit alergen hirup dan IgE total dengan derajat keparahan asma bronkial atopi. Surabaya. Universitas Airlangga, 2000. 72 pp. Tesis
20. Kerkhof M, Droste JHJ, De Monchy JGR, Schouten JP, Rijken B. Distribution of total serum IgE and spesific IgE to common aeroallergen by sex and age, and their relationship to each other in random sample of the dutch general population aged 20-70. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 51-70
21. Khadadah M et all. The association of skin test reactivity, total serum IgE levels, and peripheral blood eosinophilia with asthma in Kuwait, *J Asthma* 2000 ; 37:481-8
22. Emad AK, Omer SA. Do eosinophil counts correlate differently with asthma severity by symptoms versus peak flow rate. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;83;1-5
23. Peebles RS, Liu MC, Adkinson NF, Lichtenstein LM, Hamilton RG. Ragweed-specific antibodies in bronchoalveolar lavage fluids and serum before and after segmental lung challenge : IgE and IgA associated with eosinophil degranulation. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101(2 Pt 1): 265-73
24. Robinson DS, Durham SR. Mechanism in asthma. *Medicine International*, 1995 ; 9 : 265-9
25. Roitt I, Brostoff J, Male D. Hypersensitivity – type I. *Immunology* 4th Ed. Barcelona : Mosby, 1996 ;22 :1-31
26. Terr AI. Mechanism of hypersensitivity In : Stites DP, Terr AI, Parslow TG, eds. *Medical Immunology*, 9th Ed. Stamford : Eppleton and Lange, 1997 ; 376-435
27. Kabat. Konsep baru imunopatogenesis asma bronkial dan penatalaksanaannya, Dalam : Perkembangan alergi di tahun 2000, Surabaya, 19 September 1998 : 12-48
28. McFadden E R. Asthma. In : Kurt JI, Raymond DA, Eugene B, Robert GP, Jean DW, eds. *Harrison's principles of internal medicine*, vol.2, 14th ed. New York : Mc Graw-Hill Companies, Inc. 1998 ; 1419 – 25
29. Booth. Diagnosis of immediate hypersensitivity. In: Peterson R, Grammer LC, Greenberger, eds. *Allergy disease diagnosis and management*, 5th Ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997 ; 167-227
30. Baigelman W, Chodosh S, Pizzuto D, Cupples LA. Sputum and blood eosinophil during corticosteroid treatment of acute exacerbation of asthma. *Am J Med* 1983; 75:929
31. Kay AB. Asthma and inflamation. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 893-905
32. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW. Mucosal inflamation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 434-57
33. Reed CE. What I would like to learn about pathogenesis of asthma. *Ann Allergy* 1989; 63: 556-65
34. Venge P, Hanson L. The eosinophils and asthma. In : Kaliner MA, Barnes PJ. Pearson CG, eds. *Asthma. Its pathology and treatment.* New York: Marcel Decker Inc., 1991: 477-502

35. Dahl R, Venge P, Fredens K. Eosinophils. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, eds. *Asthma. Basic mechanisms and clinical management*. London : Academic Press, 1992: 111-24
36. Frew AJ. Eosinophils and T-lymphocytes in late phase allergic reaction. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:533-9
37. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:599
38. Naylor B. The shedding of the mucosa of the bronchial tree in asthma. *Thorax* 1962;17:69
39. Ayars GH, Altman LC, Gleich GJ, Loegering DA, Baker CB. Eosinophil and eosinophil granule-mediated pneumocyte injury. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:595
40. Motojima S. Tissue damage due to eosinophils in allergic reaction and parasite infections In : Makino S, Fukuda T, eds. *Eosinophils. Biological and clinical aspect*. Tokyo: CRC Press, 1993;75-93
41. Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleich GJ, Collins JV, Kay AB. Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:62-9
42. Frigas E, Gleich GJ. The Eosinophil and the pathology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:527-37.
43. Laitinen LA, Laitinen A, Heino M, Haahtela J. Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled corticosteroid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143: 427-7
44. Lombardi C, Passalacqua G, Ciprandi G, Scordamaglia A, Canonica G. Relationship between degree of nonspecific hyperresponsiveness the number of positive skin tests in asthmatics. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000 ; 55:181-4
45. Norman E, Rosenhall L, Nystrom L, Jonsson E, Stjerberg N. Prevalence of positive skin prick tests, allergic asthma, and rhinoconjunctivitis in teenagers in northern Sweden, *Allergy* 1994 ;49:808-15
46. Beeh KM, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals, *Eur Respir J* 2000 ;16:609-14
47. Olsen OF. Skin prick testes with allergens in general practice, *Ugeskr Laeger* 1996 ;158:6771-4
48. Abdullah AK, el-Hazmi MA, Uz-Zaman A, al-Nozha M, Lambourne A, Serum IgE levels in adults with asthma, *J Asthma* 1987;24: 207-13
49. Corsico R, et all, An epidemiological survey on the allergological importance of some emerging pollens in Italy, *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000 ; 10:155-61
50. Abramson M, Pearson L, Kutin J, Czarny D, Dziukas I, Bowes G. Allergies, upper respiratory tract infections, and asthma, *J Asthma* 1994;31:367-74
51. Rahmatullah P. Asma bronkial. Buku ajar ilmu penyakit paru. Semarang : Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP, 1993 : 70
52. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. The relation between upper respiratory infections and hospital admission for asthma: A Timetrend analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154:654-60

UPT-POSTAK-UNDIP

53. Siroux V, Pin I, Oryszczyn M.P, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study, *Eur Respir J* 2000; 15: 470-477
54. Huss K, Naumann PL, Mason PJ, Nanda JP, Huss RW, Smith CM, Hamilton RG. Asthma severity, atopic status, allergen exposure and quality of life in elderly person, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001 ; 86: 524-30
55. National Heart Lung Blood Institute, International consensus report on diagnosis and treatment of asthma, *Eur Respir J* 1992;5:602
56. Amin M. Tes faal paru (indikasi, metode, dan interpretasi). Simposium dan kursus penyakit paru obstruktif menahun. Surabaya : Universitas Airlangga, 1991; 199
57. Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Serum eosinophil cationic protein as a marker of eosinophilic inflammation in asthma. *Clin Exp Alergy*, February 1, 1998; 28: 233-40
58. Motojima S, Tateishi, Koseki T, Makino S, Fukuda T. Serum levels of eosinophil cationic protein and IL-5 in patients with asthma without systemic corticosteroids. *Int Arch Allergy Immunol*, 1997; 114 : 55-9
59. Enright PL, Hyatt RE. Office spirometry a practical guide to the selection and use of spirometers. Philadelphia : Lea and Febiger, 1987 ; 73-86
60. Levitzky MG. Alveolar ventilation. In : *Pulmonary physiology*, 5th ed. New York McGraw-Hill, 1999; 55-83
61. Ruppel G. Manual of pulmonary function testing. 2nd ed. Philadelphia : Lea-Febiger, 1979 : 104-10
62. American Thoracic Society. Standardization of spirometry 1994 update. *Am J Respir Care Med* 1995; 152:1107-36
63. Nunn JF, Lumb AB. Elastic forces and lung volumes. In : *Nunn's applied respiratory physiology*, 5th ed. Oxford : Butterworth Heinemann, 2000: 37-56
64. Gold WM. Pulmonary function test. In : Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*, 2nd ed. Philadelphia : WB Saunders Co., 1994 ; 798-857
65. Moeliawan H. Imunoterapi pada asma bronkial di tahun 2002 dan di era mendatang. Dalam : Editor : Benjamin PM, Adji W, Muhammad A, Djanggan S, Taib S, Kabat, Manase LUE, Abiyoso, Riyatno, Tahan PH. *Pertemuan Ilmiah Paru Milenium 2002*. Surabaya: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2002 ;WS-2b: 1-12
66. Peter SC. The consideration of immunotherapy in the treatment of allergic asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 2000;105:2
67. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma?: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-74
68. Ernst O, Per B, Geir EE, Said E, Amund G. Serum house-dust-mite antibody smd reduced FEV1 in adults of norwegian community. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1158-63
69. Tracey M, Villar A, Dow L, Coggon D, Lampe FC, Holgate ST. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 656-62
70. Supartini I N, Santoso DI, Kardjito T. Konsep baru patogenesis asma bronkial. *Paru*, 1995; 15: 156-62
71. Barnes PJ. Effect of corticosteroid on airway hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis*, 1990; 141 : S70-6

72. Barnes PJ. Mechanisms of action of glucocorticoids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 154: 521-7
73. Claman DM, Boushey HA, Liu J, Wong H, Fahy JV. Analysis of induced sputum to examine the effects of prednisone on airway inflammation in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 861-9
74. Schleimer RP, Bochner BS. The effect of glucocorticoids on human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*, 1994; 94: 1202-13
75. Cookson WOCM, Craddock CF, Benson MK, Durham SR. Falls in peripheral eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*, 1989; 139:458-62
76. Peat JK, Li J. Reversing the trend : reducing the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 103:1
77. Lazzarus SC. Severe asthma. American Lung Association/American Thoracic Society International Conference. 1999 ; 201-47
78. Dahlan Z. Berbagai faktor predisposisi pada asma. Bandung : Bagian Ilmu Penyakit Dalam-Subunit Pulmonologi. Fakultas Kedokteran Unpad/RS Hasan Sadikin, 2000 : 11.(laporan pendahuluan).
79. Kerkhof M, Droste JHJ, De Monchy JGR, Schouten JP, Rijcken B. Distribution of total serum IgE and spesific IgE to common aeroallergen by sex and age, and their relationship to each other in random sample of the dutch general population aged 20-70. *J Allergy Clin Immunol*, 1996 ; 51 : 70